



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110869357 A

(43)申请公布日 2020.03.06

(21)申请号 201880034309.9

(22)申请日 2018.05.24

(30)优先权数据

62/511,159 2017.05.25 US

62/625,902 2018.02.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.11.25

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/034473 2018.05.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/218071 EN 2018.11.29

(71)申请人 亚瑞克西斯制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 李连升 冯军 吴涛 刘源 王伟

任平达 刘毅

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 403/14(2006.01)

A61K 31/517(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

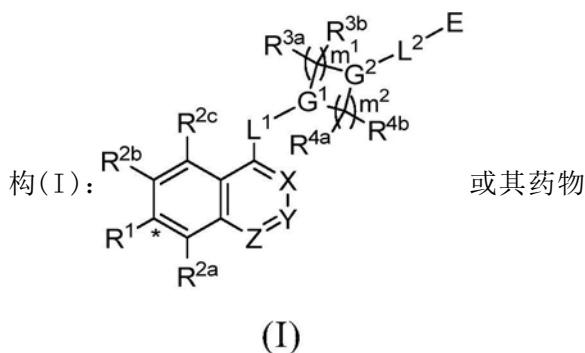
权利要求书9页 说明书65页

(54)发明名称

化合物及其用于治疗癌症的使用方法

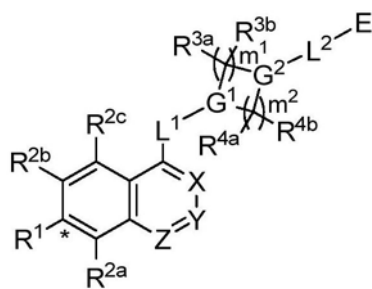
(57)摘要

本申请提供具有作为G12C突变KRAS蛋白的抑制剂的活性的化合物。所述化合物具有以下结



可接受的盐、立体异构体、同位素形式或前药,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 L^1 、 L^2 、E、X、Y、Z、 m^1 和 m^2 如本文所定义。还提供了与此类化合物的制备和应用相关的方法、包含此类化合物的药物组合物以及调节G12C突变KRAS蛋白的活性以治疗诸如癌症的病症的方法。

1. 化合物, 具有以下结构 (I):



(I)

或其药物可接受的盐、同位素形式、立体异构体或前药, 其中:

G^1 和 G^2 各自独立地为N或CH;

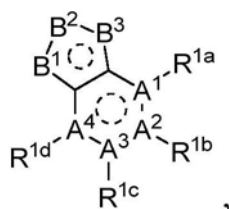
L^1 为键或 $-NR^5-$;

L^2 为键或亚烃基;

X、Y和Z独立地为N或 CR' ;

R' 在每次出现时独立地为氨基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基; C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、烷氧基、胺基烷基、胺基烷基氧基、胺基炔基、烷氧基烷基、烷氧基炔基、烷基羰基胺基、胺基烷基羰基胺基、胺基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基; $-NR^aR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基磷酰基、 C_1 - C_6 烷基磷酰基胺基、杂芳基烷基氧基或杂芳基烷基胺基, 其中 R^a 为H或 C_1 - C_6 烷基, 并且 R^b 为 C_1 - C_6 烷基; 条件是当X和Z均为N时, R' 为H或-CN;

R^1 具有以下结构:



其中:

每个  表示芳族环;

A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地为C或N;

B^1 为N、NH、 $C(=O)$ 、 CR^{1e} 或 $NR^{1e'}$;

B^2 为N、NH、 $C(=O)$ 、 CR^{1f} 或 $NR^{1f'}$;

B^3 为N、NH、 $C(=O)$ 、 CR^{1g} 或 $NR^{1g'}$;

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的一个为与标记有*的碳的共价键, 并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基胺基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基; 环烷基、杂环基、胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基;

R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基胺基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基胺基、环烷基胺基、烷基羰基胺基、杂环基、胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基

羰基烃基或胺基羰基;以及

$R^{1e'}$ 、 $R^{1f'}$ 和 $R^{1g'}$ 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、环烷基烃基、杂环基或杂环基烃基;

条件是当 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的每一个为C, B^1 为NH, B^2 为N,并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的一个为甲基时,则 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的其余部分中的至少一个不是H,并且条件是 B^1 、 B^2 和 B^3 中的至少一个为N或NH;

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷基胺基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基;环烷基、环烷基烃基、杂环基、杂环基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烃基、羧烷基、胺基羰基烃基、胺基羰基、杂芳基或芳基;

R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烃基、 C_1 - C_6 羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基;或者 R^{3a} 和 R^{3b} 连接以形成氧代、碳环或杂环;或者 R^{3a} 为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烃基、 C_1 - C_6 羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基,并且 R^{3b} 与 R^{4b} 连接以形成碳环或杂环;

R^{4a} 和 R^{4b} 在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烃基、 C_1 - C_6 羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基;或者 R^{4a} 和 R^{4b} 连接以形成氧代、碳环或杂环;或者 R^{4a} 为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烃基、 C_1 - C_6 羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基,并且 R^{4b} 与 R^{3b} 连接以形成碳环或杂环;

R^5 每次出现时独立地为H或 C_1 - C_6 烷基;

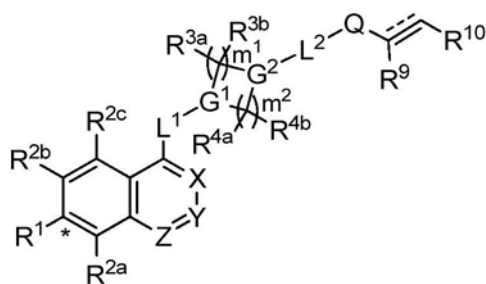
m^1 和 m^2 各自独立地为1、2或3;以及

E是能够与KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白的位置12处的半胱氨酸残基形成共价键的亲电部分,

其中烷基、炔基、烯基、亚烃基、芳基、芳基烃基、杂芳基、杂芳基烃基、环烷基、环烷基烃基、杂环基、杂环基烃基、烷基胺基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烃基、卤代烷氧基、杂环基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烃基、羧基烃基、胺基羰基、胺基羰基烃基以及碳环和杂环的每一次出现任选地被一个或多个取代基取代,除非另有指明,以及

条件是X、Y和Z中的至少一个为N,并且条件是当X和Z均为N并且 R^{1a} 或 R^{1b} 是与标记有*的碳的共价键时, CR^{1g} 不是H或卤素。

2.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构(I'a):



(I'a)

其中：

$\equiv$ 表示双键或三键；

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

R^8 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、 C_3-C_8 环烷基或杂环基烷基；

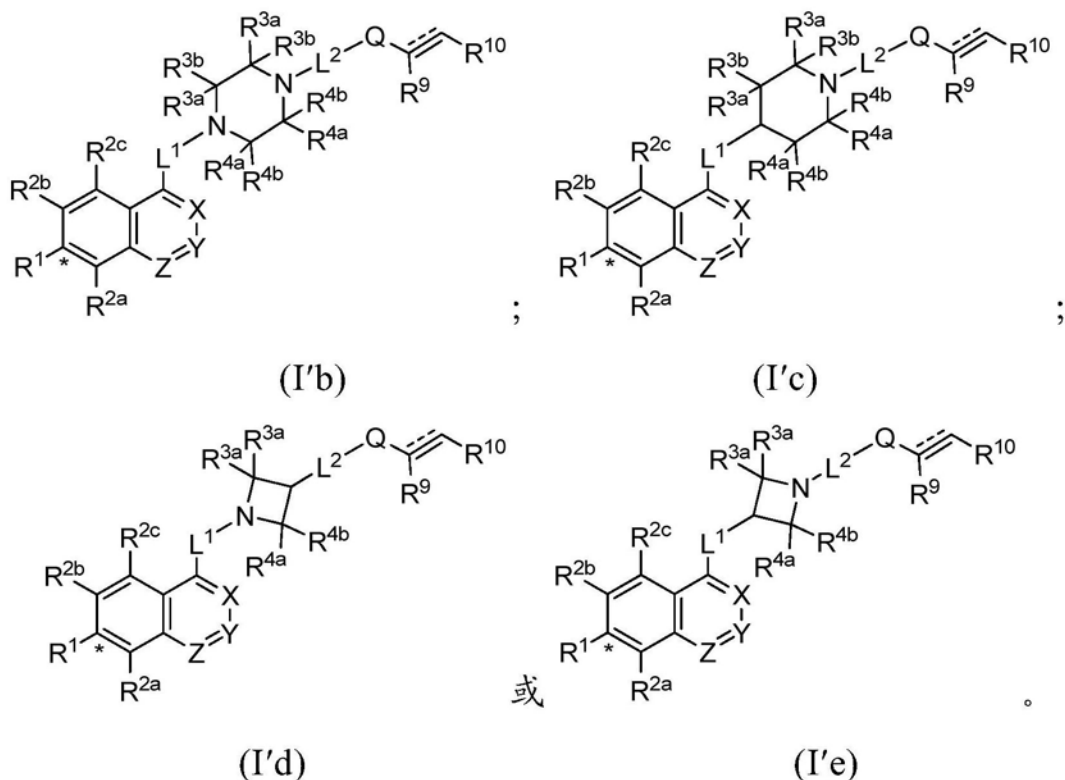
$R^{8'}$ 为H、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 C_1-C_6 烷基；

当 $\equiv$ 为双键时，则 R^9 和 R^{10} 各自独立地为H、卤素、氰基、羧基、 C_1-C_6 烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或羟基烷基，或者 R^9 和 R^{10} 连接以形成碳环、杂环或杂芳环；以及

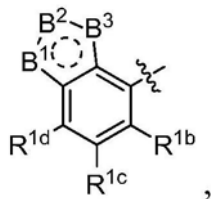
当 $\equiv$ 为三键时；则 R^9 不存在并且 R^{10} 为H、 C_1-C_6 烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羟基烷基，

其中烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、环烷基、杂环基烷基、烷氧基羰基、杂芳基以及碳环、杂环和杂芳环的每一次出现任选地被一个或多个取代基取代，除非另有说明。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)中的一个：



4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 具有以下结构:



条件是当 R^{1b} 为甲基时,则 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的至少一个不是H。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 B^1 为NH, B^2 为N并且 B^3 为 CR^{1g} 。

6. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 B^1 为NH, B^2 为 CR^{1f} 并且 B^3 为 CR^{1g} 。

7. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 B^1 为 CR^{1e} , B^2 为 CR^{1f} 并且 B^3 为NH。

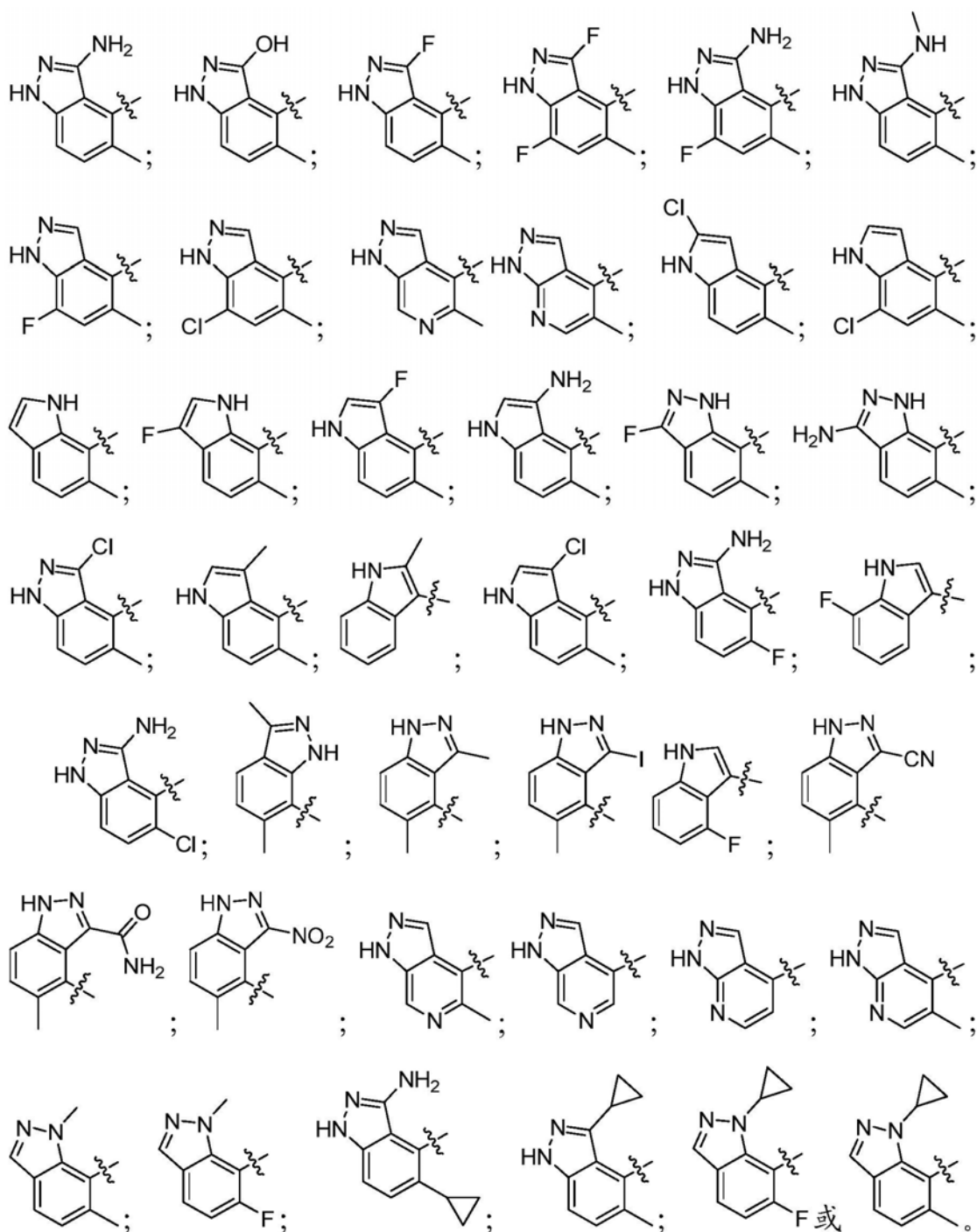
8. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 B^1 为 CR^{1e} , B^2 为N并且 B^3 为NH。

9. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 B^1 为N, B^2 为 CR^{1f} 并且 B^3 为NH。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分以及 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的每一个各自独立地为H、氨基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基胺基或环烃基。

11. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分以及 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的每一个各自独立地为H、氨基、氟、氯、羟基、甲基、甲基胺基或环丙基。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中 R^1 具有以下结构中的一个:



13. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物,其中R^{2c}为H。

14. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物,其中R^{2a}和R^{2b}各自独立地为卤素、卤代烷基、烷基或烷氧基。

15. 如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中R^{2a}为氟、氯或甲氧基。

16. 如权利要求1至14中任一项所述的化合物,其中R^{2b}为氯、氟或CF₃。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,其中R^{2a}为氟并且R^{2b}为氯。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中X为C-CN, Y为CH并且Z为N。

19. 如权利要求1至17中任一项所述的化合物,其中X为CH, Y为N并且Z为N。

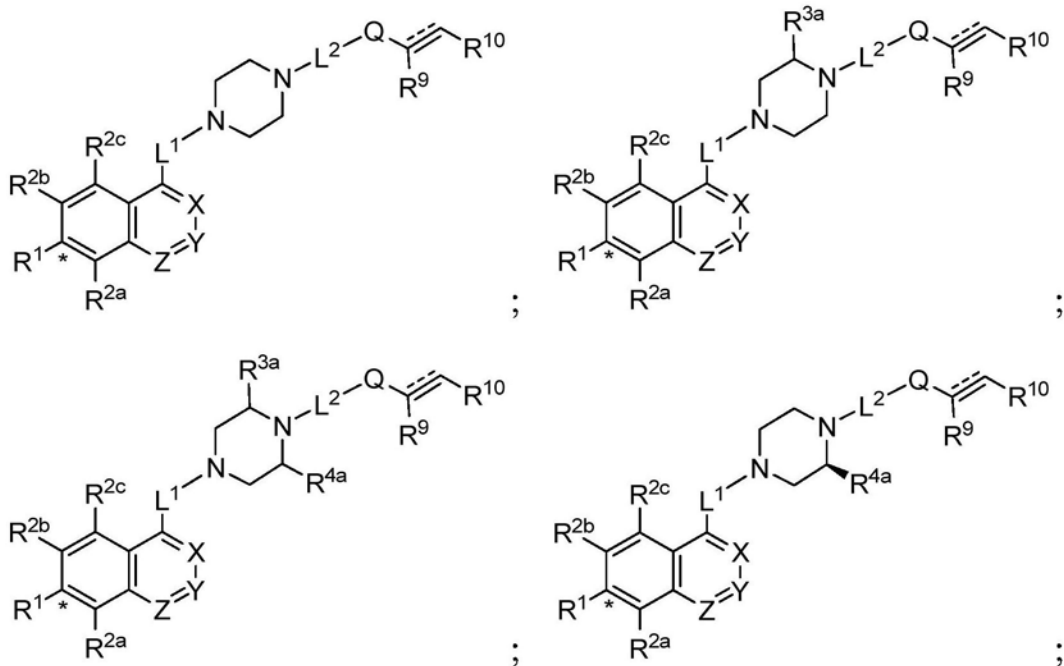
20. 如权利要求19所述的化合物,其中X为N, Y为CH并且Z为CH。

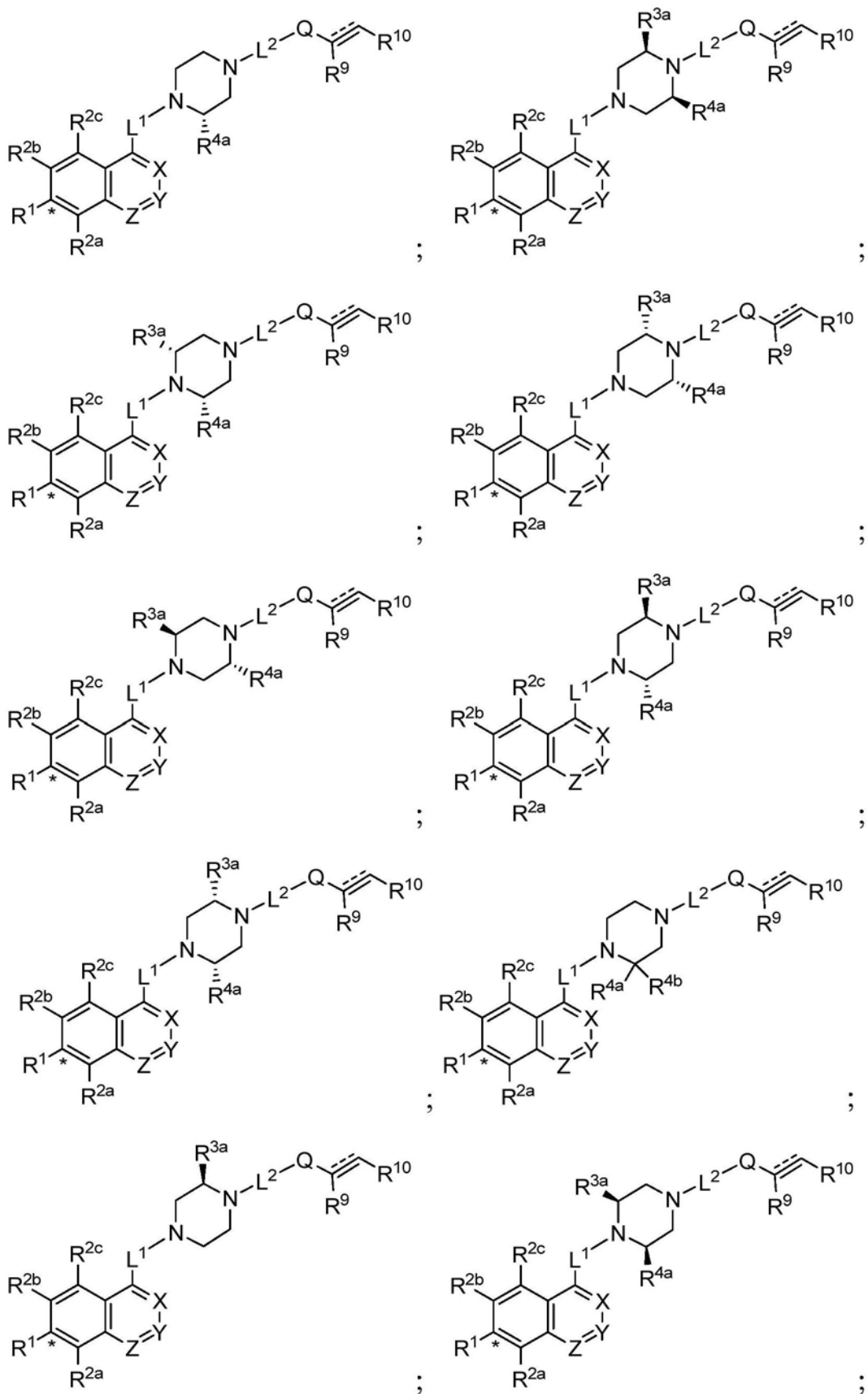
21. 如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 中的每一个在每次出现时为H。

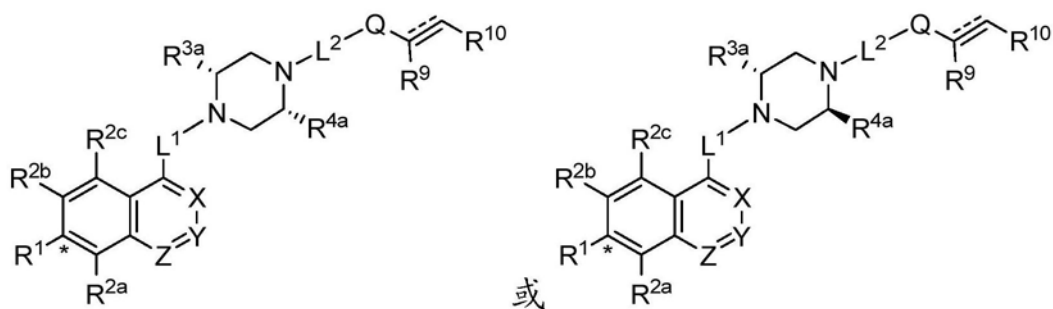
22. 如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 中的至少一个不是H。

23. 如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 中的至少两个不是H。

24. 如权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有以下结构中的一个:







其中 R^{3a} 和 R^{4a} 独立地为-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基。

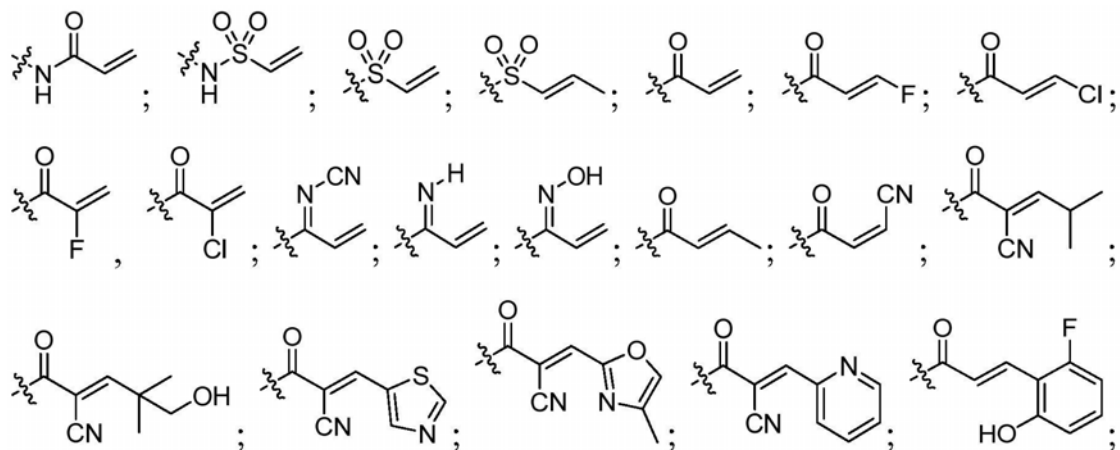
25. 如权利要求24所述的化合物, 其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 中的一个为C₁-C₆烷基。

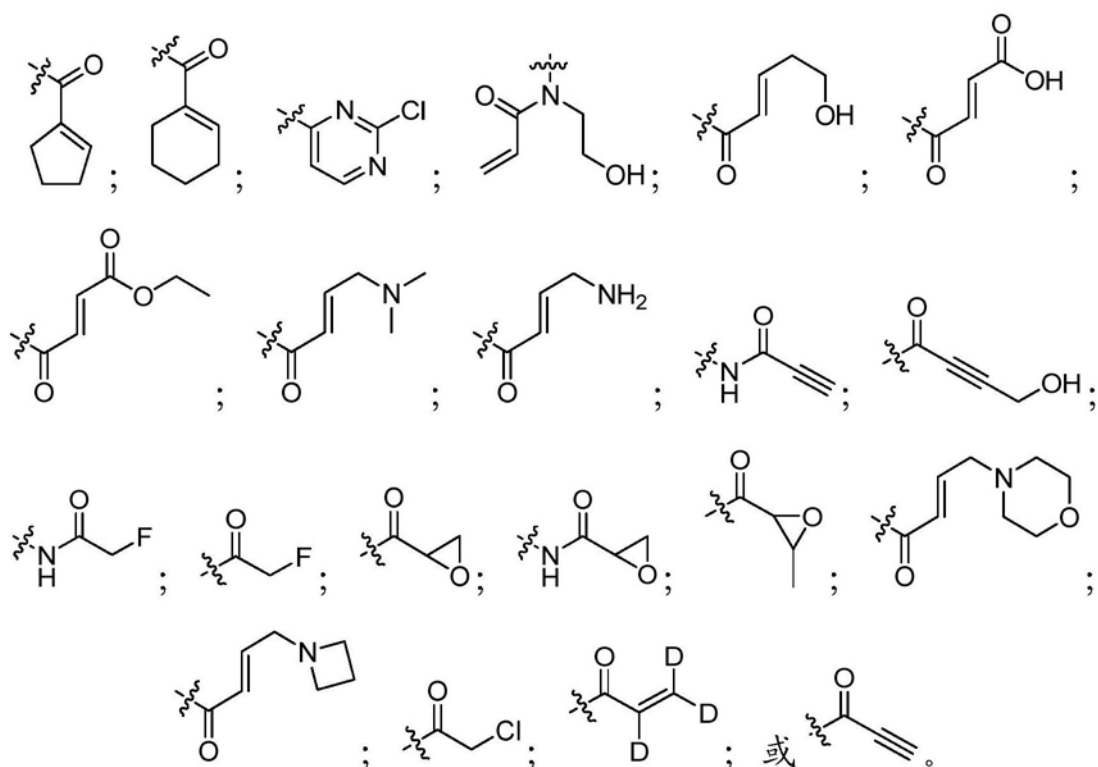
26. 如权利要求25所述的化合物, 其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 中的两个为C₁-C₆烷基。

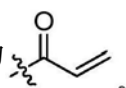
27. 如权利要求25或26所述的化合物, 其中C₁-C₆烷基为甲基。

28. 如权利要求2至27中任一项所述的化合物, 其中Q为-C(=O)-。

29. 如权利要求1至28中任一项所述的化合物, 其中E具有以下结构中的一个:





30. 如权利要求29所述的化合物,其中E为 .

31. 如权利要求1至30中任一项所述的化合物,其中L¹为键。

32. 如权利要求1至31中任一项所述的化合物,其中L²为键。

33. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自表1中的化合物。

34. 权利要求1至33中任一项所述的基本上纯化的阻转异构体。

35. 药物组合物,包含权利要求1至34中任一项所述的化合物和药物可接受的载体。

36. 用于治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求35所述的药物组合物。

37. 如权利要求36所述的方法,其中所述癌症通过KRAS G12C、HRAS G12C或NRAS G12C突变介导。

38. 如权利要求36所述的方法,其中所述癌症为血液癌、胰腺癌、MYH相关的息肉病、结肠直肠癌或肺癌。

39. 用于抑制肿瘤转移的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求35所述的药物组合物。

40. 权利要求35所述的药物组合物,其用于治疗有需要的受试者中的癌症的方法中。

41. 如权利要求40所述的药物组合物,其中所述癌症通过KRAS G12C、HRAS G12C或NRAS G12C突变介导。

42. 如权利要求40所述的药物组合物,其中所述癌症为血液癌、胰腺癌、MYH相关的息肉病、结肠直肠癌或肺癌。

化合物及其用于治疗癌症的使用方法

[0001] 背景

技术领域

[0002] 本发明的各实施方案通常涉及新的化合物及其制备方法以及作为治疗剂或预防剂(例如用于治疗癌症)的用途。

[0003] 相关技术的描述

[0004] RAS表示一群具有189个氨基酸的密切相关的单体球状蛋白(21kDa分子量),其与质膜相关并结合GDP或GTP。RAS充当分子开关。当RAS含有结合的GDP时,其处于静止或关闭位置且“无活性”。对细胞暴露于某些生长促进刺激物进行响应时,RAS被诱导以将其结合的GDP交换为GTP。在结合GTP的情况下,RAS被“打开”并能够与其它蛋白(其“下游靶标”)相互作用并活化所述蛋白。RAS蛋白本身具有极低的使GTP水解回GDP、由此使其本身变成关闭状态的固有能能力。关闭RAS需要称为GTP酶活化蛋白(GAP)的外源性蛋白,其与RAS相互作用且极大地加速GTP转化成GDP。RAS中影响其与GAP相互作用或使GTP转化回GDP的能力的任何突变将导致蛋白活化延长,且因此传导至细胞告诉其继续生长和分裂的信号延长。由于这些信号导致细胞生长和分裂,因此过度活化的RAS信号传导可最终导致癌症。

[0005] 在结构上,RAS蛋白包含负责RAS的酶促活性—鸟嘌呤核苷酸结合和水解(GTP酶反应)的G结构域。其还包含称为CAAX盒的C端延伸区,其可被转译后修饰并负责使该蛋白靶向膜。G结构域在尺寸上大约为21-25kDa并含有磷酸结合环(P-环)。P-环表示蛋白中结合核苷酸的囊袋,并且这是具有保守氨基酸残基的结构域的刚性部分,所述保守氨基酸残基为核苷酸结合和水解所必需的(甘氨酸12、苏氨酸26和赖氨酸16)。G结构域还含有所谓的开关I区(残基30-40)和开关II区(残基60-76),其均为蛋白的动态部分,由于该动态部分在静止和负载状态之间进行转换的能力而常常被表示为“弹簧加载”机制。主要相互作用为由苏氨酸-35和甘氨酸-60与GTP的 γ -磷酸所形成的氢键,其使开关I区和开关II区分别维持它们的活性构象。在水解GTP和释放磷酸盐之后,此两者松弛成无活性的GDP构象。

[0006] RAS亚家族中最值得注意的成员为HRAS、KRAS和NRAS,其主要牵涉许多类型的癌症。然而,存在许多其它成员,包括DIRAS1;DIRAS2;DIRAS3;ERAS;GEM;MRAS;NKIRAS1;NKIRAS2;NRAS;RALA;RALB;RAP1A;RAP1B;RAP2A;RAP2B;RAP2C;RASD1;RASD2;RASL10A;RASL10B;RASL11A;RASL11B;RASL12;REM1;REM2;RERG;RERGL;RRAD;RRAS和RRAS2。

[0007] RAS基因的三种主要的同种型(HRAS、NRAS或KRAS)中的任一个的突变为人类肿瘤形成中最常见的事件之一。发现所有的人类肿瘤中约30%的肿瘤在RAS基因中携有一些突变。值得注意的是,在25%-30%的肿瘤中检测到KRAS突变。相比之下,NRAS和HRAS家族成员中发生致癌突变的比率低得多(分别为8%和3%)。最常见的KRAS突变发现在P-环中的残基G12和G13处以及残基Q61处。

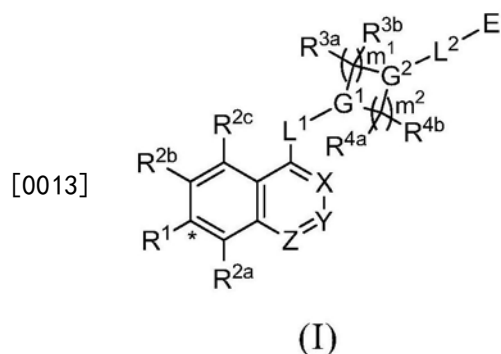
[0008] G12C为时常发生的KRAS基因突变(甘氨酸-12突变成半胱氨酸)。此突变已发现于约13%的癌症发生、约43%的肺癌发生和几乎100%的MYH相关性息肉病(家族性结肠癌综合征)。然而,用小分子靶向此基因是一个挑战。

[0009] 因此, 尽管已在这个领域中取得进展, 但在本领域中仍需要改进的治疗癌症的化合物和方法, 例如通过抑制KRAS、HRAS或NRAS来治疗癌症。本发明的实施方案满足此需要并提供其它相关优势。

[0010] 简要概述

[0011] 简而言之, 本发明的各实施方案提供了能够调节G12C突变KRAS、HRAS和/或NRAS蛋白的化合物, 包括其药物可接受的盐、同位素形式、立体异构体或前药。在一些情况中, 所述化合物充当能够与KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白的12位置处的半胱氨酸残基形成共价键的亲电体。还提供了使用此类化合物治疗诸如癌症的多种疾病或病况的方法。

[0012] 在一个实施方案中, 提供具有以下结构(I)的化合物:



[0014] 或其药物可接受的盐、立体异构体、同位素形式或前药, 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 L^1 、 L^2 、 E 、 X 、 Y 、 Z 、 m^1 和 m^2 如本文所定义。在各种其它实施方案中, 还提供包含一个或多个结构(I)的化合物和药物可接受的载体的药物组合物。

[0015] 在其它实施方案中, 本发明提供了用于治疗癌症的方法, 该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含任一个或多个结构(I)的化合物的药物组合物。

[0016] 其它所提供的方法包括用于调节KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白的活性的方法, 该方法包括使该KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白与任一个结构(I)的化合物反应。在其它实施方案中, 还提供用于抑制细胞群增殖的方法, 该方法包括使该细胞群与任一个结构(I)的化合物接触。

[0017] 在其它实施方案中, 本发明涉及用于治疗有需要的受试者的由KRAS、HRAS或NRAS G12C突变介导的病症的方法, 该方法包括:

[0018] 确定该受试者是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突变; 和

[0019] 如果确定该受试者具有该KRAS、HRAS或NRAS G12C突变, 则向该受试者施用治疗有效量的包含任一个或多个结构(I)的化合物的药物组合物。

[0020] 在另外更多实施方案中, 本发明涉及用于制备经标记的KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白的方法, 该方法包括使KRAS、HRAS或NRAS G12C突变体与结构(I)的化合物反应以产生该经标记的KRAS、HRAS或NRAS G12C蛋白。

[0021] 本发明的这些和其它方面将在参考以下详细描述后而显而易见。

[0022] 详述

[0023] 在以下描述中, 阐述某些具体细节以提供对本发明的各种实施方案的全面了解。然而, 本领域技术人员会理解, 本发明可在无这些细节的情况下实施。

[0024] 除非上下文另有要求, 否则在通篇的本说明书和权利要求书中, 措辞“包含

(comprise)”和其变化形式(诸如“包含(comprises和comprising)”)应被解释为开放的包含性含义,即,被视为“包括但不限于”。

[0025] 在通篇的本说明书中,提及“一个实施方案”或“实施方案”意为结合该实施方案描述的具体的特征、结构或特性包括于本发明的至少一个实施方案中。因此,在本说明书通篇的多个位置出现的词组“在一个实施方案中”或“在实施方案中”未必均指同一实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,具体的特征、结构或特性可以任何适合的方式组合。

[0026] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属技术领域中的技术人员通常理解的相同含义。如本说明书和权利要求书中所用,除非上下文另外明确指明,否则单数形式“一(a/an)”和“该/所述(the)”包括复数个参考物。

[0027] “脒基”是指式-(C=NR_a)NR_bR_c的基团,其中R_a、R_b和R_c各自独立地为H或C₁-C₆烷基。

[0028] “氨基”是指-NH₂基团。

[0029] “胺基砜”是指-S(O)₂NH₂基团。

[0030] “羧基(Carboxy或Carboxyl)”是指-CO₂H基团。

[0031] “氰基”是指-CN基团。

[0032] “胍基”是指式-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c的基团,其中R_a、R_b、R_c和R_d各自独立地为H或C₁-C₆烷基。

[0033] “羟基(Hydroxy或Hydroxyl)”是指-OH基团。

[0034] “亚氨基”是指=NH取代基。

[0035] “硝基”是指-NO₂基团。

[0036] “氧代”是指=O取代基。

[0037] “硫代”是指=S取代基。

[0038] “烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的饱和的直链或支链的烃链基团,具有一至十二个碳原子(C₁-C₁₂烷基),优选一至八个碳原子(C₁-C₈烷基)或一至六个碳原子(C₁-C₆烷基),并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。“脒基烷基”是指包含至少一个脒基取代基的烷基。“胍基烷基”是指包含至少一个胍基取代基的烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基、脒基烷基和/或胍基烷基是任选取代的。

[0039] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成的含有一个或多个碳-碳双键的不饱和的、直链或支链的烃链基团,具有两个至十二个碳原子(C₂-C₁₂烯基),优选为两个至八个碳原子(C₂-C₈烯基)或两个至六个碳原子(C₂-C₆烯基),并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非本说明书中另有特定说明,否则烯基基团被任选取代。

[0040] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成的含有一个或多个碳-碳三键的不饱和的、直链或支链的烃链基团,具有两个至十二个碳原子(C₂-C₁₂炔基),优选为一个或两个碳原子(C₂-C₈炔基)或两个至六个碳原子(C₂-C₆炔基),并且其通过单键与分子的其余部分连接,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非本说明书中另有特定说明,否则炔基基团被任选取代。

[0041] “亚烃基”或“亚烃基链”是指仅由碳和氢组成的使分子的其余部分与基团连接的直链或支链的二价烃链,其为饱和的或不饱和的(即,含有一个或多个双键和/或三键),且

具有一至十二个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、亚丙炔基、亚正丁炔基等。亚烷基链通过单键或双键与分子的其余部分连接并且通过单键或双键与基团连接。亚烷基链与分子的其余部分的连接点以及亚烷基链与基团的连接点可以通过该链内的一个碳或任两个碳。除非本说明书中另有特定说明,否则亚烷基链是任选取代的。

[0042] “烷基环烷基”是指式 $-R_bR_d$ 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的环烷基且 R_d 为如上文所定义的烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基环烷基是任选取代的。

[0043] “烷氧基”是指式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 为上文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基。“胍基烷氧基”是指在烷基上包含至少一个胍基取代基的烷氧基。“胍基烷氧基”是指在烷基上包含至少一个胍基取代基的烷氧基。“烷基羰基胺基烷氧基”是指在烷基上包含至少一个烷基羰基胺基取代基的烷氧基。“杂环基烷氧基”是指在烷基上包含至少一个杂环基取代基的烷氧基。“杂芳基烷氧基”是指在烷基上包含至少一个杂芳基取代基的烷氧基。“胺基烷氧基”是指在烷基上包含至少一个式 $-NR_aR_b$ 取代基的烷氧基,其中 R_a 和 R_b 各自独立地为H或 C_1-C_6 烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷氧基、胍基烷氧基、胍基烷氧基、烷基羰基胺基、杂环基烷氧基、杂芳基烷氧基和/或胺基烷氧基是任选取代的。

[0044] “烷氧基烷基”是指式 $-R_bOR_a$ 的基团,其中 R_a 为上文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基并且 R_b 为上文所定义的含有一至十二个碳原子的亚烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷氧基烷基是任选取代的。

[0045] “烷氧基羰基”是指式 $-C(=O)OR_a$ 的基团,其中 R_a 为上文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷氧基羰基是任选取代的。

[0046] “烷基磷酰基”是指式 $-P(=O)(R_a)$ 的基团,其中各个 R_a 独立地为上文所定义的烷基基团。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基磷酰基是任选取代的。

[0047] “烷基磷酰基胺基”是指式 $-NR_bP(=O)(R_a)$ 的基团,其中各个 R_a 独立地为上文所定义的烷基并且 R_b 为H或上文所定义的烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基磷酰基胺基是任选取代的。

[0048] “芳氧基”是指式 $-OR_a$ 的基团,其中 R_a 为如本文所定义的芳基。除非本说明书中另有特定说明,否则芳氧基是任选取代的。

[0049] “烷基胺基”是指式 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_a$ 的基团,其中各个 R_a 独立地为上文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基。“卤代烷基胺基”为在烷基上包含至少一个卤素取代基的烷基胺基。“羟基烷基胺基”为在烷基上包含至少一个羟基取代基的烷基胺基。“胍基烷基胺基”为在烷基上包含至少一个胍基取代基的烷基胺基。“胍基烷基胺基”为在烷基上包含至少一个胍基取代基的烷基胺基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基胺基、卤代烷基胺基、羟基烷基胺基、胍基烷基胺基和/或胍基烷基胺基是任选取代的。

[0050] “胺基烷基”是指包含至少一个胺基取代基的烷基($-NR_aR_b$,其中 R_a 和 R_b 各自独立地为H或 C_1-C_6 烷基)。胺基取代基可以在叔碳、仲碳或伯碳上。除非本说明书中另有特定说明,否则胺基烷基是任选取代的。

[0051] “胺基烷基胺基”是指式 $-NR_aR_b$ 的基团,其中 R_a 为H或 C_1-C_6 烷基并且 R_b 为胺基烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则胺基烷基胺基是任选取代的。

[0052] “胺基烷氧基”是指式 $-OR_aNH_2$ 的基团,其中 R_a 为亚烷基。除非本说明书中另有特定

说明,否则胺基烃氧基是任选取代的。

[0053] “烷基胺基烃氧基”是指式-OR_aNR_bR_c的基团,其中R_a为亚烃基并且R_b和R_c各自独立地为H或C₁-C₆烷基,条件是R_b或R_c中的一个为C₁-C₆烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基胺基烃氧基是任选取代的。

[0054] “烷基羰基胺基”是指式-NH(C=O)R_a的基团,其中R_a为上文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基羰基胺基是任选取代的。烯基羰基胺基为含有至少一个碳碳双键的烷基羰基胺基。烯基羰基胺基是任选取代的。

[0055] “烷基羰基胺基烃氧基”是指式-OR_bNH(C=O)R_a的基团,其中R_a为上文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基并且R_b为亚烃基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基羰基胺基烃氧基是任选取代的。

[0056] “烷基胺基烷基”是指包含至少一个烷基胺基取代基的烷基。烷基胺基取代基可以在叔碳、仲碳或伯碳上。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基胺基烷基是任选取代的。

[0057] “胺基羰基”是指式-C(=O)R_aR_b的基团,其中R_a和R_b各自独立地为H或烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则胺基羰基是任选取代的。

[0058] “烷基胺基羰基”是指式-C(=O)NR_aR_b的基团,其中R_a和R_b各自独立地为H或烷基,条件是R_a或R_b中的至少一个为烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则烷基胺基羰基是任选取代的。

[0059] “胺基羰基烃基”是指式-R_cC(=O)NR_aR_b的基团,其中R_a和R_b各自独立地为H或烷基并且R_c为亚烃基。除非本说明书中另有特定说明,否则胺基羰基烃基是任选取代的。

[0060] “胺基羰基环烃基烃基”是指式-R_cC(=O)NR_aR_b的基团,其中R_a和R_b各自独立地为H或烷基并且R_c为环烃基。除非本说明书中另有特定说明,否则胺基羰基环烃基是任选取代的。

[0061] “芳香环”是指具有共振键的环的分子(即,基团)的环状平面部分,其相对于具有相同原子组的其它连接布置表现出增加的稳定性。通常,芳香环含有一组共价键合的共面原子,并且包含许多 π -电子(例如,交替的双键和单键),所述 π -电子是偶数但不是4的倍数(即 $4n+2\pi$ -电子,其中 $n=0,1,2,3$ 等)。芳香环包括但不限于苯基、萘基、咪唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶酮基、哒嗪基、嘧啶酮基。除非在说明书中另外特别说明,否则“芳香环”包括任选地被取代的所有基团。

[0062] “芳基”是指包含6至18个碳原子和至少一个芳香环的碳环状环系基团。出于本发明的实施方案的目的,芳基为单环、双环、三环或四环的环系,其可以包括稠合或桥接的环系。芳基包括但不限于衍生自苯并茚、茚烯、醋菲烯、蒽、萘、苯、蒎、蒎烯、茛、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、蔡、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、茛和苯并菲的芳基。除非本说明书中另有特定说明,否则术语“芳基”或前缀“芳-”(如在“芳基烃基”中)意指包括任选取代的芳基。

[0063] “芳基烃基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_c为一个或多个上文所定义的芳基,例如苄基、二苯基甲基等。除非本说明书中另有特定说明,否则芳基烃基是任选取代的。

[0064] “芳基烃氧基”是指式-OR_b-R_c的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_c为一个或多个上文所定义的芳基,例如苄基、二苯基甲基等。除非本说明书中另有特定说明,否

则芳基烃氧基是任选取代的。

[0065] “芳基烃基胺基”是指式-N(R_a)R_b-R_c的基团,其中R_a为H或C₁-C₆烷基,R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_c为一个或多个上文所定义的芳基,例如苄基、二苯基甲基等。除非本说明书中另有特定说明,否则芳基烃基胺基是任选取代的。

[0066] “羧基烃基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_c为上文所定义的羧基。除非本说明书中另有特定说明,否则羧基烃基是任选取代的。

[0067] “氰基烃基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_c为上文所定义的氰基。除非本说明书中另有特定说明,否则氰基烃基是任选取代的。

[0068] “碳环状或碳环”是指其中各个环原子均为碳的环系。

[0069] “环烃基”是指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香性单环或多环的碳环基团,其可以包括稠合或桥接的环系,具有三至十五个碳原子,优选具有三至十个碳原子,并且其为饱和或不饱和的并且通过单键与分子的其余部分连接。单环基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚烷基等。“环烯基”为环内包含一个或多个碳-碳双键的环烃基。除非本说明书中另有特定说明,否则环烃基(或环烯基)是任选取代的。

[0070] “氰基环烃基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为环烃基并且R_c为上文所定义的氰基。除非本说明书中另有特定说明,否则氰基环烃基是任选取代的。

[0071] “环烃基胺基羰基”是指式-C(=O)NR_aR_b的基团,其中R_a和R_b各自独立地为H或环烃基,条件是R_a或R_b中的至少一个为环烃基。除非本说明书中另有特定说明,否则环烃基胺基羰基是任选取代的。

[0072] “环烃基烃基”是指式-R_bR_d的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_d为上文所定义的环烃基。除非本说明书中另有特定说明,否则环烃基烃基是任选取代的。

[0073] “稠合”是指与本发明化合物中的现有环结构稠合的本文所述的任何环结构。当稠合环为杂环基环或杂芳基环时,成为稠合的杂环基环或稠合的杂芳基环的一部分的现有环结构上的任何碳原子被氮原子替代。

[0074] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0075] “卤代烷基”是指被一个或多个上文所定义的卤代基团取代的上文所定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。“全卤代烷基”是上文所定义的烷基,其中各个H原子被卤素替代。除非本说明书中另有特定说明,否则卤代烷基是任选取代的。

[0076] “卤代烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a为如本文所定义的含有一至十二个碳原子的卤代烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则卤代烷氧基是任选取代的。

[0077] “杂环基”或“杂环状环”是指具有一至十二个环碳原子(例如二至十二个)和一至六个选自氮、氧和硫的环杂原子的稳定的3元至18元非芳香环基团。除非本说明书中另有特定说明,否则杂环基为单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合的、螺环的(“螺-杂环基”)和/或桥接的环系;并且杂环基中的氮、碳或硫原子任选地被氧化;氮原子任选地被季铵化;并且杂环基为部分或完全饱和的。此类杂环基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌

啉基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基(thiamorpholiny1)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。“杂环基氧基”是指经由氧键(-O-)与分子的其余部分键合的杂环基。“杂环基胺基”是指经由氮键(-NR_a-,其中R_a为H或C₁-C₆烷基)与分子的其余部分键合的杂环基。除非本说明书中另有特定说明,否则杂环基、杂环基氧基和/或杂环基胺基是任选取代的。

[0078] “N-杂环基”是指上文所定义的含有至少一个氮的杂环基,并且其中该杂环基与分子的其余部分的连接点是通过该杂环基中的氮原子。除非本说明书中另有特定说明,否则N-杂环基是任选取代的。

[0079] “亚杂环基”是指上文所定义的二价杂环基团。除非本说明书中另有特定说明,否则亚杂环基团是任选取代的。

[0080] “亚胺基杂环基”是指式-N(R_a)R_b-的二价基团,其中R_a为H或C₁-C₆烷基,以及R_b为上文所定义的亚杂环基。除非本说明书中另有特定说明,否则亚胺基杂环基是任选取代的。

[0081] “亚烃基杂环基”是指式-R_aR_b-的二价基团,其中R_a为亚烃基,以及R_b为上文所定义的亚杂环基。除非本说明书中另有特定说明,否则亚烃基杂环基是任选取代的。

[0082] “亚杂烷基杂环基”是指式-R_aR_b-的二价基团,其中R_a为亚杂烷基,以及R_b为上文所定义的亚杂环基。除非本说明书中另有特定说明,否则亚杂烷基杂环基是任选取代的。

[0083] “杂环基烃基”是指式-R_bR_e的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_e为上文所定义的杂环基,并且如果杂环基为含氮杂环基,则杂环基任选地在氮原子处与烷基连接。除非本说明书中另有特定说明,否则杂环基烃基是任选取代的。

[0084] “杂环基烃氧基”是指式-OR_bR_e的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_e为上文所定义的杂环基,并且如果杂环基为含氮杂环基,则杂环基任选地在氮原子处与烷基连接。除非本说明书中另有特定说明,否则杂环基烃氧基是任选取代的。

[0085] “杂环基烃基胺基”是指式-N(R_c)R_bR_e的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_e为上文所定义的杂环基,并且如果杂环基为含氮杂环基,则杂环基任选地在氮原子处与烷基连接,R_c为H或C₁-C₆烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则杂环基烃氧基是任选取代的。

[0086] “杂芳基”是指包含氢原子、一至十三个环碳原子、一至六个选自氮、氧和硫的环杂原子和至少一个包含杂原子的芳香环的5元至14元环系基团。出于本发明的实施方案的目的,杂芳基可以为单环、双环、三环或四环环系,其可以包括稠合或桥接的环系;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚-5-烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、吡唑基、异吡唑基、中氮茛基、异噁唑基、蔡啶基、噁二唑基、2-氧代吡啶基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化噻唑基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、噻唑基、

哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基。“杂芳基氧基”是指经由氧键(-O-)与分子的其余部分键合的杂芳基。“杂芳基胺基”是指经由氮键(-NR_a-,其中R_a为H或C₁-C₆烷基)与分子的其余部分键合的杂芳基。除非本说明书中另有特定说明,否则杂芳基、杂芳基氧基和/或杂芳基胺基是任选取代的。

[0087] “N-杂芳基”是指上文所定义的含有至少一个氮的杂芳基,并且其中该杂芳基与分子的其余部分的连接点是通过该杂芳基中的氮原子。除非本说明书中另有特定说明,否则N-杂芳基是任选取代的。

[0088] “杂芳基烃基”是指式-R_bR_f的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_f为上文所定义的杂芳基。除非本说明书中另有特定说明,否则杂芳基烃基是任选取代的。

[0089] “杂芳基烃氧基”是指式-OR_bR_f的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_f为上文所定义的杂芳基,并且如果杂芳基为含氮杂环基,则该杂环基任选地在氮原子处与烷基连接。除非本说明书中另有特定说明,否则杂芳基烃氧基是任选取代的。

[0090] “杂芳基烃基胺基”是指式-NR_cR_bR_f的基团,其中R_b为上文所定义的亚烃基链并且R_f为上文所定义的杂芳基,并且如果杂芳基为含氮杂环基,则该杂环基任选地在氮原子处与烷基连接,并且R_c为H或C₁-C₆烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则杂芳基烃氧基是任选取代的。“羟基烷基”是指包含至少一个羟基取代基的烷基。-OH取代基可以在伯碳、仲碳或叔碳上。除非本说明书中另有特定说明,否则羟基烷基是任选取代的。“羟基烷基胺基”为包含在伯碳、仲碳或叔碳上的至少一个-OH取代基的烷基胺基。除非本说明书中另有特定说明,否则羟基烷基胺基是任选取代的。

[0091] “磷酸酯基”是指-OP(=O)(R_a)R_b基团,其中R_a为OH、O⁻或OR_c并且R_b为OH、O⁻、OR_c或另外的磷酸酯基团(例如,以形成二磷酸酯或三磷酸酯),其中R_c为反荷离子(例如Na⁺等)。

[0092] “磷酸烷氧基”是指被至少一个如本文所定义的磷酸酯基团取代的如本文所定义的烷氧基。除非本说明书中另有特定说明,否则磷酸烷氧基是任选取代的。

[0093] “硫代烷基”是指式-SR_a的基团,其中R_a为上文所定义的含有一至十二个碳原子的烷基。除非本说明书中另有特定说明,否则硫代烷基是任选取代的。

[0094] 本文所用的术语“取代的”意指任何以上基团(例如,烷基、亚烷基、烷基环烷基、烷氧基、烷基磷酰基、烷基磷酰基胺基、脒基烷氧基、胍基烷氧基、烷基羰基胺基烃氧基、杂环基烃氧基、杂芳基烃氧基、胺基烃氧基、烷氧基烃基、烷氧基羰基、卤代烷基胺基、羟基烷基胺基、脒基烷基胺基、胍基烷基胺基、胺基烷基、胺基烷基胺基、胺基烃氧基、烷基胺基烃氧基、芳氧基、烷基胺基、烷基羰基胺基、烷基胺基烷基、胺基羰基、烷基胺基羰基、烷基羰基胺基烃氧基、胺基羰基烃基、胺基羰基环烷基烃基、硫代烷基、芳基、芳基烃基、芳基烃氧基、芳基烃基胺基、羧基烃基、氰基烃基、环烷基、环烷基氧基、环烷基胺基、氰基环烷基、环烷基胺基羰基、环烷基烃基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂环基、杂环基氧基、杂环基胺基、N-杂环基、杂环基烃基、杂环基烃氧基、杂环基烃基胺基、杂芳基、N-杂芳基、杂芳基烃基、杂芳基烃氧基、杂芳基烃基胺基、羟基烷基胺基、磷酸烷氧基和/或羟基烷基)中的至少一个氢原子(例如,1、2、3或所有的氢原子)被连接至非氢原子的键替代,所述非氢原子例如但不限于:卤素原子,例如F、Cl、Br和I;基团例如羟基、烷氧基和酯基中的氧原子;基团例如硫醇基、硫代烷基、砷基、磺酰基和亚砷基中的硫原子;基团例如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基

芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺中的氮原子；基团例如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基中的硅原子；以及各种其它基团中的其它杂原子。“取代的”还意指任何以上基团中的一个或多个氢原子被连接至杂原子的更高价态键（例如，双键或三键）替代，所述杂原子例如：氧代、羰基、羧基和酯基中的氧；以及基团例如亚胺、肟、腈和腈中的氮。例如，“取代的”包括任何以上基团中的一个或多个氢原子被 $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 替代。“取代的”还意指任何以上基团中的一个或多个氢原子被 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 替代。在前述中， R_g 和 R_h 相同或不同，并且独立地为氢、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳基烃基、环烷基、环烷基烃基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烃基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烃基。“取代的”还意指任何以上基团中的一个或多个氢原子被连接至以下基团的键替代：胺基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代、硫代、卤代、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳基烃基、环烷基、环烷基烃基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烃基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烃基。此外，上述取代基中的每一个取代基还可以任选地被以上取代基中的一个或多个取代。

[0095] 应理解，对于 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 L^1 、 L^2 和E的每一选择如上文所述是任选取代的，除非另有特别说明，并且条件是所有化合价都通过取代满足。具体地，对于 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 L^1 、 L^2 和E的每一选择是任选取代的，除非另外特别说明，并且条件是这种取代导致稳定的分子（例如，诸如H和卤素的基团未被任选取代）。

[0096] “亲电体”或“亲电部分”为能够与亲核剂（例如，具有孤对电子、负电荷、部分负电荷和/或过量电子的部分，例如-SH基团）反应的任何部分。亲电体通常为电子稀少的或包含电子稀少的原子。在某些实施方案中，亲电体含有正电荷或部分正电荷，具有含有正电荷或部分正电荷的共振结构或为其中电子的离域或极化导致一个或多个含有正电荷或部分正电荷的原子的一部分。在一些实施方案中，亲电体包含共轭双键，例如 α ， β -不饱和羰基化合物或 α ， β -不饱和硫代羰基化合物。

[0097] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文所述的化合物足以实现预期应用的量，所述预期应用包括但不限于如下文所定义的疾病治疗。治疗有效量可视以下而变化：预期的治疗应用（体内），或所治疗的受试者和疾病状态，例如受试者的体重和年龄、疾病状态的严重程度、施用方式等，其可易于由本领域的普通技术人员确定。术语还适用于在靶细胞中诱导特定应答（例如血小板黏附和/或细胞迁移的减少）的剂量。具体剂量将视以下而变化：所选的具体化合物、所依循的施用方案、其是否与其它化合物联合施用、施用时序、其所施用的组织和载运其的物理递送系统。

[0098] 如本文所用，“治疗（treatment或treating）”是指在疾病、病症或医学病状方面获得有益或期望结果（包括但不限于治疗益处和/或预防益处）的途径。治疗益处意为消除或改善正在治疗的潜在病症。另外，通过消除或改善与潜在病症相关的一个或多个生理症状来实现治疗益处，从而观察到受试者的好转，尽管该受试者仍可能罹患该潜在病症。在某些实施方案中，对于预防益处，将组合物施用于处于患有特定疾病的风险中的受试者，或施用于报导有疾病的一个或多个生理症状的受试者，即使可能尚未诊断出此疾病。

[0099] “治疗作用”，如该术语在本文中所用，涵盖上文所述的治疗益处和/或预防益处。

预防作用包括延迟或消除疾病或病状的出现,延迟或消除疾病或病状的症状发作,减缓、阻止或逆转疾病或病状的进展,或其任何组合。

[0100] 如本文所用,术语“共施用”、“与……联合施用”及其语法等效物涵盖向包括人在内的动物施用两种或多种药剂,使得所述药剂和/或它们的代谢物同时存在于受试者中。共施用包括以分开的组合物同时施用、以分开的组合物不同时间施用、或以两种药剂皆存在的组合物施用。

[0101] “药物可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

[0102] “药物可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物学有效性和性质,在生物学或其它方面不是不期望的,并用无机酸和有机酸形成的盐,所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,以及所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘液酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0103] “药物可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物学有效性和性质,在生物学或其它方面不是不期望的盐。这些盐由无机碱或有机碱与游离酸的加成而制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,诸如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺(deanol)、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因(procaine)、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星(benzathine)、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、缓血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。尤其优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡碱。

[0104] 在一些实施方案中,药物可接受的盐包括季铵盐,例如季胺烷基卤化物盐(例如,溴甲烷)。

[0105] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用,并且它们是指具有抑制靶蛋白的生物功能的能力的化合物,不论通过抑制诸如KRAS、HRAS或NRAS G12C的蛋白的活性或表达。因此,术语“拮抗剂”和“抑制剂”是在靶蛋白的生物学作用的情形下被定义的。虽然本文中优选的拮抗剂与靶标发生特异性相互作用(例如,结合至靶标),但是通过与靶蛋白作为其中成员的信号转导途径中的其它成员发生相互作用来抑制靶蛋白的生物活性的化合物还特别包括在此定义内。拮抗剂所抑制的优选的生物活性与肿瘤的发展、生长或扩散相关联。

[0106] 如本文所用,术语“激动剂”是指具有引发或增强靶蛋白的生物功能的能力的化合物,不论通过抑制靶蛋白的活性或表达。因此,术语“激动剂”是在靶多肽的生物学作用的情形下被定义的。虽然本文中优选的激动剂与靶标发生特异性相互作用(例如,结合至靶标),但通过与靶多肽作为其中成员的信号转导途径中的其它成员发生相互作用来引发或增强

靶多肽的生物活性的化合物还特别包括在此定义内。

[0107] 如本文所用,“药剂”或“生物活性剂”是指生物、医药或化学的化合物或其它部分。非限制性实例包括简单或复杂的有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素衍生物、碳水化合物、毒素或化疗用化合物。可合成各种化合物,例如小分子和寡聚物(例如寡肽和寡核苷酸),和基于各种核心结构的合成有机化合物。另外,各种天然来源可提供化合物以供筛选,诸如植物或动物提取物等。

[0108] “信号转导”为刺激性或抑制性信号被传递至细胞中和在细胞内被传递以引起细胞内应答的过程。信号转导途径的调节剂是指调节被映射到同一特定信号转导途径的一个或多个细胞蛋白的活性的化合物。调节剂可增大(激动剂)或抑制(拮抗剂)信号传导分子的活性。

[0109] “抗癌剂”、“抗肿瘤剂”或“化疗剂”是指在瘤性病状的治疗中有用的任何药剂。一类抗癌剂包含化疗剂。“化学疗法”是指通过各种方法,包括静脉内、口服、肌内、腹膜内、膀胱内、皮下、透皮、经颊或吸入或以栓剂形式,将一个或多个化疗药物和/或其它药剂施用于癌症患者。

[0110] 术语“细胞增殖”是指细胞数目因分裂而变化的现象。此术语还涵盖了细胞形态已根据增殖信号而变化(例如,尺寸增加)的细胞生长。

[0111] 涉及生物活性剂的术语“选择性抑制(selective inhibition或selectively inhibit)”是指该药剂经由与靶标的直接或间接相互作用而非靶标信号传导活性相比优先地降低靶标信号传导活性的能力。

[0112] “受试者”是指动物,诸如哺乳动物,例如人。本文所述的方法可用于人类治疗和兽医应用。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物,且在一些实施方案中,受试者为人。

[0113] “哺乳动物”包括人,和家畜动物(诸如实验动物和家养宠物(例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔))与诸如野生动物的非家畜动物等。

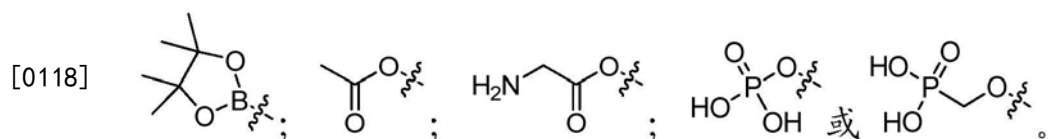
[0114] “放射疗法”意指使用从业者已知的常规方法和组合物使受试者暴露于放射线发射体,诸如发射 α 粒子的放射性核素(例如镭和钷放射性核素)、低线性能量传递(LET)放射线发射体(即, β 发射体)、转换电子发射体(例如镱-89和钆-153-EDTMP,或高能辐射,包括(但不限于)x射线、 γ 射线和中子)。

[0115] “抗癌剂”、“抗肿瘤剂”或“化疗剂”是指在瘤性病状的治疗中有用的任何药剂。一类抗癌剂包含化疗剂。“化学疗法”是指通过各种方法,包括静脉内、口服、肌内、腹膜内、膀胱内、皮下、透皮、经颊或吸入或以栓剂形式,将一个或多个化疗药物和/或其它药剂施用于癌症患者。

[0116] “前药”意指可在生理学条件下或通过溶剂分解而转化成本文所述的生物学活性化合物(例如,结构(I)的化合物)的化合物。因此,术语“前药”是指药物可接受的生物学活性化合物的前体。在一些方面,前药在施用于受试者时是无活性的,但例如通过水解在体内转化成活性化合物。前药化合物常常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优势(参见例如Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), 第7-9、21-24页(Elsevier, Amsterdam)。前药的论述提供于Higuchi, T.等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S. Symposium Series, 第14卷和Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche编, American Pharmaceutical Association and Pergamon

Press, 1987 中, 其均以全文引用的方式并入本文中。术语“前药”还意欲包括任何共价键合的载体, 当将此类前药施用于哺乳动物受试者时, 其在体内释放活性化合物。如本文所述的活性化合物的前药通常通过以这样的方式修饰活性化合物中存在的官能基来制备, 该方式使得所述修饰在常规操作中或在体内被裂解为母体活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合至任何基团的化合物, 当活性化合物的前药施用于哺乳动物受试者时, 该基团裂解以分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基。前药的实例包括但不限于活性化合物中的羟基官能基的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物, 或胺官能基的乙酰胺、甲酰胺和苯甲酰胺衍生物, 等。

[0117] 在一些实施方案中, 前药包括具有磷酸酯/盐、磷酸烷氧基、酯或硼酸酯取代基的结构 (I) 的化合物。不受理论束缚, 认为此类取代基在生理学条件下转化成羟基。因此, 实施方案包括本文所公开的化合物中的任一个, 其中羟基已被磷酸酯基、磷酸烷氧基、酯基或硼酸酯基 (例如磷酸酯基团或磷酸烷氧基) 置换。举例而言, 在一些实施方案中, R^1 部分上的羟基被磷酸酯基、磷酸烷氧基、酯基或硼酸酯基 (例如磷酸酯基团或烷氧基磷酸酯基团) 置换。某些实施方案的示例性前药因此包括被以下取代基中的一个取代的 R^1 部分:



[0119] 术语“体内”是指事件发生于受试者体内。

[0120] 本文所公开的本发明的实施方案还意欲涵盖通过使一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子置换而被同位素标记的所有药物可接受的结构 (I) 的化合物 (即, 结构 (I) 的化合物的同位素形式)。可并入所公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素, 分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。这些放射性标记的化合物可用于帮助测定或测量化合物的有效性, 该测定或测量通过表征例如作用位点或作用模式或与药理学上重要作用位点的结合亲和力来进行。某些被同位素标记的结构 (I) 的化合物 (例如并入放射性同位素的化合物) 可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚 (即 ^3H) 和碳-14 (即 ^{14}C) 由于其易于并入和现成的检测手段而尤其适用于此目的。

[0121] 被诸如氘 (即 ^2H) 的较重同位素取代可提供由较大的代谢稳定性引起的某些治疗优势, 例如延长体内半衰期或降低剂量需求, 并因此在某些情况下为优选的。

[0122] 被正电子发射同位素 (诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N) 取代可用于正电子发射断层成像术 (PET) 研究, 以检查底物受体占用。被同位素标记的结构 (I) 的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与下文所述的实施例中描述的方法类似的方法, 使用适当的被同位素标记的试剂代替先前使用的未标记的试剂来制备。

[0123] 某些实施方案还意欲涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。此类产物可例如由所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生, 主要由于酶促方法产生。因此, 实施方案包括通过如下方法而产生的化合物, 该方法包括向哺乳动物施用本发明化合物持续足以产生其代谢产物的时段。此类产物通常通过向诸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴的动物或向人施用可检测剂量的放射性标记的本发明化合物, 使代谢进行足够长的时间并将其转化产物从尿液、血液或其它生物样品中分离来鉴别。

[0124] “稳定化合物”和“稳定结构”意指从反应混合物中分离出有用程度的纯度时足够稳定地存在,并且被配制为有效的治疗剂的化合物。

[0125] 结晶常常产生本发明化合物的溶剂化物。如本文所用,术语“溶剂化物”是指包含本发明化合物的一个或多个分子与一个或多个溶剂分子的聚集物。在一些实施方案中,溶剂为水,在此情况下,溶剂化物为水合物。或者,在其它实施方案中,溶剂为有机溶剂。因此,本发明化合物可以水合物形式存在,包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式存在。在一些方面中,本发明化合物为真实的溶剂化物,而在其它情况下,本发明化合物仅保留不定水或为水加一些不定溶剂的混合物。

[0126] “任选的(Optional)或任选地(optionally)”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并且该描述包括该事件或情形发生的情况和该事件或情形不发生的情况。举例而言,“任选取代的芳基”意指芳基可能被取代或可能未被取代,并且该描述包括取代的芳基和不具有取代的芳基。

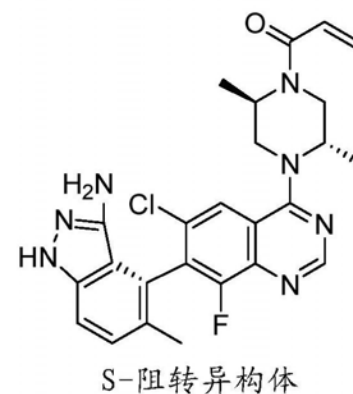
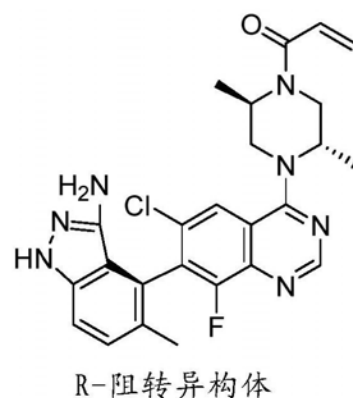
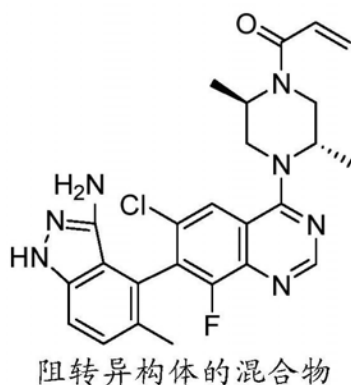
[0127] “药物组合物”是指本发明化合物与本领域中普遍接受的用于将生物学活性化合物递送至哺乳动物(例如人)的媒介物的制剂。此类媒介物包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0128] “药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、调味剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂,其已被美国食品和药品管理局(the United States Food and Drug Administration)批准为可接受地用于人或家畜动物。

[0129] 本发明化合物(即,结构(I)的化合物及其实施方案)或其药物可接受的盐可含有一个或多个几何不对称中心,因此可产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,依据绝对立体化学它们被定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸而言被定义为(D)-或(L)-。实施方案因此包括所有这样的可能的异构体,以及其外消旋形式和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子(synthon)或手性反应试剂来制备,或使用常规技术(例如色谱法和分步结晶)来拆分。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成,或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)对外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)进行拆分。当本文所述的化合物含有烯双键或其它的几何不对称中心时,并且除非另外规定,否则意味化合物包括E和Z几何异构体。同样,还意欲包括所有的互变异构形式。

[0130] 本发明的实施方案包括本发明化合物的所有方式的旋转异构体和构象上受限的状态。还包括阻转异构体,其为由于围绕单键的旋转受阻而产生的立体异构体,其中归因于立体应变或其它促成因素的能量差异形成足够高的旋转壁垒以允许个别构象异构体分离。举例而言,某些本发明化合物可以阻转异构体的混合物的形式存在或经纯化的一种阻转异构体的形式存在或富集存在一种阻转异构体的形式存在。以阻转异构体的形式存在的化合物的非限制性实例包括以下化合物:

[0131]



[0132] 在一些实施方案中,结构(I)的化合物是阻转异构体的混合物。在其它实施方案中,结构(I)的化合物为基本上纯的阻转异构体。在一些实施方案中,结构(I)的化合物是基本上纯的R-阻转异构体。在一些其它实施方案中,结构(I)的化合物是基本上纯的S-阻转异构体。

[0133] “立体异构体”是指由相同键所键合的相同原子构成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物,并包括“对映异构体”,对映异构体是指分子彼此为不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0134] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子移至同一分子的另一原子。实施方案因此包括所公开的化合物的互变异构体。

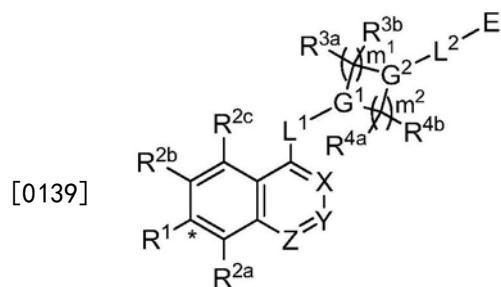
[0135] 本文所用的化学命名方案和结构图为I.U.P.A.C.命名法系统的修订形式,其使用ACD/命名9.07版软件程序和/或ChemDraw Ultra 11.0.1版软件命名程序(CambridgeSoft)。对于本文所用的复杂化学名称,取代基通常在其所连接的基团之前命名。举例而言,环丙基乙基包含具有环丙基取代基的乙基主链。除了下文描述之外,否则本文化学结构图中标识所有键,除了一些碳原子上的所有键之外,假定键结足够的氢原子以完成化合价。

[0136] 化合物

[0137] 一方面,本发明提供了能够选择性结合和/或调节G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白的化合物。所述化合物可以通过与氨基酸反应来调节G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白。尽管不希望受理论束缚,但本申请人认为,在一些实施方案中,本发明化合物通过与G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白的12位置处的半胱氨酸形成共价键来与G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白选择性地反应。通过与半胱氨酸12结合,本发明化合物可以将G12C突变KRAS、HRAS或NRAS的开关II锁定为无活性阶段。此无活性阶段可以不同于对结合GTP和GDP的KRAS、HRAS

或NRAS所观察到的无活性阶段。本发明的一些化合物还能够干扰开关I构象。本发明的一些化合物可以有利于经结合的KRAS、HRAS或NRAS结合GDP而非GTP，因此，将KRAS、HRAS或NRAS隔离成无活性的KRAS、HRAS或NRAS GDP状态。由于结合KRAS、HRAS或NRAS的效应子对开关I和II的构象高度敏感，因此，这些化合物的不可逆结合可以中断KRAS、HRAS或NRAS下游信号传导。

[0138] 如上所述，在本发明的一个实施方案中，提供具有作为G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白的调节剂的活性的化合物，所述化合物具有以下结构(I)：



(I)

[0140] 或其药物可接受的盐、同位素形式、立体异构体或前药，其中：

[0141] G^1 和 G^2 各自独立地为N或CH；

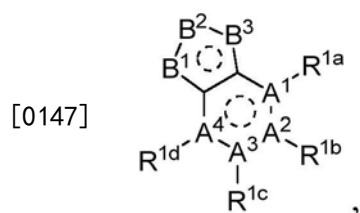
[0142] L^1 为键或 $-NR^5-$ ；

[0143] L^2 为键或亚烷基；

[0144] X、Y和Z独立地为N或 CR' ；

[0145] R' 在每次出现时独立地为氨基、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基； C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、烷氧基、胺基烷基、胺基烷基氧基、胺基炔基、烷氧基炔基、烷氧基炔基、烷基羰基胺基、胺基烷基羰基胺基、胺基羰基炔基、环烷基、环烷基炔基、杂环基、杂环基炔基、杂环基羰基烷基、芳基、芳基炔基、杂芳基、杂芳基炔基； $-NR^aR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基磷酰基、 C_1 - C_6 烷基磷酰基胺基、杂芳基炔基氧基或杂芳基炔基胺基，其中 R^a 为H或 C_1 - C_6 烷基，并且 R^b 为 C_1 - C_6 烷基；条件是当X和Z均为N时， R' 为H或-CN；

[0146] R^1 具有以下结构：



[0148] 其中：

[0149] 每个表示芳族环；

[0150] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地为C或N；

[0151] B^1 为N、NH、 $C(=O)$ 、 CR^{1e} 或 $NR^{1e'}$ ；

[0152] B^2 为N、NH、 $C(=O)$ 、 CR^{1f} 或 $NR^{1f'}$ ；

[0153] B^3 为N、NH、 $C(=O)$ 、 CR^{1g} 或 $NR^{1g'}$ ；

[0154] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的一个为与标记有*的碳的共价键，并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其

余部分各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、烷基氨基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基；环烷基、杂环基、胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；

[0155] R^{1e}、R^{1f}和R^{1g}各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、烷基氨基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氨基、环烷基氨基、烷基羰基氨基、杂环基、胺基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；以及

[0156] R^{1e'}、R^{1f'}和R^{1g'}各自独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基；

[0157] 条件是当A¹、A²、A³和A⁴中的每一个为C，B¹为NH，B²为N，并且R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}和R^{1d}中的一个为甲基时，则R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}、R^{1e}、R^{1f}和R^{1g}中的其余部分中的至少一个不是H，并且条件是B¹、B²和B³中的至少一个为N或NH；

[0158] R^{2a}、R^{2b}和R^{2c}各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基；环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、杂芳基或芳基；

[0159] R^{3a}和R^{3b}在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或者R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代、碳环或杂环；或者R_{3a}为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，并且R^{3b}与R^{4b}连接以形成碳环或杂环；

[0160] R^{4a}和R^{4b}在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基；或者R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代、碳环或杂环；或者R_{4a}为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基，并且R^{4b}与R^{3b}连接以形成碳环或杂环；

[0161] R⁵每次出现时独立地为H或C₁-C₆烷基；

[0162] m¹和m²各自独立地为1、2或3；以及

[0163] E是能够与KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白的位置12处的半胱氨酸残基形成共价键的亲电部分，

[0164] 其中烷基、炔基、烯基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、杂环基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基、胺基羰基烷基以及碳环和杂环的每一次出现任选地被一个或多个取代基取代，除非另有指明，以及

[0165] 条件是X、Y和Z中的至少一个为N，并且条件是当X和Z均为N并且R^{1a}或R^{1b}是与标记

有*的碳的共价键时, CR^{1g} 不是H或卤素。

[0166] 在结构(I)的一些不同的实施方案中:

[0167] G^1 和 G^2 各自独立地为N或CH;

[0168] L^1 为键或 $-\text{NR}^{5-}$;

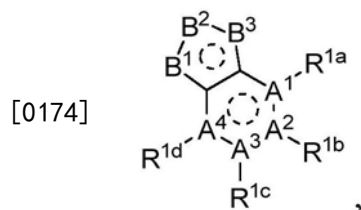
[0169] L^2 为键或亚烃基;

[0170] X为N、CH或C-CN;

[0171] Y为N或CH;

[0172] Z为N或CH;

[0173] R^1 具有以下结构:



[0175] 其中:

[0176] 每个 C_6 表示芳族环;

[0177] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地为C或N;

[0178] B^1 为N、NH、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 CR^{1e} 或 $\text{NR}^{1e'}$;

[0179] B^2 为N、NH、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 CR^{1f} 或 $\text{NR}^{1f'}$;

[0180] B^3 为N、NH、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 CR^{1g} 或 $\text{NR}^{1g'}$;

[0181] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的一个为与标记有*的碳的共价键,并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基;环烷基、杂环基、胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基;

[0182] R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氨基、环烷基氨基、烷基羰基氨基、杂环基、胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基;以及

[0183] $R^{1e'}$ 、 $R^{1f'}$ 和 $R^{1g'}$ 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环基或杂环基烷基;

[0184] 条件是当 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的每一个为C, B^1 为NH, B^2 为N, 并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的一个为甲基时, 则 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的其余部分中的至少一个不是H, 并且条件是 B^1 、 B^2 和 B^3 中的至少一个为N或NH;

[0185] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基;环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基、杂芳基或芳基;

[0186] R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷

基胺基烷基、C₁-C₆氰基烃基、C₁-C₆羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基；或者R^{3a}和R^{3b}连接以形成氧代、碳环或杂环；或者R^{3a}为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、烷氧基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、C₁-C₆氰基烃基、C₁-C₆羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基，并且R^{3b}与R^{4b}连接以形成碳环或杂环；

[0187] R^{4a}和R^{4b}在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、烷氧基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、C₁-C₆氰基烃基、C₁-C₆羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基；或者R^{4a}和R^{4b}连接以形成氧代、碳环或杂环；或者R^{4a}为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆羟基烷基、烷氧基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、C₁-C₆氰基烃基、C₁-C₆羧基烃基、胺基羰基烃基或胺基羰基，并且R^{4b}与R^{3b}连接以形成碳环或杂环；

[0188] R⁵每次出现时独立地为H或C₁-C₆烷基；

[0189] m¹和m²各自独立地为1、2或3；以及

[0190] E是能够与KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白的位置12处的半胱氨酸残基形成共价键的亲电部分，

[0191] 其中烷基、炔基、烯基、亚烃基、芳基、芳基烃基、杂芳基、杂芳基烃基、环烷基、环烷基烃基、杂环基、杂环基烃基、烷基胺基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烃基、卤代烷氧基、杂环基烃基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烃基、羧基烃基、胺基羰基、胺基羰基烃基以及碳环和杂环的每一次出现任选地被一个或多个取代基取代，除非另有指明，以及

[0192] 条件是X、Y和Z中的至少一个为N，并且条件是当X和Z均为N并且R^{1a}或R^{1b}是与标记有*的碳的共价键时，CR^{1g}不是H或卤素。

[0193] 在结构(I)的其他实施方案中：

[0194] G¹和G²各自独立地为N或CH；

[0195] L¹为键或-NR⁶-；

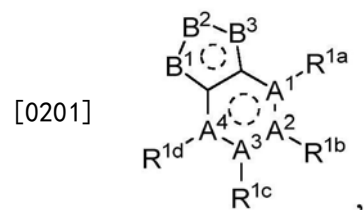
[0196] L²为键或亚烃基；

[0197] X为N、CH或C-CN；

[0198] Y为N或CH；

[0199] Z为N或CH；

[0200] R¹具有以下结构：



[0202] 其中：

[0203] 每个()表示芳族环；

[0204] A¹、A²、A³和A⁴各自独立地为C或N；

[0205] B¹为N、NH或CR^{1e}；

[0206] B^2 为N、NH或 CR^{1f} ;

[0207] B^3 为N、NH或 CR^{1g} ;

[0208] R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的一个为与标记有*的碳的共价键,并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基;环烷基、杂环基、胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基;

[0209] R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基;环烷基、胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基,以及

[0210] 条件是当 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的每一个为C, B^1 为NH, B^2 为N, 并且 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分中一个为甲基时, 则 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的其余部分中的至少一个不是H, 并且条件是 B^1 、 B^2 和 B^3 中的至少一个为N或NH;

[0211] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 各自独立地为H、氨基、氰基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基;环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、胺基羰基、杂芳基或芳基;

[0212] R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基;或者 R^{3a} 和 R^{3b} 连接以形成氧代、碳环或杂环;或者 R^{3a} 为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基, 并且 R^{3b} 与 R^4 连接以形成碳环或杂环;

[0213] R^{4a} 和 R^{4b} 在每次出现时独立地为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基;或者 R^{4a} 和 R^{4b} 连接以形成氧代、碳环或杂环;或者 R^{4a} 为H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、 C_1 - C_6 氰基烷基、 C_1 - C_6 羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基, 并且 R^{4b} 与 R^{3b} 连接以形成碳环或杂环;

[0214] R^5 每次出现时独立地为H或 C_1 - C_6 烷基;

[0215] m^1 和 m^2 各自独立地为1、2或3;以及

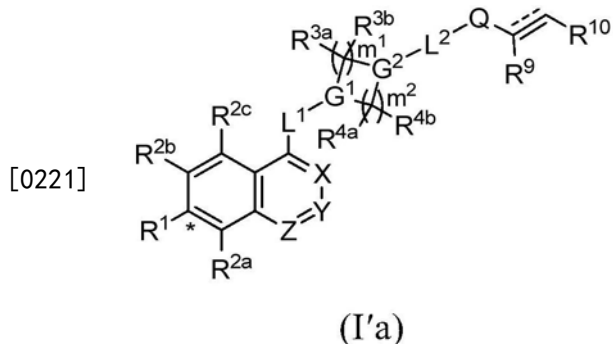
[0216] E是能够与KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白的位置12处的半胱氨酸残基形成共价键的亲电部分,

[0217] 其中烷基、炔基、烯基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、杂环基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基、胺基羰基烷基以及碳环和杂环的每一次出现任选地被一个或多个取代基取代, 除非另有指明, 以及

[0218] 条件是X、Y和Z中的至少一个为N, 并且X和Z均不是N。

[0219] 结构(I)的化合物中的 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^{1g} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 R^6 、 L^1 、 L^2 和E中的每一个任选地被取代,除非另有特定说明,或者此类取代将导致不稳定的结构或不适当的化合价。例如,在一些实施方案中,烷基、炔基、烯基、亚烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、烷基氨基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、杂环基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基、胺基羰基烷基以及碳环和杂环中的每一个出现在结构(I)的化合物中时任选地被一个或多个取代基取代。

[0220] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构(I'a):



[0222] 其中:

[0223] $\equiv$ 表示双键或三键;

[0224] Q为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^{8'})-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-NR^8S(=O)_2-$;

[0225] R^8 为H、 C_1-C_6 烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、 C_3-C_8 环烷基或杂环基烷基;

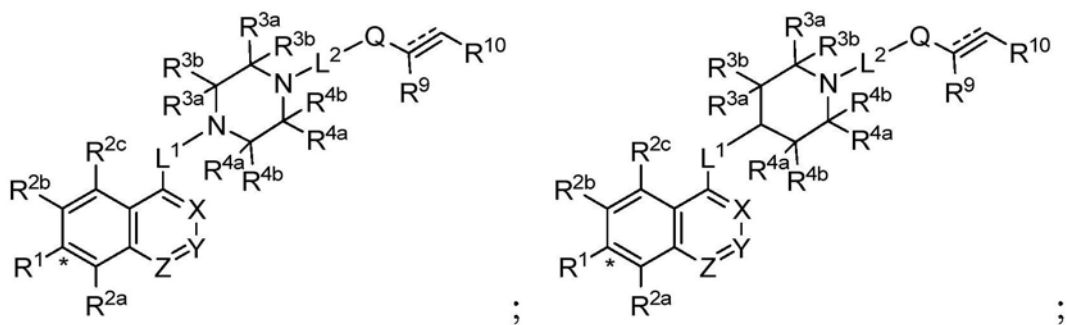
[0226] $R^{8'}$ 为H、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 C_1-C_6 烷基;

[0227] 当 $\equiv$ 为双键时,则 R^9 和 R^{10} 各自独立地为H、卤素、氰基、羧基、 C_1-C_6 烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或羟基烷基,或者 R^9 和 R^{10} 连接以形成碳环、杂环或杂芳环;以及

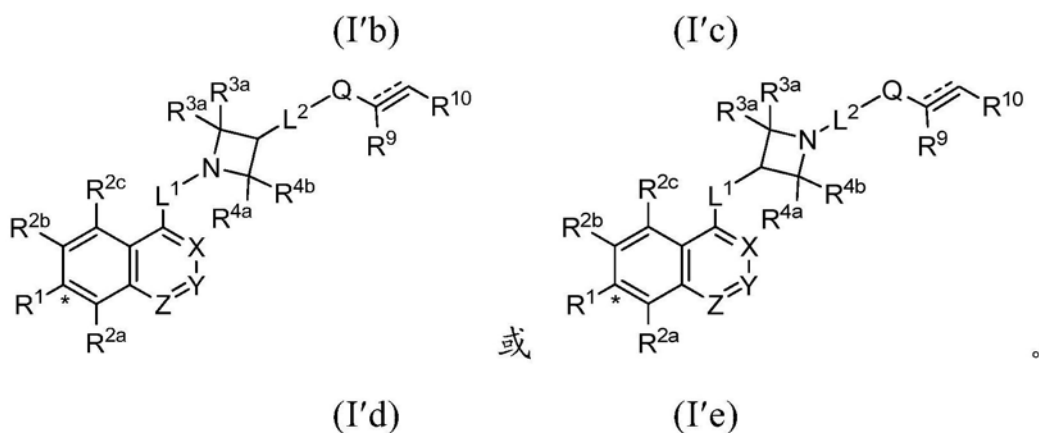
[0228] 当 $\equiv$ 为三键时;则 R^9 不存在并且 R^{10} 为H、 C_1-C_6 烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基或羟基烷基,

[0229] 其中烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基氨基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、环烷基、杂环基烷基、烷氧基羰基、杂芳基以及碳环、杂环和杂芳环中的每一个出现任选地被一个或多个取代基取代,除非另有说明。

[0230] 在不同的实施方案中,所述化合物具有以下结构(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)中的一个:



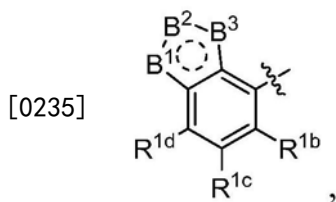
[0231]



[0232] 不希望受理论束缚, 申请人认为正确选择 R^1 取代基可以在化合物的抑制活性(例如, 针对KRAS、HRAS或NRAS G12C)方面发挥作用。在一些实施方案中, R^1 能够与KRAS、HRAS或NRAS G12C突变蛋白发生可逆的相互作用。在一些实施方案中, R^1 对KRAS、HRAS或NRAS具有高亲和性并且对G12C KRAS、HRAS或NRAS具有高度特异性。在一些实施方案中, R^1 能够与KRAS、HRAS或NRAS G12C发生疏水性相互作用。在一些实施方案中, R^1 能够与G12C KRAS、HRAS或NRAS蛋白的多种残基形成氢键。

[0233] 在一些实施方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自为C。在其它实施方案中, A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的一个为N, 并且 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中剩余的每一个为C。

[0234] 在某些实施方案中, R^1 具有以下结构:



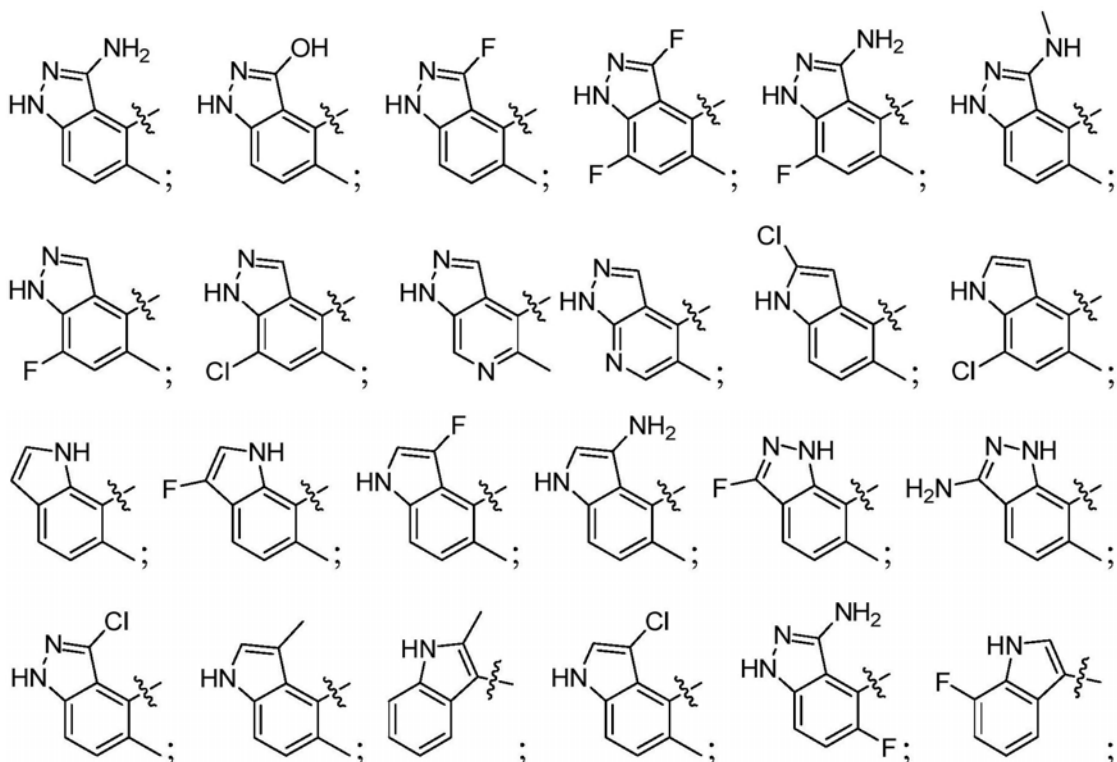
[0236] 条件是当 R^{1b} 为甲基时, 则 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的至少一个不是H。

[0237] 在前述化合物的其它实施方案中, B^1 为NH, B^2 为N并且 B^3 为 CR^{1g} 。在一些实施方案中, B^1 为NH, B^2 为 CR^{1f} 并且 B^3 为 CR^{1g} 。在其它实施方案中, B^1 为 CR^{1e} , B^2 为 CR^{1f} 并且 B^3 为NH。在其它实施方案中, B^1 为 CR^{1e} , B^2 为N并且 B^3 为NH。在更多的实施方案中, B^1 为N, B^2 为 CR^{1f} 并且 B^3 为NH。

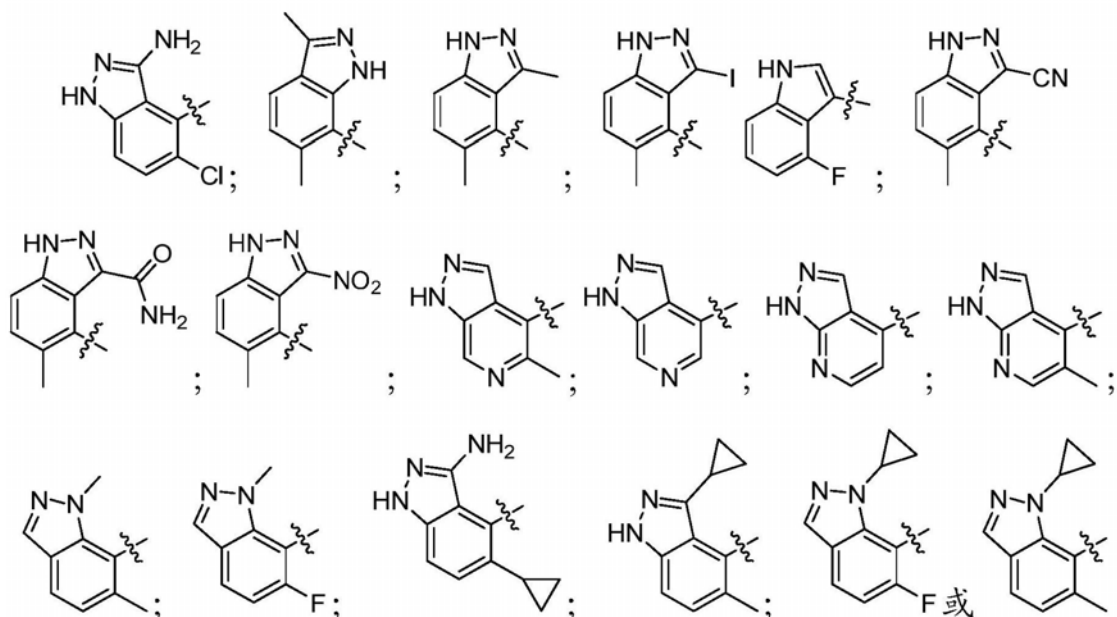
[0238] 在其它特定的实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分以及 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的每一个各自独立地为H、氨基、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、烷基胺基或环烷基。例如, 在一些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^{1d} 中的其余部分以及 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^{1g} 中的每一个各自独立地为H、氨基、氟、氯、羟基、甲基、甲基胺基或环丙基。

[0239] 在更多的实施方案中, R^1 具有以下结构中的一个:

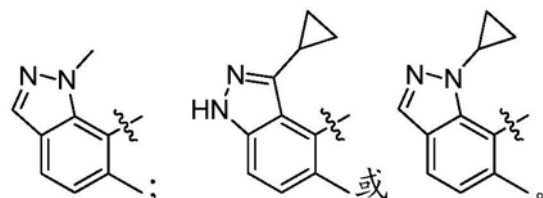
[0240]



[0241]

[0242] 在一些实施方案中, R¹具有以下结构:

[0243]

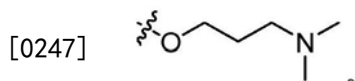


[0244] 在一些前述实施方案中, R^{2c}为H。在一些前述实施方案中, R^{2a}和R^{2b}各自独立地为卤素、卤代烷基、烷基或烷氧基。在其它任何前述实施方案中, R^{2a}和R^{2b}各自为卤素。在一些实施方案中, R^{2a}为氟、氯或甲氧基。在其它实施方案中, R^{2b}为氯、氟或CF₃。例如, 在一些实施方

案中, R^{2a} 为氟, 并且在其它实施方案中, R^{2b} 为氯。在一些其它实施方案中, R^{2b} 为氟, 并且 R^{2b} 为氯。

[0245] 在一些实施方案中, X 为 CR' 。在不同的实施方案中, X 为 CR' 。在一些其它实施方案中, Z 为 CR' 。在某些实施方案中, X 和 Y 独立地为 CR' 并且 Z 为 N。在其它实施方案中, Z 和 Y 独立地为 CR' 并且 X 为 N。

[0246] 在一些实施方案中, R' 为 H。在其它实施方案中, R' 为 $-CN$ 。在其它示例性实施方案中, R' 为卤代烷基, 例如三氟甲基。在更多实施方案中, R' 为烷氧基或胺基烷氧基, 例如在某些实施方案中, R' 具有以下结构:



[0248] 在其它实施方案中, X 为 $C-CN$, Y 为 CH 并且 Z 为 N。在不同的实施方案中, X 为 CH, Y 为 N 并且 Z 为 N。在更多的实施方案中, X 为 N, Y 为 CH 并且 Z 为 CH。在不同的实施方案中, X 为 CH, Y 为 N 并且 Z 为 N。在一些不同的实施方案中, X 为 CH, Y 为 $C-CF_3$ 并且 Z 为 N。在其它实施方案中, X 为 $C-CN$, Y 为 $C-O(CH_2)_3N(CH_3)_2$ 并且 Z 为 N。

[0249] 在前述的结构 (I) 的化合物中的任一化合物的更多实施方案中及其子实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 在每次出现时为 H。在其它实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 的至少一次出现不为 H。在不同实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 的至少一次出现为 C_1-C_6 烷基, 例如, 在一些实施方案中, C_1-C_6 烷基为甲基。

[0250] 在某些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、卤素、氰基、羟基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基, 并且 R^{4a} 和 R^{4b} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、卤素、氰基、羟基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基。

[0251] 在其它的前述实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、羟基烷基、氰基或胺基羰基, 并且 R^{3b} 和 R^{4b} 在每次出现时为 H。

[0252] 在某些其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 在每次出现时为 H, 并且 R^{3b} 和 R^{4b} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、卤素、氰基、羟基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基。

[0253] 在不同的实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 中的至少一个为 C_1-C_6 氰基烷基, 例如氰基甲基。

[0254] 在任一前述实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 的至少一次出现为 H, 并且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 的至少一次出现不为 H。

[0255] 在一些实施方案中, R^{3a} 的至少一次出现为 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、卤素、氰基、羟基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基, 并且 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 在每次出现时为 H。

[0256] 在其它的前述实施方案中, R^{3a} 和 R^{4a} 在每次出现时独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{3b} 或 R^{4b} 的至少一次出现独立地为 C_1-C_6 烷基, 例如甲基。在一些实施方案中, R^{3a} 的一次出现为 C_1-C_6 烷基, 例如甲基, 并且其余的 R^{3a} 和每个 R^{4a} 为 H。在一些其它实施方案中, R^{3a} 的两次出现为 C_1-C_6 烷基, 例如甲基, 并且其余的 R^{3a} 和每个 R^{4a} 为 H。在一些其它实施方案中, R^{3a} 的一次出现和 R^{4a} 的一次出现独立地为 C_1-C_6 烷基, 例如甲基, 并且其余的 R^{3a} 和 R^{4a} 各自为 H。

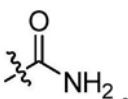
[0257] 在其它实施方案中, R^{4a} 的至少一次出现为 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、卤素、氰基、羟基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基, 并且 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{4b} 在每次出现时为 H。

[0258] 在其它实施方案中, R^{3a} 的至少一次出现为 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、羟基烷基、胺基烷基、氰基烃基、羧基烃基或胺基羰基, 并且 R^{3b} 的至少一次出现与 R^{4b} 连接以形成碳环或杂环;

[0259] 在更多实施方案中, R^{4a} 的至少一次出现为 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、羟基烷基、胺基烷基、氰基烃基、羧基烃基或胺基羰基, 并且 R^{4b} 的至少一次出现与 R^{3b} 连接以形成碳环或杂环。

[0260] 在其它实施方案中, R^{3a} 的至少一次出现与 R^{3b} 连接以形成碳环或杂环。在其它实施方案中, R^{4a} 的至少一次出现与 R^{4b} 连接以形成碳环或杂环。

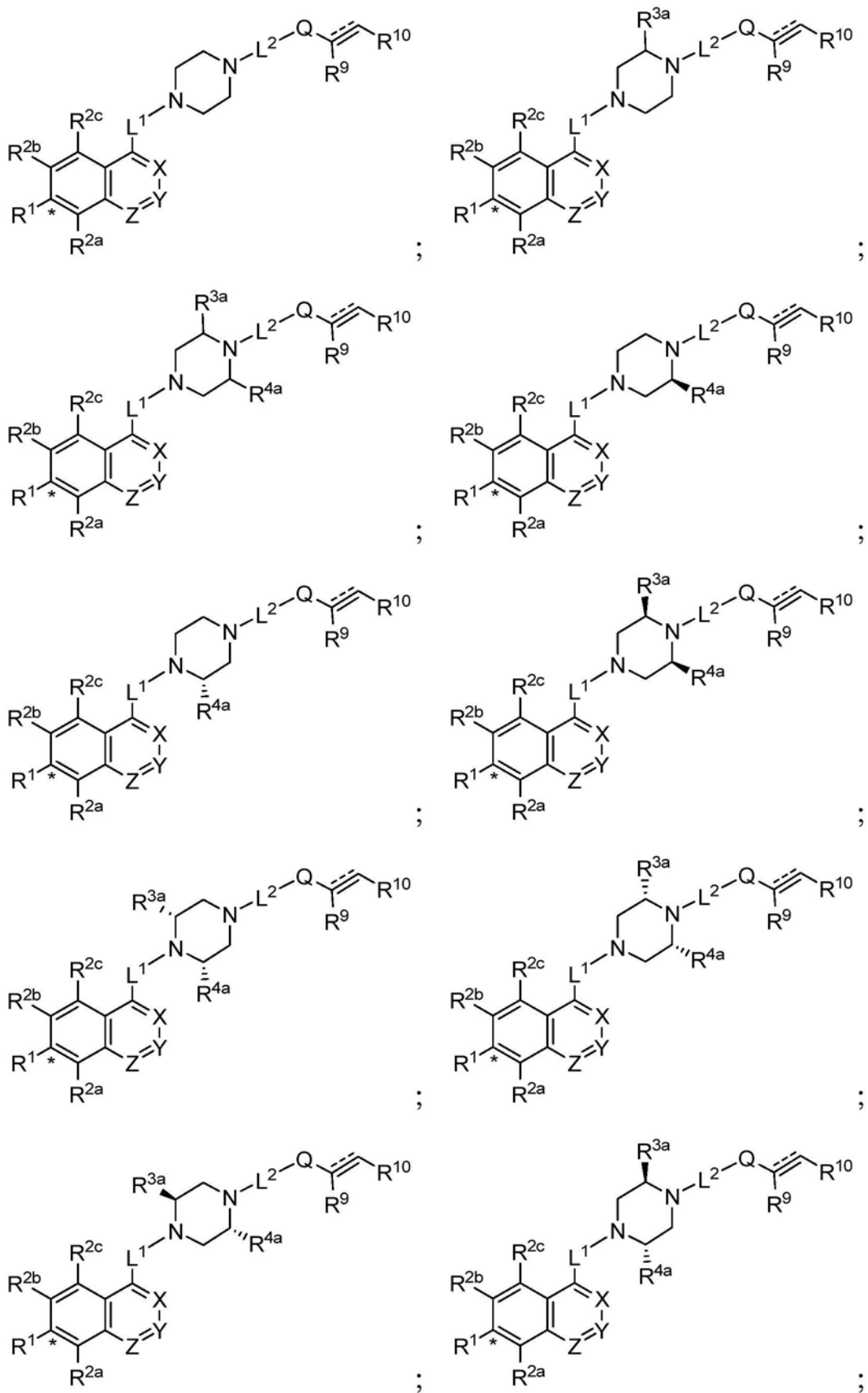
[0261] 在其它实施方案中, R^{3a} 或 R^{4a} 的至少一次出现为胺基羰基。例如, 在某些实施方案

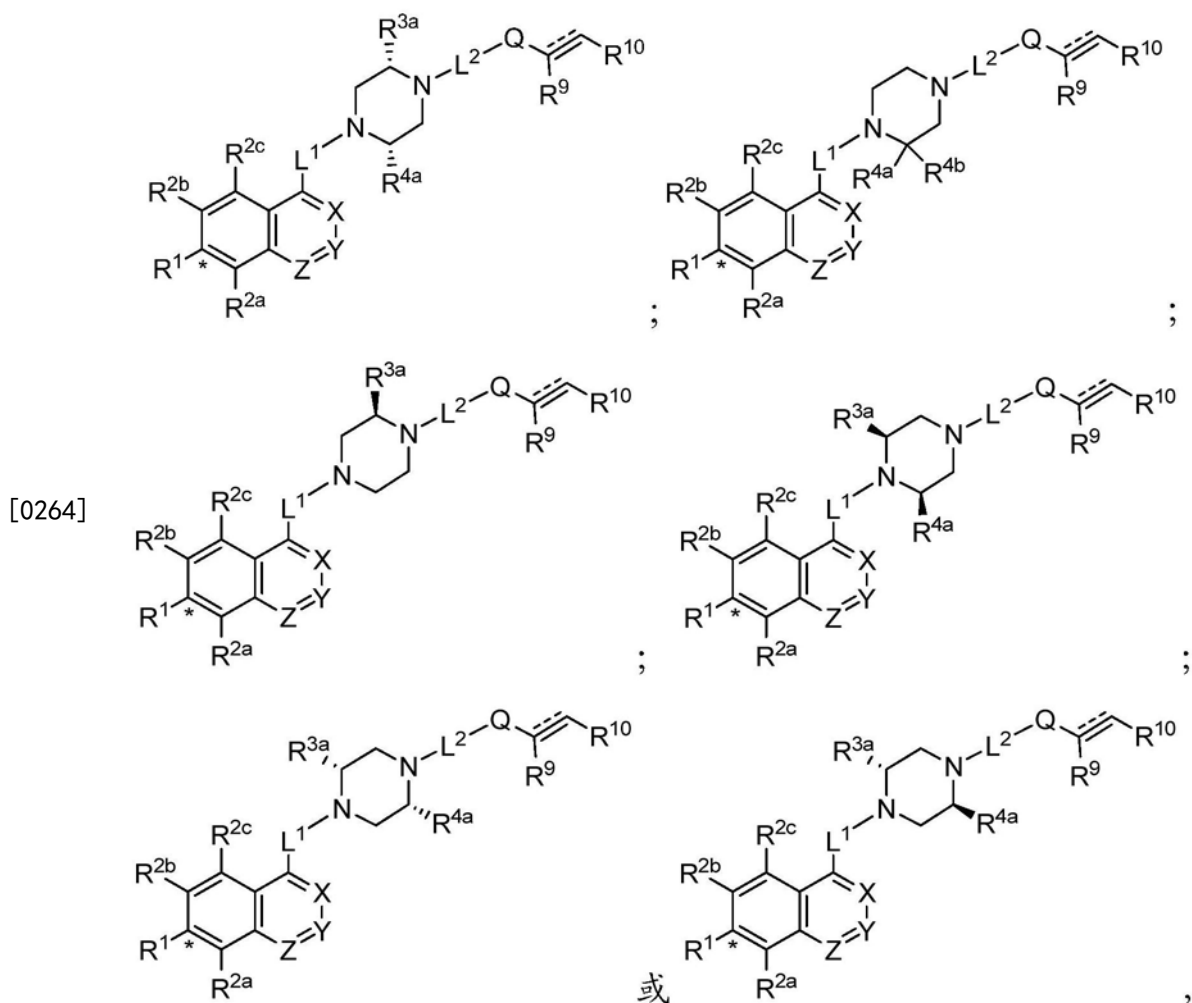
中, 所述胺基羰基为  在其它实施方案中, R^{3a} 或 R^{4a} 的至少一次出现为氰基。在其它

实施方案中, R^{3a} 或 R^{4a} 的至少一次出现为 -OH。在其它实施方案中, R^{3a} 或 R^{4a} 的至少一次出现为羟基烷基。例如, 羟基甲基。

[0262] 在任何前述实施方案中, 化合物具有以下结构中的一个:

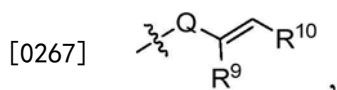
[0263]





[0265] 其中, R^{3a} 和 R^{4a} 独立地为 -OH、-NH₂、-CO₂H、卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基或胺基羧基。例如, 在一些实施方案中, 前述结构中的 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 中的一个为 C₁-C₆烷基。在其它实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 和 R^{4b} 中的两个为 C₁-C₆烷基。例如, 在一些的这些实施方案中, C₁-C₆烷基为甲基。

[0266] 在更多任何前述实施方案中, E 具有以下结构:



[0268] 其中:

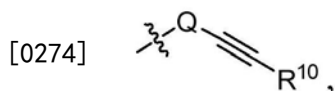
[0269] Q 为 -C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂- 或 -NR⁸S(=O)₂-;

[0270] R⁸ 为 H、C₁-C₆烷基或羟基烷基;

[0271] R^{8'} 为 H、-OH、-CN 或 C₁-C₆烷基; 以及

[0272] R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立地为 H、卤素、氰基、羧基、C₁-C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或羟基烷基, 或者 R⁹ 与 R¹⁰ 连接以形成碳环、杂环或杂芳环;

[0273] 在其它任何前述实施方案中, E 具有以下结构:



[0275] 其中：

[0276] Q为 $-C(=O)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-NR^8S(=O)_2-$ ；

[0277] R^8 为H、 C_1-C_6 烷基或羟基烷基；以及

[0278] R^{10} 为H、 C_1-C_6 烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或羟基烷基。

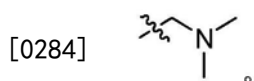
[0279] 所述Q部分通常被选择为使得E的反应性(即,亲电性)优化。在一些前述实施方案中,Q为 $-C(=O)-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-NR^8S(=O)_2-$ 。在某些前述实施方案中,Q为 $-C(=O)-$ 。在其它实施方案中,Q为 $-S(=O)_2-$ 。在更多的实施方案中,Q为 $-NR^8C(=O)-$ 。在更多的实施方案中,Q为 $-NR^8S(=O)_2-$ 。

[0280] 在一些其它前述实施方案中,Q为 $-C(=NR^{8'})-$,其中 $R^{8'}$ 为H、 $-OH$ 、 $-CN$ 或 C_1-C_6 烷基。例如,在一些实施方案中, $R^{8'}$ 为H。在其它实施方案中, $R^{8'}$ 为 $-CN$ 。在其它实施方案中, $R^{8'}$ 为 $-OH$ 。

[0281] 在一些前述实施方案中, R^8 为H。在其它这些实施方案中, R^8 为羟基烷基,例如,在一些实施方案中,所述羟基烷基为2-羟基烷基。

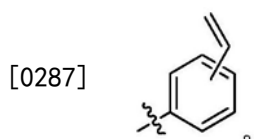
[0282] 在任一前述实施方案的一些实施方案中, R^9 或 R^{10} 中的至少一个为H。例如,在一些实施方案中, R^9 和 R^{10} 中的每一个为H。

[0283] 在其它前述实施方案中, R^{10} 为烷基氨基烷基。在这些实施方案中的一些实施方案中, R^{10} 具有以下结构：

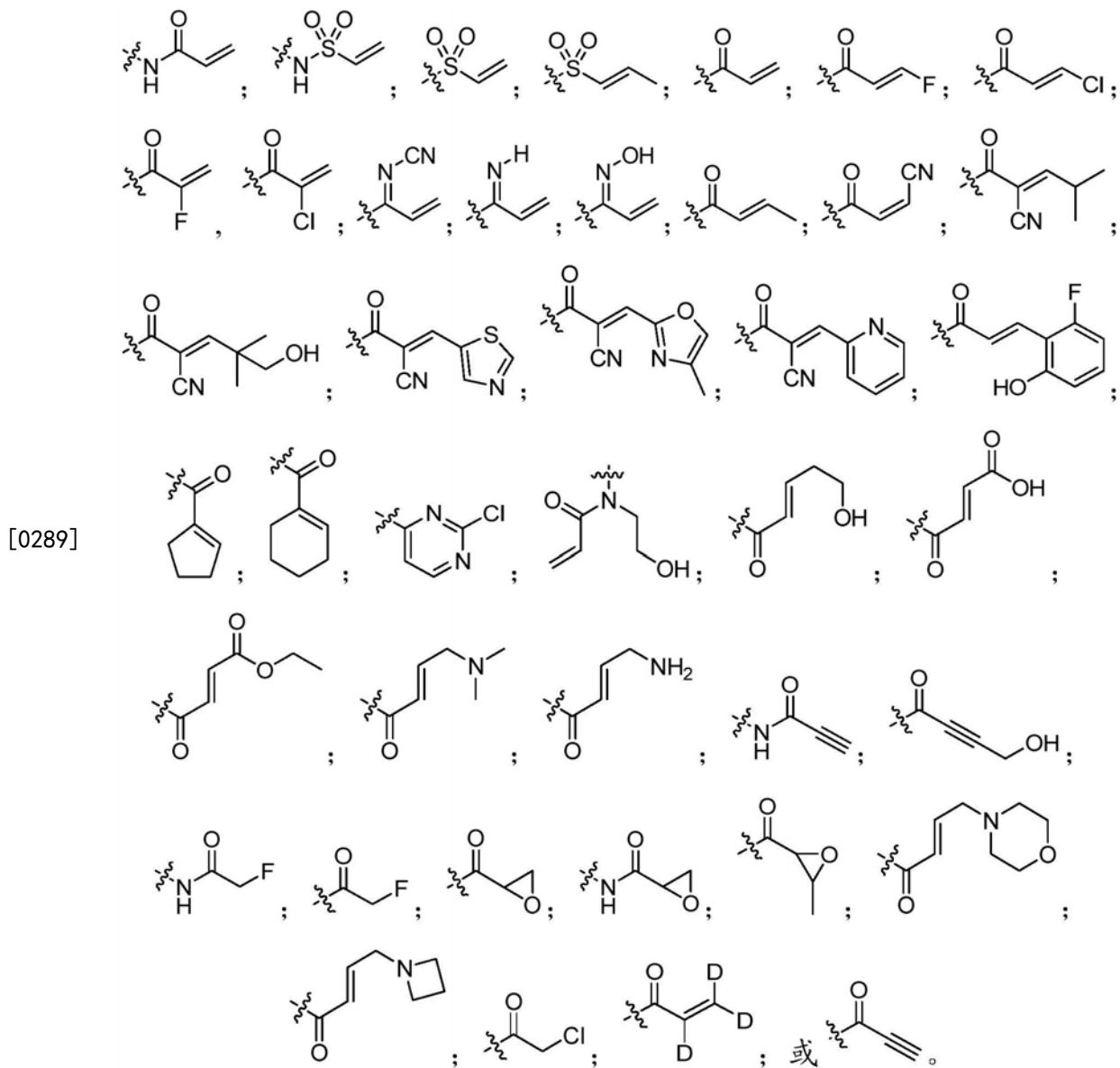


[0285] 在其它实施方案中, R^{10} 为羟基烷基,例如2-羟基烷基。

[0286] 在前述实施方案的一些其它不同实施方案中, R^9 和 R^{10} 连接以形成碳环。例如,在这些实施方案中的一些实施方案中,所述碳环为环戊烯环、环己烯环或苯环。在其它实施方案中,所述碳环为环戊烯环或环己烯环。在其它实施方案中,所述碳环为苯环,例如具有以下结构的苯环：



[0288] 在任一前述实施方案的一些实施方案中,E为能够与包含G12C突变的KRAS、HRAS或NRAS蛋白键合的亲电体。在一些实施方案中,亲电体E能够与G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成不可逆的共价键。在一些情况下,亲电体E可以与G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白的12位置处的半胱氨酸残基结合。在前述任一个的各种实施方案中,E具有以下结构中的一个：



[0290] 在一些实施方案中,E为  在一些实施方案中,E为  在一些实施方案中,E为 。

案中,E为



[0291] L²可被选择为向E基团提供适当的间距和/或取向以与KRAS、HRAS或NRAS蛋白形成键。在一些前述实施方案中，L²为键。在其它前述实施方案中，L²为亚烷基。

[0292] 在任一前述实施方案中, L^1 为键。在其它实施方案中, L^1 为 $-NR^5-$ 。

[0293] 化合物的一些实施方案包括一种以上的立体异构体。其它实施方案涉及单一的立体异构体。在一些实施方案中,化合物为外消旋的(例如,阻转异构体的混合物),而在其它实施方案中,化合物基本上为单一的异构体,例如,基本上纯的阻转异构体。在一些实施方案中,化合物为基本上纯的S-阻转异构体。在一些不同实施方案中,化合物为基本上纯的R-阻转异构体。

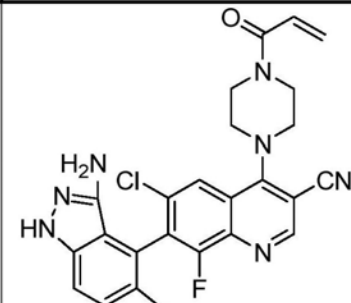
[0294] 在各种不同实施方案中,化合物具有下文表1中所阐述的结构中的一个。通过所示

的方法或本领域中已知的方法制备表1中的示例性化合物并且通过质谱和/或¹H NMR分析表1中的示例性化合物。

[0295] 表1

[0296] 代表性化合物

[0297]

编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
1		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-7-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-3-甲腈	D	

编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
2		1-(4-(7-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-8-氟噌啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	
3		1-(4-(6-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氯-5-氟异喹啉-1-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	
4		1-(4-(7-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-8-氟噌啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	
5		1-((2R,5S)-4-((R)-7-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-8-氟噌啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		495.8
6		1-((2R,5S)-4-((S)-7-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-8-氟噌啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		495.8

[0298]

[0299]

编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
7		1-((2R,5S)-4-((S)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		494.2
8		1-((2R,5S)-4-((R)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		493.7
9		1-((2S,6R)-4-((S)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		493.4
10		1-((2S,6R)-4-((R)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		493.4
11		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	489.4

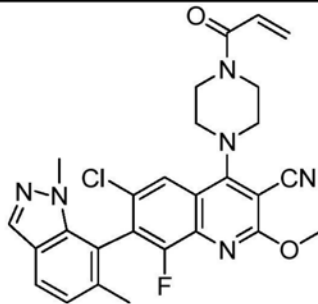
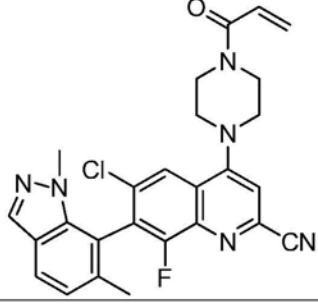
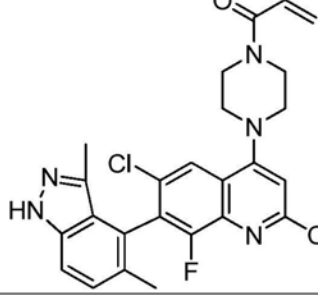
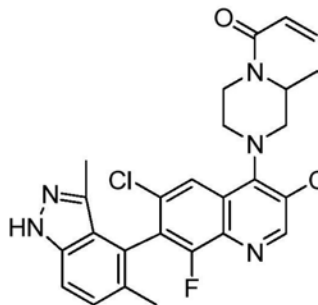
编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
12		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	489.3
13		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(3-环丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	515.2
[0300] 14		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1-环丙基-6-甲基-1H-吡唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	515.2
15		1-(4-(6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吡唑-7-基)噌啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	447.3
16		1-(4-(6-氯-7-(1-环丙基-6-甲基-1H-吡唑-7-基)噌啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	473.3

[0301]

编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
17		1-(4-(6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吲唑-4-基)噌啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	447.6
18		1-(4-(6-氯-7-(3-环丙基-5-甲基-1H-吲唑-4-基)噌啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	473.3
19		4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	517.4
20		4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1-环丙基-6-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	543.4
21		4-((2S,5R)-4-丙烯酰基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	517.4

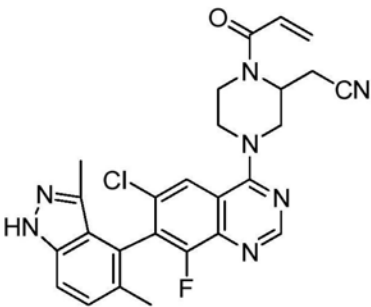
[0302]

编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
22		4-((3S,5R)-4-丙烯酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	517.4
23		1-(4-(6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		532.3
24		4-((R)-4-丙烯酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	503.4
25		1-(4-(6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟-2-(三氟甲基)喹啉-4-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮		532.4
26		4-((R)-4-丙烯酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1-环丙基-6-甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	529.4

编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
27		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-8-氟喹啉-3-甲腈		590.8
28		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吲唑-7-基)-8-氟喹啉-2-甲腈		489.4
29		4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟喹啉-2-甲腈		489.4
30		4-(4-丙烯酰基-3-(氰基甲基)哌嗪-1-基)-6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吲唑-4-基)-8-氟喹啉-3-甲腈	D	528.4

[0303]

[0304]

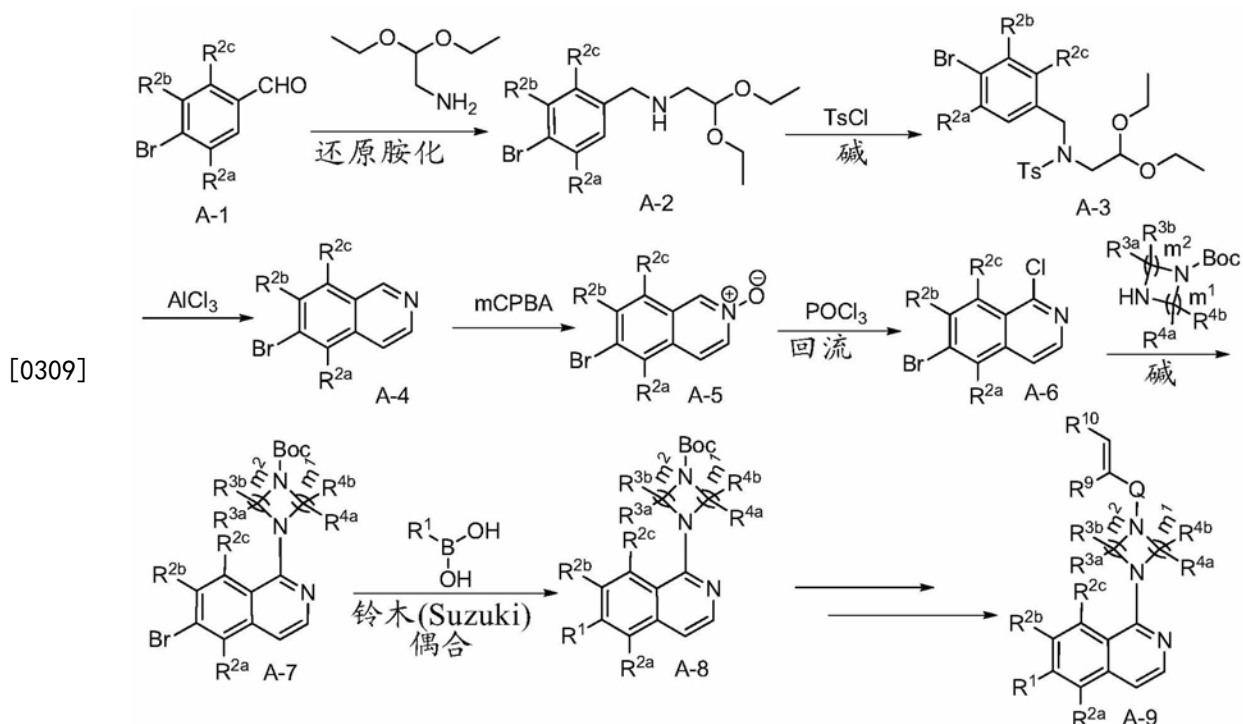
编号	结构	名称	方法	[M+H] ⁺
31		2-(1-丙烯酰基-4-(6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-咪唑-4-基)-8-氟喹唑啉-4-基)哌嗪-2-基)乙腈		504.4

[0305] 应理解,在本说明书中,所描绘的通式中的取代基和/或变量的组合只当此类组合产生稳定化合物时才是允许的。

[0306] 此外,以游离碱或游离酸形式存在的所有的本发明化合物可通过本领域技术人员已知的方法用适当的无机或有机的碱或酸处理而转化成其药物可接受的盐。本发明化合物的盐可通过标准技术转化成其游离的碱或酸形式。

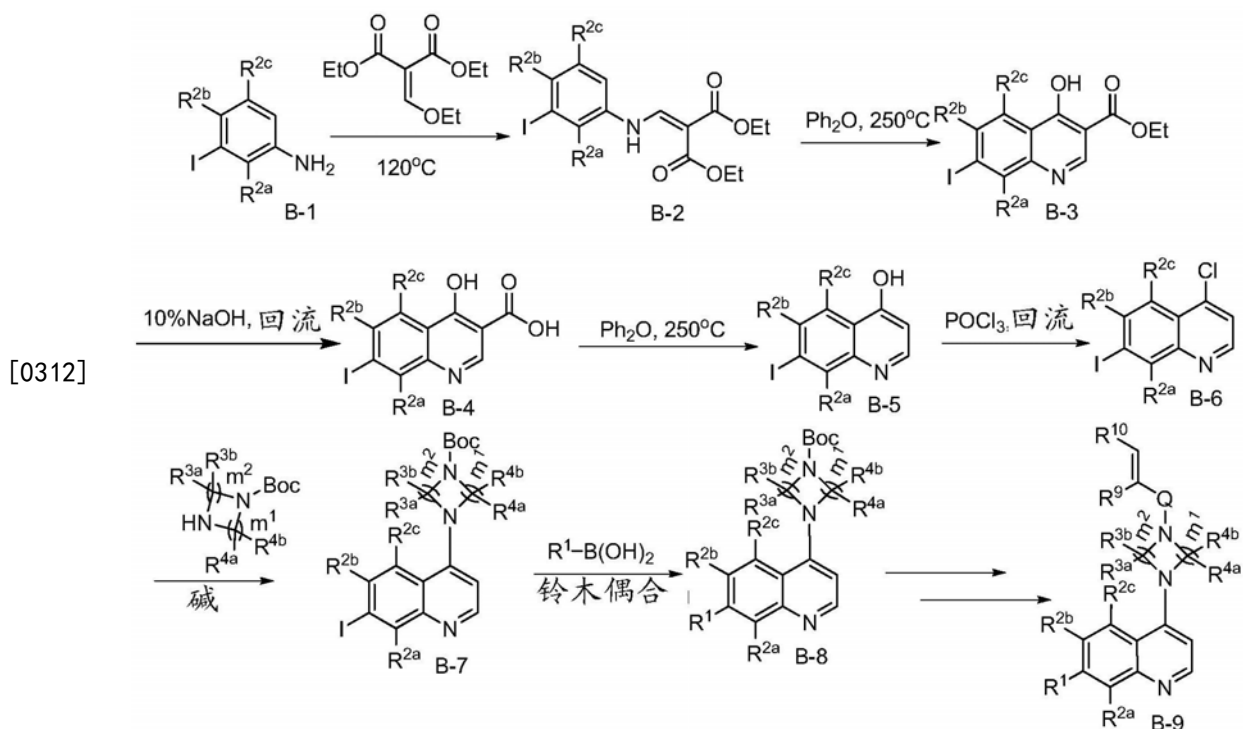
[0307] 可根据本领域中已知的方法制备结构(I)的化合物。例如,可以根据与W0 2015/054572中公开的那些类似的方法制备结构(I)的化合物,其全部公开内容通过引用整体并入本文。一般而言,起始组分可从诸如Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI和氟chem USA等来源中获得,或根据本领域技术人员已知的来源合成(参见,例如,Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版(Wiley, December 2000))或如本文中所述制备。

[0308] 一般反应方案1



[0310] 结构(I)的化合物(例如,化合物A-9)的实施方案可以根据一般反应方案1(“方法A”)制备,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、Q、 m^1 和 m^2 如上文所定义。如一般反应方案1中所示,在还原胺化条件下处理苯甲醛A-1以产生A-2。形成甲苯磺酰基保护的胺(A-3),然后用适当的路易斯酸(例如, AlCl_3)处理,产生异喹啉A-4。用间氯过氧苯甲酸(mCPBA)氧化A-4产生A-5,其可以用适当的试剂(例如 POCl_3)处理进行氯化。然后根据以上方案将氯化物A-6转化为A-9

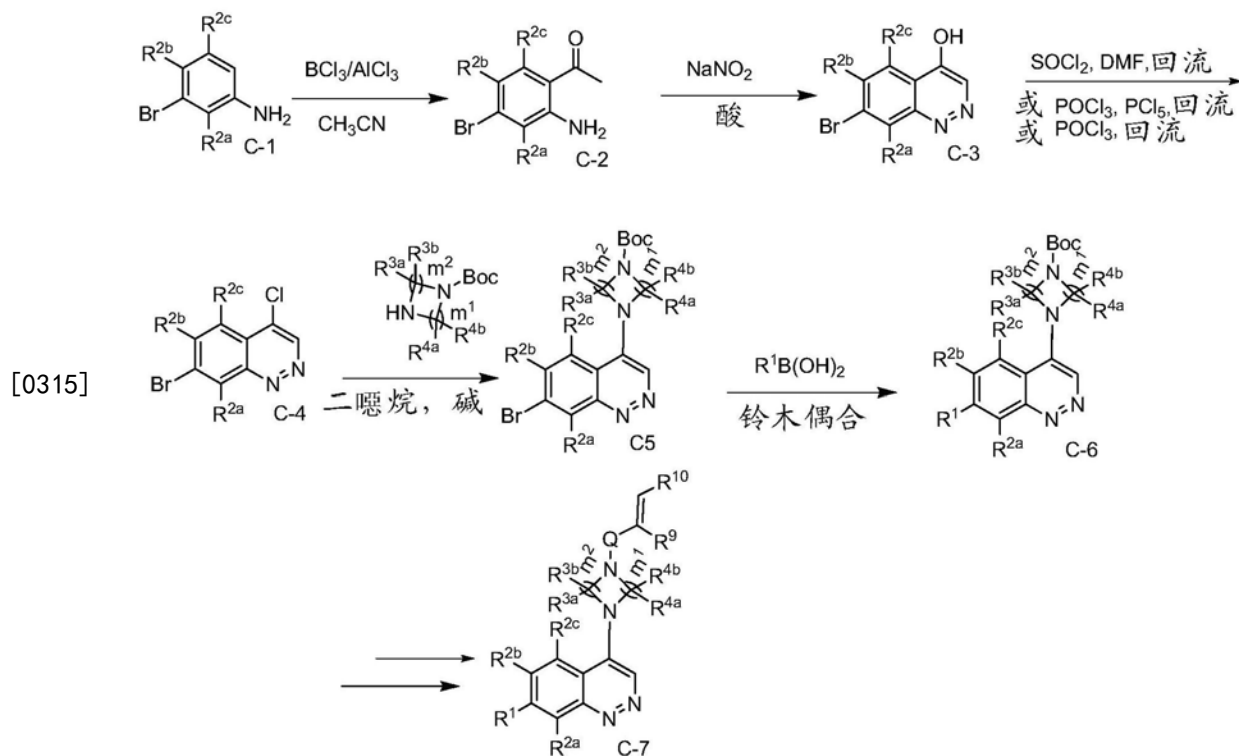
[0311] 一般反应方案2



[0313] 结构(I)的化合物(例如,化合物B-9)的其它实施方案可以根据一般反应方案5

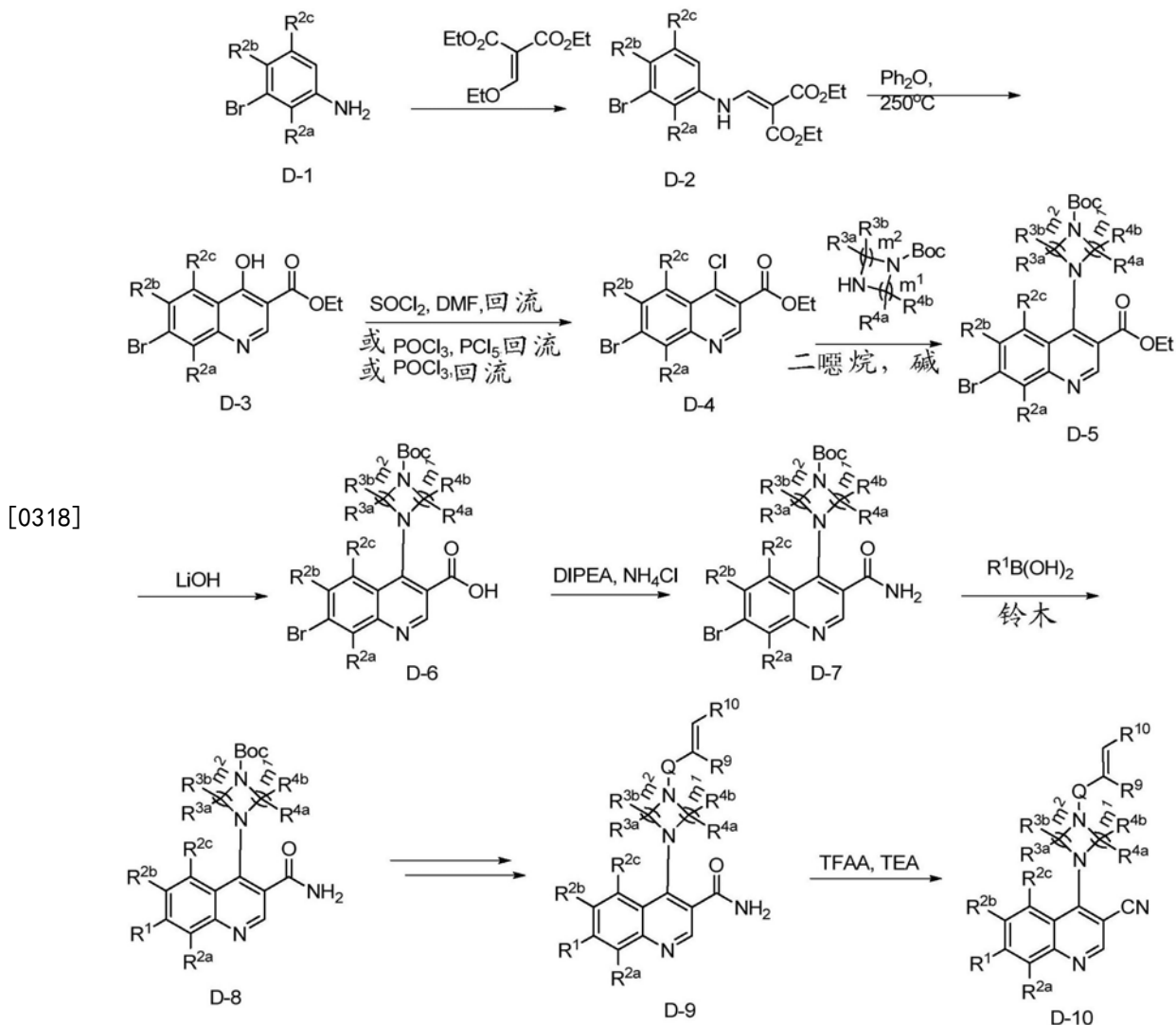
(“方法E”)制备,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 和 m^2 如上文所定义。如一般反应方案2中所示,可以购买自商业来源或经由熟知的程序制备的苯胺-1可以与2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯反应以产生B-2。然后可以通过在适当的高沸点溶剂(例如,Ph₂O)中加热来使B-2环化,以产生喹诺酮B-3。使B-3皂化,然后脱羧,分别产生B-4和B-5。然后使B-5氯化并且以与方法A描述的方式类似的方式处理,以产生B-9。

[0314] 一般反应方案3



[0316] 结构(I)的化合物(例如,化合物C-7)的实施方案可以根据一般反应方案3(“方法C”)制备,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 、 R^{10} 、 Q 、 m^1 和 m^2 如上文所定义。如一般反应方案3所示,结构C-1的化合物可以购买自商业来源或根据本领域普通技术人员熟悉的方法来制备。化合物C-1与甲腈反应以形成化合物C-2。C-2与亚硝酸钠在酸性条件下的反应产生结构C-3的喹啉。将C-3在适当的条件(例如,SOCl₂、POCl₃/PCl₅或POCl₃)下氯化以产生氯代喹啉C-4。C-4与适当保护的杂环在碱性条件下的反应产生C-5。适当的保护基团包括丁氧基羰基(BOC),以及本领域已知的其它保护基团。C-5与适当的试剂的铃木(Suzuki)反应设置 R^1 部分以产生C-6。C-6的脱保护,随后用酰氯(或磺酰氯)或酸和适当的活化剂酰化,产生C-7。

[0317] 一般反应方案4



[0319] 结构(I)的化合物(例如,化合物D-10)的实施方案可以根据一般反应方案4(“方法D”)制备,其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹、R¹⁰、Q、m¹和m²如上文所定义。如一般反应方案4所示,使用N-氯琥珀酰亚胺氯化适当的苯胺以产生D-1。D-1与2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯的反应产生D-2。然后通过适当的在高沸点溶剂(例如,Ph₂O)中加热来使D-2环化,以产生喹诺酮,D-3。将D-3在适当的条件(例如,SOCl₂、POCl₃/PCl₅或POCl₃)下氯化以产生氯喹诺酮,D-4。D-4与适当保护的杂环在碱性条件下的反应产生D-5。适当的保护基团包括如一般反应方案1中描述的丁氧基羰基(BOC),以及本领域已知的其它保护基团。使D-5皂化,然后酰胺化,分别产生D-6和D-7。D-7与适当的试剂的铃木反应设置R¹部分以产生D-6。D-8的脱保护,随后用酰氯(或磺酰氯)或酸和适当的活化剂酰化,产生D-9。D-9在酸的存在下反应产生D-10。

[0320] 本领域技术人员还应了解,在制备本文所述化合物的方法中,中间体化合物的官能团可能需要通过合适的保护基保护。此类官能团包括但不限于羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的合适保护基包括三烷基硅烷基或二芳基烷基硅烷基(例如叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基或三甲基硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。氨基、脒基和胍基的合适保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。巯基的合适保护基包括-C(O)-R”(其中R”为烷基、芳基或芳基烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。羧酸的合适保护基包括烷基酯、芳基酯或芳基烷基

酯。根据本领域技术人员已知的标准技术和本文描述的标准技术任选地添加或移除保护基。保护基的使用详细地描述于Green, T.W. 和P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 第3版, Wiley中。如本领域技术人员应了解, 保护基还可为聚合物树脂, 诸如王树脂 (Wang resin)、林克树脂 (Rink resin) 或2-氯三苯甲基-氯树脂。

[0321] 本领域技术人员还应了解, 虽然本发明化合物的此类受保护的衍生物可能就其本身而言不具有药理学活性, 但其可向哺乳动物施用并此后在体内代谢, 从而形成具有药理学活性的本发明化合物。因此, 此类衍生物可被描述为“前药”。本发明化合物的前药都包括在本发明的实施方案的范围内。

[0322] 药物组合物

[0323] 其它实施方案涉及药物组合物。药物组合物包含任一个(或多个)前述化合物和药物可接受的载体。在一些实施方案中, 药物组合物被配制用于口服施用。在其它实施方案中, 药物组合物被配制用于注射。在更多实施方案中, 药物组合物包含本文所公开的化合物和另外的治疗剂(例如抗癌剂)。下文描述了此类治疗剂的非限制性实例。

[0324] 适合的施用途径包括但不限于口服、静脉内、经直肠、气溶胶、肠胃外、经眼、经肺、经黏膜、经皮、经阴道、经耳、经鼻和局部施用。另外, 仅举例而言, 肠胃外递送包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接脑室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0325] 在某些实施方案中, 本文所述的化合物以局部方式而不是全身方式施用, 例如常常以储库制剂或缓释制剂形式经由将化合物直接注射至器官中来实现。在特定实施方案中, 长效制剂通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射施用。此外, 在其它实施方案中, 药物在靶向药物递送系统中, 例如在涂布有器官特异性抗体的脂质体中进行递送。在此类实施方案中, 脂质体被靶向器官且被器官选择性吸收。在其它实施方案中, 本文所述的化合物以速释制剂形式、以延时释放制剂形式或以中间释放制剂形式提供。在其它实施方案中, 本文所述的化合物被局部施用。

[0326] 本发明化合物在宽剂量范围内有效。举例而言, 治疗成人时, 每天0.01至1000mg、0.5至100mg、1至50mg的剂量和每天5至40mg的剂量为一些实施方案中所用的剂量的实例。示例性剂量为每天10至30mg。精确剂量将视施用途径、化合物被施用时的形式、待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重和主治医师的偏好和经验而定。

[0327] 在一些实施方案中, 本发明化合物以单次剂量施用。通常, 此类施用将通过注射进行, 例如静脉内注射, 以便快速引入药剂。然而, 酌情使用其它途径。单次剂量的本发明化合物还可用于治疗急性疾病状态。

[0328] 在一些实施方案中, 本发明化合物以多次剂量施用。在一些实施方案中, 每天施用约一次、两次、三次、四次、五次、六次或超过六次。在其它实施方案中, 施用为约一月一次、每两周一次、一周一次或每隔一天一次。在另一个实施方案中, 本发明化合物和另外的药剂一起施用, 约每天一次至约每天6次。在另一个实施方案中, 本发明化合物和药剂的施用持续少于约7天。在另一个实施方案中, 施用持续超过约6天、10天、14天、28天、两个月、六个月或一年。在一些情况下, 只要有必要, 实现并维持连续施用。

[0329] 只要有必要, 可持续本发明化合物的施用。在一些实施方案中, 本发明化合物施用超过1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中, 本发明化合物施用少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中, 本发明化合物在正在进行的基础上长期施用, 例如用于治

疗慢性效应。

[0330] 在一些实施方案中,本发明化合物分剂量施用。本领域中已知由于受试者之间在化合物药代动力学上的变化性,因此施用方案的个性化对于最佳疗法是必要的。本发明化合物的施用剂量可通过常规实验结合本公开内容来发现。

[0331] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制成药物组合物。在特定实施方案中,药物组合物以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体来配制,所述载体包含有助于将活性化合物加工成医药学上可使用的制剂的赋形剂和助剂。合适的制剂视所选的施用途径而定。任何药物可接受的技术、载体和赋形剂适用于配制本文所述的药物组合物: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L. 编, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[0332] 本文提供了包含结构 (I) 的化合物和药物可接受的稀释剂、赋形剂或载体的药物组合物。在某些实施方案中,所述化合物以其中结构 (I) 的化合物与其它活性成分混合的药物组合物形式施用,如在组合疗法中。本文涵盖了下文组合疗法部分和本公开通篇中阐述的活性剂的所有组合。在特定实施方案中,药物组合物包括一个或多个结构 (I) 的化合物。

[0333] 如本文所用,药物组合物是指结构 (I) 的化合物与诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂等其它化学组分的混合物。在某些实施方案中,药物组合物促进化合物向有机体的施用。在一些实施方案中,在实践本文所提供的治疗或使用方法时,本文所提供的治疗有效量的结构 (I) 的化合物以药物组合物形式施用于患有待治疗的疾病、病症或医学病况的哺乳动物。在特定实施方案中,哺乳动物为人。在某些实施方案中,治疗有效量取决于疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力和其它因素而改变。本文所述的化合物可单独使用或作为混合物的组分与一种或多种治疗剂组合使用。

[0334] 在一个实施方案中,一个或多个结构 (I) 的化合物被配制于水溶液中。在特定实施方案中,水溶液选自(仅举例而言)生理学上相容的缓冲液,诸如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液。在其它实施方案中,一个或多个结构 (I) 的化合物被配制用于经黏膜施用。在特定实施方案中,经黏膜制剂包括适于待渗透的屏障的渗透剂。在本文所述的化合物被配制用于其它肠胃外注射的其它实施方案中,适当的制剂包括水溶液或非水溶液。在特定实施方案中,此类溶液包括生理学上相容的缓冲剂和/或赋形剂。

[0335] 在另一个实施方案中,本文所述的化合物被配制用于口服施用。本文所述的化合物通过使活性化合物与例如药物可接受的载体或赋形剂组合来配制。在各种实施方案中,本文所述的化合物被配制为口服剂型,所述口服剂型包括(仅举例而言)片剂、散剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液等。

[0336] 在某些实施方案中,通过使一种或多种固体赋形剂与一个或多个本文所述的化合物混合,任选地研磨所得混合物,并且如果必要,在添加合适的助剂之后,加工颗粒混合物

以获得片剂或糖衣丸核来获得用于口服应用的药物制剂。具体而言,合适的赋形剂为填充剂,诸如糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇);纤维素制剂,诸如:例如玉米淀粉、小麦淀粉、稻谷淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其它赋形剂,诸如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮(povidone))或磷酸钙。在特定实施方案中,任选地添加崩解剂。崩解剂包括(仅举例而言)交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或海藻酸或其盐,诸如海藻酸钠。

[0337] 在一个实施方案中,诸如糖衣丸核和片剂的剂型被提供有一种或多种适合的包衣。在特定实施方案中,使用浓缩的糖溶液包覆剂型。糖溶液任选地含有另外组分,诸如(仅举例而言)阿拉伯胶(gum arabic)、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液(lacquer solution)和合适的有机溶剂或溶剂混合物。还向包衣中任选地添加染料和/或颜料以用于鉴别目的。另外,任选地使用染料和/或颜料以表征活性化合物剂量的不同组合。

[0338] 在某些实施方案中,将治疗有效量的至少一种本文所述的化合物配制成其它口服剂型。口服剂型包括由明胶制成的推入配合式胶囊,以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨糖醇)制成的软的密封胶囊。在特定实施方案中,推入配合式胶囊含有与一种或多种填充剂混合的活性成分。填充剂包括(仅举例而言)乳糖、粘合剂(诸如淀粉)和/或润滑剂(诸如滑石或硬脂酸镁)和任选的稳定剂。在其它实施方案中,软胶囊含有溶解或悬浮于合适液体中的一种或多种活性化合物。合适液体包括(仅举例而言)一种或多种脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,任选地添加稳定剂。

[0339] 在其它实施方案中,治疗有效量的至少一种本文所述的化合物被配制用于颊施用或舌下施用。适于颊施用或舌下施用的制剂包括(仅举例而言)片剂、锭剂或凝胶。在其它实施方案中,本文所述的化合物被配制用于肠胃外注射,包括适用于推注或持续输注的制剂。在特定实施方案中,用于注射的制剂以单位剂型(例如,安瓿)或以多剂量容器呈递。任选地添加防腐剂至注射制剂中。在其它实施方案中,药物组合物被配制成为适于肠胃外注射的形式,如在油性或水性介质(vehicle)中的无菌悬浮液、溶液或乳液。肠胃外注射制剂任选地含有调配剂,诸如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。在特定实施方案中,用于肠胃外施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。在另外实施方案中,活性化合物(例如结构(I)的化合物)的悬浮液被制备为合适的油性注射悬浮液。适用于本文所述的药物组合物的合适的亲脂性溶剂或介质包括(仅举例而言)脂肪油,诸如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,诸如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。在某些特定实施方案中,水性注射悬浮液含有增加悬浮液的粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高度浓缩溶液的试剂。或者,在其它实施方案中,活性成分呈粉末形式,其在使用之前用诸如灭菌无热原水的合适介质复原。

[0340] 在其它实施方案中,结构(I)的化合物局部施用。本文所述的化合物被配制成为多种可局部施用的组合物,诸如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药用棒、香膏、乳膏剂或软膏剂。此类药物组合物任选地含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0341] 在其它实施方案中,结构(I)的化合物被配制用于经皮施用。在特定实施方案中,透皮制剂采用经皮递送装置和经皮递送贴剂,并可为亲脂性乳剂或缓冲的水溶液,溶解和/或分散于聚合物或粘合剂中。在各种实施方案中,构建此类贴剂以便连续地、脉冲式或按需

递送医药剂。在另外实施方案中,结构(I)的化合物的经皮递送借助于离子导入贴剂等来实现。在某些实施方案中,经皮贴剂提供结构(I)的化合物的受控递送。在特定实施方案中,吸收速率通过使用速率控制膜或通过将化合物截留于聚合物基质或凝胶内而减缓。在替代实施方案中,使用吸收增强剂增加吸收。吸收增强剂或载体包括有助于通过皮肤的可吸收的药物可接受的溶剂。举例而言,在一个实施方案中,经皮装置呈绷带形式,其包含衬垫部件、含有化合物和任选的载体的储药层、任选的速率控制屏障以在延长的时间段内以控制和预定的速率将化合物递送至宿主的皮肤,和使装置固定于皮肤的构件。

[0342] 在其它实施方案中,结构(I)的化合物被配制用于通过吸入施用。适于通过吸入施用的各种形式包括但不限于气溶胶、喷雾剂或粉末。任何的结构(I)的化合物的药物组合物以通过使用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适气体)从加压包或雾化器中呈递的气溶胶喷雾剂形式方便地递送。在特定实施方案中,加压气溶胶的剂量单位通过提供递送定量的阀来确定。在某些实施方案中,用于吸入器或吹入器的诸如(仅举例而言)明胶的胶囊和药筒被配制为含有化合物与合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0343] 在其它实施方案中,结构(I)的化合物被配制为经直肠组合物,诸如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气溶胶、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂,其含有诸如可可脂或其它甘油酯的常规的栓剂基质以及诸如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等的合成聚合物。在栓剂形式的组合物中,首先熔融低熔点蜡,诸如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物,任选地与可可脂组合。

[0344] 在某些实施方案中,以任何常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体来配制药物组合物,所述载体包含促进活性化合物加工成医药学上可使用的制剂的赋形剂和助剂。合适的制剂取决于所选择的施用途径。适合时,任选地使用任何药物可接受的技术、载体和赋形剂。包含结构(I)的化合物的药物组合物以常规方式制备,诸如(仅举例而言)借助于常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、水飞、乳化、包囊、包封或压制方法。

[0345] 药物组合物包含至少一种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂和至少一种本文中描述的结构(I)的化合物作为活性成分。活性成分为游离酸或游离碱形式或为药物可接受的盐形式。另外,本文所述的方法和药物组合物包括使用具有相同类型的活性的这些化合物的N-氧化物、结晶形式(还称为多晶型物)以及活性代谢物。本文所述的化合物的所有互变异构体包括在本文中所呈现的化合物的范围内。此外,本文所述的化合物涵盖非溶剂化形式以及具有诸如水、乙醇等药物可接受的溶剂的溶剂化形式。本文中所呈现的化合物的溶剂化形式还被视为揭示于本文中。另外,药物组合物任选地包含其它医学或药学试剂,载体,佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂,促溶剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂和/或其它治疗上有价值的物质。

[0346] 制备包含本文所述化合物的组合物的方法包括将化合物与一种或多种惰性的药物可接受的赋形剂或载体进行配制以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于散剂、片剂、分散的颗粒剂、胶囊、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括化合物溶解于其中的溶液、包含化合物的乳剂或含有包含本文所公开的化合物的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。半固体组合物包括但不限于凝胶、悬浮液和乳膏剂。本文所述的药物组合物的形式包括液体溶液或悬浮液、在使用之前适于在液体中形成溶液或悬浮液的固体形式,或乳剂。这些组合物还任选地含有少量的无毒的辅助物质,诸如湿润剂或乳化剂、pH缓冲剂等。

[0347] 在一些实施方案中,包含至少一种结构(I)的化合物的药物组合物示例性说明地采用液体形式,其中药剂存在于溶液、悬浮液或两者中。通常,当组合物以溶液或悬浮液形式施用,第一部分的药剂存在于溶液中并且第二部分的药剂以颗粒形式存在于在液体基质中的悬浮液中。在一些实施方案中,液体组合物包括凝胶制剂。在其它实施方案中,液体组合物为水性的。

[0348] 在某些实施方案中,可用的水性悬浮液含有一种或多种聚合物作为助悬剂。适用的聚合物包括水溶性聚合物和非水溶性聚合物,所述水溶性聚合物例如纤维素聚合物,例如羟丙基甲基纤维素,所述非水溶性聚合物例如交联的含羧基的聚合物。本文所述的某些药物组合物包含黏膜粘着性聚合物,其例如选自羧甲基纤维素、卡波姆(carbomer)(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和葡聚糖。

[0349] 适用的药物组合物还任选地包含增溶剂以有助于结构(I)的化合物的溶解。术语“增溶剂”一般包括导致形成试剂的胶束溶液或真溶液的试剂。某些可接受的非离子型表面活性剂(例如聚山梨醇酯80)适于用作增溶剂,眼科学上可接受的乙二醇、聚乙二醇(例如聚乙二醇400)和乙二醇醚还可用作增溶剂。

[0350] 此外,适用的药物组合物任选地包含一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸,诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,诸如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟基甲基氨基甲烷;和缓冲剂,诸如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。此类酸、碱和缓冲剂以将组合物的pH维持在可接受的范围内所需要的量而被包括在内。

[0351] 此外,适用的组合物还任选地包含一种或多种的使得组合物的渗透压重量摩尔浓度在可接受范围内所需要的量的盐。此类盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;适合的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0352] 其它适用的药物组合物任选地包含一种或多种防腐剂以抑制微生物活性。适合的防腐剂包括含汞的物质,诸如硝酸苯汞(merfen)和硫柳汞(thiomersal);稳定的二氧化氯;和季铵化合物,诸如苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲铵和氯化十六烷基吡啶鎓。

[0353] 其它适用的组合物包含一种或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其它目的。适合的非离子型表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛苯聚醇10(octoxynol 10)、辛苯聚醇40。

[0354] 其它适用的组合物必要时包含一种或多种抗氧化剂以增强化学稳定性。适合的抗氧化剂包括(仅举例而言)抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0355] 在某些实施方案中,水性悬浮液组合物被包装于单剂量的不可重新盖紧的容器中。或者,使用多剂量的可重新盖紧的容器,在此情况下,组合物中通常包含防腐剂。

[0356] 在替代实施方案中,使用用于疏水性医药化合物的其它递送系统。脂质体和乳液为本文中可用的递送媒介物或载体的实例。在某些实施方案中,还使用有机溶剂,诸如N-甲基吡咯烷酮。在另外实施方案中,使用缓释系统递送本文所述的化合物,如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透基质。各种缓释材料在本文中为适用的。在一些实施方案中,缓释胶囊释放化合物数周直至逾100天。取决于治疗剂的化学性质和生物稳定性,可采用用于蛋

白质稳定化的另外策略。

[0357] 在某些实施方案中,本文描述的制剂包含一种或多种抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇的化合物和/或其它通用的稳定剂。此类稳定剂的实例包括但不限于:(a) 约0.5%至约2%w/v甘油;(b) 约0.1%至约1%w/v蛋氨酸;(c) 约0.1%至约2%w/v单硫代甘油;(d) 约1mM至约10mMEDTA;(e) 约0.01%至约2%w/v抗坏血酸;(f) 0.003%至约0.02%w/v聚山梨醇酯80;(g) 0.001%至约0.05%w/v聚山梨醇酯20;(h) 精氨酸;(i) 肝素;(j) 硫酸葡聚糖;(k) 环糊精;(l) 戊聚糖聚硫酸盐和其它类肝素;(m) 二价阳离子,诸如镁和锌;或(n) 其组合。

[0358] 在一些实施方案中,在本发明的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度小于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0359] 在一些实施方案中,一种或多种本发明化合物的浓度大于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0360] 在一些实施方案中,一种或多种本发明化合物的浓度在大约0.0001%至大约50%、大约0.001%至大约40%、大约0.01%至大约30%、大约0.02%至大约29%、大约0.03%至大约28%、大约0.04%至大约27%、大约0.05%至大约26%、大约0.06%至大约25%、大约0.07%至大约24%、大约0.08%至大约23%、大约0.09%至大约22%、大约0.1%至大约21%、大约0.2%至大约20%、大约0.3%至大约19%、大约0.4%至大约18%、大约0.5%至大约17%、大约0.6%至大约16%、大约0.7%至大约15%、大约0.8%至大约14%、大约0.9%至大约12%、大约1%至大约10%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0361] 在一些实施方案中,一种或多种本发明化合物的浓度在大约0.001%至大约10%、大约0.01%至大约5%、大约0.02%至大约4.5%、大约0.03%至大约4%、大约0.04%至大约3.5%、大约0.05%至大约3%、大约0.06%至大约2.5%、大约0.07%至大约2%、大约0.08%至大约1.5%、大约0.09%至大约1%、大约0.1%至大约0.9%w/w、w/v或v/v的范围内。

[0362] 在一些实施方案中,一种或多种本发明化合物的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、

8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0363] 在一些实施方案中,一种或多种本发明化合物的量大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0364] 在一些实施方案中,一种或多种本发明化合物的量为0.0001g-10g、0.0005g-9g、0.001g-8g、0.005g-7g、0.01g-6g、0.05g-5g、0.1g-4g、0.5g-4g或1g-3g。

[0365] 试剂盒/制品

[0366] 还提供了用于本文描述的治疗应用的试剂盒和制品。在一些实施方案中,此类试剂盒包含载体、包装,或被间隔开以接收一个或多个诸如小瓶、管等容器的容器,所述容器中的每一个包含本文所述方法中使用的分离元件中的一个。适合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器和试管。容器由诸如玻璃或塑料的多种材料形成。

[0367] 本文所提供的制品含有包装材料。用于包装医药产品的包装材料包括例如美国专利第5,323,907号、第5,052,558号和第5,033,252号中所发现的包装材料。医药用包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶和适于所选定的制剂和预期的施用和治疗模式的任何包装材料。举例而言,容器包括一种或多种本文所述的化合物,任选地在组合物中或与本文所公开的另一药剂组合。容器任选地具有无菌进入口(例如容器为静脉内溶液袋或具有可被皮下注射针头刺破的塞子的小瓶)。此类试剂盒任选地包含化合物和鉴别描述或标签或与涉及在本文所述方法中的使用的说明书。

[0368] 举例而言,试剂盒通常包括一个或多个另外的容器,其各自具有就商业和使用者观点而言使用本文所述化合物所需的多种材料(诸如试剂,任选地呈浓缩形式,和/或装置)中的一种或多种。此类材料的非限制性实例包括但不限于缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器;载体、包装、容器、小瓶和/或管、列举内容物的标签和/或使用说明书和嵌有使用说明书的包装。通常还包括一组说明书。标签任选地位于容器上或与容器相关。举例而言,当形成标签的字母、数字或其它字符附着、模印或蚀刻于容器本身中时,标签位于容器上;当标签存在于还支持容器的接收器或载体内时,标签与容器相关,例如作为包装说明书。另外,标签用于指明待用于具体的治疗应用的内容物。另外,标签指明内容物诸如在本文所述方法中的使用指南。在某些实施方案中,药物组合物呈现于包含一个或多个含有本文所提供的化合物的单位剂型的包装或分配器装置中。包装例如含有金属箔或塑料箔,诸如泡罩包装。或者,包装或分配器装置附有施用说明书。或者,包装或分配器附有与容器相关的注意事项,其为由管理医药品的制造、使用或销售的政府机构所指定的形式,该注意事项反映该机

构批准该药物形式用于人类或兽医学施用。此类注意事项例如为美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration) 批准用于处方药的标签, 或批准的产品说明书。在一些实施方案中, 制备含有本文提供的化合物并配制于相容的药物载体中的组合物, 并置于适当的容器中, 且标记用于所指定的疾病状态的治疗。

[0369] 方法

[0370] 本发明的实施方案提供了抑制RAS-介导的细胞信号传导的方法, 其包括使细胞与有效量的一个或多个本文所公开的化合物接触。RAS介导的信号转导的抑制可通过本领域中已知的广泛的多种方式来评定和证实。非限制性实例包括显示 (a) RAS的GTP酶活性的降低; (b) GTP结合亲和力的降低或GDP结合亲和力的增加; (c) GTP的K解离的增加或GDP的K解离的降低; (d) RAS途径中下游的信号转导分子水平的降低, 诸如pMEK水平降低; 和/或 (e) RAS复合物与包括但不限于Raf的下游信号传导分子的结合的降低。试剂盒和商购分析可用于测定以上中的一种或多种。

[0371] 实施方案还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病病况的方法, 所述病况包括但不限于牵涉G12C KRAS、HRAS或NRAS突变、G12C HRAS突变和/或G12C NRAS突变的病况 (例如癌症)。

[0372] 在一些实施方案中, 提供了用于治疗癌症的方法, 该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含结构 (I) 的化合物的任何前述药物组合物。在一些实施方案中, 癌症由KRAS、HRAS或NRAS G12C突变介导。在其它实施方案中, 癌症为胰腺癌、结肠癌、MYH相关息肉病、结肠直肠癌或肺癌。

[0373] 在一些实施方案中, 本发明提供了治疗有需要的受试者的病症的方法, 其中该方法包括确定该受试者是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突变和如果该受试者被确定具有该KRAS、HRAS或NRAS G12C突变, 则向该受试者施用治疗有效剂量的至少一种结构 (I) 的化合物或其药物可接受的盐、酯、前药、互变异构体、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0374] 所公开的化合物强烈抑制锚定非依赖性细胞生长且因此具有抑制肿瘤转移的潜能。因此, 在另一个实施方案中, 本公开提供用于抑制肿瘤转移的方法, 该方法包括向有需要的受试者施用有效量的包含本文所公开的任何化合物和药物可接受的载体的药物组合物。

[0375] 还已在恶性血液病 (例如, 影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症) 中鉴别出KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。因此, 某些实施方案涉及向需要治疗恶性血液病的患者施用所公开的化合物 (例如以药物组合物形式)。此类恶性病包括但不限于白血病和淋巴瘤。举例而言, 本公开的化合物可用于治疗诸如急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性髓细胞性白血病 (AML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、慢性髓细胞性白血病 (CML)、急性单核细胞白血病 (AMoL) 和/或其它白血病的疾病。在其它实施方案中, 化合物可用于治疗淋巴瘤, 诸如霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma) 或非霍奇金氏淋巴瘤的所有亚型。

[0376] 确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突变可通过评定编码KRAS、HRAS或NRAS蛋白的核苷酸序列、通过评定KRAS、HRAS或NRAS蛋白的氨基酸序列或通过评定推定的KRAS、HRAS或NRAS突变蛋白的特征来进行。野生型人KRAS、HRAS或NRAS的序列是本领域中已知的 (例如, 登记号NP203524)。

[0377] 检测KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中突变的方法为本领域技术人员已知的。这些

方法包括但不限于聚合酶链反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 分析、聚合酶链反应-单链构象多态性 (PCR-SSCP) 分析、实时PCR分析、PCR测序、突变等位基因-特异性PCR扩增 (MASA) 分析、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接分析、杂交分析、塔克曼分析 (TaqMan assays)、SNP基因分型分析、高分辨率熔解分析和微阵列分析。在一些实施方案中,通过实时PCR评估样品中的G12C KRAS、HRAS或NRAS突变。在实时PCR中,使用对KRAS、HRAS或NRAS G12C突变具有特异性的荧光探针。存在突变时,探针结合并检测到荧光。在一些实施方案中,使用在KRAS、HRAS或NRAS基因中的特定区域(例如外显子2和/或外显子3)的直接测序方法,鉴别KRAS、HRAS或NRAS G12C突变。此技术将鉴别被测区域中的所有可能的突变。

[0378] 检测KRAS、HRAS或NRAS蛋白中的突变的方法为本领域技术人员所已知。这些方法包括但不限于使用对突变蛋白特异性的结合剂(例如抗体)检测KRAS、HRAS或NRAS突变体、蛋白质电泳和Western印迹法,和直接肽测序法。

[0379] 确定肿瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突变的方法可使用多种样品。在一些实施方案中,样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些实施方案中,样品取自患有癌症或肿瘤的受试者。在一些实施方案中,样品为新鲜的肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品为冷冻的肿瘤/癌症样品。在一些实施方案中,样品为福尔马林(formalin)固定的、石蜡包埋的样品。在一些实施方案中,样品被处理为细胞裂解产物。在一些实施方案中,样品被处理为DNA或RNA。

[0380] 本发明的实施方案还涉及治疗哺乳动物的过度增生性病症的方法,其包含向该哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物或其药物可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。在一些实施方案中,该方法涉及治疗癌症,诸如急性髓细胞样白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关的癌症(例如淋巴瘤和卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、类癌瘤、非典型畸胎样、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、子宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性病症、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、骨骼的纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、转移性鳞状颈癌伴隐匿原发灶、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌腺瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓发育不良/骨髓增生性肿瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌(merkel cell carcinoma)、恶性间皮瘤、骨骼的恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和鼻窦的癌症、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行性细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉

瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行性细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童的不寻常的癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中，该方法涉及治疗非癌性过度增生性病症，诸如皮肤（例如牛皮癣）、再狭窄或前列腺（例如良性前列腺肥大（BPH））的良性增生。

[0381] 在某些特定实施方案中，本发明涉及治疗肺癌的方法，该方法包括向有需要的受试者施用有效量的上述化合物中的任一个（或包含其的药物组合物）。在某些实施方案中，肺癌为非小细胞肺癌（NSCLC），例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在其它实施方案中，肺癌为小细胞肺癌。可用所公开的化合物治疗的其它肺癌包括但不限于腺肿瘤、类癌瘤和未分化癌。

[0382] 根据本发明的方法，可用本发明化合物或所述化合物的药物可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物治疗的受试者包括例如已诊断为患有以下疾病的受试者：急性髓细胞样白血病、急性髓细胞样白血病、青少年癌症、儿童肾上腺皮质癌、AIDS相关的癌症（例如淋巴瘤和卡波西氏肉瘤）、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎样、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌瘤、非典型畸胎样、胚胎肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、子宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病（CLL）、慢性髓细胞性白血病（CML）、慢性骨髓增殖性病症、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌（DCIS）、胚胎肿瘤、CNS癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、尤文氏肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、骨骼的纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤（GIST）、生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌瘤、肾癌、喉癌、唇和口腔癌、肝癌、小叶原位癌（LCIS）、肺癌、淋巴瘤、转移性鳞状颈癌伴隐匿原发灶、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓发育不良/骨髓增殖性瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨骼的恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小细胞肺癌（NSCLC）、口腔癌、唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统（CNS）淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行性细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行性细胞癌、滋养细胞肿瘤、儿童的不寻常癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中，用本发明化合物治疗的受试者包括已诊断为患有非癌性过度增生性病症的受试者，诸如皮肤（例如牛皮癣）、再狭窄或前列腺（例如良性前列腺肥大（BPH））的良性增生。

[0383] 本发明的实施方案另外提供调节G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性的方法，其通过使该蛋白与有效量的本发明化合物接触来实现。调节可为抑制或活化蛋白活性。在一些实施方案中，本发明提供抑制蛋白活性的方法，其通过使G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白与有效量的呈溶液状态的本发明化合物接触。在一些实施方案中，本发明提供抑制G12C突变KRAS、HRAS或NRAS蛋白活性的方法，其通过接触表达所关注的蛋白的细胞、组织、器官。在一些实施方案中，本发明提供抑制包括但不限于啮齿动物和哺乳动物（例如人）的受试者的

蛋白活性的方法,其通过向该受试者施用有效量的本发明化合物。在一些实施方案中,百分比调节超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,抑制百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0384] 在一些实施方案中,本发明提供抑制细胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使该细胞与足以抑制该细胞中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的量的本发明化合物接触来实现。在一些实施方案中,本发明提供抑制组织中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使该组织与足以抑制该组织中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的量的本发明化合物接触来实现。在一些实施方案中,本发明提供抑制有机体中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使该有机体与足以抑制该有机体中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的量的本发明化合物接触来实现。在一些实施方案中,本发明提供抑制动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使该动物与足以抑制该动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的量的本发明化合物接触来实现。在一些实施方案中,本发明提供抑制哺乳动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使该哺乳动物与足以抑制该哺乳动物中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的量的本发明化合物接触来实现。在一些实施方案中,本发明提供抑制人中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法,其通过使该人与足以抑制该人中KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的量的本发明化合物接触。在其它实施方案中,本发明提供治疗需要此类治疗的受试者的由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介导的疾病的方法。

[0385] 其它实施方案提供组合疗法,其中已知调节其它途径、或相同途径的其它组分、或甚至靶标酶的重叠集的药剂与本发明化合物或其药物可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物组合使用。在一方面中,此类疗法包括但不限于一个或多个本发明化合物与化学治疗剂、治疗性抗体和放射治疗的组合,以提供协同或额外的治疗作用。

[0386] 许多化学治疗剂目前为本领域中已知的并可与本发明化合物组合使用。在一些实施方案中,化学治疗剂选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂和抗雄激素。

[0387] 非限制性实例为化学治疗剂、细胞毒素剂和非肽小分子,诸如格列卫®(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、万珂®(硼替佐米(bortezomib))、Casodex(康士得)(比卡鲁胺(bicalutamide))、易瑞沙®(吉非替尼(gefitinib))和阿霉素(Adriamycin))以及大量化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包括烷化剂,诸如噻替派(thiotepa)和环磷酰胺(CYTOXAN®);磺酸烷基酯,诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶(aziridine),诸如苯佐替派(苯并dopa)、卡波醌(carboqu酮)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);乙烯亚胺和甲基三聚氰胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(tri乙基enemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylene磷酸ramide)、三亚乙基硫代磷酰胺(tri乙基enethiophosphaoramide)和三羟甲蜜胺(tri甲基olomelamine);氮芥类,诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥

(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝基脲,诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine);抗生素,诸如阿克拉霉素(aclacinomysins)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡利奇霉素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、**Casodex[®]**、色霉素(chromomycins)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素(d氧代rubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycins)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链脲菌素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin);抗代谢物,诸如甲氨喋呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨喋呤、蝶罗呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫米嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,诸如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,诸如卡鲁睾酮(caluster酮)、丙酸屈他雄酮(dromostanol酮propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiothane)、睾内酯(testolact酮);抗肾上腺,诸如胺格鲁米特(氨基glutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸(frolinic acid);醋葡醛内酯(aceglat酮);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(氨基levulinic acid);安吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);defofamine;秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziqu酮);依洛尼塞(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidamine);丙脒脒(mitoguaz酮);米托蒽醌(mitoxantr酮);莫哌达醇(mopidamol);尼曲吡啶(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);苯来美特(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK.RTM.;雷佐生(razoxane);西索菲兰(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziqu酮);2,2',2"-三氯三乙胺;尿烷(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);加西托星(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷(taxanes),例如太平洋紫杉醇(paclitaxel;TAXOLTM, Bristol-MyersSquibb Oncology, Princeton, N.J.)和多西他赛(docetaxel;TAXOTERETM, Rh酮-Poulenc Rorer, Antony, France);视黄酸(retinoic acid);埃斯波霉素(esperamicins);卡培他滨(capecitabine);和以上任一个的药物可接受的盐、

酸或衍生物。作为适合的化学治疗细胞调节剂,还包括用于调节或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,诸如抗雌激素,包括例如他莫昔芬(tamoxifen) (Nolvadex™)、雷洛昔酚(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮(onaprist酮)和托瑞米芬(toremifene) (Fareston);和抗雄激素,诸如氟他米特(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin);苯丁酸氮芥;吉西他滨(gemcitabine);6-硫代鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨嘌呤;铂类似物,诸如顺铂和卡铂;长春花碱(vinblastine);铂;依托泊苷(etoposide) (VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌(mitoxantr酮);长春新碱(vincristine);长春瑞宾(vinorelbine);诺维苯(navelbine);米托蒽醌(novantr酮);替尼泊苷(teniposide);道诺霉素(daunomycin);氨基嘌呤(氨基pterin);希罗达(xeloda);伊班膦酸盐(ibandronate);喜树碱-11 (CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO)。需要时,本发明的化合物或药物组合物可与常见的处方抗癌药物组合使用,诸如Herceptin®、

Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏单抗(Abagovomab)、吡啶甲酰胺(Acridine甲酰胺)、阿达木单抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-N-Allyl氨基-17-demethoxygeldanamycin)、Alpharadin、夫拉平度(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲(3-氨基吡啶e-2-carboxaldehyde thiosemicarbaz酮)、氨茶非特(Amonafide)、蒽醌、抗CD22免疫毒素、抗肿瘤剂、抗肿瘤发生植物、阿帕兹酮(Apaziqu酮)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤、贝洛替康(Belotecan)、苯达莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考达(Biricodar)、Brostallicin、苔藓抑素(Bryostatin)、丁硫氨酸亚磺酰亚胺(Buthionine sulfoximine)、CBV(化学疗法)、花萼海绵诱癌素(Calyculin)、细胞周期非特异性抗肿瘤剂、二氯乙酸、圆皮海绵内酯(Discodermolide)、依沙芦星(Elsamitrucin)、依诺他滨(Enocitabine)、埃博霉素(Epothil酮)、艾日布林(Eribulin)、依维莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、弥罗松酚(Ferruginol)、呋咯地辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化学疗法、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吡啶并咪唑、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼喹达(Laniquidar)、拉洛他赛(Larotaxel)、来那度胺(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanth酮)、勒托替康(Lurtotecan)、马磷酰胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘氧啉(Nafoxidine)、奈达铂(Nedaplatin)、奥拉帕尼(Olaparib)、奥他赛(Ortaxel)、PAC-1、木瓜、匹杉琼(Pixantr酮)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、鲁比替康(Rubitecan)、SN-38、盐孢菌素A(Salinosporamide A)、沙帕他滨(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦马豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、Tariquidar、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫唑胺(Temodar)、Teseaxel、四硝酸三铂(Triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(Troxacitabine)、乌拉莫司汀(Uramustine)、Vadimezan、长春氟宁(Vinflunine)、ZD6126或唑喹达(Zosuquidar)。

[0388] 实施方案还涉及使用本文所提供的化合物或药物组合物与放射疗法组合用于抑制异常的细胞生长或治疗哺乳动物的过度增生性病症的方法。施用放射疗法的技术为本领域中已知,并且这些技术可用于本文所述的组合疗法。可如本文所述,确定在此组合疗法中

施用本发明化合物。

[0389] 放射疗法可通过以下数种方法之一或方法的组合来施用,所述方法包括但不限于外束放射疗法、内放射疗法、植入放射、立体定向放射外科手术、全身性放射疗法、放射疗法和永久性或暂时性间质性近距放射疗法。如本文所用,术语“近距放射疗法”是指通过在或靠近肿瘤或其它增生性组织疾病部位插入体内的空间限制的放射性材料递送的放射疗法。该术语旨在包括但不限于暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32,和Lu的放射性同位素)。用作本发明的细胞调节剂的合适的放射源包括固体与液体。作为非限制性实例,放射源可为放射性核素,诸如作为固体源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、作为固体源的I-125或发射光子、 β 粒子、 γ 放射线或其它治疗性射线的其它放射性核素。放射性材料还可为由任何放射性核素溶液,例如I-125或I-131的溶液制得的流体,或可使用含有小颗粒的固体放射性核素(诸如Au-198、Y-90)的合适的流体浆料产生放射性流体。此外,放射性核素可以凝胶或放射性微球形式体现。

[0390] 在不受任何理论限制的情况下,本发明化合物可使异常细胞对放射治疗更敏感以用于杀死和/或抑制此类细胞生长的目的。因此,本发明还涉及使哺乳动物的异常细胞对放射治疗敏感的方法,其包括向该哺乳动物施用一定量的本发明化合物或其药物可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物,该量有效地使异常细胞对放射治疗敏感。此方法中化合物、盐或溶剂化物的量可根据确定本文所述的此类化合物的有效量的方式来确定。

[0391] 本发明的化合物或药物组合物可与一定量的一个或多个选自抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增生剂、糖酵解抑制剂或自噬抑制剂的物质组合使用。

[0392] 抗血管生成剂,诸如MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-11(环氧合酶11)抑制剂,可结合本文所述的本发明化合物和药物组合物使用。抗血管生成剂包括例如雷帕霉素(rapamycin)、坦罗莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依维莫司(everolimus)(RAD001)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)和贝伐单抗(bevacizumab)。适用的COX-II抑制剂的实例包括CELEBREXTM(阿莱昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)和罗非昔布(rofecoxib)。适用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于WO 96/33172(1996年10月24日公开)、WO 96/27583(1996年3月7日公开)、欧洲专利申请第97304971.1号(1997年7月8日申请)、欧洲专利申请第99308617.2号(1999年10月29日申请)、WO 98/07697(1998年2月26日公开)、WO 98/03516(1998年1月29日公开)、WO 98/34918(1998年8月13日公开)、WO 98/34915(1998年8月13日公开)、WO 98/33768(1998年8月6日公开)、WO 98/30566(1998年7月16日公开)、欧洲专利公开606,046(1994年7月13日公开)、欧洲专利公开931,788(1999年7月28日公开)、WO 90/05719(1990年5月31日公开)、WO 99/52910(1999年10月21日公开)、WO 99/52889(1999年10月21日公开)、WO 99/29667(1999年6月17日公开)、PCT国际申请第PCT/IB98/01113号(1998年7月21日申请)、欧洲专利申请第99302232.1号(1999年3月25日申请)、英国专利申请第9912961.1号(1999年6月3日申请)、美国临时申请第60/148,464号(1999年8月12日申请)、美国专利5,863,949(1999年1月26日颁布)、美国专利5,861,510(1999年1月19日颁布)和欧洲专利公开780,386(1997年6月25日公开),以上所有文献均以全文引用的方式并入本文中。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂为具有极小抑制MMP-1的活性或无抑制MMP-1的活性的那些抑制剂。更优选为相对于其它基质金属蛋白酶(即MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-

13), 选择性地抑制MMP-2和/或MMP-9的抑制剂。适用于本发明的MMP抑制剂的一些特定实施例为AG-3340、R0 32-3555和RS 13-0830。

[0393] 自噬抑制剂包括但不限于氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羟氯喹(羟基chloroquine) (Plaquenil™)、巴弗洛霉素A1(bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷(AICAR)、冈田酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶的自噬抑制性藻毒素、cAMP的类似物和升高cAMP水平的药物, 诸如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核苷和长春碱。另外, 还可使用抑制蛋白质表达的反义或siRNA, 包括但不限于ATG5 (其牵涉于自体吞噬)。

[0394] 实施方案还涉及治疗哺乳动物的心血管疾病的方法和治疗哺乳动物的心血管疾病的药物组合物, 其包含一定量的本发明化合物或其药物可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、互变异构体、水合物或衍生物或其同位素标记的衍生物和一定量的用于治疗心血管疾病的一个或多个治疗剂。

[0395] 适用于心血管疾病应用的示例性药剂为抗血栓剂, 例如前列环素(prostacyclin)和水杨酸盐/酯; 溶栓剂, 例如链激酶(streptokinase)、尿激酶(urokinase)、组织纤溶酶原激活物(TPA)和茴酰化纤溶酶原-链激酶激活剂复合物(APSAC); 抗血小板剂, 例如乙酰基-水杨酸(ASA)和氯吡格雷(clopidogrel); 血管舒张剂, 例如硝酸盐、钙通道阻断药物; 抗增殖剂, 例如秋水仙碱(colchicine)和烷化剂; 嵌合剂; 生长调节因子, 诸如白介素、转化生长因子 β 和血小板衍生化生长因子的同类物; 针对生长因子的单克隆抗体; 抗炎剂, 甾体和非甾体; 和干预后可调节血管张力、功能、动脉硬化和对血管或器官损伤的愈合反应的其它药剂。抗生素还可包括于由本发明涵盖的组合或涂层中。此外, 涂层可用于实现聚焦在血管壁内的治疗性递送。通过将活性剂并入可膨胀的聚合物中, 活性剂将在聚合物膨胀时释放。

[0396] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物结合还被称为润滑剂的液体或固体组织屏障来配制或施用。组织屏障的实例包括但不限于多糖、多聚糖、生物膜(seprafilm)、防粘连膜(interceed)和透明质酸。

[0397] 在一些实施方案中, 与本文所述的化合物联合施用的药物包括通过吸入有效递送的任何适合的药物, 例如镇痛剂, 例如可待因(codeine)、二氢吗啡(二氢morphine)、麦角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或吗啡(morphine); 心绞痛制剂, 例如地尔硫卓(diltiazem); 抗变应性剂, 例如色甘酸盐(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多罗米(nedocromil); 抗感染剂, 例如头孢菌素(cephalosporins)、青霉素(penicillins)、链霉素(streptomycin)、磺酰胺、四环素(tetracyclines)或喷他脒(pentamidine); 抗组织胺, 例如美沙吡林(methapyrilene); 抗炎剂, 例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替泼尼旦(tipredane)、曲安奈德(triamcinolone acetone)或氟替卡松(fluticasone); 止咳剂, 例如诺斯卡品(noscapine); 支气管扩张剂, 例如麻黄素(ephedrine)、肾上腺素(adrenaline)、非诺特罗(fenoterol)、福莫特罗(formoterol)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、奥西那林(metaproterenol)、苯肾上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、吡布特罗(pirbuterol)、茶丙特罗(reproterol)、利米特罗(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特罗(salmeterol)、特布他林(terbutaline)、异他林(isoetharine)、妥布特罗(tulobuterol)、奥西那林(orcioprenaline)或(-)-4-氨基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-氨基]甲基]苯甲醇; 利尿剂, 例如阿米洛利(amiloride); 抗胆碱能类, 例如异丙托铵

(ipratropium)、阿托品 (atropine) 或氧托铵 (oxitropium); 激素, 例如可的松 (cortisone)、氢化可的松 (hydrocortisone) 或泼尼松龙 (prednisolone); 黄嘌呤, 例如氨茶碱 (aminophylline)、胆茶碱 (choline theophyllinate)、赖氨酸茶碱 (lysine theophyllinate) 或茶碱 (theophylline); 和治疗蛋白和肽, 例如胰岛素或胰高血糖素。本领域技术人员应清楚, 适当时, 药物以盐形式 (例如以碱金属盐或胺盐形式或以酸加成盐形式) 或以酯 (例如低级烷基酯) 形式或以溶剂化物 (例如水合物) 形式使用以使药物的活性和/或稳定性优化。

[0398] 适用于联合疗法的其它示例性治疗剂包括但不限于如上文所述的药剂、放射疗法、激素拮抗剂、激素及其释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和黄体酮、雄激素、促肾上腺皮质激素; 肾上腺皮质类固醇及其合成类似物; 肾上腺皮质激素的合成和作用的抑制剂、胰岛素、口服降血糖药和内分泌腺的药理学、影响钙化和骨转换的药剂: 钙、磷酸盐/酯、副甲状腺激素、维生素D、降钙素、维生素 (诸如水溶性维生素、维生素B复合物、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素A、K和E)、生长因子、细胞因子、趋化因子、蕈毒碱受体激动剂和拮抗剂; 抗胆碱酯酶剂; 在神经肌肉接合点和/或自主神经节起作用的药剂; 儿茶酚胺、拟交感神经药和肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂; 和5-羟基色胺 (5-HT、血清素) 受体激动剂和拮抗剂。

[0399] 治疗剂还可包括用于疼痛和炎症的药剂, 诸如组织胺和组织胺拮抗剂、缓激肽和缓激肽拮抗剂、5-羟基色胺 (血清素)、通过膜磷脂的选择性水解的产物的生物转化产生的脂质物质、类花生酸、前列腺素、血栓素、白三烯、阿司匹林、非甾体类抗炎剂、镇痛-解热剂、抑制前列腺素和血栓素合成的药剂、诱导性环氧合酶的选择性抑制剂、诱导性环氧合酶-2的选择性抑制剂、自泌素、旁分泌激素、生长抑素、胃泌素、介导涉及体液和细胞免疫应答的相互作用的细胞因子、脂质衍生的自泌素、类二十烷酸、 β -肾上腺素激动剂、异丙托铵、糖皮质激素、甲基黄嘌呤、钠通道阻断剂、类鸦片受体激动剂、钙通道阻断剂、膜稳定剂和白三烯抑制剂。

[0400] 本文中涵盖的另外治疗剂包括利尿剂、后叶加压素、影响肾保留水的药剂、凝乳酶、血管紧张素、适用于治疗心肌缺血的药剂、抗高血压剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、治疗高胆固醇血症的药剂和治疗血脂异常的药剂。

[0401] 所涵盖的其它治疗剂包括用于控制胃液酸度的药物、治疗消化性溃疡的药剂、治疗胃食道逆流病的药剂、促动力剂、止吐药、用于肠易激综合征的药剂、用于腹泻的药剂、用于便秘的药剂、用于炎性肠病的药剂、用于胆系疾病的药剂、用于胰腺疾病的药剂。用于治疗原虫感染的治疗剂、用于治疗疟疾、阿米巴病、梨形鞭毛虫病、滴虫病、锥虫病和/或利什曼体病的药物, 和/或用于蠕虫病的化学疗法中的药物。其它治疗剂包括抗微生物剂、磺酰胺、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑喹诺酮和用于泌尿道感染的药剂、青霉素类、头孢菌素类和其它 β -内酰胺抗生素、包含氨基糖苷的药剂、蛋白合成抑制、用于肺结核、鸟分支杆菌复合体性疾病和麻风的化学疗法的药物、抗真菌剂、抗病毒剂 (包括非逆转录病毒剂和抗逆转录病毒剂)。

[0402] 可与本发明化合物组合的治疗性抗体的实例包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抗体 (西妥昔单抗 (cetuximab)、帕尼单抗 (panitumumab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab))、抗CD20抗体 (利妥昔单抗 (rituximab)、托西莫单抗 (tositumomab)) 和其它抗体 (诸如阿仑单抗 (alemtuzumab)、贝伐单抗 (bevacizumab) 和吉妥珠单抗 (gemtuzumab))。

[0403] 此外,本文中的方法涵盖用于免疫调节的治疗剂,诸如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫刺激剂。另外,对血液和形成血液器官起作用的治疗剂、造血剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝血剂、溶栓剂和抗血小板药物。

[0404] 对于治疗肾癌,可组合本发明化合物与索拉非尼和/或阿瓦斯汀(avastin)。对于治疗子宫内膜病症,可组合本发明化合物与阿霉素、泰索帝(taxotere)(紫杉醇(taxol))和/或顺铂(卡铂)。对于治疗卵巢癌,可组合本发明化合物与顺铂(卡铂)、泰索帝、阿霉素、拓朴替康(topotecan)和/或他莫昔芬。对于治疗乳腺癌,可组合本发明化合物与泰索帝(紫杉醇)、吉西他滨(卡培他滨)、他莫昔芬、来曲唑(letrozole)、特罗凯(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、阿瓦斯汀、赫赛汀(herceptin)、OSI-906和/或OSI-930。对于治疗肺癌,可组合本发明化合物与泰索帝(紫杉醇)、吉西他滨、顺铂、培美曲塞(pemetrexed)、特罗凯、PD0325901和/或阿瓦斯汀。

[0405] 在其它实施方案中,与一个或多个结构(I)的化合物一起用于组合疗法的药剂包括但不限于:埃罗替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、易瑞沙(Iressa)、GDC0941、MLN1117、BYL719(Alpelisib)、BKM120(布帕昔布(Buparlisib))、CYT387、GLPG0634、巴瑞替尼(Baricitinib)、来他替尼(Lestaurtinib)、mometinib、帕瑞替尼(Pacritinib)、芦索替尼(Ruxolitinib)、TG101348、克唑替尼(Crizotinib)、tivantinib、AMG337、卡博替尼(cabozantinib)、foretinib、onartuzumab、NVP-AEW541、达沙替尼(Dasatinib)、帕纳替尼(Ponatinib)、塞卡替尼(saracatinib)、博舒替尼(bosutinib)、曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、PD0325901、R05126766、阿西替尼(Axitinib)、贝伐单抗、Bostutinib、西妥昔单抗、克唑替尼(Crizotinib)、福他替尼(Fostatinib)、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、乐伐替尼(Lenvatinib)、依鲁替尼(Ibrutinib)、尼罗替尼(Nilotinib)、帕尼单抗、帕唑帕尼(Pazopanib)、派加他尼(Pegaptanib)、兰尼单抗(Ranibizumab)、芦索替尼(Ruxolitinib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼、SU6656、曲妥珠单抗、托法替尼(Tofacitinib)、凡德他尼(Vandetanib)、维罗非尼(Vemurafenib)、伊立替康(Irinotecan)、紫杉醇、多西他赛、雷帕霉素或MLN0128。

[0406] 可与本发明化合物组合的另外的治疗剂见于Goodman和Gilman的「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第十版,由Hardman、Limbird和Gilman编或医生案头参考(Physician's Desk Reference)中,两者皆以全文引入的方式并入本文中。

[0407] 本文所述的化合物可视正在治疗的病状而定与本文所公开的药剂或其它适合药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,一个或多个本发明化合物将与如上所述的其它药剂共同施用。当用于组合疗法中时,本文所述的化合物与第二药剂同时或分别施用。此组合施用可包括两种药剂以同一剂型同时施用、以分开的剂型同时施用,和分别施用。即,本文所述的化合物和上文所述药剂中的任一个可一起配制于同一剂型中并且同时施用。或者,本发明化合物和上文所述药剂中的任一个可同时施用,其中两种药剂存在于分开的制剂中。在另一替代方案中,本发明化合物可恰好在上文所述药剂中的任一个之后施用,或反之亦然。在分别施用方案的一些实施方案中,本发明化合物和上文所述药剂中的任一个相隔数分钟、或相隔数小时、或相隔数天施用。

[0408] 下文提供的实施例和制备进一步示例性说明并例示本发明化合物和制备此类化合物的方法。应了解,本发明的范围不以任何方式受以下实施例和制备的范围所限制。在以

下实施例中且在整个说明书和权利要求书中,除非另外说明,否则具有单一立体中心的分子以外消旋混合物的形式存在。除非另外说明,否则具有两个或两个以上立体中心的那些分子以非对映异构体的外消旋混合物形式存在。单一对映异构体/非对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法获得。

实施例

[0409] 出于示例性目的提供以下实施例。用于制备结构(I)的化合物的方法是本领域已知的,或者可以由本领域普通技术人员推导出。

[0410] 实施例1

[0411] 化合物的生物化学分析

[0412] 在DMSO (Fisher目录号BP-231-100) 中,将测试化合物制备为10mM储备溶液。将载有GDP的经his标记的KRAS G12C 1-169蛋白于缓冲液(20mM Hepes、150mM NaCl、1mM MgCl₂) 中稀释至2μM或0.5μM。如下测试化合物的活性:

[0413] 在96孔储存板中,将化合物于DMSO中稀释至50×最终测试浓度。将化合物储备溶液在使用之前进行涡旋,并且仔细地观测任何沉淀迹象。如下进行稀释:

[0414] • 对于100μM终化合物浓度,将化合物稀释至5000μM (5μl 10mM化合物储备液+5μl DMSO) 并通过吸移来充分混合。

[0415] • 对于30μM终化合物浓度,将化合物稀释至1500μM (3μl 10mM化合物储备液+17μl DMSO) 并通过吸移来充分混合。

[0416] • 对于10μM终化合物浓度,将化合物稀释至500μM (2μl 10mM化合物储备液+38μl DMSO) 并通过吸移来充分混合。

[0417] 将49μl储备蛋白质溶液添加至96孔PCR板 (Fisher目录号1423027) 中的各孔中。使用12-通道移液器将1μl的经50倍稀释的化合物添加至PCR板的适当孔中。通过用200μl多通道移液器上/下吸移来小心且充分地混合反应物。用铝板密封件充分地密封板,并在室温下于抽屉中储存10分钟、30分钟、2小时或24小时。接着向各孔中添加5μl含2%甲酸 (Fisher目录号A117) 的去离子H₂O,随后使用移液器混合。接着用铝制密封件再密封板并且在干冰上储存,直至如下所述进行分析。

[0418] 上述测定法是根据以下两种程序之一,通过质谱法来分析:

[0419] RapidFire/TOF测定法:

[0420] MS仪器被设定为正极性、2GHz分辨率和低质量(1700) 模式并使其平衡30分钟。接着校准仪器,切换为获取模式并加载适当方法。

[0421] 在再平衡30分钟时间之后,运行空白批次(即,缓冲液) 以确保设备正确操作。样品在37℃解冻10分钟,简略地离心并转移至工作台。在孔A1和H12中外加1μL 500μM内标肽,并且板以2000×g离心5分钟。接着运行该方法并记录每个单独孔的质量。

[0422] 将各孔的质量(需要其积分数据) 贴至板图谱 (platemap) 中并自分析中输出。还输出内标物的质量。针对+19电荷状态提取在50ppm的数据,并且使用外加的内标物和积分来指定孔A1的身分。波峰数据以TOF列表形式输出,并且针对+20、21、22、23、24和25电荷状态独立地重复上述步骤。

[0423] Q-Exactive测定法:

[0424] 使用与Q Exactive Plus质谱仪(Thermo Scientific)连接的二酮xRSLCnano系统(Thermo Scientific),测量KRAS G12C蛋白物质的质量和峰强度。

[0425] 各取20mL样品,以600 μ l/min的流速,与20%溶剂A(含0.1%甲酸的H₂O)和80%溶剂B(含0.1%甲酸的乙腈)一起装载在40℃下维持的Aeris™3.6 μ m WIDEPore C4200 Å,LC Column 50×2.1mm柱上。在注射以下样品之前,液相色谱法条件为20%溶剂B持续1分钟,20%至60%溶剂B持续1.5分钟,60%至90%溶剂持续0.5分钟,90%溶剂B持续0.2分钟,90%至20%溶剂B持续0.2分钟并且接着平衡1.6分钟。在整个样品分析中,流速维持在600 μ l/min下。

[0426] 在轮廓模式(profile mode)下以17500的分辨率、5次微扫描、使用50毫秒最大注射时间和AGC目标1×10⁶操作质谱仪,并且记录800–1850m/z的全部质量范围。HCD截留气体被优化为对完整蛋白具有最大敏感性。离子化方法为电喷雾离子化,其使用4kV的喷雾电压,鞘气流(sheath gas flow)设定成50AU,辅助气流设定成10AU并且吹扫气流(sweep gas flow)设定成1AU。毛细管离子转移温度为320℃且S-透镜RF水平设定成50电压。使用蛋白解卷积软件(Thermo Scientific)使样品中每个蛋白物质的电荷包封(charge envelope)定量地解卷积以测定各母体物质(修饰的或未修饰的蛋白)的质量和强度。基于解卷积的峰强度计算修饰百分比。

[0427] 其它体外分析如下:

[0428] 细胞生长的抑制:

[0429] 如下评定并证明本发明化合物抑制RAS介导的细胞生长的能力。将表达野生型或突变型RAS的细胞以每孔5,000个细胞的密度接种于白色透明底96孔板中。接种之后,添加本文所公开的化合物之前,允许细胞附着约2小时。在一定小时(例如24小时、48小时或72小时的细胞生长)之后,通过使用Cell Titer Glo试剂(Promega),根据制造商的说明书,测量总的ATP含量来测定细胞增殖。通过分析自100 μ M以半对数间隔递减的8点化合物剂量反应来测定增殖EC₅₀。

[0430] RAS介导的信号转导的抑制:

[0431] 如下评定并证明本文所公开的化合物抑制RAS介导的信号传导的能力。表达野生型或突变型RAS(诸如G12C、G12V或G12A)的细胞用本发明化合物或不用(对照细胞)本发明化合物处理。通过与对照细胞相比,用一个或多个本发明化合物处理的细胞的磷酸化MEK、磷酸化ERK、磷酸化RSK和/或Raf结合的稳态水平的降低来证明一个或多个本发明化合物抑制RAS信号传导。

[0432] 根据以上方法测试表1中的代表性化合物,并发现它们共价结合KRAS G12C。代表性数据提供在表2中。

[0433] 表2

[0434] 代表性化合物的修饰活性

[0435]

编号	结合%	编号	结合%	编号	结合%	编号	结合%	编号	结合%
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	+++						

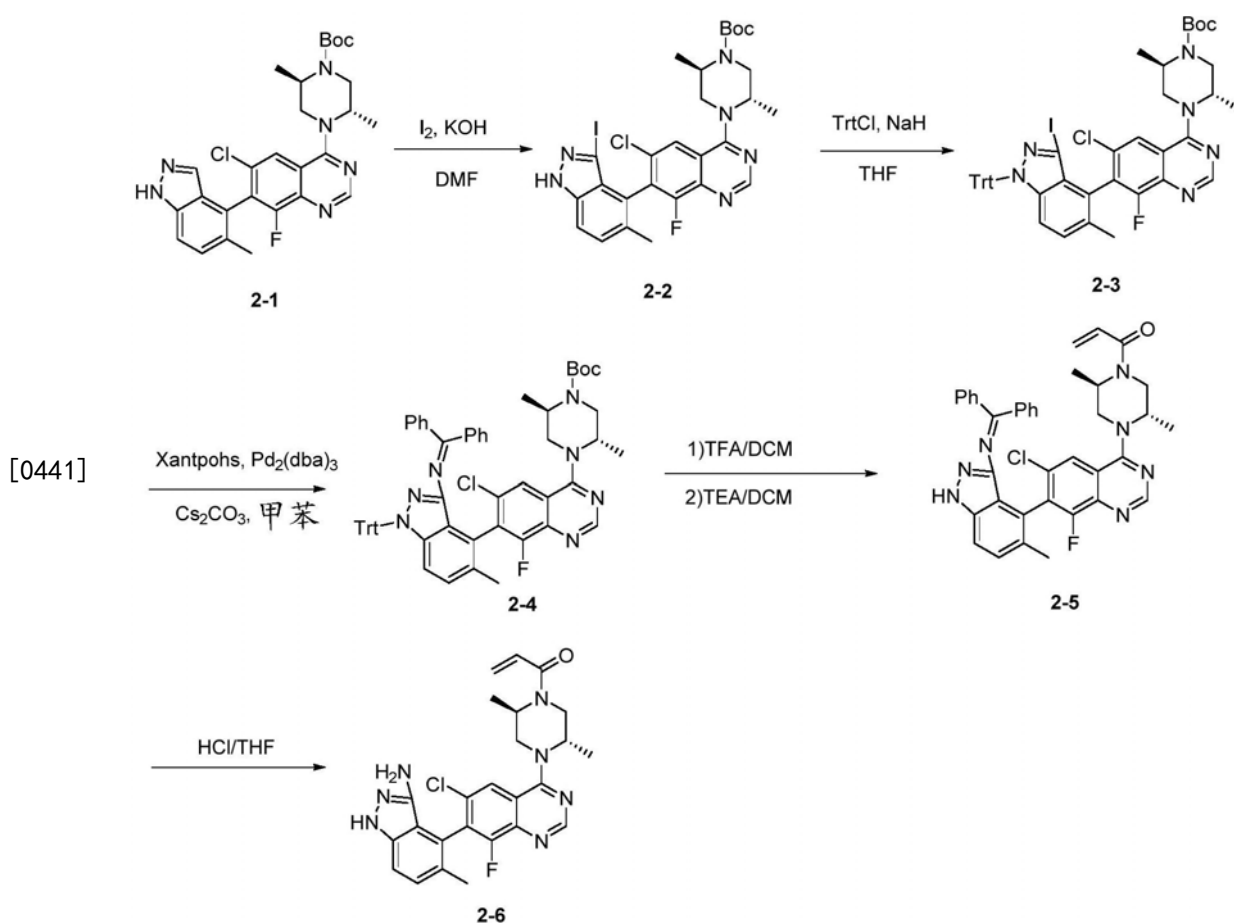
[0436] +表示大于0%和至多50%的结合活性

[0437] ++表示50%至85%的结合活性

[0438] +++表示大于85%的结合活性

[0439] 实施例2

[0440] 1-((2R,5S)-4-(7-(3-氨基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



[0442] (2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2-2)

[0443] 向 (2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2-1) (2.0g, 3.82mmol) 在20mL的DMF中的搅拌溶液添加4N KOH水溶液 (3.8mL)。将混合物冷却至0℃。添加I₂ (1.94g, 7.65mmol) 并且在室温下搅拌4h。将混合物倾入冰水中并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩,以得到产物2-2 (2.5g, 100%产率)。ESI-MS m/z: 651.0 [M+H]⁺。

[0444] (2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-

基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2-3)

[0445] 向冷却至0℃的化合物2-2(2.5g,3.84mmol)在25m L的THF中的搅拌溶液添加NaH(310mg,7.68mmol),并且在0℃下搅拌1h。添加(氯甲烷三苯甲基)三苯(2.14g,7.68mmol)并且在室温下搅拌过夜。将混合物倾入水中,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物2-3(2.4g,70%产率)。ESI-MS m/z:893.1[M+H]⁺。

[0446] (2R,5S)-4-(6-氯-7-(3-((二苯基亚甲基)氨基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2-4)

[0447] 将化合物2-3(2.2g,2.46mmol)、二苯基甲亚胺(1.34mmol,7.39mmol)、Xantphos(285mg,0.49mmol)、Pd₂(dba)₃(225mg,0.246mmol)和Cs₂CO₃(2.4g,7.39mmol)在甲苯(40ml)中的混合物回流过夜。将混合物倾入水中并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物2-4(2.1g,90%产率)。ESI-MS m/z:946.2[M+H]⁺。

[0448] 1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(3-((二苯基亚甲基)氨基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(2-5)

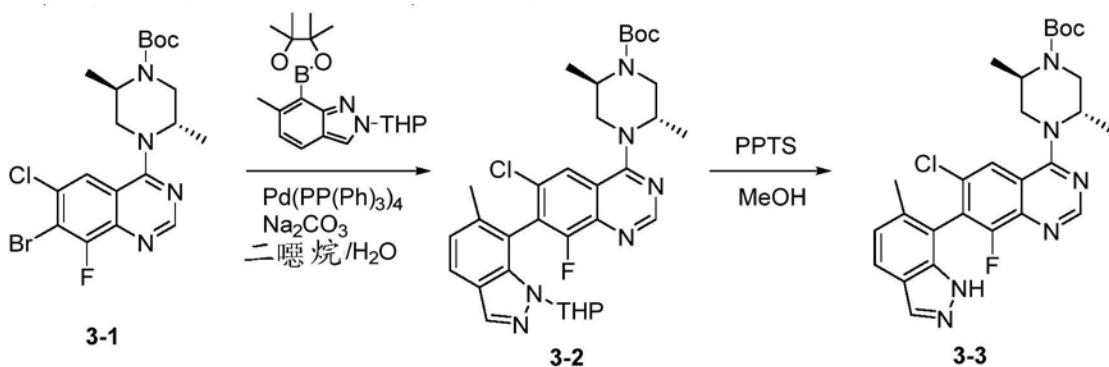
[0449] 向化合物2-4(1.3g,1.37mmol)在DCM(40mL)中的搅拌溶液逐滴添加TFA(7.5mL)。将混合物在室温下搅拌2h并且在真空中浓缩。将残余物用Na₂CO₃(aq)稀释并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩。将残余物溶于8mL的THF中,然后添加8mL的2N NaOH(aq)。将混合物冷却至0℃,添加丙烯酰氯(150mg,1.644mmol)并且在0℃下搅拌20min将混合物倾入水中并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物2-5(500mg,56%产率)。ESI-MS m/z:658.2[M+H]⁺。

[0450] 1-((2R,5S)-4-(7-(3-氨基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(2-6)

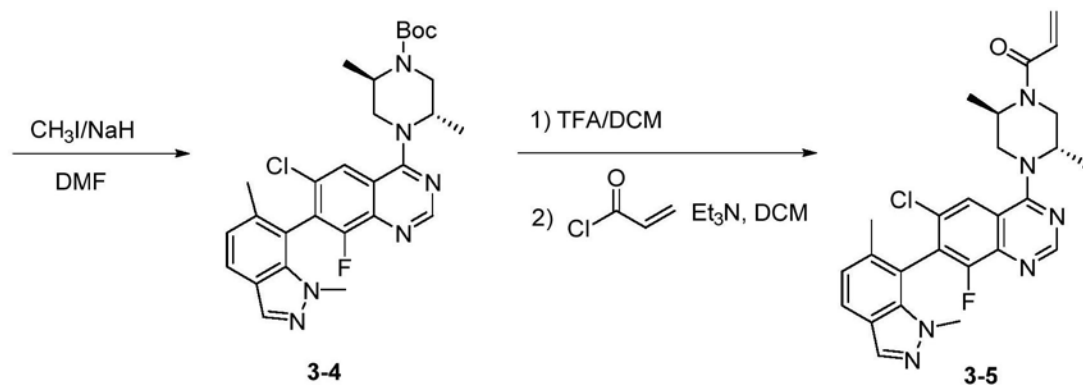
[0451] 在室温下向化合物2-5(500mg,0.76mmol)在15mL的THF中的溶液添加浓HCl(4.5mL),并且将所得的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用NaHCO₃(aq)稀释并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物2-6(190mg,51%产率)。ESI-MS m/z:494[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.67(s,1H),8.73(s,1H),8.01(s,1H),7.30(m,2H),6.80(m,1H),6.20(m,1H),5.75(m,1H),4.69(m,2H),4.00(m,5H),3.90(m,1H),2.00(m,3H),1.20(m,6H)。

[0452] 实施例3

[0453] 1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-吡啶-7-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮的合成



[0454]



[0455] (2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (3-2)

[0456] 向 (2R,5S)-4-(7-溴-6-氯-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (3-1) (1.5g, 3.18mmol) 和 6-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-2H-咪唑 (1.09g, 3.18mmol) 在 1,4-二噁烷 (60mL) 和 H₂O (15mL) 中的搅拌溶液添加四(三苯基膦)钯 (300mg, 0.032mmol) 和 Na₂CO₃ (1.01g, 9.54mmol)。将混合物用氩气吹扫, 并且在 100℃ 和氩气下搅拌过夜。添加 H₂O (50mL) 并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物 3-2 (1.48g, 77% 产率)。ESI-MS *m/z*: 609.3 [M+H]⁺。

[0457] (2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (3-3)

[0458] 向化合物 3-2 (1.48g, 2.434mmol) 在 MeOH (50mL) 中的搅拌溶液添加 PPTS (1.833g, 7.032mmol)。将混合物在回流下搅拌 2h。去除溶剂, 将残余物用 EA 和 NaHCO₃ 水溶液萃取。去除溶剂。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物 3-3 (1.16g, 91% 产率)。ESI-MS *m/z*: 525.35 [M+H]⁺。

[0459] (2R,5S)-4-(6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (3-4)

[0460] 在 0℃ 下向化合物 3-3 (1.16g, 2.21mmol) 在 DMF (20mL) 中的搅拌溶液添加 NaH (176mg, 4.42mmol, 60%)。将混合物在 0℃ 下搅拌 30min 并且然后向混合物添加 MeI (0.378g, 2.66mmol)。将混合物再搅拌 30min。将混合物倾入冰水中并且用 EtOAc 萃取。将有机层在真空中浓缩以得到产物 (1.19g, 粗的)。ESI-MS *m/z*: 539.52 [M+H]⁺。

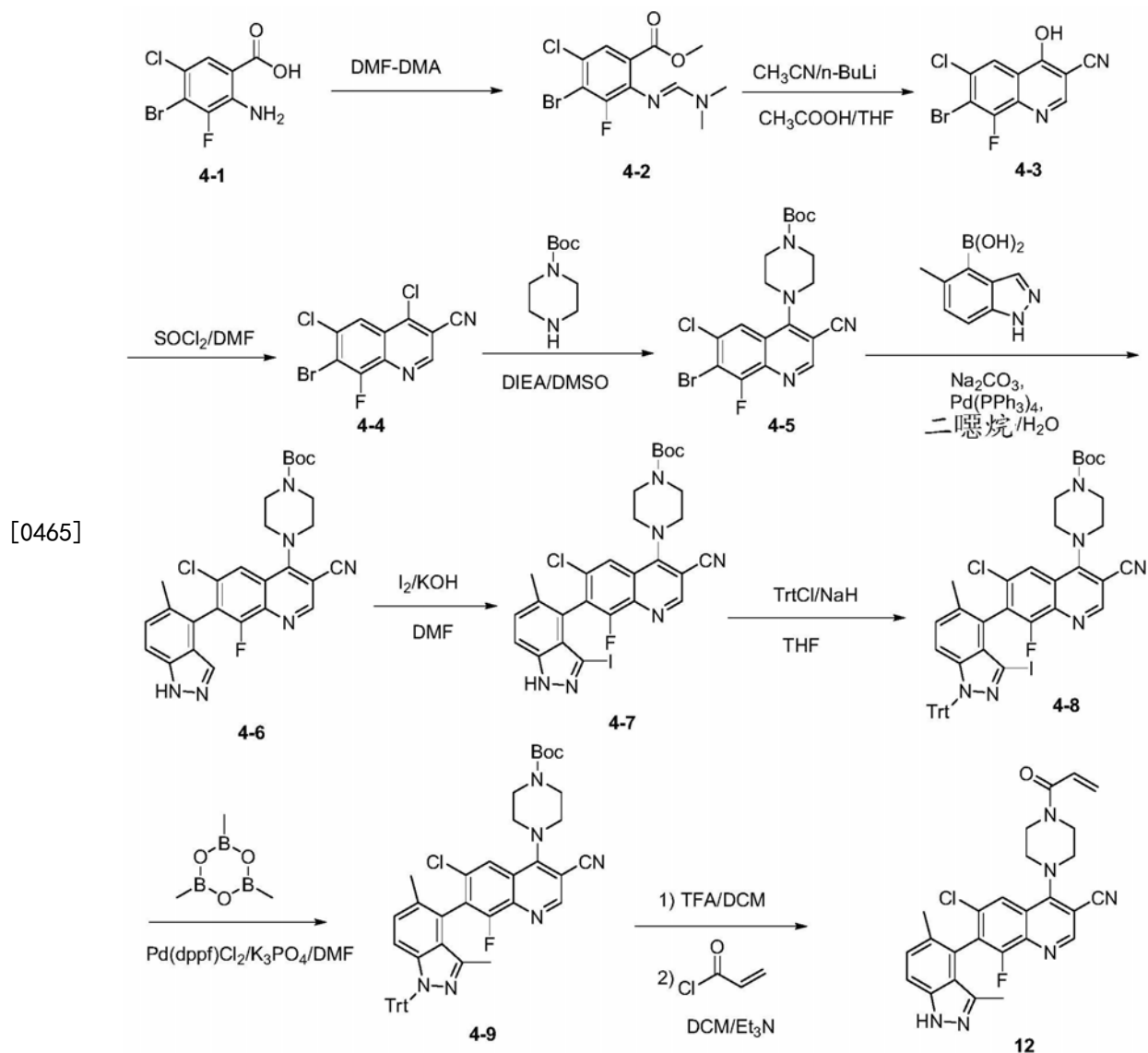
[0461] 1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(1,6-二甲基-1H-咪唑-7-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-

二甲基哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (3-5)

[0462] 以与实施例2中制备化合物2-5类似的方式由3-4制备化合物3-5。ESI-MS m/z : 493.45 $[M+H]^+$ 。

[0463] 实施例4

[0464] 4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-氟喹啉-3-甲腈 (12) 的合成



[0466] (E)-4-溴-5-氯-2-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯

[0467] 将2-氨基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸 (5g, 18.6mmol) 溶于DMF-DMA (30mL) 中, 将混合物加热至回流过夜。将混合物在真空中浓缩以去除DMF-DMA。添加 NaHCO_3 溶液并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机层在真空中浓缩以得到期望的产物 (6.5g, 100% 产率)。

[0468] 7-溴-6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲腈

[0469] 向 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 17mL, 42.4mmol) 在无水THF (70mL) 中的搅拌溶液并且用氩气替代空气若干个循环。在 -70°C 下逐滴添加 CH_3CN (2.0g, 49mmol), 并且然后在 -70°C 下搅拌15min。在 -70°C 下逐滴添加(E)-4-溴-5-氯-2-(((二甲基氨基)亚甲基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯 (6.5g, 19.6mmol) 的溶液, 并且然后在 -70°C 下搅拌2h。将反应升温至 10°C 持续30分钟

并且然后冷却至 -70°C 。在 -70°C 下逐滴添加 CH_3COOH (5.9g, 98mmol), 并且然后在室温下搅拌过夜。添加 H_2O (100mL), 过滤和干燥以得到产物 (2.14g, 36%产率)。ESI-MS m/z : 303.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0470] 7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉-3-甲腈

[0471] 将7-溴-6-氯-8-氟-4-羟基喹啉-3-甲腈 (5g, 18.6mmol) 溶于 SOCl_2 (30mL) 中并且添加DMF (10滴)。将混合物加热至回流持续2h。将混合物在真空中浓缩并且将粗产物直接用于下一步。

[0472] 4-(7-溴-6-氯-3-氰基-8-氟喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0473] 7-溴-4,6-二氯-8-氟喹啉-3-甲腈溶于DMSO (30mL), 然后添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.29g, 6.88mmol) 和DIEA (1.9g, 18.8mmol), 将混合物加热至 80°C 持续2h。将混合物在真空中浓缩。添加 H_2O (60mL) 并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物 (2g, 60%产率在两步中)。ESI-MS m/z : 469.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0474] 4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0475] 向4-(7-溴-6-氯-3-氰基-8-氟喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1g, 2.12mmol) 和(5-甲基-1H-吡啶-4-基) 硼酸 (1.87g, 10.6mmol) 在1,4-二噁烷 (30mL) 和 H_2O (7mL) 中的搅拌溶液添加四(三苯基膦) 钯 (245mg, 0.212mmol) 和 Na_2CO_3 (674mg, 6.36mmol)。将混合物脱气并且用氩气回填若干个循环, 并且然后在 100°C 下搅拌过夜。添加 H_2O (30mL) 并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物 (930mg, 84%产率)。ESI-MS m/z : 520.98 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0476] 4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0477] 在 0°C 下向4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (930mg, 1.79mmol) 在20mL的DMF中的搅拌溶液添加KOH (301mg, 5.37mmol)。添加 I_2 (909mg, 3.58mmol) 并且在室温下搅拌4h。将混合物倾入冰水中并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且在真空中浓缩。将混合物在真空中浓缩以得到期望的产物 (1.07g, 92%产率)。ESI-MS m/z : 647.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0478] 4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0479] 在 0°C 下向4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (1.07g, 1.65mmol) 在25mL的THF中的搅拌溶液添加NaH (132mg, 3.11mmol), 并且将所得的混合物在 0°C 下搅拌1h。添加(氯甲烷三苯甲基) 三苯 (922mg, 3.31mmol), 并且在室温下搅拌过夜。将混合物倾入水中并且用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物 (430mg, 30%产率)。ESI-MS m/z : 890.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0480] 4-(6-氯-3-氰基-7-(3,5-二甲基-1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基)-8-氟喹啉-4-基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0481] 向4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1-三苯甲基-1H-吡啶-4-基) 喹啉-4-

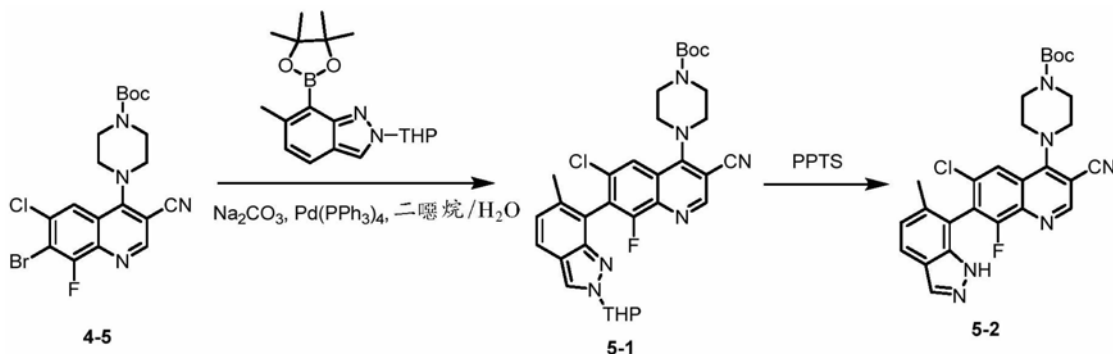
基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(215mg, 0.72mmol)和2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三环己硼(636mg, 3.62mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液添加Pd(dppf)Cl₂(18mg, 0.024mmol)和K₃PO₄(257mg, 1.21mmol)。将混合物脱气并且用氩气回填若干个循环,并且然后在100℃下搅拌过夜。添加H₂O(30mL)并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物(180mg, 95%产率)。ESI-MS m/z: 778.20[M+H]⁺。

[0482] 4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-氟喹啉-3-甲腈

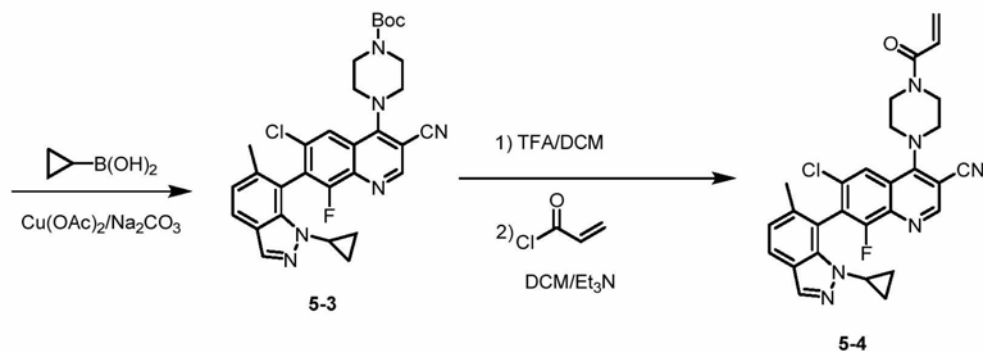
[0483] 向4-(6-氯-3-氰基-7-(3,5-二甲基-1-三苯甲基-1H-吡唑-4-基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(180mg, 0.23mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液添加TFA(4mL)。将混合物在室温下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩。将残余物分配在DCM与Na₂CO₃水溶液之间。将有机层经Na₂SO₄干燥,并且在真空中浓缩。将残余物溶于THF(12mL)和NaOH(2N, 0.5mL)中并且冷却至-30℃,添加丙烯酰氯(35mg, 0.28mmol)。将混合物在室温下搅拌30min,并且然后通过EA萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物(30mg, 27%产率)。ESI-MS m/z: 489.15[M+H]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 12.80(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.53(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 6.92(d, J=10.4, 16.8Hz, 1H), 6.21(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 3.92-3.78(m, 8H), 2.12(s, 3H), 1.79(s, 3H)。

[0484] 实施例5

[0485] 4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1-环丙基-6-甲基-1H-吡唑-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈的合成



[0486]



[0487] 4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(6-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)-2H-吡唑-7-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5-1)

[0488] 以与实施例3中制备化合物3-2类似的方式由4-5制备化合物5-1。ESI-MS m/z : 605.2 $[M+H]^+$ 。

[0489] 4-(6-氯-3-氰基-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5-2)

[0490] 以与实施例3中制备化合物3-3类似的方式由5-1制备化合物5-2。ESI-MS m/z : 521.2 $[M+H]^+$ 。

[0491] 4-(6-氯-3-氰基-7-(1-环丙基-6-甲基-1H-吡啶-7-基)-8-氟喹啉-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5-3)

[0492] 向化合物5-2 (293mg, 0.56mmol) 和环丙基硼酸(193mg, 2.24mmol) 在DCE (20mL) 中的搅拌溶液添加 $Cu(OAc)_2$ (208mg, 1.12mmol)、2,2'-联吡啶(174mg, 1.12mmol) 和 Na_2CO_3 (237mg, 2.24mmol), 并且将所得的混合物在100°C下搅拌过夜。添加 H_2O (30mL), 并且然后用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化以得到产物(70mg, 22%产率)。ESI-MS m/z : 561.2 $[M+H]^+$ 。

[0493] 4-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)-6-氯-7-(1-环丙基-6-甲基-1H-吡啶-7-基)-8-氟喹啉-3-甲腈(5-4)

[0494] 以与实施例3中制备化合物3-5类似的方式由5-3制备化合物5-4。ESI-MS m/z : 515.2 $[M+H]^+$ 。

[0495] 本说明书或所附的申请资料单中提及的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利公开均以全文引用的方式以与本说明书无不一致的程度并入本文中。

[0496] 2017年5月25日提交的美国临时申请62/511,159和2018年2月2日提交的美国临时申请62/625,902通过引用整体并入本文。

[0497] 根据以上内容应了解, 虽然已出于示例性说明的目的在本文中描述本发明的具体实施方案, 但可在不偏离本发明的精神和范围的情况下进行各种修改。因此, 本发明不受除所附权利要求书之外的限制。