



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201726656 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105137373

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 16 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D471/10 (2006.01)

C07D487/10 (2006.01)

C07D498/10 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/16

美國

62/255,879

2016/05/23

美國

62/340,291

2016/10/10

美國

62/406,247

(71)申請人：亞瑞克西斯製藥公司(美國) ARAXES PHARMA LLC (US)

美國

(72)發明人：李梁山 LI, LIANSHENG (CN)；方 俊 FENG, JUN (US)；龍 筠 LONG, YUN

OLIVER (US)；劉源 LIU, YUAN (CN)；吳濤 WU, TAO (CN)；任平達 REN,

PINGDA (CN)；劉 毅 LIU, YI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：86 項 圖式數：3 共 243 頁

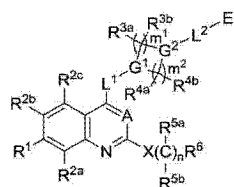
(54)名稱

包含經取代雜環基團之 2-經取代喹啉化合物及其使用方法

2-SUBSTITUTED QUINAZOLINE COMPOUNDS COMPRISING A SUBSTITUTED
HETEROCYCLIC GROUP AND METHODS OF USE THEREOF

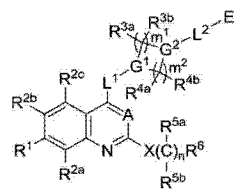
(57)摘要

本發明提供具有作為 G12C 突變型 KRAS 蛋白質之抑制劑之活性的化合物。該等化合物具有以下結構(I)：



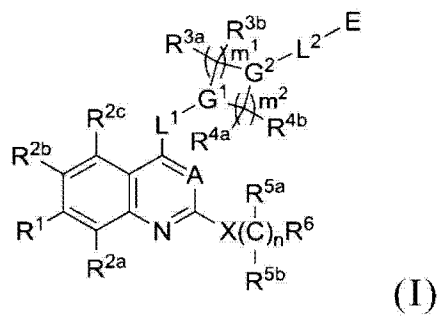
(I) 或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 A 、 G^1 、 G^2 、 L^1 、 L^2 、 m^1 、 m^2 、 n 、 X 及 E 係如本文所定義，且其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為 H。本發明亦提供與該等化合物之製備及使用相關的方法、包含該等化合物之醫藥組合物及調節 G12C 突變型 KRAS 蛋白質之活性以便治療病症(諸如癌症)的方法。

Compounds having activity as inhibitors of G12C mutant KRAS protein are provided. The compounds have the following structure (I):



(I) or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or prodrug thereof, wherein R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, A, G¹, G², L¹, L², m¹, m², n, X and E are as defined herein, and wherein at least one of R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} or R^{4b} is not H. Methods associated with preparation and use of such compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods to modulate the activity of G12C mutant KRAS protein for treatment of disorders, such as cancer, are also provided.

特徵化學式：





201726656

【發明摘要】

申請日: 105/11/16

IPC分類:

G07D 401/14 (2006.01)
 G07D 403/04 (2006.01)
 G07D 403/14 (2006.01)
 G07D 413/14 (2006.01)
 G07D 471/04 (2006.01)
 G07D 471/10 (2006.01)
 G07D 487/10 (2006.01)
 G07D 498/10 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01)
 A61K 31/537 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)

【中文發明名稱】

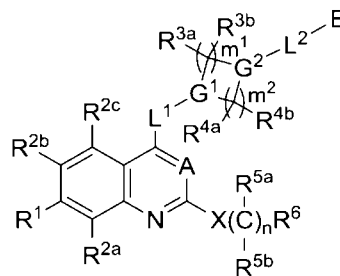
包含經取代雜環基團之 2-經取代喹唑啉化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

2-SUBSTITUTED QUINAZOLINE COMPOUNDS COMPRISING A
 SUBSTITUTED HETEROCYCLIC GROUP AND METHODS OF USE
 THEREOF

【中文】

本發明提供具有作為G12C突變型KRAS蛋白質之抑制劑之活性的化合物。該等化合物具有以下結構(I)：



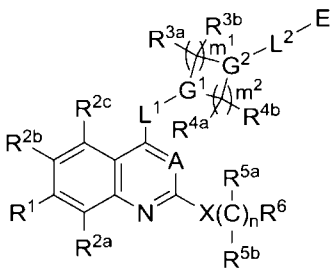
(I)

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 A 、 G^1 、 G^2 、 L^1 、 L^2 、 m^1 、 m^2 、 n 、 X 及 E 係如本文所定義，且其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為H。本發明亦提供與該等化合物之製備及使用相關的方法、包含該等化合物之醫藥組合物及調節G12C突變型KRAS蛋白質之活性以便治療病症(諸如癌症)的方法。

【英文】

Compounds having activity as inhibitors of G12C mutant KRAS protein are provided. The compounds have the following structure (I):

第 1 頁(發明摘要)



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer or prodrug thereof, wherein R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , A, G^1 , G^2 , L^1 , L^2 , m^1 , m^2 , n, X and E are as defined herein, and wherein at least one of R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} or R^{4b} is not H. Methods associated with preparation and use of such compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods to modulate the activity of G12C mutant KRAS protein for treatment of disorders, such as cancer, are also provided.

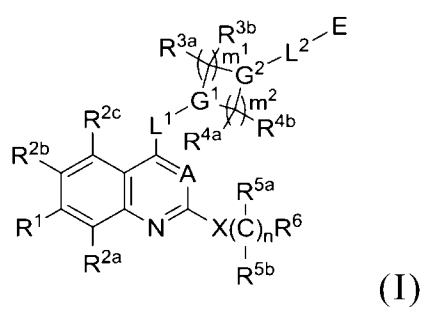
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含經取代雜環基團之 2-經取代喹唑啉化合物及其使用方法

【英文發明名稱】

2-SUBSTITUTED QUINAZOLINE COMPOUNDS COMPRISING A
SUBSTITUTED HETEROCYCLIC GROUP AND METHODS OF USE
THEREOF

【技術領域】

本發明大體上係關於新穎化合物及其製備與作為治療劑或預防劑使用(例如用於治療癌症)之方法。

【先前技術】

RAS表示一組緊密相關之由189個胺基酸構成之單體球蛋白(分子量 21 kDa)，其與質膜相關聯且其結合GDP或GTP。RAS充當分子開關。當RAS含有結合之GDP時，其係處在靜止或關閉位置且係「未活化」。作為對細胞暴露於某些促進生長之刺激的回應，RAS被誘導將其結合之GDP替換成GTP。在GTP結合的情況下，RAS被「打開」且能夠與其他蛋白質(其「下游靶」)相互作用並活化該等蛋白質。RAS蛋白質其本身具有極低的使GTP水解回GDP之固有能力，因此使其自身轉變成關閉態。使RAS關閉需要稱為GTP酶活化蛋白質(GAP)之外在蛋白質，其與RAS相互作用並極大地加速GTP轉化成GDP。RAS中之任何影響其與GAP反應或使GTP轉變回GDP之能力的突變將導致該蛋白質長時間的活化及因此導致長時間傳遞告知細胞持續生長及分裂的信號給該細胞。因為此等信號導致細胞生長及分裂，過度活化之RAS信號傳遞可最終導致癌症。

在結構上，RAS蛋白質含有負責RAS之酶活性(鳥嘌呤核苷酸之結合及水解(GTP酶反應))的G結構域。其亦含有稱為CAAX箱之C-端延伸，其可經後轉譯修飾且係負責使該蛋白質靶向細胞膜。該G結構域係約21至25 kDa大小且其含有磷酸鹽結合環(P環)。該P環表示該等核苷酸在該蛋白質中所結合之空穴，且其為具有保守性胺基酸殘基之結構域的固定部分，該保守性胺基酸殘基為核苷酸結合及水解所必需(甘胺酸12、蘇胺酸26及離胺酸16)。該G結構域亦含有所謂的開關I(殘基30至40)及開關II(殘基60至76)區域，兩者皆係該蛋白質之動態部分，其等常常表示為「彈簧負載」機構，因為其等能夠在靜止態與負載態之間轉換。關鍵的相互作用為由蘇胺酸35及甘胺酸60與GTP之 γ -磷酸鹽所形成之氫鍵，其維持開關1及開關2區域各自處於其等之活性構型。在GTP水解並釋放磷酸鹽之後，此等兩個區域鬆弛成未活化GDP構型。

RAS子族中最值得注意的成員為HRAS、KRAS及NRAS，主要因為其等涉及許多類型之癌症。然而，存在包括以下之許多其他成員：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及RRAS2。

RAS之三個主要同功異型體(HRAS、NRAS或KRAS)基因中任一者之突變係人類腫瘤發生過程中最常見的事件之一。發現所有人類腫瘤中約30%帶有一些RAS基因之突變。引人注目的是，在25至30%之腫瘤中檢測到KRAS突變。相比之下，發生在NRAS及HRAS家族成員中之致癌突變之比率要低得多(分別為8%及3%)。發現最常見KRAS突變位於P-環中之殘基

G12及G13及位於殘基Q61。

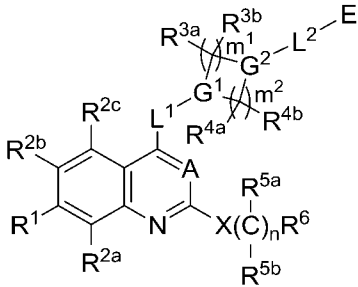
G12C為KRAS基因之頻發突變(甘胺酸12突變成半胱胺酸)。已在約13%之癌症發生、約43%之肺癌發生及在幾乎100%之MYH相關聯息肉病(家族性結腸癌症候群)中發現此突變。然而用小分子靶向此基因係一種挑戰。

因此，雖然在此領域已取得進展，但此項技術仍需要用於(例如)藉由抑制KRAS、HRAS或NRAS來治療癌症之改良化合物及方法。本發明滿足此需要並提供其他相關優點。

【發明內容】

簡而言之，本發明提供能夠調節G12C突變型KRAS、HRAS及/或NRAS蛋白質之化合物，包括其立體異構體、醫藥上可接受之鹽、互變異構體及前藥。在一些實例中，該等化合物充當能夠與在KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質之位置12處之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子劑。亦提供使用此等化合物以治療多種疾病或病狀(諸如癌症)之方法。

在一實施例中，提供具有以下結構(I)之化合物：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、A、G¹、G²、L¹、L²、m¹、m²、n、X及E係如本文所定義，且其中R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}或R^{4b}中之至少一者不為H。亦在多個其他實施例中提供包含一或多種結構(I)化合物及醫藥上可接受

之載劑之醫藥組合物。

在其他實施例中，本發明提供用於治療癌症之方法，該方法包括將有效量之包含結構(I)化合物中任一種或多種之醫藥組合物投與至對此有需要的個體。

其他所提供之方法包括一種用於調節KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質之活性的方法，該方法包括使該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質與結構(I)化合物中任一種反應。在其他實施例中，亦提供一種用於抑制細胞群體之增殖的方法，該方法包括使該細胞群體與結構(I)化合物中任一種接觸。

在其他實施例中，本發明係關於用於治療在對此有需要的個體之由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變所介導之病症的方法，該方法包括：

判定該個體是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變；及

若判定該個體具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，則將治療有效量之包含任何一種或多種結構(I)化合物之醫藥組合物投與至該個體。

在還有更多實施例中，本發明係關於一種用於製備經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質的方法，該方法包括使該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變體與結構(I)化合物反應以獲得該經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C蛋白質。

參考以下詳細描述將明瞭本發明之此等及其他態樣。

【圖式簡單說明】

圖式中，相同標號指示相似元件。該等圖式中元件之大小及相對位置係不一定按比例繪製且一些此等元件係經任意放大及定位以提高圖式可讀性。此外，如所繪製元件之特定形狀無意傳達有關特定元件實際形狀之任

何資訊，且其等已經單獨選擇以便於在該等圖式中識別。

圖1說明RAS之酶活性。

圖2描繪RAS之信號轉導路徑。

圖3顯示一些常見致癌基因、其等各自之腫瘤類型及累積突變頻率(所有腫瘤)。

【實施方式】

在以下描述中，闡明某些具體細節以提供對本發明各種實施例之完全理解。然而，熟習此項技術者將明瞭，可無需此等細節來實施本發明。

除非本文另有要求，否則整篇說明書及申請專利範圍中，詞語「包括(comprise)」及其變化形式(諸如)「包括(comprises/comprising)」以開放的包含性意義理解，即理解成「包括但不限於」。

在整篇本說明書中，提及「一實施例」意指所述的與該實施例有關的特定特徵、結構或特性係包括在本發明之至少一個實施例中。因此，整篇本說明書中各處中片語「在一實施例中」的出現不一定皆指同一實施例。此外，可以任何合適的方式在一或多個實施例中組合該等特定特徵、結構或特性。

除非另有定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語具有與如熟習本發明所屬技術領域之技術者通常所瞭解相同的含義。如本說明書及申請專利範圍中所用，除非上下文另有明確規定，否則單數形式「一」、「一個」及「該」包括複數個參考項。

「脒基(Amidinyl)」係指 $-(C=NR_a)NR_bR_c$ 形式之基團，其中 R_a 、 R_b 及 R_c 各獨立地為H或 C_1 至 C_6 烷基。

「胺基」係指 $-NH_2$ 基團。

「胺基磺」係指 $-S(O)_2NH_2$ 基團。

「羧基」係指 $-CO_2H$ 基團。

「氰基」係指 $-CN$ 基團。

「胍基」係指 $-NR_d(C=NR_a)NR_bR_c$ 形式之基團，其中 R_a 、 R_b 、 R_c 及 R_d 各獨立地為H或 C_1 至 C_6 烷基。

「羥基」係指 $-OH$ 基團。

「亞胺基」係指 $=NH$ 取代基。

「硝基」係指 $-NO_2$ 基團。

「側氧基」係指 $=O$ 取代基。

「側硫基(Thioxo)」係指 $=S$ 取代基。

「烷基」係指單獨由碳及氫原子組成之直鏈或分支鏈烴鏈基團，其為飽和或不飽和(即，含有一或多個雙鍵及/或三鍵)，具有一至十二個碳原子(C_1 至 C_{12} 烷基)，較佳一至八個碳原子(C_1 至 C_8 烷基)或一至六個碳原子(C_1 至 C_6 烷基)，且其藉由單鍵附接至該分子之剩餘部分，例如，甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似物。烷基包括烯基(一或多個碳-碳雙鍵)及炔基(一或多個碳-碳三鍵諸如乙炔基及其類似物)。「脛基烷基」係指包含至少一個脛基取代基之烷基。「胍基烷基」係指包含至少一個胍基取代基之烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基、脛基烷基及/或胍基烷基係視情況經取代的。

「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指單獨由碳及氫組成之連接該分子之剩餘部分與基團的直鏈或分支鏈二價烴鏈，其為飽和或不飽和(即，含有一或

多個雙鍵及/或三鍵)，且具有一至十二個碳原子，例如，亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸戊烯基、伸正丁炔基及類似物。該伸烷基鏈係經由單鍵或雙鍵附接至該分子之剩餘部分並經由單鍵或雙鍵附接至該基團。該伸烷基鏈至該分子之剩餘部分及至該基團之附接點可係經由一個或任兩個在該鏈中之碳。除非在本說明書中另有特別說明，否則伸烷基鏈係視情況經取代的。

「烷基環烷基」係指式- R_bR_d 基團，其中 R_b 為如本文所定義之環烷基且 R_d 為如上所定義之烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基環烷基係視情況經取代的。

「烷氧基」係指式- OR_a 基團，其中 R_a 為如上所定義之含有一至十二個碳原子之烷基。「脞基烷基氧基」係指包含至少一個在烷基上之脞基取代基之烷氧基。「胍基烷基氧基」係指包含至少一個在烷基上之胍基取代基之烷氧基。「烷基羰基胺基烷基氧基」係指包含至少一個在烷基上之烷基羰基胺基取代基之烷氧基。「雜環基烷基氧基」係指包含至少一個在烷基上之雜環基取代基之烷氧基。「雜芳基烷基氧基」係指包含至少一個在烷基上之雜芳基取代基之烷氧基。「胺基烷基氧基」係指包含至少一個在烷基上之- NR_aR_b 形式之取代基的烷氧基，其中 R_a 及 R_b 各獨立地為H或 C_1 至 C_6 烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷氧基、脞基烷基氧基、胍基烷基氧基、烷基羰基胺基、雜環基烷基氧基、雜芳基烷基氧基及/或胺基烷基氧基係視情況經取代的。

「烷氧基烷基」係指式- R_bOR_a 之基團，其中 R_a 為如上所定義之含有一至十二個碳原子之烷基且 R_b 為如上所定義之含有一至十二個碳原子之伸烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷氧基烷基係視情況經取代的。

「烷氧基羰基」係指式 $-C(=O)OR_a$ 基團，其中 R_a 為如上所定義之含有一至十二個碳原子之烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷氧基羰基係視情況經取代的。

「烷基磷醯基」係指式 $-P(=O)(R_a)$ 基團，其中各 R_a 獨立地為如上所定義之烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基磷醯基係視情況經取代的。

「烷基磷醯基胺基」係指式 $-NR_bP(=O)(R_a)$ 基團，其中各 R_a 獨立地為如上所定義之烷基且 R_b 為H或如上所定義之烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基磷醯基胺基係視情況經取代的。

「芳氧基」係指式 $-OR_a$ 基團，其中 R_a 為如本文所定義之芳基。除非在本說明書中另有特別說明，否則芳氧基係視情況經取代的。

「烷基胺基」係指式 $-NHR_a$ 或 $-NR_aR_a$ 基團，其中各 R_a 獨立地為如上所定義之含有一至十二個碳原子之烷基。「鹵代烷基胺基」為包含至少一個在烷基上之鹵基取代基之烷基胺基。「經基烷基胺基」為包含至少一個在烷基上之經基取代基之烷基胺基。「脒基烷基胺基」為包含至少一個在烷基上之脒基取代基之烷基胺基。「胍基烷基胺基」為包含至少一個在烷基上之胍基取代基之烷基胺基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基胺基、鹵代烷基胺基、經基烷基胺基、脒基烷基胺基及/或胍基烷基胺基係視情況經取代的。

「胺基烷基」係指包含至少一個胺基取代基($-NR_aR_b$ ，其中 R_a 及 R_b 各獨立地為H或 C_1 至 C_6 烷基)之烷基。胺基取代基可係在三級、二級或一級碳上。除非在本說明書中另有特別說明，否則胺基烷基係視情況經取代的。

「胺基烷基胺基」係指式 $-NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 為H或 C_1 至 C_6 烷基且

R_b 為胺基烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則胺基烷基胺基係視情況經取代的。

「胺基烷氧基」係指式 $-OR_aNH_2$ 基團，其中 R_a 為伸烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則胺基烷氧基係視情況經取代的。

「烷基胺基烷氧基」係指式 $-OR_aNR_bR_c$ 之基團，其中 R_a 為伸烷基且 R_b 及 R_c 各獨立地為H或 C_1 至 C_6 烷基，限制條件為 R_b 或 R_c 中之一者為 C_1 至 C_6 烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基胺基烷氧基係視情況經取代的。

「烷基羰基胺基」係指式 $-NH(C=O)R_a$ 基團，其中 R_a 為如上所定義之含有一至十二個碳原子之烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基羰基胺基係視情況經取代的。烯基羰基胺基為含有至少一個碳-碳雙鍵之烷基羰基胺基。烯基羰基胺基係視情況經取代的。

「烷基羰基胺基烷氧基」係指式 $-OR_bNH(C=O)R_a$ 基團，其中 R_a 為如上所定義之含有一至十二個碳原子之烷基且 R_b 為伸烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基羰基胺基烷氧基係視情況經取代的。

「烷基胺基烷基」係指包含至少一個烷基胺基取代基之烷基。烷基胺基取代基可係在三級、二級或一級碳上。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基胺基烷基係視情況經取代的。

「胺基羰基」係指式 $-C(=O)NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 及 R_b 各獨立地為H或烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則胺基羰基係視情況經取代的。

「烷基胺基羰基」係指式 $-C(=O)NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 及 R_b 各獨立地為H或烷基，限制條件為 R_a 或 R_b 中之至少一者為烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則烷基胺基羰基係視情況經取代的。

「胺基羰基烷基」係指式 $-R_cC(=O)NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 及 R_b 各獨立地為H或烷基且 R_c 為伸烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則胺基羰基烷基係視情況經取代的。

「胺基羰基環烷基」係指式 $-R_cC(=O)NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 及 R_b 各獨立地為H或烷基且 R_c 為環烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則胺基羰基環烷基係視情況經取代的。

「芳基」係指包含氫、6至18個碳原子及至少一個芳族環之碳環環系統基團。出於本發明之目的，芳基為可包括稠合或橋聯環系統之單環、雙環、三環或四環環系統。芳基包括(但不限於)衍生自以下之芳基：乙烯合蒽、乙烯合萘、乙烯合菲、蒽、萘、苯、蒎(chrysene)、熒蒽(fluoranthene)、菲、不對稱引達省、對稱引達省、二氫茚、茚、萘、丙烯合萘、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及三亞苯。除非在本說明書中另有特別說明，否則術語「芳基」或前綴「芳」(諸如在「芳烷基」中)意欲包括視情況經取代之芳基。

「芳烷基」係指式 $-R_b-R_c$ 基團，其中 R_b 為如上所定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上所定義之芳基，例如，苺基、二苺甲基及其類似物。除非在本說明書中另有特別說明，否則芳烷基係視情況經取代的。

「芳基烷基氧基」係指式 $-OR_b-R_c$ 基團，其中 R_b 為如上所定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上所定義之芳基，例如，苺基、二苺甲基及其類似物。除非在本說明書中另有特別說明，否則芳基烷基氧基係視情況經取代的。

「芳基烷基胺基」係指式 $-N(R_a)R_b-R_c$ 基團，其中 R_a 為H或 C_1 至 C_6 烷基， R_b 為如上所定義之伸烷基鏈且 R_c 為一或多個如上所定義之芳基，例如，

苄基、二苯甲基及其類似物。除非在本說明書中另有特別說明，否則芳基烷基胺基係視情況經取代的。

「羧基烷基」係指式- R_b-R_c 基團，其中 R_b 為如上所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上所定義之羧基。除非在本說明書中另有特別說明，否則羧基烷基係視情況經取代的。

「氰基烷基」係指式- R_b-R_c 基團，其中 R_b 為如上所定義之伸烷基鏈且 R_c 為如上所定義之氰基。除非在本說明書中另有特別說明，否則氰基烷基係視情況經取代的。

「碳環 (Carbocyclic/carbocycle)」係指環系統，其中各環原子皆為碳。

「環烷基」係指單獨由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環碳環基團，其可包括具有三至十五個碳原子，較佳具有三至十個碳原子之稠合或橋聯環系統，且其為飽和或不飽和並藉由單鍵附接至該分子之剩餘部分。單環基團包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環基團包括(例如)金剛烷基、降莖基、十氫萘基、7,7-二甲基-雙環[2.2.1]庚基及其類似物。「環烯基」為包含一或多個在環內之碳-碳雙鍵之環烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則環烷基(或環烯基)係視情況經取代的。

「氰基環烷基」係指式- R_b-R_c 基團，其中 R_b 為如上所定義之環烷基且 R_c 為如上所定義之氰基。除非在本說明書中另有特別說明，否則氰基環烷基係視情況經取代的。

「環烷基胺基羰基」係指式- $C(=O)NR_aR_b$ 基團，其中 R_a 及 R_b 各獨立地為H或環烷基，限制條件為 R_a 或 R_b 中之至少一者為環烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則環烷基胺基羰基係視情況經取代的。

「環烷基烷基」係指式- R_bR_d 基團，其中 R_b 為如上所定義之伸烷基鏈且 R_d 為如上所定義之環烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則環烷基烷基係視情況經取代的。

「稠合」係指本文所述之任何環結構稠合至本發明化合物中已存在之環結構。當稠合環為雜環基環或雜芳基環時，成為該稠合雜環基環或該稠合雜芳基環之一部分的該已存在之環結構上的任何碳原子係由氮原子置換。

「鹵基」或「鹵素」係指溴、氯、氟或碘。

「鹵代烷基」係指經一或多個如上所定義之鹵基取代之如上所定義之烷基，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、1,2-二溴乙基及其類似物。「全鹵代烷基」為如上所定義之烷基，其中各H原子皆由鹵素置換。除非在本說明書中另有特別說明，否則鹵代烷基係視情況經取代的。

「鹵代烷氧基」係指式- OR_a 基團，其中 R_a 為如本文所定義之含有一至十二個碳原子之鹵代烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則鹵代烷氧基係視情況經取代的。

「雜環基」或「雜環」係指具有一至十二個(例如，二至十二個)環碳原子及一至六個選自由氮、氧及硫組成之群之環雜原子之穩定3至18員非芳族環基團。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜環基為可包括稠合、螺環(「螺-雜環基」)及/或橋聯環系統之單環、雙環、三環或四環環系統；且雜環基中之氮、碳或硫原子係視情況經氧化；氮原子係視情況經四級化；且雜環基係部分或完全飽和。此等雜環基之實例包括(但不限於)二氧戊環基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑

啖基、異噁唑啖基(isoxazolidinyl)、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧哌嗪基、2-側氧哌啖基、2-側氧吡咯啖基、噁唑啖基、哌啖基、哌嗪基、4-哌啖酮基、吡咯啖基、吡唑啖基、喹寧環基、噻唑啖基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代嗎啉基(thiomorpholinyl)、噻嗎啉基、1-側氧基-硫代嗎啉基及1,1-二側氧基-硫代嗎啉基。除非在本說明書中另有特別說明。「雜環基氧基」係指經由氧鍵(-O-)結合至該分子之剩餘部分之雜環基。「雜環基胺基」係指經由氮鍵(-NR_a-，其中R_a為H或C₁至C₆烷基)結合至該分子之剩餘部分之雜環基。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜環基、雜環基氧基及/或雜環基胺基係視情況經取代的。

「**N**-雜環基」係指如上所定義之雜環基，其含有至少一個氮且其中雜環基至該分子之剩餘部分的附接點係經由雜環基中之氮原子。除非在本說明書中另有特別說明，否則**N**-雜環基係視情況經取代的。

「雜環基烷基」係指式-R_bR_c基團，其中R_b為如上所定義之伸烷基鏈且R_c為如上所定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基係視情況在氮原子上附接至烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜環基烷基係視情況經取代的。

「雜環基烷基氧基」係指式-OR_bR_c基團，其中R_b為如上所定義之伸烷基鏈且R_c為如上所定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基係視情況在氮原子上附接至烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜環基烷基氧基係視情況經取代的。

「雜環基烷基胺基」係指式-N(R_c)R_bR_c基團，其中R_b為如上所定義之伸烷基鏈且R_c為如上所定義之雜環基，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基係視情況在氮原子上附接至烷基，R_c為H或C₁至C₆烷基。除非在本說明

書中另有特別說明，否則雜環基烷基胺基係視情況經取代的。

「雜芳基」係指包含氮原子、一至十三個環碳原子、一至六個選自由氮、氧及硫組成之群之環雜原子及至少一個芳族環之5至14員環系統。出於本發明之目的，雜芳基可為可包括稠合或橋聯環系統之單環、雙環、三環或四環環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子係可視情況經氧化；氮原子係可視情況經四級化。實例包括(但不限於)氮呋基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基(benzindolyl)、苯并間二氧雜環戊烯基、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]二氧雜環庚基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘呋喃基(benzonaphthofuranyl)、苯并噁唑基、苯并二氧雜環己烯基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基(benzopyranonyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基(benzofuranonyl)、苯并噻吩基(benzothieryl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、吡啶基、吡唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基(dibenzothiophenyl)、呋喃基、呋喃酮基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡唑基、異吡啶基、吡啶噻吩基、異吡啶噻吩基、吡啶噻吩基(indoliziny)、異噁唑基、萘啶基(naphthyridinyl)、噁二唑基、2-側氧氮呋基(2-oxoazepinyl)、噁唑基、環氧乙烷基、1-氧吡啶基(1-oxidopyridinyl)、1-氧嘧啶基(1-oxidopyrimidinyl)、1-氧吡嗪基(1-oxidopyrazinyl)、1-氧噻嗪基(1-oxidopyridazinyl)、1-苯基-1*H*-吡咯基、啡嗪基(phenazinyl)、啡噻嗪基(phenothiazinyl)、啡噁嗪基(phenoxazinyl)、呋嗪基(phthalazinyl)、喋啶基(pteridinyl)、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、噻唑噻吩基、噻噁噻吩基、噻噻吩基、噻寧環基、異噻噻吩基、四氫噻噻吩基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、

四唑基、三嗪基及苯硫基(即：噻吩基)。「雜芳基氧基」係指雜芳基經由氧鍵(-O-)結合至該分子之剩餘部分。「雜芳基胺基」係指雜芳基經由氮鍵(-NR_a-，其中R_a為H或C₁至C₆烷基)結合至該分子之剩餘部分。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜芳基、雜芳基氧基及/或雜芳基胺基係視情況經取代的。

「**N**-雜芳基」係指含有至少一個氮之如上所定義之雜芳基且其中雜芳基至該分子之剩餘部分的附接點係經由雜芳基中之氮原子。除非在本說明書中另有特別說明，否則**N**-雜芳基係視情況經取代的。

「雜芳基烷基」係指式-R_bR_f基團，其中R_b為如上所定義之伸烷基鏈且R_f為如上所定義之雜芳基。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜芳基烷基係視情況經取代的。

「雜芳基烷基氧基」係指式-OR_bR_f基團，其中R_b為如上所定義之伸烷基鏈且R_f為如上所定義之雜芳基，且若雜芳基為含氮雜環基，則雜環基係視情況在氮原子上附接至烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜芳基烷基氧基係視情況經取代的。

「雜芳基烷基胺基」係指式-NR_cR_bR_f基團，其中R_b為如上所定義之伸烷基鏈且R_f為如上所定義之雜芳環基，且若雜芳基為含氮雜環基，則雜環基係視情況在氮原子上附接至烷基，且R_c為H或C₁至C₆烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則雜芳基烷基胺基係視情況經取代的。「**羥基烷基**」係指包含至少一個羥基取代基之烷基。-OH取代基可係在一級、二級或三級碳上。除非在本說明書中另有特別說明，否則羥基烷基係視情況經取代的。「**羥基烷基胺基**」係指包含至少一個在一級、二級或三級碳上之-OH取代基之烷基胺基。除非在本說明書中另有特別說明，否則羥基烷基胺

基係視情況經取代的。

「磷酸鹽」係指 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}_a)\text{R}_b$ 基團，其中 R_a 為 OH 、 O^- 或 OR_c 且 R_b 為 OH 、 O^- 、 OR_c 或其他磷酸鹽基團(例如，形成二磷酸鹽或三磷酸鹽)，其中 R_c 為抗衡離子(例如， Na^+ 及其類似物)。

「磷酸烷氧基(Phosphoalkoxy)」係指如上所定義之烷氧基，其經至少一個如上所定義之磷酸鹽基團取代。除非在本說明書中另有特別說明，否則磷酸烷氧基係視情況經取代的。

「硫烷基」係指式 $-\text{SR}_a$ 基團，其中 R_a 為如上所定義之含有一至十二個碳原子之烷基。除非在本說明書中另有特別說明，否則硫烷基係視情況經取代的。

本文所用之術語「經取代」意指任何上述基團(例如，烷基、仲烷基、烷基環烷基、烷氧基、烷基磷醯基、烷基磷醯基胺基、脒基烷基氧基、胍基烷基氧基、烷基羰基胺基烷基氧基、雜環基烷基氧基、雜芳基烷基氧基、胺基烷基氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、鹵代烷基胺基、羥基烷基胺基、脒基烷基胺基、胍基烷基胺基、胺基烷基、胺基烷基胺基、胺基烷氧基、烷基胺基烷氧基、芳基氧基、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、烷基羰基胺基烷氧基、胺基羰基烷基、胺基羰基環烷基烷基、硫烷基、芳基、芳烷基、芳基烷基氧基、芳基烷基胺基、羧基烷基、氰基烷基、環烷基、環烷基氧基、環烷基胺基、氰基環烷基、環烷基胺基羰基、環烷基烷基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、雜環基、雜環基氧基、雜環基胺基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜環基烷基氧基、雜環基烷基胺基、雜芳基、*N*-雜芳基、雜芳基烷基、雜芳基烷基氧基、雜芳基烷基胺基、羥基烷基胺基、磷酸烷氧基及/或羥基烷基)中之至少一個氫原子(例

如，1個、2個、3個或所有氫原子)由鍵替代連接至非氫原子諸如(但不限於)：諸如F、Cl、Br及I之鹵素原子；在諸如羥基、烷氧基及酯基之基團中之氧原子；在諸如硫醇基、硫烷基、碲基、碲基及亞碲基之基團中之硫原子；在諸如胺、醯胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、亞醯胺及烯胺之基團中之氮原子；在諸如三烷基甲矽烷基、二烷基芳基甲矽烷基、烷基二芳基甲矽烷基及三芳基甲矽烷基之基團中之矽原子；及在各種其他基團中之其他雜原子。「經取代」亦意指任何上述基團中之一或多個氫原子由高階鍵(例如，雙鍵或三鍵)替代連接至雜原子諸如側氧基、羰基、羧基及酯基中之氧；及在諸如亞胺、肟、肟及肟之基團中氮。例如，「經取代」包括任何上述基團中之一或多個氫原子由 $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置換。「經取代」亦意指任何上述基團中之一或多個氫原子由 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置換。在前述內容中， R_g 及 R_h 為相同或不同且獨立地為氫、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳基烷基。「經取代」進一步意指任何上述基團中之一或多個氫原子由鍵替代連接至胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、側硫基、鹵基、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵代烷基、雜環基、N-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、N-雜芳基及/或雜芳基烷基。此外，各前述取代基亦可視情況經一或多個上述取代基取代。

「親電子劑」或「親電子部分」為能夠與親核劑(例如，具有孤對電

子、負電荷、部分負電荷及/或過量電子的部分，例如-SH基團)反應的任何部分。親電子劑通常係缺電子的或包含缺電子的原子。在某些實施例中，親電子劑含有正電荷或部分正電荷，具有含有正電荷或部分正電荷之共振結構或為其中之電子之非定域化或極化產生含有正電荷或部分正電荷之一或多個原子的部分。在一些實施例中，親電子劑包含共軛雙鍵，例如 α,β -不飽和羰基或 α,β -不飽和硫羰基化合物。

術語「有效量」或「治療有效量」係指本文所述之化合物之量足以實現預期應用(包括(但不限於)如下文所定義之疾病治療)。治療有效量可根據以下而變化：預期的治療應用(活體內)，或所治療之個體及疾病病狀，例如個體之體重及年齡、疾病病狀之嚴重程度、投與方式及其類似因素，其可容易由一般技術者確定。該術語亦適用於誘導靶細胞發生特定反應(例如，降低血小板黏著性及/或細胞遷移)的劑量。具體劑量將視以下而變化：所選之特定化合物、所依循之給藥方案、其是否與其他化合物組合投與、投與時序、其所投與之組織及載運其之實體遞送系統。

如本文所用，「治療(treatment/treating)」係指就疾病、病症或醫學病狀而言獲得有益或所需結果(包括(但不限於)治療益處及/或預防益處)的途徑。治療益處意謂根除或改善所治療的潛在病症。同樣，經由根除或改善與潛在病症相關聯之一或多種生理學症狀來達成治療益處使得在個體中觀察到改善，不管該個體仍可能罹患潛在病症。在某些實施例中，為了預防益處，將組合物投與處於產生特定疾病之風險中的個體，或投與報告疾病之一或多種生理學症狀的個體，即使可能尚未診斷出此疾病。

「治療作用」，如該術語在本文中所用，涵蓋如上文所述的治療益處及/或預防益處。預防作用包括延遲或消除疾病或病狀之出現、延遲或消除

疾病或病狀之症狀發作、減緩、阻止或逆轉疾病或病狀之進展，或其任何組合。

如本文所用，術語「共同投與」、「與...組合投與」及其文法等效語涵蓋向包括人類之動物投與兩種或兩種以上藥劑，使得兩種藥劑及/或其代謝產物均在相同時間存在於個體中。共同投與包括以分開組合物同時投與、以分開組合物在不同時間投與或以兩種藥劑皆存在於其中之組合物投與。

「醫藥上可接受之鹽」包括酸加成鹽及鹼加成鹽。

「醫藥上可接受之酸加成鹽」係指彼等保持游離鹼之生物有效性及特性之鹽，其在生物學或其他方面無不良反應，且其由以下形成：無機酸，諸如(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其類似物；及有機酸，諸如(但不限於)乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙醯胺基苯甲酸、樟腦酸、樟腦-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、檸檬酸、環己胺磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羥基乙磺酸、甲酸、富馬酸、半乳糖二酸、龍膽酸、葡萄糖庚酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、麩胺酸、戊二酸、2-側氧基-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、馬尿酸、異丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、黏酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羥基-2-萘甲酸、菸鹼酸、油酸、乳清酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、丙酸、焦麩胺酸、丙酮酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸及其類似物。

「醫藥上可接受之鹼加成鹽」係指彼等保持游離酸之生物有效性及特性之鹽，其在生物學或其他方面無不良反應。此等鹽係自無機鹼或有機鹼

與游離酸加成製得。衍生自無機鹼之鹽包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽及其類似物。較佳無機鹽為銨鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括(但不限於)以下鹽：一級、二級及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如氨、異丙胺、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)、2-二甲胺基乙醇、2-二乙胺基乙醇、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡鹼、普魯卡因(procaine)、海巴明(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、苯明、苻星青黴素(benzathine)、乙二胺、葡萄糖胺、甲基還原葡萄糖胺(methylglucamine)、可可鹼、三乙醇胺、緩血酸胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺樹脂及其類似物。特別佳有機鹼為異丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二環己胺、膽鹼及咖啡鹼。

在一些實施例中,醫藥上可接受之鹽包括四級銨鹽諸如四級胺烷基鹵化物鹽(例如，溴化甲基)。

術語「拮抗劑(antagonist)」與「抑制劑(inhibitor)」可互換使用，且其等係指具有抑制靶蛋白之生物功能之能力的化合物，不論藉由抑制蛋白質(諸如KRAS、HRAS或NRAS G12C)之活性或表現。因此，術語「拮抗劑」及「抑制劑」係在對靶蛋白之生物學作用之情形下定義。雖然本文中之較佳拮抗劑與標靶發生特異性相互作用(例如，結合至標靶)，但此定義亦特別包括藉由與靶蛋白作為其中成員之信號轉導路徑中之其他成員相互作用來抑制靶蛋白生物活性的化合物。由拮抗劑所抑制之較佳生物活性係與腫瘤之發展、生長或擴散相關。

如本文所用之術語「促效劑」係指具有引發或增強靶蛋白生物功能之

能力的化合物，不論是否藉由抑制靶蛋白之活性或表現。因此，術語「促效劑」係在對靶多肽之生物學作用之情形下定義。雖然本文中之較佳促效劑與標靶發生特異性相互作用(例如，結合至標靶)，但此定義亦特別包括藉由與標靶多肽作為其中成員之信號轉導路徑中之其他成員發生相互作用來引發或增強標靶多肽之生物活性的化合物。

如本文所用，「藥劑」或「生物活性劑」係指生物學、醫藥或化學化合物或其他部分。非限制性實例包括簡單或複雜的有機或無機分子、肽、蛋白質、寡核苷酸、抗體、抗體衍生物、抗體片段、維生素衍生物、碳水化合物、毒素或化療化合物。可合成各種化合物，例如小分子及寡聚物(例如寡肽及寡核苷酸)，及基於各種核心結構的合成有機化合物。此外，各種天然來源可提供用於篩選之化合物，諸如植物或動物提取物及其類似物。

「信號轉導」為刺激或抑制性信號傳遞至細胞中並在細胞內傳遞以誘發胞內反應的過程。信號轉導路徑調節劑係指調節與相同特定信號轉導路徑對應之一或多種細胞蛋白質之活性的化合物。調節劑可增強(促效劑)或抑制(拮抗劑)信號傳遞分子之活性。

「抗癌劑」、「抗腫瘤劑」或「化療劑」係指適用於治療腫瘤性病狀之任何藥劑。一類抗癌劑包含化療劑。「化療」意指藉由各種方法(包括靜脈內、口腔、肌肉內、腹膜內、膀胱內、皮下、經皮、頰內或吸入或以栓劑形式)將一或多種化療藥物及/或其他藥劑投與癌症患者。

術語「細胞增殖」係指細胞數目因分裂而發生變化的一種現象。此術語亦涵蓋符合增殖信號改變細胞形態(例如，增加尺寸)之細胞生長。

術語「選擇性抑制」或「選擇性地抑制」係指生物學活性劑，係指該藥劑能夠經由與標靶直接或間接相互作用來相較於脫靶信號傳遞活性優先

降低標靶信號傳遞活性。

「個體」係指動物，諸如哺乳動物，例如人類。本文所述方法可適用於人類治療及獸醫應用。在一些實施例中，個體為哺乳動物，且在一些實施例中，個體為人類。

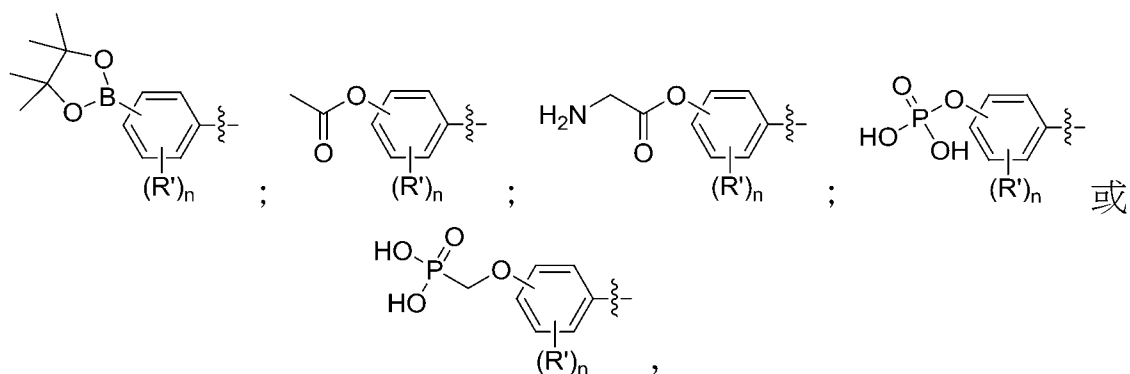
「哺乳動物」包括人類及馴養動物(諸如實驗動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))與非馴養動物(諸如野生動物)，及類似動物。

「放射療法」意指使用從業者已知的常規方法及組合物使個體暴露於放射線發射體，諸如發射 α 粒子之放射性核素(例如，銨及釷放射性核素)、低線性能量轉移(LET)放射線發射體(亦即 β 發射體)、轉化電子發射體(例如鋇-89及釷-153-EDTMP)；或高能放射線，包括(但不限於)x射線、 γ 射線及中子。

「前藥」意指一種化合物，其可在生理學條件下或藉由溶劑分解而轉化為本文所述之生物學活性化合物(例如，結構(I)化合物)。因此，術語「前藥」係指醫藥上可接受之生物學活性化合物之前驅物。在一些態樣中，當投與個體時，前藥係未活化的，但其在活體內(例如)藉由水解轉化為活性化合物。前藥化合物在哺乳動物生物體中經常提供溶解性、組織相容性或延遲釋放之優點(參見，例如，Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985)，第7至9頁、第21至24頁(Elsevier, Amsterdam))。關於前藥之論述提供於Higuchi, T.等人，「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 A.C.S. Symposium Series，第14卷及Bioreversible Carriers in Drug Design，編者：Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中，兩個文獻均以全文引用之方式併入本文中。術

語「前藥」亦意欲包括任何共價鍵結之載劑，當此類前藥投與哺乳動物個體時，其在活體內釋放活性化合物。如本文所述，通常藉由修飾存在於活性化合物中之官能團來製備活性化合物之前藥，修飾方式使得經修飾之活性化合物在常規操作中或在活體內裂解(cleave)為親本活性化合物。前藥包括其中之羥基、胺基或巯基鍵結至任何基團的化合物，當活性化合物之前藥投與哺乳動物個體時，其等裂解分別形成游離羥基、游離胺基或游離巯基。前藥之實例包括(但不限於)活性化合物中之羥基官能團之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物，或活性化合物中之胺官能團之乙醯胺、甲醯胺及苯甲醯胺衍生物及其類似物。

在一些實施例中，前藥包括具有磷酸根、磷酸烷氧基、酯或二羥基硼酸酯取代基之結構(I)化合物。不受理論之束縛，據信此等取代基在生理條件下轉化為羥基。因此，實施例包括本文所揭示的任何化合物，其中羥基由磷酸根、磷酸烷氧基、酯或二羥基硼酸酯基團(例如，磷酸鹽或磷酸烷氧基)置換。例如，在一些實施例中， R^1 部分上之羥基係由磷酸根、磷酸烷氧基、酯或二羥基硼酸酯基團(例如，磷酸鹽或烷氧基磷酸鹽基團)置換。某些實施例之例示性前藥因此包括具有以下 R^1 部分之一者之化合物：



其中各 R' 獨立地為H或可選取代基，且 n 為1、2、3或4。

術語「活體內」係指發生於個體體內的事件。

本文所揭示之本發明實施例亦意欲涵蓋藉由使一或多個原子由具有不同原子質量或質量數之原子置換而經同位素標記之所有醫藥上可接受之結構(I)化合物。可併入所揭示化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如 ^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 及 ^{125}I 。此等經放射性標記的化合物可用於幫助測定或量測化合物之有效性，其藉由表徵(例如)作用位點或模式、或至藥理學上重要之作用位點的結合親和力來進行。某些經同位素標記之結構(I)化合物，例如，彼等併有放射性同位素之化合物係適用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(即， ^3H)及碳-14(即， ^{14}C)由於其等易於併入及現成偵測手段而特別適用於此目的。

經諸如氘(即， ^2H)之較重同位素取代可提供由較大代謝穩定性引起之某些治療優勢，例如延長活體內半衰期或降低劑量需求，且因此在某些情況下係較佳的。

經發射正電子之同位素(諸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N)之取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，用來檢查受質受體佔用率。經同位素標記之結構(I)化合物一般可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於如下所述之製備及實例中所述之方法的方法使用適當經同位素標記之試劑代替先前使用之未標記試劑來製備。

某些實施例亦意欲涵蓋所揭示之化合物的活體內代謝產物。此類產物可(例如)由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化及其類似作用產生，主要由於酶促過程產生。因此，該等實施例包括藉由包括向哺乳動物投與本發明化合物持續足以產生其代謝產物之時段的製程而產生的化

合物。此類產物通常藉由向動物(諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴)或向人類投與可偵測劑量之經放射性標記之本發明化合物，允許代謝進行足夠時間並將其轉化產物自尿液、血液或其他生物樣品分離來識別。

「穩定化合物」及「穩定結構」意指足夠穩固能經受自反應混合物分離達到適用純度並調配成有效治療劑的化合物。

結晶經常產生本發明化合物之溶劑合物。如本文所用，術語「溶劑合物」係指包含一或多個本發明化合物之分子與一或多個溶劑分子之團聚體。在一些實施例中，溶劑為水，在此情況下，溶劑合物為水合物。或者，在其他實施例中，溶劑為有機溶劑。因此，本發明化合物可以水合物(包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及其類似物)以及相應溶劑化形式存在。在一些態樣中，本發明化合物為真實溶劑合物，而在其他情況下，本發明化合物僅保持外來(**adventitious**)水或為與水加上一些外來溶劑之混合物。

「視情況的」或「視情況地」意指隨後所描述情形之事件可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及不發生之情況。例如，「視情況經取代之芳基」意指芳基可能經取代或可能未經取代且該描述包括經取代之芳基及不具有取代基之芳基。

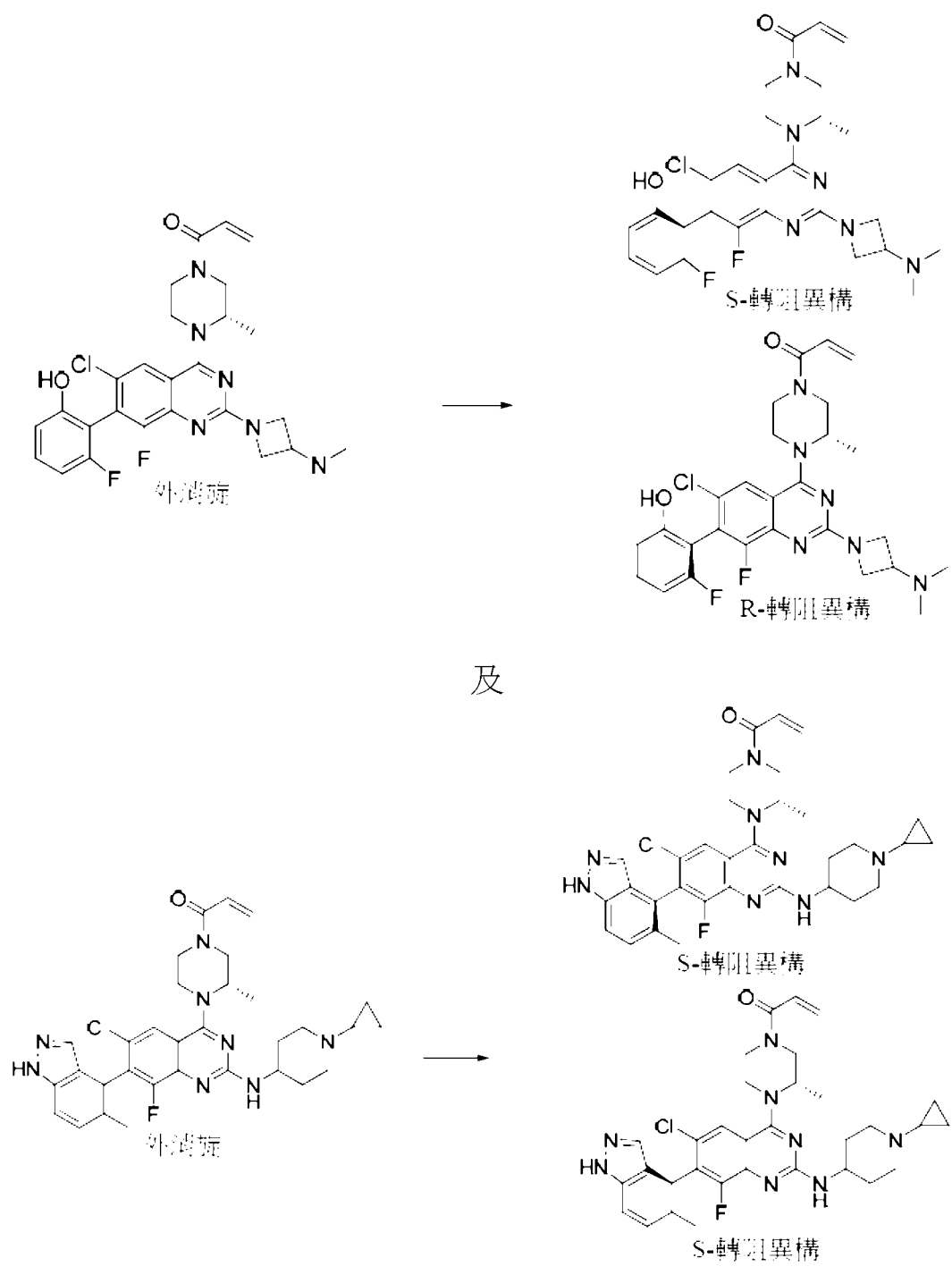
「醫藥組合物」係指本發明化合物與此項技術中普遍接受用於將生物學活性化合物遞送至哺乳動物(例如人類)之介質的調配物。此類介質包括其所有醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

「醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括(但不限於)任何佐劑、載劑、賦形劑、滑動劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增香劑、界面活性劑、濕潤劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑，

其已經美國食品及藥物管理局核准為可接受用於人類或馴養動物。

本發明化合物(即，結構(I)化合物)或其醫藥上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心且因此可產生對映異構體、非對映異構體及其他立體異構形式，就絕對立體化學而言，其定義為(*R*)-或(*S*)-，或就胺基酸而言，定義為(*D*)-或(*L*)-。實施例因此包括所有此類可能異構體，以及其外消旋及光學純形式。具光學活性之(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-或(*D*)-及(*L*)-異構體可使用對掌性合成子(synthon)或對掌性試劑來製備，或使用習知技術(例如層析及分步結晶)來解析。用於製備/分離個別對映異構體之習知技術包括自適合光學純前驅物進行對掌性合成或使用(例如)對掌性高壓液相層析(HPLC)解析外消旋物(或鹽或衍生物之外消旋物)。當本文所述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時且除非另外說明，否則希望化合物包括E與Z兩種幾何異構體。同樣，亦希望包括所有互變異構形式。

本發明實施例包括本發明化合物之旋轉異構體及構形限制狀態之所有方式。亦包括由於繞單鍵之受阻轉動而產生立體異構體之轉阻異構體，其中由於立體應變或其他貢獻者所造成之能量差異產生足夠高之轉動障壁以允許分離個別構象。作為實例，某些本發明化合物可呈轉阻異構體之混合物存在或呈純化或富集存在的一種轉阻異構體。呈轉阻異構體存在的化合物之非限制性實例包括以下化合物：



在一些實施例中，結構(I)化合物為轉阻異構體之混合物。在其他實施例中，結構(I)化合物為實質上純化之轉阻異構體。在一些實施例中，結構(I)化合物為實質上純化之R-轉阻異構體。在一些其他實施例中，結構(I)化合物為實質上純化之S-轉阻異構體。

「立體異構體」係指由相同鍵所鍵結之相同原子構成但具有不同三維結構之化合物，其不可互換。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包

括「對映異構體」，對映異構體係指分子彼此間為不可重疊之鏡像的兩種立體異構體。

「互變異構體」係指質子自分子之一個原子轉移至同一分子之另一原子。實施例因此包括所揭示化合物之互變異構體。

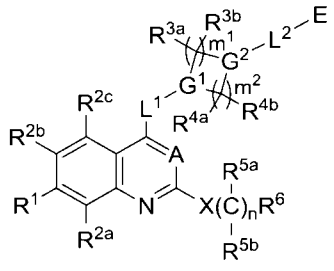
本文中所用之化學命名方案及結構圖為使用ACD/命名9.07版軟體程式及/或ChemDraw Ultra 11.0.1版軟體命名程式(CambridgeSoft)之I.U.P.A.C.命名法系統之修訂形式。對於本文所用的複雜化學名稱而言，取代基通常命名於其所連接之基團之前。例如，環丙基乙基包含具有環丙基取代基之乙基主鏈。除非下文描述，否則本文化學結構圖中標識所有鍵，除了一些碳原子上的所有鍵，假定該等碳原子鍵結至足夠的氫原子以完成價數。

化合物

在一態樣中，本發明提供能夠選擇性結合至及/或調節G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質之化合物。該等化合物可藉由與胺基酸反應來調節該G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質。雖然不希望受限於理論，但本發明申請人咸信，在一些實施例中，本發明化合物藉由與自G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質之12位置上之半胱胺酸形成共價鍵來選擇性地與G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質發生反應。本發明化合物可藉由結合至半胱胺酸12將G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS之開關II鎖定為未活化階段。此未活化階段可不同於彼等針對GTP及GDP所結合之KRAS、HRAS或NRAS所觀測到的未活化階段。一些本發明化合物亦能夠干擾開關I構形。一些本發明化合物可促進所結合之KRAS、HRAS或NRAS結合至GDP，而非GTP，且因此將KRAS、HRAS或NRAS隔離成

未活化的KRAS、HRAS或NRAS GDP狀態。由於結合至KRAS、HRAS或NRAS的效應子對開關I及II之構形高度敏感，因此此等化合物之不可逆結合可能中斷KRAS、HRAS或NRAS下游信號傳遞。

如上所述，在本發明之一實施例中，提供具有作為G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質之調節劑之活性的化合物，該等化合物具有以下結構(I)：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A為N、CH或C-CN；

G¹及G²各獨立地為N或CH；

L¹為鍵或NR⁷；

L²為鍵或伸烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各獨立地為H、胺基、氰基、鹵基、羥基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆烷氧基、C₁至C₆鹵代烷氧基；C₃至C₈環烷基、雜環基烷基、C₁至C₆炔基、C₁至C₆烯基、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、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在各次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥

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；或 R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在各次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^{5a} 及 R^{5b} 在各次出現時獨立地為H、羥基、鹵基或C₁至C₆烷基，或 R^{5a} 與 R^{5b} 連接形成側氧基；

當X為鍵、-NR⁷-或-S-時， R^6 為胺基、氰基、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、胺基烷基、C₁至C₆烷基磷醯基、C₁至C₆烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基；或當X為-O-時， R^6 為胺基、氰基、C₁至C₆烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、-NR^aR^b、C₁至C₆烷基磷醯基、C₁至C₆烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基，其中 R^a 為H或C₁至C₆烷基，且 R^b 為C₁至C₆烷基，限制條件為當n為2且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或

R^{4b} 中之一者為甲基時， R^a 為H或 C_2 至 C_6 烷基且 R^b 為 C_1 至 C_6 烷基；

R^7 在各次出現時獨立地為H、 C_1 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_8 環烷基或雜環烷基；

m^1 及 m^2 各獨立地為1、2或3；

n 為0至6之整數；

X 為鍵、 $-O-$ 、 $-NR^7-$ 或 $-S-$ ；且

E 為能夠與在KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質之位置12上之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分，

除非另外說明，否則其中各次出現之烷基、炔基、烯基、伸烷基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烷基胺基、鹵代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵代烷氧基、雜環基烷基、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、烷基磷醯基、烷基磷醯基胺基及碳環及雜環係視情況經一或多個取代基取代；且

限制條件為所出現之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中至少一者不為H。

在結構(I)化合物之不同實施例中：

A 為N、CH或C-CN；

G^1 及 G^2 各獨立地為N或CH；

L^1 為鍵或 NR^7 ；

L^2 為鍵或伸烷基；

R^1 為芳基或雜芳基；

R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 各獨立地為H、胺基、氰基、鹵基、羥基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 烷基胺基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基(例如， CF_3)、 C_1 至 C_6 烷氧基、 C_1 至 C_6 鹵代烷氧基； C_3 至 C_8 環烷基、雜環基烷基、雜芳基或芳基；

R^{3a} 及 R^{3b} 在各次出現時獨立地為H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、鹵基、氰

基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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；或R^{3a}與R^{3b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{3a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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，且R^{3b}與R^{4b}連接形成碳環或雜環；

R^{4a}及R^{4b}在各次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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；或R^{4a}與R^{4b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{4a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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，且R^{4b}與R^{3b}連接形成碳環或雜環；

R^{5a}及R^{5b}在各次出現時獨立地為H、羥基、鹵基或C₁至C₆烷基，或R^{5a}與R^{5b}連接形成側氧基；

當X為鍵、-NR⁷-或-S-時，R⁶為胺基、氰基、羥基、C₁至C₆烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、胺基烷基、C₁至C₆烷基磷醯基、C₁至C₆烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基；或當X為-O-時，R⁶為胺基、氰基、C₁至C₆烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、-NR^aR^b、C₁至C₆烷基磷醯基、C₁至C₆烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基，其

中 R^a 為H或 C_2 至 C_6 烷基，且 R^b 為 C_1 至 C_6 烷基；

R^7 在各次出現時獨立地為H、 C_1 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_8 環烷基或雜環烷基；

m^1 及 m^2 各獨立地為1、2或3；

n 為0至6之整數；

X為鍵、-O-、-NR⁷-或-S-；且

E為能夠與在KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質之位置12上之半胱胺酸殘基形成共價鍵之親電子部分，

除非另外說明，否則其中各次出現之烷基、伸烷基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烷基胺基、鹵代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵代烷氧基、環烷基、雜環基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、烷基磷醯基、烷基磷醯基胺基及碳環及雜環係視情況經一或多個取代基取代；且

限制條件為所出現之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中至少一者不為H。

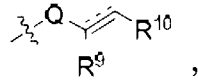
在一些實施例中， R^6 為胺基、氰基、羥基、 C_1 至 C_6 烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、胺基烷基、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，且X為鍵、-NR⁷-或-S-。在其他實施例中， R^6 為胺基、氰基、 C_1 至 C_6 烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、-NR^aR^b、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，且X為-O-，其中 R^a 為H或 C_2 至 C_6 烷基，且 R^b 為 C_1 至 C_6 烷基。

在一些不同的實施例中，A為N。在其他實施例中，A為CH。在其他實施例中，A為C-CN。

E的結構不受特定限制，限制條件為其能夠與親核劑(諸如在KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質之12位置上之半胱胺酸殘基)形成共價

鍵。因此，能夠與親核劑反應(例如，形成共價鍵)之部分係較佳的。在某些實施例中，E能夠以共軛加成方式(例如，1,4-共軛加成)與適當反應性親核劑反應。在一些實施例中，E包含共軛 π 鍵使得電子之非定域化引起至少一個原子(例如，碳原子)具有正電荷、部分正電荷或極性鍵。在其他實施例中，E包含一或多個鍵，其中形成該等鍵之兩個原子之電負性係足夠不同使得部分正電荷(例如，藉由鍵之極化)留駐在該等原子中之一者，例如碳原子。包含連接至此項技術中已知之各種離去基團之碳-鹵鍵、碳-氧鍵或碳鍵的E部分為此等E部分之實例。

在前述某些實施例中，E具有以下結構：



其中：

$\equiv$ 表示雙鍵或三鍵；

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

R^8 為H、 C_1 至 C_6 烷基、羥基烷基、胺基烷基(aminoalkyl)、烷氧基烷基、胺基烷基(aminylalkyl)、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羧基烷基、 C_3 至 C_8 環烷基或雜環烷基；

$\text{R}^{8'}$ 為H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 或 C_1 至 C_6 烷基；且

當 $\equiv$ 為雙鍵時，則 R^9 及 R^{10} 各獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、 C_1 至 C_6 烷基、烷氧基羧基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或 R^9 與 R^{10} 連接形成碳環、雜環或雜芳基環；

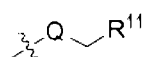
當 $\equiv$ 為三鍵時，則 R^9 不存在且 R^{10} 為H、 C_1 至 C_6 烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

在某些實施例中，當 $\equiv$ 為雙鍵時，則 R^9 及 R^{10} 各獨立地為H、氰基、

C₁至C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環或雜環。

在某些實施例中，當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各獨立地為H、氰基、C₁至C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、羥基烷基、羧基、烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷基、芳基、雜芳基或雜芳基烷基；或R⁹與R¹⁰連接形成碳環或雜環。

在前述之某些其他實施例中，E具有以下結構：



其中：

Q為-C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁至C₆烷基、羥基烷基、胺基烷基(aminoalkyl)、烷氧基烷基、胺基烷基(aminylalkyl)、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基、C₃至C₈環烷基或雜環烷基；

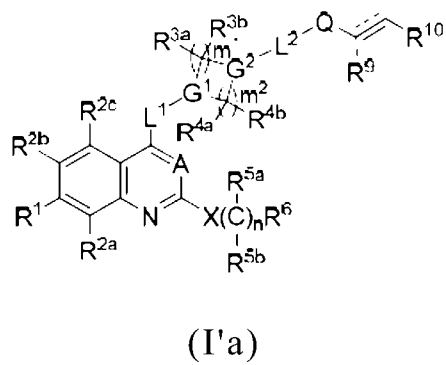
R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁至C₆烷基；且

R¹¹為拉電子基團或離去基團。例示性拉電子及離去基團包括基團，諸如鹵基、甲苯磺醯基、甲磺醯基及其類似基團，其等能夠藉由電負性、電感性及/或共振效應在相鄰碳(即，在Q與R¹¹之間之碳)上誘發部分正電荷及/或使其穩定，使得相鄰碳易受親核攻擊。

在一些前述實施例中，Q為-C(=O)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-。

在一些其他前述實施例中，Q為-C(=NR^{8'})-，其中R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁至C₆烷基。例如，在一些實施例中，R^{8'}為H。在其他實施例中，R^{8'}為-CN。在其他實施例中，R^{8'}為-OH。

因此，在一些實施例中，該化合物具有以下結構(I'a)：



其中：

≡表示雙鍵或三鍵；

Q為-C(=O)-、-C(=NR^{8'})-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁至C₆烷基、羥基烷基、胺基烷基、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、C₃至C₈環烷基或雜環基烷基；

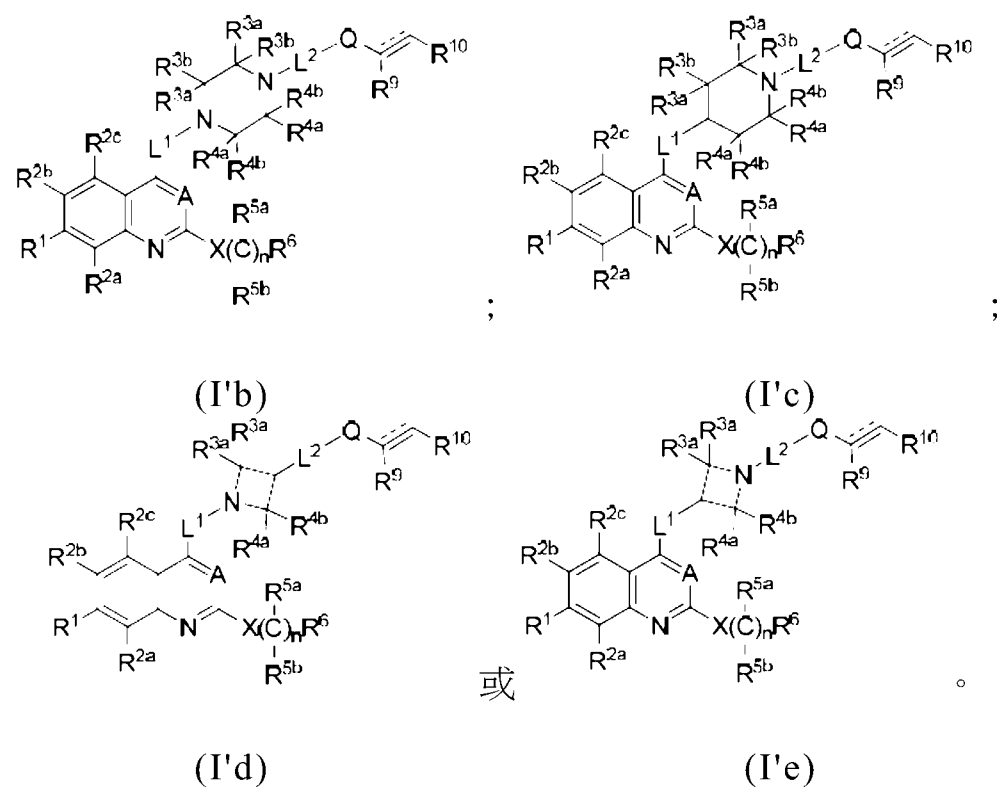
R^{8'}為H、-OH、-CN或C₁至C₆烷基；

當≡為雙鍵時，則R⁹及R¹⁰各獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、C₁至C₆烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環、雜環或雜芳基環；且

當≡為三鍵時，則R⁹不存在且R¹⁰為H、C₁至C₆烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基，

除非另外說明，否則其中各次出現之烷基、羥烷基、胺基烷基、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、環烷基、雜環基烷基、烷氧基羰基、雜芳基及碳環、雜環及雜芳基環係視情況經一或多個取代基取代。

在其他實施例中，該化合物具有以下結構(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)中之一者：



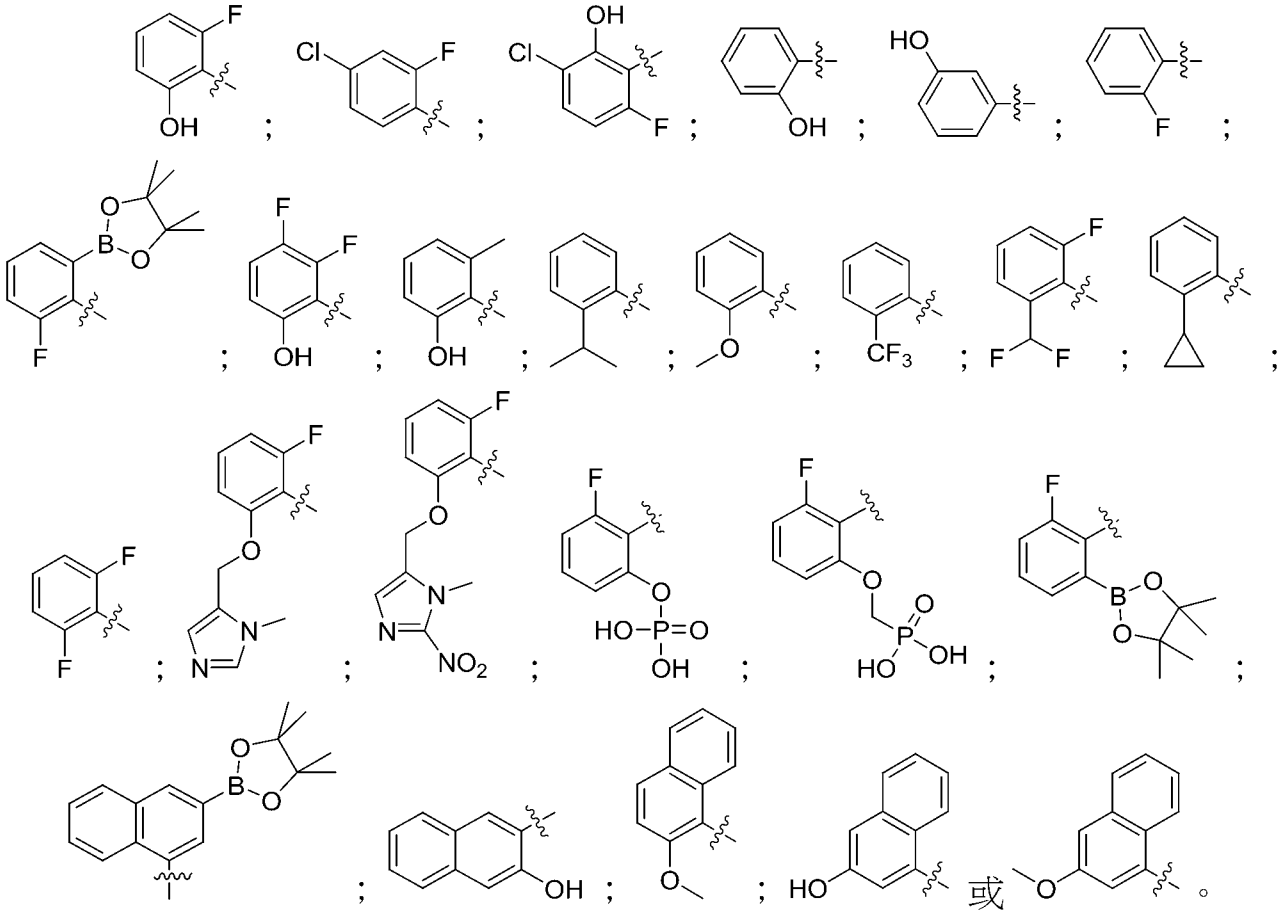
在任何前述實施例之結構(I)、(I'a)、(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)化合物中，A為N。在一些其他前述實施例之結構(I)、(I'a)、(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)化合物中，A為C-CN。

不希望受限於理論，申請人咸信正確選擇R¹取代基可發揮該化合物之抑制活性(例如，抑制KRAS、HRAS或NRAS G12C)的作用。在一些實施例中，R¹為芳基或雜環基(例如，雜芳基或脂肪族雜環基)，其各視情況經一或多個取代基取代。在一些實施例中，R¹能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質可逆地相互作用。在一些實施例中，R¹具有對KRAS、HRAS或NRAS之高親和力且對G12C KRAS、HRAS或NRAS具有高度特異性。在一些實施例中，R¹能夠與KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質疏水性相互作用。在一些實施例中，R¹能夠與G12C KRAS、HRAS或NRAS蛋白質之各種殘基形成氫鍵。

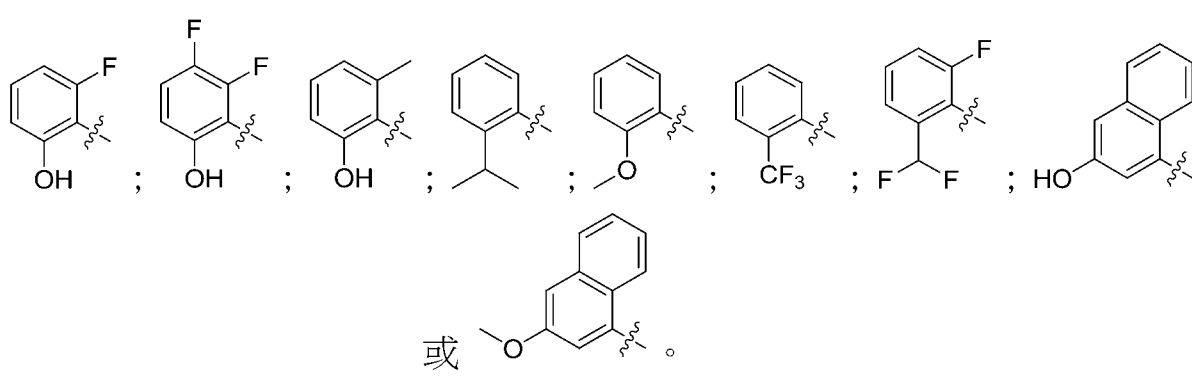
在任何前述實施例中，R¹為芳基。例如，在一些實施例中，R¹為苯基，

且在其他實施例中， R^1 為萘基。 R^1 係經取代或未經取代的。在一些特定實施例中， R^1 係經一或多個取代基取代。例如，在一些實施例中 R^1 係經鹵基、胺基、羥基、 C_1 至 C_6 烷基、氰基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基、烷基胺基、環烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、磷酸根、磷酸烷氧基、二羥基硼酸、二羥基硼酸酯、 $-OC(=O)R$ 或 C_1 至 C_6 烷基羰基氧基或其組合取代，其中 R 為 C_1 至 C_6 烷基。在不同實施例中， R^1 係經以下取代：鹵基、羥基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基或 C_1 至 C_6 烷基羰基氧基或其組合。在不同實施例中， R^1 係經以下取代：氟、氯、羥基、甲基、異丙基、環丙基、三氟甲基或甲氧基或其組合。在一些甚至更多實施例中， R^1 係經以下取代：氟、羥基、甲基、異丙基、三氟甲基或甲氧基或其組合。

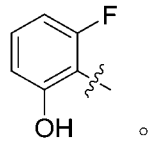
在某些實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



在一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：

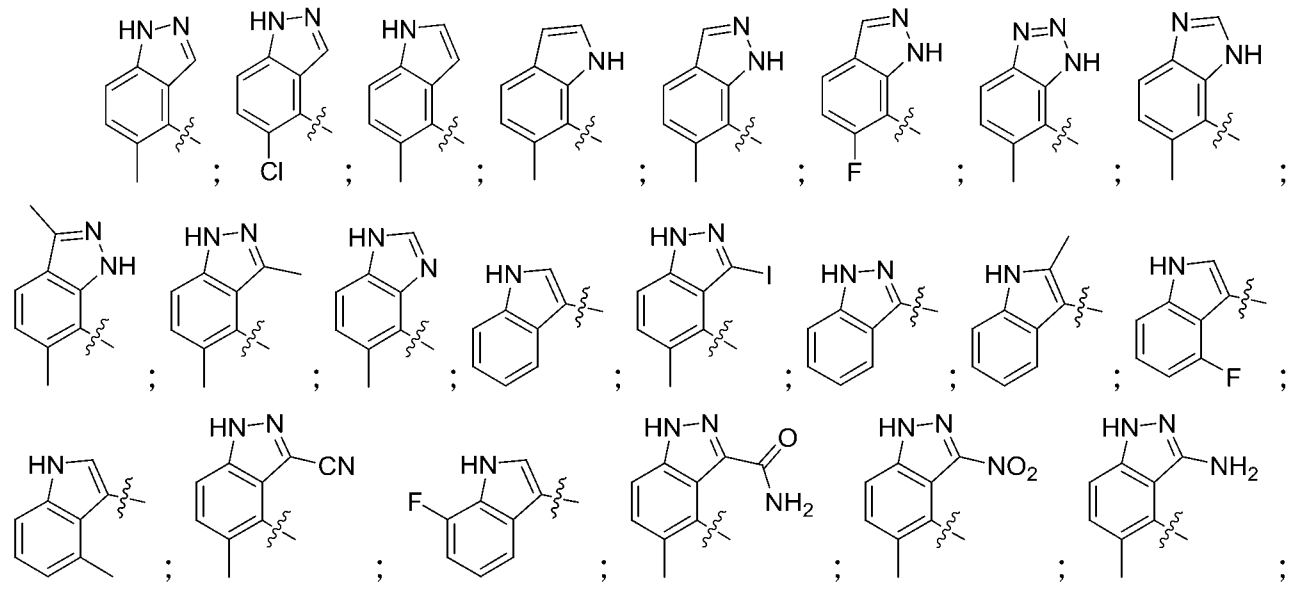


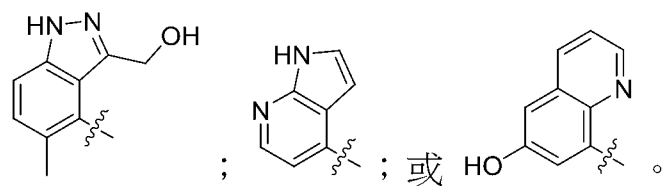
在一些特定實施例中， R^1 具有以下結構：



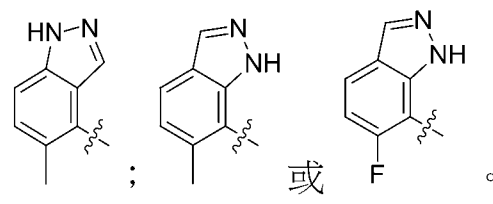
在一些前述化合物之不同實施例中， R^1 為雜芳基，例如包含氮之雜芳基。在多項實施例中， R^1 為吡啶基、吡咯基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基或喹啉基。在其他實施例中， R^1 為吡啶基或喹啉基。在一些特定實施例中， R^1 為經一或多個取代基取代之雜芳基。例如，在某些實施例中， R^1 係經以下取代：氰基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、羥基、烷基羥基、鹵基或 C_1 至 C_6 烷基或其組合，例如氰基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、羥基、烷基羥基、 C_1 至 C_6 烷基或其組合。

在一些實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



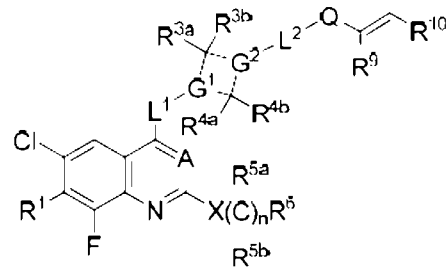


在一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



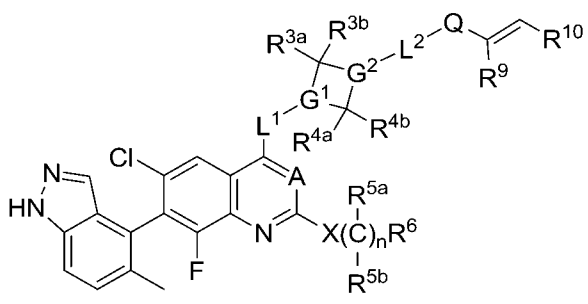
在一些前述實施例中， R^{2c} 為H。在一些前述實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 各獨立地為鹵基、鹵代烷基、烷基或烷氧基。在其他任何前述實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 各為鹵基。在一些實施例中， R^{2a} 為氟、氯或甲氧基。在其他實施例中， R^{2b} 為氯、氟或 CF_3 。例如，在一些實施例中， R^{2a} 為氟，且在其他實施例中， R^{2b} 為氯。在一些其他實施例中， R^{2a} 為氟，且 R^{2b} 為氯。

在一些更特定實施例中，該等化合物具有以下結構(I'f)：

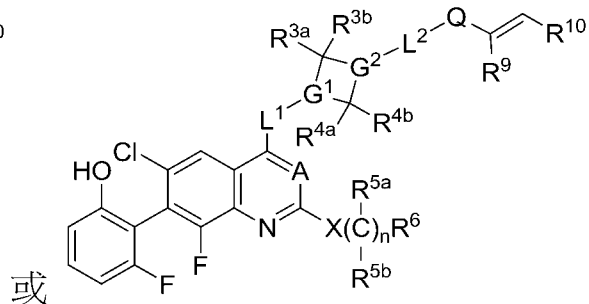


(I'f)

例如，在甚至另外的不同實施例中，該等化合物具有以下結構(I'g)或(I'h)中之一者：



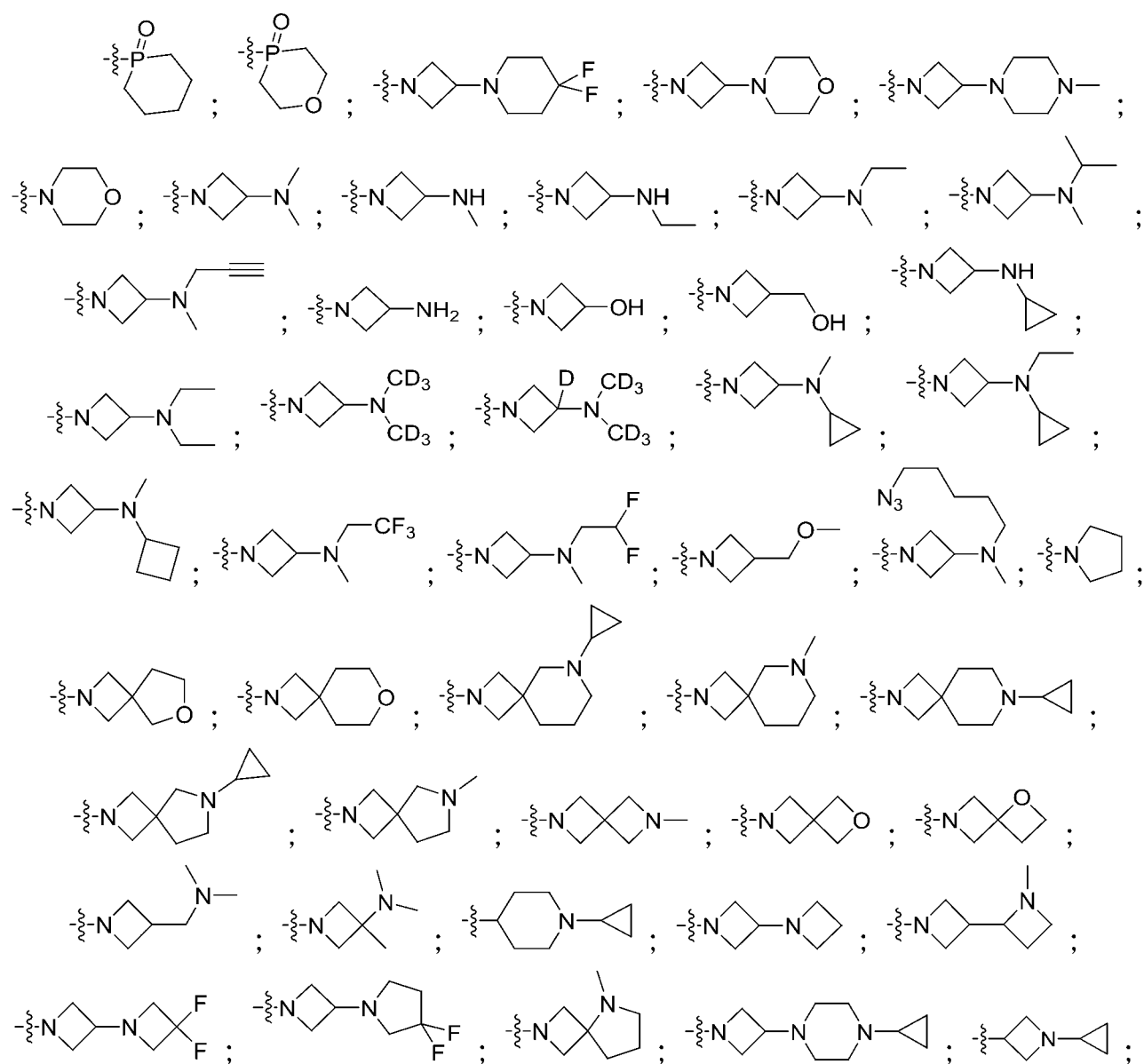
(I'g)

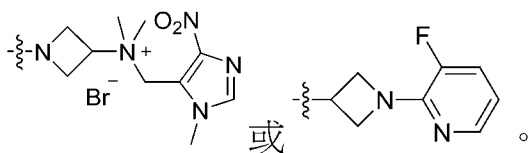


(I'h)

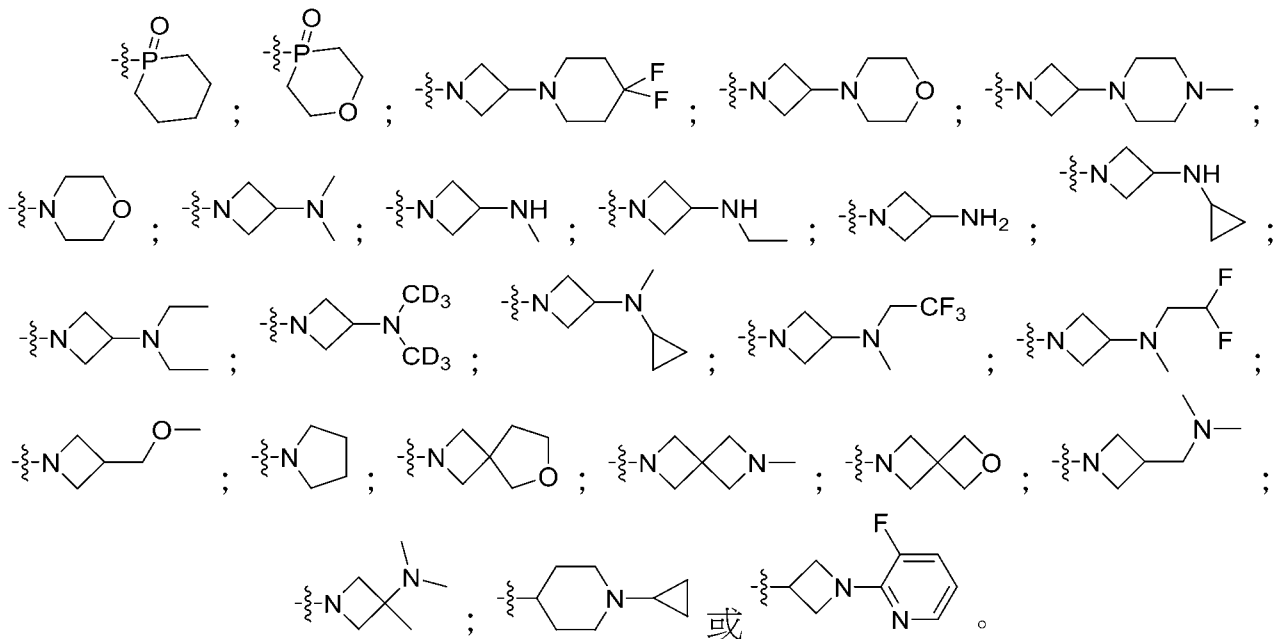
在任何前述實施例之結構(I'f)、(I'g)或(I'h)化合物中，A為N。在一些其他前述實施例之結構(I'f)、(I'g)或(I'h)化合物中，A為C-CN。

在前述一些其他實施例中， n 為0， X 為鍵且 R^6 為雜環基。在一些此等實施例中， R^6 為吡啶基、吡咯基、哌啶基或嗎啉基。在其他實施例中， R^6 係經取代的，例如在一些實施例中， R^6 係經 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 烷基胺基、雜環基或螺-雜環基或其組合取代。在一些此等實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

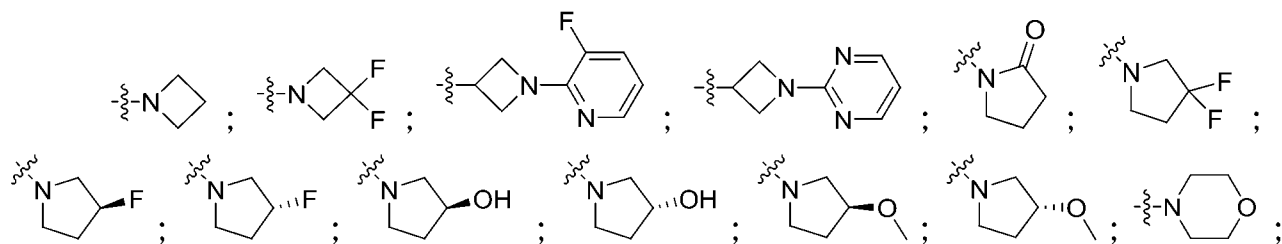


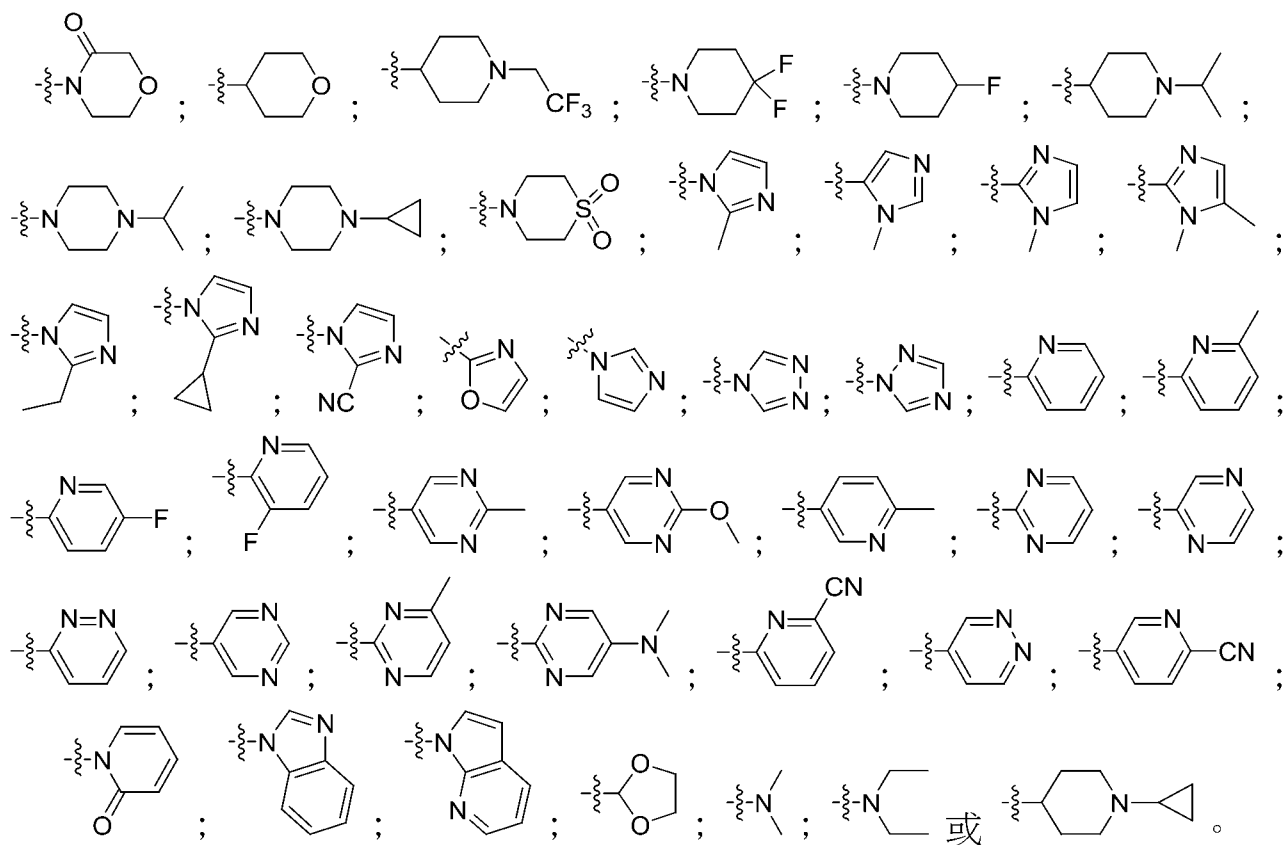


在一些其他不同實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

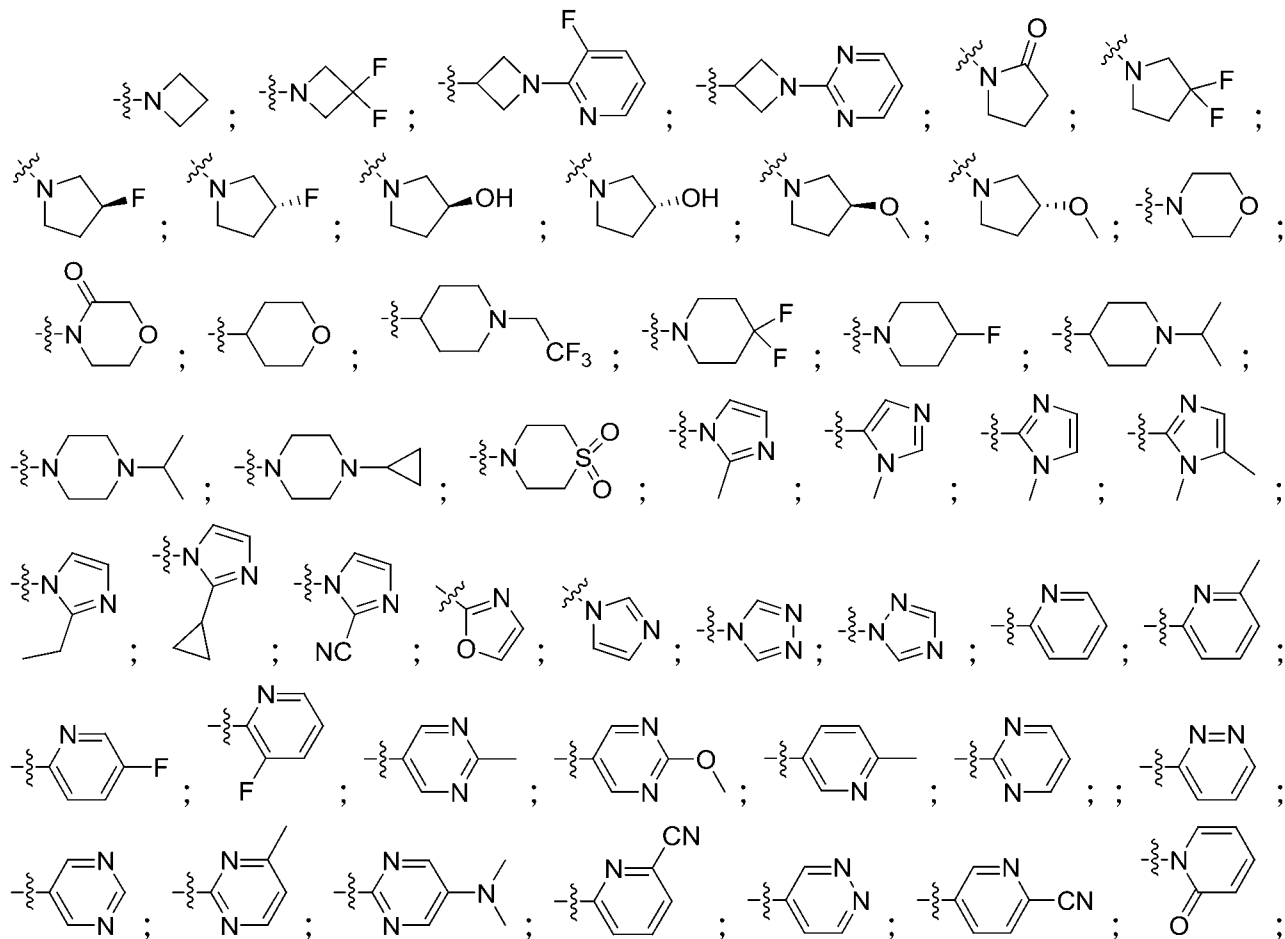


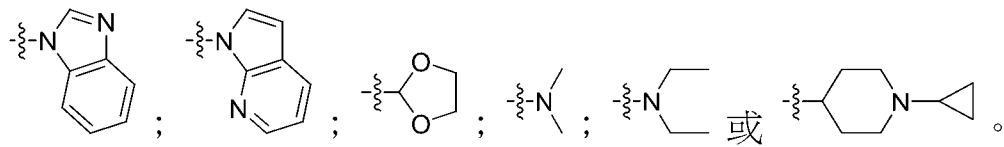
在一些其他實施例中， n 為1至6之整數， X 為-O-且 R^6 為雜環基或雜芳基，例如，在一些實施例中， R^6 為吡啶基、三唑基、吡咯基、吡咯酮基、哌啶基、哌嗪基、吡嗪基、吡啶酮基、嘧啶基、噻吩基、噁唑基、嗎啉基、嗎啉酮基(morpholinonyl)、硫嗎啉基、吡咯并吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、或其氧化類似物、二氧戊環基或四氫哌喃基。在某些實施例中， R^6 係經取代的，例如在一些實施例中， R^6 係經側氧基、氰基、鹵基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 烷基胺基、 C_3 至 C_8 環烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基或 C_1 至 C_6 鹵代烷基、雜芳基或其組合取代。在一些此等實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



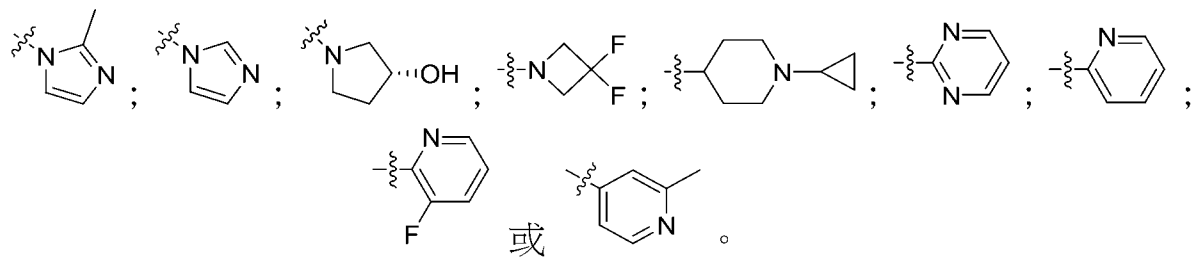


在一些更特定實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

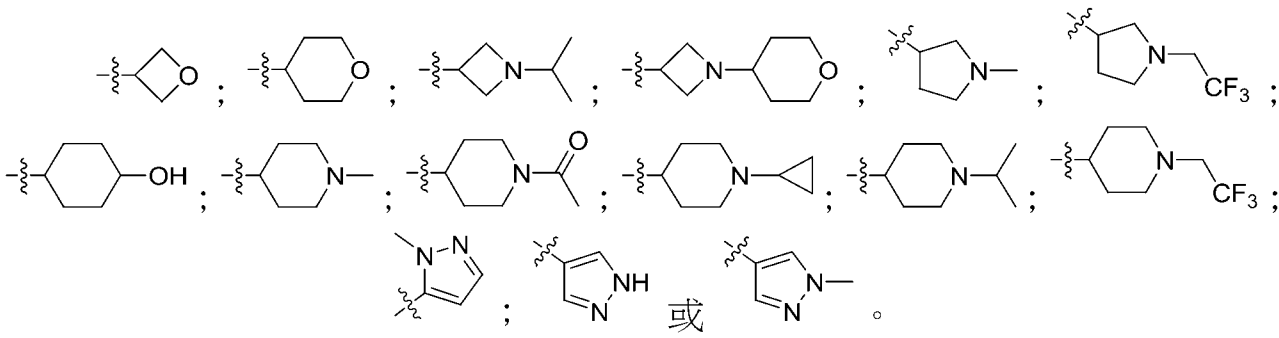




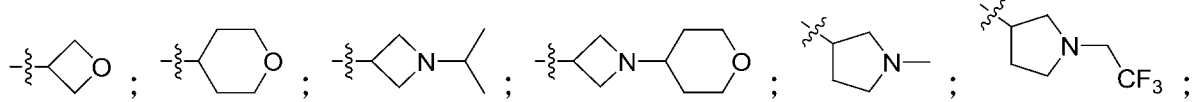
在前述一些其他不同實施例中， n 為1至6之整數， X 為 $-NR^7-$ 且 R^6 為雜環基或雜芳基。在一些此等實施例中， R^6 為哌啶基、吡啶基、咪唑基、吡咯啶基、嘧啶基或吡丁啶基。在一些其他實施例中， R^6 係經取代的，例如經鹵基、羥基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_8 環烷基或其組合取代。在一些不同實施例中， n 為1。在一些其他實施例中， n 為2。在一些更多不同實施例中， n 為3。在其他不同實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

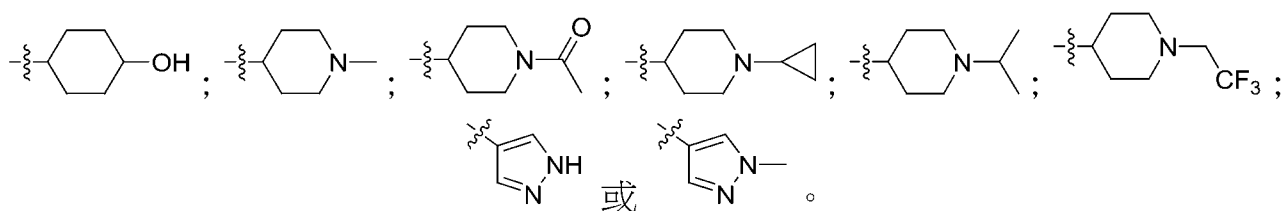


在還有其他實施例中， n 為0， X 為 $-O-$ 且 R^6 為環烷基、雜環基或雜芳基。在一些此等實施例中， R^6 為環己基、氧雜丁環基、四氫哌喃基、吡咯基、吡唑基、吡丁啶基或哌啶基。在某些其他實施例中， R^6 係經取代的，例如經羥基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_8 環烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_3 至 C_7 環烷基、 C_1 至 C_6 烷基羰基、雜環基或其組合取代。在一些其他更特定實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

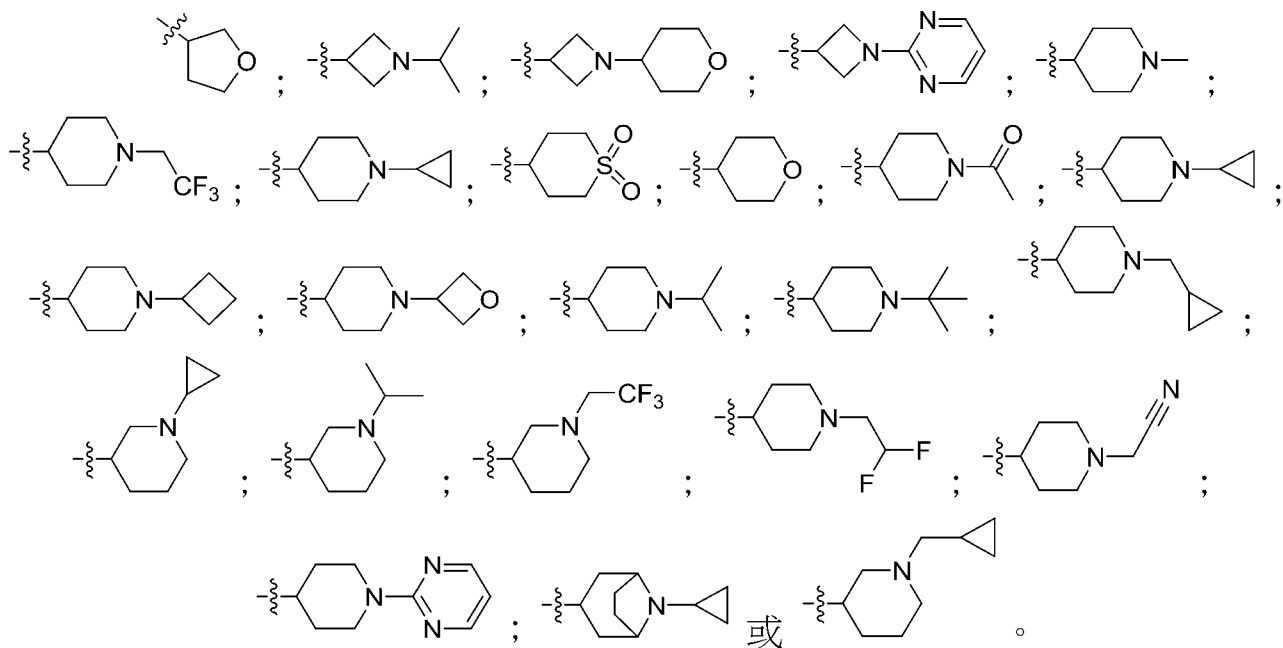


在不同實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：

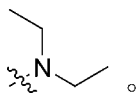




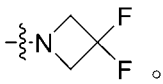
在還有其他實施例中， n 為0， X 為 $-NR^7$ -且 R^6 為雜環基或雜芳基。例如，在一些實施例中， R^6 為哌啶基、四氫呋喃基、四氫硫哌喃基、或其氧化類似物、氮雜雙環[3.2.1]辛基或四氫哌喃基。在前述一些其他實施例中， R^6 係經取代的，例如經羥基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_3 至 C_8 環烷基、環烷基烷基、雜環基、 C_1 至 C_6 烷基羰基、雜芳基或其組合取代。在甚至更多實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



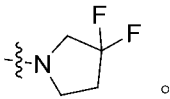
在一些其他不同實施例中，X為-O-，n為1至6之整數且R⁶為羥基、氨基、胺基或-NR^aR^b。在一些其他不同實施例中，X為-O-，n為1至6之整數且R⁶為雜環基。在一些其他不同實施例中，X為-O-，n為1至6之整數且R⁶為雜芳基烷基胺基。在一些此等前述實施例中，n為2。在其他實施例中，R⁶具有以下結構：



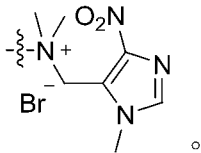
在其他實施例中， R^6 具有以下結構：



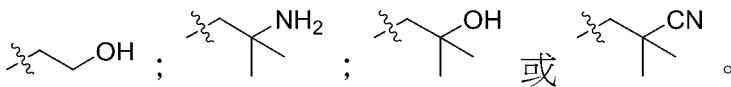
在其他實施例中， R^6 具有以下結構：

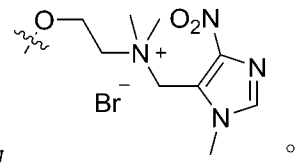


在其他實施例中， R^6 具有以下結構：



在一些特定實施例中， R^6 具有以下結構中之一者：



在不同實施例中， $\begin{matrix} R^{5a} \\ \text{---}X(C)_nR^6 \\ R^{5b} \end{matrix}$ 為 。

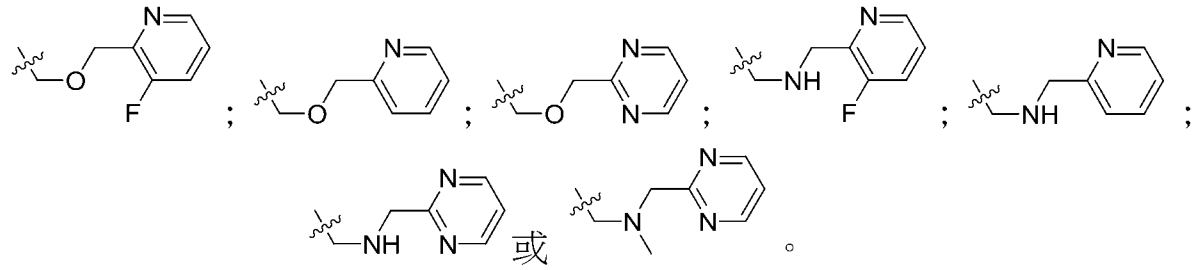
在一些其他不同實施例中， X 為 $-O-$ ， n 為3至6之整數且 R^6 為 $-NR^aR^b$ ，例如在一些實施例中，當 n 為3時， R^6 為二甲基胺基。

在一些其他不同實施例中， X 為鍵， n 為0且 R^6 為胺基、氰基或羥基。

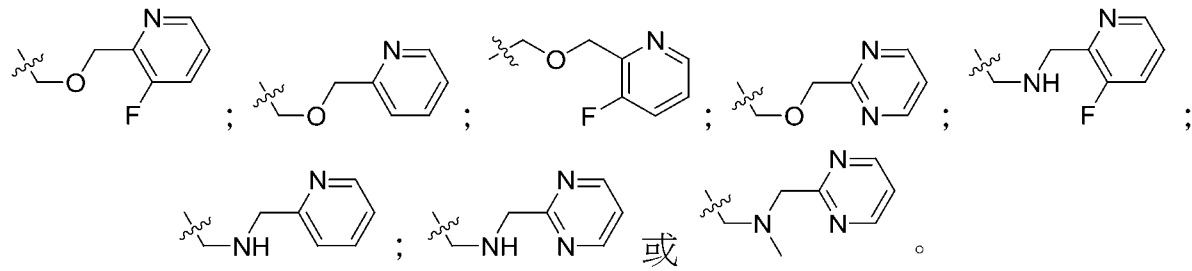
在一些實施例中， R^6 為氰基。在一些實施例中， R^6 為羥基。在其他實施例中， R^6 為胺基。在其他實施例中， R^6 為 C_1 至 C_6 烷基磷鹽基，諸如 $-P(=O)(CH_3)_2$ 。在其他實施例中， R^6 為 C_1 至 C_6 烷基磷鹽基胺基，諸如 $-NHP(=O)(CH_3)_2$ 。在其他實施例中， R^6 為全鹵化甲基，諸如 $-CF_3$ 。

在其他實施例中， X 為鍵， n 為1至3之整數且 R^6 為雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基。例如，在一些此等實施例中， n 為1。在其他實施例中， R^6 為吡啶基烷基氧基、吡啶基烷基胺基、嘧啶基烷基氧基或嘧啶基烷基胺基。

基。在其他更特定實施例中， $\begin{array}{c} \text{R}^{5a} \\ | \\ -\frac{3}{2}-\text{X}(\text{C})_n\text{R}^6 \\ | \\ \text{R}^{5b} \end{array}$ 具有以下結構中之一者：



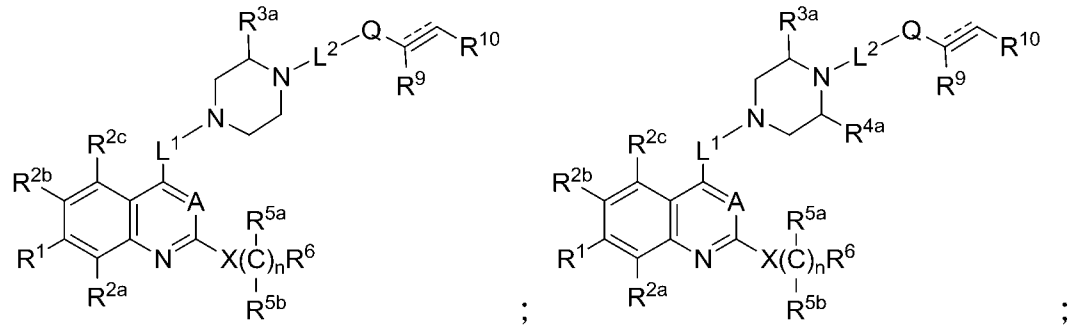
在不同實施例中， $\begin{array}{c} \text{R}^{5a} \\ | \\ \text{--}\text{X}(\text{C})_n\text{R}^6 \\ | \\ \text{R}^{5b} \end{array}$ 具有以下結構中之一者：

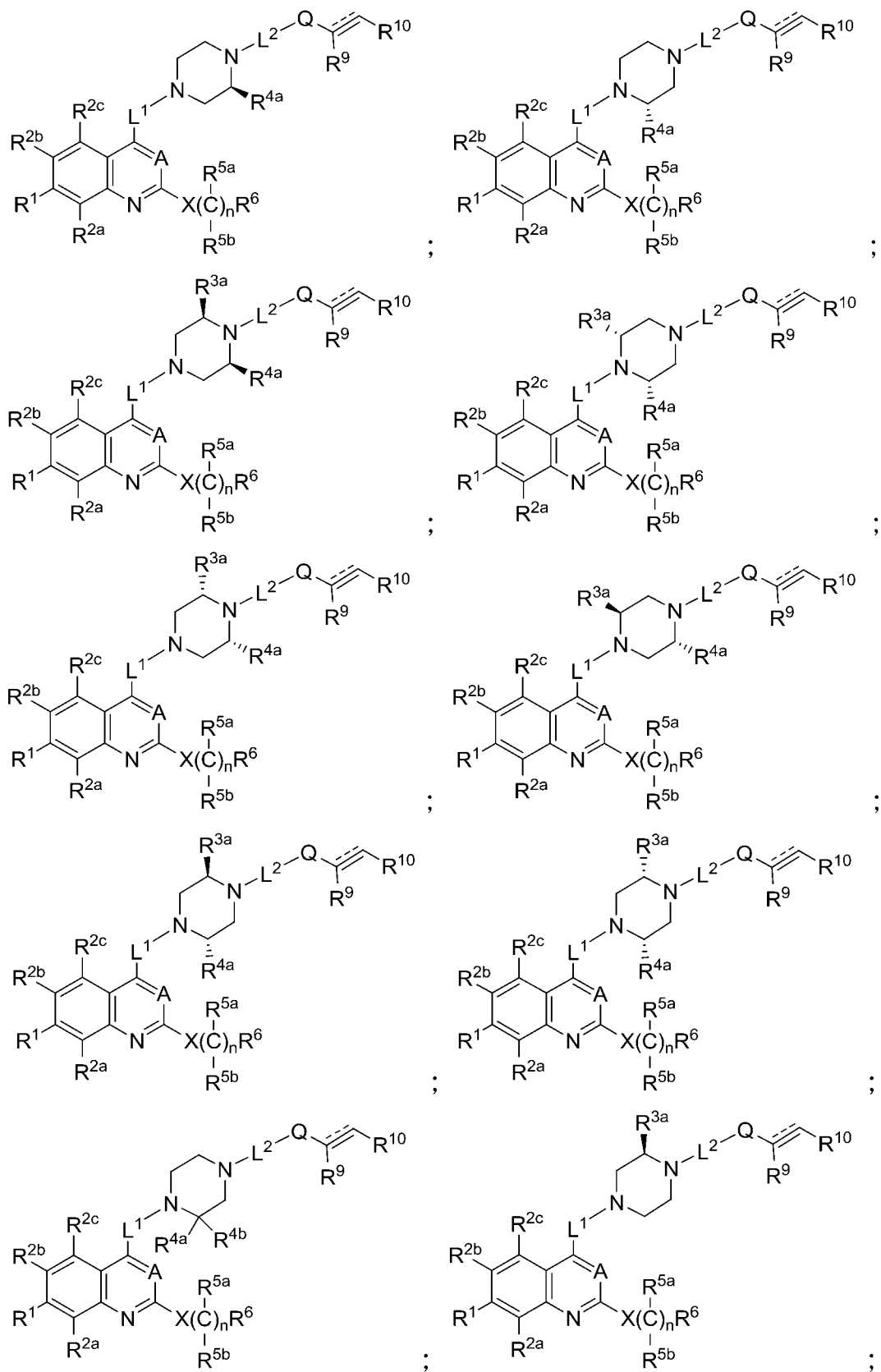


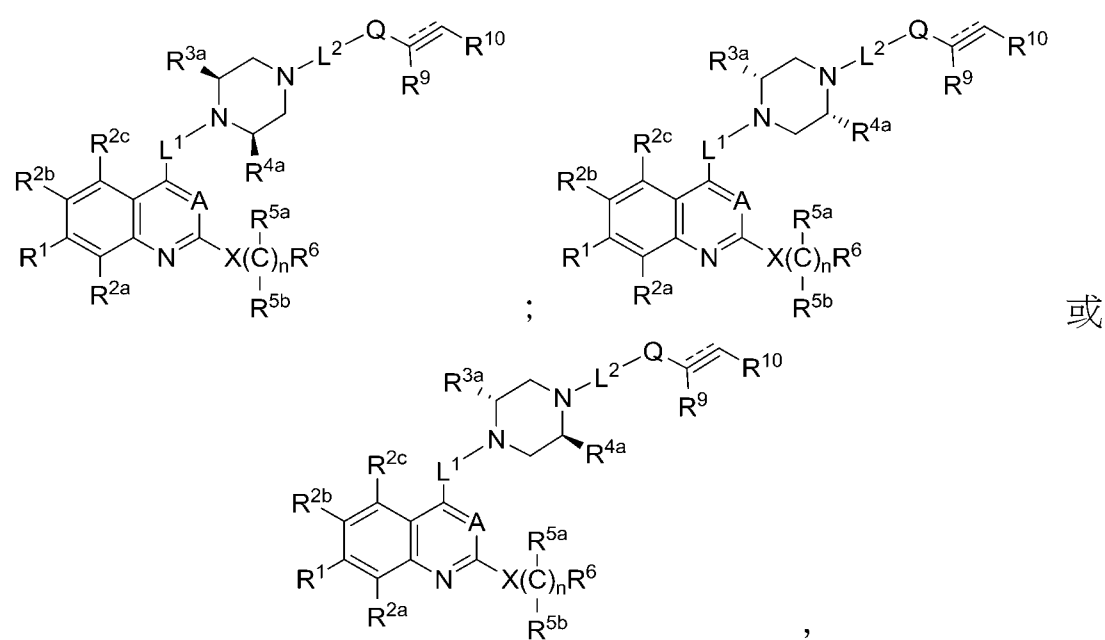
在前述一些實施例中，X為鍵。在其他實施例中，X為-O-。於不同實施例中，X為-NR⁷-。在一些其他不同實施例中，X為-S-。在其他不同實施例中，X為鍵，n為1且R^{5a}與R^{5b}連接形成側氧基。

在任何前述實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 中至少兩者不為H。

在一些其他不同實施例中，該化合物具有以下結構中之一者：

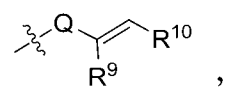






其中 R^{3a} 及 R^{4a} 獨立地為 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、鹵基、氰基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷氧基、 C_1 至 C_6 炔基、羥基烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基、胺基羰基烷基或胺基羰基。例如，在某些實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之一者為 C_1 至 C_6 烷基。在其他實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之兩者為 C_1 至 C_6 烷基。在多種前述實施例中， C_1 至 C_6 烷基為甲基。

在更多任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

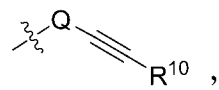
Q為 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR^{8'})-$ 、 $-NR^8C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-NR^8S(=O)_2-$ ；

R^8 為H、 C_1 至 C_6 烷基或羥基烷基；

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

R^9 及 R^{10} 各獨立地為H、鹵基、氰基、羧基、 C_1 至 C_6 烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或 R^9 與 R^{10} 連接形成碳環、雜環或雜芳基環。

在其他任何前述實施例中，E具有以下結構：



其中：

Q為 ---C(=O)--- 、 $\text{---NR}^8\text{C(=O)---}$ 、 $\text{---S(=O)}_2\text{---}$ 或 $\text{---NR}^8\text{S(=O)}_2\text{---}$ ；

R^8 為H、 C_1 至 C_6 烷基或羥基烷基；且

R^{10} 為H、 C_1 至 C_6 烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基。

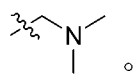
Q基團通常係經選擇以使E之反應性(即，親電子性)最佳化。在一些前述實施例中，Q為 ---C(=O)--- 、 $\text{---NR}^8\text{C(=O)---}$ 、 $\text{---S(=O)}_2\text{---}$ 或 $\text{---NR}^8\text{S(=O)}_2\text{---}$ 。在某些前述實施例中，Q為 ---C(=O)--- 。在其他實施例中，Q為 $\text{---S(=O)}_2\text{---}$ 。在更多實施例中，Q為 $\text{---NR}^8\text{C(=O)---}$ 。在更多不同實施例中，Q為 $\text{---NR}^8\text{S(=O)}_2\text{---}$ 。

在一些其他前述實施例中，Q為 $\text{---C(=NR}^{8'})\text{---}$ ，其中 $\text{R}^{8'}$ 為H、 ---OH 、 ---CN 或 C_1 至 C_6 烷基。例如，在一些實施例中， $\text{R}^{8'}$ 為H。在其他實施例中， $\text{R}^{8'}$ 為 ---CN 。在其他實施例中， $\text{R}^{8'}$ 為 ---OH 。

在一些前述實施例中， R^8 為H。在其他此等實施例中， R^8 為羥基烷基，例如在一些實施例中，羥基烷基為2-羥基烷基。

在一些前述實施例之任一者中， R^9 或 R^{10} 中至少一者為H。例如，在一些實施例中， R^9 及 R^{10} 兩者皆為H。

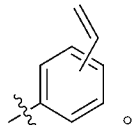
在其他前述實施例中， R^{10} 為烷基胺基烷基。在一些此等實施例中， R^{10} 具有以下結構：



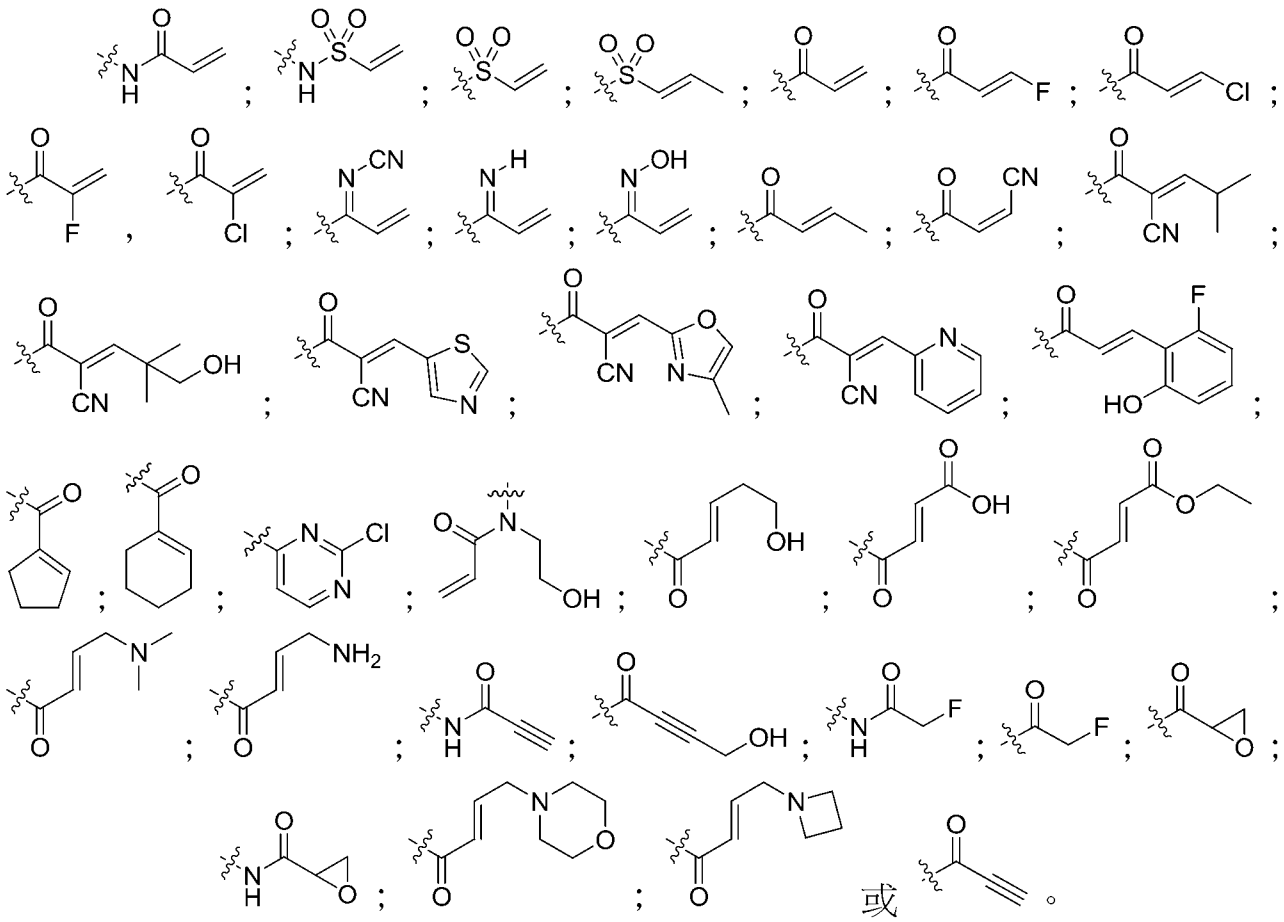
在其他實施例中， R^{10} 為羥基烷基，諸如2-羥基烷基。

在前述實施例之一些其他不同實施例中， R^9 與 R^{10} 連接形成碳環。例如，在一些此等實施例中，碳環為環戊烯、環己烯或苯環。在其他實施例

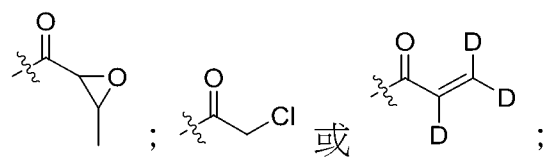
中，碳環為環戊烯或環己烯環。在其他實施例中，碳環為苯環，例如具有
以下結構之苯環：



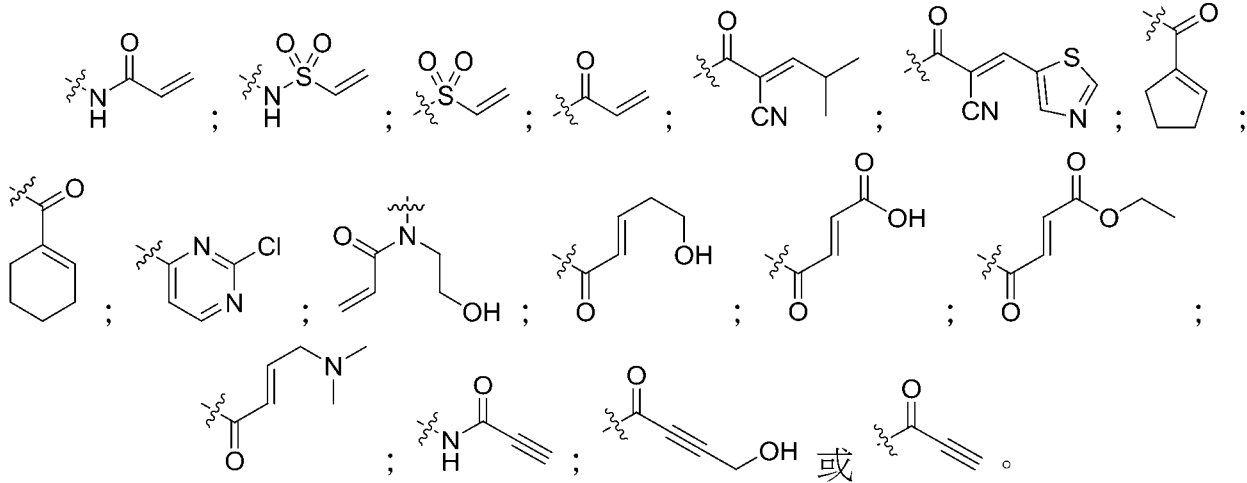
在一些任何前述實施例中，E為能夠與含有G12C突變之KRAS、HRAS或NRAS蛋白質結合的親電子劑。在一些實施例中，親電子劑E能夠與G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質形成不可逆共價鍵。在一些情況下，親電子劑E可與在G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質之位置12上之半胱胺酸殘基鍵結。在任何前述之多項實施例中，E具有以下結構中之一者：



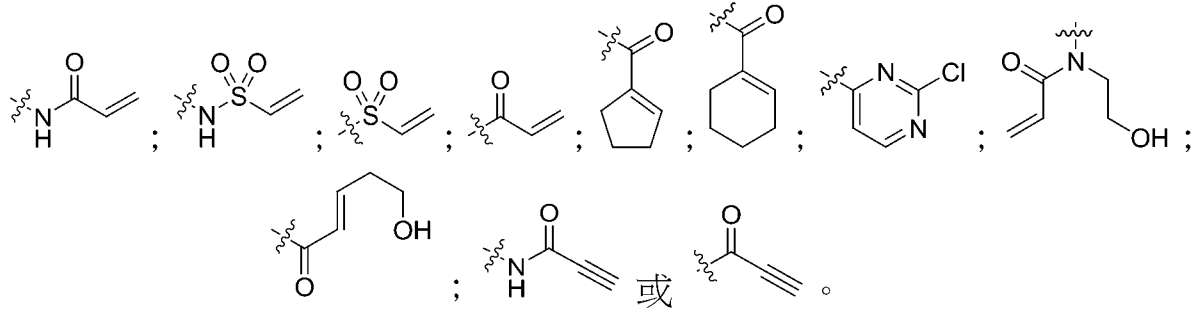
在不同實施例中，E具有以下結構中之一者：



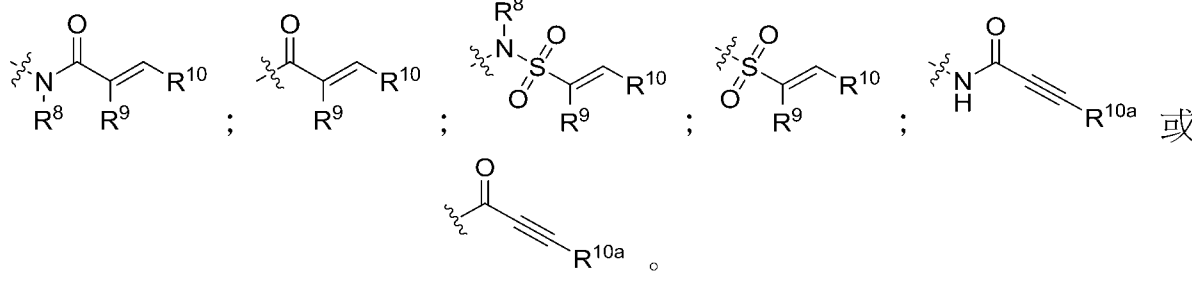
在任何前述之其他實施例中，E具有以下結構中之一者：



在不同實施例中，E具有以下結構中之一者：



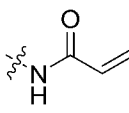
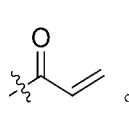
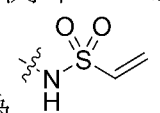
在一些情況下，E具有以下結構中之一者：



其中：

- R⁸為H或C₁至C₆烷基；
- R⁹為H、氰基或C₁至C₆烷基，或R⁹與R¹⁰連接形成碳環；
- R¹⁰為H或C₁至C₆烷基或R¹⁰與R⁹連接形成碳環且

R^{10a} 為 H 或 C_1 至 C_6 烷基。

在一些實施例中，E 為 。在一些實施例中，E 為 。在一些實施例中，E 為 。

在一些任何前述實施例中， L^1 為鍵。在其他實施例中， L^1 為 NR^7 。例如，在一些此等實施例中， R^7 為 C_1 至 C_6 烷基。在其他實施例中， L^1 為 NH。

L^2 可經選擇以提供用於 E 基團與 KRAS、HRAS 或 NRAS 蛋白質形成鍵的合適間隔及/或取向。在一些前述實施例中， L^2 為鍵。在其他前述實施例中， L^2 為伸烷基。在一些實施例中，伸烷基係經取代的。在其他實施例中，伸烷基係未經取代的。例如，在一些實施例中， L^2 為 CH_2 或 CH_2CH_2 。

在某些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 在各次出現時獨立地為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{4a} 及 R^{4b} 在各次出現時獨立地為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，限制條件為 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為 H。

在其他前述實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 在各次出現時獨立地為 H、-OH、羥基烷基、氰基或胺基羰基，且 R^{3b} 及 R^{4b} 為 H，限制條件為 R^{3a} 或 R^{4a} 中之至少一者不為 H。

在某些其他實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 為 H 且 R^{3b} 及 R^{4b} 在各次出現時獨立地為 H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，限制條件為 R^{3b} 或 R^{4b} 中之至少一者不為 H。

在任何前述實施例中， R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者為 H，且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為 H。

在一些實施例中， R^{3a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 為H。

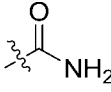
在其他前述實施例中， R^{3a} 及 R^{4a} 在各次出現時獨立地為H或C₁至C₆烷基，限制條件為 R^{3a} 或 R^{4a} 中之至少一者為C₁至C₆烷基。在一些實施例中， R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{3b} 及 R^{4b} 中之至少一者獨立地為C₁至C₆烷基，諸如甲基。在一些實施例中， R^{3a} 之一次出現為C₁至C₆烷基，諸如烷基，且剩餘的 R^{3a} 及各 R^{4a} 為H。在一些其他實施例中， R^{3a} 之兩次出現為C₁至C₆烷基，諸如烷基，且剩餘的 R^{3a} 及各 R^{4a} 為H。在一些其他實施例中，一個出現的 R^{3a} 及 R^{4a} 之一次出現獨立地為C₁至C₆烷基，諸如烷基，且剩餘的 R^{3a} 及 R^{4a} 各為H。

在其他實施例中， R^{4a} 為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3a} 、 R^{3b} 及 R^{4b} 為H。

在其他實施例中， R^{3a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

在還有更多實施例中， R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、羥基烷基、胺基烷基、氰基烷基、羧基烷基或胺基羰基，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環。在其他實施例中， R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環。

在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為胺基羰基。例如，在某些實施例中，胺基羰基為 。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為氰基。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為-OH。在其他實施例中， R^{3a} 或 R^{4a} 為羥基烷基，例如羥基甲基。

在任何前述化合物(例如，結構(I)、(I'a)、(I'b)、(I'c)、(I'd)或(I'e)化

合物)之一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 係獨立地選自H及鹵基，例如在一些其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基且 R^{2a} 及 R^{2b} 係獨立地選自鹵基，諸如氯及氟，且 R^{2c} 為H。在一些實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 為氯， R^{2b} 為氟且 R^{2c} 為H。在其他實施例中， R^1 為芳基或雜芳基， R^{2a} 或 R^{2b} 中之一者為鹵基，諸如氯或氟，且 R^{2a} 或 R^{2b} 中之另一者為H。

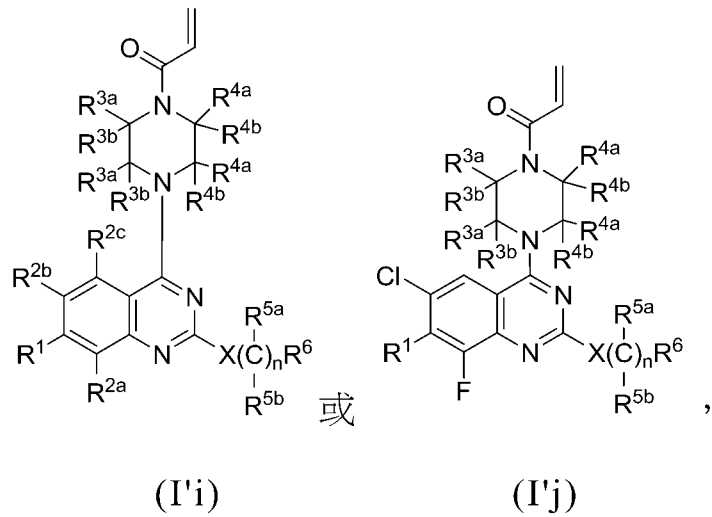
在任何本文所述之化合物的一些實施例中， C_1 至 C_6 鹵代烷基為 CF_3 (例如，當 R^{2a} 、 R^{2b} 或 R^{2c} 中之一或多者為鹵代烷基時)。

在一些實施例中， m^1 為1。在其他實施例中， m^1 為2。在更多實施例中， m^1 為3。在不同實施例中， m^2 為1。在一些其他實施例中， m^2 為2。在更多實施例中， m^2 為3。

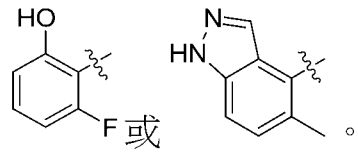
在任何前述化合物之一些其他特定實施例中， m^1 為1，且 m^2 為1。在其他實施例中， m^1 為1且 m^2 為2。在其他實施例中， m^1 為2且 m^2 為2。在更多實施例中， m^1 為1且 m^2 為3。

在任何前述實施例中， G^1 及 G^2 各獨立地選自N及CH。在一些實施例中， G^1 或 G^2 中之至少一者為N。在一些實施例中， G^1 及 G^2 各為N。在一些實施例中， G^1 及 G^2 各為N且 m^1 及 m^2 各為2。在一些其他實施例中， G^1 或 G^2 中之至少一者為CH。在其他實施例中， G^1 及 G^2 各為CH。

例如，在其他實施例中，該等化合物具有以下結構(I'i)或(I'j)中之一者：



其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、X及n係如任何前述實施例所定義，限制條件為 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為H。在化合物(I'i)或(I'j)之一些更特定實施例中， R^1 具有以下結構中之一者：



在任何前述實施例中，A為N。在其他前述實施例中，A為C-CN。在其他前述實施例中，A為CH。

該等化合物之一些實施例包括一個以上立體異構體。其他實施例係關於單個立體異構體。在一些實施例中，該等化合物為外消旋(例如，轉阻異構體之化合物)，而在其他實施例中，該等化合物實質上為單一異構體，例如實質上純化之轉阻異構體。在一些實施例中，該化合物為實質上純化之S-轉阻異構體。在一些不同實施例中，該化合物為實質上純化之R-轉阻異構體。

在多種不同實施例中，該化合物具有闡述於下表1中之結構中之一者。表1中之化合物係各自製得且藉由質譜法及/ 1H NMR分析。實驗質譜法資料係包括於表1中。在下文及實例中更詳細地描述例示性合成程序。可

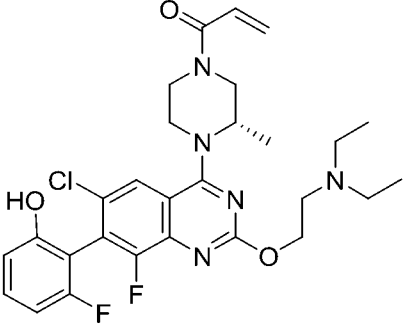
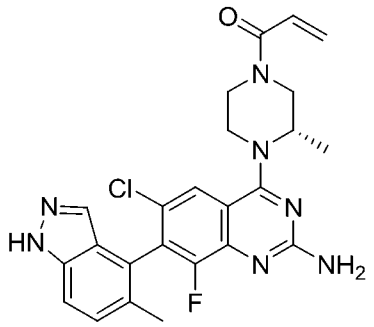
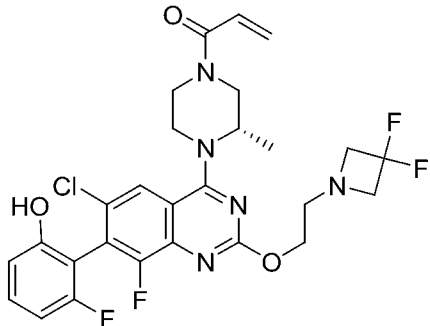
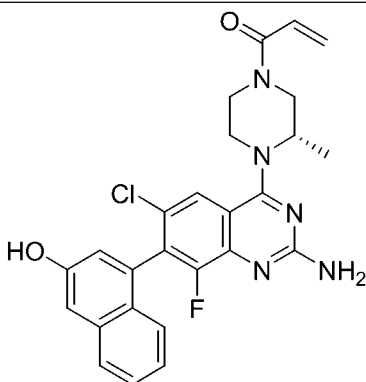
製備該等化合物之一般方法係提供於下文中並指示於表1中。

表1

代表性化合物

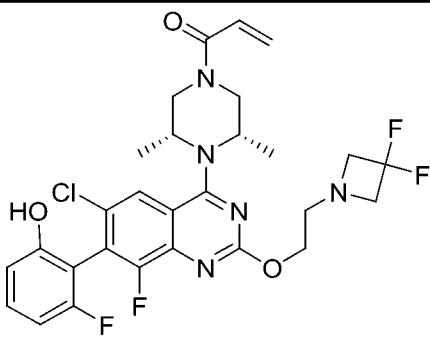
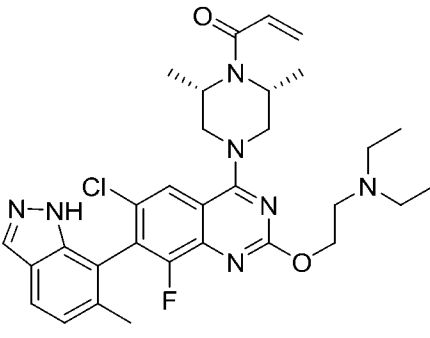
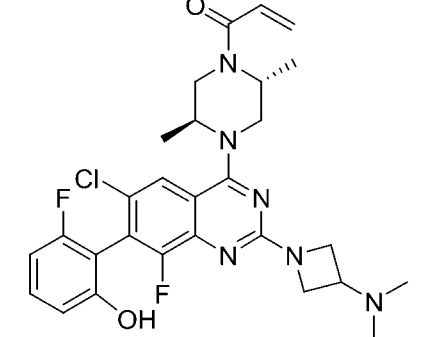
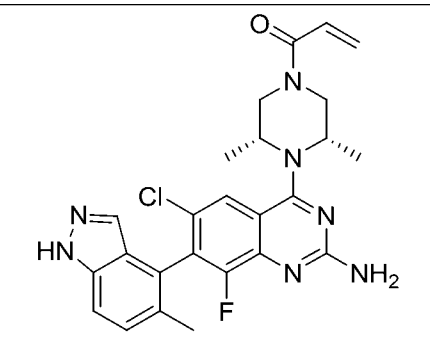
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
1		1-((2R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	460.10
2		1-(4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	474.15
3		1-((2S)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	460.05
4		1-((3S)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	460.15

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
5		1-((3S)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	480.25
6		1-((2S,6R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	494.25
7		1-((2S,6R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	506.30
8		1-((3S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.30

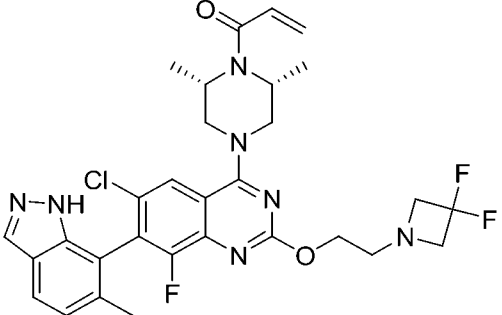
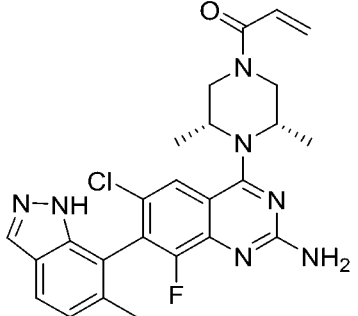
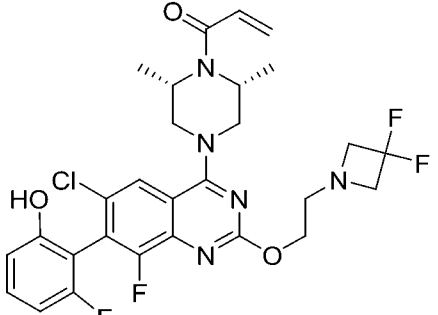
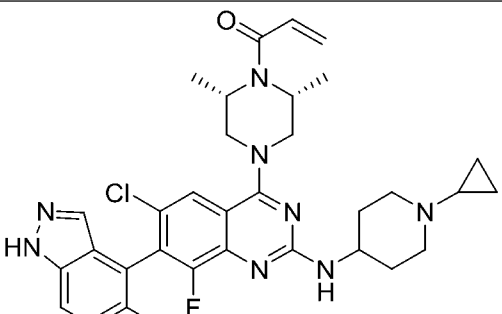
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
9		1-((3S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基氨基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	560.30
10		1-((3S)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	480.20
11		1-((3S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	580.30
12		1-((3S)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	492.30

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
13		1-((S)-4-(6-氯-2-(1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-((R)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	603.45
14		1-((S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-((S)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-3-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	603.45
15		1-((2S,6R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	494.30
16		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	574.40
17		1-((3S,5R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	474.30

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
18		1-((3S,5R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	506.30
19		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.45
20		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	597.40
21		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
22		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	594.35
23		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹啉啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.45
24		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	557.2
25		1-((3S,5R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹啉啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	494.40

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
26		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.40
27		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	557.40
28		1-((3S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.40
29		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	574.40

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
30		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.35
31		1-((3S,5R)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	494.30
32		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	594.35
33		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基嘧啶-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.40

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
34		1-((3S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(3-羥基吡丁啉-1-基)喹啉啉-4-基)-3-甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	516.1
35		1-((2R,6S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(3-羥基吡丁啉-1-基)喹啉啉-4-基)-2,6-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	530.1
36		1-((2R,6S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉啉-4-基)-2,6-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	581.2
37		1-((2S,6R)-4-(6-氯-2-((1-環丙基吡啶啉-4-基)氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉啉-4-基)-2,6-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	618.3

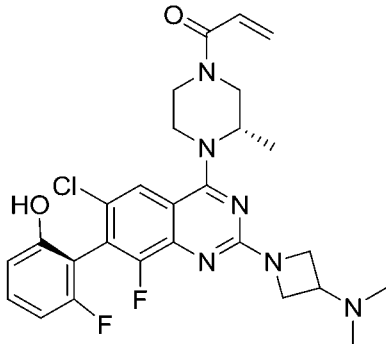
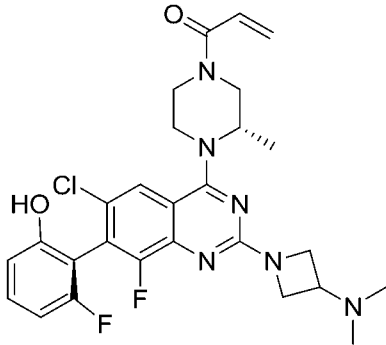
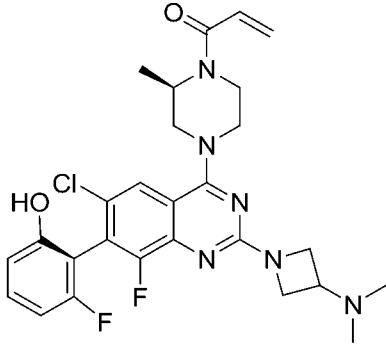
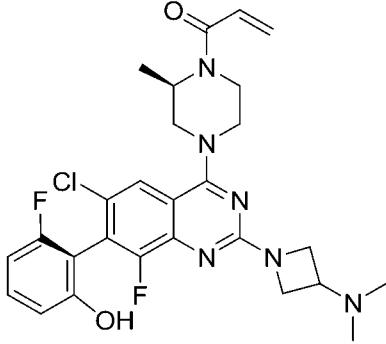
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
38		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	594.2
39		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.40
40		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.40
41		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.35

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
42		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.35
43		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.40
44		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.35
45		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.25

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
46		1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.40
47		1-((3S,5R)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.35
48		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	574.35
49		1-((3S,5R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	581.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
50		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.3
51		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-羥基喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	475.1
52		1-((2R,5S)-4-((S)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.30
53		1-((2R,5S)-4-((R)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.30

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
54		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.2
55		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.2
56		1-((2R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.3
57		1-((2R)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	580.25

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
58		1-((S)-4-((S)-6-氯 -2-(3-(二甲基胺基)吡 丁啉-1-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥基苯基)喹啶 啉-4-基)-3-甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.30
59		1-((S)-4-((R)-6-氯 -2-(3-(二甲基胺基)吡 丁啉-1-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥基苯基)喹啶 啉-4-基)-3-甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.30
60		1-((R)-4-((S)-6-氯 -2-(3-(二甲基胺基)吡 丁啉-1-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥基苯基)喹啶 啉-4-基)-2-甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.30
61		1-((R)-4-((R)-6-氯 -2-(3-(二甲基胺基)吡 丁啉-1-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥基苯基)喹啶 啉-4-基)-2-甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.30

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
62		1-((R)-4-((R)-6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	580.30
63		1-((R)-4-((S)-6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	580.30
64		1-((3R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(3-(羥基甲基)吡啉-1-基)喹啉啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	544.1
65		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(吡啶-2-基)乙氧基)喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	580.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
66		1-((3R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(3-羥基吡丁-1-基)喹啉-4-基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	530.1
67		1-((2R,6S)-4-((S)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.35
68		1-((2R,6S)-4-((R)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.35
69		1-((2R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.35

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
70		1-((R)-4-((R)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.35
71		1-((R)-4-((S)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.35
72		1-((2R,5S)-4-((R)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.4
73		1-((2R,5S)-4-((S)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.40

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
74		1-((2R,5S)-4-((R)-6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	574.4
75		1-((2R,5S)-4-((S)-6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	574.40
76		1-((2R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	E	567.35
77		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
78		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	618.3
79		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-2-((1-異丙基哌啶-4-基)氧基)-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	620.3
80		1-((2R,5R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	557.2
81		1-((2S,5R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-2-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	557.2

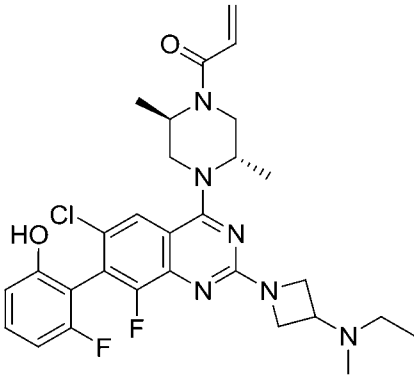
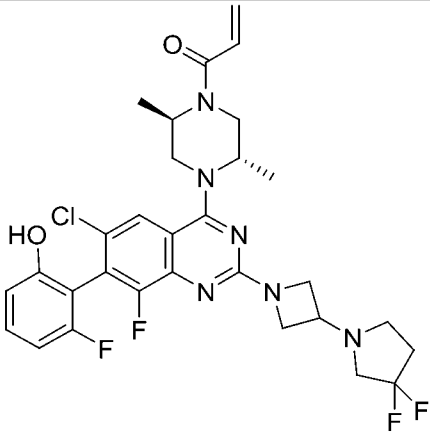
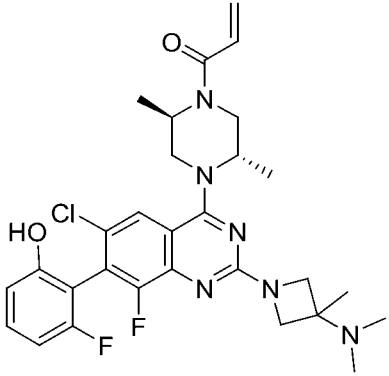
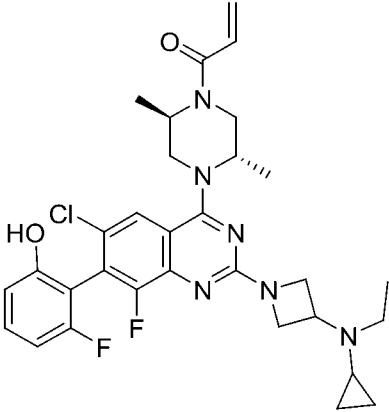
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
82		1-((2S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	543.30
83		1-((2R,5S)-4-((R)-6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	594.2
84		1-((2R,5S)-4-((S)-6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	594.2
85		1-((2R)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	560.2

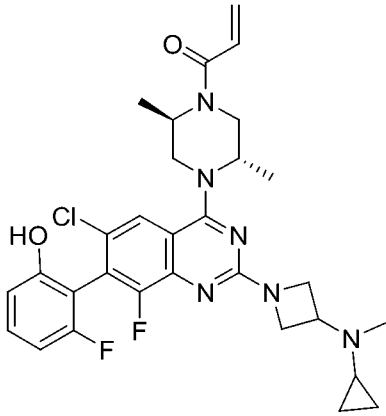
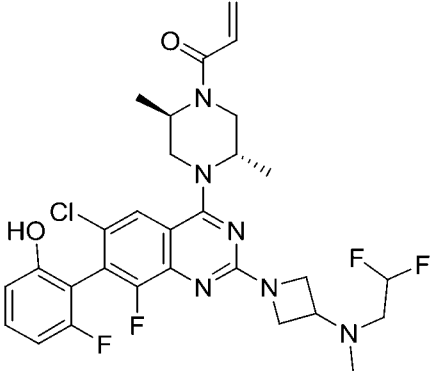
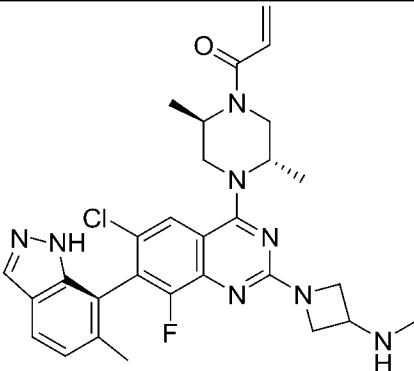
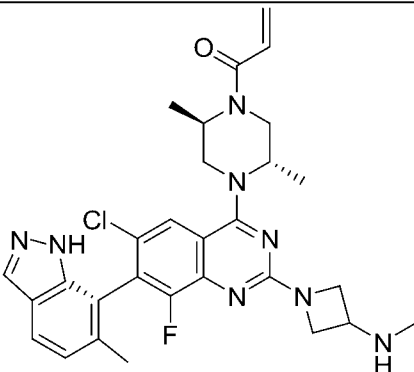
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
86		1-((2R,5R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	557.2
87		1-((2S,5R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	557.2
88		1-((2S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.30
89		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	594.35

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
90		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	594.35
91		1-((2R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-((甲基(嘧啶-2-基甲基)胺基)甲基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	F	580.35
92		1-((2R,5S)-4-(2-(3-胺基吡丁啉-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	529.40
93		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(3-(甲基(丙-2-炔-1-基)胺基)吡丁啉-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	581.40

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
94		1-((2S,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.2
95		1-((2R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(((嘧啶-2-基甲基)胺基)甲基)喹唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	F	566.35
96		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(3-(甲基胺基)吡啶-1-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	543.30
97		1-((2R,5S)-4-(2-(3-胺基吡啶-1-基)-6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	549.25

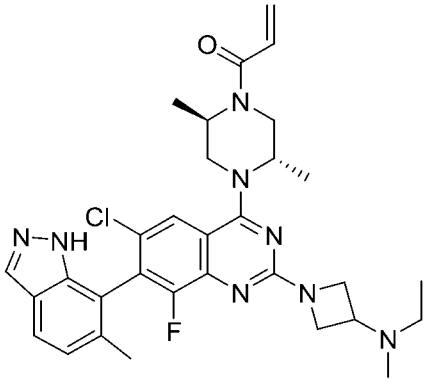
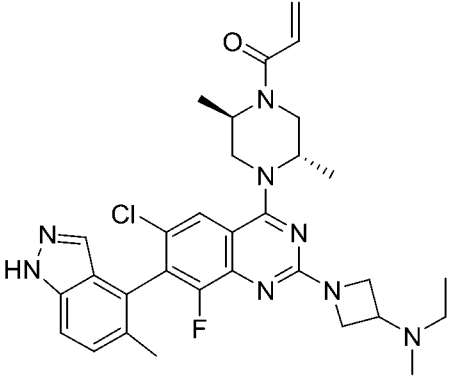
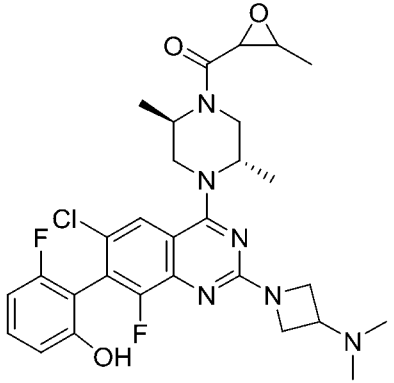
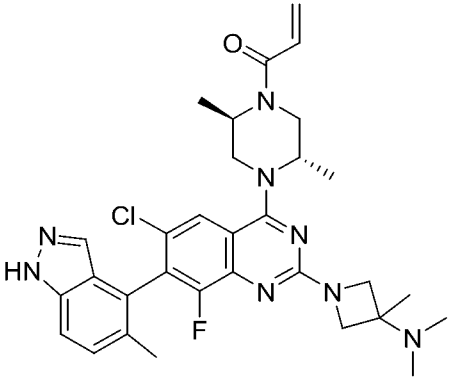
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
98		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(乙基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	625.30
99		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(3-(異丙基(甲基)胺基)吡啶-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	585.35
100		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)-2-(3-(甲基胺基)吡啶-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.40
101		(E)-2-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基戊-2-烯-1-酮	C	624.35

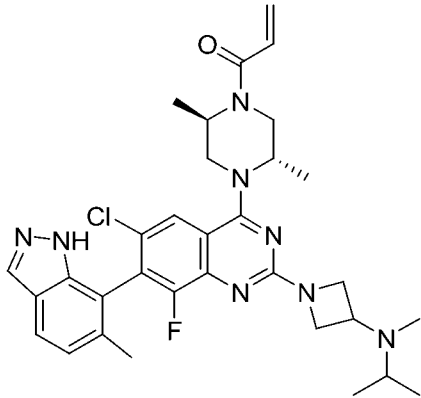
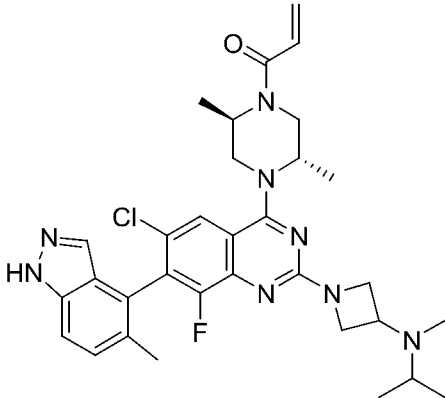
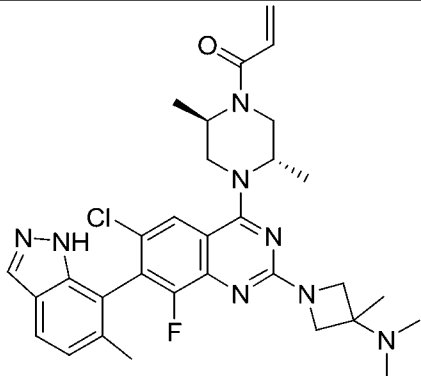
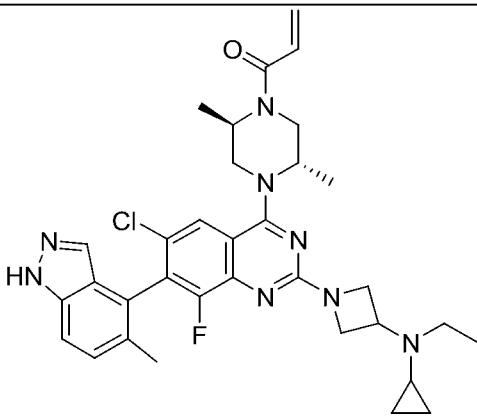
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
102		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(乙基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	571.25
103		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	619.30
104		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	571.40
105		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丙基(乙基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	597.40

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
106		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丙基(甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	583.35
107		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-((2,2-二氟乙基)(甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	607.30
108		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-((R)-6-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(3-(甲基胺基)吡丁啉-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.20
109		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-((S)-6-甲基-1H-吲唑-7-基)-2-(3-(甲基胺基)吡丁啉-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.25

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
110		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丁基(甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	597.35
111		(E)-2-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-羰基)-3-(吡啶-2-基)丙烯腈	C	659.30
112		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-呋唑-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.1
113		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-羥基丁-2-炔-1-酮	C	585.30

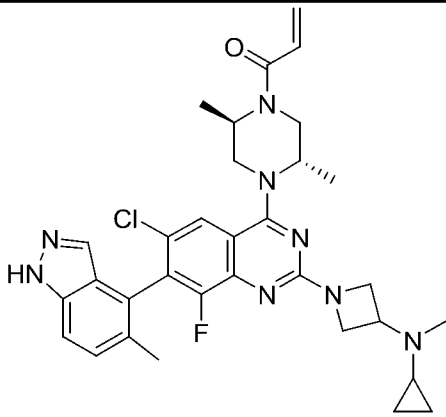
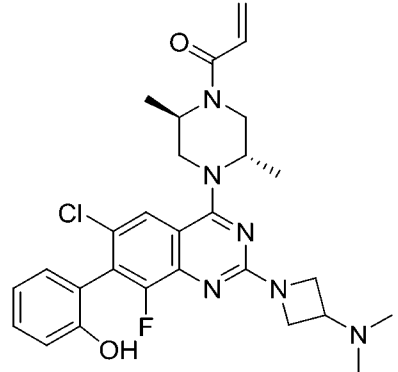
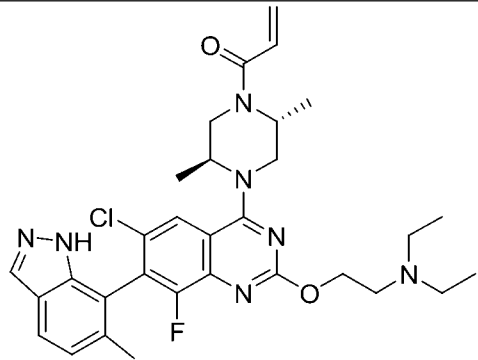
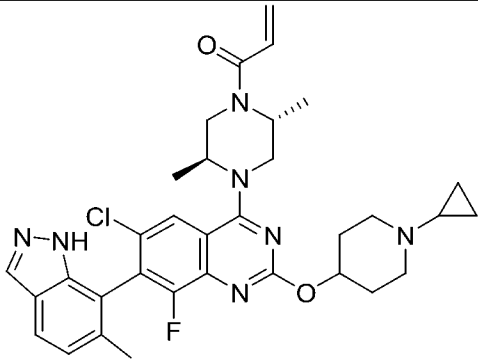
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
114		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丁-2-炔-1-酮	C	569.30
115		((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)(環氧乙烷-2-基)甲酮	C	573.30
116		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丙基(乙基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.35
117		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	605.30

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
118		1-((2R,5S)-4-(6-氯 -2-(3-(乙基(甲基)胺 基)吡丁啉-1-基)-8-氟 -7-(6-甲基-1H-咪唑 -7-基)喹唑啉-4- 基)-2,5-二甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.25
119		1-((2R,5S)-4-(6-氯 -2-(3-(乙基(甲基)胺 基)吡丁啉-1-基)-8-氟 -7-(5-甲基-1H-咪唑 -4-基)喹唑啉-4- 基)-2,5-二甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.30
120		((2R,5S)-4-(6-氯 -2-(3-(二甲基胺基)吡 丁啉-1-基)-8-氟-7-(2- 氟-6-羥基苯基)喹唑 啉-4-基)-2,5-二甲基 哌嗪-1-基)(3-甲基環 氧乙烷-2-基)甲酮	C	587.30
121		1-((2R,5S)-4-(6-氯 -2-(3-(二甲基胺基)-3- 甲基吡丁啉-1-基)-8- 氟-7-(5-甲基-1H-咪唑 -4-基)喹唑啉-4- 基)-2,5-二甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.40

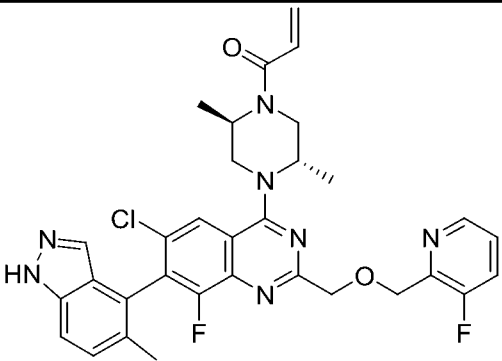
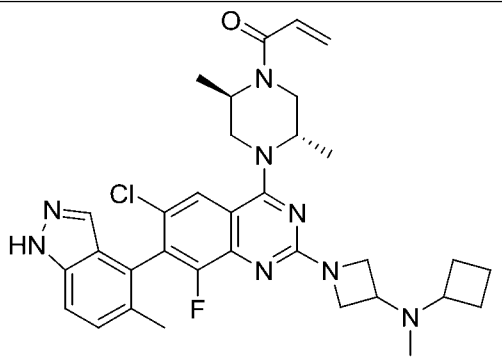
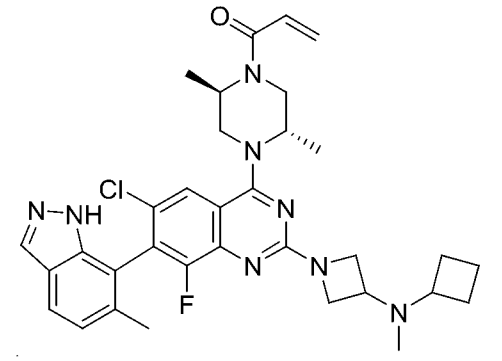
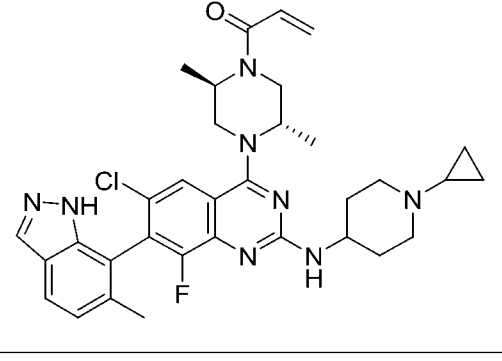
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
122		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-2-(3-(異丙基(甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	607.30
123		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-2-(3-(異丙基(甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	607.45
124		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.30
125		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丙基(乙基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.30

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
126		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	585.40
127		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-((R)-6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.25
128		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-((S)-6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.25
129		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	605.50

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
130		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((R)-5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.25
131		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((S)-5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.25
132		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	541.25
133		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丙基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	603.30

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
134		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丙基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	603.25
135		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	539.25
136		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	593.7
137		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	617.6

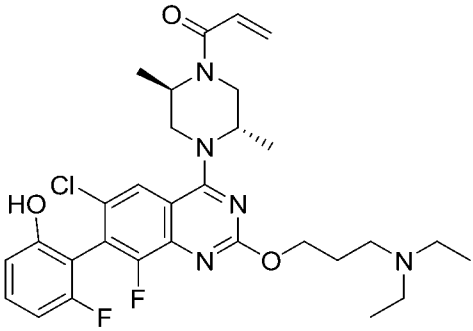
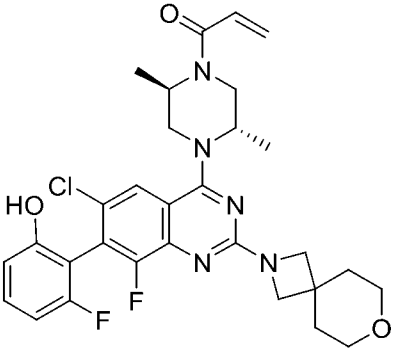
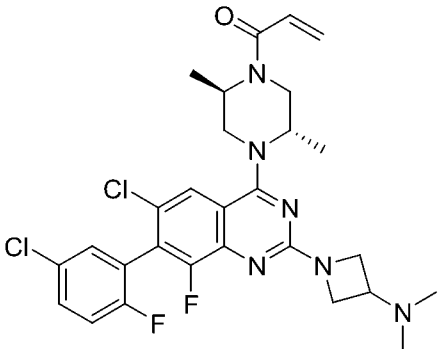
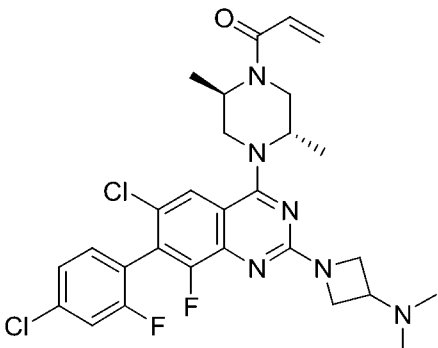
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
138		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丁基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	597.3
139		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丁基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	597.3
140		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(6-環丙基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	629.5
141		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	F	597.6

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
142		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	F	617.6
143		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丁基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.4
144		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(環丁基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.4
145		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
146		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-羥基苯-2-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.2
147		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.2
148		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-2-(3-(甲基(丙-2-炔-1-基)胺基)吡啶-1-基)-7-(6-甲基-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	601.3
149		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(6-環丙基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	609.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
150		1-((3S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)-3-甲基吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.4
151		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基氨基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((R)-5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	605.3
152		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基氨基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((S)-5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	605.3
153		1-((3S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)-3-甲基吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
154		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(乙基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	571.2
155		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(乙基(甲基)胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	571.2
156		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-((R)-6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.3
157		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-((S)-6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	588.3

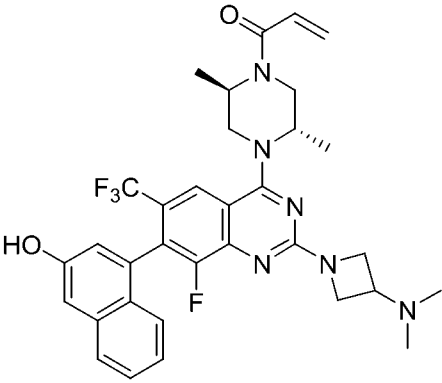
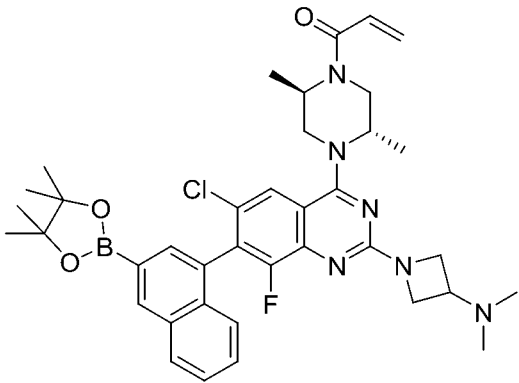
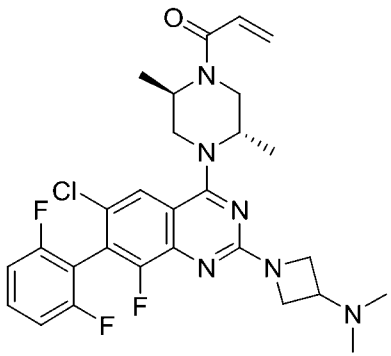
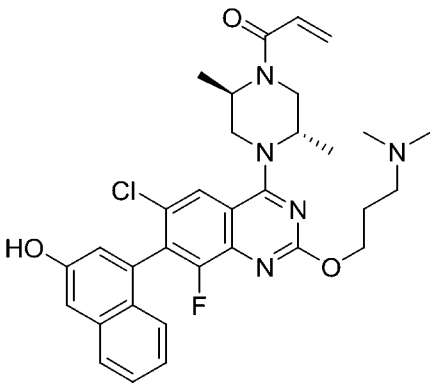
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
158		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	588.3
159		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	584.3
160		1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(5-氯-2-氟苯基)-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	575.3
161		1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(4-氯-2-氟苯基)-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	575.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
162		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(7-氧雜-2-氮雜螺[3.5]壬-2-基)咪唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	604.3
163		1-((2R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)咪唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	557.3
164		1-((2R)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)丁-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)咪唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	571.2
165		1-((2R,5S)-4-(2-(3-胺基丁-1-基)-6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)咪唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	549.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
166		1-((2R)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
167		1-((3S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
168		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
169		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	626.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
170		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(1-甲基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.3
171		1-((2R)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基丁-1-烯-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.4
172		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	560.3
173		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(7-環丙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	623.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
174		1-((3S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	571.4
175		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	585.3
176		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二乙基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	585.3
177		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(5-甲基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	583.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
178		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)-6-(三氟甲基)喹啉啞-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	623.3
179		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯-1-基)喹啉啞-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	699.3
180		1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(2,6-二氟苯基)-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟喹啉啞-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	559.3
181		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹啉啞-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	592.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
182		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(6-環丙基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	643.4
183		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	597.3
184		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(1-甲基-1,6-二氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	569.3
185		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	667.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
186		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(5-甲基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	603.3
187		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	611.4
188		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-(3-(甲基胺基)吡啶-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.3
189		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	611.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
190		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.4]辛-2-基)喹啶啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	583.3
191		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啶啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.3
192		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啶啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	556.3
193		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(1-氧雜-6-氮雜螺[3.3]庚-6-基)喹啶啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	576.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
194		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(6-甲基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	617.5
195		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(6-環丙基-2,6-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	623.3
196		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(雙(三氘甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	563.4
197		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	601.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
198		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	581.3
199		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	580.3
200		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(7-環丙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬-2-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	643.5
201		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	640.3

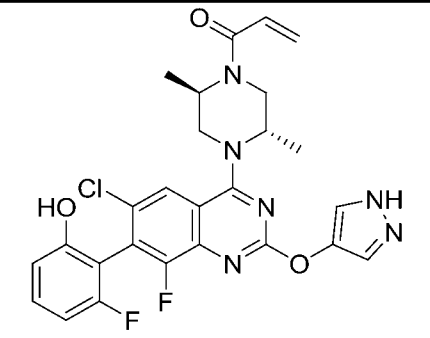
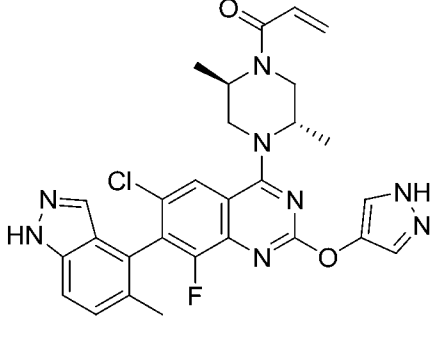
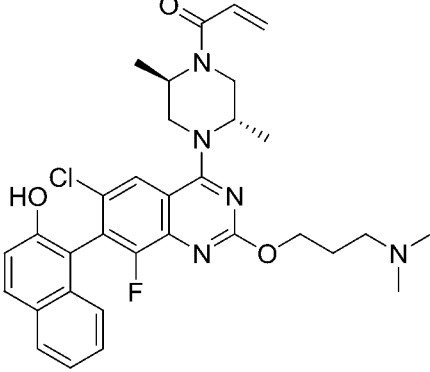
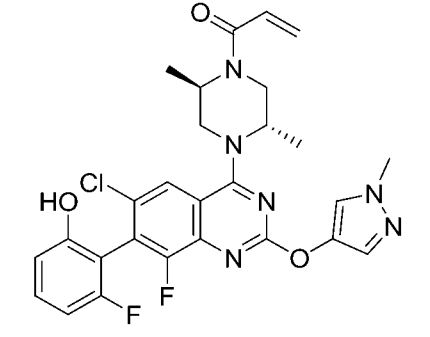
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
202		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	628.4
203		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	608.4
204		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	575.4
205		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基吡嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	587.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
206		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	591.3
207		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(雙(三氫甲基)胺基)吡啶-1-基)-6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	563.4
208		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	555.4
209		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	628.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
210		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	626.4
211		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.2
212		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(雙(三氟甲基)胺基)吡啶-1-基)-6-氯-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	563.4
213		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	640.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
214		乙酸2-(4-((2S,5R)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-7-基)-3-氟苯酯	C	599.5
215		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	614.4
216		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	587.3
217		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	575.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
218		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	594.4
219		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((S)-3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.4
220		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((R)-3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	589.4
221		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)丙氧基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	654.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
222		1-((2R,5S)-4-(2-(1H-吡唑-4-基氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	541.3
223		1-((2R,5S)-4-(2-(1H-吡唑-4-基氧基)-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-基)丙-2-烯-1-酮	A	561.4
224		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)丙氧基)-8-氟-7-(2-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	592.4
225		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氧基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	555.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
226		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(雙(三氫甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((R)-5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	583.4
227		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(雙(三氫甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((S)-5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	583.4
228		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(雙(三氫甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((S)-3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	595.4
229		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(雙(三氫甲基)胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-((R)-3-羥基萘-1-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	595.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
230		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)丙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	622.4
231		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡咯啉-1-基)丙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	642.3
232		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	569.3
233		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	569.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
234		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.4
235		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	557.3
236		1-((2R,5S)-4-(2-(1H-吡唑-4-基氧基)-6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	573.3
237		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-咪唑-7-基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	601.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
238		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(吡嗪-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	581.3
239		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基丁-1-基)-8-氟-7-((R)-5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
240		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)-3-甲基丁-1-基)-8-氟-7-((S)-5-甲基-1H-吲唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
241		1-((2R,5S)-4-(6,8-二氯-2-(3-(二甲基胺基)丁-1-基)-7-(6-甲基-1H-吲唑-7-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	593.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
242		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	581.2
243		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	581.2
244		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯基)-2-(2-(嗎啉乙氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	620.2
245		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(3-羥基苯基)-2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	605.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
246		1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(3,6-二甲基-1H-吡啶-7-基)-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
247		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)丙氧基)-8-氟-7-(3-羥基苯-1-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	640.4
248		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)丙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	628.4
249		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	569.3

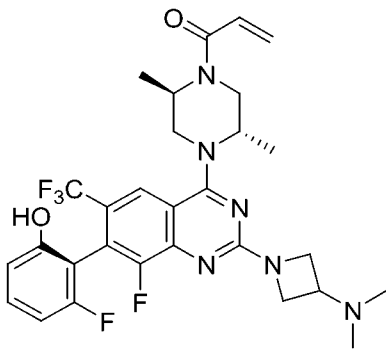
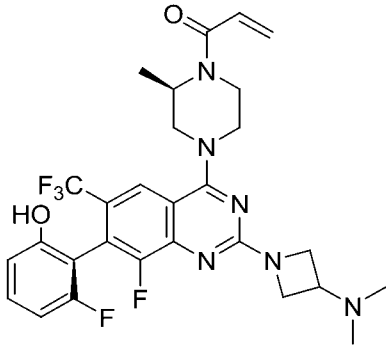
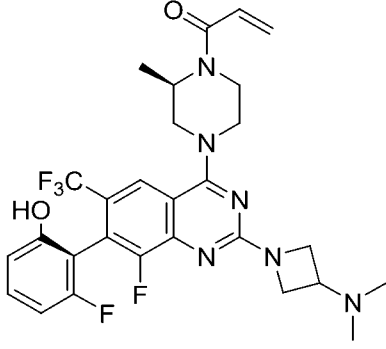
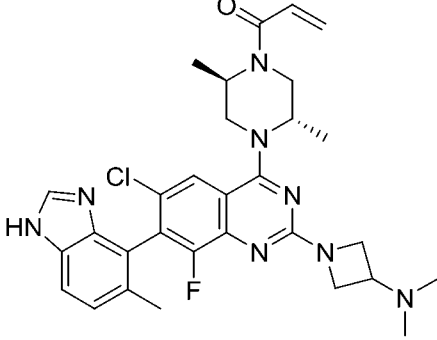
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
250		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)丙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	608.3
251		1-((2R,5S)-4-(6,8-二氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	573.2
252		1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.4
253		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-羥基乙氧基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	519.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
254		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-phenyl[d]imidazole-1-yl)ethoxy)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinoline-4-yl)-2,5-dimethylpiperazine-1-yl)prop-2-en-1-one	D	619.2
255		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(dimethylamino)pyridin-1-yl)-8-fluoro-7-((R)-3-hydroxyphenyl)quinoline-1-yl)-6-(trifluoromethyl)quinoline-4-yl)-2,5-dimethylpiperazine-1-yl)prop-2-en-1-one	B	623.3
256		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(dimethylamino)pyridin-1-yl)-8-fluoro-7-((S)-3-hydroxyphenyl)quinoline-1-yl)-6-(trifluoromethyl)quinoline-4-yl)-2,5-dimethylpiperazine-1-yl)prop-2-en-1-one	B	623.3
257		1-((2R,5S)-4-(6-chloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-2-(2-(4-methylpyridin-2-yl)ethoxy)quinoline-4-yl)-2,5-dimethylpiperazine-1-yl)prop-2-en-1-one	D	595.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
258		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(5-(二甲基胺基)嘧啶-2-基)乙氧基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	624.3
259		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙氧基)-6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	570.3
260		1-((2R,5S)-4-(6-氯-7-(3-氯-6-氟-2-羥基苯基)-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	591.3
261		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(6-氟-1H-吡唑-7-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	581.2

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
262		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	581.3
263		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	619.2
264		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	583.3
265		1-(2-(4-((2S,5R)-4-丙烯硫基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-2-基氧基)乙基)吡啶-2(1H)-酮	D	596.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
266		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	576.3
267		1-((R)-4-(6-氯-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	567.3
268		1-((R)-4-(6-氯-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(嘧啶-2-基)乙氧基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	567.3
269		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基-6-(三氟甲基)苯基)-6-(3-氟苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	591.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
270		1-((2R,5S)-4-(2-(3-(二甲基胺基)吡啶丁-1-基)-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	591.3
271		1-((R)-4-(2-(3-(二甲基胺基)吡啶丁-1-基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	577.5
272		1-((R)-4-(2-(3-(二甲基胺基)吡啶丁-1-基)-8-氟-7-((R)-2-氟-6-羥基苯基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	C	577.5
273		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶丁-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	577.4

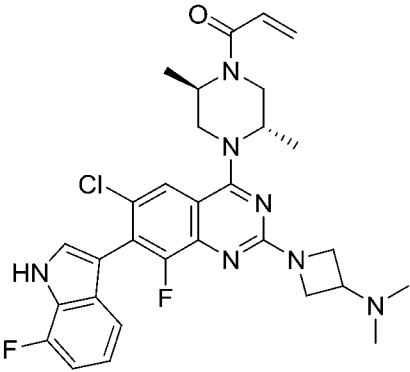
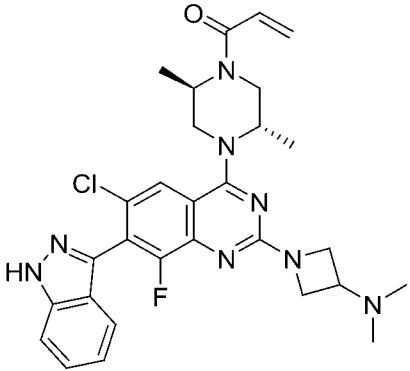
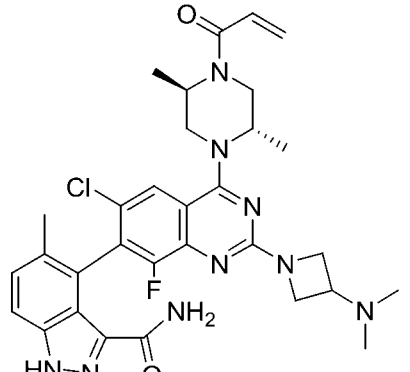
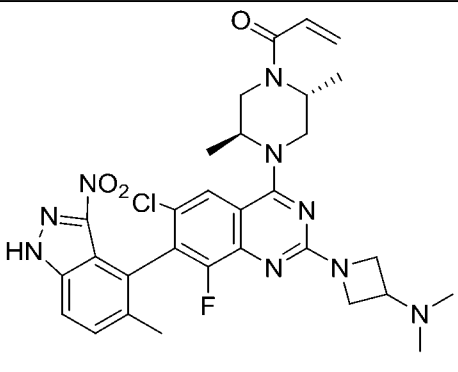
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
274		1-((2R,5S)-4-(2-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	546.3
275		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(2-環丙基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	609.3
276		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(2-環丙基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-呋唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	629.3
277		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-8-氟-7-((S)-2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	597.3

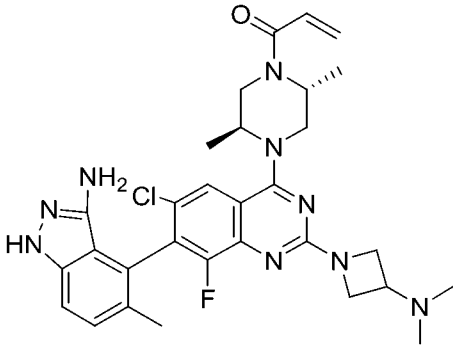
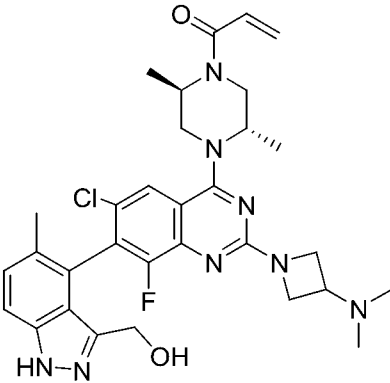
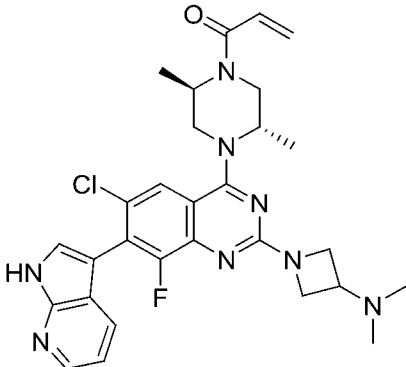
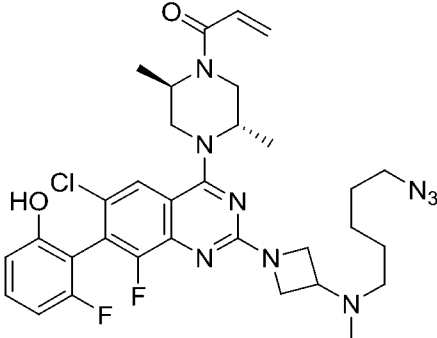
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
278		1-(2-(4-((2S,5R)-4-丙 烯醯基-2,5-二甲基哌 嗪-1-基)-6-氯-8-氟 -7-((S)-2-氟-6-羥基苯 基)喹啉-2-基氧基) 乙基)-1H-咪唑-2-甲 腈	D	594.3
279		1-(2-((4-((2S,5R)-4-丙 烯醯基-2,5-二甲基哌 嗪-1-基)-6-氯-8-氟 -7-(5-甲基-1H-吡唑 -4-基)喹啉-2-基)氧 基)乙基)-1H-咪唑-2- 甲腈	A	614.4
280		1-((2R,5S)-4-(2-(2-(4 H-1,2,4-三唑-4-基)乙 氧基)-6-氯-8-氟 -7-((S)-2-氟-6-羥基苯 基)喹啉-4-基)-2,5- 二甲基哌嗪-1-基)丙 -2-烯-1-酮	D	570.3
281		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8- 氟-7-(2-氟-6-羥基苯 基)-2-(2-羥基-2-甲基 丙氧基)喹啉-4-基)- 2,5-二甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	547.3

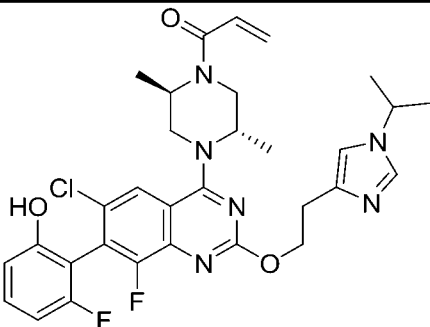
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
282		3-((4-((2S,5R)-4-丙烯 鹽基-2,5-二甲基哌嗪 -1-基)-6-氯-8-氟 -7-((S)-2-氟-6-羥基苯 基)喹啉-2-基)氧 基)-2,2-二甲基丙腈	D	556.4
283		1-((2R,5S)-4-(6-氯 -2-(2-(2-乙基-1H-咪 唑-1-基)乙氧基)-8-氟 -7-(5-甲基-1H-呋 -4-基)喹啉-4- 基)-2,5-二甲基哌嗪 -1-基)丙-2-烯-1-酮	A	617.5
284		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8- 氟-7-((S)-2-氟-6-羥基 苯基)-2-(2-(1-甲基 -1H-咪唑-5-基)乙氧 基)喹啉-4-基)-2,5- 二甲基哌嗪-1-基)丙 -2-烯-1-酮	D	583.4
285		1-((2R,5S)-4-(6-氯 -2-(3-(二甲基胺基)吡 丁啉-1-基)-8-氟 -7-(1H-咪唑-3-基)喹 啉-4-基)-2,5-二甲 基哌嗪-1-基)丙-2-烯 -1-酮	B	562.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
286		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-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-基)丙-2-烯-1-酮	C	703.1
287		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	576.4
288		1-((2R,5S)-4-((S)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	583.3
289		1-((2R,5S)-4-((S)-6-氯-2-(2-(1,5-二甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	597.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
290		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(4-氟-1H-吡咯-3-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	580.4
291		1-((4R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-甲基-1H-吡咯-3-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	576.3
292		4-(4-((2S,5R)-4-丙烯基噻基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲腈	C	602.4
293		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-2-(2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙氧基)-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	A	603.4

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
294		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(7-氟-1H-吲哚-3-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	580.3
295		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.3
296		4-(4-((2S,5R)-4-丙烯硫基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-5-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺	I	620.3
297		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-3-硝基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	K	622.2

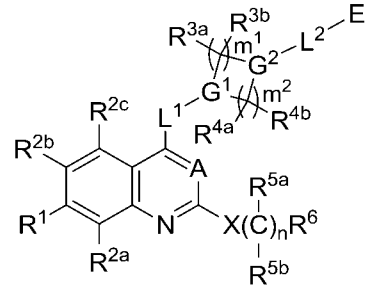
編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
298		1-((2R,5S)-4-(7-(3-胺基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	K	592.3
299		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-(羥基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	J	607.4
300		1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	563.4
301		1-((2R,5S)-4-(2-(3-((5-疊氮戊基)(甲基)胺基)吡啶-1-基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	B	654.3

編號	結構式	名稱	方法	[M+H] ⁺
302		1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(2-(1-異丙基-1H-咪唑-4-基)乙氧基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮	D	611.4

應瞭解，在本發明中，允許組合取代基及/或所描繪之化學式之變量，只要此等分量能獲得穩定化合物。

此外，可藉由熟習此項技術者已知之方法，藉由使用適當無機或有機鹼或酸處理使所有呈游離鹼或酸形式之本發明化合物轉化為其醫藥上可接受之鹽。可藉由標準技術將本發明化合物之鹽轉化為其游離鹼或酸形式。

以下一般反應流程圖說明製備結構(I)化合物：

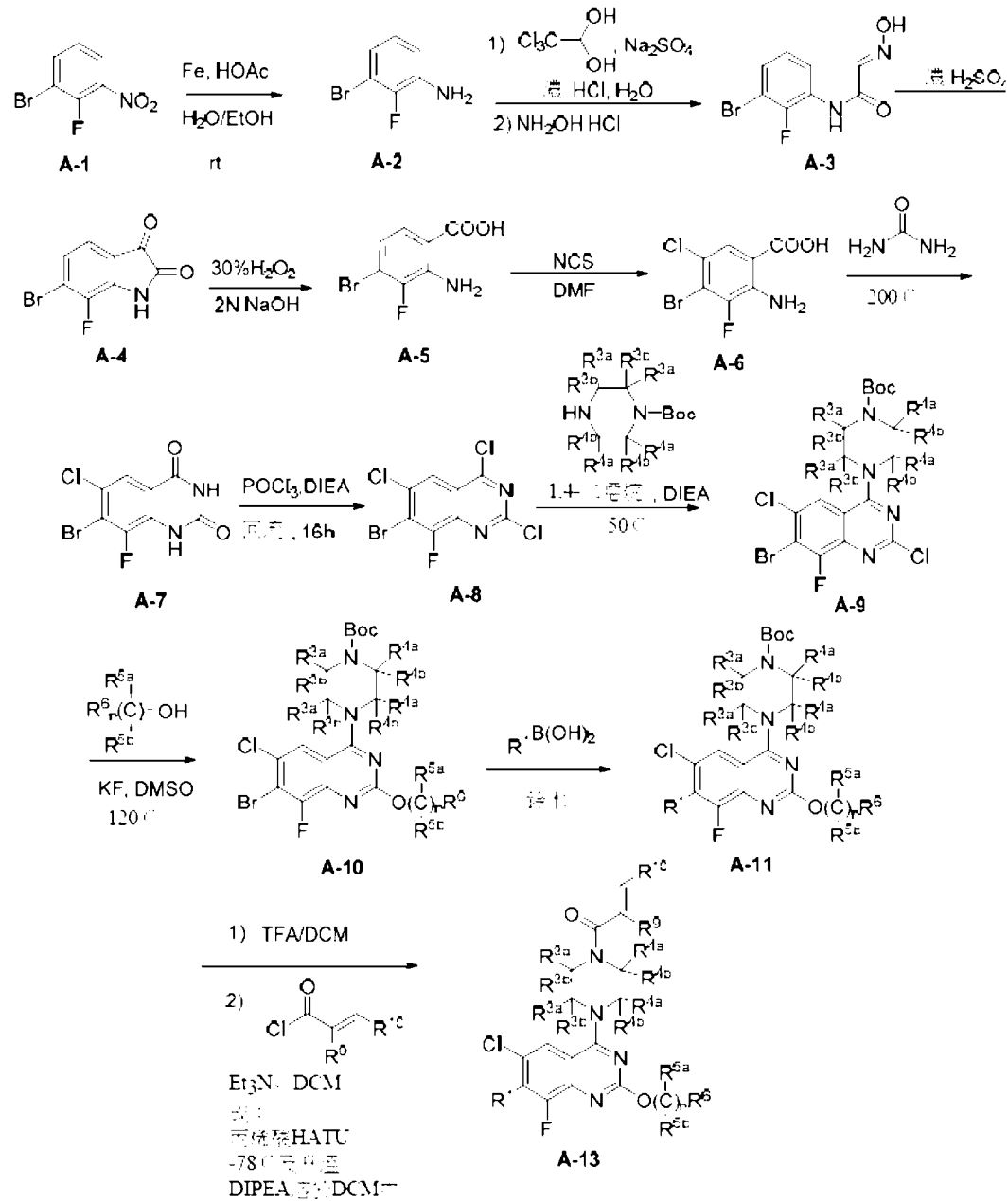


(I)

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體或前藥之化合物的例示性方法，其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、A、G¹、G²、L¹、L²、m¹、m²、n、X及E係如本文所定義。應瞭解，熟習此項技術者能夠藉由相似方法或藉由組合熟習此項技術者已知之其他方法來製備此等化合物。亦應瞭解，熟習此項技術者將能夠以與下文所述相似之方式藉由使用合適起始組分及視需要修改合成參數來製備其他未經下文特別說明之結構(I)化合物。一般而言，起始組分可自諸如Sigma Aldrich、Lancaster

Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、及Fluorochem USA等之來源獲得，或根據熟習此項技術者已知之來源(參見，例如，Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第 5 版) (Wiley，2000年12月)合成，或如本發明所述製得。

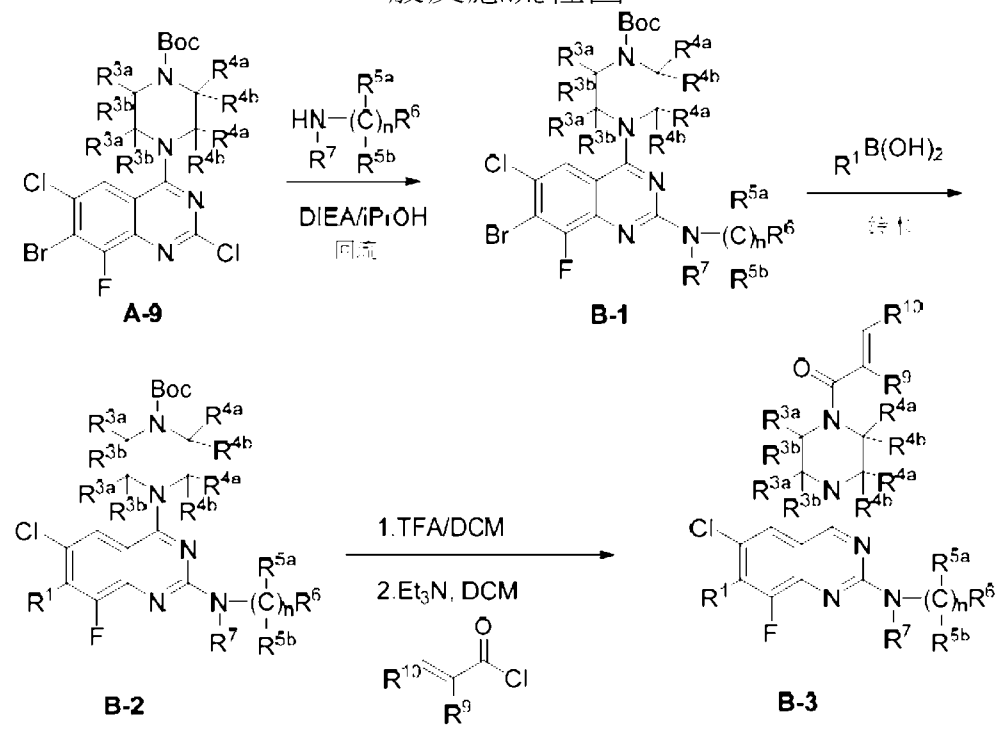
一般反應流程圖1



可根據一般反應流程圖1(「方法A」)製備結構(I)化合物之實施例(例如，化合物A-13)，其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹、R¹⁰及n係如本文所定義。參照一般反應流程圖1，可自市售源購買結構A-1化合物，並在合適條件下還原形成苯胺A-2。隨後用2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇及硫酸鈉處理A-2以獲得A-3，A-3隨後經由使用濃硫酸處理進行環化。隨後進行A-4的開環氧化獲得A-5，當R^{2b}位置需要氯取代基時，A-5可視情況

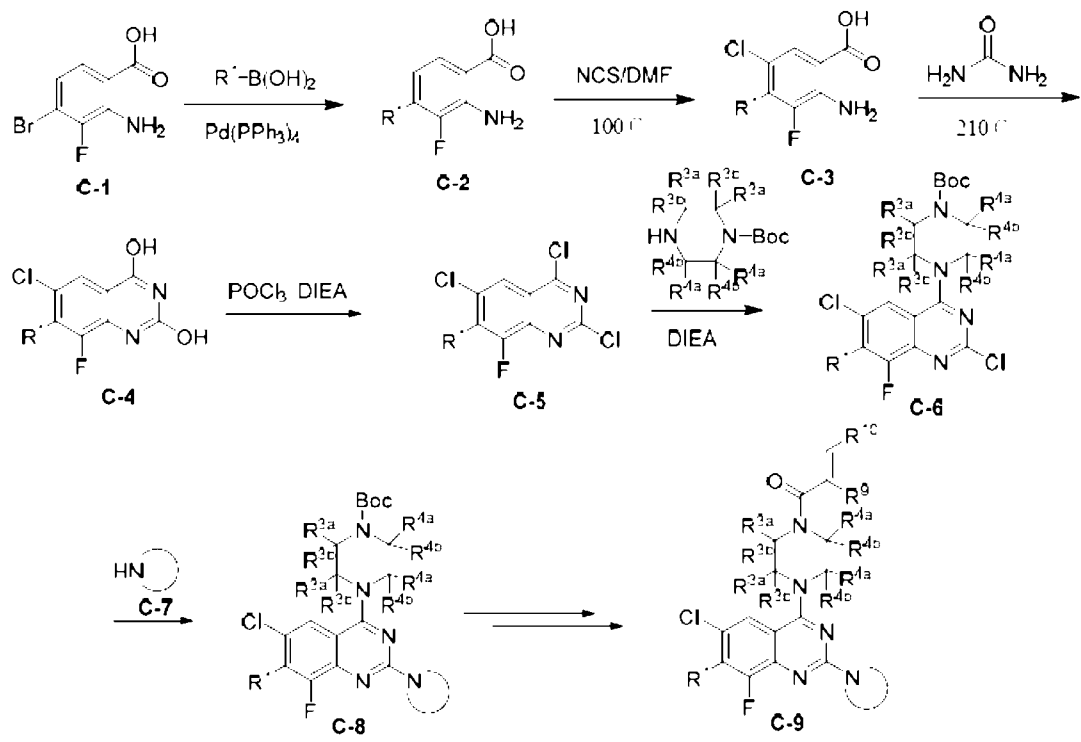
經氯化以獲得A-6。使A-6與脲反應獲得A-7，隨後氯化A-7以獲得喹啉A-8。隨後使A-8與經單boc保護之哌嗪反應以獲得A-9。使A-9與經適當取代之醇反應來提供A-10。隨後藉由鈴木(Suzuki)偶合方式添加所需R¹取代基以獲得A-11。移除boc保護基，其後接著與經適當取代之丙烯醯氯反應以獲得所需化合物A-13。

一般反應流程圖2



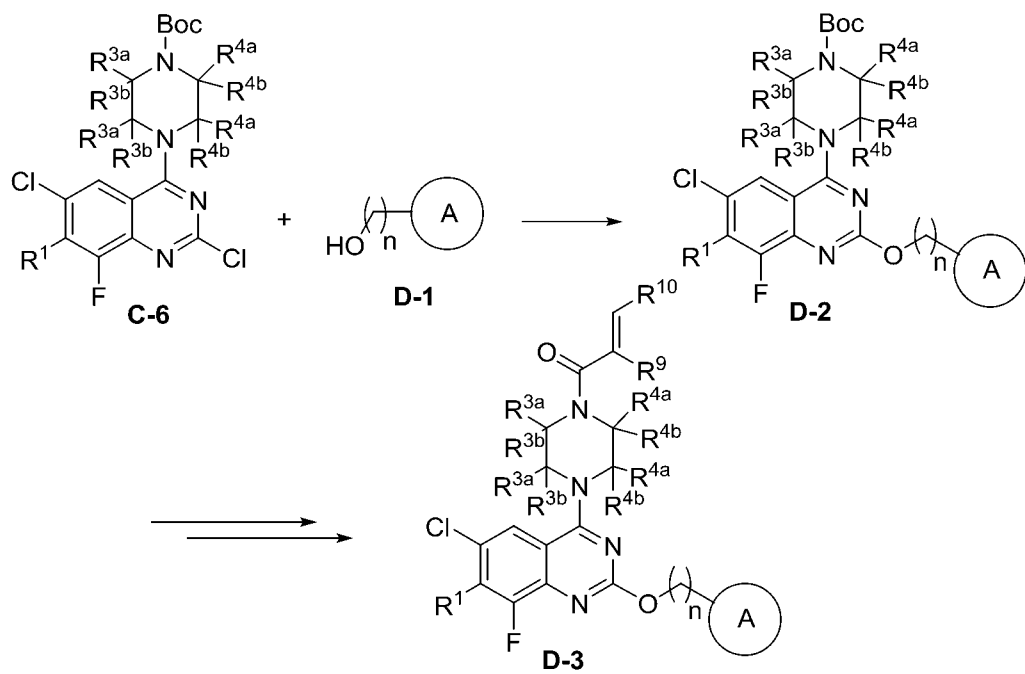
或者，可根據一般反應流程圖2(「方法B」)製備結構(I)化合物之實施例(例如，化合物B-3)，其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰及n係如本文所定義。根據一般反應流程圖2之程序製備化合物A-9。使A-9與經適當取代之胺反應獲得B-1。使B-1與經適當取代之二羟基硼酸進行鈴木偶合獲得B-2。隨後以類似於一般流程圖1之程序之方式製備B-3。

一般反應流程圖3



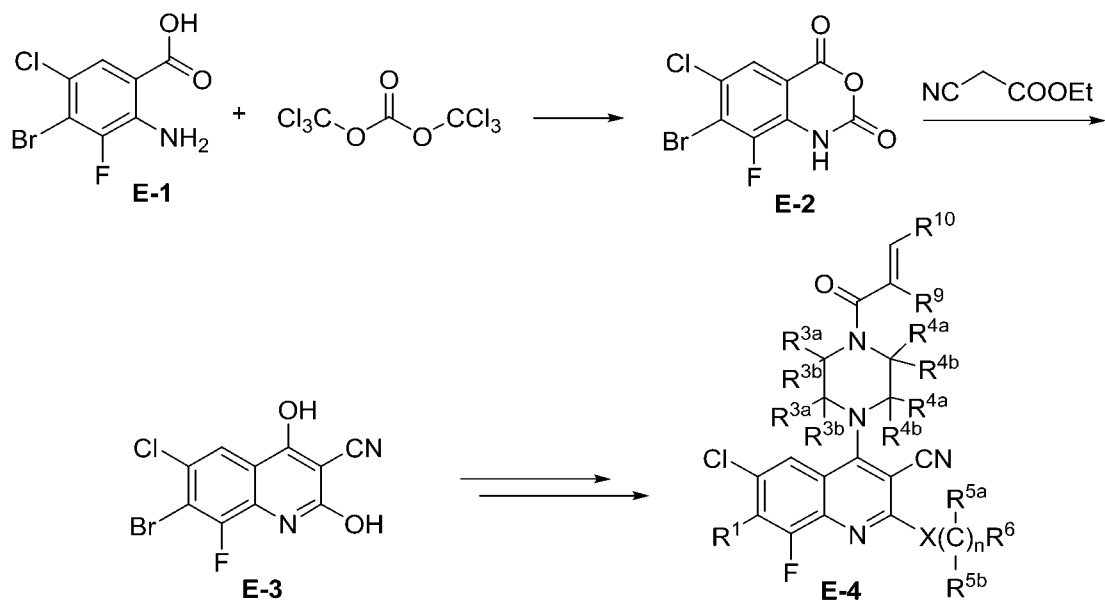
可根據一般反應流程圖3(「方法C」)製備結構(I)化合物之其他實施例(例如，化合物C-9)，其中 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^9 及 R^{10} 係如上文所定義。參照一般反應流程圖3，C-1係自市售源購得或根據已知程序製得。鈴木偶合提供化合物C-2中之所需 R^1 取代基，隨後可將C-2氯化為C-3，接著環化為喹唑啉C-4。氯化C-4，其後接著與經適當取代之單boc哌嗪反應，提供C-6。隨後使化合物C-6與適當含氮雜環或雜芳基(由C-7表示)反應以獲得C-8。隨後用類似於上文程序之方式處理C-8以獲得C-9。

一般反應流程圖4

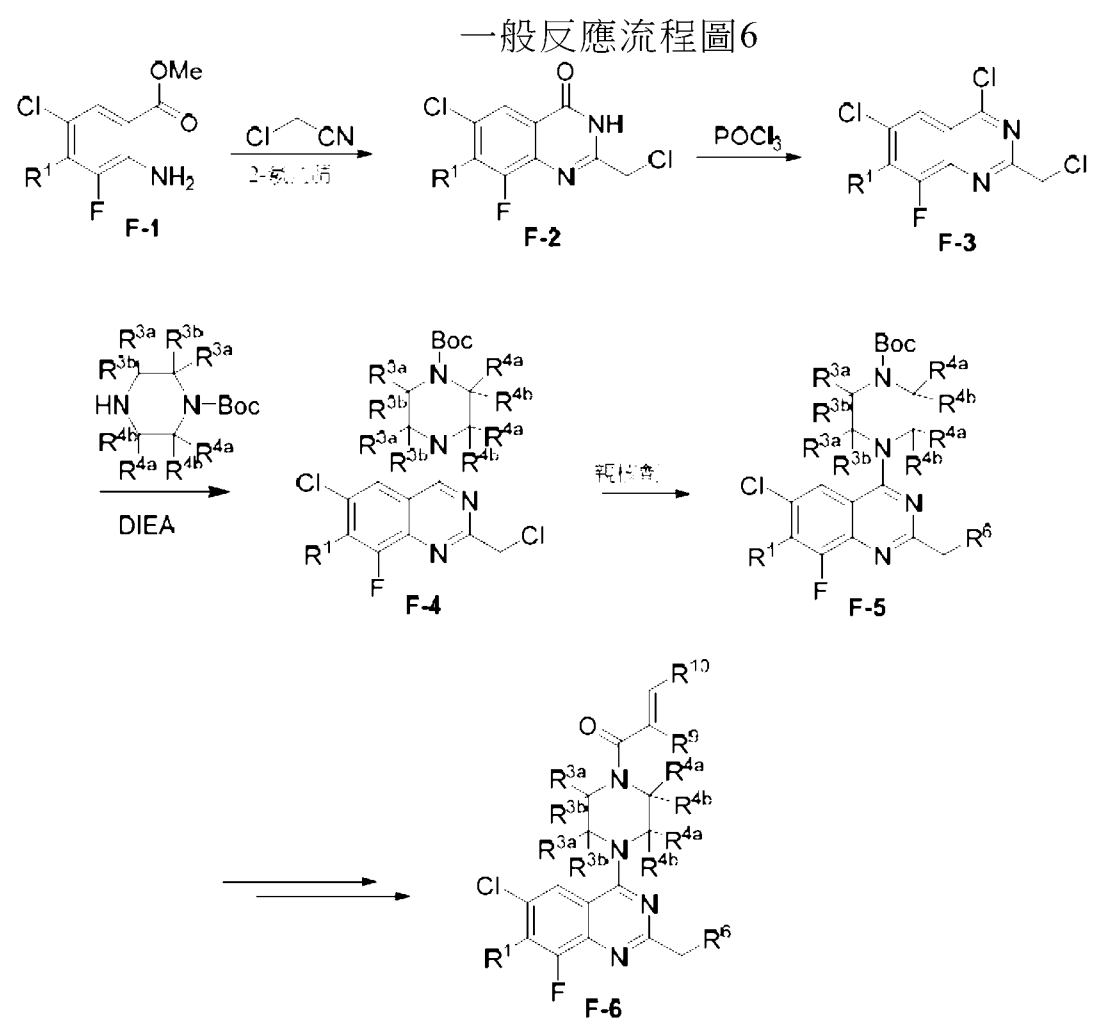


可根據一般反應流程圖4(「方法D」)製備結構(I)化合物之其他實施例(例如，化合物D-3)，其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁹、R¹⁰及n係如上文所定義。參照一般反應流程圖4，化合物C-6係根據上文程序製得且其與適當的經經基或烷基經基取代之環烷基、芳基、雜環或雜芳基(由D-1表示，其中A為環烷基、芳基、雜環基或雜芳基)反應以獲得D-2。隨後用類似於上文程序之方式處理D-2以獲得D-3。

一般反應流程圖5

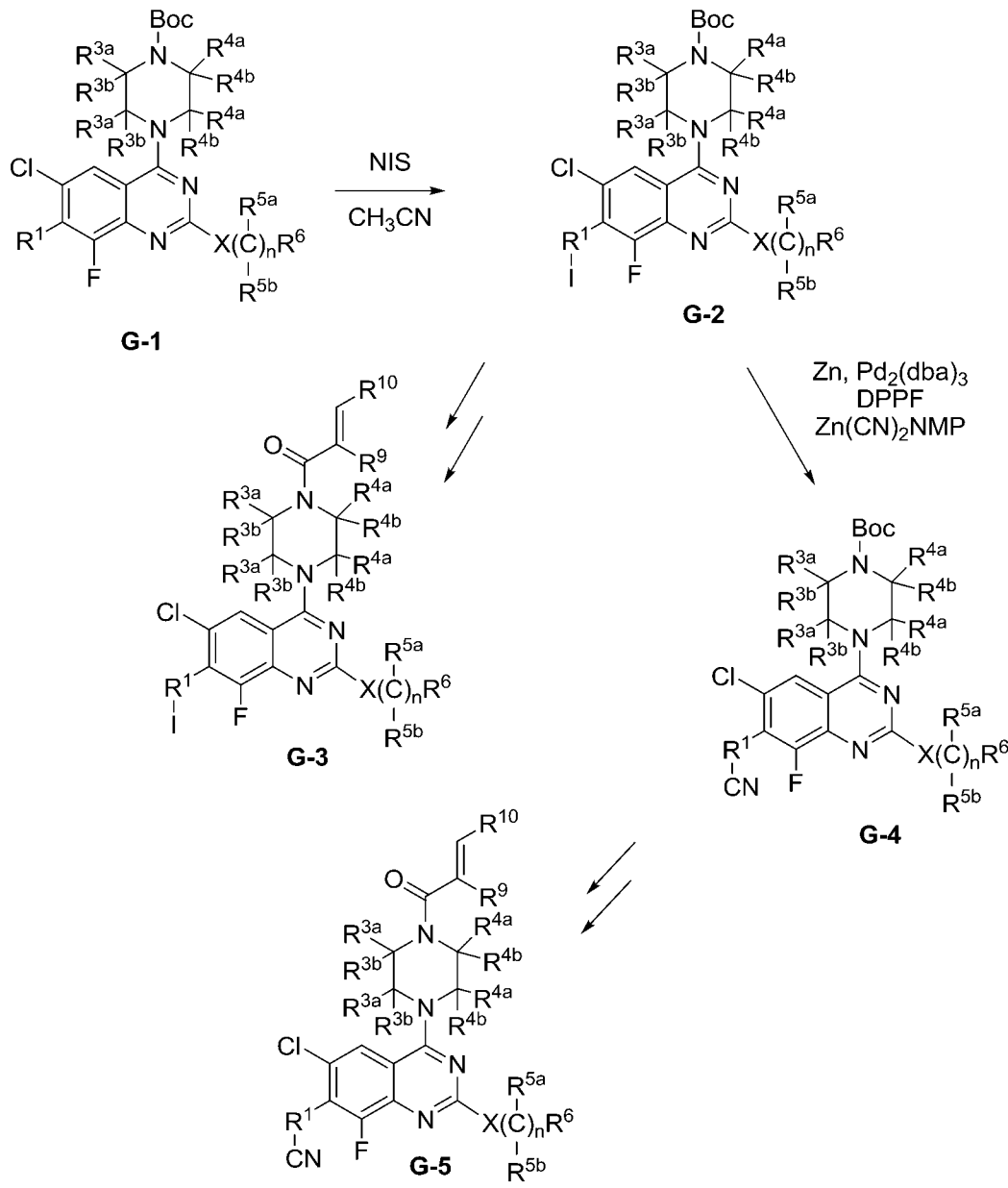


可根據一般反應流程圖5(「方法E」)製備結構(I)化合物之其他實施例(例如，化合物E-4)，其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹、R¹⁰及n係如上文所定義。參照一般反應流程圖5，化合物E-1係根據類似於上文程序(例如，鈴木反應)之步驟製得或根據此項技術中已知之方法製得。用碳酸雙(三氯甲基)酯處理E-1以形成1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮E-2。隨後可用氰基乙酸乙酯處理E-2以形成E-3。隨後根據本文所述之一般程序將E-3轉化成結構(I)之多項實施例。



可根據一般反應流程圖6(「方法F」)製備結構(I)化合物之其他實施例(例如，化合物F-6)，其中R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R⁶、R⁹、R¹⁰及n係如上文所定義。參照一般反應流程圖6，化合物F-1係根據類似於上文程序(例如，A-6之鈴木反應及酯化反應)之程序製得或根據此項技術中已知之方法製得。用氯乙腈處理F-1以形成喹啉F-2。氯化F-2獲得F-3，用類似於上文所述方式之方式處理F-3以獲得F-4。隨後用適當親核劑「Nuc」(例如，雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基)處理F-4以獲得所需R⁶取代基。隨後根據本文所述之一般程序及此項技術中已知之彼等程序將化合物F-5轉化成結構(I)之多項實施例。

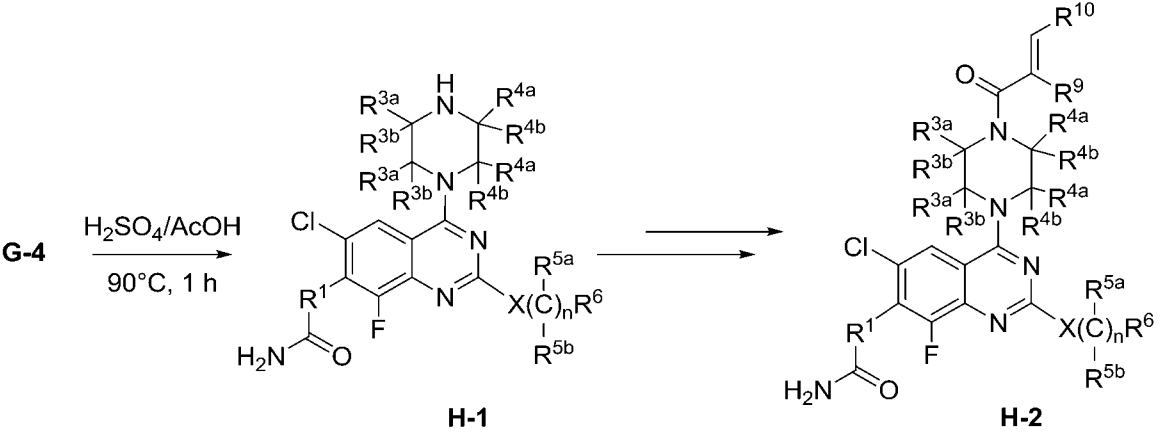
一般反應流程圖7



可根據一般反應流程圖7(「方法G」)製備結構(I)化合物之一些其他實施例(例如，化合物G-3或G-5)，其中X、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹及R¹⁰係如上文所定義。參照一般反應流程圖7，化合物G-1係根據類似於上文程序(參見例如，一般反應流程圖3之化合物C-8)之程序製得或根據此項技術中已知之方法製得。用N-碘代琥珀醯亞胺處理G-1以形成化合物G-2。隨後根據本文所述之一般程序將化合物G-2視情況轉化成結構(I)之多項實施例。或者，使用鋅介導鈀催化氰化反應條件，將化合物G-2

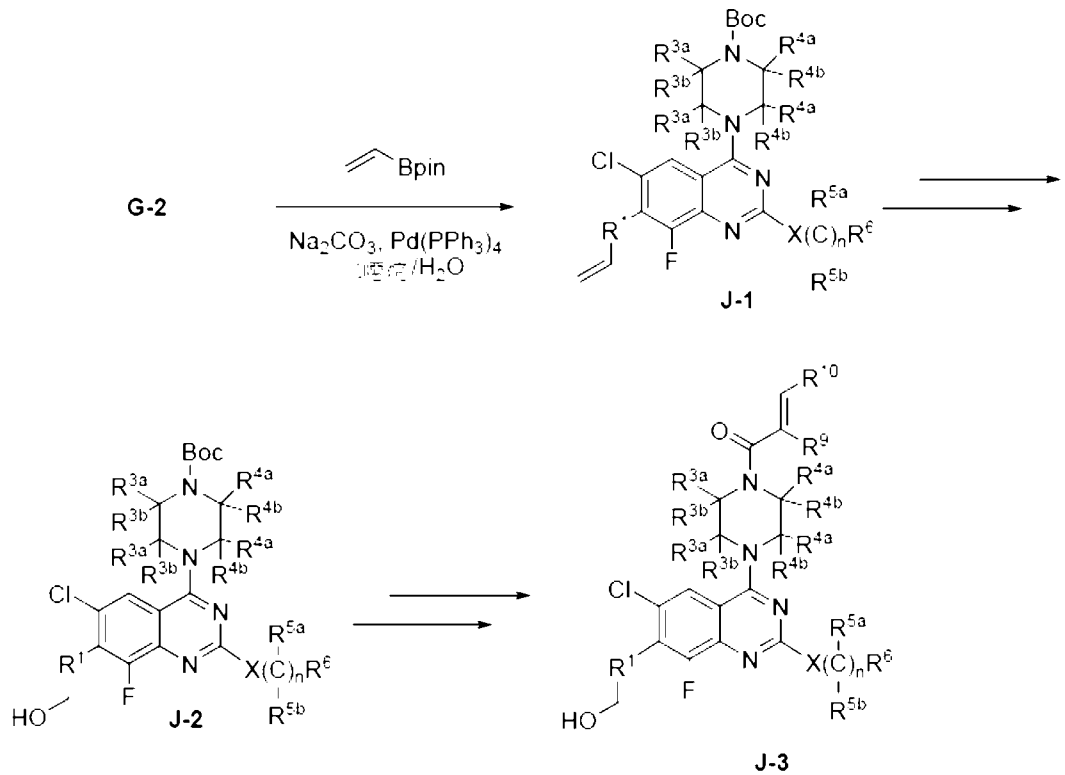
之碘官能團轉化為氰基官能團以獲得化合物G-4。氰化反應後，根據本文所述之一般程序將化合物G-4轉化成結構(I)之多項實施例。

一般反應流程圖8



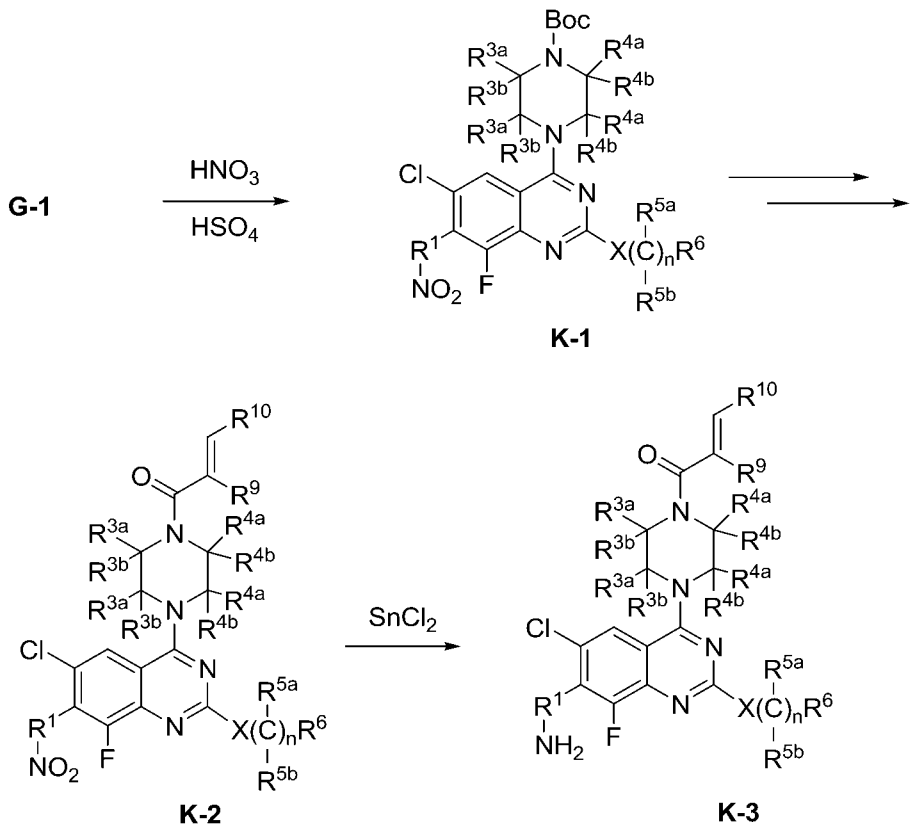
可根據一般反應流程圖8(「方法H」)製備結構(I)化合物之一些其他實施例(例如，化合物H-2)，其中X、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹及R¹⁰係如上文所定義。參照一般反應流程圖8，化合物G-4係根據類似於上文程序之程序製得或根據此項技術中已知之方法製得。用硫酸/乙酸混合物處理化合物G-4以將氰基官能團轉化成化合物H-1中所示之醯胺。隨後根據本文所述之一般程序將化合物H-1轉化成結構(I)之多項實施例。

一般反應流程圖9



可根據一般反應流程圖9(「方法J」)製備結構(I)化合物之某些其他特定實施例(例如，化合物J-3)，其中X、R¹、R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R⁶、R⁹及R¹⁰係如上文所定義。參照一般反應流程圖9，化合物G-2係根據類似於上文程序之程序製得或根據此項技術中已知之方法製得。在鈴木交叉偶合條件下使G-2與烯丙基頻哪醇根基硼偶合以獲得化合物J-1。在兩個步驟中，將烯丙基官能團氧化成醛並還原成醇官能團以獲得化合物J-2。隨後根據本文所述之一般程序將化合物J-2轉化成結構(I)之多項實施例。

一般反應流程圖10



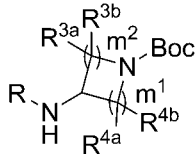
可根據一般反應流程圖10(「方法K」)製備結構(I)化合物之某些其他實施例(例如，化合物K-2及K-3)，其中X、 R^1 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^6 、 R^9 及 R^{10} 係如上文所定義。參照一般反應流程圖9，化合物G-1係根據類似於上文程序之程序製得或根據此項技術中已知之方法製得。使用硝酸/硫酸混合物將硝基官能團添加至化合物G-1獲得化合物K-1。隨後根據本文所述之一般程序將化合物K-1轉化成結構(I)之多項實施例。或者，可視情況使用氯化錫(II)將硝基官能團還原成胺官能團以獲得結構(I)之多項實施例。

一般技術者將明瞭，所有結構(I)化合物皆可根據本文所述或此項技術原本已知之方法中之一或多者製得。亦將明瞭，在一些情況中，當遵循本文所述之一般程序時，將有必要使用經不同取代之起始物質及/或保護基來達到所需化合物。亦可在合成流程圖中的多個位置添加多種取代基以製備

所需化合物。

此外，熟習此項技術者將認識到，對上文流程圖之某些修改及提供於實例中之彼等可製備結構(I)化合物之不同實施例。例如，為了便於說明，上文一般反應流程圖描繪結構(I)化合物之製備，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 分別為氟、氯及H。然而，一般技術者將明瞭，可根據本文所提供之一般方法藉由使用經不同取代之起始物質及/或使用此項技術中已知之方法添加所需取代基來製備經不同取代之結構(I)化合物。

一般技術者亦將輕易認識到，可藉由使用具有以下結構之雜環取代上文流程圖所說明之哌嗪來製備其中之 L^1 為 NR^7 之化合物：



其中，R為H、保護基或 C_1 至 C_6 烷基。

熟習此項技術者亦應瞭解，在製備本文所述之化合物的製程中，可能需要藉由合適保護基來保護中間體化合物之官能團。此等官能團包括(但不限於)羥基、胺基、巰基及羧酸。適用於羥基之保護基包括三烷基甲矽烷基或二芳基烷基甲矽烷基(例如，第三丁基二甲基甲矽烷基、第三丁基二苯基甲矽烷基或三甲基甲矽烷基)、四氫哌喃基、苄基及其類似物。適用於胺基、甲脒基及胍基之保護基包括第三丁氧基羰基、苄氧羰基及其類似物。適用於巰基之保護基包括 $-C(O)-R''$ (其中 R'' 為烷基、芳基或芳基烷基)、對甲氧基苄基、三苯甲基及其類似物。適用於羧酸之保護基包括烷基、芳基或芳基烷基酯。視情況根據熟習此項技術者已知且如本文所述之標準技術添加或移除保護基。Green, T.W.及P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999)，第三版，Wiley中詳細描述保護基之使用。如熟習此項

技術者將瞭解，保護基亦可為聚合物樹脂，如王樹脂(Wang resin)、林克樹脂(Rink resin)或2-氯三苯甲基氯樹脂。

熟習此項技術者亦應瞭解，雖然本發明化合物之此類受保護衍生物可能本身不具有藥理學活性，但其可投與哺乳動物且隨後在體內代謝而形成具有藥理學活性之本發明化合物。因此，此類衍生物可描述為「前藥」。本發明化合物之所有前藥包括在本發明之範疇內。

醫藥組合物

其他實施例係關於醫藥組合物。醫藥組合物包含前述化合物之任一者(或多者)及醫藥上可接受之載劑。在一些實施例中，醫藥組合物經調配用於經口投與。在其他實施例中，醫藥組合物經調配用於注射。在還有更多實施例中，醫藥組合物包含本文所揭示之化合物及附加治療劑(例如，抗癌劑)。下文描述此類治療劑之非限制性實例。

適合之投與途徑包括(但不限於)經口、靜脈內、直腸、氣溶膠、非經腸、眼、肺、經黏膜、經皮、陰道、耳、鼻及局部投與。另外，僅舉例而言，非經腸遞送包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射以及鞘內、直接室內、腹膜內、淋巴管內及鼻內注射。

在某些實施例中，如本文所述之化合物係以局部而非全身性方式投與，例如，經由將化合物(經常呈儲積式製劑或持續釋放調配物形式)直接注射至器官內。在特定實施例中，長效調配物係藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射進行投與。此外，在其他實施例中，藥物係以靶向藥物遞送系統(例如，呈已塗覆器官特異性抗體之脂質體形式)進行遞送。在此等實施例中，脂質體靶向器官且被器官選擇性吸收。在其他實施例中，如本文所述之化合物係以快速釋放調配物形式、延長釋放調配物形式或中

間釋放調配物形式提供。在其他實施例中，本文所述之化合物係局部投與。

本發明化合物具有寬的有效劑量範圍。例如，治療成人時，一些實施例中所用之劑量實例為每天0.01至1000 mg、0.5至100 mg、1至50 mg之劑量及每天5至40 mg之劑量。例示性劑量為每天10至30 mg。確切劑量將視以下而定：投與途徑、投與化合物之形式、待治療之個體、待治療之個體之體重及主治醫師之偏好及經驗。

在一些實施例中，本發明化合物係投與單一劑量。通常，此類投與將藉由注射(例如，靜脈內注射)進行以便快速引入藥劑。然而，適當時可使用其他途徑。亦可使用單一劑量之本發明化合物治療急性病狀。

在一些實施例中，本發明之化合物以多次劑量投與。在一些實施例中，每天給藥約一次、兩次、三次、四次、五次、六次或多於六次。在其他實施例中，給藥為約一月一次、每兩週一次、一週一次或每隔一天一次。在另一實施例中，本發明化合物與另一藥劑一起投與，每天約一次至每天約6次。在另一實施例中，本發明化合物與藥劑之投與持續少於約7天。在又一實施例中，投與持續超過約6天、10天、14天、28天、兩個月、六個月或一年。在一些情況下，只要需要，就達成且維持連續給藥。

只要需要，就可繼續投與本發明化合物。在一些實施例中，本發明化合物投與超過1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些實施例中，本發明化合物投與少於28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些實施例中，本發明化合物在持續的基礎上進行長期投與，例如，用於治療慢性效應。

在一些實施例中，本發明化合物係依劑量投與。此項技術中已知由於個體間在化合物藥物動力學上的變化性，因此最佳療法需要給藥方案之個性化。可根據本發明藉由常規實驗發現本發明化合物之給藥。

在一些實施例中，本文所述之化合物調配成醫藥組合物。在特定實施例中，醫藥組合物係以習知方式使用一或多種生理上可接受之載劑調配，該等載劑包括促進活性化合物加工成醫藥上可使用之製劑的賦形劑及助劑。合適調配物視所選投與途徑而定。任何醫藥上可接受之技術、載劑及賦形劑皆適用於調配本文所述之醫藥組合物：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；Lieberman, H.A. 及Lachman, L.，編，Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980；及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems，第七版(Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

本文提供醫藥組合物，其包括結構(I)化合物及醫藥上可接受之稀釋劑、賦形劑或載劑。在某些實施例中，所述化合物係呈醫藥組合物(其中結構(I)化合物與其他活性成分混合)，呈以組合療法投與。本文涵蓋下文組合療法部分及整篇本發明中所闡述之活性物的所有組合。在特定實施例中，醫藥組合物包含一或多種結構(I)化合物。

如本文所用，醫藥組合物係指結構(I)化合物與其他化學組分(諸如載劑、穩定劑、稀釋劑、分散劑、懸浮劑、增稠劑及/或賦形劑)之混合物。在某些實施例中，醫藥組合物促進化合物投與至生物體。在一些實施例中，為了實施本文提供之治療或使用方法，將治療有效量之本文所提供之結構(I)化合物以醫藥組合物形式投與患有待治療之疾病、病症或醫學病狀的哺乳動物。在特定實施例中，哺乳動物為人類。在某些實施例中，治療有效量視以下而變：疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、所用化合

物之效力及其他因素。本文所述化合物係單獨使用或與作為混合物之組分的一或多種治療劑組合。

在一個實施例中，將一或多種結構(I)化合物在水溶液中調配。在特定實施例中，水溶液係選自(僅舉例而言)生理上相容性緩衝液，諸如漢克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液。在其他實施例中，一或多種結構(I)化合物經調配用於經黏膜投與。在特定實施例中，經黏膜調配物包括適於待滲透障壁的滲透劑。在還有其他實施例(其中本文所述之化合物經調配用於其他非經腸注射劑)中，適當調配物包括水溶液或非水溶液。在特定實施例中，此類溶液包括生理上相容性緩衝液及/或賦形劑。

在另一實施例中，本文所述之化合物經調配用於經口投與。本文所述之化合物係藉由將活性化合物與(例如)醫藥上可接受之載劑或賦形劑組合來調配。在各種實施例中，本文所述之化合物調配成口服劑型，其包括(僅舉例而言)錠劑、粉劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、酏劑、漿液、懸浮液及其類似物。

在某些實施例中，用於口服使用之醫藥製劑藉由將一或多種固體賦形劑與本文所述之化合物之一或多者混合，視情況研磨所得混合物，且必要時在添加適合助劑之後，加工顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得。特定言之，適合賦形劑為填充劑，諸如糖(包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇)；纖維素製劑，諸如：(例如)玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、微晶纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉；或其他賦形劑，諸如：聚乙烯吡咯啉酮(PVP或聚維酮(povidone))或磷酸鈣。在特定實施例中，視情況添加崩解劑。崩解劑包

括(僅舉例而言)經交聯之交聯羧甲纖維素鈉、聚乙烯吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

在一個實施例中，劑型(諸如糖衣藥丸核心及錠劑)具有一或多層適合包衣。在特定實施例中，使用濃縮糖溶液塗覆劑型。糖溶液視情況含有附加組分，諸如(僅舉例而言)阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯啉酮、聚羧乙烯凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及合適的有機溶劑或溶劑混合物。出於識別目的，亦視情況將染料及/或顏料添加至塗料中。另外，視情況使用染料及/或顏料來表徵不同組合之活性化合物劑量。

在某些實施例中，將治療有效量之本文所述之至少一種化合物調配成其他口服劑型。口服劑型包括由明膠製成的推入配合膠囊，以及由明膠及塑化劑(諸如甘油或山梨糖醇)製成的軟密封膠囊。在特定實施例中，推入配合膠囊含有活性成分與一或多種填充劑的混合物。填充劑包括(僅舉例而言)乳糖、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及視情況可選之穩定劑。在其他實施例中，軟膠囊含有一或多種溶解或懸浮於合適液體中的活性化合物。合適液體包括(僅舉例而言)一或多種脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。另外，視情況添加穩定劑。

在其他實施例中，治療有效量之至少一種本文所述之化合物經調配用於頰內或舌下投與。適用於頰內或舌下投與之調配物包括(僅舉例而言)錠劑、口含錠或凝膠。在還有其他實施例中，本文所述之化合物經調配用於經腸注射，包括適用於團式注射或連續輸注之調配物。在特定實施例中，用於注射的調配物係呈單位劑型(例如安瓿)或以多劑量容器存在。視情況添加防腐劑至注射調配物中。在其他實施例中，醫藥組合物係以適於非經腸注射之形式進行調配，如含於油性或水性媒劑中之無菌懸浮液、溶液或

乳液。非經腸注射調配物視情況含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。在特定實施例中，用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物的水溶液。在其他實施例中，活性化合物(例如，結構(I)化合物)之懸浮液適當時製備成油性注射懸浮液。適於本文所述醫藥組合物中使用之親脂性溶劑或媒劑包括(僅舉例而言)脂肪油(諸如芝麻油)、或合成脂肪酸酯(諸如油酸乙酯或甘油三酯)或脂質體。在某些特定實施例中，水性注射懸浮液含有使懸浮液之黏度提高的物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或右旋糖。視情況地，懸浮液含有提高化合物之溶解度以允許製備高度濃縮之溶液的合適穩定劑或作用劑。或者，在其他實施例中，活性成分係呈粉末形式用於在使用之前與適合媒劑(例如無菌無熱原質水)複水。

在其他實施例中，局部投與結構(I)化合物。將本文所述之化合物調配成多種可局部投與之組合物，諸如溶液、懸浮液、洗劑、凝膠、糊劑、藥棒、香膏、乳膏或軟膏。此類醫藥組合物視情況含有增溶劑、穩定劑、張力增強劑、緩衝劑及防腐劑。

在其他實施例中，結構(I)化合物經調配用於經皮投與。在特定實施例中，經皮調配物使用經皮遞送裝置及經皮遞送貼片且可為親脂性乳液或經緩衝之水溶液，可溶解及/或分散於聚合物或黏著劑中。在各種實施例中，構建此類貼片用於連續、脈衝式或按需遞送醫藥劑。在其他實施例中，結構(I)化合物之經皮遞送係藉由離子導入貼片及其類似物來完成。在某些實施例中，經皮貼片提供結構(I)化合物之受控遞送。在特定實施例中，吸收速率係藉由使用速率控制膜或藉由將化合物截留於聚合物基質或凝膠內來減緩。在替代實施例中，使用吸收增強劑來增強吸收。吸收增強劑或載劑包括有助於通過皮膚之通道的可吸收之醫藥上可接受之溶劑。例如，在一

實施例中，經皮裝置呈繃帶形式，其包含襯底構件、含有化合物及視情況可選之載劑的儲液器、視情況可選之用於在延長時間段內以受控及預定速率將化合物遞送至宿主皮膚的速率控制障壁、及用於將裝置固定於皮膚之構件。

在其他實施例中，結構(I)化合物經調配用於藉由吸入投與。適於藉由吸入投與的各種形式包括(但不限於)氣溶膠、噴霧劑或粉劑。化合物之醫藥組合物方便地以自加壓包或噴霧器呈遞之氣溶膠噴霧劑形式遞送，其中使用適合推進劑(例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合適氣體)。在特定實施例中，加壓氣溶膠之單位劑量係藉由提供遞送計量量之閥來確定。在某些實施例中，用於吸入器或吹入器之諸如(僅舉例而言)明膠之膠囊及藥筒經調配含有化合物與合適粉末基質(諸如乳糖或澱粉)之粉末混合物。

在還有其他實施例中，結構(I)化合物調配成直腸組合物，諸如灌腸劑、直腸凝膠、直腸發泡體、直腸氣溶膠、栓劑、膠凍栓劑或保留灌腸劑，其含有習知栓劑基質(諸如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(諸如聚乙烯吡咯啉酮、PEG及其類似物)。在組合物之栓劑形式中，首先熔融視情況與可可脂組合之低熔點蠟，諸如(但不限於)脂肪酸甘油酯。

在某些實施例中，醫藥組合物係以任何習知方式使用一或多種生理上可接受之載劑進行調配，該等載劑包括促進活性化合物加工成醫藥上可使用之製劑的賦形劑及助劑。合適調配物視所選投與途徑而定。視情況使用適合的任何醫藥上可接受之技術、載劑及賦形劑。包含結構(I)化合物的醫藥組合物係以習知方式製備，諸如(僅舉例而言)藉由習知混合、溶解、造粒、糖衣藥丸製法、水磨、乳化、囊封、截留或壓製製程。

醫藥組合物包含至少一種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑及至少一種在本文中描述為活性成分的結構(I)化合物。活性成分係呈游離酸或游離鹼形式或呈醫藥上可接受之鹽形式。另外，本文所述之方法及醫藥組合物包括使用N-氧化物、結晶形式(亦稱為多晶型物)以及具有相同類型活性之此等化合物的活性代謝產物。本文所述之化合物之所有互變異構體均包括於本文所呈現之化合物範疇內。另外，本文所述之化合物涵蓋與醫藥上可接受之溶劑(諸如水、乙醇及其類似物)所形成的非溶劑化以及溶劑化形式。本文中所呈現之化合物之溶劑化形式亦視為本文中所揭示者。另外，醫藥組合物視情況包含其他醫學或醫藥劑、載劑、佐劑，諸如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、促溶劑、用於調節滲透壓的鹽、緩衝劑及/或治療上有價值的其他物質。

製備包含本文所述之化合物之組合物的方法包括調配化合物與一或多種醫藥上可接受之惰性賦形劑或載劑以形成固體、半固體或液體。固體組合物包括(但不限於)粉劑、錠劑、分散性顆粒劑、膠囊、扁囊劑及栓劑。液體組合物包括化合物溶解於其中之溶液、包含化合物之乳液或含有包含如本文所揭示之化合物的脂質體、微胞或奈米粒子之溶液。半固體組合物包括(但不限於)凝膠、懸浮液及乳膏。本文所述之醫藥組合物之形式包括液體溶液或懸浮液、適於在使用前溶於或懸浮於液體中之固體形式、或乳液。此等組合物亦視情況含有少量無毒助劑物質，諸如濕潤劑或乳化劑、pH緩衝劑等。

在一些實施例中，包含至少一種結構(I)化合物之醫藥組合物示例性地採取液體形式，其中藥劑存在於溶液、懸浮液或兩者中。通常，當投與呈溶液或懸浮液形式之組合物時，藥劑之第一部分以溶液形式存在，且藥劑

之第二部分以微粒形式、以懸浮液存在於液體基質中。在一些實施例中，液體組合物包括凝膠調配物。在其他實施例中，液體組合物係水性的。

在某些實施例中，適用的水性懸浮液含有一或多種聚合物作為懸浮劑。適用聚合物包括水溶性聚合物，諸如纖維素聚合物(例如羥丙基甲基纖維素)及非水溶性聚合物(諸如交聯含羧基聚合物)。本文所述之某些醫藥組合物包含黏膜黏著性聚合物，其選自例如羧甲基纖維素、卡波姆(carbomer)(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯醯胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸鈉及右旋糖。

適用的醫藥組合物視情況亦包含增溶劑以有助於結構(I)化合物之溶解性。術語「增溶劑」一般包括導致藥劑之微胞溶液或真溶液形成之藥劑。某些可接受之非離子界面活性劑(例如，聚山梨醇酯80)適用作增溶劑，如眼科上可接受之二醇、聚二醇(例如聚乙二醇400)及二醇醚。

此外，適用的醫藥組合物視情況包含一或多種pH調節劑或緩衝劑，包括酸，諸如乙酸、硼酸、檸檬酸、乳酸、磷酸及鹽酸；鹼，諸如氫氧化鈉、磷酸鈉、硼酸鈉、檸檬酸鈉、乙酸鈉、乳酸鈉及參羥基甲胺基甲烷；及緩衝劑，諸如檸檬酸鹽/右旋糖、碳酸氫鈉及氯化銨。此類酸、鹼及緩衝劑以維持組合物之pH在可接受範圍內所需之量包括在內。

另外，適用組合物視情況亦包括一或多種使得組合物之滲透壓度在可接受範圍內所需之量的鹽。此類鹽包括彼等具有鈉、鉀或銨陽離子及氯離子、檸檬酸根、抗壞血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫代硫酸根或亞硫酸氫根陰離子者；適合鹽包括氯化鈉、氯化鉀、硫代硫酸鈉、亞硫酸氫鈉及硫酸銨。

其他適用的醫藥組合物視情況包含一或多種防腐劑以抑制微生物活

性。適合防腐劑包括含汞物質，諸如硝酸苯汞(merfen)及硫柳汞(thiomersal)；穩定化二氧化氯；及四級銨化合物，諸如氯化苄二甲胺(benzalkonium chloride)、十六烷基三甲基溴化銨及氯化十六烷基吡啶。

還有其他適用組合物包含一或多種界面活性劑以增強物理穩定性或用於其他目的。適合之非離子界面活性劑包括聚氧伸乙基脂肪酸甘油酯及植物油，例如聚氧伸乙基(60)氫化蓖麻油；及聚氧伸乙基烷基醚及烷基苯基醚，例如辛苯聚醇(octoxynol)10、辛苯聚醇40。

其他適用組合物必要時包含一或多種抗氧化劑以增強化學穩定性。合適抗氧化劑包括(僅舉例而言)抗壞血酸及偏亞硫酸氫鈉。

在某些實施例中，水性懸浮液組合物封裝於不可再封閉之單次劑量容器中。或者，使用多劑量可再封閉容器，在此情況下，組合物通常包含防腐劑。

在替代實施例中，使用供疏水性醫藥化合物用的其他遞送系統。脂質體及乳液為本文中適用之遞送媒劑或載劑之實例。在某些實施例中，亦使用有機溶劑，諸如N-甲基吡咯啉酮。在其他實施例中，使用持續釋放型系統，諸如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質遞送本文所述化合物。各種持續釋放性材料在本文中為適用的。在一些實施例中，持續釋放性膠囊釋放化合物持續幾週多至逾100天。視治療試劑之化學性質及生物學穩定性而定，採用其他策略使蛋白質穩定化。

在某些實施例中，本文所述之調配物包含一或多種抗氧化劑、金屬螯合劑、含硫醇化合物及/或其他通用穩定劑。此類穩定劑之實例包括(但不限於)：(a)約0.5%至約2% w/v甘油；(b)約0.1%至約1% w/v甲硫胺酸；(c)約0.1%至約2% w/v單硫代甘油；(d)約1 mM至約10 mM EDTA；(e)約0.01%

至約2% w/v抗壞血酸；(f)0.003%至約0.02% w/v聚山梨醇酯80；(g)0.001%至約0.05% w/v聚山梨醇酯20；(h)精胺酸；(i)肝素；(j)硫酸葡聚糖；(k)環糊精；(l)戊聚糖聚硫酸鹽及其他類肝素；(m)二價陽離子，諸如鎂及鋅；或(n)其組合。

在一些實施例中，本發明醫藥組合物中所提供之一或多種化合物的濃度小於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。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之濃度大於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。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之濃度係在以下範圍內：約0.0001%至約50%、約0.001%至約40%、約0.01%至約30%、約0.02%至約29%、約0.03%至約28%、約0.04%至約27%、約0.05%至約26%、約0.06%至約25%、約0.07%至約24%、約0.08%至約23%、約0.09%至約22%、約0.1%至約21%、約0.2%至約20%、約0.3%至約19%、約0.4%至約18%、約0.5%至約17%、約0.6%至約16%、約0.7%至約15%、約0.8%至約14%、約0.9%至約12%、約1%至約10% w/w、w/v或v/v。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之濃度係在以下範圍內：約0.001%至約10%、約0.01%至約5%、約0.02%至約4.5%、約0.03%至約4%、約0.04%至約3.5%、約0.05%至約3%、約0.06%至約2.5%、約0.07%至約2%、約0.08%至約1.5%、約0.09%至約1%、約0.1%至約0.9% w/w、w/v或v/v。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量等於或小於10 g、9.5 g、9.0 g、8.5 g、8.0 g、7.5 g、7.0 g、6.5 g、6.0 g、5.5 g、5.0 g、4.5 g、4.0 g、3.5 g、3.0 g、2.5 g、2.0 g、1.5 g、1.0 g、0.95 g、0.9 g、0.85 g、0.8 g、0.75 g、0.7 g、0.65 g、0.6 g、0.55 g、0.5 g、0.45 g、0.4 g、0.35 g、0.3 g、0.25 g、0.2 g、0.15 g、0.1 g、0.09 g、0.08 g、0.07 g、0.06 g、0.05 g、0.04 g、0.03 g、0.02 g、0.01 g、0.009 g、0.008 g、0.007 g、0.006 g、0.005 g、0.004 g、0.003 g、0.002 g、0.001 g、0.0009 g、0.0008 g、0.0007 g、0.0006 g、0.0005 g、0.0004 g、0.0003 g、0.0002 g或0.0001 g。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量大於0.0001 g、0.0002 g、0.0003 g、0.0004 g、0.0005 g、0.0006 g、0.0007 g、0.0008 g、0.0009 g、0.001 g、0.0015 g、0.002 g、0.0025 g、0.003 g、0.0035 g、0.004 g、0.0045 g、0.005 g、0.0055 g、0.006 g、0.0065 g、0.007 g、0.0075 g、0.008 g、0.0085 g、0.009 g、0.0095 g、0.01 g、0.015 g、0.02 g、0.025 g、0.03 g、0.035 g、0.04 g、0.045 g、0.05 g、0.055 g、0.06 g、0.065 g、0.07 g、0.075 g、0.08 g、0.085 g、0.09 g、0.095 g、0.1 g、0.15 g、0.2 g、0.25 g、0.3 g、0.35 g、0.4 g、0.45 g、0.5 g、0.55 g、0.6 g、0.65 g、0.7 g、0.75 g、0.8 g、0.85 g、0.9 g、0.95 g、1 g、1.5 g、2 g、2.5 g、3 g、3.5 g、4 g、4.5 g、5 g、5.5 g、6 g、6.5 g、7 g、7.5 g、8 g、8.5 g、9 g、9.5 g或10 g。

在一些實施例中，一或多種本發明化合物之量係在0.0001至10 g、0.0005至9 g、0.001至8 g、0.005至7 g、0.01至6 g、0.05至5 g、0.1至4 g、0.5至4 g或1至3 g範圍內。

套組/製品

對於在本文所述之治療應用中使用而言，亦提供套組及製品。在一些實施例中，此類套組包含載劑、封裝或經分隔以接收一或多個容器(諸如小瓶、導管及其類似物)的容器，各容器包含待於本文所述方法中使用之各別元件之一。適合容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器及試管。該等容器係由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。

本文所提供之製品含有封裝材料。用於封裝醫藥產品的封裝材料包括彼等於(例如)美國專利第5,323,907號、第5,052,558號及第5,033,252號中所發現者。醫藥封裝材料之實例包括(但不限於)泡殼包裝、瓶子、管、吸

入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器及適於所選調配物及預期投與及治療模式的任何封裝材料。例如，容器包括一或多種本文所述之化合物，其視情況呈組合物或與本文所揭示之另一藥劑組合。容器視情況具有無菌接取口(例如，容器為靜脈內溶液袋或具有可藉由皮下注射針頭刺穿之塞子之小瓶)。此類套組視情況包含化合物及與其在本文所述方法中之使用相關之識別性說明或標籤或說明書。

例如，套組通常包括一或多個其他容器，其各自具有就商業及使用者觀點而言使用本文所述化合物所需之多種材料(諸如試劑，視情況呈濃縮形式，及/或裝置)中之一或多者。此類材料之非限制性實例包括(但不限於)緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器；載劑、封裝、容器、小瓶及/或管之列出內容物之標籤及/或使用說明書，及具有使用說明之包裝插頁。通常亦將包括一組說明書。標籤視情況位於容器上或與容器關聯。例如，當形成標籤之字母、數字或其他字符附著、成型或蝕刻於容器本身中時，標籤位於容器上；當標籤存在於亦裝有容器之接收器或運載器內時，標籤與容器關聯，例如呈包裝插頁形式。另外，標籤用於指示內容物用於特定治療應用。另外，標籤指示內容物使用說明，諸如本文所述之方法。在某些實施例中，醫藥組合物係以藥包或分配器裝置呈遞，其含有一或多個包含本文所提供之化合物的單位劑型。例如，藥包含有金屬或塑膠箔，諸如泡殼包裝。或者，藥包或分配器裝置附有投與說明書。或者，藥包或分配器附有與容器關聯之通知，其呈由管制醫藥品之製造、使用或銷售之政府機構指定的形式，該通知反映該機構批准該藥物形式用於人類或獸醫學投與。此類通知(例如)為經美國食品及藥物管理局核准用於處方藥物的標籤，或核准之藥品插頁。在一些實施例中，製備含有本文所提供之化合物於相容

醫藥載劑中調配之組合物，放置於適當容器中，並針對所指定病狀的治療加以標記。

方法

本發明實施例提供一種抑制RAS介導之細胞信號傳遞之方法，其包括使細胞與有效量之一或多種本文所揭示之化合物接觸。可藉由多種此項技術中已知之方法評估及證實對RAS介導之信號轉導之抑制。非限制性實例包括以下徵兆：(a) RAS之GTP酶活性降低；(b) GTP結合親和力降低或GDP結合親和力升高；(c) GTP之解離速率(K_{off})升高或GDP之解離速率降低；(d) RAS路徑中下游分子信號轉導水平降低，諸如pMEK水平降低；及/或(e) RAS複合物與下游信號分子(包括但不限於Raf)之間之結合降低。可使用套組及市售化驗測定上文之一或多者。

實施例亦提供使用本發明化合物或醫藥組合物以治療疾病病狀之方法，該疾病病狀包括(但不限於)與G12C KRAS、HRAS或NRAS突變，G12C HRAS突變及/或G12C NRAS突變有牽連之病狀(例如，癌症)。

在一些實施例中，提供一種用於治療癌症之方法，該方法包括將有效量之任何前述含有結構(I)化合物之醫藥組合物投與至對此有需要的個體。在一些實施例中，癌症係由KRAS、HRAS或NRAS G12C突變所介導。在其他實施例中，癌症為胰臟癌、結腸癌、MYH相關聯息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

在一些實施例中，本發明提供為有此需要之個體治療病症的方法，其中該方法包括判定該個體是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變及若判定該個體具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，則隨後將治療有效量之至少一種結構(I)化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、互變異構體、

溶劑合物、水合物或衍生物投與至該個體。

所揭示化合物強力抑制固著非依賴性細胞生長且因此具有抑制腫瘤轉移的潛能。因此，在另一實施例中，本發明提供用於抑制腫瘤轉移之方法，該方法包括將有效量之含有本文所揭示之任何化合物之醫藥組合物及醫藥上可接受之載劑投與有此需要的個體。

血液惡性病(例如，影響血液、骨髓及/或淋巴結之癌症)中亦識別到KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。因此，某些實施例係關於投與所揭示化合物(例如，呈醫藥組合物之形式)給需要治療血液惡性病之患者。此類惡性病包括(但不限於)白血病及淋巴瘤。例如，本發明化合物可用於治療疾病，諸如急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性單核球性白血病(AMoL)及/或其他白血病。在其他實施例中，該等化合物適用於治療淋巴瘤，諸如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤之所有亞型。

可藉由評估編碼KRAS、HRAS或NRAS蛋白質之核苷酸序列、藉由評估KRAS、HRAS或NRAS蛋白質之胺基酸序列或藉由評估推定KRAS、HRAS或NRAS突變型蛋白質之特徵來判定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變。此項技術中已知野生型人類KRAS、HRAS或NRAS之序列(例如，寄存編號NP203524)。

偵測KRAS、HRAS或NRAS核苷酸序列中之突變的方法已為熟習此項技術者所知。此等方法包括(但不限於)聚合酶鏈反應-限制性片段長度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶鏈反應-單股構形多形性(PCR-SSCP)分析、即時PCR分析、PCR測序、突變型對偶基因特異性PCR擴增(MASA)分析、直

接測序、引物延伸反應、電泳、寡核苷酸接合分析、雜交分析、塔克曼分析(TaqMan assay)、SNP基因分型分析、高解析度解鏈分析及微陣列分析。在一些實施例中，藉由即時PCR評價樣品中的G12C KRAS、HRAS或NRAS突變。在即時PCR中，使用特異性針對KRAS、HRAS或NRAS G12C突變的螢光探針。當存在突變時，探針與其結合並偵測到螢光。在一些實施例中，使用KRAS、HRAS或NRAS基因之特定區域(例如，外顯子2及/或外顯子3)之直接測序方法，識別KRAS、HRAS或NRAS G12C突變。此技術將識別所測序區域中之所有可能突變。

偵測KRAS、HRAS或NRAS蛋白質中之突變之方法已為熟習此項技術者所知。此等方法包括(但不限於)使用特異性針對突變型蛋白質的結合劑(例如，抗體)、蛋白質電泳及西方墨點法、及直接肽測序法，來偵測KRAS、HRAS或NRAS突變體。

判定腫瘤或癌症是否包含G12C KRAS、HRAS或NRAS突變的方法可使用多種樣品。在一些實施例中，樣品獲自患有腫瘤或癌症的個體。在一些實施例中，樣品獲自患有癌症或腫瘤的個體。在一些實施例中，樣品為新鮮的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為冷凍的腫瘤/癌症樣品。在一些實施例中，樣品為經福馬林固定、經石蠟包埋的樣品。在一些實施例中，將樣品處理為細胞溶胞物。在一些實施例中，將樣品處理為DNA或RNA。

本發明實施例亦係關於一種治療哺乳動物之過度增生性病症的方法，其包括將治療有效量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物投與該哺乳動物。在一些實施例中，該方法係關於諸如以下之癌症之治療：急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童

期腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如，淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型性畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、類癌瘤、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病變、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤(ewing sarcoma)、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養層腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、轉移性鱗狀頸癌伴隱性原發中線道癌、口癌多發性內分泌贅瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕁樣肉芽腫病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌(merkel cell carcinoma)、惡性間皮瘤、惡性骨纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁竇癌症、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌症、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、鼻旁竇及鼻腔癌症、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃(stomach/gastric)癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、

睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童期異常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導性癌症。在一些實施例中，該方法係關於治療非癌性過度增生性病徵，諸如皮膚之良性增生(例如，牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如，良性前列腺肥大(BPH))。

在某些特定實施例中，本發明係關於治療肺癌的方法，該等方法包括將有效量之任何上述化合物(或含有相同化合物之醫藥組合物)投與有此需要的個體。在某些實施例中，肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)，例如腺癌、鱗狀細胞肺癌或大細胞肺癌。在其他實施例中，肺癌為小細胞肺癌。可用所揭示之化合物治療的其他肺癌包括(但不限於)腺腫瘤、類癌瘤及未分化癌瘤。

可根據本發明方法，使用本發明化合物(或該等化合物之醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物)來治療之個體包括(例如)經診斷患有以下之個體：急性骨髓性白血病、青少年癌症、兒童期腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症(例如淋巴瘤及卡波西氏肉瘤)、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型性畸胎樣、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌、腦幹膠質瘤、腦腫瘤、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特淋巴瘤、類癌瘤、胚胎腫瘤、生殖細胞腫瘤、原發性淋巴瘤、子宮頸癌、兒童期癌症、脊索瘤、心臟腫瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病徵、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、肝外導管原位癌(DCIS)、胚胎腫瘤、CNS癌症、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神經胚細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌、骨纖維組織細胞瘤、膽囊癌、胃癌、胃腸類癌瘤、胃

腸基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、妊娠期滋養層腫瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、心臟癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、腎癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小葉原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、轉移性鱗狀頸癌伴隱性原發中線道癌、口癌多發性內分泌贅瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕁樣肉芽腫病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性贅瘤、多發性骨髓瘤、梅克爾細胞癌、惡性間皮瘤、惡性骨纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀瘤症、副神經節瘤、鼻旁竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉瘤、T細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管之移行細胞癌、滋養層腫瘤、兒童期異常癌症、尿道癌、子宮肉瘤、陰道癌、外陰癌或病毒誘導性癌症。在一些實施例中，根據本發明之方法治療的個體包括經診斷患有非癌性過度增生性病變的個體，諸如皮膚之良性增生(例如，牛皮癬)、再狹窄或前列腺(例如，良性前列腺肥大(BPH))。

本發明實施例進一步提供藉由使蛋白質與有效量之本發明化合物接觸來調節G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質活性的方法。調節可為抑制或活化蛋白質活性。在一些實施例中，本發明提供藉由使G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質與有效量之本發明化合物在溶液中接觸來抑制蛋白質活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由接觸表現受關

注之蛋白質之細胞、組織、器官來抑制G12C突變型KRAS、HRAS或NRAS蛋白質活性的方法。在一些實施例中，本發明提供抑制個體(包括(但不限於)啮齒動物及哺乳動物(例如人類))中之蛋白質活性的方法，其係藉由將有效量之本發明化合物投與該個體達成。在一些實施例中，調節百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些實施例中，抑制百分比超過25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

在一些實施例中，本發明提供藉由使細胞與足以抑制該細胞中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸來抑制該細胞中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使組織與足以抑制該組織中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸來抑制該組織中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使生物體與足以抑制該生物體中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸來抑制該生物體中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使動物與足以抑制該動物中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸來抑制該動物中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使哺乳動物與足以抑制該哺乳動物中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸來抑制該哺乳動物中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在一些實施例中，本發明提供藉由使人類與足以抑制該人類中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性之量的本發明化合物接觸來抑制該人類中之KRAS、HRAS或NRAS G12C活性的方法。在其他實施例中，本發明提供治療需要此類治療之個體之由KRAS、HRAS或NRAS G12C活性介導

之疾病的方法。

其他實施例提供組合治療之方法，其中組合使用已知可調節其他路徑、或相同路徑之其他組分、或甚至重疊目標酶組之藥劑與本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物或衍生物。在一態樣中，此類治療包括(但不限於)將一或多種本發明化合物與化療劑、治療抗體及放射治療組合以提供協同或加成治療效果。

目前，此項技術中已知許多化療劑且其等可與本發明化合物組合使用。在一些實施例中，化療劑係選自由以下組成之群：有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝物、嵌入型抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酵素、拓撲異構酶抑制劑、生物反應調節劑、抗激素、血管生成抑制劑及抗雄激素。

非限制性實例為化療劑、細胞毒性劑及非肽小分子，諸如Gleevec®(甲磺酸伊馬替尼)、Velcade®(硼替佐米)、Casodex(比卡魯胺)、Iressa®(吉非替尼)及阿黴素(Adriamycin)，以及大量化療劑。化療劑之非限制性實例包括烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺(CYTOXANTM)；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基三聚氰胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基密胺；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、氯氮芥(chlornaphazine)、膽磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、二氯甲二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥、芬司特瑞(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲洛磷胺

(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C、卡奇黴素(calicheamicin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、Casodex™、色黴素(chromomycins)、放線菌素D、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-硫醇嘌呤、硫米嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone

propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、辜內酯(testolactone)；抗腎上腺，諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolic acid)；乙醯葡萄糖(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；依洛尼塞(elfomithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；羥脲(hydroxyurea)；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；丙脒脒(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；蛋氨酸芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK.RTM.；雷佐生(razoxane)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷(taxanes)，例如太平洋紫杉醇(TAXOLTM, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)及多西他賽(TAXOTERETM, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；視黃酸(retinoic acid)；埃斯波黴素(esperamicins)；卡培他濱(capecitabine)；及上述任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。作為合適的化療細胞調節劑，亦包括用來調節或抑制

激素對腫瘤之作用的抗激素藥劑，諸如抗雌激素，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex™)、雷諾昔酚(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY 117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(法樂通(Fareston))；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；苯丁酸氮芥；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；硫醇嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺；絲裂黴素C；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞賓(vinorelbine)；溫諾平(navelbine)；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊甙(teniposide)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；喜樹鹼-11(CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)。需要時，本發明化合物或醫藥組合物可與常見處方抗癌藥物組合使用，該等藥物諸如 Herceptin®、Avastin®、Erbix®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、AVICINE、阿巴伏單抗(Abagovomab)、吡啶甲醯胺(Acridine carboxamide)、阿達木單抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、艾法雷啉(Alpharadin)、阿昔迪布(Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醯硫半卡巴脲(3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone)、胺蔡非特(Amonafide)、蒽醌、抗CD22免疫毒素、抗贅生劑、抗致瘤草本植物、阿帕茲酮(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、硫唑嘌呤、貝洛替康

(Belotecan)、苯達莫司汀(Bendamustine)、BIBW 2992、比立考達(Biricodar)、布洛利辛(Brostallicin)、苔蘚蟲素(Bryostatin)、丁硫胺酸磺醯亞胺(Buthionine sulfoximine)、CBV(化療)、花萼海綿誘癌素(Calyculin)、細胞週期非特異性抗腫瘤劑、二氯乙酸、迪斯德莫來(Discodermolide)、依沙黴素(Elsamitrucin)、依諾他濱(Enocitabine)、埃坡黴素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依維莫司(Everolimus)、依喜替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、氟魯吉喏(Ferruginol)、佛羅得辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化學療法、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吡啶并咪唑、伊洛福芬(Irofulven)、拉尼喹達(Laniquidar)、拉洛他賽(Larotaxel)、來那度胺(Lenalidomide)、硫蒽酮(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、馬磷醯胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘氧啉(Nafoxidine)、奈達鉑(Nedaplatin)、奧拉帕尼(Olaparib)、奧他賽(Ortaxel)、PAC-1、木瓜、匹蒽醌(Pixantrone)、蛋白酶體抑制劑、蝴蝶黴素(Rebeccamycin)、雷西莫特(Resiquimod)、盧比替康(Rubitecan)、SN-38、鹽孢菌素A(Salinosporamide A)、沙帕他濱(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦馬豆素(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔利奎達(Tariquidar)、喃氟啉-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、特莫多(Temodar)、替司他賽(Tesetaxel)、四硝酸三鉑(Triplatin tetranitrate)、參(2-氯乙基)胺、曲沙他濱(Troxacitabine)、烏拉莫司汀(Uramustine)、瓦迪美占(Vadimezan)、長春氟寧(Vinflunine)、ZD6126或唑蘇達(Zosuquidar)。

本發明進一步關於一種組合使用本文所提供之化合物或醫藥組合物與放射療法來抑制哺乳動物之異常細胞生長或治療其過度增生性病征的方

法。此項技術中已知投與放射療法之技術，且此等技術可用於本文所述之組合療法。可如本文所述確定以此組合療法中本發明化合物之投與。

放射療法可經由若干方法之一或方法之組合進行投與，該等方法包括(但不限於)外射束療法、內放射療法、植入物放射、立體定向放射外科手術、全身性放射療法、放射療法及永久或暫時間質性近接療法。如本文所用，術語「近接療法」係指藉由在或靠近腫瘤或其他增生性組織疾病部位插入體內之空間圍束放射性物質所遞送的放射療法。該術語意欲包括(但不限於)暴露於放射性同位素(例如，At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32，及Lu之放射性同位素)。適用作本發明細胞調節劑之放射源包括固體與液體。作為非限制性實例，放射源可為放射性核素，諸如I-125、I-131、Yb-169、作為固體源之Ir-192、作為固體源之I-125，或發射光子、 β 粒子、 γ 放射線或其他治療射線之其他放射性核素。放射性物質亦可為由放射性核素之任何溶液(例如I-125或I-131之溶液)製得之流體，或放射性流體可使用含有小粒子固體放射性核素(諸如Au-198、Y-90)之合適流體的漿液製備。此外，放射性核素可包埋於凝膠或放射性微球體中。

在不受任何理論限制的情況下，本發明化合物可使得異常細胞對出於殺死及/或抑制此類細胞生長之目的的放射療法更敏感。因此，本發明進一步關於一種使哺乳動物中之異常細胞對放射療法敏感的方法，其包括將一定量的本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、水合物或衍生物投與該哺乳動物，其中該量有效地使異常細胞對放射療法敏感。在此方法中化合物、鹽或溶劑合物的用量可根據本文所述之確定此等化合物之有效量的方式來確定。

本發明化合物或醫藥組合物可與一定量之一或多種選自以下之物質組合使用：抗血管生成劑、信號轉導抑制劑、抗增生劑、醣解抑制劑或自體吞噬抑制劑。

抗血管生成劑，諸如MMP-2(基質金屬蛋白酶2)抑制劑、MMP-9(基質金屬蛋白酶9)抑制劑及COX-11(環加氧酶11)抑制劑，可與本文所述之本發明化合物及醫藥組合物結合使用。抗血管生成劑包括(例如)雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依維莫司(everolimus)(RAD001)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及貝伐單抗(bevacizumab)。適用COX-II抑制劑之實例包括CELEBREXTM(阿萊昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及羅非昔布(rofecoxib)。適用基質金屬蛋白酶抑制劑之實例描述於WO 96/33172(1996年10月24日公開)、WO 96/27583(1996年3月7日公開)、歐洲專利申請案第97304971.1號(1997年7月8日申請)、歐洲專利申請案第99308617.2號(1999年10月29日申請)、WO 98/07697(1998年2月26日公開)、WO 98/03516(1998年1月29日公開)、WO 98/34918(1998年8月13日公開)、WO 98/34915(1998年8月13日公開)、WO 98/33768(1998年8月6日公開)、WO 98/30566(1998年7月16日公開)、歐洲專利公開案606,046(1994年7月13日公開)、歐洲專利公開案931,788(1999年7月28日公開)、WO 90/05719(1990年5月31日公開)、WO 99/52910(1999年10月21日公開)、WO 99/52889(1999年10月21日公開)、WO 99/29667(1999年6月17日公開)、PCT國際申請案第PCT/IB98/01113號(1998年7月21日申請)、歐洲專利申請案第99302232.1號(1999年3月25日申請)、英國專利申請案第9912961.1號(1999年6月3日申請)、美國臨時申請案第60/148,464號(1999年8月12日申請)、美國專利5,863,949(1999年1

月26日頒予)、美國專利5,861,510(1999年1月19日頒予)及歐洲專利公開案780,386(1997年6月25日公開),以上所有文獻均以全文引用之方式併入本文中。較佳MMP-2及MMP-9抑制劑為彼等具有極小或無抑制MMP-1之活性者。更佳為彼等相對於其他基質金屬蛋白酶(即,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)選擇性地抑制MMP-2及/或MMP-9者。適用於本發明之MMP抑制劑之一些特定實例為AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

自體吞噬抑制劑包括(但不限於)氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、氫氯喹(hydroxychloroquine)(PlaquenilTM)、巴弗洛黴素A1(bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲醯胺核苷(AICAR)、岡田井酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白質磷酸酶之自體吞噬抑制性藻類毒素、cAMP類似物,及提高cAMP水平的藥物,諸如腺苷、LY204002、N6-巰基嘌呤核苷及長春鹼。另外,亦可使用抑制蛋白質表現的反義寡核苷酸或siRNA,包括(但不限於)ATG5(其涉及自體吞噬)。

實施例亦係關於一種用於治療哺乳動物之心血管疾病之方法及醫藥組合物,其包括將一定量之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽、酯、前藥、溶劑合物、互變異構體、水合物或衍生物或其經同位素標記之衍生物與一定量之一或多種治療劑用於治療心血管疾病。

用於心血管疾病應用之例示性藥劑為抗血栓劑(例如,環前列腺素及水楊酸鹽)、血栓溶解劑(例如,鏈激酶、尿激酶、組織型血纖維蛋白溶酶原活化因子(TPA)及大茴香醯化血纖維蛋白溶酶原-鏈激酶活化因子複合物(APSAC))、抗血小板劑(例如,乙醯水楊酸(ASA)及氯吡格雷(clopidogrel))、血管舒張劑(例如,硝酸鹽)、鈣離子通道阻斷藥、抗增生

劑(例如，秋水仙鹼及烷基化劑)、嵌入劑、生長調節因子(諸如白介素、轉化生長因子- β 及血小板源生長因子同源物)、針對生長因子之單株抗體、消炎劑(類固醇及非類固醇)、及可調節血管張力、功能、動脈硬化及對干預後血管或器官損傷之治癒反應的其他藥劑。抗生素亦可包含於由本發明所包括之組合或包衣中。此外，包衣可用於實現血管壁內之集中治療遞送。藉由將活化劑併入可膨脹聚合物中，活化劑可於聚合物膨脹時釋放。

在一些實施例中，本文所述之化合物與亦稱為潤滑劑之液體或固體組織障壁結合進行調配或投與。組織障壁之實例包括(但不限於)多醣、多聚醣、沾黏阻隔膜(seprafilm)、被氧化被重新生成之纖維素(interceed)及透明質酸。

在一些實施例中，與本文所述之化合物結合投與之藥劑包括任何可藉由吸入遞送之合適藥物，例如：鎮痛劑，例如可待因、二氫嗎啡、麥角鹼(ergotamine)、吩坦尼(fentanyl)或嗎啡；心絞痛製劑，例如地爾硫卓(diltiazem)；抗過敏劑，例如色甘酸鹽(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或萘多羅米(nedocromil)；抗感染藥，例如頭孢菌素、盤尼西林、鏈黴素、磺胺類藥、四環素或噴他脒(pentamidine)；抗組胺藥，例如美沙吡林(methapyrilene)；消炎藥，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼縮松(flunisolide)、布地縮松(budesonide)、替潑尼旦(tipredane)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone)；鎮咳藥，例如諾斯卡品(noscapine)；支氣管擴張藥，例如麻黃素(ephedrine)、腎上腺素(adrenaline)、非諾特羅(fenoterol)、福莫特羅(formoterol)、異丙腎上腺素(isoprenaline)、間羟異丙腎上腺素(metaproterenol)、苯腎上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺、吡布特羅(pirbuterol)、茶丙特羅(reproterol)、

利米特羅(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特羅(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、異他林(isoetharine)、妥洛特羅(tulobuterol)、奧西那林(orcioprenaline)或(-)-4-胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇；利尿劑，例如阿米洛利(amiloride)；抗膽鹼能藥，例如異丙托銨(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托品(oxitropium)；激素類，例如可體松(cortisone)、氫化可體松(hydrocortisone)或普賴蘇穩(prednisolone)；黃嘌呤，例如胺茶鹼(aminophylline)、膽茶鹼(choline theophyllinate)、離胺酸茶鹼(lysine theophyllinate)或茶鹼；及治療性蛋白質及肽，例如胰島素或胰高血糖素(glucagon)。熟習此項技術者將明白，適當時，該等藥劑可呈鹽(例如，鹼金屬或胺鹽或酸加成鹽)或酯(例如，低碳數烷基酯)或呈溶劑合物(例如，水合物)之形式使用以最佳化藥劑之活性及/或穩定性。

適用於組合療法之其他例示性治療劑包括(但不限於)如上所述之藥劑、放射療法、激素拮抗劑、激素及其釋放因子、甲狀腺及抗甲狀腺藥、雌激素及孕激素、雄激素、促腎上腺皮質激素；腎上腺皮質類固醇類及其合成類似物；腎上腺皮質激素之合成及作用之抑制劑、胰島素、口服降血糖藥、及內分泌胰腺藥物、影響鈣化及骨轉換之藥劑：鈣、磷酸鹽、副甲狀腺素、維生素D、降鈣素(calcitonin)、維生素(諸如水溶性維生素、維生素B複合物、抗壞血酸、脂溶性維生素、維生素A、K及E)、生長因子、細胞激素、趨化因子、毒蕈鹼性受體促效劑及拮抗劑；抗膽鹼酯酶劑；作用於神經肌肉關節及/或自主神經節之藥劑；兒茶酚胺、擬交感神經藥及腎上腺素能受體促效劑或拮抗劑；及5-羥色胺(5-HT，血清素)受體促效劑及拮抗劑。

治療劑亦可包括用於疼痛及發炎之藥劑，諸如：組胺及組胺拮抗劑、緩激肽及緩激肽拮抗劑、5-羥色胺(血清素)、由膜磷脂選擇性水解之產物生物轉化所產生之脂質物質、類二十烷酸(eicosanoid)、前列腺素、血栓烷(thromboxane)、白三烯、阿司匹靈、非類固醇類消炎藥、鎮痛-解熱劑、抑制前列腺素及血栓烷合成之藥劑、誘導性環加氧酶之選擇性抑制劑、誘導性環加氧酶-2之選擇性抑制劑、自泌素(autacoid)、旁分泌激素、體抑素(somatostatin)、胃泌素(gastrin)、調節涉及體液及細胞免疫反應之相互作用之細胞激素、脂質源自泌素、 β -腎上腺素能促效劑、異丙托銨、糖皮質激素、甲基黃嘌呤、鈉通道阻斷劑、鴉片類受體促效劑、鈣離子通道阻斷劑、膜穩定劑及白三烯抑制劑。

本文所涵蓋之其他治療劑包括利尿劑、血管升壓素、影響腎保存水之藥劑、腎素、血管收縮素、對治療心肌缺血有用之藥劑、抗高血壓劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、 β -腎上腺素能受體拮抗劑、用於治療高膽固醇血症之藥劑及用於治療血脂異常之藥劑。

其他治療劑包括用於控制胃酸度之藥物、用於治療消化性潰瘍之藥劑、用於治療胃食道逆流疾病之藥劑、胃腸蠕動促進劑、止吐藥、用於大腸激燥症之藥劑、用於腹瀉之藥劑、用於便秘之藥劑、用於發炎性腸病之藥劑、用於膽道疾病之藥劑、用於胰腺疾病之藥劑。用於治療原蟲感染之治療劑，用於治療瘧疾、變形蟲症、梨形鞭毛蟲症、滴蟲病、錐蟲病及/或利什曼病(Leishmaniasis)之藥物，及/或用於蠕蟲病之化學療法之藥物。其他治療劑包括抗微生物劑、磺醯胺、甲氧苄啶磺胺甲噁唑喹諾酮(trimethoprim-sulfamethoxazole)，及用於尿路感染之藥劑、盤尼西林、頭孢菌素、及其他 β -內醯胺抗生素、包含胺基糖苷之藥劑、蛋白質合成抑制

劑、用於肺結核、禽結核分枝桿菌複雜疾病及麻瘋之化療之藥物、抗真菌劑、抗病毒劑(包括非逆轉錄病毒劑及抗逆轉錄病毒劑)。

可與本發明化合物組合之治療抗體的實例包括(但不限於)抗受體酪胺酸激酶抗體(西妥昔單抗(cetuximab)、盤尼圖單抗(panitumumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab))、抗CD20抗體(利妥昔單抗(rituximab)、托西莫單抗(tositumomab))及其他抗體(諸如阿侖單抗(alemtuzumab)、貝伐單抗(bevacizumab)及吉妥珠單抗(gemtuzumab))。

此外，本文方法涵蓋用於免疫調節之治療劑，諸如免疫調節劑、免疫抑制劑、耐受原及免疫刺激劑。另外還有，作用於血液及血液形成器官之治療劑、造血劑、生長因子、礦物、及維生素、抗凝劑、血栓溶解劑及抗血小板藥物。

對治療腎癌而言，可將本發明化合物與索拉非尼(sorafenib)及/或阿伐司汀(avastin)組合。對治療子宮內膜病症而言，可將本發明化合物與多柔比星(doxorubicin)、多烯紫杉醇(紫杉酚)及/或順鉑(卡鉑)組合。對治療卵巢癌而言，可將本發明化合物與順鉑(卡鉑)、多烯紫杉醇、多柔比星、拓撲替康(topotecan)及/或他莫西芬(tamoxifen)組合。對治療乳癌而言，可將本發明化合物與多烯紫杉醇(紫杉酚)、吉西他濱(卡培他濱，gemcitabine(capecitabine))、他莫西芬、來曲唑(letrozole)、他賽瓦(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、阿伐司汀、赫賽汀(herceptin)、OSI-906及/或OSI-930組合。對治療肺癌而言，可將本發明化合物與多烯紫杉醇(紫杉酚)、吉西他濱、順鉑、培美曲塞(pemetrexed)、他賽瓦、PD0325901及/或阿伐斯汀組合。

在其他實施例中，適用於與一或多種結構(I)化合物之組合療法中之方

法的藥劑包括(但不限於)：埃羅替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)或易瑞沙(Iressa)、GDC0941、MLN1117、BYL719 (艾培昔布(Alpelisib))、BKM120 (布帕昔布(Buparlisib))、CYT387、GLPG0634、巴瑞替尼(Baricitinib)、來他替尼(Lestaurtinib)、莫羅替尼(momelotinib)、帕瑞替尼(Pacritinib)、蘆可替尼(Ruxolitinib)、TG101348、克卓替尼(Crizotinib)、提瓦替尼(tivantinib)、AMG337、卡博替尼(cabozantinib)、弗雷替尼(foretinib)、奧那組單抗(onartuzumab)、NVP-AEW541、達沙替尼(Dasatinib)、普納替尼(Ponatinib)、塞卡替尼(saracatinib)、伯舒替尼(bosutinib)、曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)、考比替尼(cobimetinib)、PD0325901、RO5126766、阿西替尼(Axitinib)、貝伐單抗(Bevacizumab)、博斯替尼(Bostutinib)、西妥昔單抗(Cetuximab)、克卓替尼、達沙替尼(Dasatinib)、埃羅替尼、福他替尼(Fostamatinib)、吉非替尼(Gefitinib)、伊馬替尼(Imatinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、樂伐替尼(Lenvatinib)、依魯替尼(Ibrutinib)、尼羅替尼(Nilotinib)、帕尼單抗(Panitumumab)、帕唑帕尼(Pazopanib)、派加替尼(Pegaptanib)、蘭尼單抗(Ranibizumab)、蘆可替尼、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、SU6656、曲妥珠單抗、托法替尼(Tofacitinib)、凡德他尼(Vandetanib)、維羅非尼(Vemurafenib)、伊立替康(Irinotecan)、紫杉酚、多西他賽、雷帕黴素(Rapamycin)或MLN0128。

可為與本發明化合物組合之其他治療劑可見於Goodman及Gilman之「The Pharmacological Basis of Therapeutics」第10版，Hardman、Limbird及Gilman編或Physician's Desk Reference，兩者均以全文引用之方式併入本文中。

本文所述之化合物可根據所治療之病狀與本文所揭示之藥劑或其他適合之藥劑組合使用。因此，在一些實施例中，一或多種本發明化合物將與如上文所述之其他藥劑共同投與。當用於組合療法中時，本文所述之化合物可與第二藥劑同時或分開投與。此呈組合形式之投與可包括同一劑型中兩種藥劑之同時投與、以單獨劑型之同時投與及分開投與。即，本文所述之化合物及任何上述藥劑可於同一劑型中一起調配且同時投與。或者，本發明化合物與任何上述藥劑可同時投與，其中兩種藥劑皆存在於單獨調配物中。在另一替代例中，本發明化合物可緊跟任何上述藥劑進行投與，或反之亦然。在分開投與方案之一些實施例中，本發明化合物及任何上述藥劑可間隔幾分鐘，或間隔幾小時，或間隔幾天來投與。

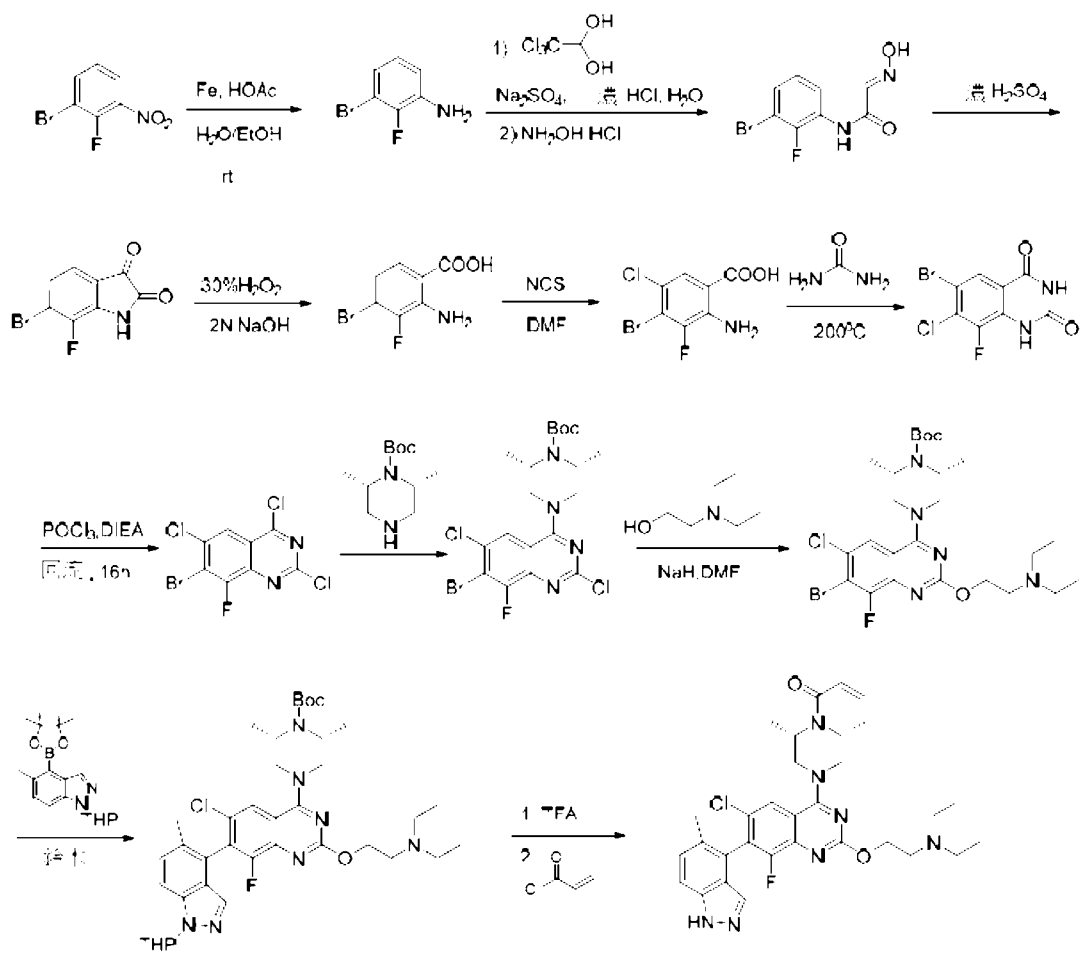
下文提供之實例及製法進一步說明及例證本發明化合物及製備此等化合物之方法。應理解，以下實例及製法之範疇不以任何方式限制本發明之範疇。在以下實例及整篇說明書及申請專利範圍中，除非另外指出，否則具有單個對掌性中心之分子呈外消旋混合物存在。除非另外指出，否則具有兩個或兩個以上對掌性中心之分子呈非對映異構體之外消旋混合物存在。單一對映異構體/非對映異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法獲得。

實例

提供以下實例用於例示性目的。根據如表1中所指示之上述一般程序製備並表徵結構(I)化合物。下文提供特定實例。

實例1

1-((2R,6S)-4-(6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(46)之合成



根據如上所說明之方法A製備化合物46，並描述於下文。

3-溴-2-氟苯胺

在室溫下，將鐵粉(9.14 g，163 mmol)逐份添加至1-溴-2-氟-3-硝基苯 (13.75 g，62.76 mmol)、HOAc (26.36 g，439 mmol)、EtOH (150 mL) 及H₂O (60 mL)之混合物中。在室溫下攪拌所得混合物16小時並隨後用 NaOH (5N)溶液中中和。隨後用乙酸乙酯萃取該混合物。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(石油 醚/乙酸乙酯 = 10:1)來純化殘留物以獲得呈棕色油之所需產物(7.77 g，65% 產率)。

N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺

將2,2,2-三氯乙烷-1,1-二醇(8.09 g，49.33 mmol)與Na₂SO₄ (53 g，370 mol)之混合物溶解於水中並加熱至35℃。添加含於水中之3-溴-2-氟苯胺

(7.77 g, 41.11 mmol), 接著添加35% HCl水溶液(4.6 mL)及鹽酸羥基胺(9.08 g, 131.6 mol)。將所得混合物加熱至90℃持續16小時並形成黃色沉澱。使混合物冷卻至室溫, 過濾固體、用水清洗並在空氣中乾燥以獲得所需產物(6.5 g, 61%產率)。

6-溴-7-氟吡啶-2,3-二酮

在60℃下, 將N-(3-溴-2-氟苯基)-2-(羥基亞胺基)乙醯胺(1.82 g, 7.03 mmol)添加至濃硫酸(20 mL)中。使溫度升高至90℃並維持3小時。隨後TLC顯示起始物質消耗完全。使反應混合物冷卻至室溫並倒入冰中以獲得黃色沉澱。過濾並乾燥該沉澱以獲得所需產物(1.41 g, 82%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 11.75 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 5.7, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。

2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸

在0℃下, 將H₂O₂ (30%, 3 mL)添加至6-溴-7-氟吡啶-2,3-二酮(1.41 g, 5.80 mmol)含於2N NaOH(15 mL)之溶液中, 在0℃下攪拌混合物30分鐘。在室溫下攪拌16小時後, 將混合物倒入冰水, 用濃鹽酸酸化溶液, 過濾沉澱並在空氣中乾燥以獲得呈白色固體之所需產物(1.2 g, 89%產率)。

2-胺基-4-溴-5-氯-3-氟苯甲酸

在室溫下, 將NCS (134 mg, 1 mmol)添加至2-胺基-4-溴-3-氟苯甲酸(234 mg, 1.00 mmol)含於DMF(10 mL)之溶液中, 在70℃下攪拌混合物16小時。將混合物倒入冰水, 過濾沉澱、用水清洗並乾燥以獲得呈白色固體之所需產物(209 mg, 78%產率)。ESI-MS m/z : 269.8 [M + H]⁺。

6-溴-7-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮

在200℃下攪拌甲基2-胺基-5-溴-4-氯-3-氟苯甲酸(10.0 g, 39.9 mmol)

與脲(12 g, 199.6 mmol)之混合物3小時。允許使混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯研磨並乾燥以獲得呈棕色固體之所需產物(13 g, 118%產率)。

6-溴-2,4,7-三氯-8-氟喹啉

在回流下攪拌含於POCl₃ (200 mL)與DIPEA (20 mL)中之6-溴-7-氯-8-氟喹啉-2,4(1H,3H)-二酮(13 g, 44.5 mmol)之混合物16小時。允許使混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮以移除POCl₃。在真空下濃縮殘留物。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物並用HCl(1M)清洗以獲得呈黃色固體之產物(10.4 g, 74%產率)。

(2R,6S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，將(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.12 g, 5.19 mmol)添加至經攪拌之含於THF (25 mL)中之7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉(1.7 g, 5.19 mmol)與Et₃N (1.6 g, 15.57 mmol)的溶液中並在室溫下攪拌所得混合物30分鐘。將混合物分配在水與二氯甲烷之間。用NaHCO₃水溶液及1N HCl水溶液清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下過濾及濃縮。藉由使用10% (乙酸乙酯/石油醚)重結晶來純化殘留物以獲得產物(2.5 g, 95%產率)。

(2R,6S)-4-(7-溴-6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，將NaH (94 mg, 2.36 mmol)添加至經攪拌之2-(二乙基胺基)乙醇(276 mg, 2.36 mmol)含於DMF (20 mL)的溶液中並攪拌所得混合物30分鐘。將(2R,6S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(600 mg, 1.18 mmol)添加至反應混合物中並在室溫下攪

拌2小時。反應混合物分配在乙酸乙酯與水之間。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法($\text{MeOH}/\text{二氯甲烷} = 40:1$)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(140 mg，20%產率)。

(2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將 Na_2CO_3 (136 mg，1.285 mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg，0.026 mmol)添加至經攪拌之含於二噁烷(15 mL)與水(4 mL)中之(2R,6S)-4-(7-溴-6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(204 mg，0.596 mmol)的溶液中並在90℃在 N_2 下攪拌所得混合物16小時。在真空下濃縮混合物並藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法($\text{MeOH}/\text{DCM} = 30:1$)來純化殘留物以獲得呈固體之產物(100 mg，58%產率)。

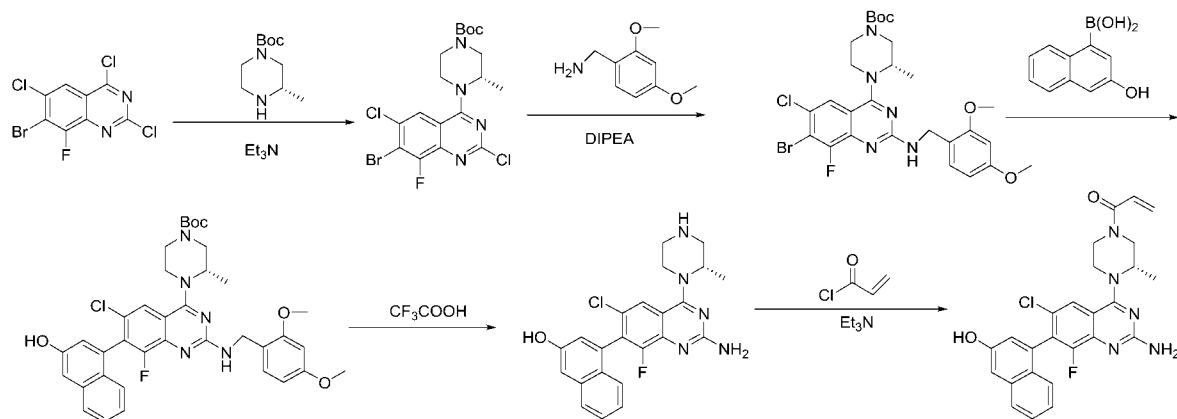
(4,4,5-三甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-(4-(4-((3R,5S)-4-丙烯醯基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

將TFA (2 mL)添加至經攪拌之(2R,6S)-4-(2-(2-(二乙基胺基)乙氧基)-8-氟-7-(5-甲基-1-(四氫-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(90 mg，0.14 mmol)含於DCM (10 mL)的溶液中並在室溫下攪拌所得混合物1小時。在真空下濃縮混合物以獲得粗產物。在0℃下，將丙烯醯氯(19.3 mg，0.214 mmol)添加至上文獲得之粗產物與 Et_3N (253 mg，2.5 mmol)含於DCM (10 mL)的溶液中並攪拌所得混合物30分鐘。將混合物分配在DCM與 NaHCO_3 水溶液之間。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法

(MeOH//DCM = 20:1)來純化殘留物以獲得所需產物(36 mg，分2個步驟42%產率)。ESI-MS m/z : 594.3 $[M + H]^+$; 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.87-6.80 (dd, J = 12.0, 16.4 Hz, 1H), 6.23-6.18 (dd, J = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.78-5.75 (dd, J = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.65 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 3.52 (m, 6H), 3.22-3.05 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.43 (m, 6H), 1.24 (m, 6H)。

實例2

1-((3S)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(12)之合成



根據如上所說明之方法B製備化合物12，並描述於下文。

(S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫、氬氣下，攪拌7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉(1.0 g，3.06 mmol)、(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(611 mg，3.06 mmol)、Et₃N (926 mg，9.174 mmol)含於DCM (20 mL)中之混合物2小時。將混合物倒入水中，用DCM (30 mLX3)萃取。用鹽水清洗經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)來純化殘留物以獲得呈黃色固體之所需產物(1.2 g，79.9%產率)。

(S)-4-(7-溴-6-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-8-氟喹啉-4-基)-3-

甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在回流下，攪拌(S)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(900 mg, 1.83 mmol)、(2,4-二甲氧基苄基)胺(612 mg, 3.67 mmol)、DIPEA (1.182 g, 9.165 mmol)含於丙-2-醇(30 mL)之混合物16小時。使混合物冷卻至室溫，倒入冰水，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5:1)來純化殘留物以獲得呈黃色固體之所需產物(1.1 g, 96.3%產率)。ESI-MS *m/z*: 624.2 [M + H]⁺。

(3S)-4-(6-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在90℃、Ar下，攪拌(S)-4-(7-溴-6-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-8-氟喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 0.803 mmol)及(3-羥基萘-1-基)二羥基硼酸(453 mg, 2.409 mmol)、Na₂CO₃ (425 mg, 4.015 mmol)及Pd(PPh₃)₄ (93 mg, 0.0803 mmol)含於二噁烷(80 mL)及H₂O (20 mL)之溶液16小時。將混合物倒入冰水中並用1N HCl酸化以調節pH值至7。用乙酸乙酯萃取該混合物。用鹽水清洗經合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析法(石油醚/乙酸乙酯 = 3:1)來純化殘留物以獲得呈黃色固體之所需產物(350 mg, 63.5%產率)。ESI-MS *m/z*: 688.5 [M + H]⁺。

4-(2-胺基-6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)萘-2-醇

在室溫下，將TFA (3 mL)添加至(3S)-4-(6-氯-2-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(350 mg, 0.51 mmol)含於二氯甲烷(5 mL)之溶液中並攪拌所得混合物2小

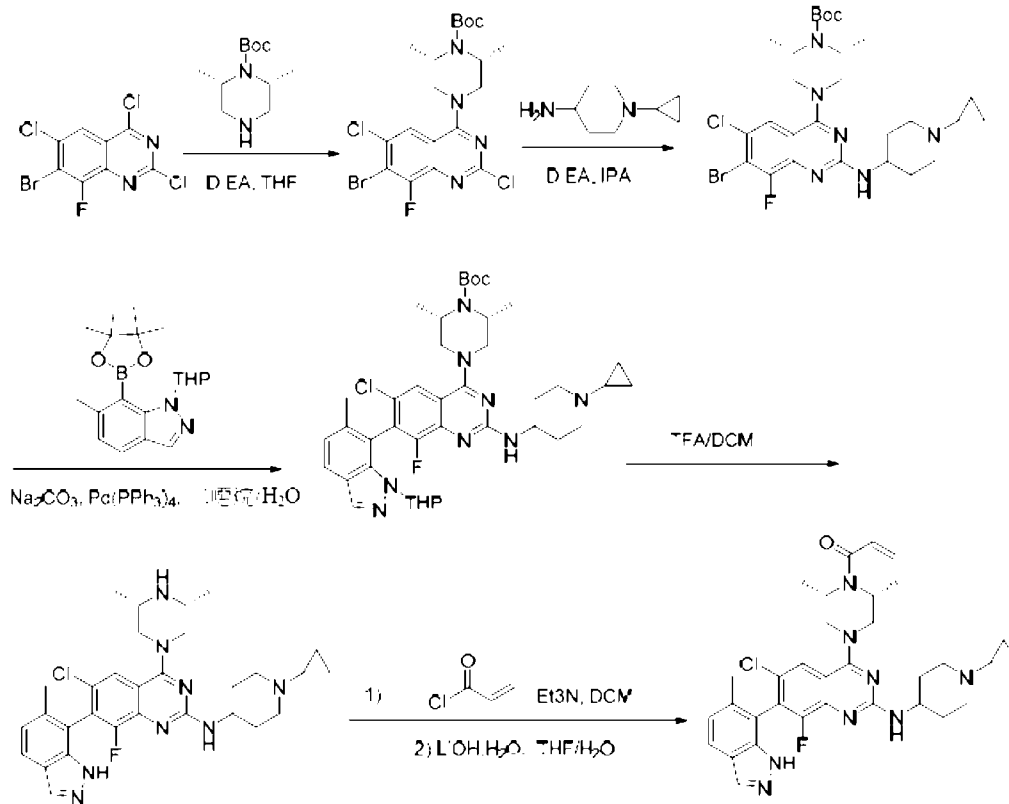
時。在真空下濃縮混合物。將殘留物溶解於水中，用 NaHCO_3 水溶液鹼化以調節pH值至8至9，並隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析法($\text{DCM}/\text{MeOH} = 30:1$)來純化殘留物以獲得呈黃色固體之所需產物(137 mg, 61.4%產率)。ESI-MS m/z : 438.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

1-((3S)-4-(2-胺基-6-氯-8-氟-7-(3-羥基萘-1-基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將 Et_3N (95 mg, 0.939 mmol)添加至4-(2-胺基-6-氯-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)萘-2-醇(137 mg, 0.313 mmol)含於二氯甲烷(10 mL)之混合物中並使所得混合物冷卻至 -30°C 。隨後將丙烯醯氯(62 mg, 0.688 mmol)逐滴添加至反應混合物。在室溫下攪拌混合物30分鐘。用 NaHCO_3 溶液淬滅混合物並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，並在真空下濃縮。將殘留物溶解於THF (5 mL)及水(5 mL)中。將 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (65 mg, 1.565 mmol)添加至該溶液中。在室溫下攪拌所得溶液1小時。將混合物倒入冰水中，用1N HCl酸化來調節pH值至7，並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。藉由製備型TLC純化殘留物以獲得呈黃色固體之所需產物(31 mg, 20.3%產率)。ESI-MS m/z : 492.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.02 (bs, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2 H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 3H), 6.22-6.16 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 0.5H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1.5H), 3.67-3.46 (m, 2H), 3.29-3.09 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 3H)。

實例3

1-((2S,6R)-4-(6-氯-2-((1-環丙基哌啶-4-基)胺基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(19)之合成



根據如上所說明之方法B製備化合物19，並描述於下文。

(2S,6R)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將7-溴-2,4,6-三氯-8-氟喹啉(500 mg, 1.52 mmol)添加至DIEA (588 mg, 4.56 mmol)含於THF (15 mL)中之混合物中。攪拌混合物5分鐘並隨後添加(2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(385 mg, 1.82 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，倒入水中並隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(2至10%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物

(800 mg, 100 %產率)。

(2S,6R)-4-(2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將(2S,6R)-4-(7-溴-2,6-二氯-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(800 mg, 1.57 mmol)添加至DIEA (1.0 g, 7.87 mmol)含於丙-2-醇(20 mL)之混合物中，隨後添加1-環丙基哌啶-4-胺(1.1 g, 7.87 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物15小時，冷卻至室溫，倒入水中並隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(10至50%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(580 mg, 60 %產率)。

(2S,6R)-4-(2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-6-氯-8-氟-7-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將(2S,6R)-4-(2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-7-溴-6-氯-8-氟喹啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(300 mg, 0.49 mmol)、肆(三苯基膦)鈰(57 mg, 0.049 mmol)及Na₂CO₃ (156 mg, 1.47 mmol)添加至經攪拌之1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-6-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(252 mg, 0.74 mmol)含於1,4-二噁烷(20 mL)及水(5 mL)的溶液中。使混合物進行脫氣並用N₂回填數次，並隨後在100℃下攪拌過夜。將混合物分配在水與乙酸乙酯之間。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮以獲得所需產物(400 mg, 粗製)。ESI-MS *m/z*: 747.3 [M+H]⁺。

6-氯-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-

基)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-2-胺

將TFA (5 mL)添加至(2S,6R)-4-(2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-6-氯-8-氟-7-(1-(四氫-2H-哌喃-2-基)-6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(400 mg, 0.54 mmol)含於DCM (20 mL)的混合物中並在室溫下攪拌所得混合物2小時。在真空下濃縮混合物以獲得直接用於下一步驟而無需進一步純化之粗產物(200 mg)。ESI-MS m/z : 564.3 $[M+H]^+$ 。

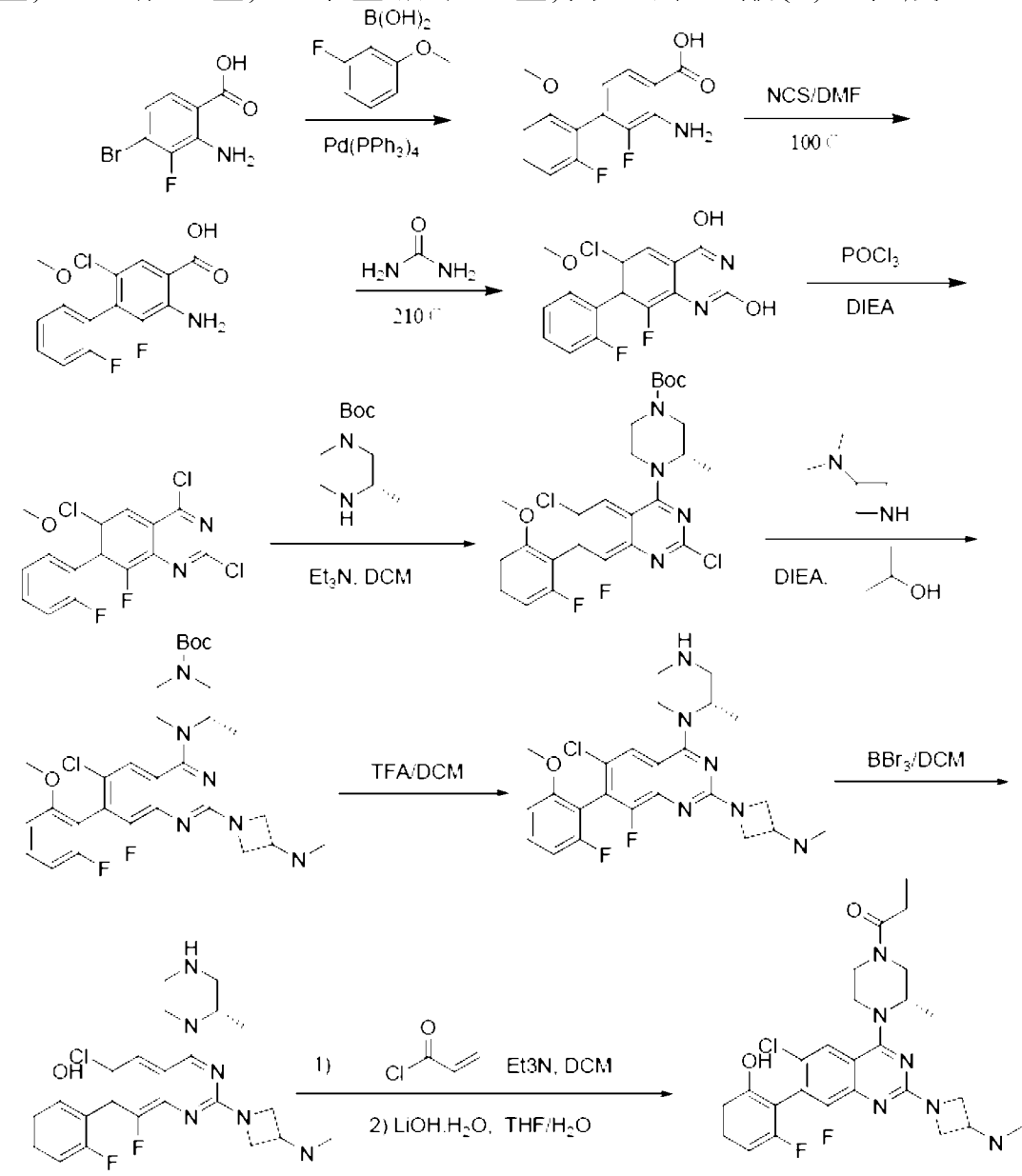
1-((2S,6R)-4-(2-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-6-氯-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)喹唑啉-4-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將6-氯-N-(1-環丙基哌啶-4-基)-8-氟-7-(6-甲基-1H-吡啶-7-基)-4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-2-胺(200 mg, 0.36 mmol)添加至Et₃N (109 mg, 1.08 mmol)含於THF (15 mL)之混合物中。攪拌混合物5分鐘並隨後添加丙烯醯氯(64 mg, 0.71 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物0.5小時，倒入水中並隨後用二氯甲烷萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。將殘留物溶解於THF/H₂O (20 mL/5 mL)中，並隨後添加LiOH·H₂O (76 mg, 1.8 mmol)。攪拌所得混合物1小時，隨後冷卻至室溫，倒入水中並隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5至10% 甲醇/二氯乙烷)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(78 mg, 35%產率)。ESI-MS m/z : 616.4 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 12.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 10.8, 16.8 Hz, 1H), 6.2 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 2.4, 10.0 Hz, 1H), 4.0-3.7 (m, 14H), 3.2-3.0 (m, 1H), 2.2 (s, 3H),

2.0-1.9 (m, 2H), 1.7-1.4 (m, 2H), 1.2 (s, 1H), 0.6-0.5 (m, 2H)。

實例4

1-((3S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(8)之合成



根據如上所說明之方法C製備化合物8，並描述於下文。

3-氨基-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲酸

將2-氟-6-甲氧基苯基二羥基硼酸(36 g，21.3 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(2.5 g，2.15 mmol)及 Na_2CO_3 (27 g，258 mmol)添加至經攪拌之2-氨基-4-

溴-3-氟苯甲酸(10 g, 43 mmol)含於1,4-二噁烷(400 mL)及水(100 mL)的溶液。使所得混合物進行脫氣並用N₂回填數次循環並隨後在100 °C下攪拌過夜。將混合物分配在水(500 mL)與乙酸乙酯(200 mL x 2)之間。丟棄有機層，並將1M HCl溶液添加至水相以調整pH值<3。用乙酸乙酯(200 mL x 2)萃取水層，用鹽水清洗，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮以獲得呈白色固體之所需產物(11 g, 92%產率)。ESI-MS *m/z*: 280.1 [M+H]⁺。

3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲酸

在室溫下，將N-氯代琥珀醯亞胺(5.27 g, 39.6 mmol)添加至3-胺基-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲酸(11 g, 39.6 mmol)含於N,N-二甲基甲醯胺(100 mL)之溶液中。在100 °C下攪拌所得混合物1小時。允許使混合物冷卻至室溫，並將反應混合物緩慢添加至H₂O (300 mL)中。過濾混合物並乾燥濾餅以獲得呈棕色固體之所需產物(11.5 g, 93.1%產率)。

6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-2,4-二醇

在210 °C下，攪拌甲基3-胺基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲酸(11.5 g, 37 mmol)與脲(22.5 g, 370 mmol)之混合物3小時。允許使混合物冷卻至室溫並添加300 mL H₂O。過濾混合物並乾燥濾餅以獲得呈棕色固體之所需產物(10 g, 80%產率)。

2,4,6-三氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

在回流下攪拌含於POCl₃ (200 mL)中之6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-2,4-二醇(10 g, 29.7 mmol)與DIPEA (20 mL)之混合物16小時。允許使混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮以移除POCl₃。藉由在矽膠上進行急驟層析法(30%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物以獲得呈棕色固體之產物(6.8 g, 61.5%產率)。

(S)-4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將2,4,6-三氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(5.0 g, 13.3 mmol)添加至Et₃N (4.0 g, 39.9 mmol)含於二氯甲烷(50 mL)之混合物中。攪拌混合物5分鐘並隨後添加(S)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.9 g, 14.6 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物1小時，倒入水中並隨後用DCM萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(2至10%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(7.2 g, 100 %產率)。

(S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將(S)-4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(7.2 g, 13.3 mmol)添加至DIEA (5.6 g, 39.9 mmol)含於丙-2-醇(100 mL)之混合物中，隨後添加N,N-二甲基吡啶-3-胺(4.3 g, 14.6 mmol)。在100℃下攪拌所得混合物15小時，冷卻至室溫，倒入水中並隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(10至50%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(3.5 g, 41 %產率)。

1-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2-基)-N,N-二甲基吡啶-3-胺

將TFA (10 mL)添加至(S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.5 g, 5.80 mmol)含於DCM (50 mL)的混合物中並在室溫下攪拌所得混合物2

小時。在真空下濃縮混合物以獲得直接用於下一步驟而無需進一步純化之粗產物(2.8 g)。

2-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚

在-78℃下，將BBr₃ (4.0 mL)添加至1-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2-基)-N,N-二甲基吡啶-3-胺(2.8 g, 5.57 mmol)含於DCM (50 mL)之溶液中並攪拌所得混合物15小時。將混合物倒入冰水中，隨後添加NaHCO₃溶液(50 mL)並用DCM萃取殘留物。在真空下濃縮有機層並藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5至10%甲醇/二氯甲烷)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(1.5 g, 56%產率)。**ESI-MS *m/z*** : 489.2 [M+H]⁺。

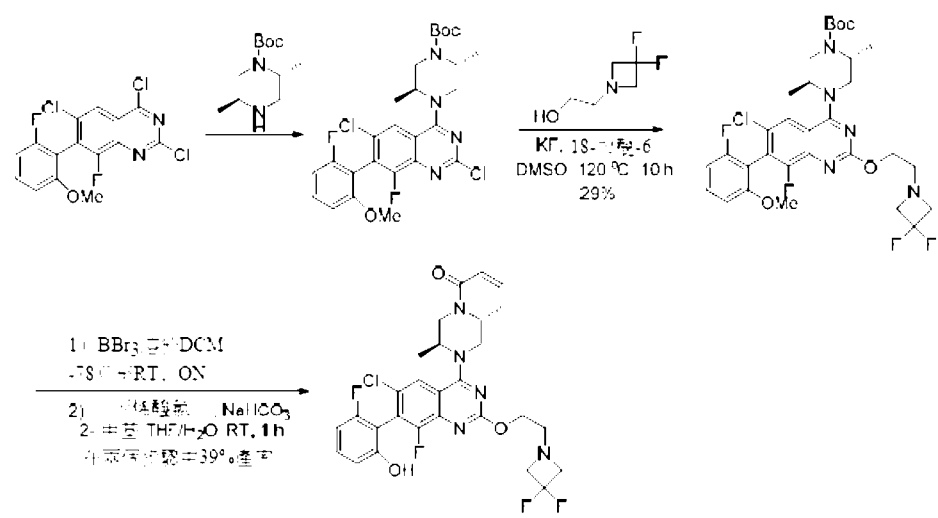
1-((S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將2-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((S)-2-甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚(1.5 g, 3.07 mmol)添加至Et₃N (931 mg, 9.22 mmol)含於DCM (30 mL)中之混合物中。攪拌混合物5分鐘並隨後添加丙烯醯氯(830 mg, 9.22 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，倒入水中並隨後用DCM萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘留物溶解於THF/水(40 mL/10 mL)中，添加LiOH·H₂O (645 mg, 15.35 mmol)並在室溫下攪拌所得混合物1小時。將混合物倒入水中並隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5至10%甲醇/二氯甲烷)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(1.4 g, 84 %產率)。**ESI-MS *m/z*** : 543.3

[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ : 10.20 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 6.91-6.77 (m, 3H), 6.18 (dd, *J* = 8.8, 16.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.37-3.89 (m, 6H), 3.66-3.42 (m, 3H), 3.28-3.07 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.32-1.26 (m, 3H)。

實例5

1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羟基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(38)之合成



根據如上所說明之方法D製備化合物38，並描述於下文。

(2R,5S)-4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

根據實例4步驟1中所述之程序來製備標題化合物。

(2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將2-(3,3-二氟吡丁啉-1-基)乙-1-醇(4.5 eq.)、KF (7.1 eq.)及18-冠醚 (Crown)-6 (1.1 eq.)添加至含於12 mL DMSO中之300 mg (2R,5S)-4-(2,6-二氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第

三丁酯(1.0 eq.)中。在120℃下攪拌10小時後，使反應混合物冷卻至室溫並添加水。用乙酸乙酯萃取該混合物。用鹽水清洗有機層，用無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由進行急驟管柱層析法(步進梯度為0至50% EtOAc/己烷)來純化殘留物以獲得所需產物(101 mg，19%產率)。

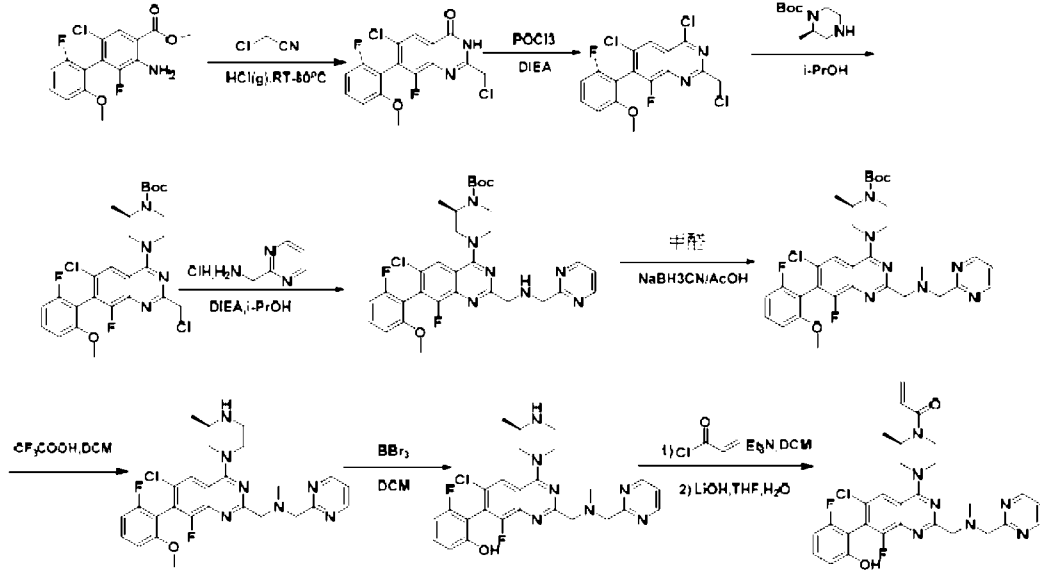
1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在-78℃下，將含於二氯甲烷中之BBr₃ (1M，6.4 eq.)逐滴添加至含於二氯甲烷中之(2R,5S)-4-(6-氯-2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(102 mg，1.0 eq.)溶液。添加完成後，將反應物加熱至室溫，並攪拌懸浮液19小時。使反應物冷卻至0℃並用冰/水混合物淬滅。添加額外的水並使層分離。收集水層。用水萃取有機層。在真空下濃縮經合併之水層，將2-MeTHF及固體NaHCO₃ (25.6 eq.)添加至殘留物中。允許攪拌反應混合物5分鐘。在室溫下添加丙烯醯氯(1.2當量)並攪拌所得混合物1小時。添加1N NaOH (3 mL)並攪拌混合物5分鐘。允許兩層分離。收集有機層。用6N HCl中和水層。隨後用乙酸乙酯萃取該水層。用鹽水清洗經合併之有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，並在真空下濃縮。藉由進行急驟管柱層析法(步進梯度為0至13% MeOH/二氯甲烷，含0.01N NH₃)來純化殘留物以獲得所需產物(36 mg，在兩個步驟中39%產率)。ESI-MS *m/z*: 594.2 [M + H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.86-6.77 (m, 3H), 6.20-6.16 (dd, *J* = 17, 2.5 Hz, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 4.72 (broad s, 2H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 12.5 Hz, 4H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 5.5 Hz,

2H), 1.29-1.14 (m, 6H)。

實例6

1-((2R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-((甲基(嘓啶-2-基甲基)氨基)甲基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(91)之合成



根據如上所說明之方法F製備化合物91，並描述於下文。

6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇

在室溫下，用HCl (g)鼓泡含於二噁烷(50 mL)中之3-氨基-6-氯-2,2'-二氟-6'-甲氧基-[1,1'-聯苯基]-4-甲酸甲酯(5.3 g，16.2 mmol)與2-氯乙腈(6.12 g，81.0 mmol)之混合物12小時並在85°C下攪拌所得混合物16小時。使混合物冷卻至室溫，過濾，並收集固體進行乾燥以獲得呈白色固體之產物。(5.3 g，93%產率)。

4,6-二氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉

在回流下攪拌含於POCl3 (100 mL)與DIPEA (10 mL)中之6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-醇(3.6 g，12.7 mmol)之混合物16小時。允許使混合物冷卻至室溫並在真空下濃縮以移除POCl3。用冰/水淬滅殘留物，用DCM萃取，經Na2SO4乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠

上進行急驟層析法(5%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物以獲得呈固體之產物(1.2 g, 30%產率)。

(R)-4-(6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將4,6-二氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉(1.3 g, 3.35 mmol)添加至(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(1.07 g, 5.03 mmol)含於丙-2-醇(25 mL)之混合物中。在85℃下攪拌混合物1.5小時。在真空下濃縮所得混合物並用DCM萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(10%乙酸乙酯/石油醚)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(680 mg, 38 %產率)。ESI-MS m/z : 553.3 [M+H]⁺。

(R)-4-(2-(((嘧啶-2-基)甲基胺基)甲基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將DIEA (948 mg, 2.71 mmol)添加至含於丙-2-醇中之(R)-4-(6-氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 0.90 mmol)與鹽酸(嘧啶-2-基)甲胺(264 mg, 1.81 mmol)之混合物中並在120℃下攪拌所得混合物16小時。在真空下濃縮混合物，並用DCM進行萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5至10% MeOH / DCM)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(230 mg, 41 %產率)。ESI-MS m/z : 626.5 [M+H]⁺。

(2R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((甲基(嘧啶-2-基甲基)胺基)甲基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將AcOH (0.01 mL)添加至含於DCM中之(R)-4-(2-(((嘧啶-2-基)甲基胺基)甲基)-6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(320 mg, 0.512 mmol)與甲醛(30.7 mg, 1.01 mmol)之混合物中，並隨後在室溫下攪拌30分鐘。添加NaBH₃CN (250 mg, 1.52 mmol)至此混合物中。在40℃下攪拌混合物4小時。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5至10% MeOH/DCM)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(120 mg, 37 %產率)。ESI-MS *m/z*: 640.5 [M+H]⁺。

N-((6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2-基)甲基)-N-甲基(嘧啶-2-基)甲胺

將TFA(2.5 mL)添加至(2R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-2-((甲基(嘧啶-2-基)胺基)甲基)喹啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(120 mg, 0.188 mmol)含於DCM (5 mL)之混合物中並在室溫下攪拌所得混合物2小時。在真空下濃縮混合物以獲得直接用於下一步驟而無需進一步純化之粗產物(100 mg, 粗製)。

2-(6-氯-8-氟-2-((甲基(嘧啶-2-基)胺基)甲基)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-3-氟苯酚

在-78℃下，將BBr₃ (463.8 mg, 1.85 mmol)添加至N-((6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2-基)甲基)-N-甲基(嘧啶-2-基)甲胺(100mg, 0.185 mmol)含於DCM (10 mL)之溶液中並在-78℃至室溫下攪拌所得混合物2小時。將混合物倒入冰水中，隨後添加NaHCO₃溶液(50 mL)並用DCM萃取混合物。在真空下濃縮有機層並藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5至10%甲醇/二氯甲烷)來純化殘留物以獲得所需產

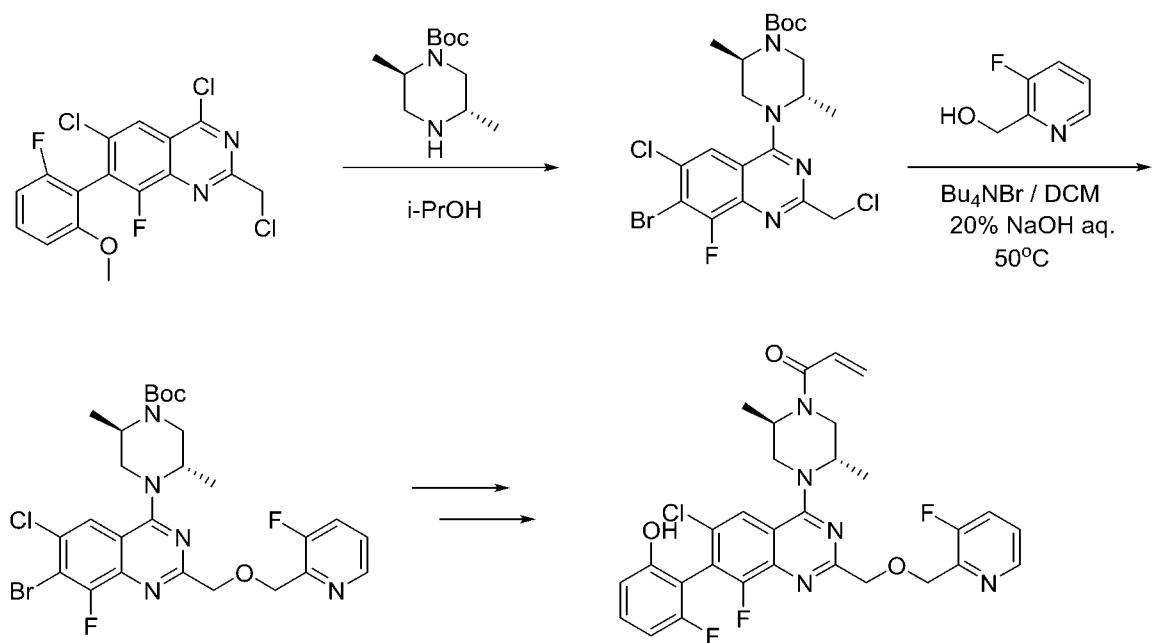
物(96 mg, 粗製)。

1-((2R)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-((甲基(嘧啶-2-基甲基)胺基)甲基)喹唑啉-4-基)-2-甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將2-(6-氯-8-氟-2-((甲基(嘧啶-2-基甲基)胺基)甲基)-4-((R)-3-甲基哌嗪-1-基)喹唑啉-7-基)-3-氟苯酚(96 mg, 0.13 mmol)添加至Et₃N (58.0 mg, 0.57 mmol)含於THF (30 mL)之混合物中。攪拌混合物5分鐘並隨後添加丙烯醯氯(34.4 mg, 0.38 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物30分鐘，倒入水中並隨後用DCM萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。將殘留物溶解於THF/水(10 mL/5 mL)中，添加LiOH·H₂O (60 mg, 1.54 mmol)並在室溫下攪拌所得混合物1小時。將混合物倒入水中並隨後用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(5至10%甲醇/二氯甲烷)來純化殘留物以獲得呈固體之所需產物(32 mg, 43%產率)。**ESI-MS *m/z***: 580.3[M+H]⁺。**¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.37 (s, 1H), 8.83 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 3H), 6.18-6.15 (dd, *J* = 2.4, 16.8 Hz, 1H), 5.77-5.72 (dd, *J* = 2.1, 10.0 Hz, 1H), 4.83-4.56 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.23-3.97 (m, 6H), 3.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (m, 3H)。

實例7

1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(141)之合成



根據如上所說明之方法F製備化合物141，並描述於下文。

(2R,5S)-4-(7-溴-6-氯-2-(氯甲基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

根據實例6之步驟3中所述之程序，使用(2R,5S)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯代替(R)-2-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯，自4,6-二氯-2-(氯甲基)-8-氟-7-(2-氟-6-甲氧基苯基)喹啉製備標題化合物。

(2R,5S)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

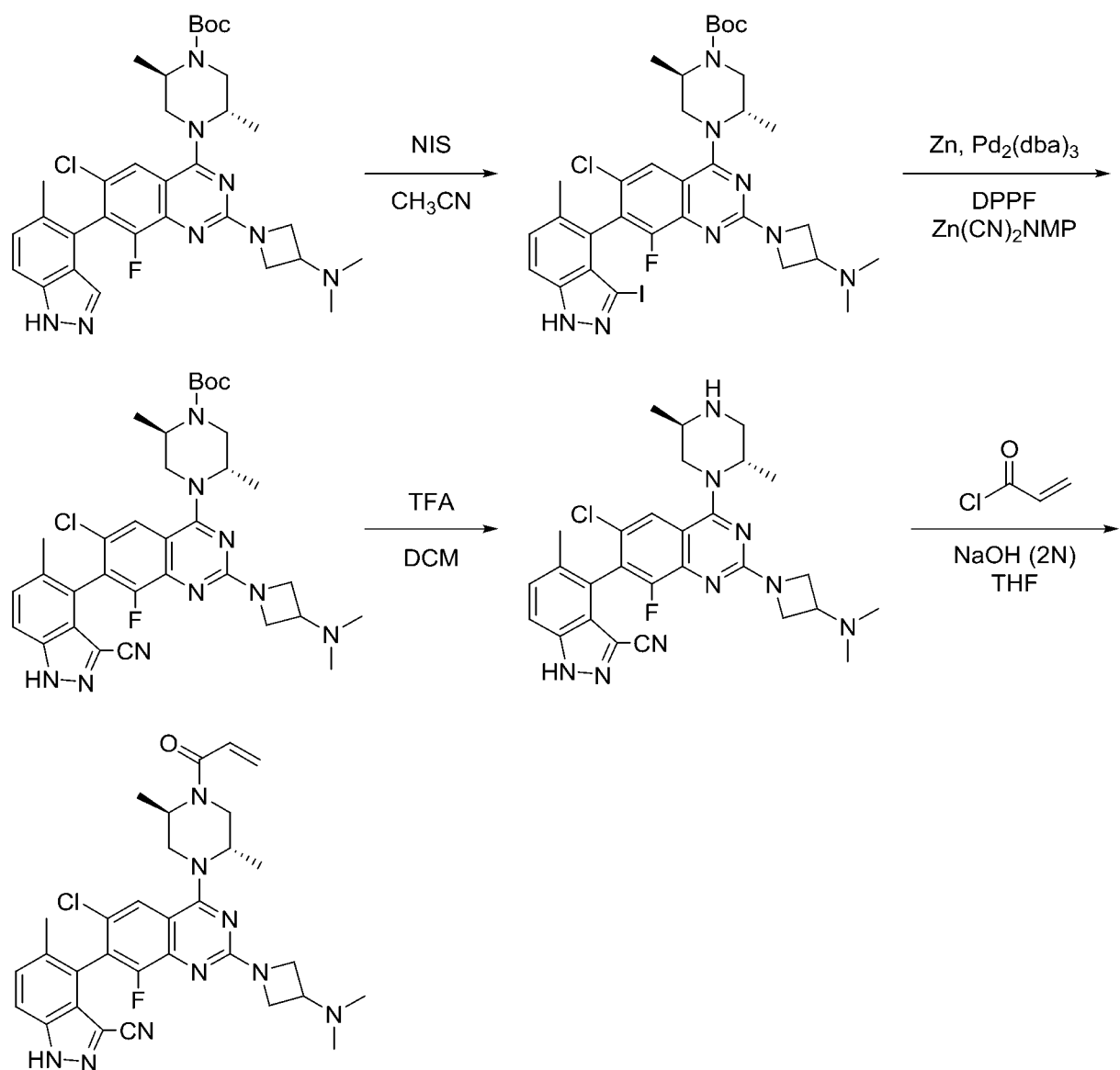
將20% NaOH水溶液(5 mL)添加至(2R,5S)-4-(7-溴-6-氯-2-(氯甲基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 0.96 mmol)、(3-氟吡啶-2-基)甲醇(381 mg, 3 mmol)及Bu₄NBr(322 mg, 1 mmol)含於DCM(5 ml)中之溶液中並在50°C下於密閉小瓶中攪拌所得混合物48小時。允許使混合物冷卻至室溫並分配在DCM與水之間。有機層經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。經由Isolera One(MeOH/DCM = 0至10%)來純化殘留物以獲得所需產物(300 mg, 51%產率)。

1-((2R,5S)-4-(6-氯-8-氟-7-(2-氟-6-羥基苯基)-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

根據實例6中所述之程序，自(2R,5S)-4-(7-溴-6-氯-8-氟-2-(((3-氟吡啶-2-基)甲氧基)甲基)喹唑啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯分3個步驟製備標題化合物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 10.17 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.67-6.87 (m, 3H), 6.21 (d, *J* = 2.5, 14.5 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.42-4.55 (m, 6H), 1.15-1.40 (m, 6H)。
ESI-MS *m/z* : 598.6 [M+H]⁺。

實例8

4-(4-((2S,5R)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹唑啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲腈之合成



根據如上所說明之方法G製備化合物292，並描述於下文。

(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下，攪拌(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.0 g，4.82 mmol)與N-碘代琥珀醯亞胺(1.1 g，5.06 mmol)含於乙腈(30 mL)中之混合物15小時。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(使用甲醇/二氯甲烷 = 1:20進行洗脫)來純化殘留物以獲得呈黃色固體

之所需產物(2.0 g, 55.6%產率)。ESI-MS m/z : 749.2 $[M+H]^+$

(2R,5S)-4-(6-氯-7-(3-氰基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在110°C、氬氣下，攪拌(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(50 mg, 0.21 mmol)、鋅(0.9 mg, 0.014 mmol)、 $Zn(CN)_2$ (25 mg, 0.21 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (6.6 mg, 0.007 mmol)及1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵(7.8 mg, 0.014 mmol)含於NMP(10 mL)中之混合物16小時。允許使反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 25:1)來純化殘留物以獲得所需產物(35 mg, 81.4%產率)。

ESI-MS m/z : 648.3 $[M+H]^+$

4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲腈

在室溫下，攪拌(2R,5S)-4-(6-氯-7-(3-氰基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(35 mg, 0.05 mmol)含於三氟乙酸/二氯甲烷(3 mL/12 mL)中之混合物1小時。隨後在減壓下移除溶劑以獲得直接用於下一步驟而無需進一步純化之粗產物(30 mg)。ESI-MS m/z : 547.9 $[M+H]^+$

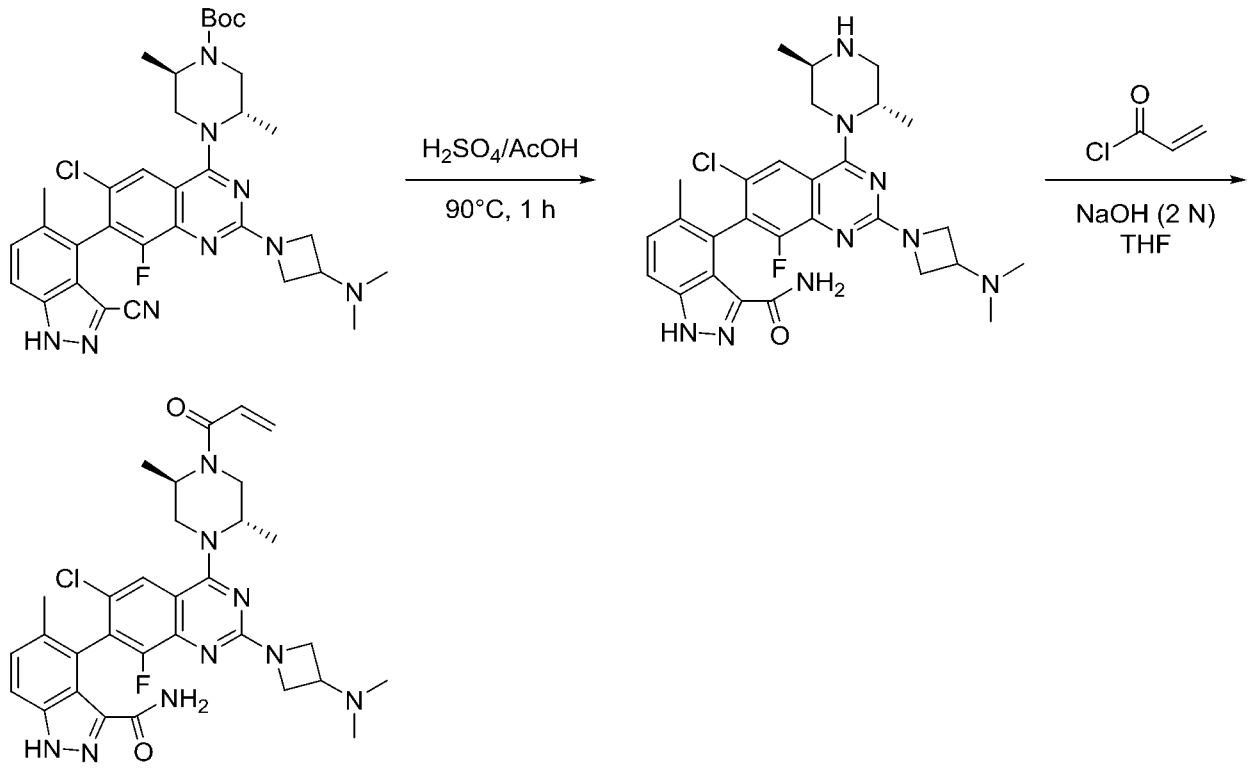
4-(4-((2S,5R)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲腈

在室溫下，攪拌4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲腈

(30 mg, 0.05 mmol)與NaOH (2 N, 2 mL)含於四氫呋喃(8 mL)中之混合物10分鐘。添加丙烯醯氯(6.8 mg, 0.075 mmol)並在室溫下攪拌混合物20分鐘。將氫氧化鋰(50 mg)添加至此混合物並攪拌30分鐘。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(使用甲醇/二氯甲烷 = 1:20進行洗脫)來純化殘留物以獲得所需產物(10 mg, 30.3%產率)。ESI-MS *m/z*: 602.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.49 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 6.87-6.78 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H), 4.72-4.60 (m, 2H), 4.14-3.84 (m, 7H), 6.53-3.46 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.32-1.23 (m, 6H)。

實例9

4-(4-((2*S*,5*R*)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-7-基)-5-甲基-1*H*-吡唑-3-甲醯胺之合成



根據如上所說明之方法H製備化合物296，並描述於下文。

4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺

在 90 °C 下，攪拌 (2R,5S)-4-(6-氯-7-(3-氟基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.31 mmol) 含於 H₂SO₄ / 乙酸(5 mL / 5 mL) 中之混合物 1 小時。將混合物倒入冰水中，並隨後添加氫氧化鈉以調節 pH 值至 9。用乙酸乙酯萃取該混合物。用鹽水清洗有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空下濃縮以獲得直接用於下一步驟而無需進一步純化之粗產物(100 mg)。

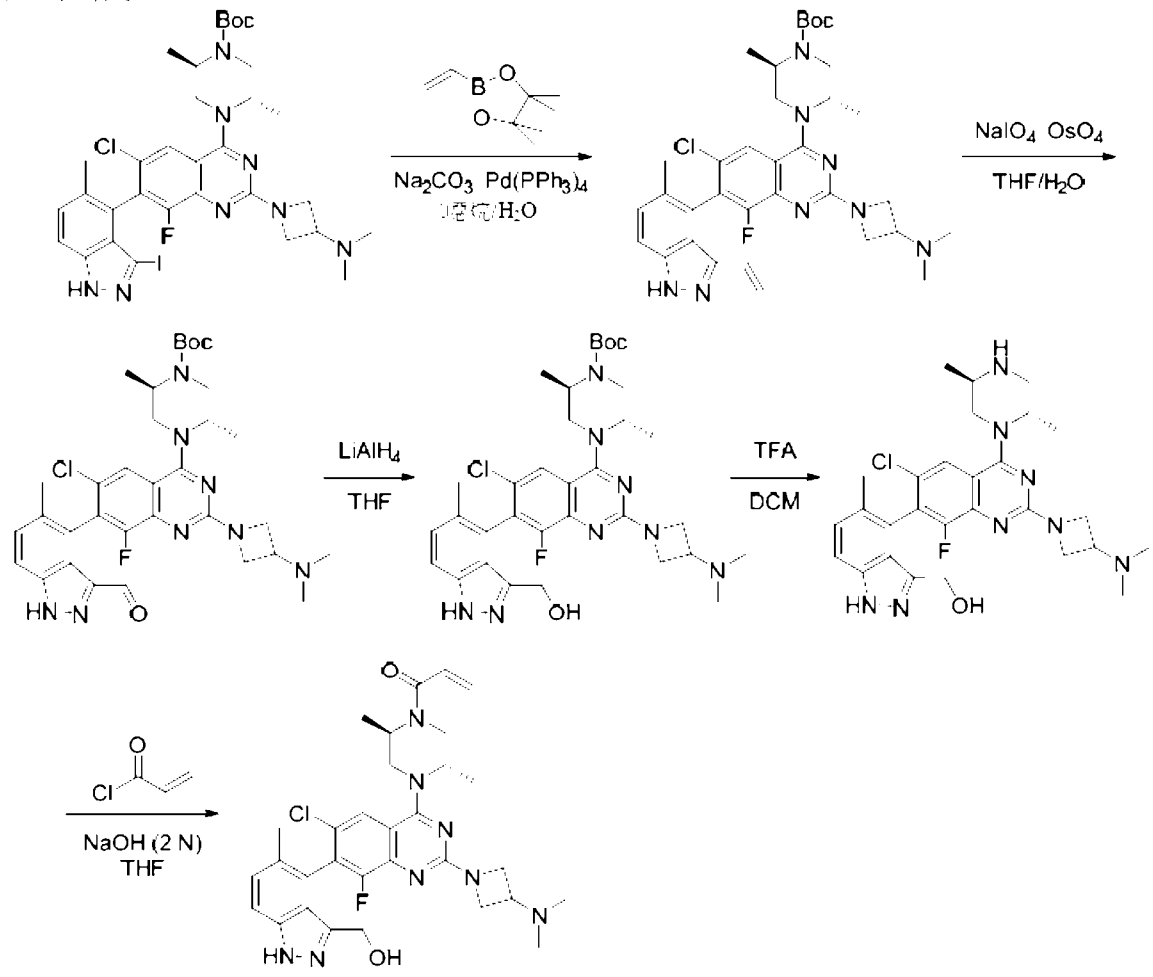
ESI-MS m/z : 566.4 [M+H]⁺

4-(4-((2S,5R)-4-丙烯醯基-2,5-二甲基哌嗪-1-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺

在室溫下，攪拌 4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-甲醯胺(100 mg, 0.18 mmol) 與 NaOH (2N, 5 mL) 含於 THF(20 mL) 中之混合物 10 分鐘。將丙烯醯氯(24 mg, 0.27 mmol) 添加至此混合物中並在室溫下繼續攪拌混合物 20 分鐘。添加氫氧化鋰(200 mg) 並隨後攪拌 30 分鐘。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(使用甲醇/二氯甲烷 = 1:20 進行洗脫) 來純化殘留物以獲得所需產物(30 mg, 27.2 % 產率)。**ESI-MS m/z :** 620.1 [M+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 13.56 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 2H), 6.83-6.82 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 4.78-4.46 (m, 2H), 4.12-3.75 (m, 9H), 6.53-3.46 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.13-2.11 (m, 3H), 1.40-1.15 (m, 6H)。

實例10

1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-(羥基甲基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮之合成



根據如上所說明之方法J製備化合物299，並描述於下文。

(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-3-乙氧基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在110℃、氬氣下，攪拌(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基氨基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-碘-5-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.0 g，2.67 mmol)、Na₂CO₃ (850 mg，8.02 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙氧基-1,3,2-二氧雜戊硼烷(1.2 g，8.02 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (308

mg, 0.267 mmol) 含於二噁烷/H₂O (5 mL/20 mL) 中之混合物16小時。隨後允許使反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅並用乙酸乙酯進行萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(二氯甲烷/甲醇 = 25:1)來純化殘留物以獲得所需產物(670 mg, 38.7%產率)。ESI-MS m/z: 649.1 [M+H]⁺

(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-甲醯基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在 0 °C 下，將 OsO₄ (2.6 mg, 0.0103 mmol) 添加至正在攪拌之 (2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-3-乙基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(670 mg, 1.03 mmol) 含於四氫呋喃/H₂O (8 mL/8 mL) 中之混合物並在 0 °C 下攪拌混合物1小時。將 NaIO₄ (443 mg, 2.06 mmol) 添加至此混合物中並在室溫下繼續攪拌混合物16小時。將混合物倒入冰水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮以獲得直接用於下一步驟而無需進一步純化之粗產物(500 mg)。ESI-MS m/z: 651.3 [M+H]⁺

(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-(羥基甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在 0 °C 下，將 LiAlH₄ (88 mg, 2.31 mmol) 添加至正在攪拌之 (2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-甲醯基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(500 mg, 0.77 mmol) 含於四氫呋喃(15 mL) 中之混合物中並攪拌所得混合物1小時。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層，經Na₂SO₄乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(使用甲醇/二氯甲烷 =

1:20 進行洗脫)來純化殘留物以獲得所需產物(200 mg, 39.9%產率)。

ESI-MS m/z : 653.0 $[M+H]^+$

(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇

將(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-(羥基甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.31 mmol)溶解於三氟乙酸/二氯甲烷(3 mL/12 mL)中並在室溫下攪拌所得混合物1小時。在減壓下移除溶劑以獲得直接用於下一步驟而無需進一步純化之粗產物(169 mg)。**ESI-MS m/z** : 553.4 $[M+H]^+$

1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(3-(羥基甲基)-5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

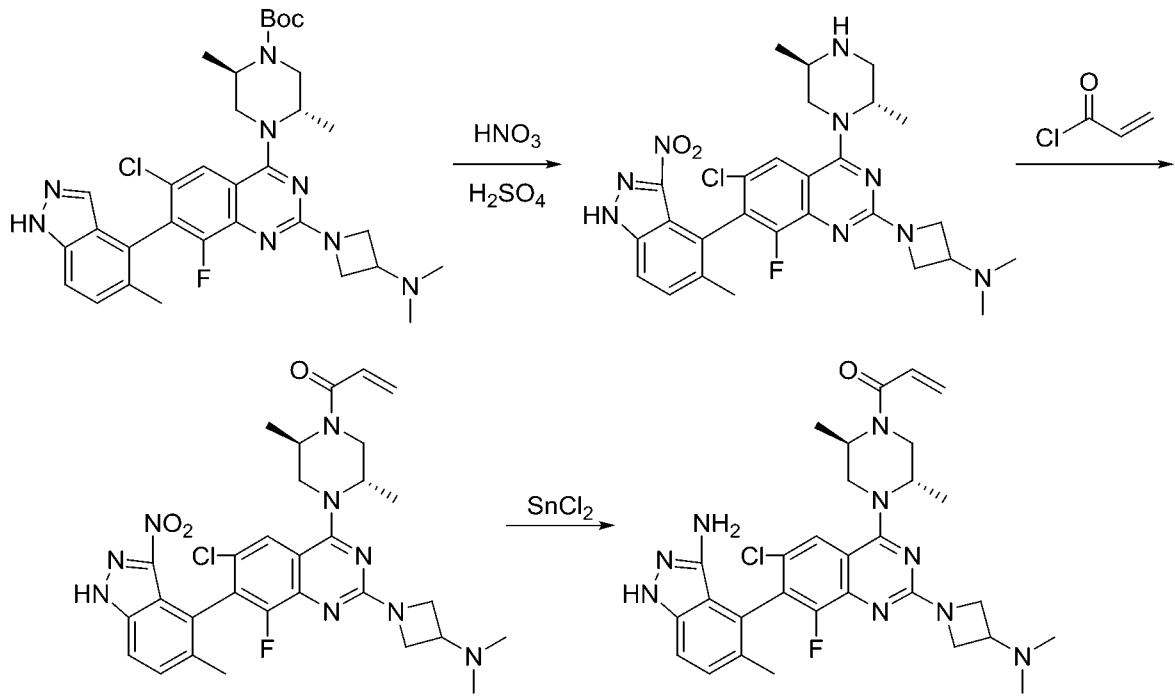
在室溫下,攪拌(4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-4-((2S,5R)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)喹啉-7-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)甲醇(169 mg, 0.31 mmol)與NaOH (2N, 5 mL)含於四氫呋喃(20 mL)中之混合物10分鐘,隨後添加丙烯醯氯(42 mg, 0.465 mmol)並在室溫下攪拌所得混合物20分鐘。將氫氧化鋰(200 mg)添加至此混合物並繼續攪拌30分鐘。將混合物倒入水中並用乙酸乙酯萃取。用鹽水清洗有機層,經 Na_2SO_4 乾燥並在真空下濃縮。藉由在矽膠上進行急驟管柱層析法(使用甲醇/二氯甲烷 = 1:20 進行洗脫)來純化殘留物以獲得所需產物(30 mg, 16.2%產率)。

ESI-MS m/z : 607.4 $[M+H]^+$; **1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 12.89 (s, 1H), 7.75-7.73 (d, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.21-6.16 (m, 1H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 3H),

4.20-3.77 (m, 8H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.14-2.12 (m, 6H), 1.33-1.23 (m, 6H)。

實例11

1-((2R,5S)-4-(7-(3-胺基-5-甲基-1H-吡啶-4-基)-6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮之合成



根據如上所說明之方法J製備化合物297及298，並描述於下文。

1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-3-硝基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

在0℃下，將 HNO_3 (42.8 μL ，0.95 mmol)逐滴添加至(2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡丁啉-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(293.6 mg，0.471 mmol)含於 H_2SO_4 中之混合物中並在0℃下攪拌所得混合物30分鐘。藉由小心添加 NaHCO_3 來中和反應混合物。用含於二氯甲烷中之20%異丙醇萃取該混合物。合併有機層並經 Na_2SO_4 乾燥。在真空下移除溶劑。經由Isolera One(含

於二氯甲烷中之20%甲醇及0.035 NH₃)來純化殘留物以獲得所需產物(245 mg, 92%產率)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 14.04 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 20.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.75-6.88 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.0, 16.5 Hz, 1H), 5.67-5.78 (m, 1H), 4.39-4.78 (m, 2H), 3.75-4.15 (m, 7H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.15-1.35 (m, 7H)。ESI-MS *m/z*: 568.2 [M+H]⁺

1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-3-硝基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

將1 mL 1M Na₂CO₃水溶液添加至1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-3-硝基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(223 mg, 0.4 mmol)含於四氫呋喃(4 mL)中之溶液中。逐滴添加丙烯醯氯(72.8 μL, 0.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，用水稀釋並隨後用含於二氯甲烷中之20%異丙醇萃取。合併有機層並經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑。經由Isolera One(含於二氯甲烷中之10%甲醇及0.0175 NH₃)來純化殘留物以獲得所需產物(191 mg, 78%產率)。ESI-MS *m/z*: 622.2 [M+H]⁺

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

在室溫下，將SnCl₂ (240 mg, 1.3 mmol)含於1 mL濃鹽酸中之溶液逐滴添加至1-((2R,5S)-4-(6-氯-2-(3-(二甲基胺基)吡啶-1-基)-8-氟-7-(5-甲基-3-硝基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4-基)-2,5-二甲基哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮(262.5 mg, 0.42 mmol)含於2 mL乙酸中之溶液中並在室溫下攪拌所得混合物16小時。使用冰浴來使反應物冷卻並添加4N KOH以調節pH值至中

性。添加飽和碳酸氫鈉以調節pH值至8。用含於二氯甲烷中之30%異丙醇萃取該混合物。合併有機層並經Na₂SO₄乾燥。在真空下移除溶劑。經由Isolera One(含於二氯甲烷中之10%甲醇及0.0175 NH₃)來純化殘留物以獲得所需產物(181 mg, 72%產率)。ESI-MS *m/z*: 592.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.63 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 6.75-6.9 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.18 (dd, *J* = 2.5, 17.0 Hz, 1H), 5.70-5.78 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.43-4.78 (m, 2H), 3.70- 4.15 (m, 9H), 3.08-3.17 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.03 (d, *J* = 7.5Hz, 3H), 1.18-1.35 (m, 7H)。

實例12

化合物之生物化學分析

將測試化合物製備成於DMSO(Fisher目錄號BP-231-100)中之10 mM儲備溶液。負載有GDP的KRAS G12C 1至169 經his標記之蛋白質於緩衝液(20 mM Hepes、150 mM NaCl、1 mM MgCl₂)中稀釋至2 mM。如下測試化合物之活性：

在96孔儲存盤中，化合物於DMSO中稀釋至50倍最終測試濃度。化合物儲備溶液在使用之前加以渦旋並謹慎地觀測任何沈澱跡象。如下稀釋：

- 對於100μM最終化合物濃度而言，將化合物稀釋至5000μM(5μl 10mM化合物儲備液+5μl DMSO)且藉由吸移來充分混合。
- 對於30μM最終化合物濃度而言，將化合物稀釋至1500μM(3μl 10mM化合物儲備液+17μl DMSO)且藉由吸移來充分混合。
- 對於10μM最終化合物濃度而言，將化合物稀釋至500μM(2μl 10mM化合物儲備液+38μl DMSO)且藉由吸移來充分混合。

將49 μ l儲備蛋白質溶液添加至96孔PCR盤(Fisher目錄號1423027)之各孔中。使用12通道移液器將1 μ l 50倍稀釋之化合物添加至PCR盤之適當孔中。藉由200 μ l多通道移液器上/下吸移來謹慎地且充分地混合反應。使用鋁盤密封件將盤密封充分，且在室溫下、在抽屜中儲存10分鐘、30分鐘、2小時或24小時。接著向各孔中添加5 μ l 2%甲酸(Fisher目錄號A117)的DI H₂O溶液，隨後使用移液管混合。接著用鋁密封件再密封盤且在乾冰上儲存直至如下文所述進行分析。

藉由質譜、根據以下兩個程序中之一者分析上述檢定：

RapidFire/TOF檢定：

將MS儀器設定為正極性、2 GHz解析度及低質量(1700)模式且允許平衡30分鐘。接著校準儀器，切換為擷取模式且加載適當方法。

在另外30分鐘平衡時間之後，運行空白批次(即，緩衝液)以確保設備正確操作。在37°C下解凍樣品10分鐘，短暫離心並轉移至工作台。孔A1及H12外加1 μ L 500 μ M內標物肽，並使盤以2000 x g離心5分鐘。接著運行該方法並記錄各個別孔之質量。

將各孔之質量(需要其積分資料)黏貼至盤圖譜中且自分析中輸出。同樣輸出內標物之質量。對於+19電荷狀態而言，抽出在50 ppm下之資料，且使用內標物尖峰來指定孔A1之身份並積分。峰值資料以TOF清單形式輸出並根據+20、21、22、23、24及25電荷狀態個別地重複上述步驟。

Q-Exactive分析：

使用連接至Q Exactive Plus質譜儀(Thermo Scientific)之Dionex RSLCnano系統(Thermo Scientific)量測KRAS G12C蛋白質種類之質量及峰強度。

將20 mL樣品各裝載至維持在40℃以600 $\mu\text{l min}^{-1}$ 之流速用20%溶劑A (0.1%甲酸含於H₂O中)及80%溶劑B (0.1%甲酸含於乙腈中)之Aeris™ 3.6 μm WIDEPOR C4 200 Å、LC Column 50 x 2.1 mm管柱上。液相層析條件為20%溶劑B持續1分鐘，20%至60%溶劑B持續1.5分鐘，60%至90%溶劑B持續0.5分鐘，90%溶劑B持續0.2分鐘，90%至20%溶劑B持續0.2分鐘，及接著在隨後樣品注射前平衡1.6分鐘。整個樣品分析過程中，流速維持在600 $\mu\text{l min}^{-1}$ 。

在概要分析模式下，以17500解析度、5微掃描，使用50毫秒最大注射時間及1e6之AGC靶操作質譜儀，並記錄800至1850 m/z之全質量範圍。對於對完整蛋白質之最大敏感度而言，最佳化HCD截留氣體。電離方法為電噴霧電離，其使用4kV噴射電壓、夾套氣流設為50 au、輔助氣流設為10 au且吹掃氣流設為1 au。毛細管離子轉移溫度為320℃且將S-透鏡RF電平設為50電壓。使用蛋白質解迴旋軟體(Thermo Scientific)解迴旋樣品中蛋白質種類之電荷包膜。

使用Thermo蛋白質解迴旋包分析數據。簡而言之，各所觀察種類之電荷包膜係經定量解迴旋以測定各親本種類(改性或未改性蛋白質)之質量及強度。基於經解迴旋之峰強度計算改性%。

其他活體外分析如下：

細胞生長之抑制：

如下評估及證明標的化合物抑制RAS介導之細胞生長的能力。將表現野生型或突變型RAS的細胞以每孔5,000個細胞的密度接種於白色透明底96孔盤中。接種之後，允許細胞附著約2小時，再添加本文所揭示化合物。一定小時(例如，24小時、48小時或72小時細胞生長)之後，藉由使用Cell

Titer Glo試劑(Promega)，根據製造商說明書量測總ATP含量來測定細胞增殖。藉由分析自100 μM遞減之半對數區間之8點化合物劑量反應來測定增殖EC50。

RAS介導之信號轉導之抑制：

如下評估及證明本文所揭示化合物在抑制RAS介導之信號傳遞方面的能力。使用或不使用(對照細胞)的標的化合物處理表現野生型或突變型RAS(諸如G12C、G12V或G12A)之細胞。一或多種標的化合物抑制RAS信號傳遞係根據經一或多種標的化合物處理之細胞中的磷酸化MEK、磷酸化ERK、磷酸化RSK及/或Raf結合之穩態水平相較於對照細胞而言減少來證明。

根據上述方法測試表1中之代表性化合物且在十分鐘培育期後發現其等以表2中所指示之程度共價結合至KRAS G12C。表3提供在三分鐘培育期後之代表性化合物的結合資料。

表2

代表性化合物之活性*

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
1	++	2	++	3	++	4	++
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	++	32	+++
33	++	34	++	35	++	36	++

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
37	++	38	+++	39	++	40	++
41	++	42	++	43	++	44	++
45	++	46	++	47	++	48	++
49	++	50	++	51	+	52	+++
53	+	54	+++	55	+++	56	+++
57	+++	58	+++	59	+	60	+++
61	+	62	+	63	+++	64	++
65	+++	66	+++	67	+	68	+++
69	+++	70	+++	71	+	72	+++
73	+	74	+	75	+++	76	+
77	+++	78	++	79	+++	80	+
81	+	82	++	83	+	84	+++

+ 指示結合活性大於0%且至多50%

++ 指示結合活性為50至90%

+++ 指示結合活性大於90%

表3

代表性化合物之活性*

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
85	++	86	+	87	+	88	+
89	+	90	+++	91	+	92	++
93	++	94	+	95	++	96	+++
97	++	98	++	99	++	100	++
101	+	102	++	103	+	104	+++
105	++	106	++	107	++	108	+++
109	+	110	++	111	+	112	++
113	+++	114 [†]	+	115 [†]	+	116	++

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
117	+	118	+	119	+	120	TBD
121	++	122	++	123	+	124	++
125	++	126	+++	127	+++	128	+
129	++	130	+++	131	+	132	++
133	++	134	++	135	++	136	+++
137	+++	138	+++	139	+	140	++
141	++	142	++	143	+++	144	+++
145	++	146	+	147	+++	148	++
149	++	150	+++	151	+++	152	+
153	+++	154	+++	155	+	156	+++
157	+	158	+++	159	++	160	++
161	+	162	+	163	++	164	++
165	++	166	++	167	+++	168	++
169	++	170	+	171	++	172	+++
173	++	174	+++	175	+++	176	+
177	++	178	+++	179	+	180	+
181	+++	182	+	183	++	184	++
185	+	186	++	187	+++	188	+
189	+++	190	++	191	+++	192	++
193	++	194	++	195	+	196	+++
197	+++	198	+++	199	++	200	++
201	++	202	+++	203	+++	204	++
205	++	206	+++	207	+++	208	+++
209	+++	210	+++	211	++	212	+
213	+	214	+	215	+++	216	++
217	++	218	+++	219	+++	220	+
221	+	222	++	223	++	224	++

編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%	編號	結合%
225	++	226	+++	227	+	228	+++
229	+	230	++	231	++	232	++
233	TBD	234	TBD	235	TBD	236	TBD
237	TBD	238	TBD	239	TBD	240	TBD
241	TBD	242	TBD	243	TBD	244	TBD
245	+++	246	+	247	+	248	++
249	+++	250	+++	251	++	252	+++
253	++	254	+	255	+++	256	+
257	+++	258	+++	259	+++	260	++
261	+++	262	+++	263	+	264	+++
265	+++	266	+++	267	+	268	+++
269	+	270	+++	271	+	272	+++
273	+++	274	+	275	+++	276	++
277	+++	278	++	279	++	280	+++
281	++	282	++	283	+++	284	+++
285	+	286	+++	287	+	288	+++
289	+++	290	+	291	+	292	++
293	++	294	+	295	+	296	++
297	+	298	++	299	++	300	+
301	++	302	+++				

+ 指示結合活性大於0%且至多50%

++ 指示結合活性為50至90%

+++ 指示結合活性大於90%

TBD = 待測定

† = 在10分鐘時之改性%

實例13

全血穩定性

如下測試本發明代表性化合物之全血穩定性：

將測試化合物製備成於DMSO中之500 μ M儲備溶液(將10 μ l 10 mM DMSO儲備溶液添加至190 μ l 100% DMSO中)。在冰上解凍全血。藉由將460 μ l全血(視需要之不同物種)添加至96孔之ml深孔盤中製備全血盤。在37°C下預培育全血盤10分鐘。將4 μ l化合物溶液及396 μ l全血添加至盤中並充分混合。取各樣品之等分試樣(30 μ l)至培育盤(叢集管)中並在時間零點用冰冷的100% ACN淬滅，並將培育盤添加至37°C培養箱(200 μ l)中。

使時間零點樣品維持在4°C下直至離心。在不同時間點(1、2、4小時)淬滅所有其他樣品，渦旋30秒並在4°C下以3500 rpm離心15分鐘。將30 μ l上清液添加至170 μ l 0.1% FA水溶液中並藉由LC/MS/MS分析樣品。

爲了比較，亦測試以下化合物(A)、(B)及(C)：

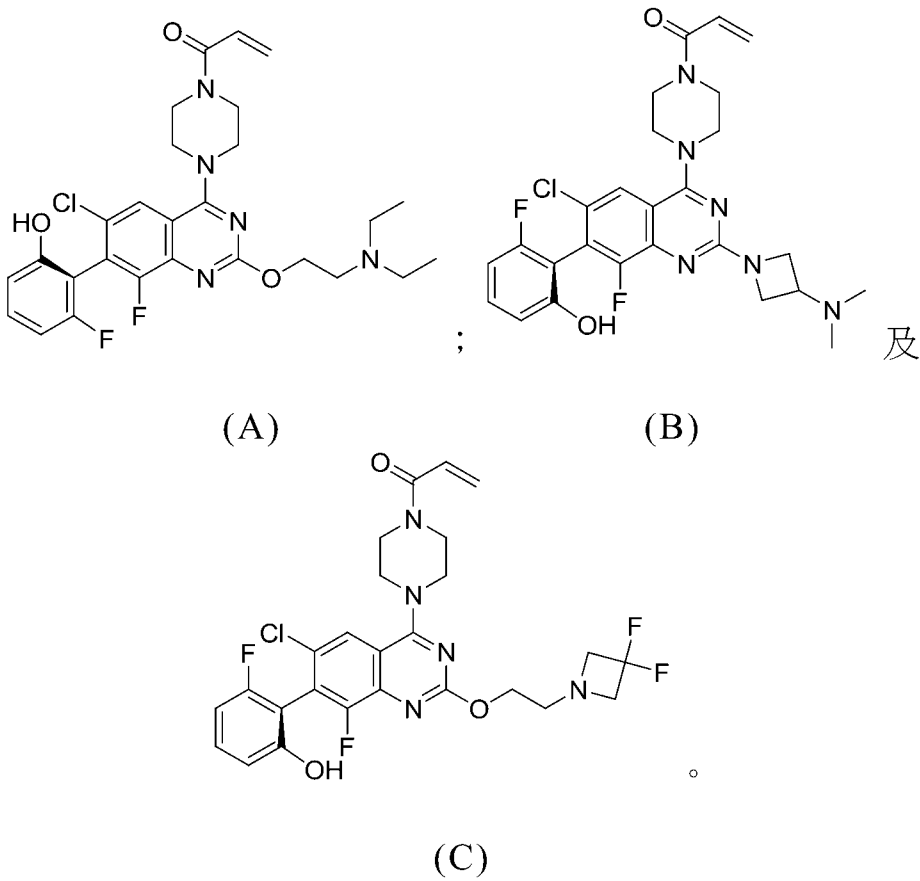


表4提供代表性化合物及對照化合物之全血穩定性。資料顯示，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之至少一者不為H的本發明化合物具有比其中之 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 各為H的化合物更佳的全血穩定性。

表4

化合物	全血穩定性(T _{1/2})小時	
	狗	猴子
A	0.60	0.10
B	0.70	0.10
C	0.60	0.20
38	3.0	7.8
52	5.1	6.8
60	2.3	1.45
63	1.3	1.2
68	1.6	1.0
70	3.0	1.3
72	5.95	3.9
75	4.8	3.9

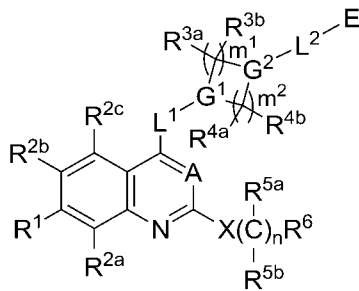
本說明書或隨附申請資料單中所提及的所有美國專利案、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利案、外國專利申請案及非專利出版物均以全文引用的方式、以與本說明書無不一致的程度併入本文中。

根據以上內容應瞭解，雖然已出於說明之目的在本文中描述了本發明之特定實施例，但可在不偏離本發明之精神及範疇下進行各種修改。因此，本發明不受除隨附申請專利範圍之外的限制。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種化合物，其具有以下結構(I)：



(I)

或其醫藥上可接受之鹽、立體異構體或前藥，其中：

A為N、CH或C-CN；

G¹及G²各獨立地為N或CH；

L¹為鍵或NR⁷；

L²為鍵或伸烷基；

R¹為芳基或雜芳基；

R^{2a}、R^{2b}及R^{2c}各獨立地為H、胺基、氰基、鹵基、羥基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷基胺基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆烷氧基、C₁至C₆鹵代烷氧基；C₃至C₈環烷基、雜環基烷基、C₁至C₆炔基、C₁至C₆烯基、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、雜芳基或芳基；

R^{3a}及R^{3b}在各次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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；或R^{3a}與R^{3b}連接形成側氧基、碳環或雜環；或R^{3a}為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷

基、 C_1 至 C_6 鹵代烷氧基、 C_1 至 C_6 炔基、羥基烷基、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，且 R^{3b} 與 R^{4b} 連接形成碳環或雜環；

R^{4a} 及 R^{4b} 在各次出現時獨立地為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷氧基、 C_1 至 C_6 炔基、羥基烷基、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；或 R^{4a} 與 R^{4b} 連接形成側氧基、碳環或雜環；或 R^{4a} 為H、-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、 C_1 至 C_6 烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_1 至 C_6 鹵代烷氧基、 C_1 至 C_6 炔基、羥基烷基、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，且 R^{4b} 與 R^{3b} 連接形成碳環或雜環；

R^{5a} 及 R^{5b} 在各次出現時獨立地為H、羥基、鹵基或 C_1 至 C_6 烷基，或 R^{5a} 與 R^{5b} 連接形成側氧基；

當X為鍵、-NR⁷-或-S-時， R^6 為胺基、氰基、羥基、烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、胺基烷基、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基；或當X為-O-時， R^6 為胺基、氰基、 C_1 至 C_6 烷基、鹵代烷基、羥基烷基、烷氧基、-NR^aR^b、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基、 C_1 至 C_6 烷基磷醯基胺基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基，其中 R^a 為H或 C_1 至 C_6 烷基，且 R^b 為 C_1 至 C_6 烷基，限制條件為當n為2且 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 或 R^{4b} 中之一者為甲基時， R^a 為H或 C_2 至 C_6 烷基且 R^b 為 C_1 至 C_6 烷基；

R^7 在各次出現時獨立地為H、 C_1 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_8 環烷基或雜環烷基；

m^1 及 m^2 各獨立地為1、2或3；

n為0至6之整數；

X為鍵、-O-、-NR⁷-或-S-；且

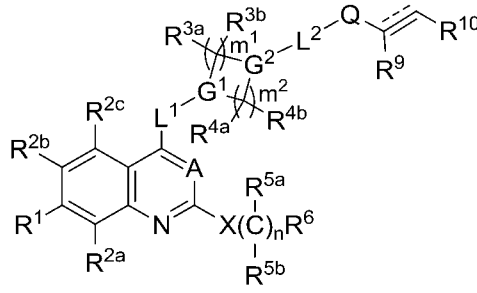
E為能夠與在KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質之位置12上之半胱胺酸殘基形成共價鍵的親電子部分，

其中除非另外說明，否則各次出現之烷基、炔基、烯基、伸烷基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、雜環基、烷基胺基、鹵代烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵代烷氧基、環烷基、雜環基烷基、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、烷基磷醯基、烷基磷醯基胺基及碳環及雜環係視情況經一或多個取代基取代；且

限制條件為所出現之R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}或R^{4b}中至少一者不為H。

【第2項】

如請求項1之化合物，其中該化合物具有以下結構(I'a)：



(I'a)

其中：

≡表示雙鍵或三鍵；

Q為-C(=O)-、-C(=NR⁸)-、-NR⁸C(=O)-、-S(=O)₂-或-NR⁸S(=O)₂-；

R⁸為H、C₁至C₆烷基、羥基烷基、胺基烷基、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、C₃至C₈環烷基或雜環基烷基；

$R^{8'}$ 為 H、-OH、-CN 或 C_1 至 C_6 烷基；

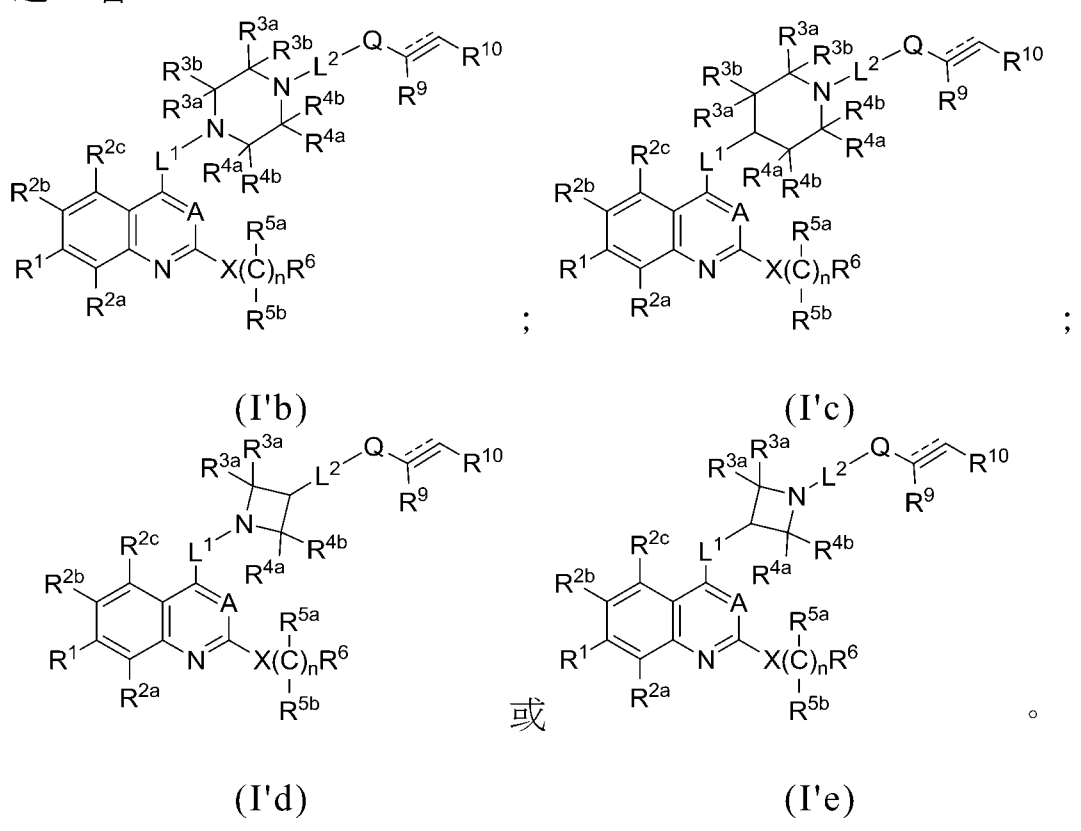
當 $\equiv$ 為雙鍵時，則 R^9 及 R^{10} 各獨立地為 H、鹵基、氰基、羧基、 C_1 至 C_6 烷基、烷氧基羰基、胺基烷基、烷基胺基烷基、芳基、雜環基、雜環基烷基、雜芳基或羥基烷基，或 R^9 與 R^{10} 連接形成碳環、雜環或雜芳基環；且

當 $\equiv$ 為三鍵時，則 R^9 不存在且 R^{10} 為 H、 C_1 至 C_6 烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基或羥基烷基，

其中除非另外說明，否則各次出現之烷基、羥基烷基、胺基烷基、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、環烷基、雜環基烷基、烷氧基羰基、雜芳基及碳環、雜環及雜芳基環係視情況經一或多個取代基取代。

【第3項】

如請求項2之化合物，其中該化合物具有以下結構(I'b)、(I'c)、(I'd) 或(I'e)中之一者：



【第4項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中 R^1 為芳基。

【第5項】

如請求項4之化合物，其中 R^1 為苯基。

【第6項】

如請求項4之化合物，其中 R^1 為萘基。

【第7項】

如請求項4至6中任一項之化合物，其中 R^1 係經一或多個取代基取代。

【第8項】

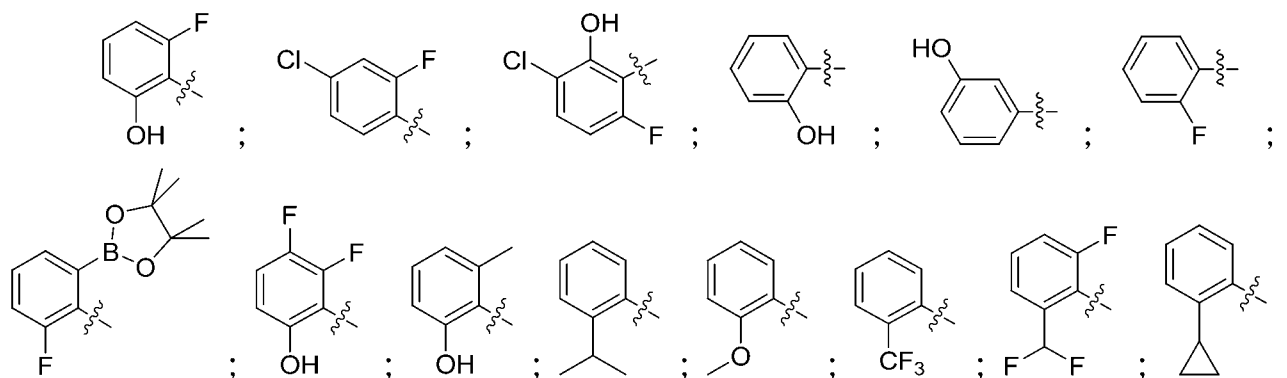
如請求項7之化合物，其中 R^1 係經鹵基、胺基、羥基、 C_1 至 C_6 烷基、氰基、 C_1 至 C_6 鹵代烷基、 C_1 至 C_6 烷氧基、烷基胺基、環烷基、雜環基烷基、芳基、雜芳基、磷酸根、磷酸烷氧基、二羥基硼酸、二羥基硼酸酯、 $-OC(=O)R$ 或 C_1 至 C_6 烷基羰基氧基或其組合取代，其中 R 為 C_1 至 C_6 烷基。

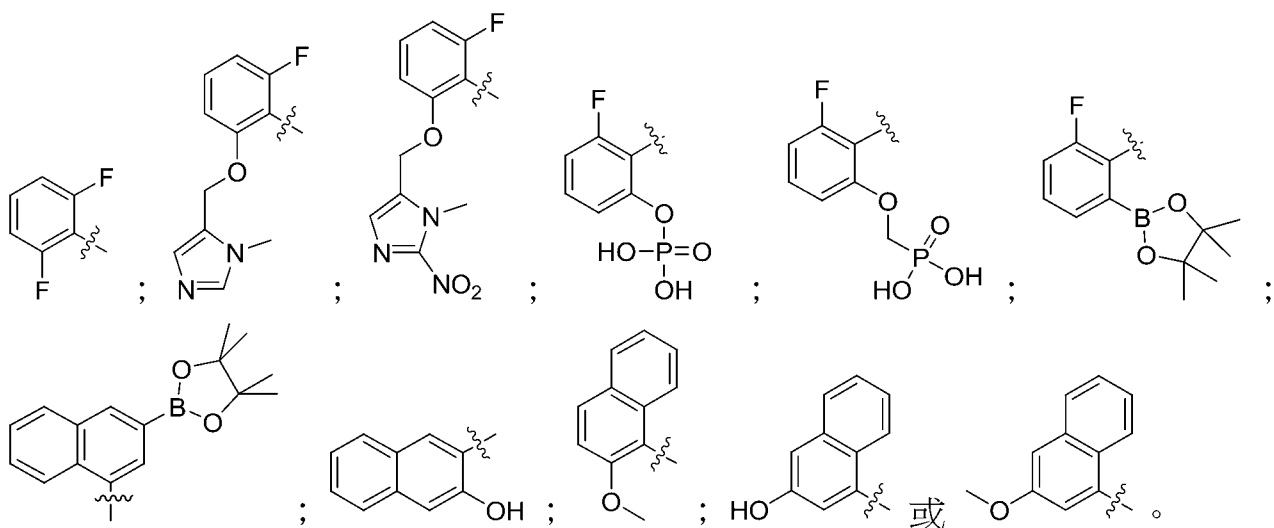
【第9項】

如請求項8之化合物，其中 R^1 係經以下取代：氟、氯、羥基、甲基、異丙基、環丙基、三氟甲基或甲氧基或其組合。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之化合物，其中 R^1 具有以下結構中之一者：





【第11項】

如請求項1至3中任一項之化合物，其中R¹為雜芳基。

【第12項】

如請求項11之化合物，其中R¹包括氮。

【第13項】

如請求項11或12中任一項之化合物，其中R¹為吲唑基、吲噪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基或喹啉基。

【第14項】

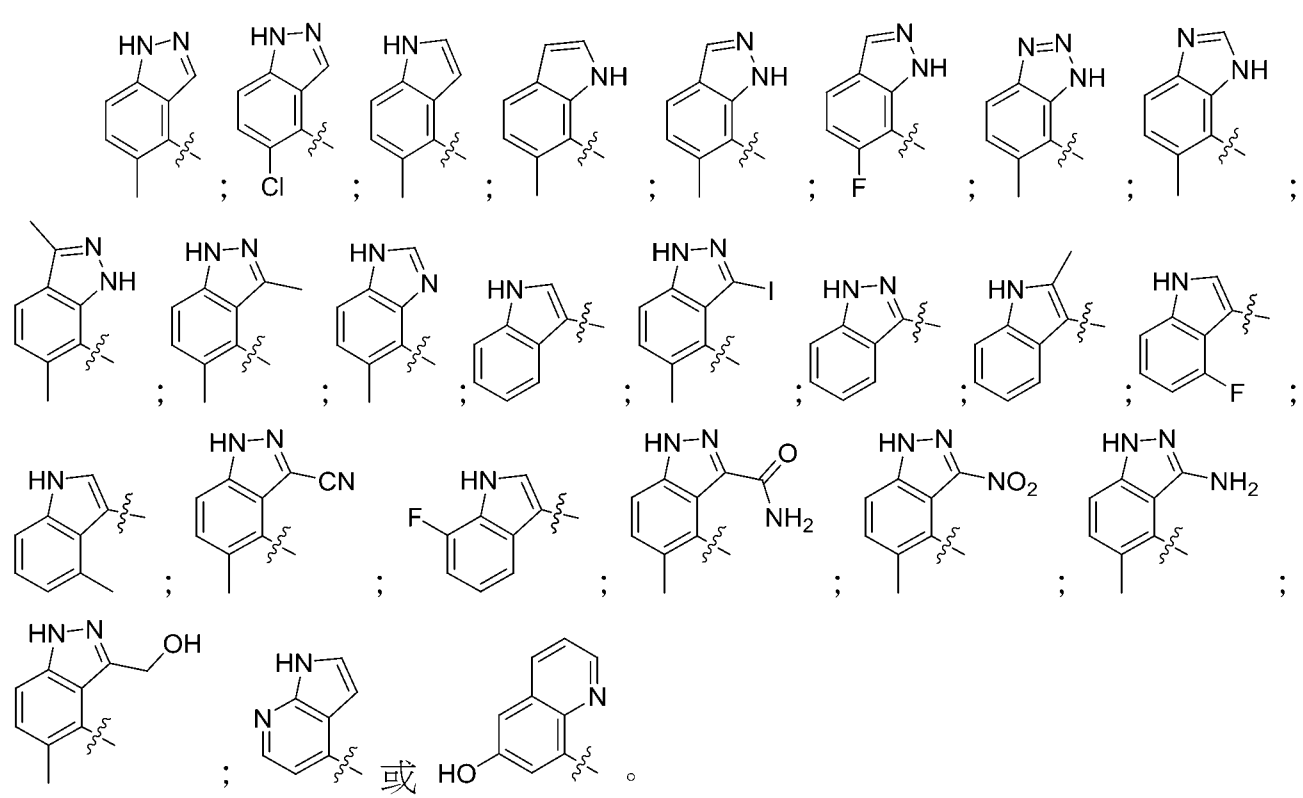
如請求項11至13中任一項之化合物，其中R¹係經一或多個取代基取代。

【第15項】

如請求項14之化合物，其中R¹係經以下取代：氰基、硝基、-NH₂、-(C=O)NH₂、羥基、烷基羥基、鹵基或C₁至C₆烷基或其組合。

【第16項】

如請求項11至15中任一項之化合物，其中R¹具有以下結構中之一者：



【第17項】

如請求項1至16中任一項之化合物，其中R^{2c}為H。

【第18項】

如請求項1至17中任一項之化合物，其中R^{2a}及R^{2b}各獨立地為鹵基、鹵代烷基、烷基或烷氧基。

【第19項】

如請求項1至18中任一項之化合物，其中R^{2a}為氟、氯或甲氧基。

【第20項】

如請求項1至19中任一項之化合物，其中R^{2b}為氯、氟或CF₃。

【第21項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為0，X為鍵且R⁶為雜環基。

【第22項】

如請求項21之化合物，其中R⁶為吡啶基、吡咯基、哌啶基或嗎啉基。

【第23項】

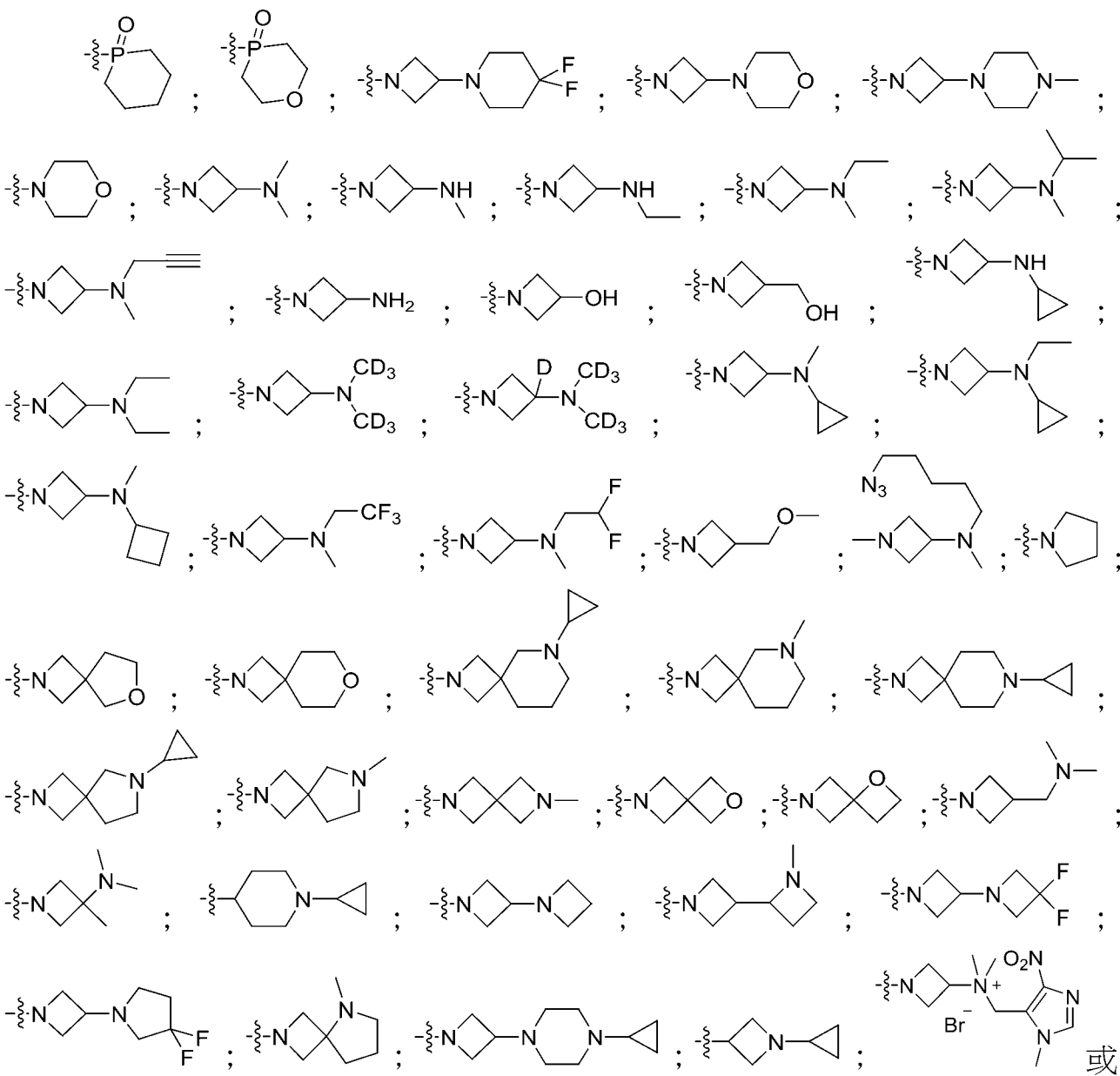
如請求項21或22中任一項之化合物，其中R⁶係經取代。

【第24項】

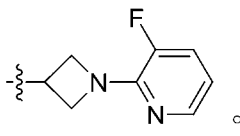
如請求項23之化合物，其中R⁶係經C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷基胺基、雜環基或螺雜環基或其組合取代。

【第25項】

如請求項21至24中任一項之化合物，其中R⁶具有以下結構中之一者：



或



【第26項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為1至6之整數，X為-O-且R⁶為雜環基或雜芳基。

【第27項】

如請求項26之化合物，其中R⁶為吡啶基、三唑基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡啶酮基、嘧啶基、噻嗪基、噁唑基、嗎啉基、嗎啉酮基、硫嗎啉基、吡咯并吡啶基、咪唑基、苯并咪唑基、或其氧化類似物、二氧戊環基或四氫哌喃基。

【第28項】

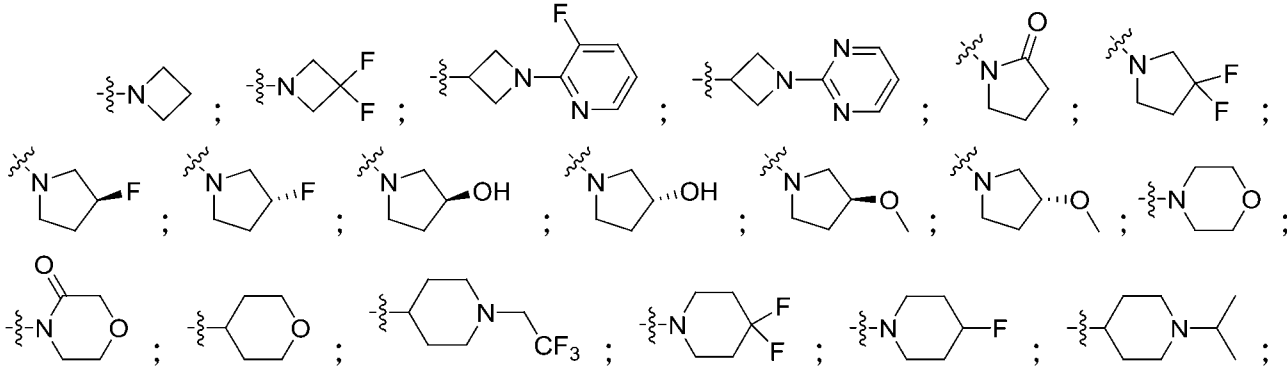
如請求項26或27中任一項之化合物，其中R⁶係經取代。

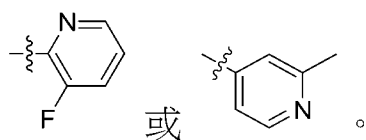
【第29項】

如請求項28之化合物，其中R⁶係經側氧基、氰基、鹵基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆烷基胺基、C₃至C₈環烷基、C₁至C₆烷氧基或C₁至C₆鹵代烷基、雜芳基或其組合取代。

【第30項】

如請求項26至29中任一項之化合物，其中R⁶具有以下結構中之一者：





【第36項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為0，X為-O-且R⁶為環烷基、雜環基或雜芳基。

【第37項】

如請求項36之化合物，其中R⁶為環己基、氧雜丁環基、四氫吡喃基、吡咯基、吡啶基、吡啶基或哌啶基。

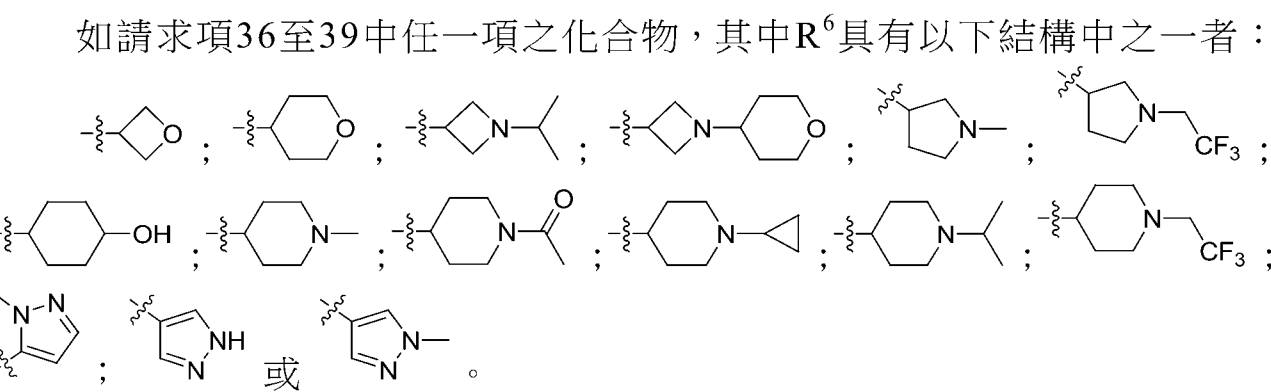
【第38項】

如請求項36或37中任一項之化合物，其中R⁶係經取代。

【第39項】

如請求項38之化合物，其中R⁶係經經基、C₁至C₆烷基、C₃至C₈環烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₃至C₇環烷基、C₁至C₆烷基羰基、雜環基或其組合取代。

【第40項】



【第41項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中n為0，X為-NR⁷-且R⁶為雜環基或雜芳基。

【第42項】

如請求項41之化合物，其中R⁶為哌啶基、四氫呋喃基、四氫硫哌喃基、或其氧化類似物、氮雜雙環[3.2.1]辛基或四氫哌喃基。

【第43項】

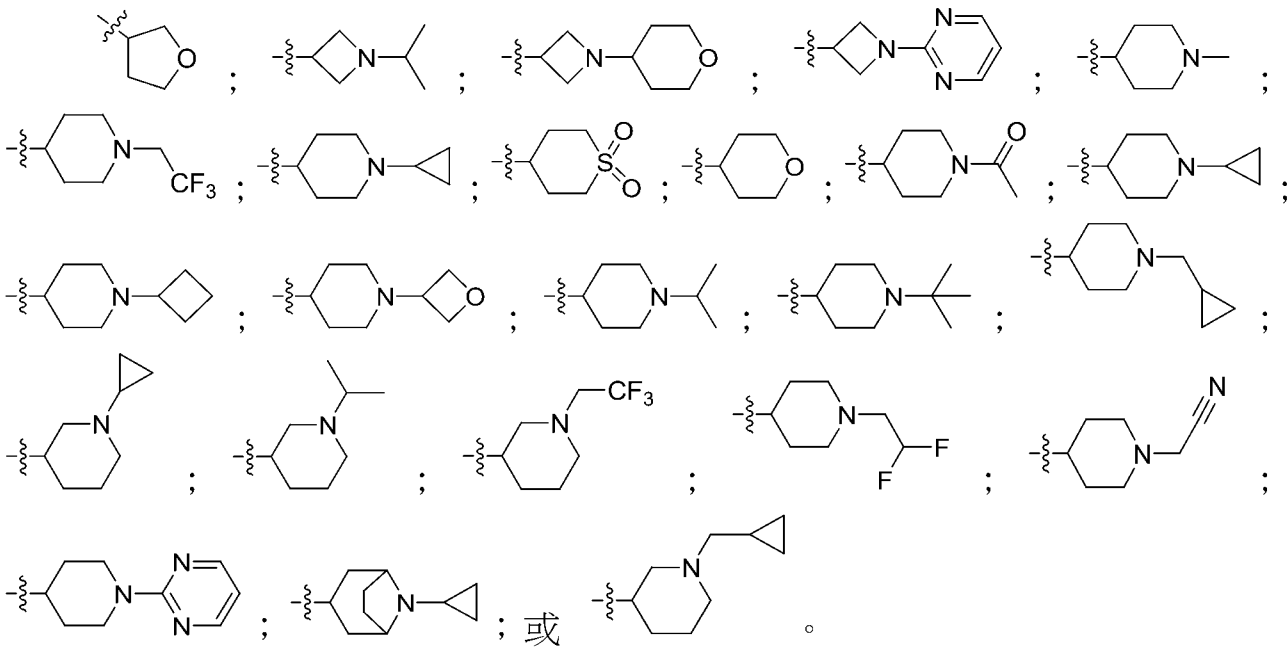
如請求項41或42中任一項之化合物，其中R⁶係經取代。

【第44項】

如請求項43之化合物，其中R⁶係經羥基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₃至C₈環烷基、環烷基烷基、雜環基、C₁至C₆烷基羰基、雜芳基或其組合取代。

【第45項】

如請求項41至43中任一項之化合物，其中 R^6 具有以下結構中之一者：

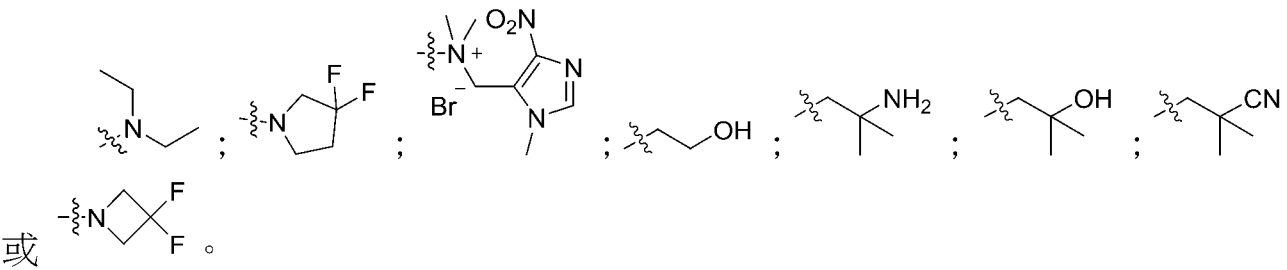


【第46項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中X為-O-，n為1至6之整數且R⁶為雜環基、雜芳基烷基胺基、羥基、氰基、胺基或-NR^aR^b。

【第47項】

如請求項46之化合物，其中R⁶具有以下結構中之一者：



【第48項】

如請求項46或47中任一項之化合物，其中n為2。

【第49項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中X為鍵，n為0且R⁶為胺基、氰基或羥基。

【第50項】

如請求項49之化合物，其中R⁶為胺基。

【第51項】

如請求項1至20中任一項之化合物，其中X為鍵，n為1至3之整數且R⁶為雜芳基烷基氧基或雜芳基烷基胺基。

【第52項】

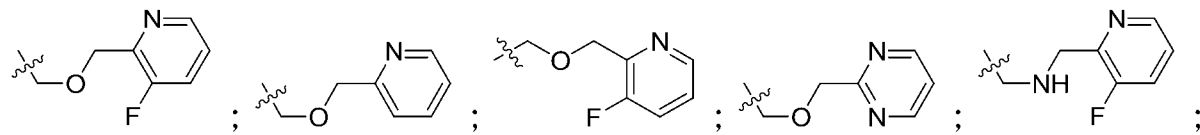
如請求項51之化合物，其中n為1。

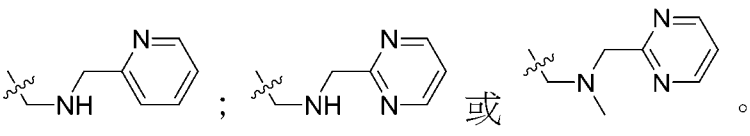
【第53項】

如請求項51或52中任一項之化合物，其中R⁶為吡啶基烷基氧基、吡啶基烷基胺基、嘧啶基烷基氧基或嘧啶基烷基胺基。

【第54項】

如請求項51至53中任一項之化合物，其中 具有以下結構中之一者：



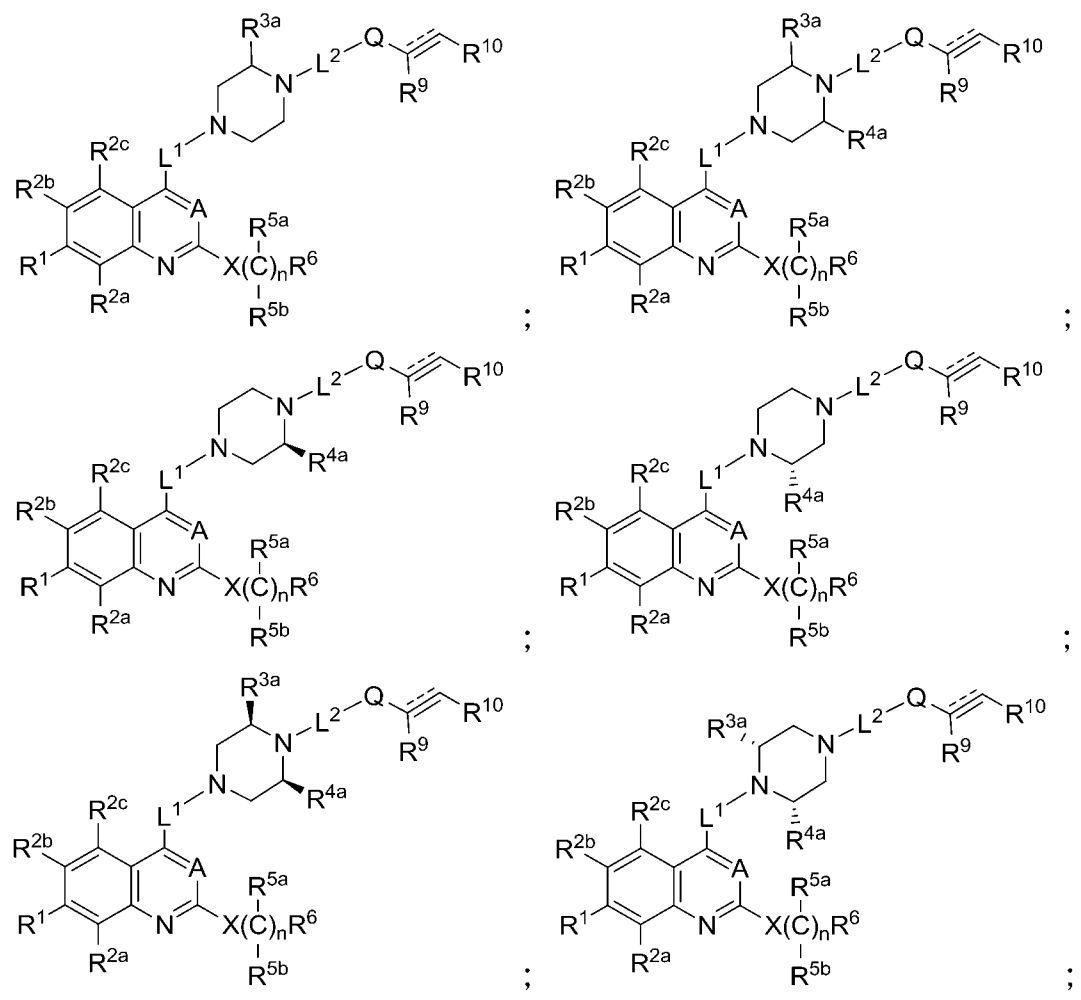


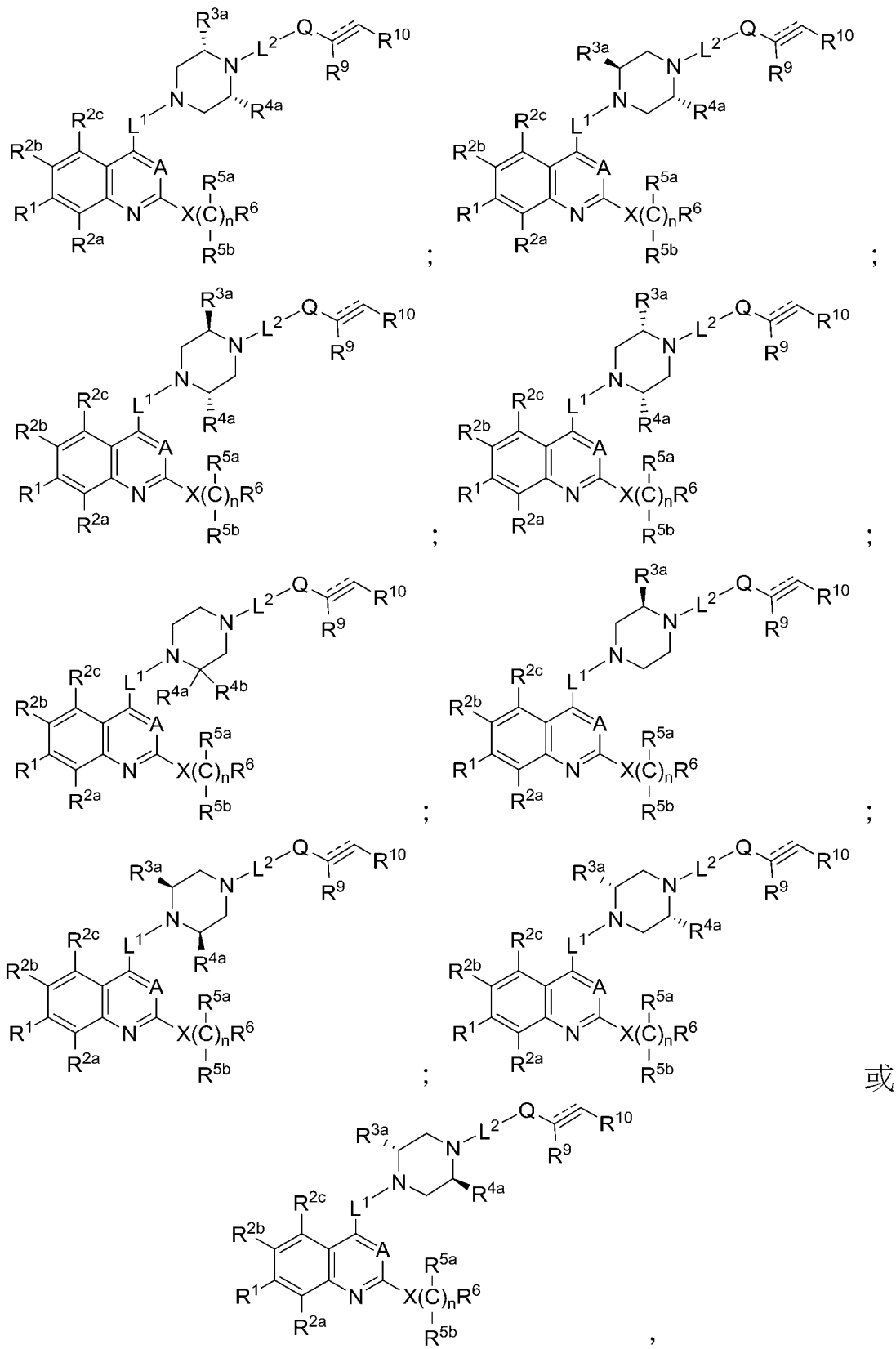
【第55項】

如請求項1至50中任一項之化合物，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 中至少兩者不為H。

【第56項】

如請求項1至51中任一項之化合物，其中該化合物具有以下結構中之一者：





其中R^{3a}及R^{4a}獨立地為-OH、-NH₂、-CO₂H、鹵基、氰基、C₁至C₆烷基、C₁至C₆鹵代烷基、C₁至C₆鹵代烷氧基、C₁至C₆炔基、羥基烷基、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。

【第57項】

如請求項1至56中任一項之化合物，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 中之一者為 C_1 至 C_6 烷基。

【第58項】

如請求項1至57中任一項之化合物，其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{4a} 及 R^{4b} 中之兩者為 C_1 至 C_6 烷基。

【第59項】

如請求項57或58之化合物，其中 C_1 至 C_6 烷基為甲基。

【第60項】

如請求項2至59中任一項之化合物，其中Q為 $-C(=O)-$ 。

【第61項】

如請求項2至59中任一項之化合物，其中Q為 $-S(=O)_2-$ 。

【第62項】

如請求項2至59中任一項之化合物，其中Q為 $-NR^8C(=O)-$ 。

【第63項】

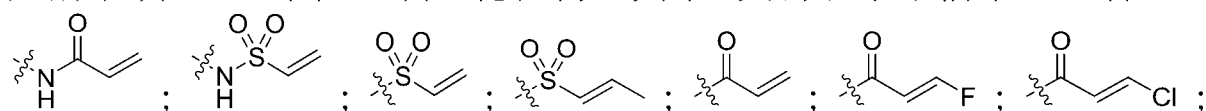
如請求項2至59中任一項之化合物，其中Q為 $-NR^8S(=O)_2-$ 。

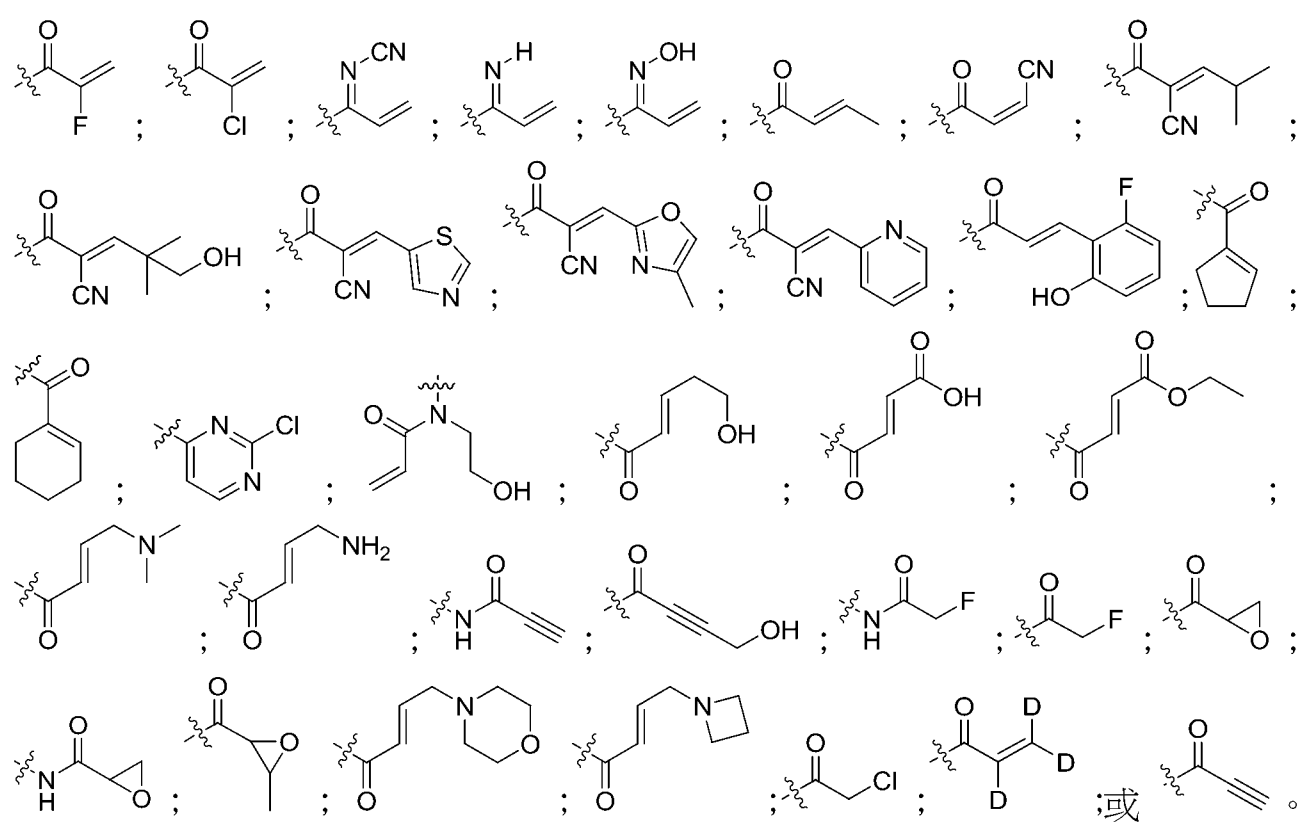
【第64項】

如請求項2至59中任一項之化合物，其中 R^9 及 R^{10} 各為H。

【第65項】

如請求項1至64中任一項之化合物，其中E具有以下結構中之一者：





【第66項】

如請求項66之化合物，其中E為.

【第67項】

如請求項1至66中任一項之化合物，其中L¹為鍵。

【第68項】

如請求項1至67中任一項之化合物，其中L²為鍵。

【第69項】

如請求項1至68中任一項之化合物，其中A為N。

【第70項】

如請求項1至69中任一項之化合物，其中A為C-CN。

【第71項】

如請求項1之化合物，其中該化合物係選自表1中之化合物。

【第72項】

一種如請求項1至71中任一項之實質上純化之轉阻異構體。

【第73項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至72中任一項之化合物及醫藥上可接受之載劑。

【第74項】

如請求項73之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於經口投與。

【第75項】

如請求項73之醫藥組合物，其中該醫藥組合物經調配用於注射。

【第76項】

一種用於治療癌症之方法，該方法包括將有效量之如請求項73之醫藥組合物投與有此需要的個體。

【第77項】

如請求項76之方法，其中該癌症係由KRAS G12C、HRAS G12C或NRAS G12C突變所介導。

【第78項】

如請求項76之方法，其中該癌症為血液癌、胰臟癌、MYH相關聯息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

【第79項】

一種用於調節KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質之活性的方法，該方法包括使該KRAS G12C突變型蛋白質與如請求項1至72中任一項之化合物反應。

【第80項】

一種用於抑制細胞群體之增殖的方法，該方法包括使該細胞群體與如

請求項1至72中任一項之化合物接觸。

【第81項】

如請求項80之方法，其中以該細胞群體之細胞活力下降來量測對增殖之抑制。

【第82項】

一種用於為有此需要之個體治療由KRAS G12C、HRAS G12C或NRAS G12C突變所介導之病症的方法，該方法包括：

判定該個體是否具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變；及

若判定該個體具有KRAS、HRAS或NRAS G12C突變，則將治療有效量之如請求項73之醫藥組合物投與該個體。

【第83項】

如請求項82之方法，其中該病症為癌症。

【第84項】

如請求項83之方法，其中該癌症為血液癌、胰臟癌、MYH相關聯息肉病、結腸直腸癌或肺癌。

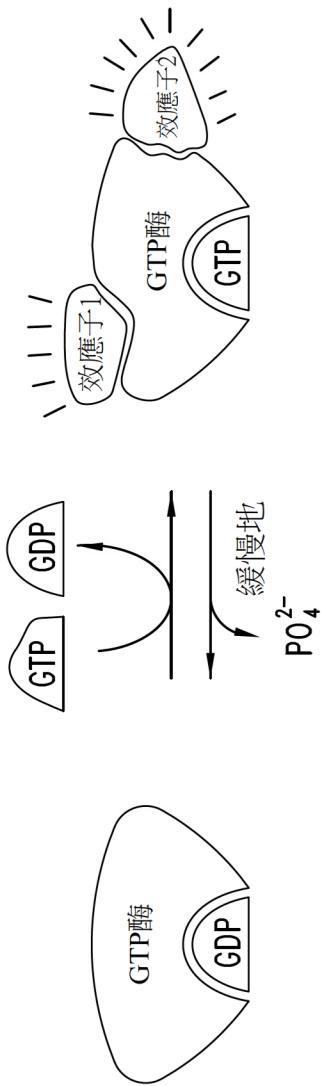
【第85項】

一種用於製備經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C突變型蛋白質的方法，該方法包括使該KRAS、HRAS或NRAS G12C突變體與如請求項1至72中任一項之化合物反應以獲得該經標記之KRAS、HRAS或NRAS G12C蛋白質。

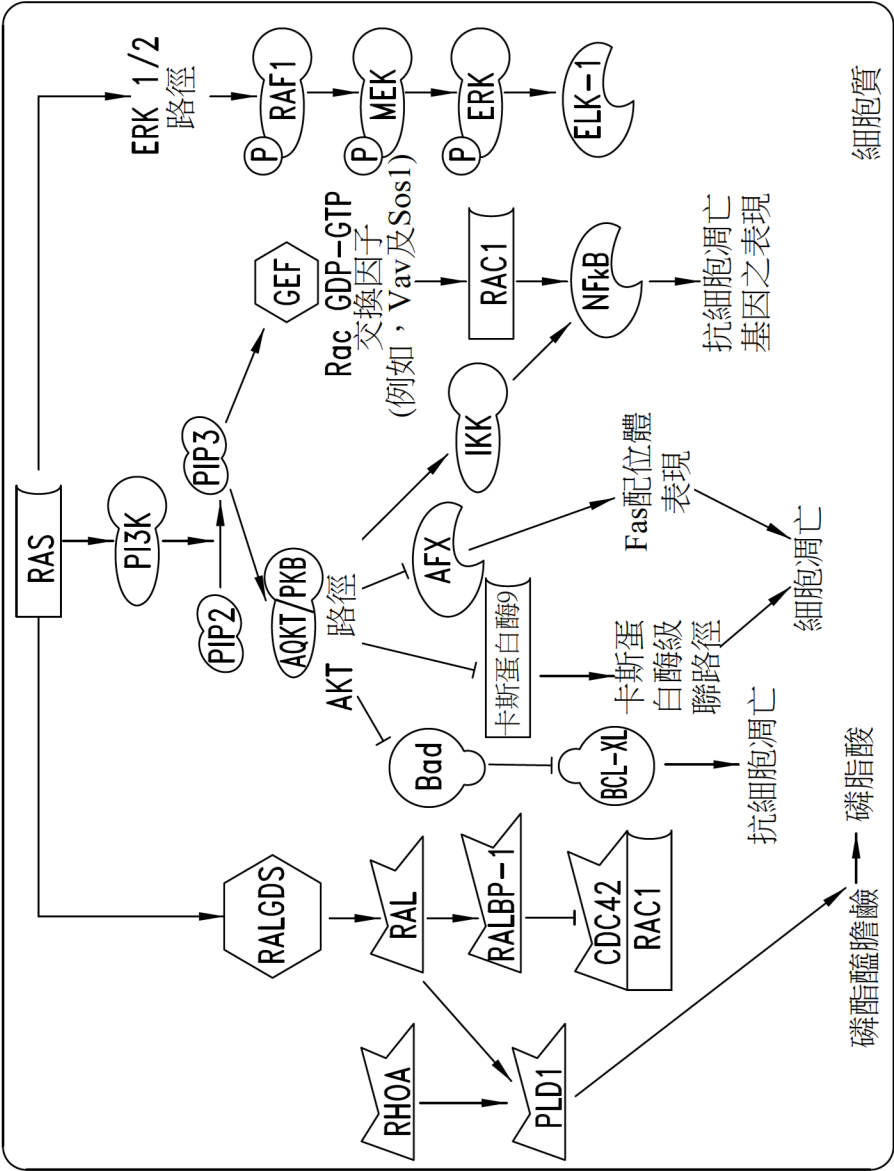
【第86項】

一種用於抑制瘤轉移之方法，該方法包括將有效量之如請求項73之醫藥組合物投與有此需要的個體。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】

致癌基因	腫瘤類型	累積突變頻率(所有腫瘤)
Bcr-Abl	90% CML	<1%
EGFR	10% NSCLC	<5%
ALK	5% NSCLC	<1%
B-Raf	66% 黑色素瘤	<5%
Flt3	25% AML	<1%
PI3kα	25% 乳；25% 子宮內膜；15% CRC	15-20%
K-Ras	>80% 胰臟；>40% 結腸 >20% 肺	~20%

【圖3】