



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102225926 A

(43) 申请公布日 2011. 10. 26

(21) 申请号 201110096325. 0

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(22) 申请日 2004. 11. 05

代理人 杨帆

(30) 优先权数据

60/517, 915 2003. 11. 07 US

60/526, 425 2003. 12. 02 US

60/526, 426 2003. 12. 02 US

60/546, 017 2004. 02. 19 US

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006. 01)

A61K 31/496 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200480037126. 0 2004. 11. 05

(71) 申请人 诺华疫苗和诊断公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 S·蔡 J·周 E·哈伍德

T·D·马查朱斯基 D·里克曼

X·尚 S·朱

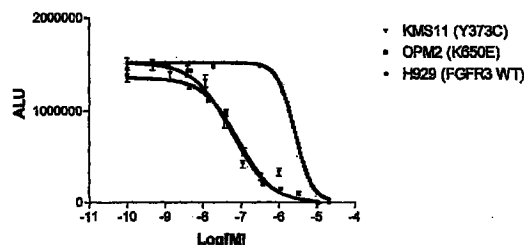
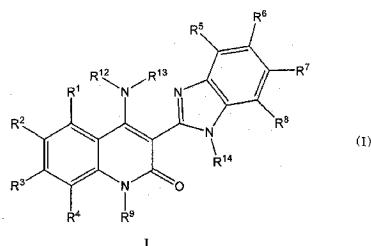
权利要求书 1 页 说明书 145 页 附图 16 页

(54) 发明名称

具有改进药物特性的喹啉酮类化合物的药学上可接受的盐

(57) 摘要

本发明总地涉及具有改进药物特性的喹啉酮类化合物的药学上可接受的盐,具体说,本发明涉及制备水溶性和其它所需物化特性有所改进的抑制特定蛋白激酶的喹啉酮类化合物的药学上可接受的盐。本发明提供了式 I 化合物或该化合物互变异构体的乳酸盐,其中式 I 具有以下结构, R^1 - R^9 和 R^{12} - R^{14} 的定义见说明书正文。



	KMS11	OPM2	H929
底部 (恒定)	0.0	0.0	0.0
顶部	1.5180e+008	1.3600e+008	1.5220e+008
LOGEC50	-7.225	-7.063	-5.583
斜率	-0.8826	-0.9733	-1.890
EO60	5.9570e-008	6.6500e-008	2.6150e-005

1. 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体的苹果酸盐或甲磺酸盐。

2. 如权利要求1所述的盐,其特征在于,所述盐包括单甲磺酸盐或双甲磺酸盐。

3. 如权利要求1所述的盐,其特征在于,所述盐包括L-苹果酸盐。

4. 如权利要求1所述的盐,其特征在于,所述盐包括半苹果酸盐。

5. 如权利要求1所述的苹果酸盐或甲磺酸盐,其特征在于,所述盐是结晶。

6. 如权利要求1所述的苹果酸盐或甲磺酸盐或包含所述苹果酸盐或甲磺酸盐的药物制剂在制备治疗需要血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的患者的药物中的用途。

7. 如权利要求1所述的苹果酸盐或甲磺酸盐在制备在需要降低毛细血管增殖的患者中降低毛细血管增殖的药物中的用途。

8. 如权利要求1所述的苹果酸盐或甲磺酸盐在制备治疗癌症的药物中的用途。

9. 一种药物制剂,其包含权利要求1所述的苹果酸盐或甲磺酸盐和药学上可接受的载体。

10. 一种制备权利要求1所述的苹果酸盐或甲磺酸盐的方法,所述方法包括:

(a) 将4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体悬浮于溶剂或溶剂混合物中;

(b) 使苹果酸或甲磺酸与4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体相接触,产生混合物;

(c) 加热所述混合物;

(d) 冷却所述混合物;和

(e) 分离盐。

具有改进药物特性的喹啉酮类化合物的药学上可接受的盐

[0001] 本申请是国际申请号为 PCT/US 2004/036941, 国际申请日为 2004 年 11 月 05 日, 进入中国国家阶段的申请号为 200480037126.0, 名称为“具有改进药物特性的喹啉酮类化合物的药学上可接受的盐”的发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明总地涉及制备水溶性和其它所需物化特性(如稳定性、吸湿性、结晶性和压实性)有所改进的抑制特定蛋白激酶的喹啉酮类化合物的药学上可接受的盐。所述喹啉酮类化合物可用于治疗特征为新生血管发生的疾病(包括癌症)。更具体说, 本文所述的本发明涉及水溶性和所需药物特性有所改进的抑制特定蛋白激酶的喹啉酮类化合物的药学上可接受的盐。本发明所提供的这些盐是血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 并可用于治疗需要抑制血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的患者方法中。

背景技术

[0003] 将药物形式从其游离碱或游离酸改变为盐形式是一种可用于提高药物的药代动力学特性或理学特性如吸收性、生物利用度、水溶性、稳定性、吸湿性、结晶性和加工性的技术(《药物盐类的特性、选择和应用手册》(Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use); P. H. Stahl, C. G. Wermuth(编): 第五章药物盐形式的生物效应(Biological effects of the drug salt form); F. Pfannkuch, H. Rettig, P. H. Stahl. (以药物盐形式保存药物产品和吸收性), 《药物技术百科全书》(Preservation of Pharmaceutical Products to Salt Form of Drugs and Absorption, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology); J. Swarbrick, J. C. Boylan; 第 13 卷, 第 453-476 页)。然而, 迄今还没有可准确预测改变盐将对其理化特性或药代动力学特性产生何种作用的可靠方法。也没有可预测哪种成盐剂或抗衡离子会在药物化合物或物质中产生最佳药物特性的可靠方法。根据所需剂量, 一般将范围在 0.1-1.0mg/mL 的水中溶解度用于口服剂型。胃肠道外制剂可能需要更高的溶解性, 如 10mg/mL 或更高(《药物盐的特性、选择和应用手册》(Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use); P. H. Stahl, C. G. Wermuth(编): 第 7 章。《盐的选择和优化方法》(A Procedure for Salt Selection and Optimization); M. J. Bowker)。

[0004] 通常, 可通过在合适介质(溶液或树脂)中混合酸和碱来生成盐。诱导盐从介质中结晶的常用方法包括冷却、蒸发、改变 pH 和加入逆溶剂等。例如, 可通过将碱性化合物与无机酸、有机酸、酸性氨基酸反应来制备这种化合物的盐。“药学上可接受的盐”的定义也包括通过将无机碱和有机碱, 如胺阳离子、铵和季铵化合物加入药物形成的盐。

[0005] 经选择的盐离子可显著影响药物的药代动力学特性, 尤其是吸收性或膜转运(membrane-transfer)过程。已知药物的盐形式会影响改变生物利用度的因素。盐的溶解性分布和溶出速率不同, 这会影响药物的吸收速率及其生物利用度。

[0006] 可通过将游离碱或游离酸转化成盐形式来增加药物的溶解性。药物的溶解性影响

药代动力学特性、化学稳定性和最终剂型组成的最终配方。化合物的溶解性取决于该药物的物理和化学特性以及其它因素如温度、压力和溶剂特性（如 pH）。各种盐形式的物理和化学特性可互不相同。

[0007] 药物的具体盐形式可影响其稳定性，而稳定性可显著影响剂型选择、生产工艺、包装和药物成品的最终治疗益处。影响稳定性的因素包括吸湿性和结晶性。通常，优选非吸湿盐以及结晶、非无定形盐开发具有优化的储存、处理和加工特性的制剂。

[0008] 加工性（即晶体形态和压实性）是选择盐形式时需要考虑的另一个特征。通常，片状晶体比针形晶体更优选，因为它们的散装粉末（bulk powder）流动特性较好。压实性的定义为粉末材料被压制成具有一定抗张强度的片剂的能力，它在高剂量药物中特别重要。

[0009] 从药物的游离酸或游离碱形成盐的能力提供了改变药物产品的化学、物理和 / 或生物学特性，而不改变其化学式的方法。这种改变使得开发溶解性、稳定性、加工性和生物利用度比母体药物有所提高的制剂成为可能。

[0010] 毛细血管到达几乎所有人体组织中，向组织提供氧气和营养物，以及带走代谢废物。在一般条件下，排列在毛细血管上的内皮细胞不分裂，因此，在正常情况下成人的毛细血管的数量和大小不增加。然而，在某些正常条件下，如当组织损伤，或在月经周期的某个阶段，毛细血管开始快速增殖。这个从现有血管形成新毛细血管的过程称为新生血管发生或新血管形成。参见 Folkman, J. *Scientific American* 275, 150-154 (1996)。伤口愈合期间的新生血管发生是成人期病理生理学新血管形成的例子。在伤口愈合期间，额外的毛细血管提供氧气和营养物、促进肉芽组织，并促进代谢废物排出。愈合过程终止后，这些毛细血管通常退化。Lymboussaki, A. “在胚胎、成人以及在肿瘤中的血管内皮生长因子及其受体” (Vascular Endothelial Growth Factor and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors), 学位论文, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999)。

[0011] 在癌细胞生长中新血管发生也起到重要作用。已知一旦癌细胞巢达到一定尺寸，直径大致为约 1-2mm 时，由于扩散已不足以向癌细胞提供足够的氧气和营养物，癌细胞必须发展血液供应以使肿瘤生长得更大。因此，期望可通过抑制新生血管发生来阻止癌细胞生长。

[0012] 受体酪氨酸激酶 (RTK) 是调节发育细胞生长和分化、成人组织重塑和再生的跨膜多肽。Mustonen, T. 等, *J. Cell Biology* 129, 895-898 (1995); van der Geer, P. 等 *Ann Rev. Cell Biol.* 10, 251-337 (1994)。已知称为生长因子或细胞因子的多肽配体能激活 RTK。RTK 信号传导包括配体结合和受体的胞外结构域构象改变导致其二聚化。Lymboussaki, A. 在胚胎、成人以及在肿瘤中的血管内皮生长因子及其受体” (Vascular Endothelial Growth Factor and their Receptors in Embryos, Adults, and in Tumors) 学位论文, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory 和 Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. 等, *Cell* 61, 203-212 (1990)。配体与 RTK 的结合导致受体的特定酪氨酸残基的转磷酸化，然后活化催化结构域，以磷酸化胞质底物。同上 (Id)。

[0013] FLT-3 是属于 PDGF 受体家族的受体酪氨酸激酶，它在大多数急性髓细胞性白血病 (AML) 患者的细胞上表达，可以野生形式存在，或含有导致激酶功能被组成性激活的活

化突变。在约 25% 的 AML 患者中表达有内部串联重复 (ITD) 突变,它与 AML 患者的不良预后相关。Levis, M. 等, Blood 99, 11; 2002。

[0014] c-Kit 是另一种属于 PDGF 受体家族的受体酪氨酸激酶,正常情况下,它在造血祖细胞、肥大细胞和生殖细胞中表达。C-kit 表达涉及多种癌症,包括肥大细胞白血病、生殖细胞肿瘤、小细胞性肺癌、胃肠道基质瘤、急性髓细胞性白血病 (AML)、成神经细胞瘤、黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌。Heinrich, M. C. 等, J. Clin. Onc. 20, 6 1692-1703, 2002 (综述); Smolich, B. D. 等, Blood, 97, 5; 1413-1421。

[0015] c-ABL 是最初从 Abelson 鼠白血病病毒基因组中作为癌基因产物鉴定出的酪氨酸激酶。约 90% 慢性髓细胞性白血病 (CML)、20-30% 急性淋巴细胞性白血病 (ALL) 和约 1% 急性髓细胞性白血病 (AML) 在染色体 9 和 22 之间发生交互易位。易位产生 '费城' 染色体, 且是嵌合 BCR/ABL 转录体表达的原因。

[0016] FGFR3 是与各种癌症相关的酪氨酸激酶。成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 是 IV 型受体酪氨酸激酶。由于在约 15-20% 多发性骨髓瘤患者中 t(4, 14) 易位, FGFR3 失调。此易位引起可在诸如骨微环境中, 能应答 FGF1 的功能性 FGFR3 的表达。在一些情况下, 鉴定出了使 FGFR3 配体非依赖性的活化突变。发现这些活化 FGFR3 突变能引起 Ras 样肿瘤进展, 且有证据表明它利用了类似信号途径 (Chesi, 等, Blood 2001 97 729-736.)。

[0017] CSF-1 (集落刺激因子-1) 及其受体巨噬细胞 CSFR-1 (Fms) 是巨噬细胞增殖和分化以及血小板生成所必需的。在孕期和哺乳期, 它在乳腺中表达。CSFR1 的异常表达与乳腺癌患者的晚期和不良预后相关。

[0018] C-Met 是与 HGF (肝细胞生长因子) 结合的受体酪氨酸激酶。C-Met 涉及肿瘤发生、肿瘤进展和多发性肿瘤 (包括结肠癌、多发性骨髓瘤、小细胞性和非小细胞性肺癌以及肾细胞癌) 的转移。已在多种癌症中发现 C-Met 突变、扩增和过度表达。

[0019] RTK 的两个亚家族是血管内皮特有的。它们包括血管内皮生长因子 (VEGF) 亚家族和 Tie 受体亚家族。V 型 RTK 包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。Shibuya, M. 等, Oncogene 5, 519-525 (1990); Terman, B. 等, Oncogene 6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O. 等, Cancer Res. 52, 746-748 (1992)。

[0020] 之前已经描述过, VEGF 亚家族的成员能够诱导血管通透性和内皮细胞增殖, 并被进一步鉴定为新生血管发生和血管生成的主要诱导剂。Ferrara, N. 等, Endocrinol. Rev. 18, 4-25 (1997)。已知 VEGF 能与 RTK (包括 VEGFR-1 和 VEGFR-2) 特异性结合。DeVries, C. 等, Science 255, 989-991 (1992); Quinn, T. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537 (1993)。VEGF 刺激内皮细胞的迁移和增殖, 并在体外和体内诱导新生血管发生。Connolly, D. 等, J. Biol. Chem. 264, 20017-20024 (1989); Connolly, D. 等, J. Clin. Invest. 84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N. 等, Endocrino. Rev. 18, 4-25 (1997); Leung, D. 等, Science 246, 1306-1309 (1989); Plouet, J. 等, EMBO J 8, 3801-3806 (1989)。

[0021] 由于已知新生血管发生对癌生长很重要, 而新生血管发生受 VEGF 和 VEGF-RTK 控制, 因此付出很大努力来开发 VEGF-RTK 拮抗剂疗法来抑制或阻滞新生血管发生, 并希望能干扰或停止肿瘤增殖。

[0022] III 型 RTK 的特征是胞外区含有五个免疫球蛋白样结构域和分开的酪氨酸激酶结构域。受式 I 化合物抑制的一些 III 型 RTK 包括但不限于: KIT、FMS、FLT3、PDGFR α 和

PDGFR β 。

[0023] IV 型 RTK 的胞外区中含有三个免疫球蛋白样结构域。例如,FGFR 是受式 I 化合物抑制的 IV 型 RTK。

[0024] 受式 I 化合物抑制的 V 型 RTK 的例子包括但不限于:VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。

[0025] 据报道,多种化学化合物和组合物具有抗多种 VEGF-RTK 中的一种的活性。例子包括如 WO 98/13350 所述的喹啉衍生物、氨基烟酰胺衍生物(参见例如 W001/55114)、反义化合物(参见例如 WO 01/52904)、肽模拟物(参见例如 WO 01/52875)、喹唑啉衍生物(参见例如美国专利号 6,258,951)、单克隆抗体(参见例如欧洲专利 1086705A1)、各种 5,10,15,20-四芳基-卟啉和 5,10,15-三芳基-corroles(参见例如 W000/27379)、杂环烷基磺酸和烷基羧酸衍生物(参见例如 DE19841985)、氧代吲哚基(oxindolyl)喹唑啉衍生物(参见例如 WO 99/10349)、1,4-二氮炭疽菌素衍生物(参见例如美国专利号 5,763,441)和噌啉衍生物(参见例如 WO 97/34876),以及各种吲唑化合物(参见例如 WO 01/02369 和 WO 01/53268)。

[0026] 最近,WO 01/29025、WO 01/62251 和 WO 01/62252 中公开了各种吲唑基取代的化合物,WO 01/28993 中公开了各种苯并咪唑基化合物。据报道,这些化合物能够抑制、调整和/或调节受体型和非受体酪氨酸激酶的信号转导。一些公开的化合物含有与吲唑基或苯并咪唑基连接的喹诺酮片段。

[0027] 许多参考文献中公开了 4-羟基喹诺酮和 4-羟基喹啉衍生物的合成。例如,Ukrainets 等公开了 3-(苯并咪唑-2-基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉的合成。Ukrainets, I. 等, Tet. Lett. 42, 7747-7748 (1995); Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241 (1992)。Ukrainets 也公开了其它 4-羟基喹诺酮类化合物和含硫类似物(如 1H-2-氧代-3-(2-苯并咪唑基)-4-羟基喹啉(quinoline))的合成、抗惊厥活性和抗甲状腺活性。Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993); Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993); Ukrainets, I. 等, Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997)。

[0028] WO 97/48694 公开了各种喹啉衍生物的合成。公开的这些化合物能够与核激素受体结合,用于刺激成骨细胞增殖和骨生长。还公开了这些化合物可用于治疗或预防与核激素受体家族相关的疾病。

[0029] WO 92/18483 公开了喹诺酮的苯环被含硫基团取代的各种喹啉衍生物。公开了这些化合物可用于药物制剂和作为药品。

[0030] 已公开喹诺酮和香豆素衍生物可用于与药品和药物制剂无关的各种应用中。描述用于可光聚合的组合物或具有发光特性的喹诺酮衍生物制备的参考文献包括:Okamoto 等发表的美国专利号 5,801,212; JP 8-29973、JP 7-43896、JP 6-9952、JP63-258903、EP 797376 和 DE 23 63 459。

[0031] 2002 年 8 月 8 日公开为 US 2002/0107392 的美国专利申请序列号 09/951,265 和 2002 年 3 月 21 日公开为 WO 02/22598A1 的 PCT 申请中公开了喹啉酮衍生物,它们可用作 VEGF-RTK 抑制剂。将上述两篇参考文献全文纳入本文作为参考用于所有目的。然而,需要不断提高抑制毛细血管增殖、抑制肿瘤生长和/或抑制血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶

的化合物以及通过将游离碱和游离酸转化为其相应盐形式而含有这些化合物的药物制剂的生物利用度、稳定性、溶解性和吸湿性。

[0032] 抑制各种 RTK 的结果是,阻断了其它配体刺激的细胞功能,包括激活下游信号分子、细胞增殖和存活。用作特定 RTK 抑制剂的物质除了具有抗新生血管生成活性,还可用于治疗弥散性疾病和白血病以及实体瘤。即,诸如 WO 01/60814 所述的对不同 RTK 和 PTK 具有广泛活性的化合物是抗新生血管生成剂以及抗肿瘤剂。

[0033] 作为一种恶性 B 细胞病的多发性骨髓瘤 (MM) 的特征是在骨髓 (BM) 和溶骨性骨损 (bone lesion) 中累积无性繁殖的浆细胞。自体干细胞移植 (ASCT) 和支持疗法的进展对该疾病和长期存活有重大影响。Attal, M. 等, *N. Engl. J. Med.*, 1996 ;335 :91-97 ;和 Barlogie, B. 等, *Blood*, 1997 ;89 :789-793。然而,患者总是会复发,MM 仍然是普遍的致命疾病。在 MM 中鉴定非随机染色体易位导致开发出了强有力的预后工具和鉴定到新的分子靶点。近一半 MM 患者过度表达推定的癌基因,它由于五种免疫球蛋白重链 (IgH) 交互易位之一而调节异常:11q13 (细胞周期蛋白 D1)、6p21 (细胞周期蛋白 D3)、4p16 (FGFR3 和 MMSET)、16q23 (c-maf) 和 20q11 (mafB)。Kuehl, W. M. 等, *Nat Rev Cancer*, 2002 ;2 :175-187 ;和 Avet-Loiseau, H. 等, *Blood*, 2002 ;99 :2185-2191。在 MM 发展中,这些易位可能代表了早期和可能的原始事件。近年来,已明确这些特定 IgH 易位对预后产生重要影响。具体说,发生在约 20% MM 患者中的 t(4 ;14) 易位似乎产生的预后特别差且 ASCT 对其没有明显治疗益处。Fonseca, R. 等, *Blood*, 2003 ;101 :4569-4575 ;Keats, J. J. 等, *Blood*, 2003 ;101 :1520-1529 ;Moreau, P. 等, *Blood*, 2002 ;100 :1579-1583 ;和 Chang, H. 等, *Br. J. Haematol.*, 2004 ;125 :64-68。很明显,这些患者需要新的治疗方法。

[0034] t(4 ;14) 易位较为特别,这是因为它似乎使得两种潜在的癌基因:der(4) 上的 MMSET 和 der(14) 上的 FGFR3 失调。Chesi, M. 等, *Nat. Genet.*, 1997 ;16 :260-265 ;和 Chesi, M. 等, *Blood*, 1998 ;92 :3025-3034。还不知道这些基因中一种或两种的调节异常是否对 MM 发病机理很关键,然而,多组证据支持 FGFR3 在肿瘤起始和进展中的作用。WT FGFR3 (一种 RTK) 的活化能促进骨髓瘤细胞的增殖和存活,且在造血小鼠模型中弱转化。Plowright, E. E. 等, *Blood*, 2000 ;95 :992-998 ;Chesi, M. 等, *Blood*, 2001 ;97 :729-736 ;和 Pollett, J. B. 等, *Blood*, 2002 ;100 :3819-3821。在一些 MM 中随后获得的 FGFR3 的活化突变与晚期骨髓瘤进展相关,并在数种实验模型中发生强转化。Chesi, M. 等, *Blood*, 2001 ;97 :729-736 ;和 Li, Z. 等, *Blood*, 2001 ;97 :2413-2419。体外研究表明,FGFR3 可影响化学抗性,由临床数据支持的观察结果证明其对常规化疗反应差且 t(4 ;14) MM 患者的平均存活期缩短。Fonseca, R. 等, *Blood*, 2003 ;101 :4569-4575 ;Keats, J. J. 等, *Blood*, 2003 ;101 :1520-1529 ;Moreau, P. 等, *Blood*, 2002 ;100 :1579-1583 ;和 Chang, H. 等, *Br. J. Haematol.*, 2004 ;125 :64-68。这些发现说明,FGFR3 异位表达可能在骨髓瘤癌发生中起到虽不单但很重要的作用,从而使此 RTK 成为分子治疗的靶点。

[0035] 在 t(4 ;14) MM 细胞系中抑制 FGFR3 能诱导细胞毒性反应,说明这些细胞仍然依赖于 FGFR3 信号,尽管在获自晚期患者的这些细胞中发生了复杂的遗传改变。Trudel, S. 等, *Blood*, 2004 ;103 :3521-3528 ;Paterson, J. L. 等, *Br. J. Haematol.*, 2004 ;124 :595-603 ;和 Grand, E. K. 等, *Leukemia*, 2004 ;18 :962-966。这些发现与一部分人恶性肿瘤中受体酪氨酸失活的结果一致,由此记录下了成功的临床病例并鼓舞了用于治疗这些预后差的患

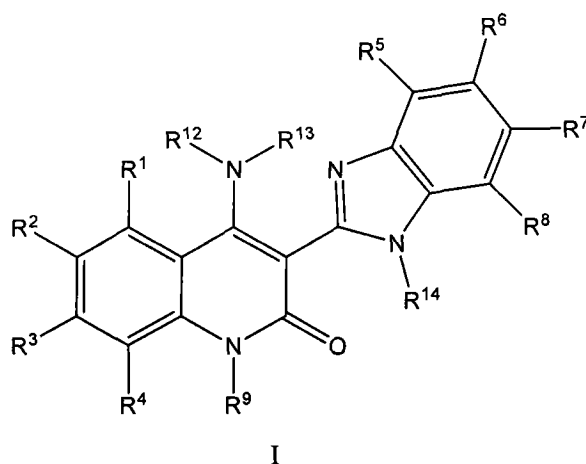
者的 FGFR3 抑制剂的临床开发。Druker, B. J. 等, N. Engl. J. Med., 2001 ;344 :1031-1037 ; Demetri, G. D. 等, N. Engl. J. Med., 2002 ;347 :472-480 ;Slamon, D. J. 等, N. Engl. J. Med. 2001 ;344 :783-792 ;和 Smith, B. D. 等, Blood, 2004 ;103 :3669-3676。

发明内容

[0036] 本发明提供各种化合物的药学上可接受的盐,制造这些盐的方法、包括这些盐的药物制剂和药品,这些盐在制备用于治疗各种病症的药品和药物制剂中的用途,以及用本发明的药学上可接受的盐或药物制剂进行治疗的方法。

[0037] 因此,本发明一方面提供式 I 化合物或该化合物互变异构体的乳酸盐。该乳酸盐可以各种摩尔比存在,以致在一些实施方式中,酸与游离碱的摩尔比包括 0.5-4.5 之间的任何分数比。在一些这种实施方式中,此盐包括单乳酸盐或双乳酸盐。式 I 化合物具有以下结构:

[0038]



[0039] 式中,

[0040] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-OR¹⁵、-NR¹⁶R¹⁷、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基以及 -C(=O)R¹⁸;

[0041] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-NO₂、-OH、-OR¹⁹、-NR²⁰R²¹、-SH、-SR²²、-S(=O)R²³、-S(=O)₂R²⁴、-CN、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)R²⁵、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基;

[0042] R^9 是 H;

[0043] R^{12} 选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

[0044] R^{13} 选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)-杂环基、-C(=O)-O-杂环基、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基；

[0045] R^{14} 是 H；

[0046] R^{15} 和 R^{19} 可以相同或不同，独立地选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基；

[0047] R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同，独立地选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂环基；

[0048] R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同，独立地选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、-C(=O)-杂环基、-C(=O)-O-杂环基、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基；

[0049] R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同，独立地选自 H、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(烷基)(芳基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)(烷基)、-N(杂环基)(芳基)、-N(杂环基)₂、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、-NHOH、-N(烷基)OH、-N(芳

基)OH、-N(烷基)O-烷基、-N(芳基)O-烷基、-N(烷基)O-芳基以及 -N(芳基)O-芳基；和

[0050] R^{22} 选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂环基。

[0051] 在式 I 化合物或其互变异构体的乳酸盐的一些实施方式中， R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少一个选自取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的饱和杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基； $-OR^{19}$ ，其中 R^{19} 选自取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基； $-NR^{20}R^{21}$ 基团，其中 R^{20} 选自取代和未取代的杂环基； $-NR^{20}R^{21}$ ，其中 R^{21} 选自取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基； $-C(=O)R^{25}$ ，其中 R^{25} 选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代和未取代的芳基、取代和未取代的芳氧基以及取代和未取代的杂环基。

[0052] 在一个实施方式中，式 I 化合物或其互变异构体的乳酸盐在 22℃ 下在水中的溶解度约为 5mg/mL ~ 400mg/mL。在一些实施方式中，式 I 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度约为 100mg/mL ~ 400mg/mL。在其它实施方式中，式 I 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度约为 200mg/mL ~ 400mg/mL。在一些实施方式中，式 I 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度大于 30mg/mL。在其它实施方式中，式 I 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度约为 150mg/mL ~ 250mg/mL。在另一实施方式中，式 I 化合物或其互变异构体的盐能够在 pH 约小于 7，如 pH 1-7、pH 3-7 或 pH 4-7 的水性介质中溶解。在一些实施方式中，乳酸盐是晶体，在一些这种实施方式中含有片状结晶。

[0053] 在一些实施方式中，式 I 化合物或其互变异构体的乳酸盐是 DL- 乳酸盐。在其它实施方式中，式 I 化合物的盐是 L- 乳酸盐。在其它实施方式中，式 I 化合物的盐是 D- 乳酸盐。在又一实施方式中，式 I 化合物的盐是 D- 乳酸盐和 L- 乳酸盐的混合物。该盐可以一

种以上的形式存在。根据本发明,可使用外消旋化合物或特定的对映异构体来制备本发明盐。

[0054] 在一些实施方式中,式 I 化合物的乳酸盐是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体的盐。在一些这种实施方式中,该盐是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体的单乳酸盐或双乳酸盐。在更优选的上述方式中,该盐是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体的 DL-乳酸盐。在其它这种实施方式中,该盐是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体的 L-乳酸盐。在又一实施方式中,该盐是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体的 D-乳酸盐。

[0055] 在式 I 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^{12} 和 R^{13} 都是 H。

[0056] 在式 I 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^1 选自 F、Cl、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环基烷氧基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷氧基、取代和未取代的芳基氨基烷氧基、取代和未取代的二烷基氨基烷氧基、取代和未取代的二芳基氨基烷氧基以及取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷氧基。

[0057] 在式 I 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^1 选自 H 和 F。在一些这种实施方式中, R^1 是 F。在一些实施方式中, R^2 是 H。

[0058] 在式 I 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中至少一个是取代或未取代的杂环基。在一些这种实施方式中, R^6 或 R^7 中至少一个是取代或未取代的杂环基。在其它这种实施方式中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中至少一个是含有至少一个 O 或 N 原子的取代或未取代的杂环基。在一些这种实施方式中, R^6 或 R^7 中至少一个是含有至少一个 O 或 N 原子的取代或未取代的杂环基。在一些这种实施方式中,取代或未取代的杂环基或杂环基选自吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、硫代吗啉、高哌嗪、四氢噻吩、四氢呋喃或四氢吡喃。在其它这种实施方式中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中至少一个,以及在一些这种实施方式中, R^6 或 R^7 之一选自取代或未取代的吗啉基或取代和未取代的哌嗪基。

[0059] 在式 I 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^6 或 R^7 中至少一个选自取代或未取代的吗啉基,或取代或未取代的哌嗪基。在一些这种实施方式中, R^1 是 F。在一些这种实施方式中, R^2 是 H。在一些这种实施方式中, R^{12} 和 R^{13} 都是 H。在其它这种实施方式中, R^5 是 H,且 R^8 是 H。在其它这种实施方式中, R^3 是 H 且 R^4 是 H。

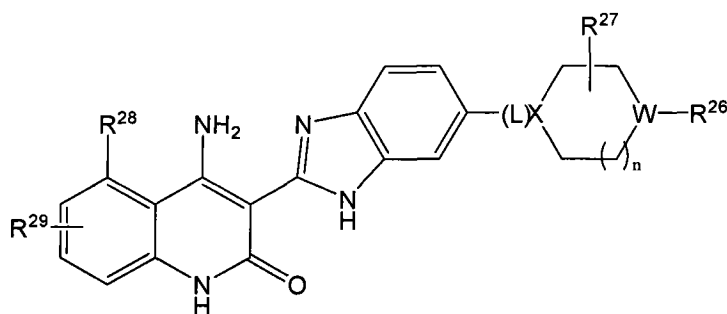
[0060] 在式 I 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^5 和 R^8 都是 H。

[0061] 在式 I 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^6 或 R^7 中至少一个选自 $-NR^{20}R^{21}$,其中 R^{20} 选自取代和未取代的杂环基; $-NR^{20}R^{21}$,其中 R^{21} 选自取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基。在一些这种实施方式中, R^1 选自 H 和 F。在一些这种实施方式中, R^2 是 H。在一些这种实施方式中, R^{12} 和 R^{13} 都是 H。在一些这种实施方式中, R^5 是 H, R^8 是 H。在一些

这种实施方式中, R^3 是 H, R^4 是 H。

[0062] 本发明也提供式 II 化合物或该化合物互变异构体的乳酸盐。在一些这种实施方式中, 该盐包括单乳酸盐或双乳酸盐。式 II 化合物具有以下通式:

[0063]



II

[0064] 式中:

[0065] L 是共价键、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^{30}-$ 或 $-N(R^{31})-$;

[0066] X 是 CH 或 N;

[0067] W 是 CH、O 或 N;

[0068] R^{26} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基; 如果 W 是 O, 则 R^{26} 不存在,

[0069] R^{27} 不存在或选自 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基以及取代或未取代的烷氧基;

[0070] R^{28} 选自 F、Cl、Br、I、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 和取代或未取代的烷基;

[0071] R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、取代和未取代的烷基、 $-OH$ 、烷氧基、取代和未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基;

[0072] n 是 0、1 或 2; 和

[0073] m 是 1、2、3 或 4。

[0074] 在一个实施方式中, 式 II 化合物或其互变异构体的乳酸盐在 22°C 下在水中的溶解度约为 5mg/mL ~ 400mg/mL。在一些实施方式中, 式 II 化合物的盐或其互变异构体在水中的溶解度约为 100mg/mL ~ 400mg/mL。在其它实施方式中, 式 II 化合物或互变异构体的

盐在水中的溶解度约为 200mg/mL ~ 400mg/mL。在一些实施方式中,式 II 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度大于 30mg/mL。在其它实施方式中,式 II 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度约为 150mg/mL ~ 250mg/mL。在另一实施方式中,式 II 化合物或其互变异构体的盐能够在 pH 约小于 7,如 pH 1-7、pH3-7 或 pH 4-7 的水性介质中溶解。

[0075] 在一些实施方式中,式 II 化合物或其互变异构体的乳酸盐是 DL- 乳酸盐。在其它实施方式中,式 II 化合物的乳酸盐是 L- 乳酸盐。在又一实施方式中,式 II 化合物的乳酸盐是 D- 乳酸盐。

[0076] 在式 II 化合物的乳酸盐的一些实施方式中, R^{28} 是 F, R^{29} 是 H。在一些这种实施方式中,n 是 1。

[0077] 在式 II 化合物的乳酸盐的一些实施方式中,n 是 1。

[0078] 在一些实施方式中,本发明提供制备式 I 或式 II 化合物化合物或其互变异构体的乳酸盐的方法。这种方法一般包括:

[0079] (a) 将式 I 或式 II 化合物或其互变异构体的游离碱悬浮于溶剂或溶剂混合物中;

[0080] (b) 将乳酸、乙酸与式 I 或式 II 化合物或其互变异构体接触,产生混合物;

[0081] (c) 加热该混合物;

[0082] (d) 冷却该混合物;

[0083] (e) 分离盐。

[0084] 在制备式 I 或式 II 化合物或其互变异构体的乳酸盐的一些方法中,冷却该混合物,使盐从溶液中沉淀析出。

[0085] 在制备式 I 或式 II 化合物的乳酸盐的一些方法中,加热并回流该混合物,然后冷却。

[0086] 在制备式 I 或式 II 化合物的乳酸盐的一些方法中,溶剂是质子性溶剂。

[0087] 在用于制备式 I 或式 II 化合物的乳酸盐的方法的一些实施方式中,所述溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、2- 丁醇、丙酮、丁酮、二噁烷、水、四氢呋喃、或其组合。

[0088] 在用于制备式 I 或式 II 化合物化合物或其互变异构体的乳酸盐的方法的优选实施方式中,所述分离步骤包括过滤混合物。

[0089] 本发明还提供含有式 I 化合物或其互变异构体的乳酸盐或式 II 化合物或其互变异构体的乳酸盐的片剂的组合物。

[0090] 本发明还提供药物制剂和药品。所述制剂和药品包括与药学上可接受的载体混合的式 I 或式 II 的乳酸盐。

[0091] 本发明也提供治疗需要血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的患者的方法。所述方法包括将有效量的乳酸盐或包括该该乳酸盐药物制剂或药品给予需要它的患者。

[0092] 从以下详述中可明白本发明的其它目的、特征和优点。

附图说明

[0093] 图 1 显示 4- 氨基 -5- 氟 -3-[6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 苯并咪唑 -2- 基] 喹啉 -2(1H)- 酮能抑制包括 KMS11、OPM-2 和 H929 的多发性骨髓瘤细胞系的增殖。

[0094] 图 2 的 Western 印迹显示 0.5 μ M 4- 氨基 -5- 氟 -3-[6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 苯并咪唑 -2- 基] 喹啉 -2(1H)- 酮能在 KMS11 细胞中抑制 FGFR3 磷酸化。

[0095] 图 3A、3B 和 3C 的 Western 印迹显示 $0.5\mu\text{M}$ 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮能在 KMS11 细胞中抑制 ERK 磷酸化(图 3A), $0.1\mu\text{M}$ 能在 OPM-2 细胞中抑制 ERK 磷酸化(图 3B), 而在 H929 细胞中高达 $5\mu\text{M}$ 对 ERK 磷酸化无影响(图 3C)。

[0096] 图 4 显示当 KMS11 细胞与各种浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起孵育时的凋亡, 用膜联蛋白 VPE 染色测定。

[0097] 图 5 显示当各种浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮与 KMS11 细胞一起孵育 72 小时时, 对 KMS11 细胞的细胞周期影响很小, 但诱导凋亡。

[0098] 图 6 显示当 OPM-2 细胞与各种浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起孵育时的凋亡, 用膜联蛋白 VPE 染色测定。

[0099] 图 7 显示当各种浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮与 OPM-2 细胞一起孵育 72 小时时, 对 OPM-2 细胞的细胞周期影响很小, 但诱导凋亡。

[0100] 图 8 显示各种浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮与 H929 细胞一起孵育时, 对 H929 细胞的细胞周期影响很小或无影响。

[0101] 图 9 显示当小鼠骨髓细胞 M-NFS-60 与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起孵育时, 该细胞系的 M-CSF 介导的增殖被抑制 (EC_{50} 为 220nM)。

[0102] 图 10 显示 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮能抑制表达 FGFR3 的 B9 细胞的活力, 但不抑制亲代白介素-6 (IL6) 刺激的细胞。数值代表四次独立试验的平均值 $\pm$ 标准差。

[0103] 图 11 显示各种人骨髓瘤细胞系的凋亡, 用膜联蛋白 V 结合和碘化丙锭排斥的流式细胞术测定。KMS11、KMS18、OPM2、H929 和 8226 细胞与介质一起孵育(无阴影柱); 与 100nM (阴影柱) 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起孵育; 以及与 500nM (斜线柱) 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起孵育。数值代表四次独立试验的平均值 $\pm$ 标准差。

[0104] 图 12A-12D 显示 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮抑制 FGF-介导的 ERK1/2 磷酸化, 并在表达 FGFR3 的原代多发性骨髓瘤细胞中诱导细胞毒性。图 12A 是用 FGFR3 抗体(空白的(open))或兔预免疫血清(填充的(filled))染色, 然后用山羊抗兔 FITC 染色的细胞经流式细胞术测定获得的图。用 CD138 标记鉴定骨髓瘤细胞。图 12B 是在不存在(填充的)或存在 aFGF(—)的条件下孵育的, 或者与 500nM 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮预孵育 2 小时然后用 aFGF 刺激的原代骨髓瘤细胞经流式细胞术测定获得的图。用流式细胞术评价 ERK1/2 磷酸化。图 12C 和 12D 是在存在 DMSO(图 12C)或 500nM

4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮(图12D)的生长培养基中培养的原代骨髓瘤细胞经流式细胞术测定获得的图。7天后收获细胞,用膜联蛋白V-FITC染色,用流式细胞术分析。通过CD38⁺/CD45⁻标记来鉴定骨髓瘤细胞。CD38⁺/CD45⁻/膜联蛋白V⁺细胞的总百分数见右上象限。

[0105] 图13A和13B显示4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮在白介素-6(IL6)、胰岛素生长因子(IGF-1)和骨髓瘤细胞(BMSC)存在下抑制KMS11细胞的活力。图13A中将KMS11细胞与DMSO一起培养(无阴影柱);与100nM(阴影柱(shaded bar))4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起培养;以及在存在或不存在50ng/mL IL6或50ng/mL IGF-1的情况下与500nM(斜线柱(hatched bar))4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起培养。48小时后用MTT测定评价细胞活力。图13B中单独将BMSC或将BMSC和KMS 11与DMSO(无阴影柱)一起培养;与100nM(阴影柱)4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起培养;以及与500nM(斜线柱)4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起培养。96小时后用MTT测定评价细胞活力。数值代表四份培养物的平均值±标准差。

[0106] 图14显示4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮抑制M-NFS-60的增殖,M-NFS-60是一种M-CSF生长驱动性小鼠成髓细胞系,其EC₅₀为220nM。将M-NSF-60细胞在存在M-CSF和不存在GM-CSF的情况下与连续稀释的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮一起孵育。72小时后用Cell Titer-Glo™测定评价活细胞数。

[0107] 图15显示4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮抑制FGFR3磷酸化,证明其体内抗肿瘤效果。当肿瘤尺寸达到200mm³时,将小鼠随机分组(8-10只/组),通过经口管饲法仅给予介质或不同剂量的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮,进行21天。图中显示了肿瘤体积(平均值±标准差)对治疗天数的函数。

具体实施方式

[0108] 本发明提供了式I和式II的喹啉酮类化合物的新药学盐,用作受体酪氨酸激酶拮抗剂,具体说是FGFR1和FGFR3、PDGFR α 和PDGFR β 、巨噬细胞CSFR-1、FLT-3、c-KIT和/或VEGF-RTK功能的抑制剂。这些激酶也可包括IGFR1、EphA2、FGFR2和FGFR4。可将本文提供的盐制成药物制剂,用于治疗需要VEGF-RTK抑制剂的患者,尤其在特定实施方式中,用以提供降低毛细血管增殖和治疗癌症的组合物和方法。

[0109] 药学上可接受的盐包括与无机酸、有机酸、碱性氨基酸或酸性氨基酸的盐。本发明中无机酸盐包括例如:盐酸、氢硼酸、硝酸、硫酸和磷酸。本发明中有机酸盐包括例如:乳酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、延胡索酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。酸性氨基酸包括例如:甘氨酸、天冬氨酸和谷氨酸。

[0110] 在上述盐中优选某些盐,因为它们赋予式(I)化合物某些特性。因此,在一些实施方式中,所述盐是酒石酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、双盐酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、双甲磺酸盐、

双乙酸盐和甲磺酸盐。这些盐所赋予的一些改进特性包括溶解性、吸湿性、结晶性、压实性 (compactibility) 和形态。

[0111] 以下缩写和定义用于整个本申请：

[0112] 缩写“bFGF”代表碱性成纤维细胞生长因子；

[0113] 缩写“bFGFR”，也称为 FGFR1，代表与成纤维细胞生长因子 FGF 相互作用的受体酪氨酸激酶；

[0114] 缩写“C-MET”，也称为“HGF 受体”，代表 met 基因的细胞产物或肝细胞生长因子受体；与肝细胞生长因子 (HGF) 相互作用的受体酪氨酸激酶也称为 Scatter 因子；

[0115] 缩写“CSF-1”代表集落刺激因子-1 及其受体。巨噬细胞 CSFR-1 (Fms) 是 CSF-1 的受体；

[0116] 缩写“EGFR1”代表表皮生长因子受体 1，与表皮生长因子“EGF”结合；

[0117] 缩写“EphA2”代表肝配蛋白受体 A2，也称为上皮细胞受体蛋白 - 酪氨酸激酶或 ECK；

[0118] 缩写“ERK”代表胞外调节激酶；

[0119] 缩写“FACS”代表荧光激活细胞分选；

[0120] 缩写“FBS”代表胎牛血清；

[0121] 缩写“Flk-1”代表胎肝酪氨酸激酶 1，也称为激酶 - 插入域酪氨酸激酶或 KDR (人)，也称为血管内皮生长因子受体 -2 或 VEGFR2 (KDR (人)，Flk-1 (小鼠))；

[0122] 缩写“FLT-1”代表 fms 样酪氨酸激酶 -1，也称为血管内皮生长因子受体 -1 或 VEGFR1；

[0123] 缩写“FLT-3”代表 fms 样酪氨酸激酶 -3，也称为干细胞酪氨酸激酶 I (STK I)；

[0124] 缩写“FLT-4”代表 fms 样酪氨酸激酶 -4，也称为 VEGFR3；

[0125] 缩写“FGFR2”和“FGFR4”分别代表成纤维细胞生长因子受体 2 和成纤维细胞生长因子受体 4。FGFR2 和 FGFR4 是 IV 型受体酪氨酸激酶；

[0126] 缩写“FGFR3”代表在 15-20% 多发性骨髓瘤 - 类癌症中表达的酪氨酸激酶成纤维细胞生长因子受体 3；

[0127] 缩写“G₁”代表标准真核细胞周期的一期。在标准细胞周期中，G₁ 期是 S 期之前和 M 期之后的间隙，G₂ 期是 S 期之后和 M 期之前的间隙；

[0128] 缩写“GM-CSF”代表粒细胞巨噬细胞集落刺激因子；

[0129] 缩写“IGFR1”代表胰岛素样生长因子受体 -1。IGFR1 是 II 型受体酪氨酸激酶；

[0130] 缩写“HER2”代表人表皮生长因子受体 2；

[0131] 缩写“IL6”代表白介素 6；

[0132] 缩写“KDR”代表激酶 - 插入域 - 包含受体，也称为血管内皮生长因子受体 -2 或“VEGFR2”；

[0133] 缩写“MAPK”代表促分裂原活化蛋白激酶；

[0134] 缩写“M-CSF”代表巨噬细胞集落刺激因子；

[0135] 缩写“PDGF”代表血小板衍生生长因子。PDGF 与酪氨酸激酶 PDGFR α 和 PDGFR β 相互作用；

[0136] 缩写“RTK”代表受体酪氨酸激酶；

[0137] 缩写“Tie-2”代表具有 Ig 和 EGF 同源结构域的酪氨酸激酶；

[0138] 缩写“VEGF”代表血管内皮生长因子；

[0139] 缩写“VEGF-RTK”代表血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶。

[0140] 通常，提到某种元素如氢或 H，旨在包括该元素的所有同位素。例如，如果将 R 定义为包括氢或 H，它也包括氘和氚。

[0141] 术语“未取代的烷基”指不含杂原子的烷基。因此，该术语包括直链烷基如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该术语也包括直链烷基的支链异构体，包括但不限于以下例子： $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。该术语也包括环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基以及用上述直链和支链烷基取代的这些环。该术语也包括多环烷基，例如但不限于：金刚烷基、降冰片烷基 (norbornyl) 和双环 [2. 2. 2] 辛基以及用上述直链和支链烷基取代的这些环。因此，术语未取代的烷基包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。未取代的烷基可与母体化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和 / 或硫原子连接。未取代的烷基优选包括含有 1-20 碳原子的直链和支链烷基以及的环烷基。这种未取代的烷基最优选含有 1-10 个碳原子，而这些基团更优选含有 1-5 或 1-6 个碳原子。未取代的烷基最优选包括含有 1-3 个碳原子的直链和支链烷基，包括甲基、乙基、丙基和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0142] 术语“取代的烷基”指上述未取代的烷基中与碳或氢的一个或多个键被与非氢和非碳原子的键取代，例如但不限于：卤化物中的卤原子如 F、Cl、Br 和 I；诸如羟基、烷氧基、芳氧基和酯基等基团中的氧原子；诸如硫醇基 (thio group)、烷基和芳基硫醚基团、砜基、磺酰基和亚砜基等基团中的硫原子；诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、亚胺和烯胺等基团中的氮原子；诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基等基团中的硅原子；以及各种其它基团中的其它杂原子。取代的烷基也包括与碳原子或氢原子的一个或多个键被与杂原子的键取代的基团，杂原子如羰基、羧基和酯基中的氧；诸如亚胺、肟、腈和腈等基团中的氮。取代的烷基优选包括与碳原子或氢原子的一个或多个键被与氟原子的一个或多个键取代的烷基等。取代的烷基的一个例子是三氟甲基和含有三氟甲基的其它烷基。其它烷基包括与碳原子或氢原子的一个或多个键被与氧原子的键取代的烷基，以致该取代的烷基含有羟基、烷氧基、芳氧基或杂环氧基。又一种烷基包括含有胺基、烷基胺基、二烷基胺基、芳基胺基、(烷基)(芳基)胺基、二芳基胺基、杂环基胺基、(烷基)(杂环基)胺基、(芳基)(杂环基)胺基或二杂环基胺基的烷基。

[0143] 术语“未取代的芳基”指不含杂原子的芳基。因此，该术语包括但不限于：诸如苯基、联苯基、蒽基、萘次甲基等基团。虽然术语“未取代的芳基”包括含有稠合环如萘的基团，但它不包括环原子上连接有其它基团如烷基或卤基的芳基，在本文中认为芳基如甲基苯基是取代的芳基，如下所述。在一些实施方式中，芳基含有 6-14 个碳原子。未取代的芳基优选苯基。然而，未取代的芳基可与母体化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和 / 或硫原子连接。

[0144] 术语“取代的芳基”相对于未取代的芳基的含义与取代的烷基相对于未取代的烷基的含义相同。然而,取代的芳基也包括一个芳环碳与一个上述非碳或非氢原子连接的芳基,也包括芳基中一个或多个芳环碳与本文所定义取代的和 / 或未取代的烷基、烯基或炔基连接的芳基。这包括芳基中两个碳原子与烷基、烯基或炔基中的两个原子连接的方式,以确定稠合环系统(如二氢萘基或四氢萘基)。因此,术语“取代的芳基”包括但不限于:甲苯基和羟基苯基等。

[0145] 术语“未取代的烯基”指直链和支链基团以及环状基团,如上述未取代的烷基中所述,除了至少在两个碳原子之间存在一个双键。例子包括但不限于:乙烯基、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁间二烯基、戊二烯基和己二烯基等。在一些实施方式中,烯基含有 2-8 个碳原子。

[0146] 术语“取代的烯基”相对于未取代的烯基的含义与取代的烷基相对于未取代的烷基的含义相同。取代的烯基包括非碳或非氢原子连接于与另一碳原子形成双键的碳原子上的烯基,和一个非碳或非氢原子连接于不与另一碳原子形成双键的碳原子上的烯基。

[0147] 术语“未取代的炔基”指直链和支链基团,如上述未取代的烷基中所述,除了在两个碳原子之间至少存在一个三键。例子包括但不限于: $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。在一些实施方式中,炔基含有 2-8 个碳原子。

[0148] 术语“取代的炔基”相对于未取代的炔基的含义与取代的烷基相对于未取代的烷基的含义相同。取代的炔基包括非碳或非氢原子连接于与另一碳原子形成三键的碳原子上的炔基,和非碳或非氢原子连接于不与另一碳原子形成三键的碳原子上的炔基。

[0149] 术语“未取代的芳烷基”指上述的未取代的烷基中,未取代的烷基的氢键或碳键被与芳基的键所取代,如上所述。例如,甲基($-\text{CH}_3$)是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与苯基的键所取代,如果甲基的碳原子与苯的碳连接,那么该化合物是未取代的芳烷基(即苄基)。因此,该术语包括但不限于:诸如苄基、二苯基甲基和 1-苯基乙基($-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$)等基团。

[0150] 术语“取代的芳烷基”相对于未取代的芳烷基的含义与取代的芳基相对于未取代的芳基的含义相同。然而,取代的芳烷基也包括基团中烷基部分的碳键或氢键被与非碳或非氢原子的键取代的基团。取代的芳烷基的例子包括但不限于: $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$ 和 $-\text{CH}_2(2\text{-甲基苯基})$ 等。

[0151] 术语“未取代的杂环基”指芳环和非芳环化合物,包括单环、双环和多环化合物,例如但不限于:奎宁基,它含有 3 个或多个环原子,其中一个或多个是杂原子,例如但不限于: N、O 和 S。虽然术语“未取代的杂环基”包括稠合杂环如苯并咪唑基,但它不包括一个环原子上连接有其它基团如烷基或卤基的杂环基,诸如 2-甲基苯并咪唑基等化合物是取代的杂环基。杂环基的例子包括但不限于:含有 1-4 个氮原子的 3-8 元不饱和环,例如但不限于:吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基(如 4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等)、四唑基、(如 1H-四唑基、2H-四唑基等);含有 1-4 个氮原子的 3-8 元饱和环,例如但不限于:吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基;含有 1-4 个氮原子的稠合不饱和杂环基团,例如但不限于:吲哚基、

异吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、苯并咪唑基、噻啉基、异噻啉基、吡啶基、苯并三唑基；含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的 3-8 元不饱和环，例如但不限于：噁唑基、异噁唑基、噁二唑基（如 1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等）；含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的 3-8 元饱和环，例如但不限于：吗啉基；含有 1-2 个氧原子和 1-3 个氮原子的不饱和稠合杂环基团，如苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基（如 2H-1,4-苯并噁嗪基等）；含有 1-3 个硫原子和 1-3 个氮原子的 3-8 元不饱和环，例如但不限于：噻唑基、异噻唑基、噻二唑基（如 1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等）；含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的 3-8 元饱和环，例如但不限于：噻唑烷基（thiazolodiny1）；含有 1-2 个硫原子的饱和和不饱和的 3-8 元环，例如但不限于：噻吩基、二氢二硫杂环己二烯基（dihydrodithiiny1）、二氢二亚硫酰基（dihydrodithionyl）、四氢噻吩、四氢噻喃；含有 1-2 个硫原子和 1-3 个氮原子的不饱和稠合杂环，例如但不限于：苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基（如 2H-1,4-苯并噻嗪基等）、二氢苯并噻嗪基（如 2H-3,4-二氢苯并噻嗪基等），含有氧原子的 3-8 元不饱和环，例如但不限于：呋喃基；含有 1-2 个氧原子的不饱和稠合杂环，如苯并间二氧杂环戊烯基（benzodioxoly1）（如，1,3-苯并间二氧杂环戊烯基等）；含有一个氧原子和 1-2 个硫原子的 3-8 元不饱和环，例如但不限于：二氢氧硫杂环己二烯基（dihydrooxathiiny1）；含有 1-2 个氧原子和 1-2 个硫原子的 3-8 元饱和环，如 1,4-氧硫杂环己烷；含有 1-2 个硫原子的不饱和稠合环，如苯并噻吩基，苯并二硫杂环己二烯基（benzodithiiny1）；以及含有氧原子和 1-2 个氧原子的不饱和稠合杂环，如苯并氧硫杂环己二烯基。杂环基也包括环中一个或多个 S 原子与一个或多个氧原子形成双键的上述基团（亚砷和砷）。例如，杂环基包括四氢噻吩、四氢噻吩氧化物和四氢噻吩 1,1-二氧化物。杂环基优选含有 5 或 6 个环原子。杂环基更优选包括吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、硫代吗啉、硫代吗啉（硫代吗啉的 S 原子与一个或多个 O 原子连接）、吡咯、高哌嗪、噁唑烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、噁唑、奎宁环、噻唑、异噁唑、呋喃和四氢呋喃。

[0152] 术语“取代的杂环基”指上述未取代的杂环基中一个环原子与非氢原子连接，如上述取代的烷基和取代的芳基中所述。例子包括但不限于：2-甲基苯并咪唑基、5-甲基苯并咪唑基、5-氯苯并噻唑基、1-甲基哌嗪基和 2-氯吡啶基等。

[0153] 术语“未取代的杂环基烷基（heterocyclalkyl）”指上述未取代的烷基，其中未取代的烷基的氢键或碳键被与杂环基的键取代，如上所述。例如，甲基（-CH₃）是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与杂环基的键取代，例如如果甲基的碳原子与吡啶的碳 2（与吡啶的 N 连接的碳原子之一）或者吡啶的碳 3 或 4 连接，那么该化合物是未取代的杂环基烷基。

[0154] 术语“取代的杂环基烷基”相对于未取代的杂环基烷基的含义与取代的芳烷基相对于未取代的芳烷基的含义相同。然而，取代的杂环基烷基也包括非氢原子连接于杂环基烷基的杂环基中的杂原子，例如但不限于：哌啶基烷基的哌啶环中的氮原子的基团。

[0155] 术语“未取代的烷基氨基烷基”指上述未取代的烷基中碳键或氢键被与氢原子和未取代的烷基连接的氮原子的键取代，如上所述。例如，甲基（-CH₃）是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与氢原子和乙基连接的氮原子上的键取代，那么得到的化合物 -CH₂-N(H)(CH₂CH₃) 是未取代的烷基氨基烷基。

[0156] 术语“取代的烷基氨基烷基”指上述未取代的烷基氨基烷基中一个或两个烷基中

与碳原子或氢原子的一个或多个键被与非碳或非氢原子的键所取代,如上述关于取代的烷基中所述,但是所有烷基氨基烷基的氮原子上的键本身不能证明 (qualify) 所有烷基氨基烷基是被取代的。然而,取代的烷基氨基烷基包括连接到该基团氮原子上的氢被非碳和非氢原子取代的基团。

[0157] 术语“未取代的二烷基氨基烷基”是指如上面定义的未取代的烷基,其中碳键或氢键被与氮原子的键取代,所述氮原子连接到其它两个相同或不同的如上定义的未取代的烷基。

[0158] 术语“取代的二烷基氨基烷基”是指如上定义的未取代的二烷基氨基烷基,其中一个或多个连接到一个或多个烷基中碳或氢原子的键被与非碳或非氢原子的键取代,如对取代的烷基的描述。所有二烷基氨基烷基中氮原子上的键自身不能证明所有的二烷基氨基烷基是被取代的。

[0159] 术语“未取代的杂环氧基烷基 (heterocyclyloxyalkyl)”指上文定义的未取代的烷基,其中的碳键或氢键被与氧原子的键取代,所述氧原子连接到上文定义的未取代的杂环基。

[0160] 术语“取代的杂环氧基烷基”指上文定义的未取代的杂环氧基烷基,其中与杂环氧基烷基的烷基部分的碳或氢的键被连接到上文在取代的烷基部分中所述的非碳和非氢原子,或者,其中所述杂环氧基烷基的杂环基是上文定义的取代的杂环基。

[0161] 术语“未取代的芳基氨基烷基”是指如上定义的未取代的烷基,其中碳键或氢键被与氮原子的键取代,所述氮原子连接到至少一个上述的未取代芳基。

[0162] 术语“取代的芳基氨基烷基”是指如上定义的未取代的芳基氨基烷基,但是,芳基氨基烷基的烷基是上述取代的烷基,或者芳基氨基烷基的芳基是取代的芳基,但与所有芳基氨基烷基中氮原子的键自身不能证明所有的芳基氨基烷基是被取代的。然而,取代的芳基氨基烷基的确包括其中与该基团的氮原子连接的氢被非碳和非氢原子取代的基团。

[0163] 术语“未取代的杂环基氨基烷基”是指如上定义的未取代的烷基,其中碳键或氢键被与氮原子的键取代,所述氮原子连接到至少一个上述的未取代杂环基。

[0164] 术语“取代的杂环基氨基烷基”是指如上定义的未取代的杂环基氨基烷基,其中,杂环基是上述取代的杂环基和 / 或烷基是上述取代的烷基。与所有杂环基氨基烷基中氮原子的键自身不能证明所有的杂环基氨基烷基是被取代的。然而,取代的杂环基氨基烷基的确包括其中与该基团的氮原子连接的氢被非碳和非氢原子取代的基团。

[0165] 术语“未取代的烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的烷基,其中碳键或氢键被与氧原子的键取代,所述氧原子连接母体化合物,且其中所述未取代的烷基的另一个碳或氢键连接到氮原子,所述氮原子连接到氢原子和如上定义的未取代的烷基。

[0166] 术语“取代的烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的烷基氨基烷氧基,其中,与连接在母体化合物的氧原子连接的烷基的碳或氢原子的键被一个或多个与非碳和非氢原子的键取代,如以上对取代的烷基的描述,和 / 或如果连接到氨基的氢连接到非碳和非氢原子和 / 或如果连接到胺的氮的烷基连接到非碳和非氢原子,如以上对取代的烷基的描述。所有烷基氨基烷氧基基团中出现的胺和烷氧基官能团 (functionality) 自身不能证明所有这种基团是取代的烷基氨基烷氧基。

[0167] 术语“未取代的二烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的烷基,其中的碳或

氢键被与氧原子的键取代,所述氧原子连接到母体化合物,且其中未取代的烷基的另一个碳或氢键连接到氮原子,所述氮原子连接两个其它的相同或不同的如上定义的未取代的烷基。

[0168] 术语“取代的二烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的二烷基氨基烷氧基,其中与连接在母体化合物的氧原子上的烷基的碳或氢原子的键被一个或多个与非碳和非氢原子的键取代,如以上对取代的烷基的描述,和/或如果连接到胺的氮的一个或多个烷基连接到非碳和非氢原子,如以上对取代的烷基的描述。所有二烷基氨基烷氧基基团中出现的胺和烷氧基官能团自身不能证明所有这种基团是取代的二烷基氨基烷氧基。

[0169] 术语“未取代的杂环氧基”指羟基(-OH),其中与氢原子的键被与上文定义的其它未取代的杂环基的环原子的键取代。

[0170] 术语“取代的杂环氧基”指羟基(-OH),其中与氢原子的键被与上文定义的其它取代的杂环基的环原子的键取代。

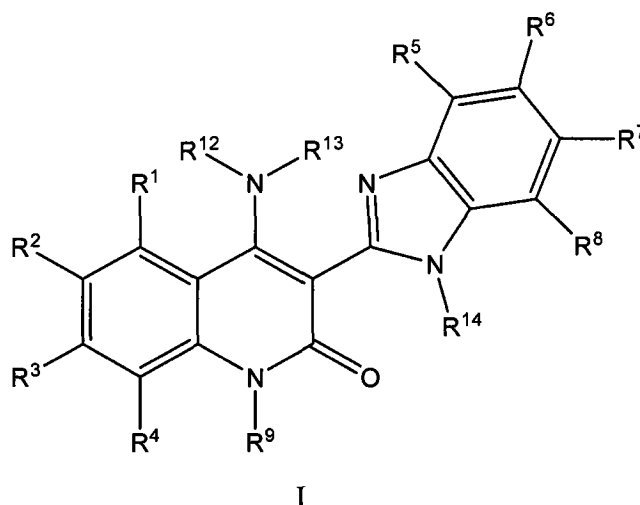
[0171] 用于羟基、胺基和巯基的术语“保护”是指用精通此领域的技术人员已知的保护基保护这些官能团使其不参与不希望发生的反应的形式,所述保护基列于,例如《有机合成中的保护基团》(Protective Groups in Organic Synthesis), Greene, T. W. ;Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (第三版,1999),可以其中所述的方法加入或除去。被保护的羟基的例子包括但不限于甲硅烷醚,如将羟基和一种试剂反应所得到的那些,所述试剂如,但不限于:叔丁基二甲基-氯硅烷、三甲基氯硅烷、三异丙基氯硅烷、三乙基氯硅烷;取代的甲基和乙基醚,例如但不限于:甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、苄氧基甲基醚、叔丁氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氢吡喃基醚、1-乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚;酯,例如但不限于:苯甲酰甲酸酯、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯和三氟乙酸酯。保护胺基的例子包括但不限于:酰胺如甲酰胺、乙酰胺、三氟乙酰胺和苯甲酰胺;酰亚胺如邻苯二甲酰亚胺和二琥珀酰亚胺等。保护巯基的例子包括但不限于:硫醚如 S-苄基硫醚和 S-4-吡啶甲基硫醚;取代的 S-甲基衍生物如半硫代、二硫代和氨基硫代缩醛等。

[0172] 可通过将式 I 或式 II 化合物的碱溶解于合适的有机溶剂或溶剂和一当量、两当量或多当量的乳酸、乙酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、盐酸或甲磺酸的混合物中,来制备式 I 和式 II 化合物的乳酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、盐酸盐和柠檬酸盐。加热混合物,通常回流,然后冷却。一般用过滤或蒸干回收形成的盐。合适的有机溶剂包括但不限于:低级醇和醚,优选甲醇、乙醇、乙醚及其组合。可用本领域已知方法将该盐制成许多已知剂型或递送系统中的任何一种,例如用于口服、胃肠道外、透皮或局部应用。在一些实施方式中,该盐是晶体,在一些实施方式中,该晶体是片状或针状。可将该盐压制成片剂。本发明盐优选用于制备式 I 或式 II 化合物的水性制剂。总的来说,本发明盐相对于式 I 或式 II 化合物的游离碱或酸来说,水溶性提高。例如,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸盐在蒸馏水中的溶解度约为 330mg/mL。

[0173] 本发明涉及式 I 化合物或该化合物互变异构体的药学上可接受的盐。在一些这种实施方式中,该盐选自乳酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐或马来酸盐。在一些这种实施方式中,该盐选自乳酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐或酒石酸盐。在一些这种实施方式中,该盐选自乳酸盐、双乳酸盐、苹果酸

盐、甲磺酸盐、双甲磺酸盐、双乙酸盐或酒石酸盐。在其它实施方式中,该盐选自乳酸盐、苹果酸盐或甲磺酸盐。式 I 化合物具有下式:

[0174]



[0175] 其中,

[0176] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-OR¹⁵、-NR¹⁶R¹⁷、取代和未取代的脞基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基以及 -C(=O)R¹⁸;

[0177] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同,独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-NO₂、-OH、-OR¹⁹、-NR²⁰R²¹、-SH、-SR²²、-S(=O)R²³、-S(=O)₂R²⁴、-CN、取代和未取代的脞基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)R²⁵、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基;

[0178] R^9 是 H;

[0179] R^{12} 选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基;

[0180] R^{13} 选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)-杂环基、-C(=O)-O-杂环基、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=

O)-N(烷基)(杂环基)、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基；

[0181] R^{14} 是 H；

[0182] R^{15} 和 R^1 可以相同或不同，独立地选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基；

[0183] R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同，独立地选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂环基；

[0184] R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同，独立地选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、-C(=O)-杂环基、-C(=O)-O-杂环基、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环氧基烷基；

[0185] R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同，独立地选自 H、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(烷基)(芳基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)(烷基)、-N(杂环基)(芳基)、-N(杂环基)₂、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、-NHOH、-N(烷基)OH、-N(芳基)OH、-N(烷基)O-烷基、-N(芳基)O-烷基、-N(烷基)O-芳基以及 -N(芳基)O-芳基；和

[0186] R^{22} 选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基以及取代和未取代的杂环基。

[0187] 在式 I 化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐的一些实施方式中， R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少一个选自取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的饱和杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基；-OR¹⁹，其中 R^{19} 选自取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环

基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基； $-NR^{20}R^{21}$ ，其中 R^{20} 选自取代和未取代的杂环基； $-NR^{20}R^{21}$ ，其中 R^{21} 选自取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基；和 $-C(=O)R^{25}$ ，其中 R^{25} 选自 H 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代和未取代的芳基、取代和未取代的芳氧基以及取代和未取代的杂环基。

[0188] 在一个实施方式中，本发明涉及 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮的药学上可接受的盐。在一些这种实施方式中，该盐选自酒石酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、乙酸盐、双乙酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、双甲磺酸盐和双盐酸盐。在一些这种实施方式中，该盐选自酒石酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、双乳酸盐、双乙酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、双甲磺酸盐和双盐酸盐。

[0189] 在一些特定实施方式中，结构 I 的化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮或其互变异构体的乳酸盐。

[0190] 在式 I 化合物或其互变异构体的一些实施方式中， R^1 选自 F 、 Cl 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环基烷氧基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷氧基、取代和未取代的芳基氨基烷氧基、取代和未取代的二烷基氨基烷氧基、取代和未取代的二芳基氨基烷氧基以及取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷氧基。

[0191] 在式 I 化合物或其互变异构体的其它一些实施方式中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中至少一个是取代或未取代的杂环基。

[0192] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一实施方式中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中至少一个是至少含有一个 O 或 N 原子的取代或未取代的杂环基。

[0193] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一实施方式中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中至少一个是取代或未取代的杂环基，且所述杂环基选自吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、硫代吗啉、高哌嗪、四氢噻吩、四氢呋喃和四氢吡喃。

[0194] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一实施方式中， R^6 或 R^7 中至少一个是取代或未取代的杂环基。

[0195] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一实施方式中， R^6 或 R^7 中至少一个是至少含有

一个 O 或 N 原子的取代或未取代的杂环基。

[0196] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一实施方式中, R^6 或 R^7 之一是取代或未取代的杂环基, 且所述杂环基选自吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、硫代吗啉、高哌嗪、四氢噻吩、四氢呋喃和四氢吡喃。

[0197] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一具体实施方式中, R^6 或 R^7 之一选自取代和未取代的吗啉基以及取代和未取代的哌嗪基。

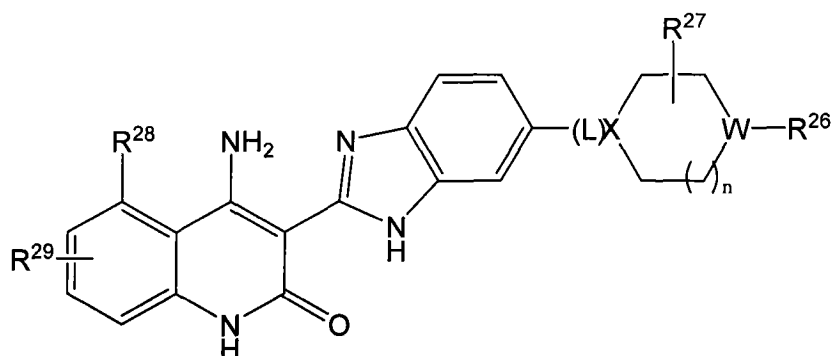
[0198] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一具体实施方式中, R^6 或 R^7 中至少一个, 在一些实施方式中 R^6 或 R^7 之一选自 $-NR^{20}R^{21}$, 其中 R^{20} 选自取代和未取代的杂环基; 和 $-NR^{20}R^{21}$, 其中 R^{21} 选自取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基烷基以及取代和未取代的杂环氧基烷基。

[0199] 在式 I 化合物或其互变异构体的又一实施方式中, R^1 选自 H 和 F。在一些这种实施方式中, R^1 是 F, 在一些这种实施方式中, R^2 是 H。

[0200] 在一个实施方式中, 式 I 化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐在 22℃ 下在水中的溶解度约为 5mg/mL ~ 400mg/mL。在一些实施方式中, 该盐在水中的溶解度约为 100mg/mL ~ 400mg/mL。在其它实施方式中, 该盐在水中的溶解度约为 200mg/mL ~ 400mg/mL。在一些实施方式中, 式 I 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度大于 30mg/mL。在其它实施方式中, 式 I 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度约为 150mg/mL ~ 250mg/mL。在另一实施方式中, 式 I 化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐能够在 pH 约小于 7, 如 pH 1-7、pH 3-7 或 pH 4-7 的水性介质中溶解。

[0201] 本发明也提供式 II 或该化合物互变异构体的药学上可接受的盐。在一些这种实施方式中, 该盐选自乳酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐或马来酸盐。在一些这种实施方式中, 该盐选自乳酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐或酒石酸盐。在其它实施方式中, 该盐选自乳酸盐、苹果酸盐或甲磺酸盐。式 II 化合物具有下式:

[0202]



II

[0203] 式中:

[0204] L 是共价键、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-CHR^{30}-$ 或 $-N(R^{31})-$;

[0205] X 是 CH 或 N；

[0206] W 是 CH、O 或 N；

[0207] R^{26} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基；如果 W 是 O, R^{26} 不存在；

[0208] R^{27} 不存在或选自 $-NO_2$ 、-OH、F、Cl、Br、I、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基以及取代或未取代的烷氧基；

[0209] R^{28} 选自 H、F、Cl、Br、I、-OH, $-NH_2$ 以及取代或未取代的烷基；

[0210] R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、取代和未取代的烷基、-OH、烷氧基、取代和未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环氧基烷基；

[0211] n 是 0、1 或 2；和

[0212] m 是 1、2、3 或 4。

[0213] 在式 II 化合物的药学上可接受的盐的一些实施方式中,该盐选自乳酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硝酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐或马来酸盐。在一些这种实施方式中,该盐选自乳酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐或酒石酸盐。在一些这种实施方式中,该盐选自乳酸盐、苹果酸盐、甲磺酸盐、双乙酸盐或酒石酸盐。在式 II 化合物的药学上可接受的盐的一些实施方式中,所提供的盐是乳酸盐。在其它实施方式中,所提供的盐是酒石酸盐。在其它实施方式中,所提供的盐是苹果酸盐。在其它实施方式中,所提供的盐是双乙酸盐。在其它实施方式中,所提供的盐是酒石酸盐、甲磺酸盐、双盐酸盐、柠檬酸盐或双甲磺酸盐。

[0214] 在式 II 化合物的药学上可接受的盐的一些实施方式中, R^{28} 是 F 和 R^{29} 是 H。在一些这种实施方式中, n 是 1。

[0215] 在式 II 化合物的药学上可接受的盐的一些实施方式中, n 是 1。

[0216] 在一个实施方式中,式 II 化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐在水中的溶解度约为 20mg/mL ~ 100mg/mL。在一些实施方式中,式 II 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度大于 30mg/mL。在其它实施方式中,式 I 化合物或其互变异构体的盐在水中的溶解度约为 150mg/mL ~ 250mg/mL。在更优选的实施方式中,式 II 化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐能够在 pH 小于 7 的水性介质中溶解。

[0217] 本发明还提供药物制剂和药品。这种制剂和药品包含与药学上可接受的载体混合的式 I 或式 II 的药学上可接受的盐。

[0218] 本发明也提供治疗需要血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的抑制剂的患者的方法。这种方法包括将有效量的药学上可接受的盐或包含药学上可接受的盐的药物制剂或药品给予需要它的患者。

[0219] 本发明也涉及制备式 I 或式 II 化合物的药学上可接受的盐的方法。该方法包括：

[0220] (a) 将式 I 或式 II 化合物或其互变异构体的游离碱悬浮于溶剂或溶剂混合物中；

[0221] (b) 将选自酒石酸、苹果酸、乳酸、乙酸、柠檬酸、盐酸或甲磺酸的酸与式 I 或式 II 化合物或其互变异构体接触，产生混合物；

[0222] (c) 加热该混合物；

[0223] (d) 冷却该混合物；

[0224] (e) 分离盐。

[0225] 在制备式 I 或式 II 化合物的药学上可接受的盐的一些方法中，冷却该混合物，使盐从溶液中沉淀析出。

[0226] 在制备式 I 或式 II 化合物的药学上可接受的盐的一些方法中，加热并回流该混合物，然后冷却。

[0227] 在式 I 或式 II 化合物的药学上可接受的盐的制备方法的一些实施方式中，分离步骤包括过滤该混合物。

[0228] 在一些实施方式中，该酸是乳酸，可以是 D 型和 L 型乳酸的混合物或可以是 D 乳酸或 L 乳酸。

[0229] 在一些实施方式中，该盐的制备方法中所用溶剂是质子性溶剂。

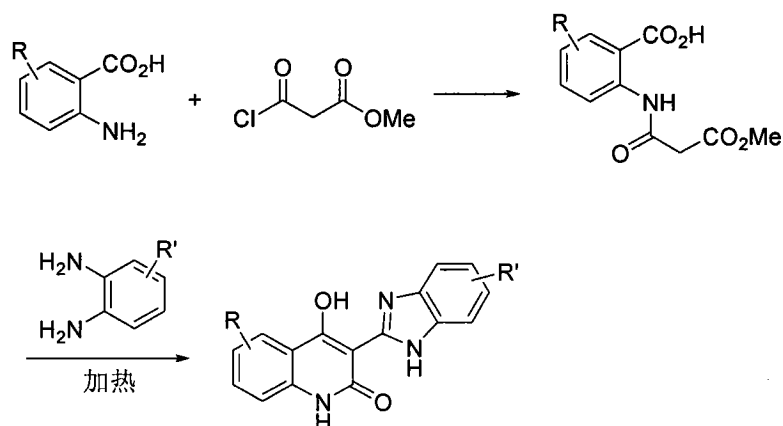
[0230] 在本发明的其它实施方式中，该盐的制备方法中所用溶剂选自甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、丁醇、2-丁醇、丙酮、丁酮、二噁烷、水、四氢呋喃及其组合。

[0231] 从简单的起始分子容易地合成式 I 和式 II 化合物，如以下实施例所述。通常可用以腈或羧酸基团和其它任选基团取代的苯制备式 I 和式 II 化合物。

[0232] 可从简单的起始分子合成式 I 和式 II 化合物及其类似物，如方案 1-4 所示和实施例中所述。如方案 1 所示，通常可用胺和羧酸基团取代的芳族化合物制备式 I 和式 II 化合物的 4-羟基类似物。

[0233] 方案 1

[0234]

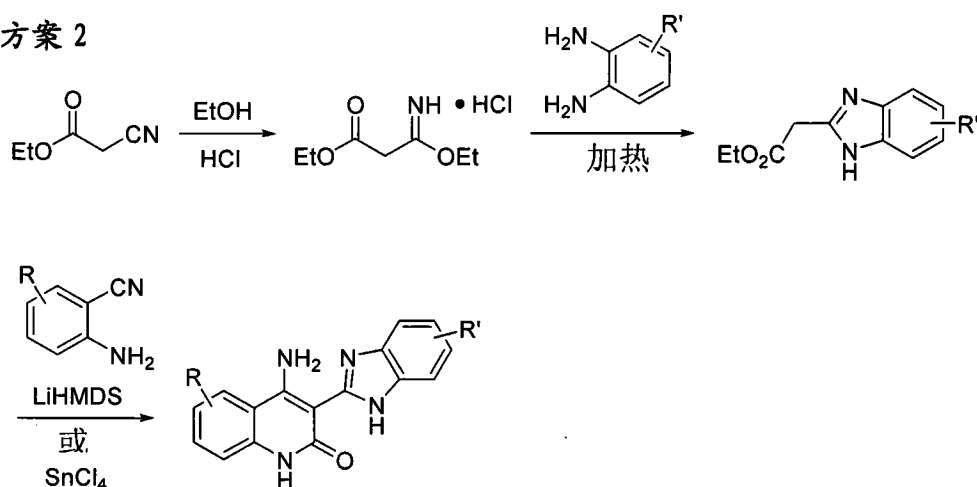


[0235] 如方案 1 所示,取代的芳族化合物如取代或未取代的 2-氨基苯甲酸可与酰卤如 2-(氯羰基)乙酸甲酯反应产生酰胺,所得酰胺再与取代或未取代的 1,2-二氨基苯反应。所得产物是式 I 或式 II 化合物的 4-羟基-取代类似物。本领域技术人员将认识到,可修改方案 1 中所列步骤以产生各种化合物。

[0236] 4-氨基取代的式 I 和式 II 化合物的制备方法见方案 2。如方案 2 所示,用胺和腈基团取代的芳族化合物可用于合成 4-氨基取代的式 I 或式 II 化合物。化合物如 2-氰基乙酸乙酯可与乙醇反应生成 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐。然后与取代或未取代的 1,2-苯二胺反应产生取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯。取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯与含有胺和腈基团的芳族化合物如取代或未取代的 2-氨基苄腈以及碱如双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂或路易斯酸如四氯化锡反应,产生取代或未取代的 4-氨基取代的式 I 和式 II 化合物。

[0237]

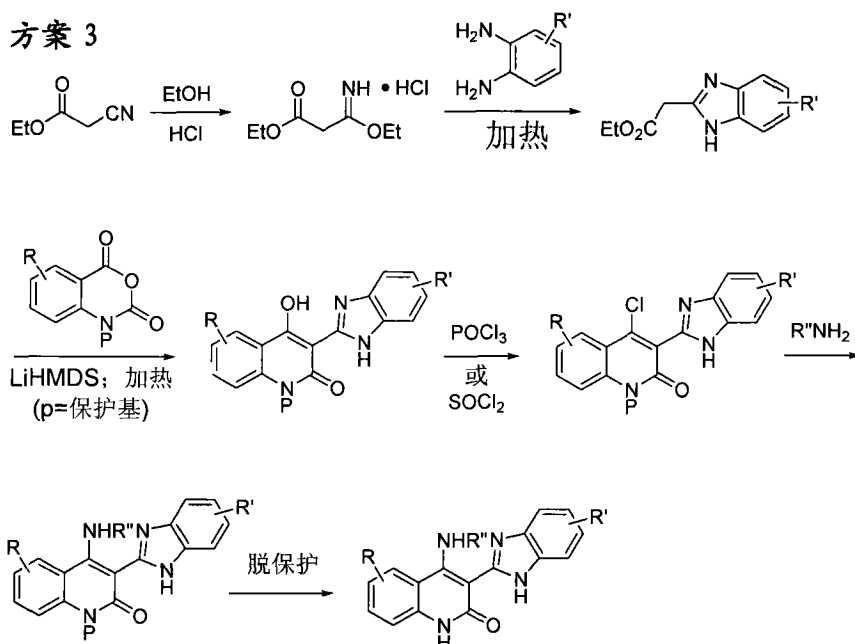
方案 2



[0238] 方案 3 例举了式 I 和式 II 的 4-二烷基氨基和 4-烷基氨基化合物的常规合成途径。由方案 3 可见,通过与磷酰氯或亚硫酰氯反应,可将式 I 或式 II 化合物的 4-羟基取代类似物转化成 4-氯衍生物。然后将此 4-氯衍生物与烷基胺或二烷基胺反应,产生相应的 4-烷基氨基或 4-二烷基氨基衍生物。脱保护后得到最终所需的式 I 或式 II 的 4-烷基氨基或 4-二烷基氨基化合物。可以此方式与 4-氯衍生物反应的其它基团包括但不限于:ROH、RSH 和 CuCN。

[0239]

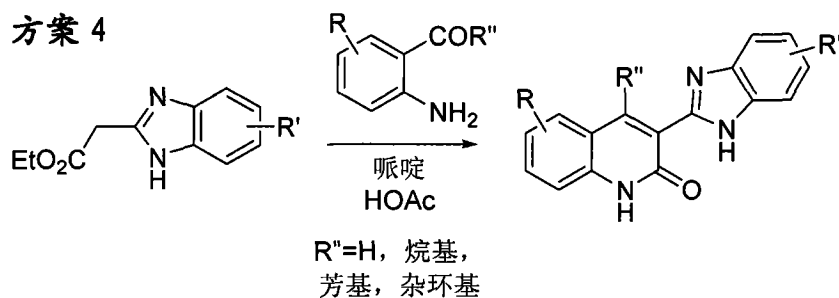
方案 3



[0240] 如方案 4 所示,可用如方案 2 和 3 所述制备的取代或未取代的 2- 苯并咪唑-2- 基乙酸盐合成 4- 位上含有 H、烷基、芳基或杂环基的式 I 或式 II 化合物类似物。

[0241]

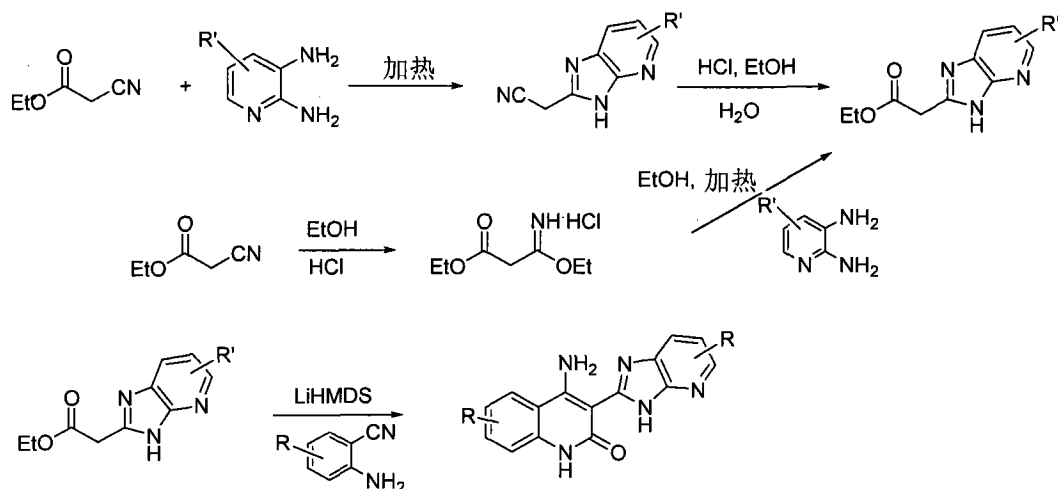
方案 4



[0242] 杂芳族二胺可用作产生式 I 和式 II 化合物的杂环类似物的前体。 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13} = \text{NH}_2$ 的这种式 I 和式 II 化合物类似物的合成见方案 5。

[0243] 方案 5

[0244]



[0245] 氰基乙酸乙酯等化合物可与含有两个邻位氨基的取代或未取代的杂环如取代或未取代的 1,2- 二氨基吡啶缩合,得到取代或未取代的 2- 咪唑并 [5,4-b] 吡啶-2- 基乙腈,

随后在酸性介质中将其水解,得到取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯。另一种方法是,可从 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸酯的盐酸盐的化合物和取代或未取代的 1,2-二氨基吡啶得到取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯。取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯与含有胺和腈基团的芳族化合物如取代或未取代的 2-氨基苄腈和碱如双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂反应,产生式 I 和式 II 化合物的取代或未取代的类似物。

[0246] 本发明也提供可通过将式 I 或式 II 化合物的一种或多种盐与药学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂、稀释剂等混合所制备的组合物,以治疗或缓解改善与 VEGF-RTK 活性相关的各种疾病,更具体说是与癌症相关的新生血管发生。

[0247] 赋形剂、稀释剂、粘合剂、载体等包括但不限于:微晶纤维素、乳糖、二代磷酸钙、三代磷酸钙、淀粉乙二醇酸钠(NaSG)、交聚维酮、交联的羧甲基纤维素(crosscarmellose)(CC)、十二烷基硫酸钠(SLS)、吐温、聚乙二醇(PEG)、聚维酮、羟丙基纤维素(HPMC)、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硬脂酸延胡索酸钠和二氧化硅。

[0248] 治疗有效剂量还指式 I 和 / 或式 II 化合物的一种或多种盐足以导致疾病症状有所改善的量。可用本领域熟知技术如常规造粒、混合、溶解、形成胶囊、冻干、乳化或研磨(levigating)工艺等制造本发明的药物组合物。该组合物可以是例如,颗粒剂、粉剂、片剂、胶囊、糖浆、栓剂、注射剂、乳化剂、酏剂、悬浮剂或溶液剂的形式。可将本发明组合物制成用于各种给药途径的形式,例如,口服给药、透粘膜给药、直肠给药或皮下给药以及鞘内、静脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、眼内或心室内注射。式 I 和式 II 化合物的盐宁可局部给药,也不全身给药,如以缓释制剂注射。以示例方式给出以下剂型,不应认为它们限制本发明。

[0249] 为了确定给药后患者体内化合物的量,可采取某些操作步骤。这种方法见 2003 年 11 月 7 日 Vora 等提交的美国临时申请序列号 60/517,915,题为“治疗癌症的方法和相关方法”(Methods of Treating Cancer and Related Methods),将其全文纳入本文作为参考。

[0250] 口服、含服和舌下给药,可接受的固体剂型有粉剂、悬浮剂、颗粒剂、片剂、丸剂、胶囊剂、凝胶胶囊和囊片。例如,可通过将式 I 和 / 或式 II 化合物的一种或多种盐与至少一种添加剂或赋形剂如淀粉或其它添加剂混合来制备这些剂型。合适的添加剂或赋形剂是蔗糖、乳糖、纤维素糖、甘露醇、麦芽糖醇、右旋糖苷、山梨糖醇、淀粉、琼脂、藻酸盐、壳多糖、壳聚糖、果胶、黄蓍胶、阿拉伯树胶、明胶、胶原、酪蛋白、清蛋白、合成或半合成的聚合物或甘油酯、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、和 / 或聚乙烯吡咯烷酮。任选地,口服剂型可包含有助于给药的其它成分,如惰性稀释剂、或润滑剂如硬脂酸镁、或防腐剂如对羟基苯甲酸酯或山梨酸、或抗氧化剂如抗坏血酸、生育酚或半胱氨酸、崩解剂、或螯合剂如 EDTA、粘合剂、增稠剂、缓冲液、甜味剂、调味剂或香味剂。此外,可加入染料或颜料以区分。可用本领域已知的合适包衣材料,如防潮性包衣、肠溶衣或缓释包衣进一步处理片剂和丸剂。

[0251] 供口服的液体剂型可用是药学上可接受的乳剂、糖浆剂、酏剂、悬浮剂、浆液剂和溶液剂,它可含有惰性稀释剂,如水。可用无菌液体,例如但不限于油、水、醇和它们的混合物,将所述药物制剂制成液体悬浮剂或溶液剂。可加入药学上合适的表面活性剂、悬浮剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、螯合剂、防腐剂、抗氧化剂、增溶剂如丙二醇和甘油和山梨糖醇,以进行口服或胃肠道外给药。

[0252] 如上所述,悬浮剂可包括油类。所述油包括但不限于花生油、芝麻油、棉籽油、玉米

油和橄榄油。悬浮制剂还可含有脂肪酸的酯类,如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、甘油脂肪酸酯和乙酰化的甘油脂肪酸酯。悬浮制剂可含有醇类,例如但不限于乙醇,异丙醇、十六醇、甘油和丙二醇。可在悬浮制剂中使用醚类,例如但不限于,聚(乙二醇),石油烃类,如矿物油和矿脂;和水。其它悬浮液制剂也可包括稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、表面活性剂、染料、甜味剂、调味剂、增溶剂、增稠剂和乳化剂。

[0253] 对于鼻内给药,所述药物制剂可以是喷雾剂或气雾剂,其中含有合适溶剂和任选的其它化合物,例如但不限于稳定剂、杀菌剂、抗氧化剂、pH 调节剂、表面活性剂、生物利用度修饰剂及其组合。气雾剂的推进剂可包括压缩空气、氮气、二氧化碳或基于烃的低沸点溶剂。可通过喷雾器等产生的气雾剂喷雾形式方便地递送式 I 和 / 或式 II 化合物的盐。

[0254] 注射剂型通常包括可用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂制备的水性悬液或油性悬液。注射形式可以用溶剂或稀释剂制备的溶液相或悬液形式。可接受的溶剂或介质包括无菌水,林格氏溶液(Ringer's solution)或等渗盐水溶液。或者,无菌油可用作溶剂或悬浮剂。该油或脂肪酸优选不挥发性物质,包括天然或合成的油、脂肪酸,单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯。

[0255] 对于注射,所述药物制剂可以是适合用上述合适溶液重建的粉剂。其例子包括但不限于,冻干、旋转干燥或喷雾干燥的粉末、无定形粉末、微粒、沉淀物或颗粒。对于注射,所述制剂可任选含有合适的稳定剂、pH 调节剂、表面活性剂、生物利用度修饰剂及其组合。可将式 I 和式 II 化合物的盐制成通过注射如推注或连续输液进行胃肠道外给药的形式。用于注射的单位剂量形式可以在安瓿瓶中或在多剂量容器中。

[0256] 对于直肠给药,所述药物制剂和药物可以是栓剂、软膏剂、灌肠剂、片剂或乳膏形式,以将化合物释放到肠、乙状结肠和 / 或直肠。直肠栓剂可通过将式 I 或式 II 化合物的一种或多种盐与可接受的介质混合制得,所述介质如可可脂或聚乙二醇,所述直肠栓剂在正常储存温度下是固相而在适合将药物释放到体内如直肠的温度下是液相。油还可用来制备软凝胶类型的制剂和栓剂。水、盐水、含水葡萄糖和相关的糖溶液以及甘油可用于制备悬浮制剂,该制剂也可含有果胶,卡波姆,甲基纤维素,羟丙基纤维素或羧甲基纤维素之类的悬浮剂,以及缓冲剂和防腐剂。

[0257] 在一些实施方式中,在储存容器如小瓶中提供该盐的粉末形式,在一些实施方式中,该小瓶封闭,在其它实施方式中,可用惰性气体使该小瓶排空空气并用塞子塞住。

[0258] 除了上述代表剂型,药学上可接受的赋形剂和载体通常是那些精通此领域的技术人员已知的,因此也包含在本发明中。这种赋形剂和载体描述在,例如,《雷明顿药物科学》(Remingtons Pharmaceutical Sciences)Mack Pub.Co.,New Jersey(1991),全文纳入本文作为参考。

[0259] 本发明的制剂还可被设计成短期作用、快速释放、长期作用和持续释放的形式,如下所述。因此,所述药物制剂还可被制成受控释放或缓慢释放形式。

[0260] 所述组合物还包括,例如,微胶粒或脂质体,或一些其它的被囊形式,或者可以延迟释放的形式施用,以提供延长的储存和 / 或释放效果。因此,所述药物制剂可被压缩成小丸或筒状物,并作为缓释注射物(depot injection)或作为植入物(如移植片固定模(stent))进行肌肉内或皮下移植。这类移植物可使用已知的惰性材料,例如硅酮和可生物降解的聚合物。

[0261] 特定剂量可根据患者的疾病状况、年龄、体重、身体健康状况、性别和饮食、剂量间隔、给药途径、排泄率和药物组合进行调节。含有有效量的任何上述剂型都在常规试验方法范围之内，故而也在本发明的范围之内。

[0262] 治疗有效量可根据给药途径和剂型变化。优选的式 I 或式 II 化合物的盐是在具有高治疗指数的制剂中。所谓治疗指数是指毒性和治疗效果的剂量比，它可表示为 LD_{50} 和 ED_{50} 之间的比例。 LD_{50} 是导致 50% 群体死亡的剂量， ED_{50} 是在 50% 的群体中治疗有效的剂量。 LD_{50} 和 ED_{50} 是在动物细胞培养物或试验动物中通过标准药物方法测定的。

[0263] “治疗”在本发明中是指与病症或疾病有关的症状的减轻，或那些症状的进一步进展或恶化的停止，或防止或预防疾病或病症。例如，在治疗需要 VEGF-RTK 抑制剂的患者时，成功的治疗可以包括向肿瘤或疾病组织提供营养的毛细血管增殖减少，与癌性生长或肿瘤、毛细血管增殖或疾病组织有关的症状的减轻，毛细血管增殖停止，或癌症等疾病进展的停止或癌细胞生长停止。治疗还包括与其它疗法联合施用本发明的药物制剂。例如，可在手术过程和 / 或放疗之前、期间或之后给予本发明的化合物和药物制剂。本发明的化合物还可与其它抗癌药物一起施用，所述抗癌药物包括那些用于反义和基因治疗的药物。

[0264] 本发明的一个实施方式，是治疗需要血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的方法，该方法包括将有效量的本发明的药物制剂给予需要它的患者。

[0265] 本发明的一个实施方式，是在患者中抑制肿瘤生长的方法，该方法包括将有效量的式 I 或式 II 化合物的盐给予肿瘤患者。

[0266] 本发明的一个实施方式，是在患者中抑制毛细血管增殖的方法，该方法包括将有效量的式 I 或式 II 化合物盐给予需要的患者。

[0267] 本发明的一个实施方式，是制备药物制剂的方法，该方法包括将任意上述式 I 或式 II 化合物的盐与药学上可接受的载体与水或水性溶液混合。

[0268] 通过参照以下实施例可以更容易地理解上面总地描述的本发明，提供实施例是为了说明而非限制本发明。

[0269] 实施例

[0270] 以下缩写用于实施例：

[0271] ATP：三磷酸腺苷

[0272] BSA：牛血清白蛋白

[0273] DMA：N, N- 二甲基乙酰胺

[0274] DMF：N, N- 二甲基甲酰胺

[0275] dppf：1, 1' (二苯膦基) 二茂铁

[0276] DTT：DL- 二硫苏糖醇

[0277] EDTA：乙二胺四乙酸

[0278] EtOAc：乙酸乙酯

[0279] EtOH：乙醇

[0280] HBTU：六氟磷酸 O- 苄并三唑-1-基-N, N', N'- 四甲基脲鎓 (tetramethyluronium)

[0281] IC_{50} 值：使被测活性降低 50% 的抑制剂的浓度。

[0282] LiHMDS：双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂

[0283] MeOH : 甲醇

[0284] NMP : N- 甲基吡咯烷酮

[0285] THF : 四氢呋喃

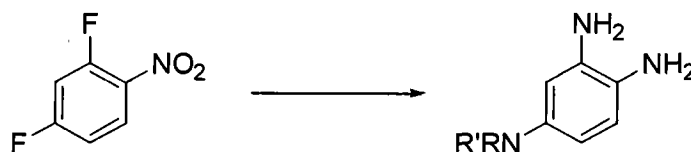
[0286] 用购自 CmemInovation Software, Inc. 的 Nomenclator (3.0 版和 5.0 版) 和 ACD/Name 4.53 版命名化合物。

[0287] 合成方法

[0288] 用于合成苯并咪唑乙酸盐的各种芳基二胺起始材料可从商业来源获得, 用本领域技术人员已知方法制备, 或用以下通用方法 1-15 制备。

[0289] 方法 1

[0290]



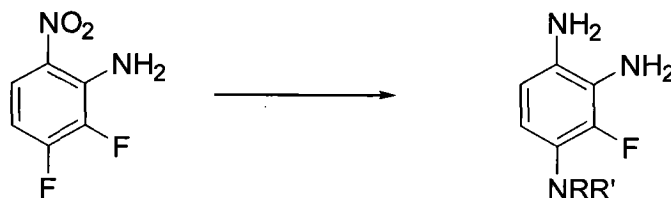
[0291] 将 2,4-二氟硝基苯 (1.0 当量) 置于装配有充满丙酮和干冰的干冰冷凝器的干燥的圆底烧瓶中。将氨冷凝进烧瓶并将所得溶液回流搅拌 7 小时。1 小时内有黄色沉淀形成。7 小时后移去冷凝器并使液氨蒸发数小时。粗制产物在硅胶上通过快速层析纯化 (85 : 15 己烷 : 乙酸乙酯, 产物的 $R_f = 0.32$, 杂质的 $R_f = 0.51$) ; GC/MS m/z 156.1 (M⁺), R_t 11.16 分钟。

[0292] 将所得 5-氟-2-硝基苯胺 (1.0 当量) 和一种胺 (1.1 当量), 例如 N-甲基哌嗪, 溶于 NMP, 并加入三乙胺 (2.0 当量)。反应混合物在 100°C 加热 3 小时。然后将溶液冷却至室温并用水稀释。滤出形成的沉淀并在真空下干燥, 得到 2-硝基-二氨基产物。或者, 可由商业获得的 5-氯-2-硝基苯胺在相同的条件下获得相同的产物, 但是需在 130°C 加热 1-2 天。在一些实施例中, 分别在 100°C 或 130°C, 在纯胺 (5 当量) 中在 5-氟-2-硝基苯胺或 5-氯-2-硝基苯胺上进行置换。产物用同样的方法分离。LC/MS m/z 237.1 (MH⁺), R_t 1.304 分钟。

[0293] 室温下, 将硝基胺 (1.0 当量) 和 10% Pd/C (0.1 当量) 悬浮于无水乙醇。将反应烧瓶抽空并随后充满氢气。所得混合物然后在氢气氛下搅拌过夜。所得溶液通过硅藻土 (Celite) 过滤并在真空下浓缩, 得到粗制产物, 该产物无需进一步纯化即可使用。

[0294] 方法 2

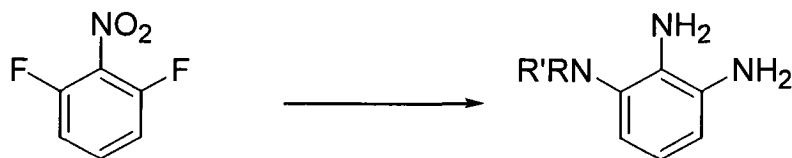
[0295]



[0296] 在圆底烧瓶中加入 2,3-二氟-6-硝基苯胺 (1 当量) 和足量的 NMP 以得到粘性浆液。加入一种胺 (5 当量), 例如 N-甲基哌嗪, 并将溶液在 100°C 加热。2 小时后, 将溶液冷却并倒入水中。有淡黄色固体形成, 将其过滤并干燥。用方法 1 将硝基胺还原, 得到粗制产物, 该产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS m/z 225.1 (MH⁺), R_t 0.335 分钟。

[0297] 方法 3

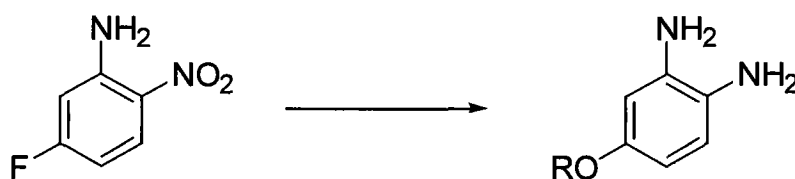
[0298]



[0299] 在 0.1M 的 1,3-二氟-2-硝基苯的 DMF 溶液中加入 Et_3N (2 当量), 然后加入一种胺 (1 当量), 例如吗啉。将混合物搅拌 18 小时, 然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。LC/MS m/z 227.2 (MH⁺), R_t 2.522 分钟。合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将氨冷凝进含有粗制产物的高压容器 (bomb)。将此高压容器密封并加热至 100°C (超过 400psi)。72 小时后, 将高压容器冷却, 蒸发氨, 得到微红色固体。硝基胺按照方法 1 还原, 得到粗制产物, 该产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS m/z 194.1 (MH⁺), R_t 1.199 分钟。

[0300] 方法 4

[0301]



[0302] 边搅拌边在含有 NaH (1.3 当量) 的 NMP 溶液中加入一种醇 (1.0 当量), 例如 2-甲氧基乙醇。然后将所得混合物搅拌 30 分钟。然后缓慢加入在 NMP 中的 5-氟-2-硝基苯胺浆液。然后将混合物加热至 100°C 。2 小时后, 将反应混合物冷却并加入水。然后过滤混合物, 所得固体用水洗涤, 并通过硅胶层析纯化 (1 : 1 乙酸乙酯 : 己烷)。LC/MS m/z 213.2 (MH⁺), R_t 2.24 分钟。硝基胺按照方法 1 还原, 得到粗制产物, 该产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS m/z 183.1 (MH⁺), R_t 0.984 分钟。

[0303] 方法 5

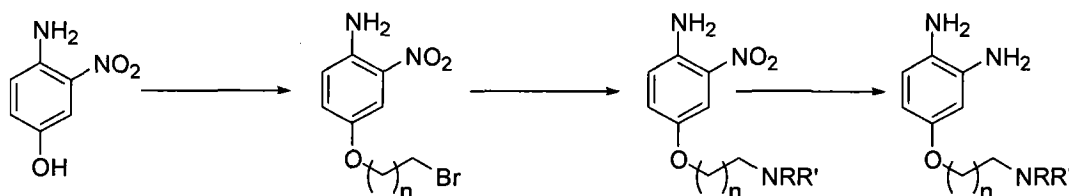
[0304]



[0305] 0°C , 将偶氮二羧酸二异丙酯 (1.1 当量) 逐滴加入搅拌下的 3-氨基-4-硝基苯酚 (1.0 当量)、三苯膦 (1.1 当量) 和一种醇, 例如 N-(2-羟乙基) 吗啉 (1.0 当量) 的四氢呋喃溶液中。使混合物升温至室温并搅拌 18 小时。蒸发去溶剂, 产物通过硅胶层析纯化 (98 : 2 CH_2Cl_2 : 甲醇), 得到暗红色-棕色油状的 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯胺。LC/MS m/z 268.0 (MH⁺), R_t 1.01 分钟。硝基胺按照方法 1 还原, 得到粗制产物, 该产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS m/z 238.3 (MH⁺), R_t 0.295 分钟。

[0306] 方法 6

[0307]

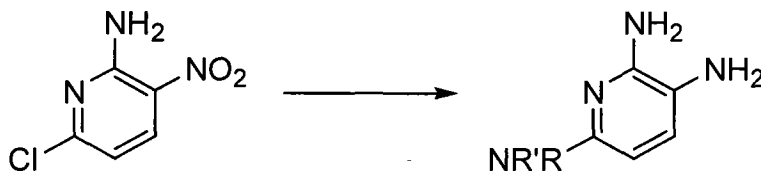


[0308] 在装有 4-氨基-3-硝基苯酚 (1 当量)、 K_2CO_3 (2 当量) 和 2-丁酮的烧瓶中加入一种二溴化烷, 例如 1,3-二溴丙烷 (1.5 当量)。所得混合物然后在 $80^\circ C$ 加热 18 小时。冷却后, 将混合物过滤、浓缩并用水稀释。溶液然后用 CH_2Cl_2 萃取 (3x), 将合并的有机层浓缩, 得到一种固体物质, 然后用戊烷洗涤该固体物质。LCMS m/z 275.1 (MH⁺), R_t 2.74 分钟。

[0309] 将按上述方法制备的溴化物、一种胺如吡咯烷 (5 当量)、 Cs_2CO_3 (2 当量) 和 Bu_4NI (0.1 当量) 的乙腈溶液在 $70^\circ C$ 加热 48 小时。将反应混合物冷却, 过滤并浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用水洗涤, 并浓缩以得到所需的硝基胺, 2-硝基-4-(3-吡咯烷-1-基丙氧基) 苯胺。LCMS m/z 266.2 (MH⁺), R_t 1.51 分钟。硝基胺按照方法 1 还原, 得到粗制产物, 该产物无需进一步纯化即可使用。

[0310] 方法 7

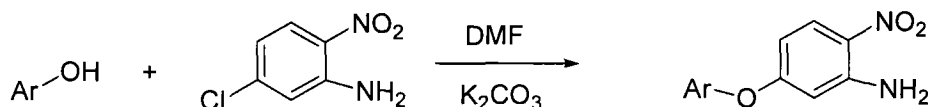
[0311]



[0312] 在 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺 (1 当量) 的乙腈悬液中加入一种胺, 例如吗啉 (4 当量)。所得反应混合物在 $70^\circ C$ 搅拌 5 小时。减压蒸发去溶剂, 并将残余物与醚一起研磨, 得到所需淡黄色粉末状的化合物。LC/MS m/z 225.0 (MH⁺), R_t 1.79 分钟。硝基胺按照方法 1 还原, 得到粗制产物, 该产物无需进一步纯化即可使用。

[0313] 方法 8

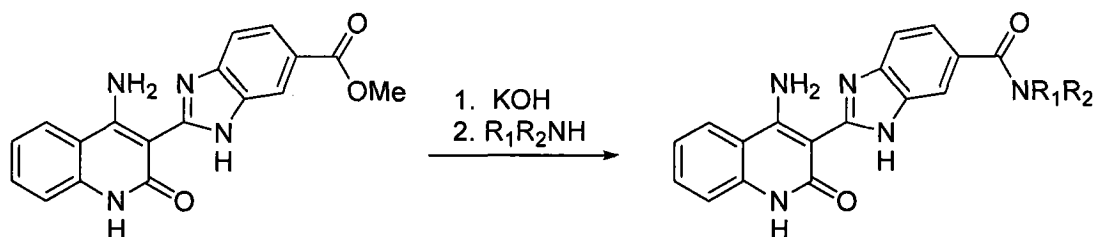
[0314]



[0315] 将苯酚 (1 当量) 和 5-氯-2-硝基苯胺 (1 当量) 溶于 DMF, 并一次性加入固体 K_2CO_3 (2 当量)。反应混合物在 $120^\circ C$ 加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 蒸馏除去大部分 DMF, 在残余物中加入水得到沉淀。将此固体物质干燥并通过硅胶层析纯化 (2-10% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到所需产物。硝基胺按照方法 1 还原, 得到粗制产物, 产物无需进一步纯化即可使用。

[0316] 方法 9

[0317]



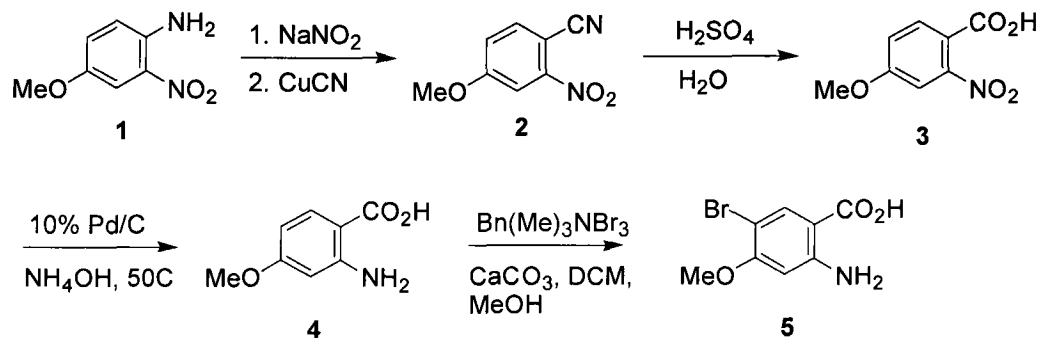
[0318] 在苯并咪唑环上引入取代基不必局限在合成早期,可在形成喹啉酮环后进行。例如,将上图中所示的粗甲酯溶解于 EtOH 和 30% KOH 水溶液的 1 : 1 混合物中,在 70℃ 下搅拌过夜。然后冷却反应混合物,用 1N HCl 酸化产生沉淀。过滤固体,用水洗涤,干燥得到棕色固体的 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸 2-(4-氨基-2-氧代-3-氢喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸。LC/MS m/z : 321.1 (MH⁺), R_t 2.26 分钟。

[0319] 在 23℃ 下搅拌 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸 (1 当量)、胺 (1 当量)、EDC (1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐, 1.2 当量)、HOAT (1-羟基-7-氮杂苯并三唑, 1.2 当量) 和三乙胺 (2.5 当量) 在 DMF 中的混合物 20 小时。反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩合并的有机层。加入水,滤出由此形成的沉淀,干燥获得所需产物。

[0320] 用来合成靛红酸酐的各种 2-氨基苯甲酸起始材料可获自商业来源、用本领域的技术人员已知的方法合成或用以下通用方法 10-11 合成。靛红酸酐的常规合成法见 J. Med. Chem. 1981, 24 (6), 735 和 J. Heterocycl. Chem. 1975, 12 (3), 565。

[0321] 方法 10

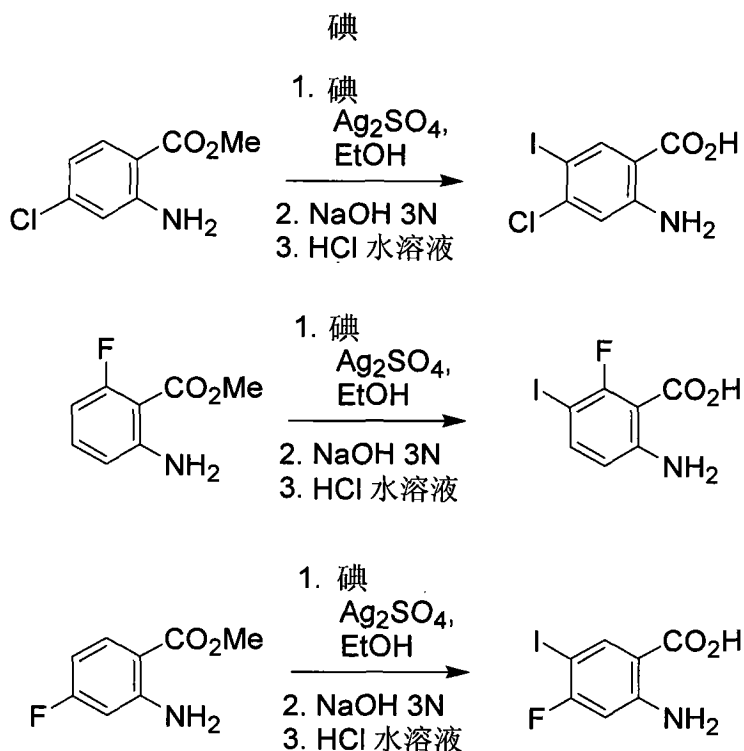
[0322]



[0323] 化合物 1-3 是用与美国专利 No. 4, 287, 341 所述类似的方法制造的。用标准氢化条件于 50℃ 在 NH₄OH 中用 10% Pd/C 将化合物 3 还原 48 小时。产物通过冰醋酸中和来沉淀,过滤,并用水和乙醚洗涤。产率约为 50%。化合物 5 是用与美国专利 No. 5, 716, 993 所述类似的方法制造的。

[0324] 方法 11

[0325]

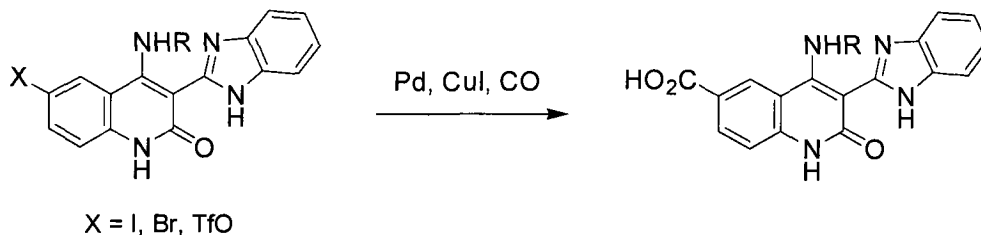


[0326] 用各种方法完成含有苯胺的化合物的碘化。用类似于 J. Med. Chem. 2001, 44, 6, 917-922 中所述的方法完成碘化。将氨基甲酸酯的 EtOH 溶液加入硫酸银 (1 当量) 和 I₂ (1 当量) 的混合物中。通常在室温下 3 小时后完成该反应。反应物通过硅藻土过滤并浓缩。用 EtOAc 溶解残余物, 用饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (3x)、水 (3x)、盐水 (1x) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。将所得粗产物 (约 5g) 溶于 MeOH (60-100ml), NaOH 6N (25ml) 和水 (250ml)。通常在 70-80°C 加热 4 小时后完成该反应。用 EtOAc (2x) 萃取反应混合物, 用 HCl 水溶液中和, 过滤收集固体, 所得固体产物用水洗涤。产物在真空中干燥。

[0327] 在各种情况下, 也可在如通用方法 12-15 中所示的偶联后在喹啉酮环上引入取代基。

[0328] 方法 12

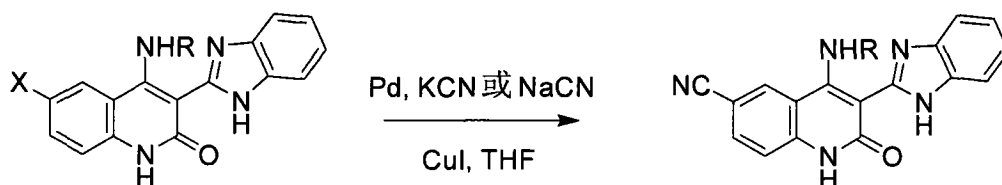
[0329]



[0330] 用以下参考文献中的方法将 C-6 或 C-7 卤化物转化为酸基: Koga, H. 等, Tet. Let., 1995, 36, 1, 87-90; 和 Fukuyama, T. 等, J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3125-3126。

[0331] Method 13

[0332]

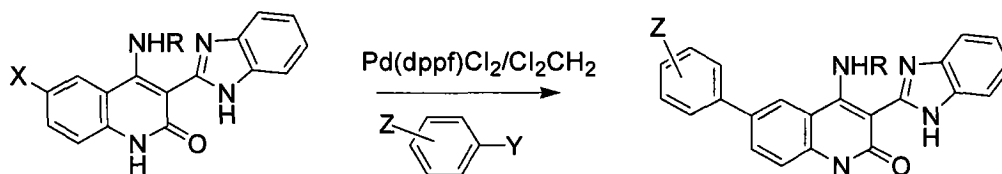


X = I, Br, TfO

[0333] 用以下参考文献中的方法将 C-6 或 C-7 卤化物转化为氰基 :Anderson, B. A. 等, J. Org. Chem., 1998, 63, 8224-828.

[0334] 方法 14

[0335]



X = I, Br, TfO

Y = B(OH)₂ 或 Sn(nBu)₃

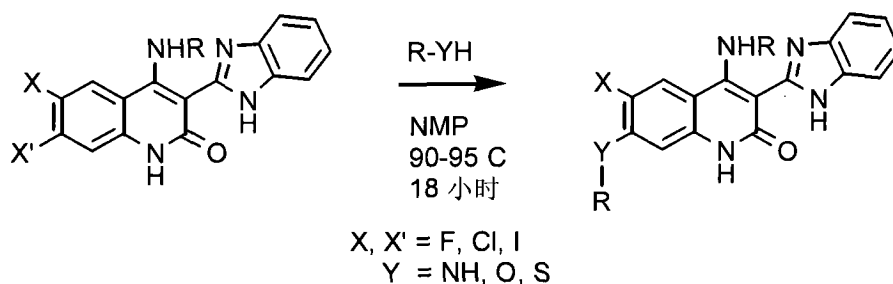
[0336] 用标准 Suzuki 法或 Stille 法将 C-6 或 C-7 卤化物转化成芳基, 如下所述。

[0337] Suzuki 法: 在 1 打兰 (4ml) 管形瓶 (vial) 中依次加入喹诺酮 (1 当量)、硼酸 (1.2-1.5 当量)、Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂ (0.2 当量)、DMF (0.5-1ml) 和 TEA (4 当量)。反应用氩气吹扫, 加盖并在 85°C 加热 12 小时。一旦反应完全, 将反应冷却至室温并用针筒滤盘过滤。然后用 TFA (两滴) 中和澄清的滤液, 并直接注射到制备型 HPLC。产物被冻干。

[0338] Stille 法: 在 1 打兰 (4ml) 管形瓶中依次加入喹诺酮 (1 当量)、锡试剂 (1.8 当量)、Pd(dppf)Cl₂, Cl₂CH₂ (0.2 当量) 和 DMF (0.5-1ml)。反应用氩气吹扫, 加盖并在 60-85°C 加热 4 小时。一旦反应完全, 将反应物冷却至室温并用针筒滤盘过滤。然后用 TFA (两滴) 中和澄清的滤液并直接注射到制备型 HPLC。产物被冻干。

[0339] 方法 15

[0340]



X, X' = F, Cl, I
Y = NH, O, S

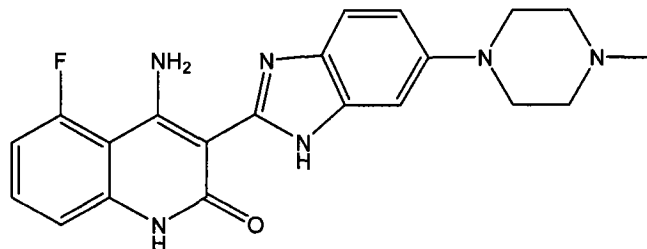
[0341] 将二卤代喹诺酮如二氟喹诺酮 (12-15mg) 置于 1 打兰 (2ml) 管形瓶。在管形瓶中加入 NMP (干燥的并用氩气预吹扫 5 分钟) (0.5ml)。然后加入胺试剂 (40-50mg)。如果该胺是盐酸盐, 则反应物用 TEA (约 1.2-1.5 当量) 中和。反应再用氩气吹扫约 5 秒钟并立即加盖。反应物通常在加热块 (heating block) 中于 90-95°C 加热 18 小时。用 HPLC 或 LCMS 跟踪反应。为 HPLC 取样后, 再用氩气吹扫管形瓶并加盖。一些偶合反应物 (coupling partners) 需要 24 或 48 小时以完成反应。亲核性较低的胺类如吡咯需要加入强碱以完成反应。此时需在反应中加入碳酸铯 (2 当量, 基于所用的胺)。一旦反应完全, 将反应物冷却至室温并用针筒滤盘过滤。然后用 TFA (两滴) 中和澄清的滤液并直接注射到制备型 HPLC。

产物被冻干。

[0342] 方法 16

[0343] 式 I 和式 II 化合物如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的通用合成

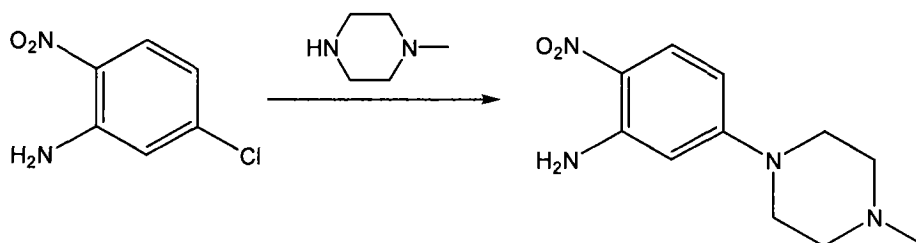
[0344]



[0345] A. 合成 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺

[0346] 步骤 A

[0347]



[0348] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (500g, 2.898mol) 和 1-甲基哌嗪 (871g, 8.693mol) 置于装有冷凝器并用氮气吹扫过的 2000mL 烧瓶中。将该烧瓶置于 100℃ 的油浴中并加热直到通过 HPLC 测定 5-氯-2-硝基苯胺完全反应 (通常过夜)。通过 HPLC 证实 5-氯-2-硝基苯胺消失后, 边机械搅拌边将反应混合物直接 (仍旧是温的) 倒入 2500mL 室温的水中。搅拌所得混合物直到其到达室温, 然后将其过滤。将如此获得的黄色固体加入 1000mL 水中并搅拌 30 分钟。过滤所得混合物并用 TBME (500mL, 2×) 洗涤所得固体, 然后用橡皮障在真空下干燥 1 小时。将所得固体转移到干燥盘中并在 50℃ 的真空烘箱内干燥至恒重, 得到 670g (97.8%) 黄色粉末状的标题化合物。

[0349] 步骤 B

[0350] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (308.2g, 1.79mol) 加入一装有顶部搅拌器 (overhead stirrer)、冷凝器、气体入口、加料漏斗和温度计探头的 5000mL 的 4-颈圆底烧瓶中。然后用氮气吹扫该烧瓶。在反应烧瓶中边搅拌边加入 1-甲基哌嗪 (758.1g, 840mL, 7.57mol) 和 200 标准强度酒精 (508mL)。再用氮气吹扫烧瓶并在氮气下维持反应。用加热套加热该烧瓶使其内部温度达到 97℃ (+/-5℃) 并维持该温度直到通过 HPLC 确定反应完成 (通常约 40 小时)。反应结束后停止加热, 边搅拌边使反应物冷却至内部温度约为 20℃ -25℃, 并将反应物搅拌 2-3 小时。除非已经发生沉淀, 否则在反应混合物中加入 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺晶种 (0.20g, 0.85mmol)。在 1 小时内向搅拌的反应混合物中加入水 (2450mL) 并使内部温度维持在约 20-30℃。加完水后将所得混合物在 20-30℃ 的温度下搅拌约 1 小时。然后过滤所得混合物并用水 (3×2.56L) 洗涤烧瓶和滤饼。在约 50℃ 的真空烘箱内将此金黄色固体产物干燥至恒重 416g (产率 98.6%)。

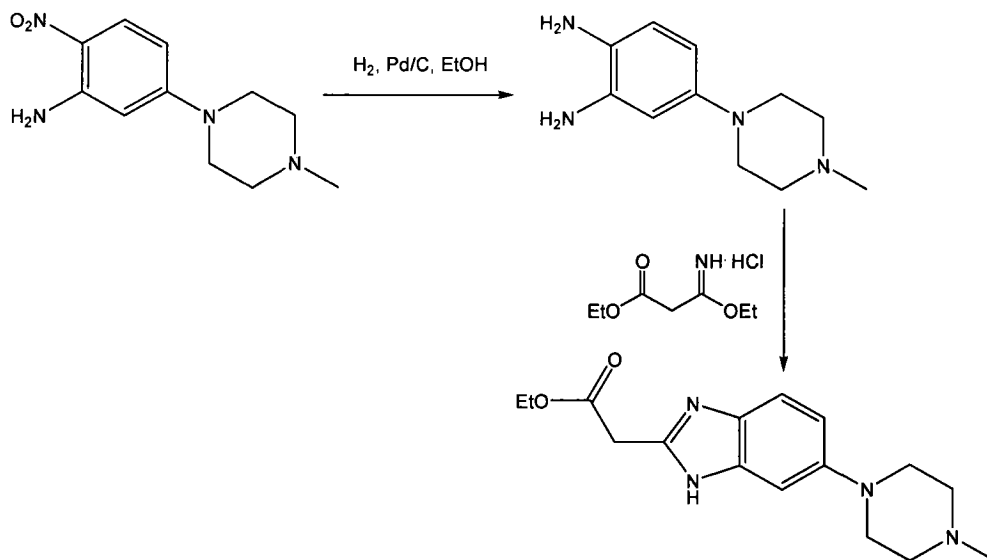
[0351] 步骤 C

[0352] 将 5-氯-2-硝基苯胺 (401g, 232mol) 加入一装有顶部搅拌器、冷凝器、气体入口、加料漏斗和温度计探头的 12L 的 4-颈圆底烧瓶中。该烧瓶然后用氮气吹扫。在反应烧瓶中边搅拌边加入 1-甲基哌嗪 (977g, 1.08L, 9.75mol) 和 100% 酒精 (650mL)。再用氮气吹扫烧瓶并在氮气下维持反应。用加热套加热该烧瓶使其内部温度达到 97°C (+/-5°C) 并维持该温度直到通过 HPLC 确定反应完成 (通常约 40 小时)。反应结束后停止加热, 边搅拌边使反应物冷却至内部温度约为 80°C, 并通过加料漏斗在 1 小时内向混合物中加入水 (3.15L) 同时使内部温度维持在 82°C (+/-3°C)。加完水后停止加热, 并使反应混合物冷却至少 4 小时使内部温度为 20-25°C。然后再将反应混合物搅拌 1 小时, 期间内部温度为 20-30°C。然后过滤所得混合物并用水 (1×1L)、50% 乙醇 (1×1L) 和 95% 乙醇 (1×1L) 洗涤烧瓶和滤饼。在约 50°C 的真空烘箱内将此金黄色固体产物干燥至恒重 546g (产率 99%)。

[0353] B. 合成 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯

[0354] 步骤 A

[0355]



[0356] 在一 5000mL 的 4-颈烧瓶上装上搅拌器、温度计、冷凝器和气体入口 / 出口。在装备好的烧瓶内装入 265.7g (1.12mol, 1.0 当量) 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺和 2125mL 200 标准强度 EtOH。所得溶液用氮气吹扫 15 分钟。然后加入 20.0g 5% Pd/C (50% H₂O 重量 / 重量)。将反应物在 40-50°C (内部温度) 剧烈搅拌并在混合物中鼓入氢气。通过 HPLC 每小时监测 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺的消失。反应时间通常为 6 小时。

[0357] 在所有 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺从反应物中消失后用氮气吹扫该溶液 15 分钟。然后加入 440.0g (2.25mol) 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐固体。将反应物在 40-50°C (内部温度) 搅拌直到反应完成。通过 HPLC 根据二氨基化合物的消失监测反应。反应时间通常为 1-2 小时。反应完成后将其冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。用绝对 EtOH (2×250mL) 洗涤硅藻土过滤物质并减压浓缩滤液得到粘稠的棕 / 橙色油状物。将所得油状物放入 850mL 0.37% 的 HCl 溶液。然后一次性加入固体 NaOH (25g), 有沉淀形成。将所得混合物搅拌 1 小时然后过滤。固体用 H₂O (2×400mL) 洗涤并在 50°C 的真空烘箱内干燥, 得到 251.7g (74.1%) 淡黄色粉末状的 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪

唑-2-基]-乙酸乙酯。

[0358] 步骤 B

[0359] 在一 5000mL 的 4-颈夹套式烧瓶上装上机械搅拌器、冷凝器、温度计探头、气体入口和油起泡器 (oil bubbler)。在装备好的烧瓶内装入 300g (1.27mol) 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺和 2400mL 200 标准强度 EtOH (该反应可用, 并且已经用 95% 的乙醇进行, 该反应无需使用 200 标准强度酒精)。搅拌所得溶液并用氮气吹扫 15 分钟。然后在反应烧瓶中加入 22.7g 5% Pd/C (50% H₂O 重量/重量)。反应容器用氮气吹扫 15 分钟。用氮气吹扫之后, 使缓慢但恒定流速的氢气持续通过烧瓶以使用氢气吹扫反应容器。将反应物在 45-55°C (内部温度) 搅拌, 同时在混合物中鼓入氢气, 直到通过 HPLC 确定 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺被完全消耗。反应时间通常为 6 小时。

[0360] 在反应物中所有 5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-硝基苯胺消失后, 用氮气吹扫该溶液 15 分钟。二胺中间体在空气中是敏感的, 因此需小心以免接触空气。在约 30 分钟内在反应混合物中加入 500g (2.56mol) 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐。将反应物在 45-55°C (内部温度) 在氮气下搅拌直到通过 HPLC 确定二胺被完全消耗。反应时间通常约为 2 小时。反应完成后, 通过硅藻土垫趁热过滤反应物。然后用 200 标准强度 EtOH (3×285mL) 洗涤反应烧瓶和硅藻土。将滤液合并并在 5000mL 的烧瓶中并在真空下除去约 3300mL 乙醇得到橙色油状物。在所得油状物中加入水 (530mL) 然后加入 1M HCl (350mL) 并搅拌所得混合物。剧烈搅拌所得溶液同时在约 20 分钟内加入 30% NaOH (200mL), 保持内部温度约为 25-30°C 同时使 pH 在 9 和 10 之间。将所得悬浮液搅拌约 4 小时同时保持内部温度约为 20-25°C。过滤所得混合物并用 H₂O (3×300mL) 洗涤滤饼。将收集的固体在真空烘箱中于 50°C 真空干燥至恒重, 得到 345.9g (90.1%) 淡黄色粉末状的 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯。在另一后处理过程中, 将滤液合并并在真空下除去乙醇直到至少除去约 90% 的乙醇。然后在所得油状物中加入中性 pH 的水并将溶液冷却至约 0°C。然后缓慢加入 20% 的 NaOH 水溶液, 同时剧烈搅拌以使 pH 升至 9.2 (用 pH 计读数)。然后按上述方法过滤和干燥所得混合物。这种后处理过程得到淡棕褐色至淡黄色产物, 产率可高达 97%。

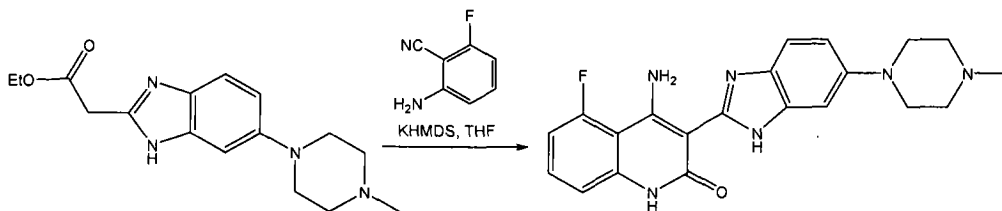
[0361] 降低 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯中水含量的方法

[0362] 将已经后处理并干燥至含水量约为 8-9% H₂O 的 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯 (120.7 克) 置于一 2000mL 的圆底烧瓶中并溶于无水乙醇 (500mL)。用旋转式蒸发仪将该琥珀色溶液浓缩成粘稠的油状物, 同时加热直到所有溶剂被除去。该过程被重复两次或多次。将如此获得的粘稠的油状物放置在烧瓶中并置于真空烘箱中在 50°C 加热过夜。Karl Fisher 分析结果显示含水量为 5.25%。用这种方法获得的降低的含水量提高了以下实施例的过程的产率。也可用甲苯和 THF 等其它溶剂代替这种干燥方法中的乙醇。

[0363] C. 合成 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮

[0364] 步骤 A

[0365]



[0366] 在一 5000mL 的装备有冷凝器、机械搅拌器、温度计探头并用氩气吹扫过的烧瓶中将 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯 (250g, 820mmol) (如上所述用乙醇干燥) 溶于 THF (3800mL)。在该溶液中加入 2-氨基-6-氟-吡啶 (95.3g, 700mmol)，并使内部温度升至 40℃。当所有固体溶解且溶液温度达到 40℃时在 5 分钟内加入固体 KHMDS (376.2g, 1890mmol)。当加完钾碱时得到不均一的黄色溶液，同时内部温度升至 62℃。60 分钟后，内部温度降至 40℃，通过 HPLC 确定反应完全 (不存在原料或未环化的中间体)。然后将此粘稠的反应混合物倒入 H₂O (6000mL) 中并搅拌所得混合物直到其达到室温，以此将其淬灭。然后过滤混合物并用水 (1000mL 2×) 洗涤滤饼。将亮黄色固体置于干燥盘中并在真空烘箱中于 50℃干燥过夜，得到 155.3g (47.9%) 所需的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮。

[0367] 步骤 B

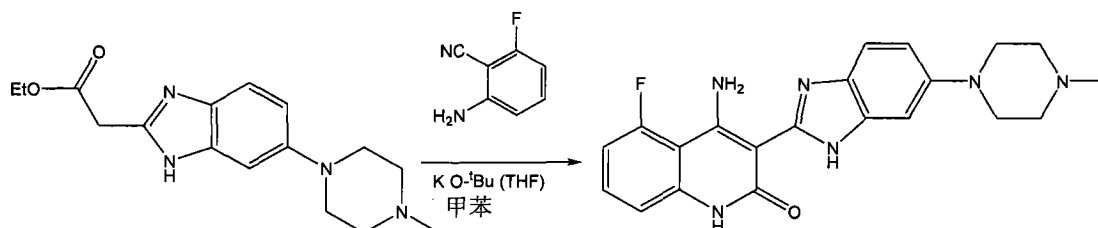
[0368] 在一 5000mL 的 4-颈夹套式烧瓶上装上蒸馏设备、温度计探头、氮气入口、加料漏斗和机械搅拌器。在此反应器中加入 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯 (173.0g, 570mmol) 并用氮气吹扫该反应器 15 分钟。然后在烧瓶中边搅拌边加入无水 THF (2600mL)。所有固体溶解后通过蒸馏 (真空或大气下 (较高温度有助于除去水)，需要时可加热) 除去溶剂。除去 1000mL 溶剂后停止蒸馏并用氮气吹扫反应物。然后在反应容器中加入 1000mL 无水 THF，当所有固体溶解时再次进行蒸馏 (真空或大气下) 直到又除去 1000mL 溶剂。加入无水 THF 和除去溶剂的过程重复至少 4 次 (第四次蒸馏时，60% 的溶剂被除去，而在第三次蒸馏时只有 40%)，之后取出 1mL 样品进行 Karl Fischer 分析以确定含水量。如果该分析显示样品含有少于 0.20% 的水则按照下段的描述继续反应。然而，如果分析显示含有超过 0.20% 的水则继续上述干燥过程直到含水量低于 0.20%。

[0369] 用上段所述的过程实现含水量低于或约为 0.20% 后用回流冷凝器代替蒸馏设备，并在反应物中加入 2-氨基-6-氟-吡啶 (66.2g, 470mmol) (有些方法中用 0.95 当量)。然后加热反应物至内部温度为 38-42℃。当内部温度已经达到 38-42℃时通过加料漏斗在 5 分钟内在反应物中加入 KHMDS 溶液 (1313g, 1.32mol, 20% KHMDS, 用 THF 配制)，加入过程中维持内部温度在约为 38-50℃。当加完钾碱后将反应物搅拌 3.5-4.5 小时 (一些实施例中搅拌 30-60 分钟，反应可在该时间内完成)，同时维持内部温度在 38-42℃。然后取出反应物样品并通过 HPLC 分析。如果反应不完全，则在 5 分钟内再在烧瓶内加入 KHMDS 溶液并在 38-42℃将反应物搅拌 45-60 分钟 (加入的 KHMDS 溶液的量可按以下方法确定：如果 IPC 率 < 3.50，则加入 125mL；如果 10.0 ≥ IPC 率 ≥ 3.50，则加入 56mL；如果 20.0 ≥ IPC 率 ≥ 10，则加入 30mL。IPC 率等于 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮) 的面积除以未环化的中间体的面积)。一旦反应完成 (IPC 率 > 20)，将反应器冷却至内部温度为 25-30℃，并在 15 分钟内在反应器中加入水 (350mL)，同时维持内部温度为 25-35℃ (一种替换方案中，反应在 40℃进行并在 5 分钟内加入水。

较快的淬灭减少了随时间形成的杂质的量)。然后用蒸馏设备代替回流冷凝器并通过蒸馏(真空或大气下)除去溶剂,需要时可加热。除去 1500mL 溶剂后停止蒸馏并用氮气吹扫反应物。然后在反应烧瓶中加入水(1660mL)同时维持内部温度在 20-30℃。然后在 20-30℃ 搅拌反应混合物 30 分钟,之后冷却至内部温度为 5-10℃,然后再搅拌 1 小时。过滤所得悬浮液,用水(3×650mL)洗涤烧瓶和滤饼。将由此获得的固体在真空烘箱中于 50℃ 真空干燥至恒重,得到 103.9g(产率 42.6%)黄色粉末状的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮。

[0370] 步骤 C

[0371]



[0372] 将 [6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-乙酸乙酯(608g, 2.01mol) (干燥的)和 2-氨基-6-氟-苄腈(274g, 2.01mol) 加入放在加热套上的 12L 的 4-颈烧瓶中,该烧瓶上装有冷凝器、机械搅拌器、气体入口和温度计探头。反应容器用氮气吹扫,并边搅拌边在反应混合物中加入甲苯(7.7L)。反应容器再用氮气吹扫并维持在氮气下。升高混合物的内部温度至 63℃ (+/-3℃)。将混合物的内部温度维持在 63℃ (+/-3℃),同时在减压(380+/-10 托,蒸馏头 $t = 40^{\circ}\text{C}$ (+/-10℃) 条件下从烧瓶中蒸馏出约 2.6L 甲苯(用 Karl Fischer 分析来检测混合物的含水量。如果含水量大于 0.03%,则再加入 2.6L 甲苯并再次蒸馏。重复该过程直到含水量低于 0.03%)。当含水量低于 0.03% 后停止加热,在氮气下冷却反应物至内部温度为 17-19℃。然后在氮气下向反应物中加入叔丁醇钾的 THF 溶液(20% 的 THF 溶液;3.39kg, 6.04 摩尔叔丁醇钾),加入速度为使反应物的内部温度维持低于 20℃。加完叔丁醇钾之后在内部温度低于 20℃ 下搅拌反应物 30 分钟。然后将温度升高至 25℃,并搅拌反应物至少 1 小时。然后将温度升高至 30℃,并搅拌反应物至少 30 分钟。然后用 HPLC 检测原料的消耗情况来监测反应是否完成(通常需 2-3 小时,两种原料都被消耗(HPLC 面积%小于 0.5%))。如果 2 小时后反应未完成,再一次性加入 0.05 当量叔丁醇钾,直到 HPLC 显示反应完成才结束该过程。反应完成后,边搅拌边在反应混合物中加入 650mL 水。然后加热反应物使内部温度为 50℃ 并从反应混合物中减压蒸馏出 THF(体积约为 3L)。然后用加料漏斗在反应混合物中逐滴加入水(2.6L)。然后将混合物冷却至室温并搅拌至少 1 小时。然后过滤反应物,滤饼用水(1.2L)、70%乙醇(1.2L)和 95%乙醇(1.2L)洗涤。将亮黄色固体置于干燥盘中并在 50℃ 的真空烘箱中干燥至恒重,得到 674g(85.4%)所需的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮。

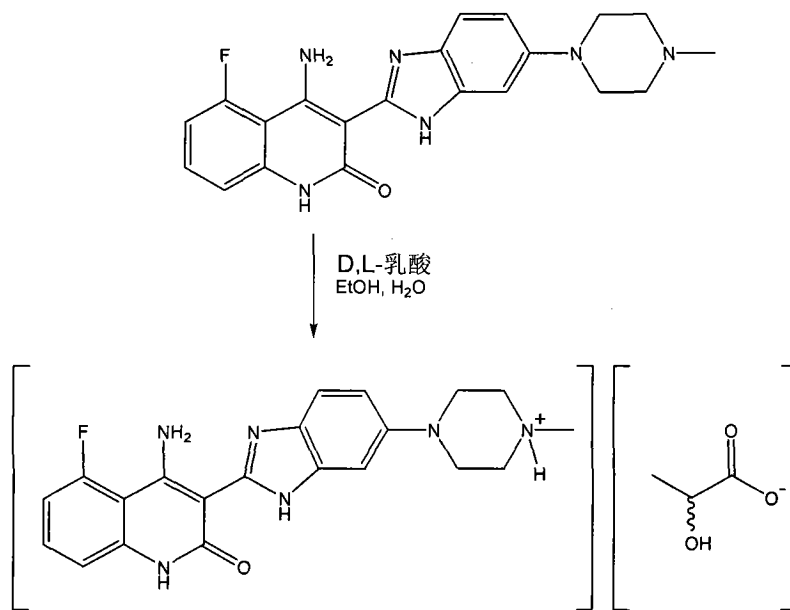
[0373] 纯化 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮

[0374] 将装有冷凝器、温度计探头、氮气入口和机械搅拌器的 3000mL 的 4-颈烧瓶置于加热套中。然后在该烧瓶中装入 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮(101.0g, 0.26mol),使该黄色固体悬浮于 95% 的乙醇(1000mL)

中并搅拌。有些情况下使用 8 : 1 的溶剂比例。然后加热该悬浮液至温和回流（温度约为 76℃）并搅拌约 1 小时。然后将反应物搅拌回流 45-75 分钟。此时停止加热烧瓶并使悬浮液冷却至 25-30℃。然后过滤悬浮液，滤饼用水（2×500mL）洗涤。然后将黄色固体置于干燥盘中并在 50℃ 的真空烘箱中干燥至恒重（通常为 16 小时）以得到 97.2g (96.2%) 黄色粉末状的纯化的产物。

[0375] D. 纯化 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的乳酸盐

[0376]



[0377] 在一 3000mL 的 4-颈夹套式烧瓶上装备冷凝器、温度计探头、氮气入口和机械搅拌器。用氮气吹扫此反应容器至少 15 分钟，然后装入 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮 (484g, 1.23mol)。准备 D, L-乳酸 (243.3g, 1.72 摩尔单体，见下段)、水 (339mL) 和乙醇 (1211mL)，然后将它们加入反应烧瓶。以中等速度开始搅拌，然后加热反应物使内部温度为 68-72℃。使反应物的内部温度在 68-72℃ 维持 15-45 分钟，然后停止加热。所得混合物通过 10-20 微米的烧结玻璃滤器 (frit) 过滤，将滤液收集在一 12L 的烧瓶中。该 12L 烧瓶装备有内部温度计探头、回流冷凝器、加料漏斗、气体入口出口和顶部搅拌器。然后以中等速度搅拌滤液并加热至回流（内部温度约为 78℃）。保持温和回流，在约 20 分钟内在烧瓶中加入乙醇 (3596mL)。然后在 15-25 分钟内冷却反应烧瓶使内部温度范围约为 64-70℃ 并维持该温度约 30 分钟。检查反应器中是否有晶体。如果不存在晶体，则在烧瓶中加入 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的乳酸盐晶体 (484mg, 0.1 摩尔%)，并在 64-70℃ 搅拌反应物 30 分钟，然后再检查烧瓶中是否有晶体。一旦出现晶体则将搅拌降低至低速并再在 64-70℃ 搅拌反应物 90 分钟。然后在约 2 小时内使反应物冷却至约 0℃，所得混合物通过 25-50 微米的烧结玻璃滤器过滤。反应器用乙醇 (484mL) 洗涤并搅拌直到内部温度约为 0℃。用冷的乙醇来洗涤滤饼，并将该过程再重复两次。收集的固体在真空烘箱中于 50℃ 真空干燥至恒重，得到 510.7g (85.7%) 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮乳酸盐黄色晶体。过滤过程中通常采用

橡皮障或惰性条件。尽管干燥的固体似乎不十分吸湿,但湿的滤饼会吸水并变得粘稠。需采取注意事项以避免湿的滤饼长期暴露于空气。

[0378] 商品乳酸通常含有约 8-12 重量%的水,且除了单体乳酸还含有二聚体和三聚体。乳酸二聚体与单体的摩尔比通常约为 1.0 : 4.7。商品级乳酸可用于上段所述的过程,因为单乳酸盐优先从反应混合物中沉淀出来。

[0379] 盐选择的筛选方法

[0380] 为了确定式 I 化合物的盐的性能改进,设定并观察某些基线标准。它们包括:

[0381] 1. 水中溶解度 > 10mg/mL

[0382] 2. 用 X-射线粉末衍射 (XRPD) 测定的高度结晶材料,即化学上更稳定、吸湿性较小;优选单盐-双盐,如 NMR 或离子色谱所测定;以及化学产率高。

[0383] 筛选技术

[0384] 采用包括平衡溶解度、XRPD、吸湿性、压实性、形态和固态稳定性的生理化学性能筛选技术来评价游离碱和盐。

[0385] 溶解度

[0386] 通过在 22°C 下用 1mL 水平衡过量固体 24 小时来测定式 I 和式 II 化合物及其盐的水溶性。将 200 μ L 等份试样 (aliquot) 于 15,000rpm 离心 15 分钟。用 HPLC 分析上层清液,溶解度表示为它的游离碱当量数 (mg FB/mL)。例如,制备 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的盐,测量溶解度和溶液 pH。比较各种盐在饱和溶液中的水溶性和 pH 的表见下。

[0387] 表 1. 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮游离碱和盐的溶解度

[0388]

形式	编号	饱和时的 pH	溶解度 (mg FB/mL)	结晶性
单乳酸盐	A	5.78	216	结晶
单乙酸盐	B	5.38	84.4	无定形
单苹果酸盐	C	3.99	46.3	结晶
半苹果酸盐	D	5.37	6.39	结晶
单酒石酸盐	E	4.33	2.18	结晶
单酒石酸盐	F	4.14	0.910	结晶
单酒石酸盐	G	3.92	0.889	结晶
单酒石酸盐	H	4.11	0.886	结晶
单甲磺酸盐	I	5.33	185	结晶
单甲磺酸盐	J	5.11	180	结晶
游离碱	K	6.03	0.0703	结晶和无定形的混合物
游离碱	L	8.65	0.00748	结晶

[0389]

单苹果酸盐	M	4.60	3.13	结晶
单苹果酸盐	N	3.93	8.14	结晶
单苹果酸盐	O	4.08	3.66	结晶
单乳酸盐	P	6.14	182	结晶
单乳酸盐	Q	5.65	202	结晶
单乳酸盐	R	5.60	196	结晶
双甲磺酸盐	S	1.21	>234	结晶
单柠檬酸盐	T	4.56	0.456	结晶
单乳酸盐	U	5.50	330	结晶
游离碱	AA	9.64	0.011	结晶和无定形的混合物
乳酸盐	BB	5.05	34.2	结晶和无定形的混合物
双乳酸盐	CC	3.89	304(胶凝)	结晶和无定形的混合物
甲磺酸盐	DD	5.77	22.3	结晶和无定形的混合物
双甲磺酸盐	EE	2.51	>475 (中期液晶凝胶)	结晶和无定形的混合物
磷酸盐	FF	3.98	13.8	结晶和无定形的混合物
硫酸盐	GG	2.68	19.7	结晶和无定形的混合物
L-酒石酸盐	HH	3.44	103.4	结晶和无定形的混合物
乙酸盐	II	5.72	15.4	结晶和无定形的混合物
双乙酸盐	JJ	5.46	31.9	结晶和无定形的混合物
硝酸盐	KK	3.27	6.7	ND
盐酸盐	LL	3.70	26.3(胶凝)	ND
双盐酸盐	MM	1.39	42(严重胶凝)	ND
柠檬酸盐	NN	3.48	27.2	ND
马来酸盐	OO	2.82	0.866	ND
L-苹果酸盐	PP	3.82	69	结晶和无定形的混合物
甘氨酸盐	QQ	7.68	0.0638	ND
双甘氨酸盐	RR	7.40	0.11	ND

[0390] ND = 未测定

[0391] 结晶性

[0392] 在 Shimadzu XRD-6000 X-射线粉末衍射计上用 Cu K α 辐射来进行 XRPD 分析。该仪器装有细焦 X-射线管。将管电压和管电流强度分别设定为 40kV 和 40mA。将散度和散射狭缝设定为 1°, 接受狭缝设定为 0.15mm。用 NaI 闪烁探测器检测衍射射线。以 3° / 分钟 (0.4 秒 / 0.02° 步骤) 从 2.5°C 至 40°C 进行 θ -2 θ 连续扫描。例如, 制备 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的盐, 观察结晶程度。发现上表中的几种盐形式具有高度结晶性和独特的粉末 X-射线衍射图案。

[0393] 吸湿性

[0394] 在 VTI SGA-100 湿度平衡系统或等效装置上收集吸湿 / 解湿数据。在吸附等温线中, 将 25°C 下 5-95% 相对湿度 (RH) 的吸附范围和 95-5% RH 的解吸范围 (10% RH 增量) 用于进行各分析。例如, 制备 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的盐并测量湿度诱导的重量改变。

[0395] 表 2. 在 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的盐中发生的湿度诱导的重量改变

[0396]

盐形式	湿度诱导的重量改变%		
	55% RH	85% RH	95% RH
乳酸盐-试验 1	0.61	1.39	12.84
乳酸盐-试验 2	0.13	0.42	2.76
乳酸盐-试验 3	0.08	0.15	0.24
甲磺酸盐-试验 1	1.88	2.38	4.12
甲磺酸盐-试验 2	6.32	7.65	22.63
苹果酸盐-试验 1	0.64	1.49	2.71
苹果酸盐-试验 2	0.16	0.34	0.56
苹果酸盐-试验 3	0.08	0.18	0.30

[0397] 化学稳定性

[0398] 在 30°C / 60% 相对湿度和 40°C / 70% 相对湿度的压力 (stress) 条件下将游离碱和盐的干粉样品保持在开口烧瓶中。在室温下将游离碱和盐的溶液样品储存在密封小瓶中。在预定时间点取出样品, 分析化学稳定性。在预定时间点取出样品, 用装有 UV- 可见光多波长探测器的 HPLC 测定。下面给出比较各种盐的固态和溶液态化学稳定性的两张表。

[0399] 表 3. 固态稳定性 / 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮游离碱和盐的 HPLC 分析

[0400]

盐	时间=0 时 面积%	时间=6 周时 面积%	贮存条件
游离碱	97.38	97.83	30℃/60%相对湿度
甲磺酸盐	98.80	98.68	30℃/60%相对湿度
硫酸盐	98.75	99.39	30℃/60%相对湿度
磷酸盐	98.47	99.28	30℃/60%相对湿度
乳酸盐	98.41	99.04	30℃/60%相对湿度
双甲磺酸盐	99.01	98.12	30℃/60%相对湿度
双乳酸盐	98.71	98.64	30℃/60%相对湿度
游离碱	97.77	98.23	40℃/70%相对湿度
甲磺酸盐	98.89	98.7	40℃/70%相对湿度
硫酸盐	98.96	98.9	40℃/70%相对湿度
磷酸盐	98.84	98.86	40℃/70%相对湿度
乳酸盐	98.46	98.55	40℃/70%相对湿度
双甲磺酸盐	98.78	98.35	40℃/70%相对湿度
双乳酸盐	98.99	97.92	40℃/70%相对湿度

[0401] 表 4. 溶液态稳定性 /4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮盐的 HPLC 分析

[0402]

盐	时间=0 时 面积%	时间=7 天时 面积%	贮存条件
苹果酸盐	98.70	98.69	5℃
甲磺酸盐	98.70	98.76	5℃
乳酸盐	98.80	98.60	5℃
苹果酸盐	98.70	98.65	室温
甲磺酸盐	98.70	98.77	室温
乳酸盐	98.80	98.71	室温

[0403] 压实性研究

[0404] 预称 200mg 粉末状 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮盐, 填入 0.8cm 直径的模具中, 用 Carver Press 以 5000psi 压缩 (持续 1 分钟)。用 VK 200 片剂硬度测量仪和 Mitutoyo 厚度计测量所得压实物的抗张强度和厚度。例如, 制备 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的乳酸盐和甲磺酸盐, 进行压实性研究。当以相同的外加压力压缩时, 乳酸盐、苹果酸盐和甲磺酸盐形成压实物; 乳酸盐通常形成强度较高的压实物, 不倾向于形成压坑 (cap) 或碎片 (chip)。

[0405] 表 5. 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮盐的压实性

盐形式	压实性(以 5000 psi 压 200 mg)		
	形成压实物	厚度(mm)	抗张强度(SC-强卡卜)
[0406] 乳酸盐-试验 1	是	3.06	13.8
乳酸盐-试验 2	是	2.92	17.9
乳酸盐-试验 3	是	2.97	16.1
甲磺酸盐-试验 1	是	2.77	6.9
甲磺酸盐-试验 2	是	2.87	17.9

[0407] 形态

[0408] 用 Nikon Eclipse 6600 POL 偏光显微镜以 10x 和 40x 放大倍数来确定 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮盐的晶体形态。

[0409] 表 6. 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮盐的形态

[0410]

盐形式	形态
乳酸盐 - 试验 1	片状
乳酸盐 - 试验 2	片状
乳酸盐 - 试验 3	片状
甲磺酸盐 - 试验 1	片状
甲磺酸盐 - 试验 2	针状

[0411] 如上所述,采用包括溶解度、XRPD、吸湿性、压实性、形态和固态稳定性的各种生理化学性能筛选技术来评价 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2(1H)-酮的盐形式。

[0412] 在 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2(1H)-酮的情况下,水中溶解度通常约为 20mg/mL ~ 330mg/mL、产生的最终水 pH 约为 3 ~ 6 而不胶凝的化合物盐形式是乙酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、双乙酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐和双甲磺酸盐。因此,将 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮游离碱(水中溶解度约为 0.01mg/mL) 改变为盐形式可明显提高其溶解度和溶出速率。

[0413] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的 L-酒石酸盐、柠檬酸盐、L-苹果酸盐、DL-乳酸盐、甲磺酸盐和双甲磺酸盐(编号 A-U) 的 XRPD 图样显示出反射消退(resolution of reflection),证明该样品在天然条件下是结晶。乙酸盐的 XRPD 图样表明该样品在天然条件下是无定形的。

[0414] 用 XRPD 分析 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的以下盐:单甲磺酸盐、硫酸盐、磷酸盐、单-DL-乳酸盐、双甲磺

酸盐、双乳酸盐、L-酒石酸盐、双乙酸盐、双乙酸盐和 L-苹果酸盐（编号 BB-PP）。所有样品（除了双甲磺酸盐）的 XRPD 图样都在偏移基线上显示出几个宽反射，这说明这些样品由结晶和无定形物质的混合物组成或有序（order）程度低（低结晶性）。双甲磺酸盐的 XRPD 图样显示出反射消退，证明该样品在天然条件下是结晶。

[0415] 这些结晶盐中，苹果酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐和双甲磺酸盐在水中的溶解度通常约为 50mg/mL ~ 330mg/mL，产生的最终水 pH 接近 4 ~ 6。游离碱或盐形式的结晶度可显著影响其溶解度和溶出速率。分析 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的以下结晶盐的吸湿性。在 85% RH 下，吸水能力的关系通常为甲磺酸盐 > 乳酸盐 = 苹果酸盐。认为乳酸盐和苹果酸盐无吸湿性。稳定性数据证明 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮游离碱和所选盐具有足够的化学稳定性。

[0416] 乳酸盐具有片状晶体形态，而甲磺酸盐的形态有片状也有针状，苹果酸盐显示出针状晶体形态。片状晶体比针状晶体优选，因为它们的流动性更好，这对有效的剂型混合、充填和制片很重要。

[0417] 当以相同的施加压力压缩时，乳酸盐、苹果酸盐和甲磺酸盐形成压实物；乳酸盐通常形成强度较高的压实物，不倾向于形成压坑或碎片。从本实施例得到的数据说明乳酸盐、乙酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐的水溶性比相应游离碱形式有所提高。乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐、双甲磺酸盐在天然条件下是结晶。

[0418] 可认为苹果酸盐和乳酸盐无吸湿性，从而使化学不稳定性的风险最小化。乳酸盐显示出良好的加工性能，适用于开发成片剂。

[0419] 测定步骤

[0420] 受体酪氨酸激酶的体外激酶测定

[0421] 可通过提供 ATP 和合适肽或含有蛋白酪氨酸的底物，并测定磷酸部分向酪氨酸残基的转移来测定各种蛋白酪氨酸激酶的激酶活性。用杆状病毒表达系统 (InVitrogen) 在 Sf9 昆虫细胞中表达与 Flt-1 (VEGFR1)、KDR (VEGFR2)、PDGFR 和 bFGF 受体的胞质域相应的重组蛋白质，并可通过 Glu 抗体相互作用（对于 Glu-表位标记的构建物）或通过金属离子色谱（对于 His6 (SEQ ID NO:1) 标记的构建物）纯化。对于各个测定，将测试化合物连续稀释在 DMSO 中，然后与合适的添加有 ATP 的激酶反应缓冲液混合。加入激酶蛋白质和适当生物素化的肽底物使最终体积为 100 μ L，将反应物在室温下孵育 1-2 小时，然后加入 50 μ L 的 45mM EDTA、50mM Hepes pH 7.5 来终止反应。将被终止的反应混合物 (75 μ L) 转移到涂有抗生蛋白链菌素的微量滴定板 (Boehringer Mannheim) 上并孵育 1 小时。磷酸化的肽产物用 DELFIA 时间分辨荧光系统 (Wallac) 采用钕标记的抗磷酸酪氨酸抗体 PT66 测量，有以下改进：在 DELFIA 测定缓冲液中添加 1mM $MgCl_2$ 以稀释抗体。在 Wallac 1232 DELFIA 荧光计上读取时间分辨荧光。用 XL 拟合数据分析软件通过非线性回归计算各个化合物的 50% 抑制浓度 (IC_{50})。

[0422] 在 50mM Hepes pH 7.0、2mM $MgCl_2$ 、10mM $MnCl_2$ 、1mM NaF、1mM DTT、1mg/mL BSA、2 μ M ATP 和 0.42 μ M 生物素-GGGGQDGKDYIVLP1-NH₂ (SEQ IDNO:2) 中测定 Flt-1、KDR、PDGF、c-KIT、FLT-3 和 bFGFR 激酶。所加入的 Flt-1、KDR 和 bFGFR 激酶分别为 0.1 μ g/mL、0.05 μ g/mL 或 0.1 μ g/mL。

[0423] 实施例 1-4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮抑制 CSF-1 介导的生长

[0424] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的抗增殖活性,显示在它能以 300nM 的 EC_{50} 抑制 CSF-1 (集落刺激因子-1) 介导的 M-NFS-60 细胞 (小鼠骨髓母细胞系) 的增殖。通过在 96 孔板中 50 微升试验培养基 (不含 67.1ng/ml GM-CSF 的生长培养基: RPMI-1640+10% FBS+0.044mM β -巯基乙醇+2mM L-Glut+Pen/Strep) 中每孔接种 (plating) 5000 个细胞进行该试验。将起始浓度为 20 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的 DMSO 贮存液作连续稀释后加入到 50 微升含 CSF-1 的试验培养基的板中使最终浓度为 10ng/ml, 然后在 37°C 和 5% CO_2 孵育 72 小时。DMSO 终浓度为 0.2%。孵育 72 小时后,在板中加入 100 微升 Cell Titer Glo (Promega#G755B), 摇匀后孵育 10 分钟,测定发光。用非线性回归计算出 EC_{50} 。

[0425] 浓度低于 1 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮可抑制 CSFR1 的自身磷酸化。孵育结束时用 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮处理 M-NFS-60 细胞和用 CSF-1 处理该细胞 5 分钟,导致受体酪氨酸磷酸化受到抑制,可用抗磷酸酪氨酸抗体的 CSFR1 免疫沉淀和免疫印迹法测到所述抑制。

[0426] 实施例 2-4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮抑制 FGFR3

[0427] T(4;14) 易位独特地发生在多发性骨髓瘤 (MM) 患者的一个亚型 (15-20%) 中,导致受体酪氨酸激酶 (RTK)、FGFR3 的异位表达。后来测到某些 MM 中的 FGFR3 激活突变与疾病进程有关,且在实验模型中具有很强的转化作用。

[0428] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮以 100nM 的 EC_{50} 抑制了由于 K650E 突变而表达组成性激活的 FGFR3 的 OPM-2 细胞的增殖。通过在 96 孔板每孔 50 微升试验培养基 (RPMI-1640+10% FBS+Pen/Strep) 中接种 8000 个细胞进行该试验。将起始浓度为 20 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的 DMSO 贮存液作连续稀释后加入到培养板中的 50 微升试验培养基中,然后 37°C 和 5% CO_2 孵育 72 小时。DMSO 终浓度为 0.2%。孵育 72 小时后,在板中加入 100 微升 Cell Titer Glo (Promega#G755B), 摇匀后孵育 10 分钟,读取发光值。用非线性回归计算出 EC_{50} 。在表达 WT FGFR3 受体的 H929 细胞系 (IMDM+10% FBS+Pen/Strep) 中,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮的 EC_{50} 为 0.63 μ M。如上所述用含有 50ng/ml aFGF、10 μ g/ml 肝素和 1% FBS 的试验培养基测定 EC_{50} 。加入 MTS 四唑鎓试剂 (Promega) 4 小时后测定 490nm 处的 OD 值,用线性回归计算出 EC_{50} 。

[0429] 用 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮处理 OPM-2 细胞 6 天后观察到明显的细胞凋亡 (用 Guava Technologies 的检测膜联蛋白 V 阳性细胞的方案和仪器检测, > 60% 细胞为膜联蛋白 V 阳性)。

[0430] OPM-2 细胞与 0.1 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮共孵育后下游信号传导组分 ERK 的磷酸化受到完全抑制。使用

免疫印迹法来显示 ERK 磷酸化受到抑制。

[0431] 实施例 3-4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮抑制 C-Met

[0432] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮抑制 c-MET 的 $IC_{50} > 3 \mu M$ 。在存在 $1 \mu M$ 的生物素化底物 (KKKSPGEYVNIEFG (SEQ IDNO: 3)) 时通过提供终浓度为 $25 \mu M$ 的 ATP 和 $10nM$ 的 c-MET 酶 (Upstate#14-526) 来测定了 c-MET 的激酶活性。与抗生物素蛋白链菌素板结合的底物用钨标记的抗磷酸酪氨酸抗体 PT66 检测。磷酸化的肽底物用 DELPHIA 时间分辨荧光系统检测, 利用 XL Fit 数据分析软件以非线性回归计算出 IC_{50} 。在对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮 (EC_{50} 为 $20nM$) 抑制增殖最敏感细胞系之一的 KM12L4A 细胞中, C-MET 被组成性激活。这提示 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1H-喹啉-2-酮可抑制突变的 c-MET, 或是 c-MET 下游信号传导通路中的激酶。

[0433] 用上述方法或美国专利号 6,605,617 所述方法合成和测定以下各化合物, 将此美国专利全文纳入本文作为参考, 就好像在这里完整列出一样:

[0434] 表 7. 化合物实例

[0435]

实例	命名	LC/MS m/z (MH ⁺)
1	4-氨基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.4
2	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	420
3	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	420
4	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮	374.2
5	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮	408.1
6	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-甲基喹啉-2(1H)-酮	403.2
7	4-氨基-3-(6-哌嗪-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	361.2
8	4-氨基-3-[6-(吡啶-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	368.2
9	4-氨基-3-{5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.4
10	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	375.2
11	4-氨基-3-(6-甲基-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	376
12	4-氨基-3-{5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	390.1

[0436]

13	4-氨基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	408.2
14	4-氨基-3-{5-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	376.2
15	4-氨基-3-[5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	389.2
16	4-氨基-3-{5-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.2
17	4-氨基-6-氯-3-{5-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	423
18	{4-[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌嗪-1-基}乙酸乙酯	447.2
19	4-氨基-3-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.1
20	3-[6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-氨基喹啉-2(1H)-酮	403.3
21	4-氨基-3-[6-(1,4'-联哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
22	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸	321.2
23	4-氨基-5-(甲氧基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	405.3
24	4-氨基-3-{6-[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.3
25	{4-[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌嗪-1-基}乙酸	419.2
26	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	386.1
27	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	386.1

[0437]

28	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	389.1
29	4-氨基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	433.3
30	4-氨基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	409.2
31	4-氨基-6-氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	423.1
32	4-氨基-5,6-二氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	457.2
33	4-氨基-5,6-二氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	443.2
34	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(吡啶-2-基甲基)氧]喹啉-2(1H)-酮	384.2
35	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]喹啉-2(1H)-酮	390.1
36	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	362.2
37	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧]喹啉-2(1H)-酮	390.2
38	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-2-基甲基)氧]喹啉-2(1H)-酮	384.1
39	4-氨基-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-4-基甲基)氧]喹啉-2(1H)-酮	469.2
40	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	307.1
41	4-氨基-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	321.1
42	4-氨基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	420.2
43	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	362.2
44	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]喹啉-2(1H)-酮	390.2

[0438]

45	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	375.1
46	4-氨基-5,6-二氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	430
47	3-{5-[(2-吗啉-4-基乙基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	391.3
48	4-氨基-3-{5-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	404
49	4-氨基-3-{5-[(3-吗啉-4-基丙基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	420.4
50	4-氨基-6-氟-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	380
51	4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	407
52	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	295
53	4-氨基-3-(6-氟-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	380
54	4-氨基-3-{5-[(四氢呋喃-2-基甲基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	377
55	4-氨基-6-氟-3-(6-氟-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	398
56	4-氨基-3-[6-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393
57	4-氨基-3-(5-{[2-(甲氧基)乙基]氧}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	351
58	4-氨基-3-[4,6-二氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	411
59	4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.1
60	4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.1
61	4-氨基-5-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	409.1

[0439]

62	4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	407.1
63	4-氨基-5-氯-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	423.1
64	4-氨基-6-氯-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	441
65	4-氨基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	391.2
66	4-氨基-3-(6-硫代吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	378.4
67	4-氨基-3-[5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	443.1
68	4-氨基-3-{6-[3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	417.1
69	4-氨基-3-[6-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	438.3
70	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]喹啉-2(1H)-酮	376.3
71	4-氨基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基]喹啉-2(1H)-酮	410.2
72	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	431.3
73	4-氨基-3-(5-{[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	431.3
74	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-硝基喹啉-2(1H)-酮	420.2
75	4-氨基-3-[5-(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	471.1
76	4-氨基-3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.3

[0440]

77	4-氨基-3-[5-(1-氧化(oxido)硫代吗啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	394.5
78	3-{5-[(4-乙酰基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-氨基喹啉-2(1H)-酮	431.3
79	4-氨基-3-(5-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	417.4
80	4-氨基-3-(5-{[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	417.4
81	4-氨基-3-(5-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	431.4
82	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸甲酯	353.2
83	4-氨基-3-[5-(1,3'-联吡咯烷-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	415.5
84	4-氨基-3-[5-(吡啶-3-基氧)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	370.2
85	4-氨基-5,6-双(甲氧基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	435.5
86	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	405.3
87	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	417.2
88	4-氨基-3-{5-[(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	415.2
89	4-氨基-3-{5-[(4-环己基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	471.6
90	4-氨基-3-{5-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.2
91	4-{[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基}哌啶-1-羧酸乙酯	447.3

[0441]

92	4-氨基-3-[5-((5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-3-基)氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	405.2
93	4-氨基-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	383.3
94	4-氨基-3-[5-(哌啶-3-基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	375.2
95	4-氨基-5-氟-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	401.3
96	4-{[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基}哌啶-1-羧酸乙酯	465.5
97	4-氨基-5-氟-3-[5-(哌啶-3-基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.3
98	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹啉-2(1H)-酮	357.1
99	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴喹啉-2(1H)-酮	357.1
100	4-氨基-3-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	357.1
101	N,N-二甲基-2-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	333.1
102	4-氨基-3-(5-噻吩-2-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	359.2
103	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺	384.1
104	4-氨基-6-碘-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	501.1
105	4-氨基-3-(5-{2-[(二甲基氨基)甲基]-吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	419.2
106	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-碘喹啉-2(1H)-酮	547
107	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮	431

[0442]

108	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
109	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	422
110	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	421
111	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹啉-2(1H)-酮	465
112	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-腈	411
113	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	404
114	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-双(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	447
115	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯喹啉-2(1H)-酮	455
116	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酰胺	531
117	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-羟丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	478
118	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	448
119	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	404
120	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-硝基苯基)喹啉-2(1H)-酮	508
121	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	491
122	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	471

[0443]

123	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
124	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	490
125	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6,7-二氟-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	423
126	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-硝基苯基)喹啉-2(1H)-酮	508
127	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酰胺	531
128	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
129	6-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
130	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹啉-2(1H)-酮	421
131	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氟-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	491
132	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(环丙基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	460
133	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	521
134	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	503
135	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	472
136	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	525
137	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-哌啶-1-基喹啉-2(1H)-酮	488

[0444]

138	6-氯-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	298
139	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	560
140	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1-苯并噻吩-2-基)喹啉-2(1H)-酮	519
141	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吡咯烷-1-基喹啉-2(1H)-酮	474
142	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	532
143	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	494
144	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酸乙酯	560
145	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-乙基苯基)喹啉-2(1H)-酮	491
146	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	476
147	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
148	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-(2,4-二氯苯基)-3-(3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	532
149	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	531
150	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	305
151	4-羟基-3-(1H-咪唑[4,5-f]喹啉-2-基)喹啉-2(1H)-酮	329
152	4-羟基-3-(1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	279
153	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	525
154	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	524

[0445]

155	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	538
156	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	525
157	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	525
158	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	538
159	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	511
160	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-腈	411
161	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	417
162	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酰胺	506
163	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	434
164	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	464
165	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮	555
166	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	573
167	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-7-哌啶-1-基-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	590
168	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	571
169	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	401

[0446]

170	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	422
171	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	374
172	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
173	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
174	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	396
175	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	382
176	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	439
177	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480
178	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
179	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
180	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480
181	6-氯-4-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	468
182	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
183	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
184	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
185	4-[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	494

[0447]

186	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	494
187	4-{[(2S)-2-氨基-3-甲基丁基]氨基}-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	482
188	4-([4-(氨基甲基)苯基]甲基)氨基)-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	516
189	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	480
190	4-{[(1R)-1-(氨基甲基)丙基]氨基}-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	468
191	4-{[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]氨基}-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	530
192	6-氯-4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	537
193	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	570
194	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	524
195	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	508
196	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	488
197	6-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	505
198	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	488
199	6-氯-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	454
200	6-氯-4-{[(2-甲基-1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	624

[0448]

201	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
202	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	466
203	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	507
204	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	507
205	4-({[4-(氨基甲基)苯基]甲基}氨基)-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	529
206	6-氯-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	467
207	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	550
208	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	583
209	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	507
210	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	479
211	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	493
212	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	508
213	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
214	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480
215	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	507

[0449]

216	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(2S)-吡咯烷-2-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	493
217	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	493
218	6-氯-4-({[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	521
219	6-氯-4-({[(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	521
220	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
221	6-(3-氨基苯基)-4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	478

[0450] 表 8. 其它实施例化合物

[0451]

实例	命名	LC/MS m/z (MH ⁺)
222	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	277.3
223	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	337.3
224	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二甲基氨基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮	319.4
225	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-1-甲基喹啉-2(1H)-酮	362.4
226	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基喹啉-2(1H)-酮	291.3
227	4-氨基-3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	291.3
228	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	385.4
229	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	368.4
230	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	295.3
231	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基喹啉-2(1H)-酮	331.4
232	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	368.4

[0452]

233	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	388.5
234	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲基喹啉-2(1H)-酮	291.3
235	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	311.7
236	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	311.7
237	4-氨基-3-[6-(3-氨基吡咯烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	361.4
238	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二乙基氨基)喹啉-2(1H)-酮	333.4
239	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(1,2-二甲基胍基)喹啉-2(1H)-酮	320.4
240	4-氨基-3-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	345.3
241	4-氨基-3-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	346.2
242	4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	431.5
243	4-氨基-5-氟-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	309.3
244	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮	322.3
245	4-氨基-3-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	291.3
246	4-氨基-3-(6-乙氧基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	321.4
247	4-氨基-3-(7-羟基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	293.3
248	4-氨基-3-(6-叔丁基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	333.4
249	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-腈	302.3
250	4-氨基-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	305.4
251	4-氨基-3-(4,5-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	305.4
252	4-氨基-6-氯-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	325.8
253	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二氯喹啉-2(1H)-酮	346.2
254	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹啉-2(1H)-酮	311.7
255	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	348.4
256	4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.5
257	4-氨基-3-(6-甲氧基-5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	321.4

[0453]

258	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧基咪酰胺(carboximidamide)	319.3
259	4-氨基-7-(3-氨基苯基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	368.4
260	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-噻吩-2-基喹啉-2(1H)-酮	359.4
261	4-氨基-3-(5-噻吩-3-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	359.4
262	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-噻吩-3-基喹啉-2(1H)-酮	359.4
263	4-{[(1S,2R)-2-氨基环己基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	459.6
264	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	459.6
265	4-{[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	459.6
266	4-氨基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	390.5
267	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	347.4
268	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	360.4
269	4-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	420.9
270	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	434.9
271	6-氯-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	408.9
272	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-羟乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	321.4
273	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	394.9
274	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(1S)-1-环己基乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	421.9
275	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
276	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(吡啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	388.8

[0454]

277	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
278	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	424.9
279	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(环己基氨基)喹啉-2(1H)-酮	393.9
280	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	419.9
281	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	382.9
282	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(环己基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	407.9
283	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(四氢呋喃-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	395.9
284	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	402.9
285	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	396.4
286	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹啉-2(1H)-酮	465.4
287	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	378.4
288	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	400.5
289	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	404.5
290	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-丙基喹啉-2(1H)-酮	417.5
291	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	422.9
292	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	436.9

[0455]

293	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
294	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮	408.9
295	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	402.9
296	4-苯胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	387.8
297	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	417.9
298	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	402.9
299	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	422.9
300	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1H-苯并咪唑-5-基甲基)氨基]-6-氯喹啉-2(1H)-酮	441.9
301	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	394.9
302	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(4-羟基环己基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	409.9
303	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	404.5
304	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二甲基-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	388.5
305	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	378.4
306	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮	414.5
307	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮	414.5
308	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	420.9
309	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	422.9

[0456]

310	4-({2-[(4-氨基-5-硝基吡啶-2-基)氨基]乙基}氨基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	491.9
311	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-({2-[(5-硝基吡啶-2-基)氨基]乙基}氨基)喹啉-2(1H)-酮	476.9
312	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)氨基]-6-氯喹啉-2(1H)-酮	441.9
313	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)喹啉-2(1H)-酮	392.9
314	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-{5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氨基)乙基]氨基喹啉-2(1H)-酮	499.9
315	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲基喹啉-2(1H)-酮	400.5
316	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲基喹啉-2(1H)-酮	400.5
317	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]氨基喹啉-2(1H)-酮	394.9
318	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	394.9
319	6-[(2-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基]氨基}乙基)氨基]烟酰胺	474.9
320	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	380.8
321	4-[(2R)-2-氨基丁基]氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	382.9
322	4-[(2S)-2-氨基-3-苯基丙基]氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	444.9
323	4-[(4-氨基环己基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	408.9
324	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮	512.4

[0457]

325	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮	512.4
326	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	420.5
327	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	446.5
328	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮	431.5
329	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	486.3
330	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹啉-2(1H)-酮	420.9
331	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-6-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	525.0
332	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	388.5
333	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	374.5
334	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	388.5
335	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	388.5
336	4-{[4-(2-氨基乙氧基)苄基]氨基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	460.9
337	4-{[2-(2-氨基乙氧基)苄基]氨基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	460.9
338	4-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-3-(5-羟基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	402.5
339	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-腈	411.5
340	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二羟基喹啉-2(1H)-酮	418.5

[0458]

341	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二羟基喹啉-2(1H)-酮	418.5
342	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸	430.5
343	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮	404.5
344	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮	404.5
345	2-(4-氨基-2-氧代-1-丙基-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-腈	344.4
346	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯	567.7
347	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯	567.7
348	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮	467.6
349	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-2-基喹啉-2(1H)-酮	468.6
350	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮	467.6
351	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氟苯基)喹啉-2(1H)-酮	498.5
352	2-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯	551.7
353	2-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯	551.7
354	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-2-基喹啉-2(1H)-酮	463.6

[0459]

355	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-2-基喹啉-2(1H)-酮	468.6
356	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氟苯基)喹啉-2(1H)-酮	498.5
357	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-3-基喹啉-2(1H)-酮	468.6
358	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苄腈	487.6
359	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-氯苯基)喹啉-2(1H)-酮	497.0
360	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	530.6
361	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	492.6
362	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-3-基喹啉-2(1H)-酮	463.6
363	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基喹啉-2(1H)-酮	463.6
364	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸	430.5
365	3-(5-羟基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	376.4
366	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	400.5
367	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-氯苯基)喹啉-2(1H)-酮	497.0
368	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	530.6
369	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苄腈	487.6

[0460]

370	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-3-基喹啉-2(1H)-酮	468.6
371	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基喹啉-2(1H)-酮	463.6
372	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	492.6
373	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	476.6
374	6-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	504.6
375	6-(4-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	504.6
376	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	506.6
377	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	519.6
378	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,6-二氟苯基)喹啉-2(1H)-酮	498.5
379	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)喹啉-2(1H)-酮	506.6
380	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-氯苯基)喹啉-2(1H)-酮	497.0
381	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲醛	490.6
382	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲硫基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	508.7
383	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(二甲基氨基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	505.6
384	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-氯-2-氟苯基)喹啉-2(1H)-酮	515.0

[0461]

385	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)喹啉-2(1H)-酮	531.5
386	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-苯基喹啉-2(1H)-酮	462.6
387	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(1-乙基哌啶-3-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	422.9
388	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酰胺	530.6
389	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	559.7
390	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酰胺	530.6
391	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酸乙酯	559.7
392	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	470.5
393	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	490.6
394	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	489.6
395	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	447.5
396	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴喹啉-2(1H)-酮	465.4
397	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸	531.6
398	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酸	531.6
399	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	520.6

[0462]

400	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	505.6
401	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	540.7
402	3-氨基-4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	535.6
403	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	541.0
404	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	554.1
405	6-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	539.0
406	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	527.0
407	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2,4-二氯苯基)喹啉-2(1H)-酮	565.9
408	6-(4-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	539.0
409	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	540.0
410	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	555.0
411	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	504.6
412	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-甲氧基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	491.6
413	N-[(3R)-1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]吡咯烷-3-基]乙酰胺	530.6

[0463]

414	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	544.6
415	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-氮杂环庚烷-1-基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	501.6
416	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-吡咯-1-基)喹啉-2(1H)-酮	469.5
417	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	484.5
418	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吡咯烷-1-基喹啉-2(1H)-酮	473.6
419	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-哌啶-1-基喹啉-2(1H)-酮	487.6
420	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	502.6
421	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-羟丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	477.6
422	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	506.0
423	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	519.1
424	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-哌啶-1-基喹啉-2(1H)-酮	504.0
425	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸	506.6
426	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2,4-二氯苯基)喹啉-2(1H)-酮	531.5
427	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	429.5
428	7-(4-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	504.6

[0464]

429	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	476.6
430	7-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	504.6
431	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	492.6
432	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	410.4
433	N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基]甘氨酸	371.3
434	N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基]-β-丙氨酸	385.3
435	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	464.5
436	3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	438.5
437	3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	424.4
438	4-[(4-氨基环己基)氨基]-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	452.5
439	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	464.5
440	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[乙基(甲基)氨基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	461.6
441	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二乙基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	475.6
442	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	516.6
443	7-(3-乙酰基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	511.6

[0465]

444	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸乙酯	534.6
445	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	520.6
446	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]氨基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	518.6
447	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	516.6
448	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	530.7
449	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	504.6
450	N-(2-{[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]氨基}乙基)乙酰胺	504.6
451	N-{1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]吡咯烷-3-基}-2,2,2-三氟乙酰胺	584.6
452	3-{[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]氨基}丙腈(propanenitrile)	472.5
453	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-羟乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	463.5
454	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲氧基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	477.6
455	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-羟基哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮	503.6
456	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	504.6
457	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	504.6

[0466]

458	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二乙基氨基)乙基]氨基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	518.6
459	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	516.6
460	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-羟基哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮	530.7
461	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	544.6
462	N-(2-{[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]氨基}乙基)乙酰胺	504.6
463	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-甲氧基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	491.6
464	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲氧基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	477.6
465	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-羟乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	463.5
466	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[乙基(甲基)氨基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	461.6
467	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二乙基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	475.6
468	N-{(3R)-1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺	530.6
469	N-{(3S)-1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺	530.6
470	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	516.6

[0467]

471	N-{1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]吡咯烷-3-基}-2,2,2-三氟乙酰胺	584.6
472	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-氮杂环庚烷-1-基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	501.6
473	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-羟基哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮	503.6
474	3-{[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]氨基}丙腈	472.5
475	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-吡咯-1-基)喹啉-2(1H)-酮	469.5
476	7-(3-乙酰基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	511.6
477	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	484.5
478	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	516.6
479	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	434.5
480	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	516.6
481	N-{(3S)-1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]吡咯烷-3-基}乙酰胺	530.6
482	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	524.6
483	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(异丁基氨基)喹啉-2(1H)-酮	475.6
484	3-氨基-4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	570.1

[0468]

485	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-[4-(甲磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	575.1
486	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	555.0
487	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸	531.6
488	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酸	531.6
489	4-[(4-氨基苄基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	442.5
490	4-(2-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基]氨基}乙基)苯磺酰胺	520.6
491	4-[(3-氨基丙基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	394.4
492	4-[(2-氨基乙基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	380.4
493	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	431.5
494	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(1H-苯并咪唑-2-基)乙基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	481.5
495	4-{[(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]氨基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	458.5
496	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	498.5
497	4-{[2-(4-氨基苄基)乙基]氨基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	456.5
498	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	471.6
499	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	430.5

[0469]

500	3-氨基-4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	535.6
501	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[4-(甲磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	540.7
502	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	520.6
503	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	520.6
504	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯基}乙酰胺	519.6
505	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	482.5
506	3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	456.5
507	4-[(4-氨基环己基)氨基]-3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	470.5
508	3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	442.4
509	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	487.0
510	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3-羟丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	459.6
511	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	526.7
512	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	484.6
513	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苄腈	487.6
514	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[2-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	530.6

[0470]

515	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)喹啉-2(1H)-酮	506.6
516	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(吗啉-4-基羰基)喹啉-2(1H)-酮	499.6
517	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-N,N-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-羧酰胺	457.5
518	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-羧酰胺	429.5
519	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸	506.6
520	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴喹啉-2(1H)-酮	465.4
521	4-{4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}苯甲酸	661.8
522	4-[7-(3-乙酰基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	613.7
523	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	549.6
524	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	572.6
525	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-碘喹啉-2(1H)-酮	530.4
526	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-[4-(甲磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	558.6
527	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	523.6
528	6-(4-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮	522.6

[0471]

529	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
530	3-氨基-4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	553.6
531	6-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮	522.6
532	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
533	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	494.6
534	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-(2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	510.6
535	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮	549.4
536	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	667.6
537	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮	578.4
538	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	556.7
539	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	571.7
540	6-(4-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	570.7
541	6-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	587.7
542	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	585.7

[0472]

543	6-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	570.7
544	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	542.7
545	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	558.7
546	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	597.5
547	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)喹啉-2(1H)-酮	490.6
548	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮	508.6
549	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	506.6
550	3-氨基-4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	556.0
551	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	541.0
552	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(吡啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	510.6
553	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	527.6
554	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(吡啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	510.6
555	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	530.7
556	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮	489.6
557	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	530.7

[0473]

558	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(吡啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	510.6
559	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[3-(甲磺酰基)吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮	551.7
560	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-吡啶-4-基吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮	550.7
561	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	532.6
562	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]喹啉-2(1H)-酮	579.7
563	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(苄基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	509.6
564	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-吡啶-3-基吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮	550.7
565	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-4-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	524.6
566	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	546.7
567	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(4-羟基环己基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	524.6
568	7-{[2-(4-氨基苯基)乙基]氨基}-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	538.6
569	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(4-羟基环己基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	517.6
570	4-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	516.6
571	4-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	488.6

[0474]

572	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	586.7
573	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酰胺	547.1
574	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	576.1
575	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	452.5
576	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	466.6
577	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	541.7
578	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酰胺	512.6
579	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-巯基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	479.6
580	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基]喹啉-2(1H)-酮	579.7
581	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-羟乙基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	381.4
582	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-羟丙基)氨基]-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	395.4
583	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(1-羟基环己基)甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	531.6
584	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	448.5
585	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-腈	411.5
586	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(吡啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	388.8

[0475]

587	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]-6-氯喹啉-2(1H)-酮	485.0
588	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	416.5
589	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	495.4
590	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-{[(5-甲基吡嗪-2-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	443.5
591	4-[(3-氨基-2-羟丙基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	410.4
592	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	395.4
593	{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基]氨基}乙腈	376.4
594	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(2-羟基乙氧基)乙基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	425.5
595	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	407.4
596	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苄腈	487.6
597	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸	506.6
598	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酰胺	505.6
599	3-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	520.6
600	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-({[6-(哌啶-3-基氧)吡啶-3-基]甲基}氨基)喹啉-2(1H)-酮	587.1
601	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	488.0

[0476]

602	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	502.0
603	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	522.0
604	6-氯-4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	504.0
605	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-吡啶-2-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	516.0
606	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	473.9
607	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-([6-(哌啶-3-基甲氧基)吡啶-3-基]甲基)氨基喹啉-2(1H)-酮	601.1
608	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡啶-2-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	473.9
609	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸	548.1
610	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸	513.6
611	3-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酸	506.6
612	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-([2-(哌啶-4-基氧)吡啶-3-基]甲基)氨基喹啉-2(1H)-酮	430.5
613	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯喹啉-2(1H)-酮	455.4
614	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-([2-(哌啶-4-基氧)吡啶-3-基]甲基)氨基喹啉-2(1H)-酮	587.1
615	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡嗪-2-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	474.9
616	4-氨基-3-(6-硫代吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	378.5

[0477]

617	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-吡啶-3-基吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮	550.7
618	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-[4-(甲磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	558.6
619	6-(4-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	522.6
620	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
621	3-氨基-4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	553.6
622	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
623	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	494.6
624	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	508.6
625	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-(2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	510.6
626	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	549.4
627	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	524.6
628	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	523.6
629	N-{3-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	537.6
630	3-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	524.6
631	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	494.6

[0478]

632	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	620.7
633	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	599.7
634	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-7-哌啶-1-基-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	602.8
635	N-{3-[7-(3-乙酰基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	626.7
636	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	562.7
637	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	613.7
638	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	498.6
639	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	512.6
640	1-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]-1H-吡咯-3-羧酸	513.5
641	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-碘喹啉-2(1H)-酮	546.8
642	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-碘喹啉-2(1H)-酮	530.4
643	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-碘喹啉-2(1H)-酮	530.4
644	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡啶-3-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	502.0

[0479]

645	4-{[4-(氨基甲基)苄基]氨基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	430.9
646	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	382.9
647	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(1,4'-联哌啶-1'-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	463.0
648	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	452.0
649	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	422.9
650	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	419.9
651	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-(吡啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	388.8
652	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-(吡啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	388.8
653	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-({[6-(哌啶-3-基氧)吡啶-3-基]甲基}氨基)喹啉-2(1H)-酮	502.0
654	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	436.9
655	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	536.6
656	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	535.6
657	6-(4-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	534.6
658	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	550.6
659	3-氨基-4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	565.6
660	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	549.6

[0480]

661	6-(3-乙酰基苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	534.6
662	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	550.6
663	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	536.6
664	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	506.6
665	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	520.6
666	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-6-(2-甲氧基苯基)喹啉-2(1H)-酮	522.6
667	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	561.5
668	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	491.6
669	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2S)-吡咯烷-2-基甲氧基]喹啉-2(1H)-酮	503.6
670	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基]喹啉-2(1H)-酮	531.6
671	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2S)-1-(4-硝基苯基)吡咯烷-2-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮	624.7
672	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]喹啉-2(1H)-酮	531.6
673	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-{[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	448.5
674	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-{[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	443.5

[0481]

675	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-[(2-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	527.6
676	7-[(2-氨基乙基)氨基]-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	462.5
677	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-苯基硫代吗啉-4-基)喹啉-2(1H)-酮	581.7
678	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-苯基硫代吗啉-4-基)(3-phenylthiomorpholin-4-yl)喹啉-2(1H)-酮	581.7
679	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[2-(苯基磺酰基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	587.7
680	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	525.6
681	7-{[(2R)-2-氨基丙基]氨基}-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	476.6
682	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	609.7
683	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	524.6
684	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	572.6
685	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	586.7
686	4-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-7-哌啶-1-基-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	589.7
687	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	600.7

[0482]

688	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	586.7
689	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-7-哌啶-1-基-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	589.7
690	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	507.1
691	3-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	572.6
692	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	507.1
693	3-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	586.7
694	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	493.0
695	3-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-7-哌啶-1-基-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	589.7
696	4-{[(2R)-2-氨基丁基]氨基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	481.0
697	4-{[(2S)-2-氨基-3-甲基丁基]氨基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	495.0
698	4-{[(1S)-2-氨基-1-苄基乙基]氨基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	543.1
699	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	519.1
700	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	493.0
701	6-氯-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	481.0

[0483]

702	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480.0
703	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	408.9
704	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	438.9
705	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	402.9
706	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-吡啶-3-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	416.9
707	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	494.0
708	4-[(4-氨基环己基)氨基]-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	494.0
709	7-氯-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	453.9
710	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	480.0
711	4-{[(1S)-2-氨基-1-苄基乙基]氨基}-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	530.0
712	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	466.0
713	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
714	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-哌啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	422.9
715	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
716	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9

[0484]

717	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[(2-甲基-1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	539.1
718	4-[(4-氨基环己基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	408.9
719	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	380.8
720	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	530.6
721	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	530.6
722	4-氨基-5-氟-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	421.5
723	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(2S)-吡咯烷-2-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	480.0
724	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	480.0
725	7-氯-4-({[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	508.0
726	7-氯-4-({[(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	508.0
727	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506.0
728	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494.0
729	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494.0
730	4-{[(2S)-2-氨基-3-甲基丁基]氨基}-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	482.0
731	4-{[4-(氨基甲基)苄基]氨基}-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	516.0

[0485]

732	4-[[[(1R)-1-(氨基甲基)丙基]氨基]-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	468.0
733	7-氯-4-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	537.1
734	7-氯-4-[[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	505.0
735	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494.0
736	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494.0
737	7-氯-4-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	468.0
738	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	466.0
739	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羟基苯基)喹啉-2(1H)-酮	478.6
740	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-羟基苯基)喹啉-2(1H)-酮	478.6
741	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-羟基苯基)喹啉-2(1H)-酮	478.6
742	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[[[(2S)-吡咯烷-2-基甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	394.9
743	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-([[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基]氨基)喹啉-2(1H)-酮	422.9
744	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-([[(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基]氨基)喹啉-2(1H)-酮	422.9
745	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	380.8
746	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[[[(2S)-吡咯烷-2-基甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	394.9

[0486]

747	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{(2R)-吡咯烷-2-基甲基}氨基}喹啉-2(1H)-酮	394.9
748	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-({[(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)喹啉-2(1H)-酮	422.9
749	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-({[(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基}氨基)喹啉-2(1H)-酮	422.9
750	4-氨基-3-[5-(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	380.8
751	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-溴-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	550.5
752	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-溴-3-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	495.4
753	3-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基]氨基}二环[2.2.1]庚烷-2-羧酰胺	474.5
754	4-[(3-氨基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	422.5
755	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(二甲基氨基)-2,2-二甲基丙基]氨基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	450.6
756	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(吡啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	402.9
757	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	416.9
758	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	368.8
759	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
760	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	394.9
761	4-氨基-3-[5-(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	471.6

[0487]

762	4-氨基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基硝基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	405.5
763	4-氨基-3-(5-{2-[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	419.5
764	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	534.6
765	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	520.6
766	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	519.6
767	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	520.6
768	4-氨基-3-{5-[(2S)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	429.5
769	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	449.5
770	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]喹啉-2(1H)-酮	390.5
771	4-氨基-5-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氧)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	402.5
772	4-氨基-5-氟-3-{6-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	421.5
773	4,6-二氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	390.5
774	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸	339.3
775	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-吡啶-3-基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	397.4
776	4-氨基-3-(5-{[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	390.4

[0488]

777	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}乙酰胺	432.5
778	4-氨基-5-氟-3-(6-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	380.4
779	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	396.9
780	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	422.9
781	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	422.9
782	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	422.9
783	4-[(4-氨基环己基)氨基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	422.9
784	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	382.9
785	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	394.9
786	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	422.9
787	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	434.9
788	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	434.9
789	4-氨基-3-(6-{(2R,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	433.5
790	4-氨基-3-(5-{[(3R)-3-羟基哌啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	404.4
791	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	431.5
792	4-氨基-3-[5-(哌嗪-1-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	389.4

[0489]

793	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-2,2-二甲基丙酰胺	474.6
794	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-3-苯基丙酰胺	522.6
795	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-2-(苄氧基)乙酰胺	538.6
796	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-2-噻吩-2-基乙酰胺	514.6
797	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-2-糠酰胺	484.5
798	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-(2-吡咯烷-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	417.5
799	(4-{[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌嗪-1-基)乙酸乙酯	475.5
800	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-苯基脲	509.6
801	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-苄基脲	523.6
802	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-(2-苯基乙基)脲	537.6
803	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}苯甲酰胺	494.6
804	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-哌啶-3-基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	403.5
805	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	429.5
806	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[2-(二乙基氨基)乙基]-N-乙基-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	447.6
807	4-氨基-3-[6-(吡啶-4-基氧)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	370.4

[0490]

808	4-氨基-5-氟-3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	421.4
809	4-氨基-5-氟-3-{6-[(4-异丙基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	449.5
810	4-氨基-3-{6-[(4-环己基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	489.6
811	4-氨基-6-(异丁基氨基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	446.6
812	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	488.6
813	4-氨基-6-[(2-甲基丁基)氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	460.6
814	4-氨基-6-[(环己基甲基)氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	486.6
815	4-氨基-3-(6-{[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	403.5
816	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	429.5
817	4-氨基-3-[6-(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	489.6
818	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	435.5
819	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(4-甲氧基苯基)硫]喹啉-2(1H)-酮	415.5
820	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]喹啉-2(1H)-酮	447.5
821	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(2-甲氧基苯基)硫]喹啉-2(1H)-酮	415.5
822	N-(4-{[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧}苯基)乙酰胺	426.4

[0491]

823	4-氨基-6-(苄基氨基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	480.6
824	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-{[(3-苯氧基噻吩-2-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	578.7
825	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-{[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	500.6
826	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-[(1,3-噻唑-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	487.6
827	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-[(吡嗪-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	482.6
828	4-氨基-3-(5-{2-[(二甲基氨基)甲基]-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	433.5
829	4-氨基-3-(5-{2-[(二甲基氨基)甲基]-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	451.5
830	6-氯-4-{[2-(二甲基氨基)-2-吡啶-3-基乙基]氨基}-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	545.1
831	6-氨基-4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	401.5
832	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	417.3
833	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	443.3
834	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
835	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
836	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	443.3
837	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	403.3

[0492]

838	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	415.3
839	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
840	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	455.4
841	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	455.4
842	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-{[(2S)-吡咯烷-2-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	473.6
843	4-氨基-6-{[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]氨基}-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	485.6
844	4-氨基-3-(5-{(2S,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	433.5
845	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	418.8
846	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	444.9
847	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	444.9
848	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	444.9
849	4-[(4-氨基环己基)氨基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	444.9
850	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	404.8
851	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	416.8
852	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	444.9

[0493]

853	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	456.9
854	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	456.9
855	4-氨基-3-(6-{[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	403.5
856	4-氨基-3-(5-{[(3S)-3-羟基吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	390.4
857	4-氨基-3-(5-{[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	433.5
858	4-氨基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	433.5
859	4-氨基-3-(5-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	403.5
860	4-氨基-3-(5-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	421.5
861	4-氨基-3-(6-{(2R,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	433.5
862	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	473.6
863	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	479.0
864	4-氨基-3-{5-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
865	4-氨基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
866	4-氨基-3-[6-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	408.4
867	4-氨基-3-{6-[(3-氨基吡咯烷-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.4

[0494]

868	(3S,4R)-4-({[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]羰基}氨基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸乙酯	505.5
869	6-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	361.4
870	4-氨基-3-(6-{(2R,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	451.5
871	N-[(3S)-1-[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]吡咯烷-3-基]-N-甲基乙酰胺	417.5
872	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	403.5
873	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	431.5
874	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-异丙基脲	475.6
875	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-(3,5-二甲基苯基)脲	537.6
876	N-烯丙基-N'-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}脲	473.6
877	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-(叔丁基)脲	489.6
878	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-[2-(甲硫基)苯基]脲	555.7
879	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}庚酰胺	502.6
880	4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-(新戊基氨基)喹啉-2(1H)-酮	460.6
881	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-(3,4-二氯苯基)脲	578.5
882	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲	577.6

[0495]

883	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-庚基脲	531.7
884	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-N'-(2-乙氧基苯基)脲	553.6
885	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-2-甲基丙酰胺	460.6
886	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-4-乙基苯甲酰胺	522.6
887	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}-4-氰基苯甲酰胺	519.6
888	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}环己烷羧酰胺	500.6
889	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}吡嗪-2-羧酰胺	496.5
890	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪基)苯并咪唑-2-基]-2-氧代(6-氢喹啉基)}-2-[苄基氨基]乙酰胺	537.6
891	4-氨基-6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	501.6
892	4-氨基-6-[(5-[(二甲基氨基)甲基]-2-呋喃基)甲基]氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	527.6
893	4-氨基-6-[(2-乙基-5-甲基-4H-咪唑-4-基)甲基]氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	512.6
894	N-{4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}丁酰胺	460.6
895	4-氨基-3-(5-[(2R)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	457.5
896	4-氨基-3-[5-[(2R,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基]羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	461.5
897	4-氨基-3-[5-[(2S,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基]羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	461.5

[0496]

898	4-氨基-5-氟-3-(6-{{(3S)-3-甲基哌嗪-1-基}羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	421.4
899	4-氨基-5-氟-3-(6-{{(3R)-3-甲基哌嗪-1-基}羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	421.4
900	4-氨基-5-氟-3-(5-{{(2R)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基}羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	475.5
901	4-氨基-6-(二甲基氨基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	418.5
902	4-氨基-6-(甲基氨基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	404.5
903	4-氨基-5-氟-3-[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	411.4
904	4-氨基-3-[6-({(2R,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	461.5
905	4-氨基-3-[6-({(2S,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	461.5
906	4-氨基-3-{6-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	417.5
907	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
908	4-氨基-3-[6-({(2R,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	479.5
909	4-氨基-3-[6-({(2S,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	479.5
910	4-氨基-3-[5-({(2R,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	479.5
911	4-氨基-3-[5-({(2S,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	479.5
912	N-[3-({4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基}氧)苯基]乙酰胺	524.6

[0497]

913	4-氨基-3-{6-[4-乙基哌嗪-1-基]羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	417.5
914	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N,N'-二甲基-1H-苯并咪唑-6-碳酰肼	363.4
915	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	404.4
916	4-氨基-5-[3-(二甲基氨基)苯氧基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	510.6
917	4-氨基-5-(4-氨基苯氧基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	482.6
918	6-氯-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	400.9
919	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	426.9
920	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	426.9
921	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	426.9
922	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	426.9
923	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	386.8
924	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	398.8
925	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	398.8
926	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	426.9
927	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	438.9

[0498]

928	6-溴-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	445.3
929	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	471.3
930	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	471.3
931	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	471.3
932	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	471.3
933	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	431.3
934	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
935	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	471.3
936	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	483.4
937	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
938	N-[4-({4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基}氧)苯基]乙酰胺	524.6
939	4-氨基-3-{6-[(4-乙基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	435.5
940	(3S,4R)-4-({[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]羰基}氨基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸乙酯	523.5
941	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	447.5
942	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺	447.5

[0499]

943	4-氨基-5-氟-3-{5-[(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	433.5
944	4-氨基-3-[5-(1,4'-联哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	461.6
945	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(7-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506.0
946	6-氯-3-(7-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480.0
947	6-氯-3-(7-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	466.0
948	4-氨基-7-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.4
949	4-氨基-3-{6-[(2,6-二甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	417.5
950	4-氨基-3-(5-{(2S,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	451.5
951	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	466.0
952	4-氨基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	451.5
953	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	403.5
954	4-氨基-6-[异丁基(甲基)氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	460.6
955	4-氨基-6-[(环己基甲基)(甲基)氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	500.7
956	4,6-二氨基-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	320.4
957	4-氨基-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	334.4

[0500]

958	4-氨基-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	334.4
959	4,6-二氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	292.3
960	4-氨基-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(异丁基氨基)喹啉-2(1H)-酮	376.5
961	4-氨基-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(异丁基氨基)喹啉-2(1H)-酮	376.5
962	N-(3-{[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧}苯基)乙酰胺	426.4
963	4-氨基-3-[6-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	389.5
964	N-[3-({4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基}氧)苯基]乙酰胺	524.6
965	4-氨基-3-(6-{(2R,5R)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	451.5
966	4-[[{(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	505.8
967	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	505.8
968	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	505.8
969	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	465.7
970	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	477.7
971	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	477.7
972	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	505.8

[0501]

973	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	517.8
974	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	517.8
975	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	483.4
976	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	438.9
977	4-氨基-6-[双(环己基甲基)氨基]-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	512.7
978	4-氨基-6-[双(环己基甲基)氨基]-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	512.7
979	4-氨基-5-(甲基氨基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	404.5
980	4-氨基-6-[(环己基甲基)氨基]-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	416.5
981	4-氨基-6-[(环己基甲基)氨基]-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	416.5
982	4-氨基-6,7-二氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	411.4
983	4-氨基-5-氟-3-[6-(2-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.4
984	4-氨基-7-氟-3-{6-[(4-异丙基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	449.5
985	4-氨基-3-[6-(2,4-二甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
986	2-(4-氨基-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺	449.5
987	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	415.3

[0502]

988	4-氨基-7-氟-3-(5-{[(2R)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	475.5
989	4-氨基-3-{6-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	419.5
990	4-氨基-3-[5-(甲基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	306.3
991	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	493.0
992	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	429.3
993	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	394.9
994	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
995	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
996	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	507.1
997	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(1-甲基哌啶-2-基)甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	521.1
998	4-{[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	547.1
999	6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	521.1
1000	6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	507.1
1001	4-{[(2R)-2-氨基丁基]氨基}-6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	509.1
1002	4-氨基-3-{6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.5

[0503]

1003	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-腈	400.5
1004	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸	419.5
1005	4-氨基-5-氟-3-{5-[(8aS)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	419.5
1006	4-氨基-3-{6-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
1007	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	533.1
1008	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	507.1
1009	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	493.0
1010	4-[(2R)-2-氨基丁基]氨基}-6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	495.0
1011	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	507.1
1012	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	521.1
1013	4-氨基-7-(甲基氨基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	404.5
1014	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-吗啉-4-基-2-吡啶-3-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	502.0
1015	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{2-(二甲基氨基)-2-吡啶-3-基乙基}氨基}喹啉-2(1H)-酮	460.0
1016	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(6-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	547.1
1017	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	521.1

[0504]

1018	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	507.1
1019	4-{[(2R)-2-氨基丁基]氨基}-6-氯-3-(6-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	509.1
1020	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(3S)-1-甲基吡咯烷-3-基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	521.1
1021	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	535.1
1022	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(3S)-哌啶-3-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	408.9
1023	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	408.9
1024	N-(3-{[4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基]氧}苯基)乙酰胺	426.4
1025	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-{6-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	533.1
1026	6-氯-3-{6-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	507.1
1027	4-{[(2R)-2-氨基丁基]氨基}-6-氯-3-{6-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	495.0
1028	6-氯-3-{6-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	521.1
1029	4-氨基-7-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	475.6
1030	4-氨基-5-氟-3-[6-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	422.4
1031	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸甲酯	433.5
1032	4-氨基-N-苄基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酰胺	508.6

[0505]

1033	4-氨基-3-{6-[4-(2-吗啉-4-基乙基)哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	474.6
1034	4-氨基-7-氟-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	421.5
1035	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
1036	4-氨基-3-{6-[(2-氨基乙基)(甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	349.4
1037	4-氨基-3-{6-[[2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基](甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	428.5
1038	4-氨基-3-[6-(羟基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	307.3
1039	4-氨基-3-(6-{甲基[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]氨基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	389.5
1040	4-氨基-3-{6-[(1H-咪唑-2-基甲基)(甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	386.4
1041	4-氨基-3-{6-[(2-呋喃基甲基)(甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	386.4
1042	4-氨基-3-{6-[甲基(哌啶-4-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.5
1043	4-氨基-3-{6-[甲基(哌啶-3-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.5
1044	4-氨基-3-(6-{甲基[2-(甲基氨基)乙基]氨基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	363.4
1045	6-乙酰基-4-氨基-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	417.5
1046	4-氨基-5-[2-(甲基氨基)苯氧基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	496.6
1047	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2S)-哌啶-2-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	408.9

[0506]

1048	4-氨基-3-[6-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	376.4
1049	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
1050	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	415.3
1051	4-氨基-6-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	478.5
1052	4-氨基-6-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-吡咯烷-1-基喹啉-2(1H)-酮	462.5
1053	4-氨基-7-(二甲基氨基)-6-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	436.5
1054	4-氨基-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	491.6
1055	4-氨基-6-氟-7-[(4-甲氧基苄基)氨基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	528.6
1056	4-氨基-6-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-[(吡啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	499.6
1057	4-氨基-7-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-6-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	493.6
1058	4-氨基-3-[6-(4-环戊基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	447.5
1059	4-氨基-6-[1-(甲基氨基)乙基]-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	432.5
1060	4-氨基-5-氟-3-[6-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	394.4
1061	4-氨基-3-{6-[甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	397.5
1062	4-氨基-3-{6-[(5-[(二甲基氨基)甲基]-2-呋喃基)甲基](甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	443.5

[0507]

1063	4-氨基-3-[6-(4-氧代哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	374.4
1064	4-氨基-3-{6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	458.6
1065	4-氨基-3-[6-(4-{[(4-苄基吗啉-2-基)甲基]氨基}哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	564.7
1066	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	427.3
1067	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹啉-2(1H)-酮	453.4
1068	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	453.4
1069	4-[(4-氨基环己基)氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹啉-2(1H)-酮	453.4
1070	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	413.3
1071	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	425.3
1072	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	425.3
1073	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	453.4
1074	4-氨基-N-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酰胺	527.6
1075	4-氨基-N-甲基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酰胺	529.7
1076	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-氧代-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-1,2-二氢喹啉-6-羧酰胺	502.6
1077	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	380.8

[0508]

1078	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2R)-哌啶-2-基甲基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	408.9
1079	4-氨基-3-{6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
1080	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	435.3
1081	4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	461.3
1082	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	461.3
1083	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	461.3
1084	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	421.3
1085	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	433.3
1086	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯烷-3-基氨基]喹啉-2(1H)-酮	433.3
1087	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	461.3
1088	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	473.3
1089	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	473.3
1090	4-氨基-6-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.4
1091	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	306.3
1092	4-氨基-3-{6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5

[0509]

1093	4-氨基-5-氟-3-{6-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	393.4
1094	4-氨基-3-{6-[(2S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	417.5
1095	4-氨基-5,7-二氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	411.4
1096	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(2S)-哌啶-2-基甲基]氨基喹啉-2(1H)-酮	453.4
1097	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(2R)-哌啶-2-基甲基]氨基喹啉-2(1H)-酮	453.4
1098	4-氨基-3-{6-[甲基(1,3-噁唑-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.5
1099	4-氨基-3-{6-[(1-乙基哌啶-4-基)(甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	417.5
1100	4-氨基-3-[6-(4-吗啉-4-基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	445.5
1101	4-氨基-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	432.5
1102	4-氨基-3-{6-[甲基(吡啶-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	397.5
1103	4-氨基-3-{6-[(2S)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.5
1104	4-氨基-3-{6-[(2S)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	375.4
1105	N-[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基乙酰胺	348.4
1106	4-氨基-5-氟-3-{6-[(2S)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	435.5
1107	4-氨基-3-{6-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.5

[0510]

1108	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	429.5
1109	4-氨基-3-{6-[(2S)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	429.5
1110	4-氨基-5-氟-3-[6-(甲基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	324.3
1111	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	320.4
1112	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}喹啉-2(1H)-酮	363.4
1113	4-氨基-5-氟-3-(5-哌嗪-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	379.4
1114	4-氨基-3-{5-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	395.5
1115	4-氨基-5-氟-3-{5-[甲基(哌啶-3-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	421.5
1116	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	377.5
1117	4-氨基-5-氟-3-{5-[(2R)-4-异丙基-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	435.5
1118	4-氨基-3-{5-[(2S)-4-乙基-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	421.5
1119	4-氨基-3-(5-{[(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基]氨基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	421.5
1120	4-氨基-3-(5-{[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基]氨基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	395.5
1121	4-氨基-3-{5-[[2-(二甲基氨基)-1-甲基乙基](甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	409.5
1122	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(1,2-二甲基胍基)喹啉-2(1H)-酮	335.4
1123	4-氨基-5-氟-3-{6-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	437.5

[0511]

1124	4-氨基-5-氟-3-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	421.5
1125	4-氨基-5-氟-3-(6-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	450.5
1126	4-氨基-5-氟-3-(6-{甲基[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	464.6
1127	N-[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基乙酰胺	366.4
1128	4-氨基-6-氟-3-(5-{[(2R)-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	475.5
1129	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(乙基氨基)喹啉-2(1H)-酮	320.4
1130	4-氨基-3-{5-[(2R)-2,4-二甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
1131	4-氨基-5-氟-3-{5-[(2R)-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	393.4
1132	4-氨基-3-{5-[(2R)-4-环丁基-2-甲基哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	447.5
1133	4-氨基-5-(二甲基氨基)-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	446.6
1134	4-氨基-5-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	489.6
1135	4-氨基-5-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基]-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	503.7
1136	4-氨基-5-(乙基氨基)-3-[6-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	446.6
1137	N-[2-(4-氨基-2-氧代(3-氢喹啉基))苯并咪唑-6-基]-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺	391.4
1138	4-氨基-5-氟-3-[6-(9-异丙基-1-氧杂-4,9-二氮螺环[5.5]十一烷-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	491.6

[0512]

1139	4-氨基-7-氟-3-[6-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	411.4
1140	4-氨基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	469.5
1141	4-氨基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基}-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	451.5
1142	4-氨基-5-甲基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	389.5
1143	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	443.4
1144	4-氨基-5-氟-3-[6-(2-异丙基-5-氧杂-2,8-二氮螺环[3.5]壬-8-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	463.5
1145	4-氨基-6-氟-3-[5-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	421.5
1146	N-[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺	464.5
1147	N-[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-吗啉-4-基乙酰胺	451.5
1148	N-[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代(3-氢喹啉基))苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-吗啉-4-基乙酰胺	492.6
1149	4-氨基-5-氟-3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	309.3
1150	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-甲基喹啉-2(1H)-酮	403.5
1151	4-氨基-3-{6-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.5
1152	4-氨基-3-[6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	393.4
1153	4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	407.5

[0513]

1154	3-[6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-氨基-5-氟喹啉-2(1H)-酮	421.4
1155	4-氨基-3-[6-(4-乙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	421.5
1156	4-氨基-5-氟-3-[6-(4-异丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	435.5

[0514] 许多上述实施例 (1-1156) 对 Flt-1、KDR、PDGF、c-KIT、FLT-3、VEGFR1、VEGFR2、c-Met、CSF-1、FGFR3 和 / 或 bFGFR 的 IC_{50} 值小于 $10 \mu M$ 。此外,许多上述实施例对 PDGFR 的 IC_{50} 值小于 $10 \mu M$ 。

[0515] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮抗各种 RTK 的体外活性

[0516] 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物,如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮及其互变异构体和盐,是各种激酶 (如 VEGFR2 (KDR、Flk-1)、FGFR1 和 PDGFR β) 的强抑制剂, IC_{50} 范围为 10-27nM。见美国专利 6,605,617 和美国专利申请 10/644,055 与 10/706,328 (各自以其全文的内容纳入本文作参考,目的是为了说明本文),其中列出了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮显示对之具有活性且可用于试验过程的各种酪氨酸、丝氨酸 / 苏氨酸激酶。这些 RTK 对启动和维持新血管生长和肿瘤增殖很重要。针对 III-IV 型 RTK 以及其它类型的 RTK 亚型的系统性剖析显示了对 CSF-R1/c-fms、c-kit、flt3 和 FGFR3 的强抑制作用。FGFR3 异常表达和在某些病例中在多发性骨髓瘤患者一个亚型中的组成性激活是 t(4;14) 易位的结果 (约 15-20%)。

[0517] 研究了 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物,如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮对含有 t(4;14) 易位的多发性骨髓瘤细胞系有关增殖、细胞周期、凋亡和 FGFR3 与 ERK (受胞外调节的激酶) 磷酸化的作用。多发性骨髓瘤的骨损失严重,主要是由大量产生 IL-6 和并发负责骨吸收反应的破骨细胞的激活所介导。M-CSF 有募集破骨前体细胞的作用并可促进它们的存活。阻断通过 CSF-1R 的信号传导对多发性骨髓瘤患者可提供额外益处。抑制 M-CSF 介导的鼠髓样细胞系 M-NFS-60 的增殖与抑制体外针对 c-fms/CSF-1R 的激酶活性相关。

[0518] 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物,如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮及其互变异构体和盐的作用是作为 III-V 型 RTK 的强抑制剂。在下表中提供了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮的 IC_{50} 值。

[0519] 表 9. 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮抗各种 RTK 的活性

[0520]

RTK	IC ₅₀ (μM)
FLT3	0.001
c-KIT	0.002
CSFR1/c-fms	0.036
FGFR1	0.008
FGFR3	0.009
VEGFR1/Flt1	0.01
VEGFR2/Flk1	0.013
VEGFR3/Flt4	0.008
PDGFR β	0.027
PDGFR α	0.21
EGFR1	2
c-MET	> 3
EphA2	4
TIE2	4
IGFR1	> 10
HER2	> 10

[0521] 在 ATP 浓度为所用酶的三倍或其 K_m (对于 K_m 已知的酶) 时,进行了制作上表所用的体外 RTK 试验。用钨标记的抗磷酸酪氨酸抗体 (PT66) 检测磷酸化的肽底物。然后用时间分辨荧光法检测钨。对于某些试验,在存在各种浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基] 喹啉-2(1H)-酮时,将 γ -P³³ATP 与酶一起孵育,定量检测磷酸化肽底物的放射性,用于计算 IC₅₀。

[0522] 图 1 显示,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基] 喹啉-2(1H)-酮抑制了多发性骨髓瘤细胞系的增殖。将多发性骨髓瘤细胞系 KMS11、OPM-2 和 H929 与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基] 喹啉-2(1H)-酮的连续稀释液一起孵育。72 小时后用 CellTiter-Glo™ 试验 (Promega) 测定剩余的活细胞数。KMS11 和 OPM-2 在其 FGFR3 受体中含有活化突变,而 H929 表达 WT FGFR3。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基] 喹啉-2(1H)-酮抑制了

FGFR3 受体激酶 ($IC_{50} = 9\text{nM}$, 表 9), 阻断了具有活化 FGFR3 突变的两种细胞系的增殖: 对 KMS11 (Y373C) 和 OPM-2 (K650E) 细胞的 EC_{50} 分别为 60nM 和 87nM (见图 1)。H929 细胞表达 WT FGFR3 和突变体 N-ras (13G > D), 此细胞增殖受到 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的抑制, 但较弱 ($EC_{50} = 2.6\text{ }\mu\text{M}$, 在血清减少的生长培养基中 $EC_{50} = 0.6\text{ }\mu\text{M}$)。

[0523] 在 KMS11 细胞中 $0.5\text{ }\mu\text{M}$ 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制了 FGFR3 酪氨酸磷酸化 (见图 2)。使 KMS11 细胞在含 1% FBS 的生长培养基中饥饿 2 小时。然后将细胞在无 FBS 的生长培养基中与不同浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 2 小时, 洗涤、裂解、用 FGFR3 Ab (sc123 Santa Cruz Biotech) 作免疫沉淀。裂解产物用免疫印迹法进行分析, 并用抗磷酸酪氨酸抗体 4G10 (Upstate Biotech) 探针检测进行分析。下方的图显示洗提免疫印迹后用 FGFR3 Ab 再探测的总 FGFR3 (见图 2)。

[0524] 发现在 KMS11 细胞中, $0.5\text{ }\mu\text{M}$ 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮可抑制 ERK 的磷酸化。使 KMS11 细胞在含 1% FBS 的生长培养基中饥饿 2 小时。然后将细胞在无 FBS 的生长培养基中与不同浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 2 小时, 洗涤、裂解、用免疫印迹法和抗磷酸-ERK 抗体 (Cell Signaling) 作探针检测进行分析。图 3A 下方的图显示作为加载对照 (loading control) 的亲环素蛋白 (Upstate Biotech) 的结果。在 OPM-2 细胞中 $0.1\text{ }\mu\text{M}$ 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮也抑制了 ERK 的磷酸化。将 OPM-2 细胞在含 1% FBS 的生长培养基中与不同浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 1 小时, 洗涤、裂解、用免疫印迹法分析并用抗磷酸化 ERK 的抗体 (Cell Signaling) 作探针检测。图 3B 下方的图显示作为加载对照的 14-3-3 蛋白 (Santa Cruz Biotech) 的结果。MAPK 通路中的 ERK 是下游 FGFR3 信号传导组分, $0.5\text{ }\mu\text{M}$ 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制了 OPM-2 和 KMS11 二种细胞中的 ERK 磷酸化 (见图 3A 和 3B)。相反, 高达 $5\text{ }\mu\text{M}$ 的该化合物对 H929 细胞中的磷酸化 ERK 水平无影响。使 H929 细胞在无 FBS 的生长培养基中饥饿 2 天。然后将细胞在无 FBS 的生长培养基中与不同浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 1 小时, 洗涤后用 50ng/ml aFGF 和 $10\text{ }\mu\text{g/ml}$ 肝素刺激 5 分钟, 裂解、用免疫印迹法分析并用抗磷酸化 ERK 的抗体 (Cell Signaling) 作探针检测。在血清饥饿 2 天后响应于 aFGF 刺激的磷酸化 ERK 只有很小的变化, 表明由于 Ras 突变此通路被组成性激活 (见图 3C)。

[0525] 将 KMS11 细胞与不同浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 96 小时。洗涤孵育后的 KMS11 细胞, 用膜联蛋白 VPE 和 7AAD 按 Nexin 试验方案 (Guava Technologies) 染色。在 Guava PCA™ 仪器上运作样品, 用 Guava Nexin™ 软件分析各类细胞的百分比。将 OPM-2 细胞与不同浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 72 小时。洗涤孵育后的 OPM-2 细胞, 用膜联蛋白 VPE 和 7AAD 按 Nexin 试验方案 (Guava Technologies) 染色。在 Guava PCR™ 仪器操作样品, 用 Guava Nexin™ 软件分析各类细胞的

百分比。将 OPM-2 细胞与不同浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 72 小时。洗涤孵育后的 OPM-2 细胞,用膜联蛋白 VPE 和 7AAD 按 Nexin 试验方案 (Guava Technologies) 染色。在 Guava PCA™ 仪器上运作样品,用 Guava Nexin™ 软件分析各类细胞的百分比。上述实验的结果显示,用膜联蛋白 VPE 染色测定时,起始浓度分别为 0.1 μ M 和 0.5 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 KMS11 和 OPM-2 细胞的凋亡的诱导 (图 4 和 6)。

[0526] 细胞周期分析观察到 0.1 μ M 或更高浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮显著提高了 G1 期细胞亚群数量,证实了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮在 KMS11 和 OPM-2 细胞中诱导凋亡的实验数据 (图 5)。将 KMS11 细胞与 0.001 μ M、0.01 μ M、0.1 μ M 和 1 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 72 小时。然后固定细胞并用碘化丙锭染色,并随后用 FACS 分析样品 (见图 5)。这些结果显示,该化合物对细胞周期作用甚微,但在 0.1 μ M 时可诱导 KMS11 细胞凋亡。还将 OPM-2 细胞与 0.001 μ M、0.01 μ M、0.1 μ M 和 1 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 72 小时。同样固定细胞并用碘化丙锭染色,然后用 FACS 分析样品 (见图 7)。这些结果显示,该化合物对细胞周期作用甚微,但在 0.5 μ M 时可诱导 OPM-2 细胞凋亡。该化合物对细胞周期的其它作用很小,如无明显 G1 期停滞作用。在起始为 0.5 μ M 时,OPM-2 细胞中 G1 期细胞亚群的增加不及 KMS11 细胞明显 (图 7)。

[0527] 将 H929 细胞与 0.01 μ M、0.1 μ M、0.5 μ M 和 1 μ M 浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 72 小时。然后固定细胞并用碘化丙锭染色,并随后用 FACS 分析样品 (见图 8)。浓度高达 1 μ M 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 H929 细胞的细胞周期无作用,这就证实了表达 FGFR3 的 N-ras 突变细胞系对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的敏感性不如 KMS11 和 OPM-2 细胞。

[0528] 破骨性骨损失是多发性骨髓瘤的主要并发症之一。参与骨吸收的主要细胞因子是 IL1 β 和 IL6。此外,在患者中检测到 M-CSF 血清浓度升高。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制 CSF-1R (M-CSF 的唯一已知受体) 活性的 IC₅₀ 为 36nM (见表 9)。以 220nM 的 EC₅₀ 抑制了 M-CSF 介导的小鼠髓母细胞系 M-NFS-60 的增殖 (图 9)。在含 10ng/ml M-CSF 和无 GM-CSF 的试验培养基中,将鼠 M-NFS-60 细胞与连续稀释的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮一起孵育。对照孔细胞只用试验培养基培养。培养 72 小时后,用 CellTiter Glo™ 试验 (Promega) 测定所余的活细胞数。用非线性回归确定 EC₅₀ 值 (图 9)。

[0529] 在含有活化 FGFR3 突变的多发性骨髓瘤细胞系中,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮具有显著的抗增殖活性,并抑制了 FGFR3 受体的磷酸化和 ERK 磷酸化。因此,本发明提供了一种在含有活化 FGFR3 突变的多发性骨髓瘤细胞系中抑制 FGFR3 受体磷酸化和 ERK 磷酸化的方法,该方法包括给予罹患

含活化 FGFR3 突变的多发性骨髓瘤对象有效量的 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体, 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐, 或它们的组合; 或一种药物制剂, 其含有 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体, 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐, 或它们的组合; 在给予上述化合物或药物制剂后可抑制 FGFR3 受体磷酸化和 / 或 ERK 磷酸化。某些实施方式中, 该 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。在某些实施方式中, 所述对象是哺乳动物如鼠类或灵长类动物。在某些这类实施方式中, 所述对象是小鼠, 而在其它实施方式中, 所述对象是人。本发明还提供 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体, 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐在制备抑制 FGFR3 受体磷酸化和 / 或 ERK 磷酸化的药物中的应用。在某些这类实施方式中, 所述 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。

[0530] 在 FGFR3 突变细胞系中, 浓度 $< 0.5 \mu\text{M}$ 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮可引起凋亡, 但对细胞周期作用甚微。因此, 本发明提供了一种诱导 FGFR3 突变细胞系凋亡的方法, 在某些实施方式中, 这样做不会伴有对细胞周期的很大影响。该方法包括给予罹患含活化 FGFR3 突变的多发性骨髓瘤对象有效量的 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体, 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐, 或它们的组合; 或给予一种药物制剂, 其含有 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体, 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐, 或它们的组合, 其中给药后可诱导 FGFR3 突变细胞系凋亡。在某些实施方式中, 所述 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。在某些实施方式中, 所述对象是哺乳动物如鼠类或灵长类动物。在某些这类实施方式中, 所述对象是小鼠, 而在其它实施方式中, 对象是人。本发明还提供 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体, 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐、或它们的组合物在制备能诱导 FGFR3 突变细胞系凋亡的药物中的应用, 这种应用在某些实施方式中, 在指定时间孵育后, 不会伴有对细胞周期的很大影响。在某些这类实施方式中, 所述 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。

[0531] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制 M-CSF 介导的小鼠髓样细胞系 M-NFS-60 的增殖与其体外抑制 CSF-1R 的激酶活性相关。观察到 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 t(4;14) 多发性骨髓瘤细胞系, 特别是含有活化 FGFR3 的细胞系具有强活性。此外, 该化合物及其盐与互变异构体可由此用于保护多发性骨髓瘤患者避免破骨性骨损失和病损。因此, 在某些实施方式中, 本发明提供了一种抑制 M-CSF 介导的髓样细胞系的增殖和抑制 CSF-1R 活性的方法。该方法包括给予带有髓样细胞系的对象有效量的 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体, 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐, 或它们的组合, 或给予一种药物制剂, 其含有 4

位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体,4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐,或它们的组合,其中抑制了 M-CSF 介导的髓样细胞系增殖和 / 或 CSF-1R 的活性。在某些实施方式中,所述 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。本发明还提供 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体,4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐或它们的组合,在制备抑制 M-CSF 介导的髓样细胞系增殖和 / 或 CSF-1R 活性的药物中的应用。在某些这类实施方式中,所述 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。本发明还提供了一种减少罹患多发性骨髓瘤对象破骨性骨损失或病损的方法,该方法包括给予罹患多发性骨髓瘤的对象有效量的 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体,4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐,或它们的组合;给予一种药物制剂,其含有 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体,4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐,或它们的组合,其中给药后可在所述对象中观察到破骨损失或病损的减少。在某些实施方式中,所述 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。在某些实施方式中,所述对象是哺乳动物如鼠类或灵长类动物。在某些这类实施方式中,所述对象是小鼠,而在其它实施方式中,所述对象是人。本发明还提供了 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物、其互变异构体,4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物的盐、其互变异构体的盐或它们的组合,在制备减少罹患多发性骨髓瘤对象中破骨损失或病损的药物中的应用。在某些这类实施方式中,所述 4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。

[0532] 治疗多发性骨髓瘤

[0533] T(4 : 14) 易位独特地发生在多发性骨髓瘤 (MM) 患者的一个亚型 (20%) 中,导致受体酪氨酸激酶 (RTK)、成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 的异位表达。抑制 MM 细胞中 FGFR3 的活化可导致凋亡,证实 FGFR3 可作为 t(4 ;14)MM 的治疗靶标,并鼓励了对用来治疗预后差的那些患者的 FGFR3 抑制剂的临床开发。4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物,如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮,可作为 FGFR3 的抑制剂。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮在体外激酶试验中以 5nM 的 IC_{50} 强烈抑制 FGFR3,并选择性抑制表达野生型 (WT) 或活化突变 FGFR3 的 B9 细胞和人多发性骨髓瘤细胞系的生长。在反应性细胞系中,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮诱导了细胞生长抑制和细胞毒性作用。重要的是,加入白介素-6 (IL-6)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 或在基质上共培养不能赋予对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的抗性。在 t(4 ;14) 患者的原代骨髓瘤细胞中,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制了下游 ERK1/2 的磷酸化,并伴有细胞毒反应。最后,4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物,如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的治疗效果在 FGFR3MM 异种移植小鼠模型中得到证明。4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合

物,如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮是表达 WT 或突变型 FGFR3 的 FGFR3 转化的造血细胞系和人多发性骨髓瘤细胞系的强抑制剂。此外,这些化合物是 FGFR3 介导的 MM 小鼠模型的强抑制剂,并对 t(4;14) 患者的原代骨髓瘤细胞有细胞毒性。综上所述,这些数据表明:4 位氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物,如 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮在治疗与 FGFR3 表达相关的 MM 中具有明显的潜能。

[0534] 方法

[0535] 化合物和生物试剂

[0536] 将 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮以 20mM 的贮存浓度溶于 DMSO 中。在 5mM 柠檬酸盐缓冲液中配制用于动物实验的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮。酸性 FGF(aFGF) 和肝素分别购自 R&D Systems(Minneapolis,MN) 和 Sigma(Ontario,Canada)。FGFR3 抗体(C15,H100 和 B9) 购自 Santa Cruz Biotechnology(Santa Cruz,CA),和 AG 10 购自 Upstate Biotechnology(Lake Placid,NY)。

[0537] 体外激酶测定

[0538] 用时间分辨荧光法(TRF)或放射性方法测定 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对各酶将磷酸转移给其底物的抑制,从而得到 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制 RTK 的 IC_{50} 值。简言之,表达或购买作为重组蛋白的各种 RTK 结构域,并在存在底物和该酶 K_m 2-3 倍浓度的 ATP 条件下,与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的连续稀释液一起孵育。用非线性回归计算出 IC_{50} ,并代表了至少二次实验的平均值。

[0539] FGFR3 表达载体和 B9 细胞转染子

[0540] 表达 WT FGFR3(B9-WT)、FGFR3-K650E(B9-K650E)的 B9 细胞和空逆转录病毒(B9-MINV)的 B9 细胞已如上所述。Plowright, E. E. 等, Blood. 2000 ;95 :992-998。将含 F384L、Y373C 或 J807C 的全长 FGFR3cDNA (Marta Chesi 赠送, Weill Medical College of Cornell, New York, NY) 克隆到含有绿色荧光蛋白盒(GFP cassette)的基于 MSCV 的逆转录病毒载体中。用获自上述 KMS18 的相同片段替代氨基酸 290 和 413 之间的 PmlI-BglIII 片段,从而由 FGFR3-WT 产生携带 G384D 突变的构建物。Ronchetti, D 等, Oncogene. 2001 ;20 : 3553-3562。将构建的逆转录病毒载体转染入 GP-E 亲嗜性包装细胞中。利用得到的逆转录病毒将 FGFR3 导入 IL-6 依赖性鼠骨髓瘤细胞系 B9 中。再进行有限细胞稀释产生单个细胞克隆。深低温保藏各构建物的高表达克隆(B9-F384L、B9-Y373C、B9-G384D 和 B9-J807C)。

[0541] 细胞系和组织培养

[0542] 将所有的人 MM 细胞系和 B9 细胞维持在 Iscove 改良的 Dulbecco 培养基(IMDM)中,其中添加有 5% FCS、100 μ g/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素(Gibco, Invitrogen Canada, Ontario)及 1% IL-6 条件培养液((只对 B9 细胞)。BM 基质细胞(BMSC)来源于获自 MM 患者的 BM 标本。如前所述,用 Ficoll-Hipaque 密度沉降法分离单核细胞,用于建立长期培养物。Hideshima, T 等, Blood. 2000 ;96 :2943-2950。为了测定细胞活力,接种 96 孔板后用 20Gy 照射 BMSC。

[0543] 活力测定

[0544] 用 3-(4,5 二甲基噻唑)-2,5-二苯基四唑 (MTT) 染色吸收法评估细胞活力。将细胞接种在 96 孔板中,在含 5% FCS 的 IDMD 中接种细胞,密度为每孔 5,000 个 (B9 细胞) 或 20,000 个 (MM 细胞系)。将细胞与指示浓度的 1% IL-6 或 30ng/ml aFGF 和 100 μ g/ml 肝素及递增浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮一起孵育。在各种浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮中加入用培养基稀释的 10 μ l 等份药物或 DMSO。对于药物联用研究,将细胞与 0.5 μ M 的地塞米松或 100nM 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮一起孵育,或以所示的二者浓度同时孵育。为了评价 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对粘附于 BMSC 的 MM 细胞的生长影响,在存在或不存在 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的 BMSC 包被的 96 孔板中培养 10,000 个 KMS11 细胞。将细胞板于 37°C、5% CO₂ 培养 48-96 小时。按厂商 (Boehringer Mannheim Mannheim, Germany) 说明书进行 MTT 试验。为评估巨噬细胞-集落刺激因子 (M-CSF) 介导的生长,将每孔 5000 个 M-NFS-60 细胞与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的连续稀释液一起培养,培养基中含有 10ng/ml 的 M-CSF 但没有粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)。72 小时后,用 Cell Titer Glo™ 试验 (Promega, Madison, WI) 检测细胞活力。用非线性回归确定 EC₅₀ 值。各实验条件重复三次。

[0545] 胞内磷酸化蛋白染色

[0546] 用如前所述的流式细胞术检测 ERK1/2 的磷酸化。Chow, S 等, Cytometry. 2001 ; 46 :72-78 和 Irish, JM 等, Cell. 2004 ;118 :217-228。简言之,将细胞血清饥饿过夜,然后在 37°C 用 30ng/ml aFGF 和 10 μ g/ml 肝素刺激 10 分钟。直接在培养基中加入 10% 福尔马林以达到 2% 终浓度立即固定细胞。将细胞在固定液中于 37°C 孵育 10 分钟,然后置冰上 2 分钟。加入冰冷的甲醇 (终浓度 90%) 并在冰上孵育 30 分钟以使细胞通透。用抗 ERK1/2 抗体 (Cell Signaling Technology, Beverly, MA) 染色细胞 15 分钟,再如所示用 FITC 偶联的山羊抗兔和抗 CD138-PE 抗体 (PharMinogen, San Diego, CA) 染色。能表达高水平 CD138 的细胞鉴定为恶性细胞。在 FACS Caliber 流式细胞仪 (BDBiosciences, San Jose, CA) 上进行流式细胞术,用 Collquest 软件 (Becton Dickison) 分析。

[0547] 凋亡分析

[0548] 为研究凋亡,将细胞以 2X10⁵ 个 /ml 的初始密度接种在含 DMSO、100nM 或 500nM 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的培养基中,培养至 6 天。每三天更新一次培养基和药物并将细胞密度调整为 2X10⁵ 个 /ml。用膜联蛋白 V 染色 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) 测定凋亡并用流式细胞术分析。

[0549] 原发性患者样品

[0550] 对通过荧光原位杂交 (FISH) 测定带有 t(4 ;14) 易位的患者进行本研究。用如上所述的流式细胞术证实了 FGFR3 表达。Chesi. M 等, Blood. 2001 ;97 :729-736。简言之,裂解红细胞,将 BM 单核细胞与兔抗 FGFR3 (H100) 或兔免疫前血清在冰上孵育 30 分钟。用

FITC-偶联的山羊抗兔 IgG 和小鼠抗 -CD138-PE 对细胞进行染色,来鉴定 MM 细胞。然后,用流式细胞术分析样品。

[0551] 进一步分析了所有 t(4;14) 阳性样品是否存在 FGFR3 或 Ras 突变。设计了 4 对引物来扩增含 FGFR3 密码子区域的胞外结构域 (EC)、跨膜 (TM) 结构域、酪氨酸激酶 (TK) 结构域和终止密码子 (SC),它们均是活化突变的已知热点。设计了二对引物来扩增 N-ras 和 K-ras 的密码子 12、13 和 61 区域。Chesi. M 等, Blood. 2001 ;97 :729-736。在提取自 CD138 纯化的骨髓瘤细胞基因组 DNA 上进行第一轮 PCR 反应,用扩增子进行 DHPLC 分析。用 PCR 产物的序列分析证实了上述结果。

[0552] 对于细胞死亡分析,用 Ficoll-Hipaque 梯度沉降法分离单核细胞,以 5×10^5 个细胞 /ml 的细胞密度接种在含 20% FCS 和 30ng/ml aFGF 及 $10 \mu\text{g/ml}$ 肝素的 IDMD 中。在存在 DMSO 或 500nM 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮时培养细胞至 12 天。每三天更新一次培养基、aFGF/肝素和药物。3、7 和 12 天后,用抗 -CD38-PE、抗 -CD45-CyChrome (PharMinogen) 和 FITC 偶联的膜联蛋白 V 如上所述对细胞进行三重染色。LeBlanc, R 等, Cancer Res. ,2002 ;62 :4996-5000。对照包括未染色的细胞、同型对照染色细胞和单一染色细胞。将表达高水平 CD38 和不表达或表达低水平 CD45 的细胞 ($\text{CD38}^{++}/\text{CD45}^{-}$) 定义为恶性细胞浆细胞 (malignant cell plasma cell)。使用 Cellquest 软件的 FACScan 分析法分析样品。在 IRB 批准方案同意下获得了 BM 抽出物。

[0553] 异种移植小鼠模型

[0554] 如前所述制备异种移植小鼠模型。Mohammadi, M 等, I Embo J. 1998 ;17 :5896-5940。简言之,给获自 Frederick 癌症研究开发中心 (Frederick, MD) 的 6-8 周龄雌性 BNX 小鼠右腹皮下接种 150 微升含 3×10^7 个 KMS11 细胞和 150 微升基质胶基底膜基质 (Becton Dickinson, Bedford, MA)。当肿瘤体积达到约 200mm^3 时开始治疗,此时使小鼠随机接受 10、30 或 60mg/kg 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮或 5mM 柠檬酸盐缓冲液。每天以管饲法进行给药并持续 21 天。每个治疗组包括 8-10 只小鼠。每周两次用卡尺测定并采用以下公式估计肿瘤体积: $4 \pi /3 \times (\text{宽}/2)^2 \times (\text{长}/2)$ 。用单向方差分析比较载体与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮治疗组间的差异。

[0555] 免疫沉淀和免疫印迹试验

[0556] 如前所述进行免疫沉淀和免疫印迹试验。LeBlanc, R 等, Cancer Res. 2002 ;62 :4996-5000。简言之,将从处死的小鼠中取出的肿瘤立即在冰上均浆化并用去污剂缓冲液裂解。将澄清的细胞提取液 (1mg/样品) 与 C15 FGFR3 抗体孵育 6 小时,然后加入蛋白 A/G 琼脂糖 (Santa Cruz) 再孵育 2 小时。用抗磷酸酪氨酸抗体 4G10 评估磷酸化的 FGFR3,或用抗 -FGFR3 (B9) 测定总 FGFR3 来进行免疫印迹试验。

[0557] 组织病理学和免疫组织化学分析

[0558] 将组织样品用 10% 福尔马林固定、石蜡包埋,从中切取 5 微米厚的组织切片,并用苏木精伊红染色。用 TechMate500™ BioTek 自动免疫染色仪 (Ventana Medical Systems, Inc., Yucson, AZ) 和如上所述的能识别 FGFR3 的抗体 (C15)、识别 Ki-67 的抗体 (Zymed, San Francisco, CA) 和裂解的半胱天冬酶 3 (Signaling Cell Technology) 对石蜡组织切片作

间接免疫过氧化物酶染色,进行免疫组织化学(IHC)研究。

[0559] 多发性骨髓瘤研究结果

[0560] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的选择性激酶抑制作用

[0561] 用广泛的激酶测定了4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制外源性底物磷酸化的能力。表9报告了导致受体酪氨酸激酶活性降低50%的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的浓度(IC₅₀)。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮能抑制许多III型激酶,包括:FLT3、c-Kit、CSF-R1和PDGFR α/β ,体外激酶试验评估的IC₅₀值为0.001-0.21mM。此外,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮能强烈抑制IV型(FGFR1和3)与V型(VEGFR1-4)RTK,IC₅₀值为0.008-0.013mM。对InsR、FGFR、c-MET、EphA2、TIE2、IGFR1和HER2进行了类似的激酶试验时,只在10倍以上的更高浓度时才观察到明显抑制。这些研究证明,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮是III、IV和V型RTK的选择性但多靶标抑制剂,对FGFR具有特别强的抑制。

[0562] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对WT和突变FGFR3转化细胞生长的抑制

[0563] 还测定了4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制在MM患者中鉴定到的组成性激活FGFR3突变体(Y373C、G384D、K650E、J807C)的能力。Chesi, M等, Blood. 2001 ;97 :729-736和Ely, S. A等, Cancer. 2000 ;89 :445-452。这些cDNA的稳定表达赋予了B9细胞的IL-6非依赖性生长,证明这些突变体保持了生物学活性,并提供了检测针对各种类型FGFR3突变体的潜在FGFR3抑制剂的平台。为了测定4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对FGFR3介导的细胞生长作用,将表达FGFR3-WT、FGFR3-F384L(一种非转化多态型)和FGFR3活化突变体培养在递增浓度的抑制剂中暴露48小时,然后用MTT试验检测活力(图10)。如预期的那样,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮强烈抑制了表达WT和F384L-FGFR3的B9细胞的FGF刺激的生长,IC₅₀值为25nM。此外,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制了表达各种活化FGFR3突变体的B9细胞的增殖。令人感兴趣的是,很少观察到不同FGFR3突变体对4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮敏感性有何差异,各种不同突变体的IC₅₀值范围都在70-90nM。利用只含有载体的IL-6依赖性B9细胞11(B9-MINV)来检测非特异性毒性。B9-MINV细胞能抵抗浓度高达1 μ M的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的抑制活性。这些数据进一步证实了体外激酶数据所证明的4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对FGFR3的抑制,并表明在药物有效浓度范围内未观察到非特异性细胞毒作用。这些结果还表明4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对MM中所述的各种FGFR3活化突变有强(抑制)活性。

[0564] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹

啉-2(1H)-酮对表达 FGFR3 的骨髓瘤细胞有细胞毒性

[0565] 为了评估 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮作为 MM 治疗制剂的潜力,还研究了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对人骨髓瘤细胞系生长与存活的作用。将 FGFR3 阳性细胞系 (KMS11、KMS18、OPM-2、H929) 和 FGFR3 阴性细胞系 (U266 和 8226) 培养在递增浓度的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮中,监测细胞活力 (表 10)。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制了 KMS11 (FGFR3-Y373C) 和 OPM-2 (FGFR3-K650E) 及 KMS18 (FGFR3-G384D) 细胞的增殖, IC₅₀ 值分别为 90nM (KMS11 和 OPM2) 与 550nM。FGFR3 阴性细胞系和 H929 (FGFR3-WT, 一种包含 N-Ras 下游活化突变的细胞系) (Chesi, M 等, Blood. 2001 ;97 :729-736) 具有抗性,需要高于 5 倍的浓度才能抑制细胞生长。如流式细胞术所测定,细胞生长的抑制伴有下游 ERK1/2 磷酸化消失。对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮敏感的细胞系 (KMS11、KMS18、OPM2) 在存在有效剂量 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮时,都显示丧失了 ERK1/2 磷酸化。相反, H929 细胞对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮只显示微小的细胞生长抑制反应,证明 MAP 激酶活性基础水平高是由于组成性 Ras 激活并显示 ERK1/2 磷酸化无改变,这表明 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮作用于 Ras 的上游。

[0566] 表 10. 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对人骨髓瘤细胞系的 IC₅₀ 值 (nM)

[0567]

细胞系	T (4 ;14)	FGFR3 基因型	IC ₅₀ (nM)
KMS11	+	Y373C	90
KMS18	+	G384D	550
OPM2	+	K650E	90
H929	+	WT	> 2500
8226	-	N/D	> 2500
U266	-	N/D	> 2500

[0568] 表中列出了 MM 细胞系和有 (+) 或无 (-) t (4 ;14) 转位和 FGFR3 突变体。WT 表示野生型基因型, N/D 表示未检测。测定了用 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮孵育 72 小时后,与 DMSO 对照相比,能抑制 50% 活力 (IC₅₀) 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮浓度 (MTT 试验或 Cell Titer Glo)。

[0569] 在具有反应性的表达 FGFR3 的细胞系中, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌

噻-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮也诱导了凋亡。用 500nM 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮处理 KMS11、OPM2 和 KMS18 细胞 96 小时,导致与 DMSO 对照相比,膜联蛋白 V 结合细胞的百分率显著增加(图 11)。在某些骨髓瘤细胞系中观察到的凋亡延迟诱导与先前用更具选择性的 FGFR3 抑制剂 PD173074 所报告的相似。Trude, S 等, Blood, 2004 ;103 :3521-3528. 对 FGFR3 阴性细胞(U266, 未显示)的处理对膜联蛋白 V 结合无作用,提示可能受到 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮强烈抑制的 III 和 V 型 RTK 不表达,或不是这些骨髓瘤细胞存活所必需。

[0570] 评估了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对原代人骨髓瘤细胞的细胞毒潜在作用。从事先经 FISH 鉴定为 t(4;14) 阳性或阴性的患者获得新鲜分离的 BM 单核细胞。Chang, H 等, Br J Haematol. 2004 ;125 :64-68. 用流式细胞术验证有无 FGFR3 表达(图 12A)。5 个 t(4;14) 阳性样品中除一个以外均在 CD138 骨髓瘤细胞上显示出高水平 FGFR3 表达(表 10)。此外,用 DHPLC 筛检这些样品中的 FGFR3 突变和下游的 N 和 K-Ras 突变。通过序列分析证实结果。未鉴定到突变。用 FGF 刺激培养的原代骨髓瘤细胞导致 CD138 阳性骨髓瘤细胞中 ERK1/2 磷酸化上调,表明 FGFR3 在这些细胞中具有活性(图 12B)。500nM 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮完全抑制了所有样品中的 ERK1/2 磷酸化。此外,将单核细胞与 500nM 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮或 DMSO 载体一起孵育,用膜联蛋白 V 染色检测凋亡。与载体对照相比,5 个 t(4;14) 骨髓瘤样品中有 4 个显示了对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的细胞毒反应,而对其它骨髓瘤样品均无作用(图 12C 和 12D, 以及表 11)。令人感兴趣的是,显示低水平 FGFR3 表达的 t(4;14) 阳性样品对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮具有抗性,提示只有高水平 WT FGFR3 表达才能赋予依赖性。在肠胃道肿瘤中的 c-KIT 研究(Rubin, B. P. 等, Cancer Res. 2001 ;61 :8118-9121) 和 AML 中的 FLT3 研究(Armstrong, S. A. 等, Cancer Res. 2003 ;3 :173-183) 提供了对此假说的支持,在这些研究中 WT 受体的高水平表达及受体突变导致组成性激活和对抑制剂敏感。此外,乳腺癌对 Herceptin 敏感与 HER2/neu 表达水平相关。Vogel, C. L. 等, J Clin Oncol. 2002 ;20 :719-726. 或者,这些患者的 MM 细胞可能绕过对 FGFR3 信号传导的依赖而通过其它途径活化。

[0571] 表 11. 原代 MM 细胞上 FGFR3 的表达与对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮(化合物)的敏感性相关性概要

[0572]

患者	FGFR3 (流式细胞术)	FGFR3 基因型	N&K-Ras 基因型	用 DMSO 的 膜联蛋白 V%	用化合物(500 nM)的 膜联蛋白 V%	膜联蛋白 V 增加%
1	N/D	WT	WT	9.0	21.8	20.9
2	+	WT	WT	10.4	8.6	-1.8
3	++	WT	WT	9.8	42.1	32.3
4	++	WT	WT	6.8	25.7	18.9
5	+++	WT	WT	10.1	24.5	14.4
6	-	N/D	N/D	8.8	10.2	1.4
7	-	N/D	N/D	15.3	16.0	0.7
8	-	N/D	N/D	20.9	20.7	-0.2
9	-	N/D	N/D	12.8	13.4	0.6
10	-	N/D	N/D	15.0	17.1	2.1

[0573] 用流式细胞术分析 CD138 原代 MM 细胞上的 FGFR3 表达, 荧光表示如下: +, 弱; ++, 中等; +++, 强; -, 无。在 CD138 选择性细胞中筛选选出含 FGFR3 和 N 及 K-Ras 突变体。WT 表示野生型, N/D 表示未检测。

[0574] IL-6、IGF-1 和基质对 MM 细胞与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮反应性的影响

[0575] 鉴于 IL-6 (Klein, B 等, Blood. 1995 ;85 :863-872 ; 和 Anderson, KC 等, Semin Hematol. 1999 ;36 :14-20) 和更近的 IGF-1 (Ogawa, M 等, Cancer Res. 2000 ;60 :4264-4269 和 Mitsiades, C. S 等, Cancer Cell. 2004 ;5 :221-230) 在肿瘤细胞增殖、存活和在 MM 中的药物抗性中的已知作用, 进行了确定外源性 IL-6 和 IGF-1 能否克服由 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮产生的生长抑制作用的试验。当 KMS11 细胞在 50ng/ml IL-6 或 50ng/ml IGF-1 的存在下生长时, 仍能观察到 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的抑制作用 (图 13A), 这点可与在 aFGF 存在下的细胞相比拟。这些研究强调了 FGFR3 功能在这些细胞的生长因子受体谱系中起着关键作用。

[0576] 因为已显示 BM 的微环境赋予了 MM 细胞中的药物抗性 (Dalton, WS 等, Semin Hematol. 2004 ;41 :1-5 ; 和 Hideshima, T 等, Semin Oncol. , 2001 ;28 :607-612), 在 BM 内环境中研究了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 MM 细胞生长的作用。用 MTT 试验测定 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 BMSC 的直接毒性, 经 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮处理的细胞与 DMSO 对照相比, 没有观察到细胞活力的显著差异。然后在有或无 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮时将 KMS11 细胞与或不与 BMSC 一起培养。BMSC 的确赋予了中等程度的抗性, 用 500nM 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮处理并在基质上培养的细胞生长抑制率为 44.6%, 与之相比, 无 BMSC 的细胞生长抑制率为 71.6%。然而, 尽管存在基质, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮仍显著抑制了细胞生长。

[0577] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹

啉-2(1H)-酮对地塞米松在多发性骨髓瘤中细胞毒性的增强作用

[0578] 与撤出 IL-6 后的亲代 B9 细胞中所观察到的相比,FGFR3 表达导致 STAT3 磷酸化增加和更高水平的 Bcl-x_L 表达。Plowright, E. E 等, Blood. 2000 ;95 :992-998 和 Polltt, J. B 等, Blood. 2002 ;100 :3819-3821。这些发现与抑制地塞米松诱导的凋亡(此现象可用 Bcl-x_L 反义寡核苷酸逆转)有关。因此,处理表达 FGFR3 的 MM 细胞可克服对地塞米松的抗性。如表 12 所示,KMS11 细胞对地塞米松相对耐药,然而当联用 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮时,观察到协同性抑制作用。这些资料表明,联用地塞米松与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮可作为一种治疗策略。

[0579] 表 12. 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮(化合物)和/或地塞米松对 KMS11 细胞活力的影响。

[0580]

处理(浓度)	活力(占对照的%)±SD
DMSO	100%
地塞米松(0.5 μM)	87% ±4.74
化合物(100nM)	49% ±4.64
地塞米松(0.5 μM)加化合物(100nM)	10% ±6.48

[0581] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 M-CSF 介导的细胞生长的抑制

[0582] 破骨性骨损失是 MM 中的主要并发症之一。参与骨吸收的主要破骨细胞激活因子是 IL-1β、IL-6、RANK-L 和 M-CSF。Croucher, P. I 等, Br J Haematol., 1998 ;103 :902-910。在 BM 中表达 M-CSF 的 MM 细胞、成骨细胞和基质细胞,加上 RANK-L 都是破骨细胞形成所必需的。Quinn, J. M 等, Endocrinology. 1998 ;139 :4424-4427。已在 MM 患者中测到 MCSF 血清浓度的升高。Janowska-Wieczorek, A 等, Blood. 1991 ;77 :1796-1803。体外激酶试验表明,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 CSF-R1 (M-CSF 的唯一已知受体)有强活性, IC₅₀ 值为 36nM (表 9)。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮能抑制 M-NFS-60 (M-CSF 生长驱动的小鼠髓母细胞系)增殖, EC₅₀ 值为 220nM (图 14)。因此,看来除抑制 MM 细胞生长外,4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮具有潜在的抑制肿瘤相关的破骨的优点。

[0583] 在异种移植小鼠模型中进行的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮体内评价

[0584] 在皮下注射了 KMS11 细胞的 BNX 小鼠模型中检测了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的效果。Grad, J. M 等, Blood. 2001 ;805-913 和 Lentzsch, S 等, Leukemia. 2003 ;17 :41-44。在硼替佐米 (Bortezomib) 和 IMiDs 的 MM 临床前研究中已采用了类似的浆细胞瘤异种移植小鼠模型。给 36 只 BNK 小鼠每只腹

侧皮下注射 3×10^7 个 KMS11 细胞和基质胶。当肿瘤达到约 200 mm^3 时随机给予小鼠 ($n = 8-10$) 载体或 10mg/kg、30mg/kg 和 60mg/kg 的 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮, 经口管饲每天一次给药 21 天。与载体对照相比, 在所有三个 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮剂量组中均观察到显著 ($p < 0.001$) 的抗肿瘤作用, 最低有效剂量是 10mg/kg/d (图 15)。具体说, 与安慰剂治疗小鼠相比, 用 10mg/kg、30mg/kg 和 60mg/kg 治疗供给计算出的生长抑制率分别为 48%、78.5% 和 94%。给药最后一天, 最高剂量治疗组中 10 只小鼠中有 7 只达到和维持了部分缓解, 肿瘤体积比给药第一天相比有 $> 50\%$ 的消退。在任何治疗组中均未观察到作为显著毒性标志的体重减轻。

[0585] 为了证明所观察到的反应与 FGFR3 抑制有关, 在接受最后一剂 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮 4 小时后处死小鼠并收集肿瘤作体内 FGFR3 磷酸化抑制分析。免疫沉淀肿瘤细胞裂解液中的 FGFR3, 用免疫印迹测定表达水平和磷酸化水平。观察到 FGFR3 的抑制, 在给予 60mg/kg 剂量时 FGFR3 被完全抑制。FGFR3 磷酸化的抑制是剂量依赖性的, 且与抗肿瘤反应相关。

[0586] 与安慰剂对照相比, 对取自代表性动物的肿瘤的组织病理学检查进一步支持了对药物治疗小鼠中肿瘤缩小的解释。取自药物治疗小鼠的肿瘤出现了大面积的肿瘤坏死。对增殖性抗原 Ki-67 表达和裂解的半胱天冬酶 3 的免疫组化检查, 证明 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮抑制了细胞生长并诱导了细胞凋亡。这些发现提示, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮在体内能诱导细胞生长抑制和细胞毒反应, 导致表达 FGFR3 的肿瘤的消退。

[0587] 讨论

[0588] 对 MM 中反复性细胞遗传异常的鉴定和易位配对体的特征分析鉴定到了新的分子靶, 并提供了分子靶向性治疗这种普遍性致死疾病的可能性。Kuehl, W. M 等, *Nat Rev Cancer*. 2002 ;2 :175-187 ; 和 Chesi, M 等, *Nat Genet.*, 1997 ;16 :260-265。通过对 IgH-MMSET 杂交转录物存在的检测, 得出将近 20% 的新诊断 MM 病例包含 t(4 ;14) 易位 (Santra, M 等, *Blood*. 2003 ;101 :2374-2376), 据报告其存在通常与预后不良相关。Fonseca, R 等, *Blood*. 2003 ;101 :4569-4575 ; Keats, J. J 等, *Blood*. 2003 ;101 :1520-1529 ; Moreau, P 等, *Blood*. 2002 ;100 :1579-1583 和 Chang, H 等, *Br J Haematol.*, 2004 ;125 :64-68。这些病例中的约 70% 表达 FGFR3 (Keats, J. J 等, *Blood*. 2003 ;101 :1520-1529 和 Quinn J. M 等, *Endocrinology*. 1998 ;139 :4424-4427), 且 10% 的患者具有与疾病发展相关的 FGFR3 活化突变 (Intini, D 等, *Br J Haematol*. 2001 ;114 :362-364)。

[0589] 了解到涉及到癌症发生原因的遗传缺陷, 导致对许多癌症的靶向治疗。Druker, B. J 等, *N Engl J Med.*, 2001 ;344 :1031-1037 ; Demetri, G. D 等, *N Engl J Med.*, 2002 ;347 :472-480 ; Slamon, D. J 等, *N Eng J Med*. 2001 ;344 :783-792 和 Smith, BD 等, *Blood*. 2004 ;103 :3669-3676。最值得注意的是, ST1571 对 BCR-ABL 激酶活性的抑制在慢性髓性白血病 (CML) 中产生了主要的细胞遗传学消退。Druker, B. J 等, *N Engl J Med.*, 2001 ;344 :1031-1037。ST1571 在肠胃道基质瘤中对活化的 c-Kit 的抑制也对此化疗耐药性肿瘤有效。Demetri, G. D 等, *N Engl J Med.*, 2002 ;347 :472-480。此外, 赫赛汀, 一种靶向 HER2/

neu 的单克隆抗体导致了乳腺癌患者化疗反应的改善和存活时间延长。Slamon, D. J 等, *N Eng J Med.* 2001 ;344 :783-792。在急性髓性白血病 (AML) 中靶向 FLT3 的类似激酶抑制剂策略也在 II 期临床试验中显示了具有良好前景的结果。Smith, B. D 等, *Blood.* 2004 ;103 :3669-3676。在 t(4 ;14) 骨髓瘤中对 FGFR3 抑制的临床前研究也鉴定到此 RTK 可作为靶向治疗的合理候选靶标。FGFR3 的 2 种拮抗剂 :PD173074 和 SU5402 抑制了表达 FGFR3 突变体的 MM 细胞的生长并诱导此类细胞的凋亡。Trudel, S 等, *Blood.* 2004 ;103 :3521-3528 ; Paterson, J. L 等, *Br JHaematol.* 2004 ;124 :595-603 和 Grand, E. K 等, *Leukemia.* 2004 ;18 :962-966。这些研究共同支持了为这些患者进行的 FGFR3 抑制剂临床开发。不幸的是, PD173074 不是临床的候选化合物,而 SU5402 在体内似乎不可能达到抑制 FGFR3 所需的 IC₅₀ 值。

[0590] 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮是 FGFR3 和 III、IV 与 V 型 RTK (包括 FLT3、c-Kit、c-Fms、PDGFR 和 VEGFR) 的强抑制剂。此研究中,证明了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮是 WT 和 FGFR317 酪氨酸激酶二者的高活性抑制剂。此抑制剂具有针对广谱 RTK 的活性,提示 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮结合激酶结构域所需的结构严谨性较低,这与 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对许多 FGFR3 突变体具有活性相一致。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮治疗选择性诱导了 MM 细胞系和含有 FGFR3 的原代患者样品的细胞凋亡。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮治疗 MM 的可能临床应用,利用异种移植小鼠模型得到了进一步验证,在这一模型中 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮治疗在体内抑制了 FGFR3 活性并产生了肿瘤消退和显著减缓了疾病进展。

[0591] 虽然以上数据提示,FGFR3 是 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮在 MM 细胞中的主要靶标,但重要的是要注意到,OPM2 细胞能应答这种具有广泛活性的 RTK 抑制剂,而对更具选择性的 FGFR3 抑制剂 PD173074 却没有反应。Trudel, S 等, *Blood.* 2004 ;103 :3521-3528 和 Paterson, J. L 等, *Br JHaematol.* 2004 ;124 :595-603。此细胞系的特征是 AKT 磷酸化基础水平高 (数据未显示) 和 PTEN 双等位基因缺失。与我们的结果相符,Grand 等证明,多靶向的 RTK 抑制剂 SU5402 能在 OPM2 细胞中诱导细胞毒反应,而 PD173074 不能诱导凋亡。Grand, E. K 等, *Leukemia.* 2004 ;18 :962-966。这些发现也提出了 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮可能还靶向其它对骨髓瘤细胞活力具有重要性的靶标 (还有待证实),鉴于另一相关的事实,在疾病发展中 FGFR3 有时会丢失,因此它可能会由其它下游信号传导介质来代替。

[0592] 记住后一点,重要的是注意到,有研究显示在某些骨髓瘤患者中有 der(14) 染色体缺失暗示了 FGFR3 没有也行,而 MMSET 才是 t(4 ;14) MM 的真正致病靶分子,这一研究就对 FGFR3 在 t(4 ;14) 骨髓瘤的临床相关性提出了疑问。Keats, J. J 等, *Blood.* 2003 ;101 :1520-1529 和 Intini, D 等, *Br J Haematol.*, 2001 ;114 :362-364。然而,模型系统的研究表明,WT FGFR3 不是主要的转化形式,需要其它合作性致癌事件的补充才能转化。Chesi,

M 等, Blood. 2001 ;97 :729-736 和 Li, Z 等, Blood. 2001 ;97 :2413-2419。然而, 以上提供的数据表明, 明确表达 FGFR3 的原代 MM 细胞仍依赖此通路存活, 除非存在其它遗传途径。因此可能 FGFR3 与 TACC3 和 MMSET 共同起作用, 通过在 BM 微环境中表达的 FGF 配体刺激提供存活信号。在这些细胞系中, 在急性淋巴母细胞白血病中描述了 FLT3 突变及其高水平表达, MLL (一种类似于 MMSET 的基因) 也有所表达。Armstrong, S 等, Cancer Cell. 2003 ;3 :173-183。这些观察提示酪氨酸激酶与三胸基因之间可能存在互补机制。

[0593] MM 细胞系中 FGFR3 抑制的研究表明, 只有能表达组成性激活受体的细胞系才对 FGFR3 抑制起反应。Trudel, S 等, Blood. 2004 ;103 :3521-3528 和 Paterson, J. L 等, Br J Haematol. 2004 ;124 :595-603。这提出了采用生长不依赖于 BM 微环境因而其生长和存活不再依赖于基质细胞产生的 FGF 的 MM 细胞的局限性。因此采用原代患者材料做研究很关键。接触 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的原代 MM 细胞所证明的细胞毒作用表明, 此药物是表达 WT 或突变 FGFR3 患者的有效治疗药物。然而在原代 MM 细胞中只观察到对 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的中等和延迟的细胞毒反应, 可能提示 WT FGFR3 抑制本身不会诱导促凋亡信号, 但很可能导致强抗凋亡信号的撤消。因此有人预测正如在 KMS11 细胞中证明的那样, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的最有效用法可能是与化疗制剂 (如地塞米松) 联用。

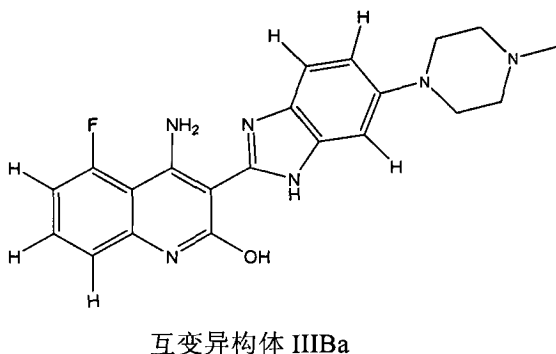
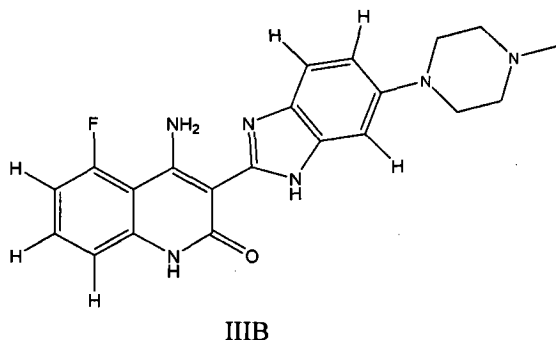
[0594] BM 微环境在支持肿瘤生长中的重要性越发清楚。Mitsiades, C. S 等, Cancer Cell. 2004 ;5 :221-230 和 Dalton, W. S 等, Semin Hematol., 2004 ;41 :1-5。具体说, 已证明诸如 IL-6 和 IGF-1 的细胞因子直接与 BMSC 相互作用可赋予药物抗性。体外实验显示这些旁分泌因子不能克服 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的抗肿瘤作用。鉴于 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮的靶分子谱, 它也能影响 BM 中涉及支持肿瘤生长的宿主衍生肿瘤相关细胞。在数个血管生成试验 (包括纤维凝胶上血管形成试验和内皮细胞迁移试验以及离体大鼠主动脉环试验) 中, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮都显示了强的抗血管生成活性。Wiesmann, M 等, Proc AACR. 2003 ;44 :934a。相一致的是, 取自用 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮治疗小鼠的肿瘤的血管少于对照 (未示出数据)。已证明, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮也能抑制 CSF-1R, CSF-1R 是 M-CSF 的受体, 一种可引起 MM 中骨病发病的成骨细胞活化因子。综合在一起, 数据提示, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮可能靶向 BM 微环境中的 MM 细胞和直接靶向 BM 微环境。

[0595] 总之, 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮代表了一种新的治疗 t(4 ;14) 骨髓瘤的小分子强效 FGFR3 抑制剂。4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮对 MM 细胞系和患者原代样品的细胞毒作用及靶向谱, 提示它可能有利地调节 BM 微环境, 预计这将成为预后不良人群的有效疗法, 特别是联合治疗时。此治疗策略的最终是否成功等待临床试验的结果, 临床试验将很快评价 4-氨基-5-氟-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-喹啉-2(1H)-酮治疗 t(4 ;14) MM 的效果。

[0596] 多种 4-氨基取代的喹啉酮苯并咪唑基化合物和其药物制剂的制备,以及它们的盐和和互变异构体的描述见以下美国专利、美国专利申请和美国临时申请(出于所有目的,将其各自以全文纳入本文作为参考,就好像在这里完整列出一样):美国专利号 6,605,617;美国专利申请号 10/644,055;美国专利申请号 10/706,328;美国临时申请号 60/526,426;美国临时申请号 60/517,915 和美国临时申请号 60/546,017。

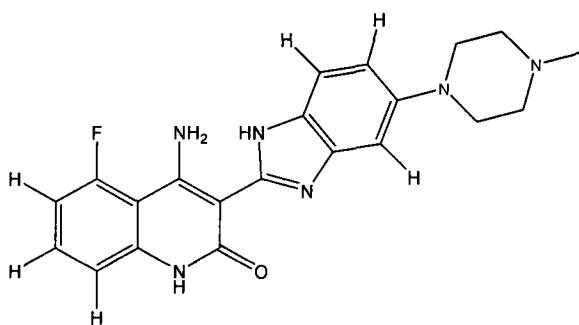
[0597] 应理解,本发明有机物可具有互变异构现象。虽然本说明书中的化学结构一次仅可代表可能的互变异构体形式之一,应理解本发明包括所绘结构的任何互变异构形式。例如,以下所示的式 IIIB 化合物具有一种互变异构体,即互变异构体 IIIBa:

[0598]

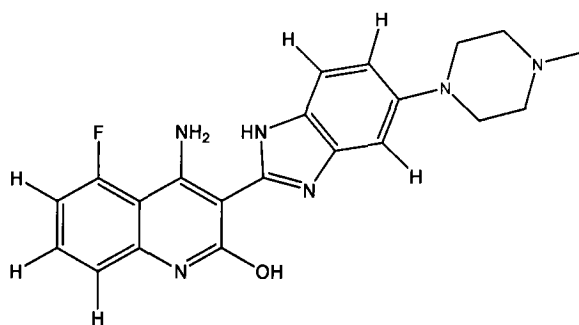


[0599] 式 IIIB 化合物的其它互变异构体,即互变异构体 IIIIBb 和互变异构体 IIIIBc 见下:

[0600]



互变异构体 IIIBb



互变异构体 IIIBc

[0601] 出于所有目的,将本文引用的所有文件和参考文献全文纳入本文作为参考,这就好像在这里完整列出一样。

[0602] 应理解,本发明不限于本文中为说明而列出的实施方式,但包括所有这些形式,就像在权利要求书的范围之内。

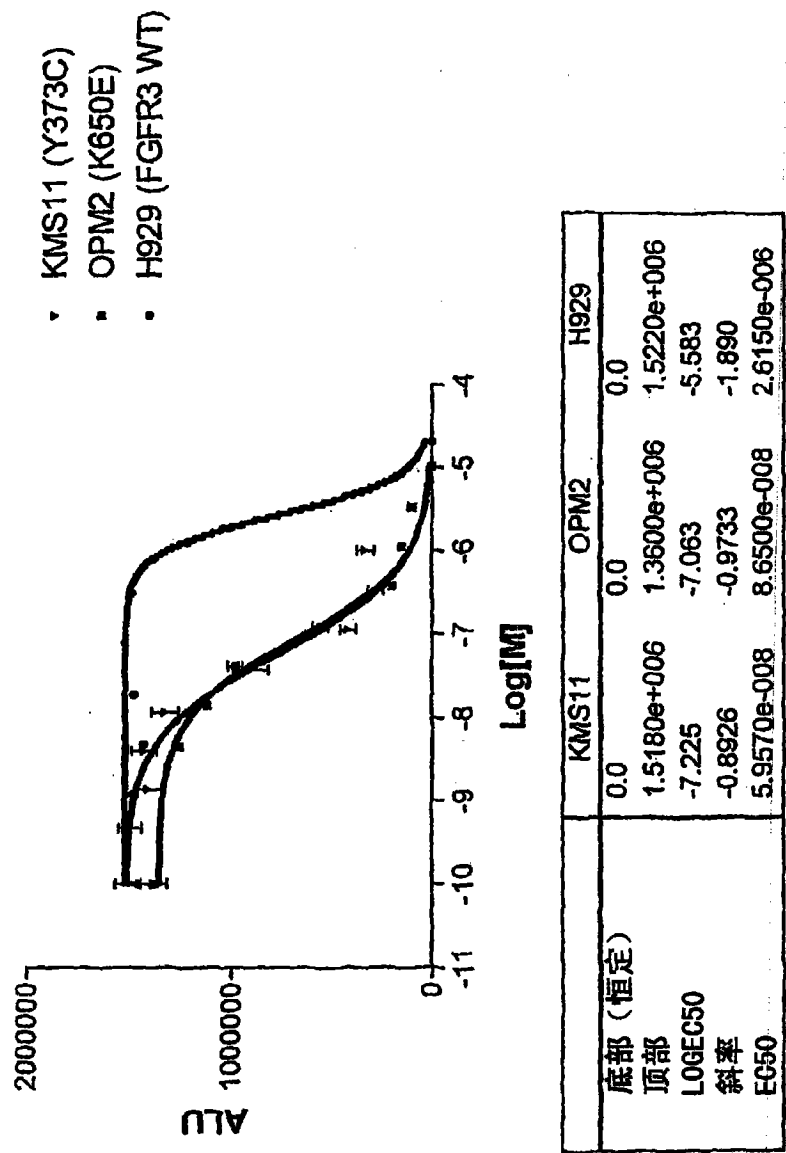


图 1

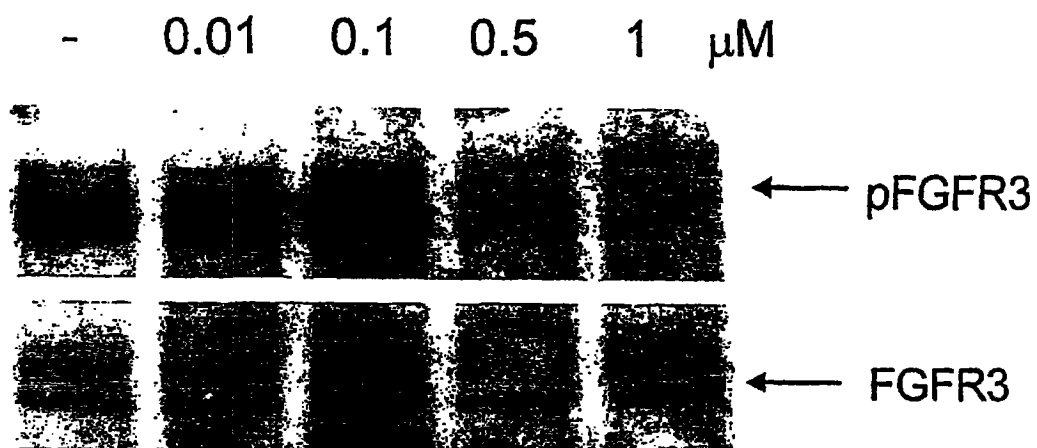


图 2

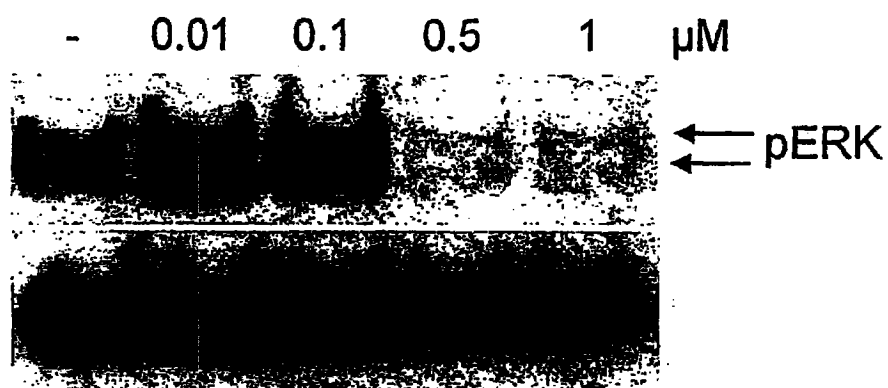


图 3A

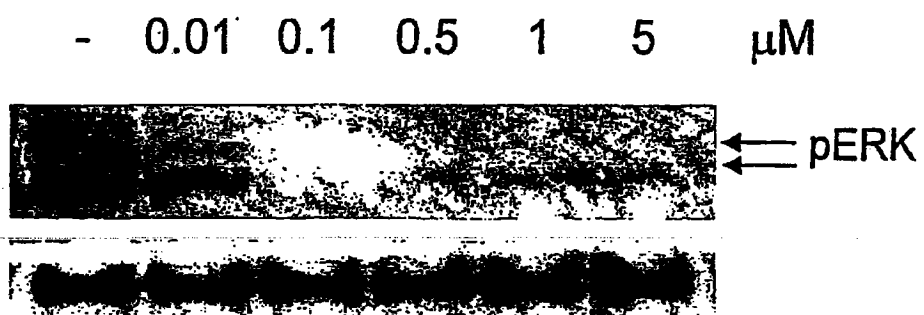


图 3B

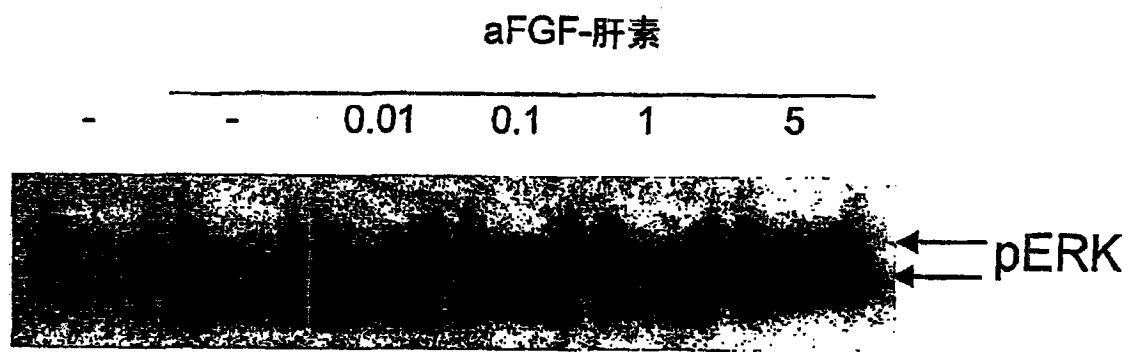


图 3C

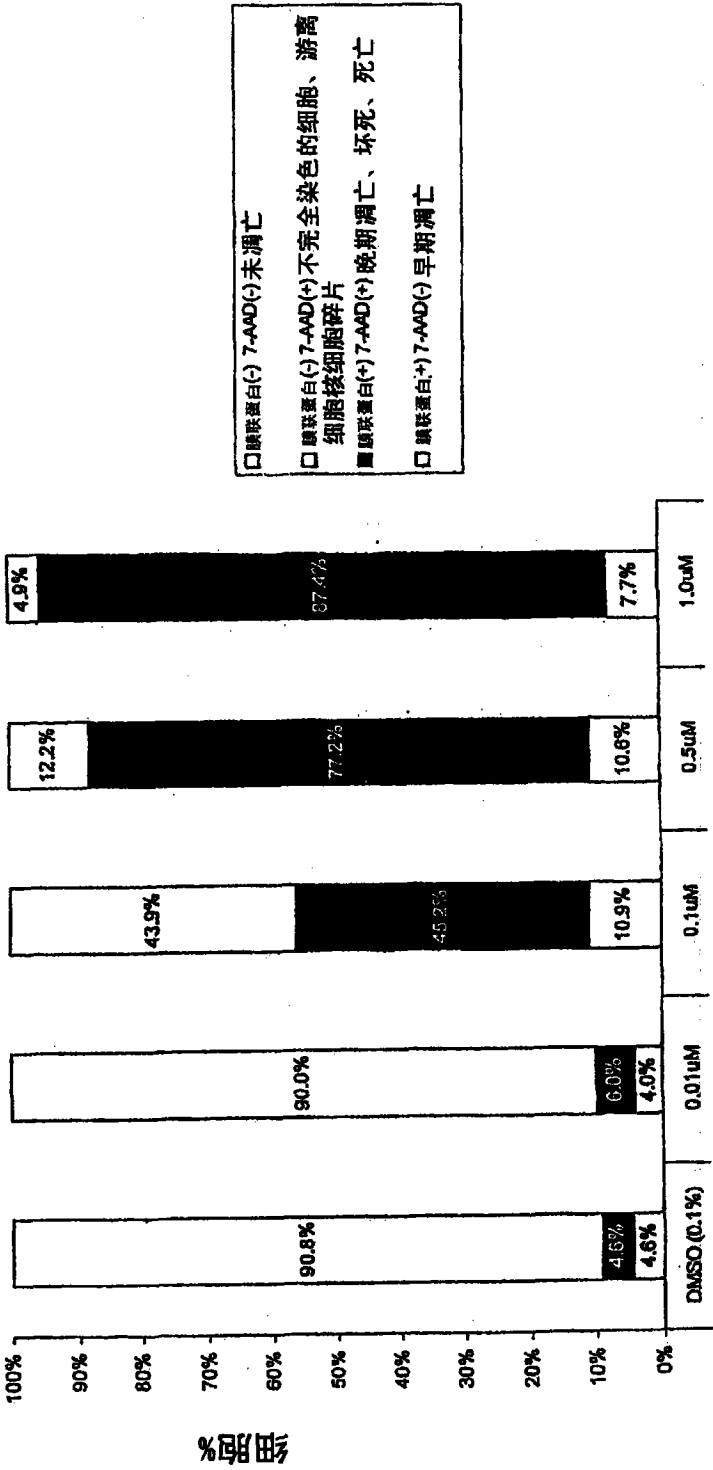


图 4

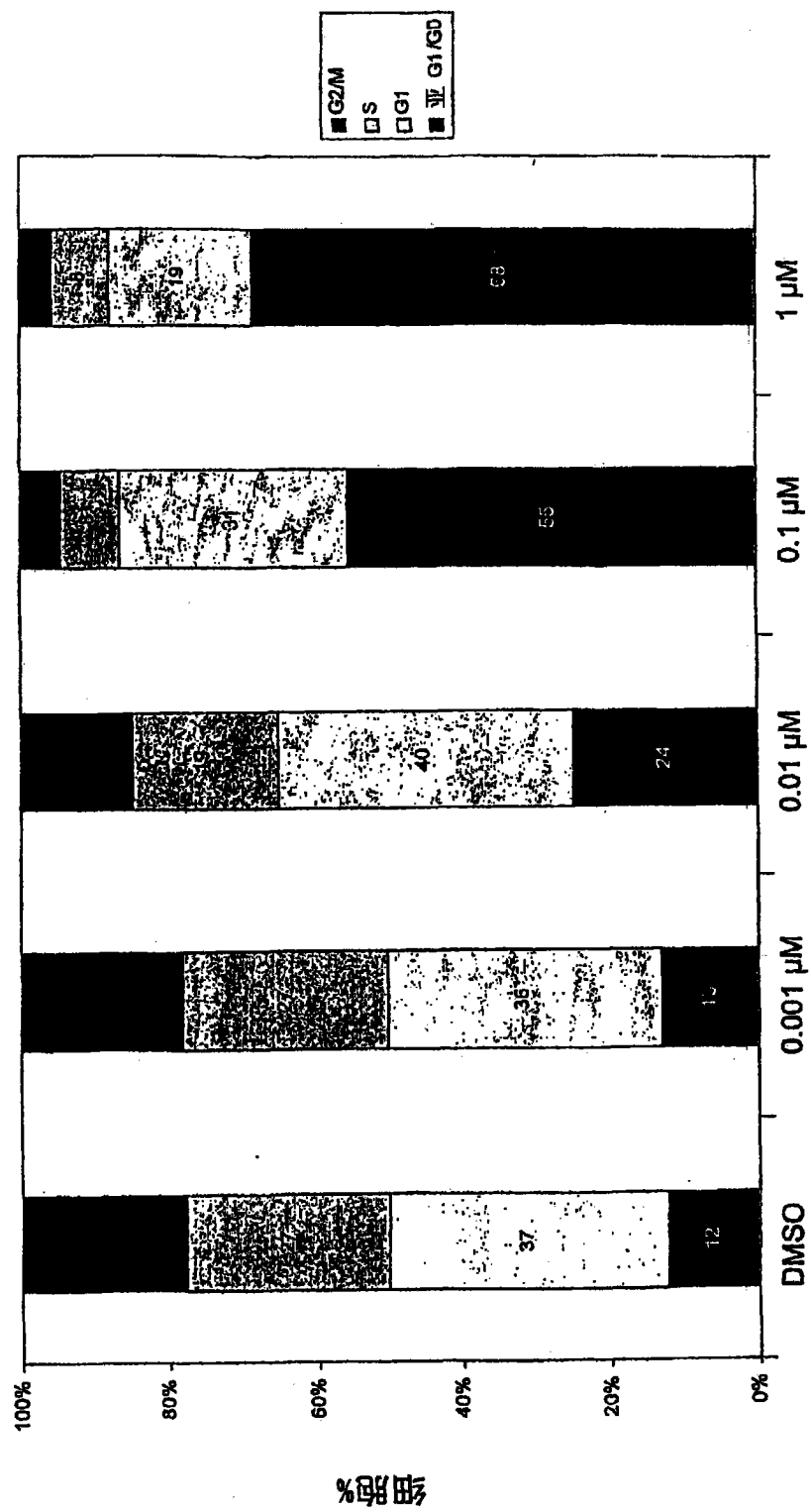


图 5

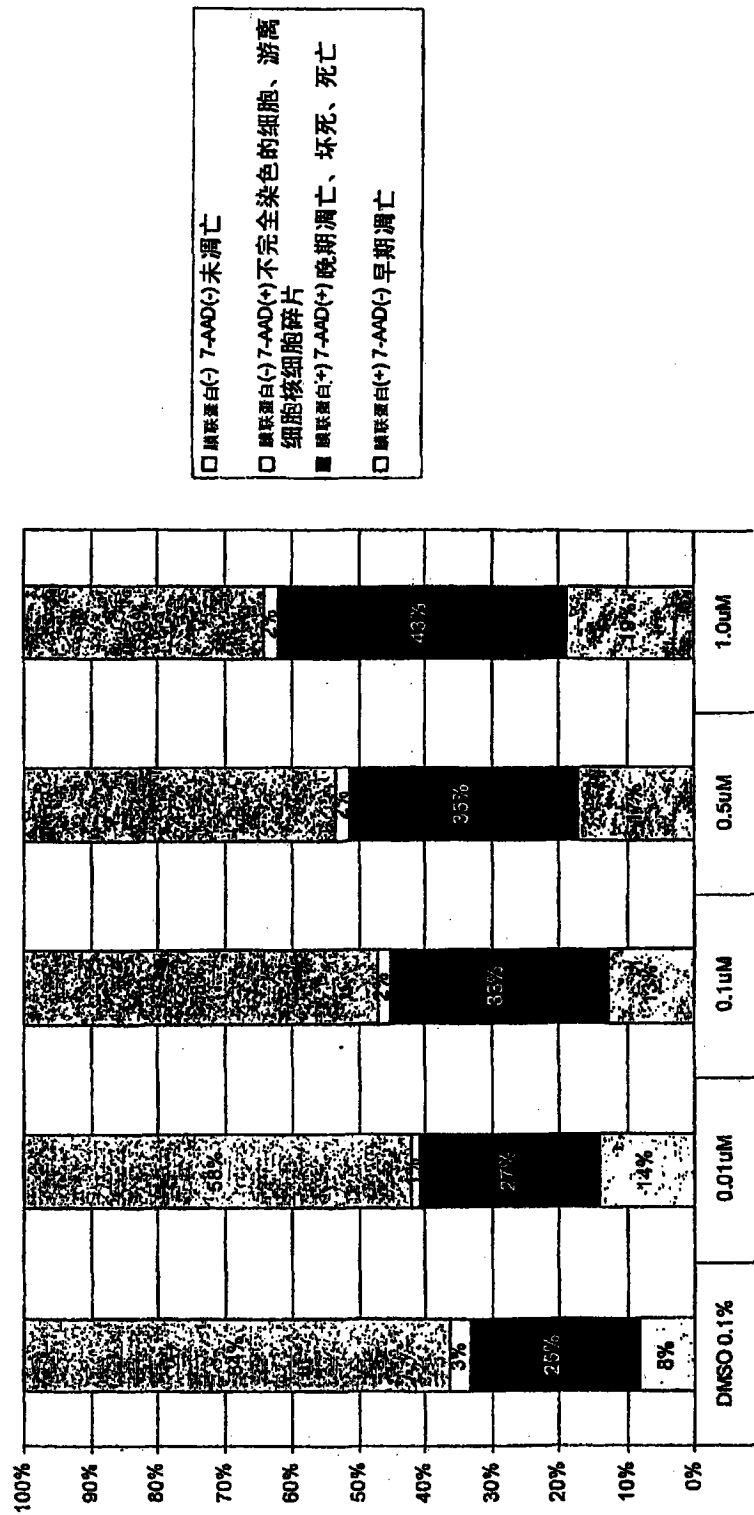


图 6

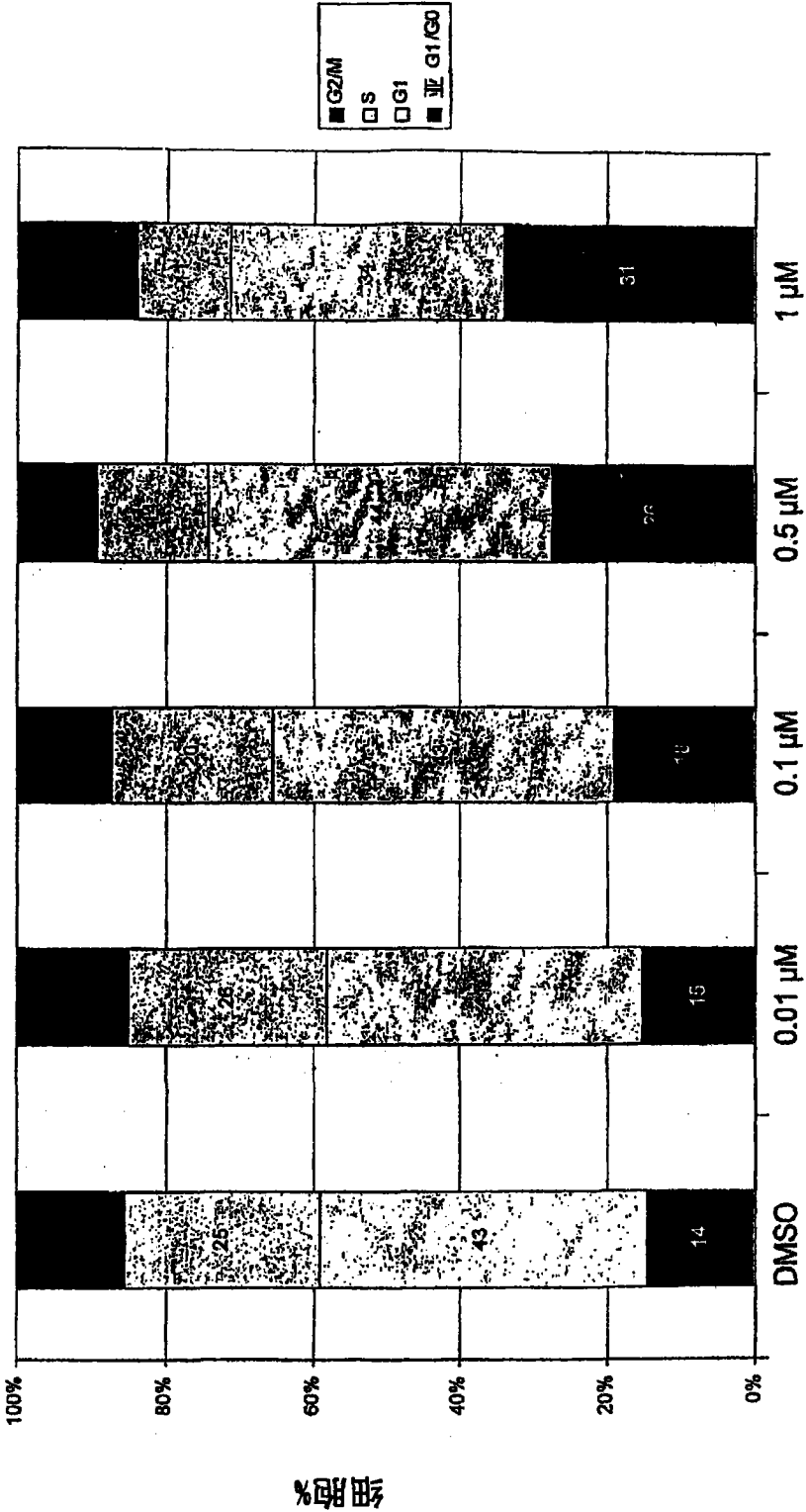


图 7

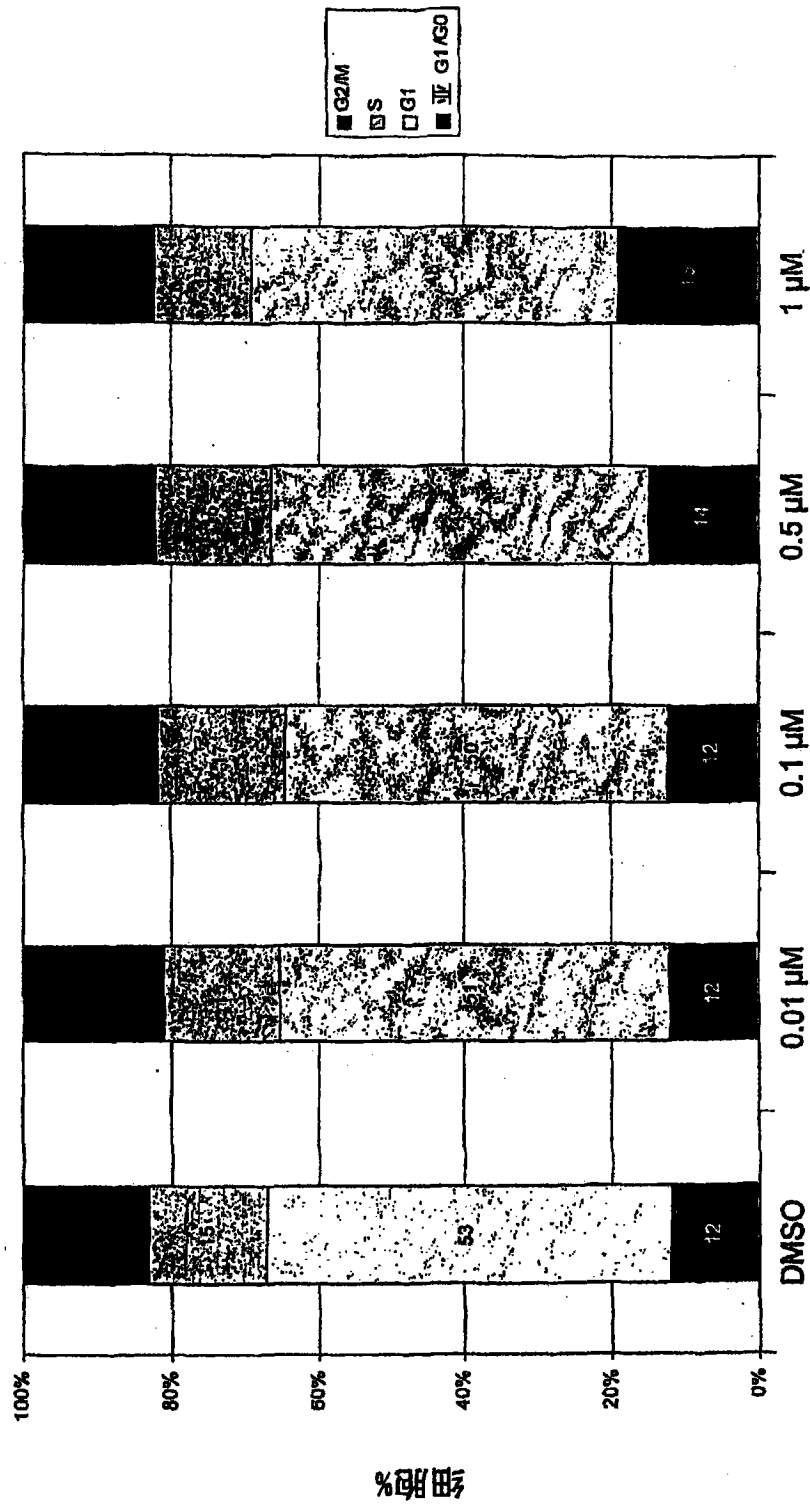


图 8

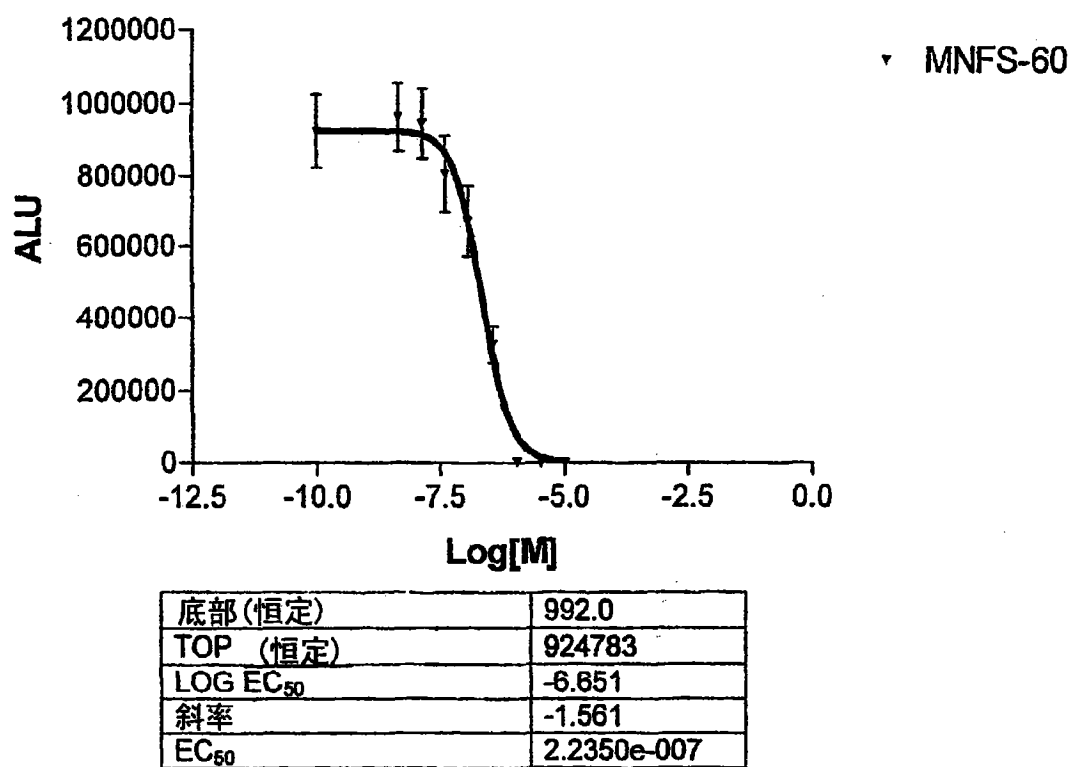


图 9

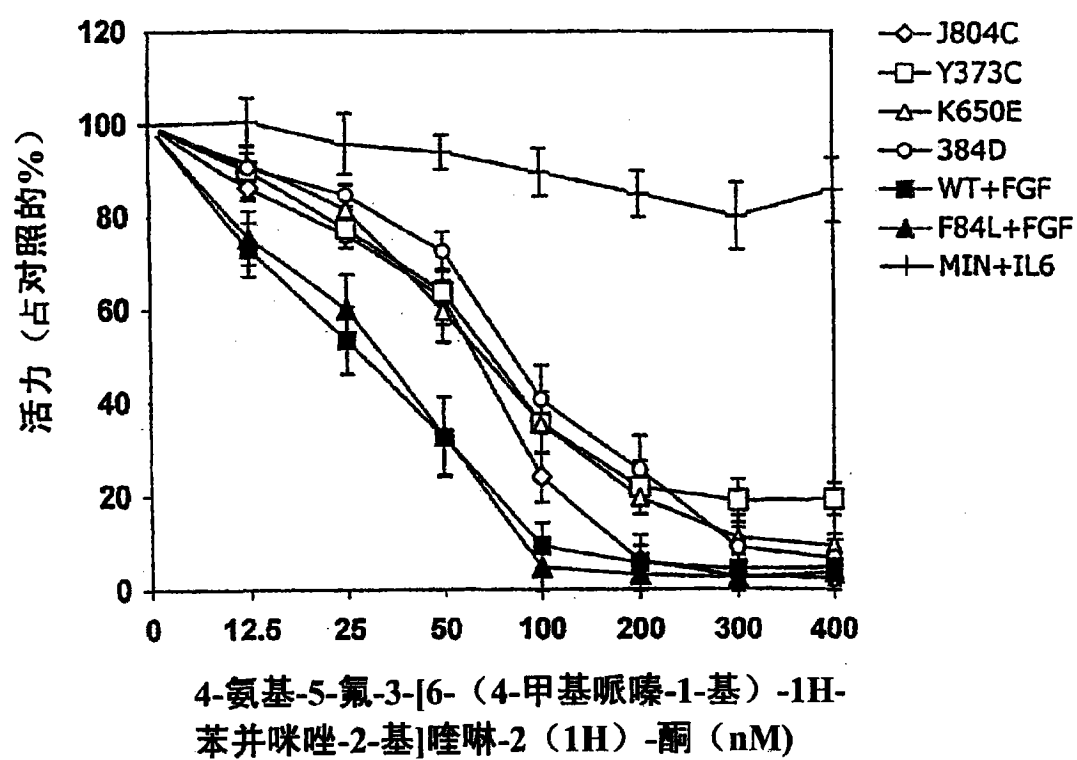


图 10

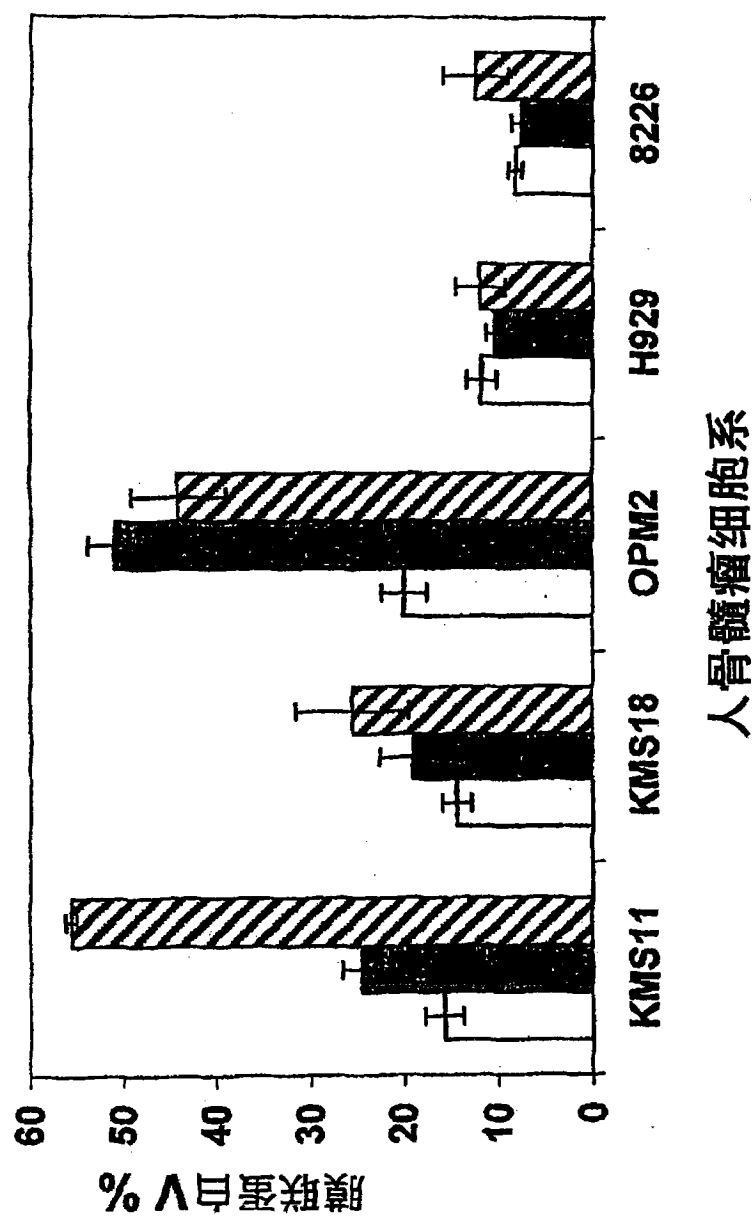


图 11

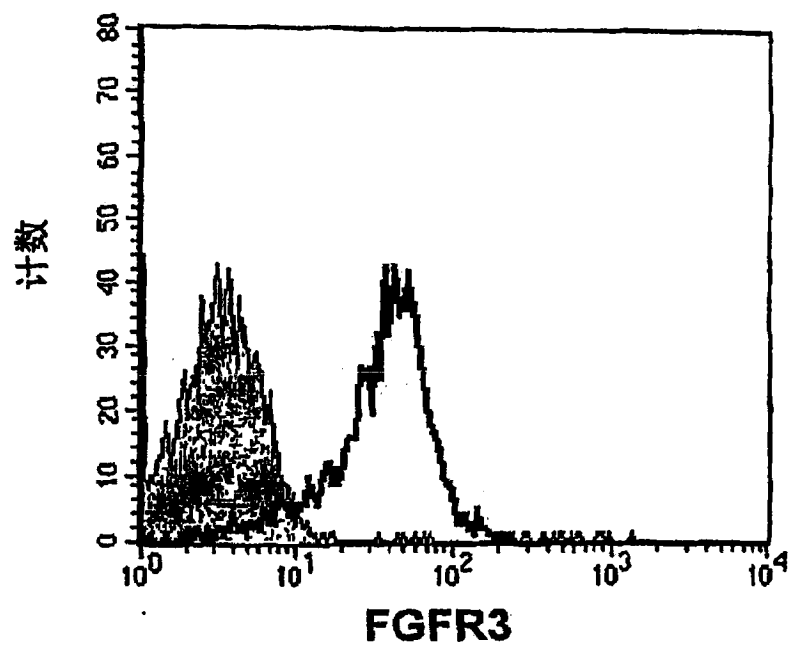


图 12A

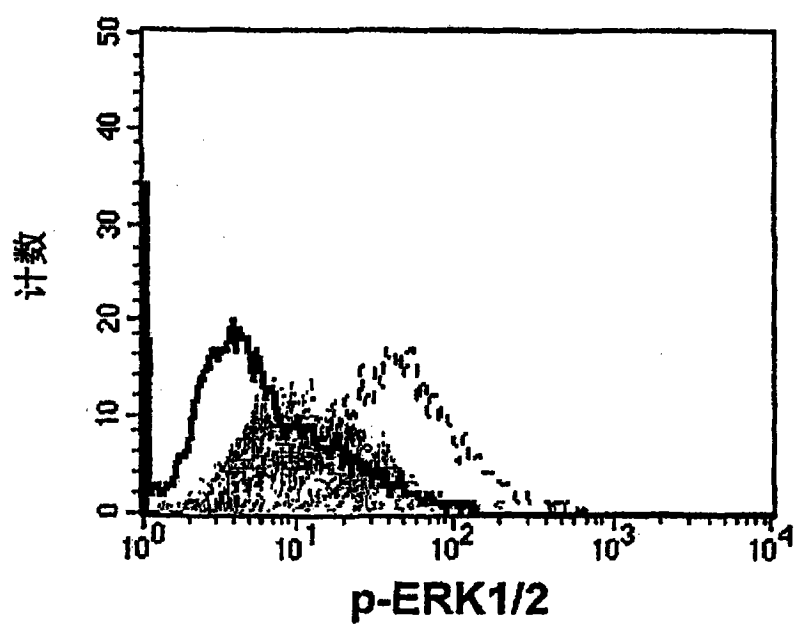


图 12B

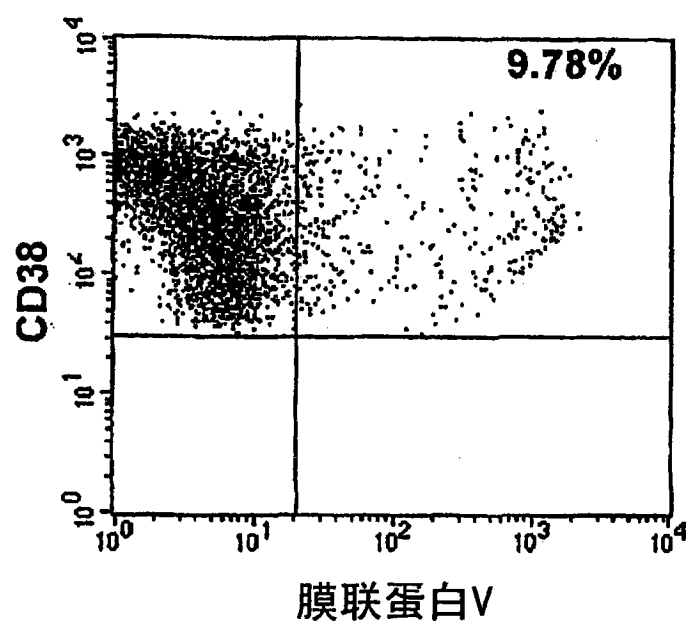


图 12C

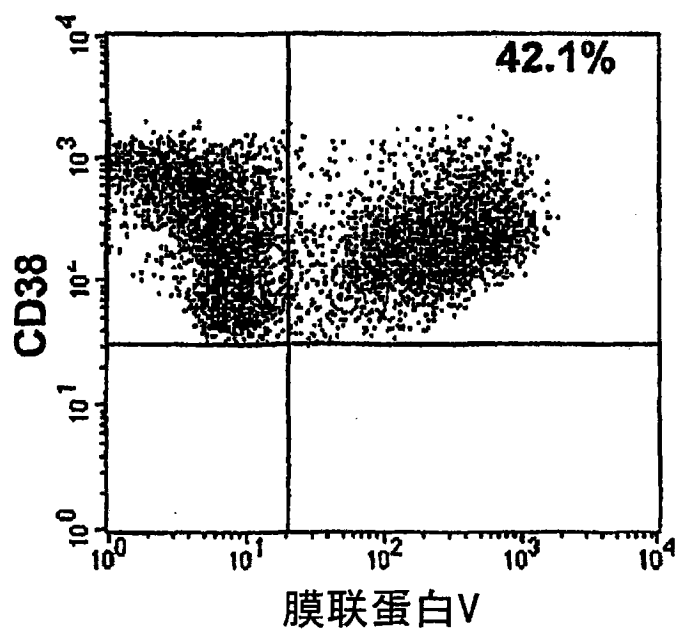


图 12D

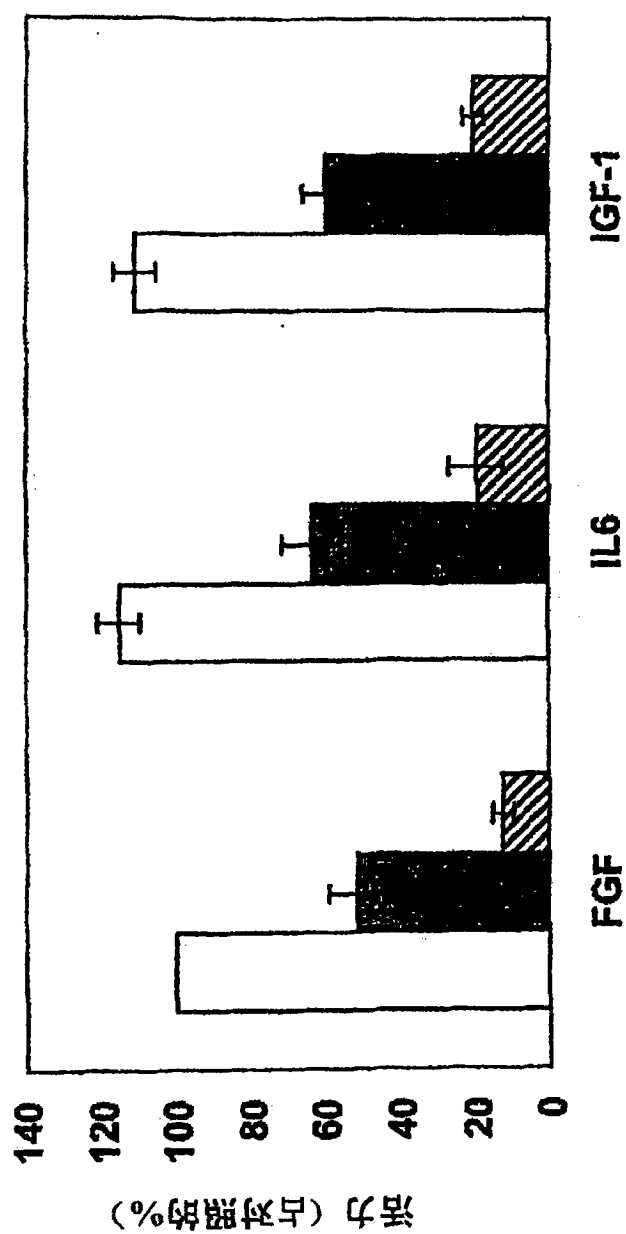


图 13A

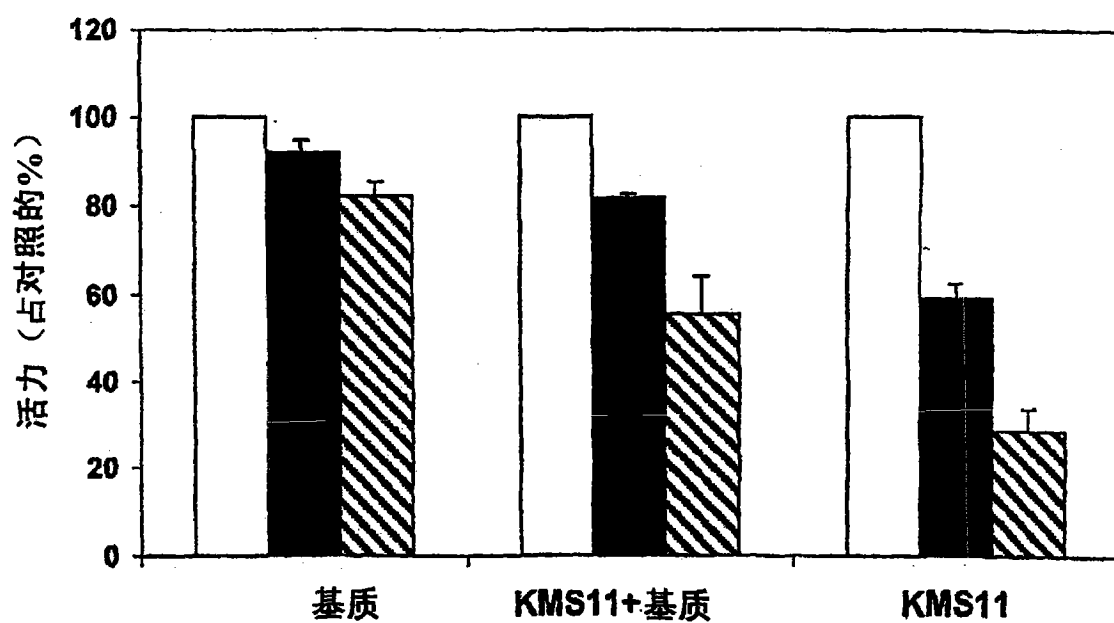


图 13B

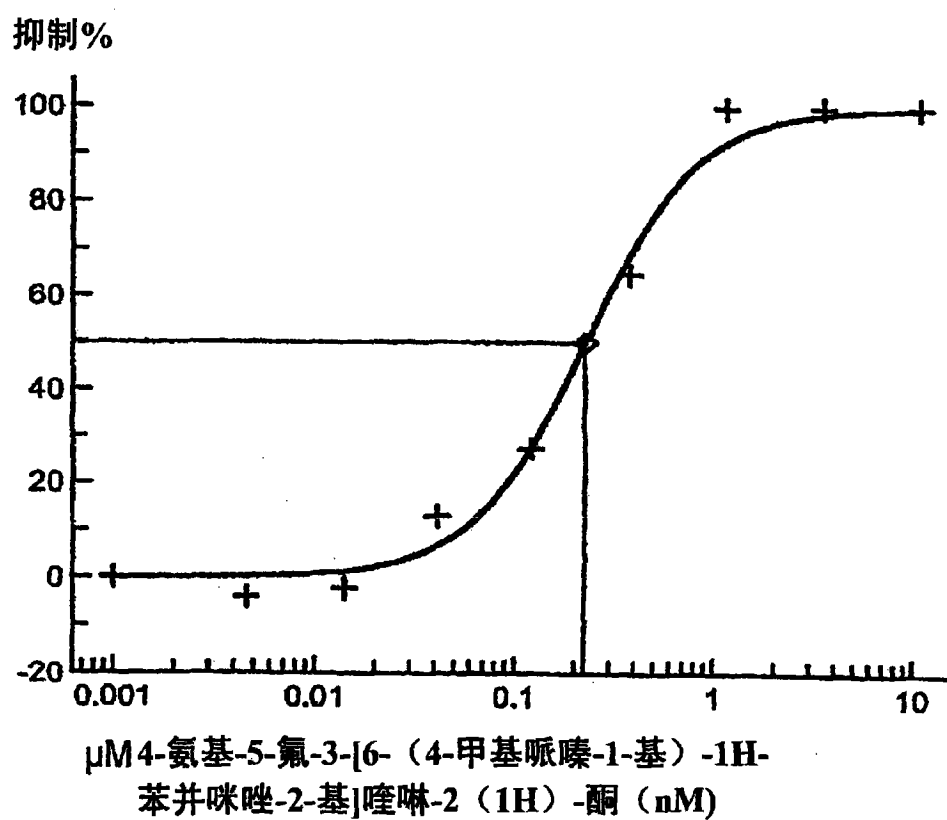


图 14

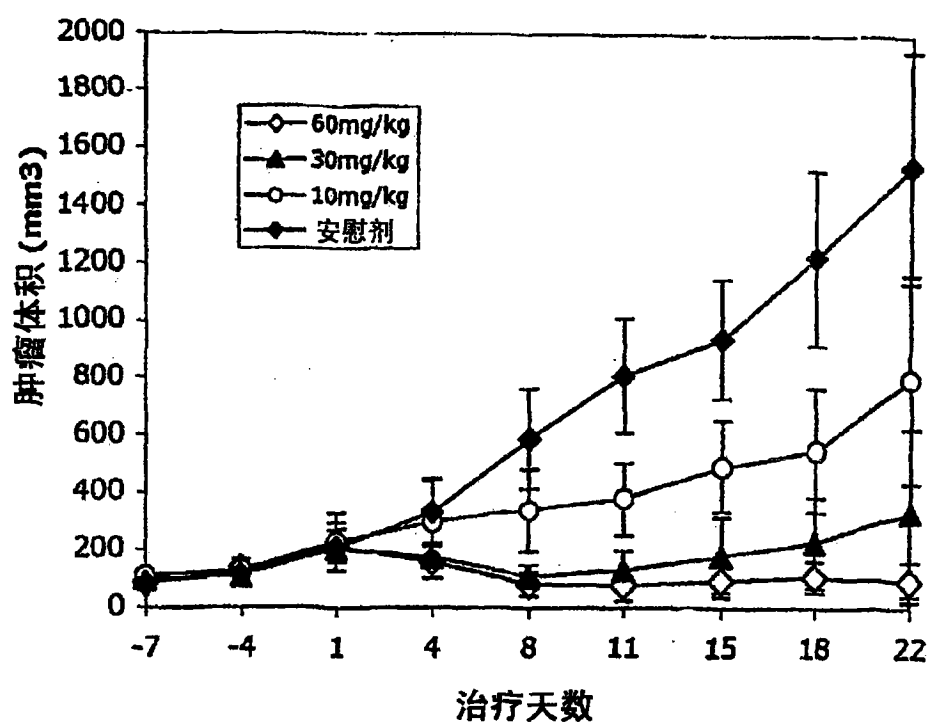


图 15