肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 ☑ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1.美國；2002,08,23；60/405,729

2.美國；2002,11,13；60/426,107

3.美國；2002,11,13；60/426,226

4.美國；2002,11,13；60/426,282

5.美國；2002,11,21；60/428,210

6.美國；2003,04,03；60/460,327

7.美國；2003,04,03；60/460,328

8.美國；2003,04,03；60/460,493

9.美國；2003,06,16；60/478,916

10.美國；2003,07,01；60/484,048

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

相關申請案之交互參照

本案請求下列美國臨時申請案之優先權：美國臨時申請案第60/405,729號，申請日2002年8月23日；美國臨時申請案第60/428,210號，申請日2002年11月21日；美國臨時申請案第60/484,048號，申請日2003年7月1日；美國臨時申請案第60/426,282號，申請日2002年11月13日；美國臨時申請案第60/460,493號，申請日2003年4月3日；美國臨時申請案第60/426,226號，申請日2002年11月13日；美國臨時申請案第60/460,327號，申請日2003年4月3日；美國臨時申請案第60/478,916號，申請日2003年6月16日；美國臨時申請案第60/426,107號，申請日2002年11月13日以及美國臨時申請案第60/460,328號，申請日2003年4月3日。前述各臨時申請案之揭示全文以引用方式併入此處且彷彿完整陳述於此處用於各項目的。

發明領域

概略言之本發明係有關治療多種病人以及細胞體之方法及組成物。特別本發明提供血管新生抑制、治療癌症、治療糖尿病、刺激胰島素依賴型程序、治療阿茲海默氏病、治療兩極性病症、治療中樞神經系統病症、延長免疫反應、減少中心體分裂、阻礙DNA修復、調節細胞週期休眠、以及抑制酶例如絲胺酸/蘇胺酸激酶以及酪胺酸激酶之新穎物質組成物及方法。如此本發明可應用於腫瘤學、糖尿病、

免疫學以及醫藥化學等領域。

【先前技術】

發明背景

毛細管幾乎到達人體全部組織內部，對組織供應氧氣及養分以及去除廢物。於典型條件下，微血管內襯之內皮細胞不會分裂，因此於成人之微血管數目或大小通常不會增加。但於某些正常條件下例如當組織受損、或於月經期的某個部分期間，微血管開始快速增生。此種由原先既有的血管床形成新生微血管之過程稱作為血管新生或新生血管。參考Folkman，美國科學期刊275, 150-154 (1996)。傷口癒合期間之血管新生數目成人生命期中病理生理新生血管範例。傷口癒合期間，額外微血管提供氧氣及養分的供給，促進粒狀組織，以及輔助廢物的去除。於癒合過程結束後，微血管通常會退行。Lymboussaki, A.「血管內皮生長因子及其於胚胎、成人以及於腫瘤之受體」，學術論文集，赫爾辛基大學，分子/癌症生物學實驗室及病理科，哈特曼研究所，1999年。

血管新生於癌細胞的生長上也扮演重要角色。已知一旦癌細胞的巢穴到達某種大小，粗略約為直徑1至2毫米，癌細胞必須發展出血液供給來讓腫瘤成長變大，原因在於擴散已經不足以對癌細胞供給足量氧氣及養分。如此抑制血管收縮預期可停止癌細胞的生長。

受體酪胺酸激酶(RTKs)為調節發育細胞生長與分化、成人組織的重新模式化與退行之穿膜多肽。Mustonen, T.等

人，細胞生物學期刊129, 895-898 (1995)；van der Geer, P.等人，細胞生物學綜論年報10, 251-337 (1994)。稱作為生長因子或細胞激素之多肽配位子已知可活化RTKs。發訊通知RTKs涉及配位子的結合，受體外部領域組態的遷移，結果導致受體的二聚合。Lymboussaki, A.「血管內皮生長因子及其於胚胎、成人以及腫瘤之受體」，學術論文集，赫爾辛基大學，分子/癌症生物學實驗室及病理科，哈特曼研究所，1999年；Ullrich, A.等人，細胞61, 203-212 (1990)。配位子結合之RTK，結果導致於特定酪胺酸殘基之受體轉移磷酸化，隨後活化胞質酶基質之磷酸化之催化領域。Id.

兩亞族RTKs對血管內皮有特異性。此二亞族RTKs包括血管內皮生長因子(VEGF)亞族及Tie受體亞族。第V類RTKs包括VEGFR1 (FLT-1、VEGFR2 (KDR (人)、Flk-1 (鼠)及VEGFR3 (FLT-4)。Shibuya, M.等人，致癌基因5, 519-525 (1990); Terman, B.等人，致癌因子6, 1677-1683 (1991); Aprelikova, O.等人，癌症研究52, 746-748 (1992)。

VEGF亞族成員被描述為可誘生血管通透性及內皮細胞增生，進一步被識別為血管新生及脈管新生之主要誘生因子。Ferrara, N.等人，內分泌綜論，18, 4-25 (1997)。VEGF已知可特異性結合至包括FLT-1及Flk-1之RTKs。DeVries, C.等人，科學255, 989-991 (1992); Quinn, T.等人，國家學術科學院議事錄90, 7533-7537 (1993)。VEGF刺激內皮細胞之遷移與增生，且於試管試驗以及活體試驗二者誘生血管新生。Connolly, D.等人，生物化學期刊264, 20017-20024

(1989); Connolly, D.等人，臨床研究期刊84, 1470-1478 (1989); Ferrara, N.等人，內分泌學綜論18, 4-25 (1997); Leung, D.等人，科學246, 1306-1309 (1989); Plouet, J.等人，EMBO J 8, 3801-3086 (1989)。

由於已知血管新生對癌症的生長具有關鍵重要性，且係由VEGF及VEGF-RTK控制，故積極努力研究來開發可抑制或延遲血管新生以及抑制VEGF-RTK之化合物。

血小板衍生生長因子受體激酶(PDGFR)屬於另一型RTK。PDGF之表現顯示於多種不同的實體腫瘤，該等實體腫瘤由神經膠母細胞瘤直至攝護腺癌。於此等多種腫瘤類型中，PDGF發訊扮演之生物角色由內分泌刺激癌細胞生長變化至涉及鄰近基質及血管新生之更為輕微的外分泌交互作用。因此以小分子抑制PDGFR激酶活性可干擾腫瘤生長及血管新生。

Tie-2是一種細胞膜RTK。Tie-2當結合至其配位子時，Tie-2被活化，Tie-2磷酸化其下游信號蛋白質。然後Tie-2激酶活性觸發細胞反應路徑，結果導致癌症血管床之穩定化。因此遮斷Tie-2之激酶活性，協同遮斷其它血管新生激酶(例如VEGF及FGFR1受體激酶)活性可有效截斷癌細胞的血液供應，以及治療疾病。

FLT-3是一種受體酪胺酸激酶，屬於PDGF受體族群，表現於急性骨隨性白血病(AML)大部分病人之AML細胞，可呈野生型存在，或活化突變，結果導致組成性活化激酶功能。內部銜接重複(ITD)突變係表現於約25% AML病人，

且與AML病人之預後不良有關。Levis, M等人血液99, 11; 2002。

c-Kit為另一種屬於PDGF受體族群之受體酪胺酸激酶，c-Kit通常係表現於造血祖先細胞、肥大細胞及精細胞。c-Kit表現牽涉多種癌症，包括肥大細胞白血病、精細胞腫瘤、小細胞肺癌、胃腸道基質腫瘤、急性骨髓性白血病(AML)、神經母細胞瘤、黑素瘤、卵巢癌、乳癌。Heinrich, M.C.等人；臨床腫瘤學期刊20, 6 1692-1703, 2002 (review article); Smolich, B. D.等人，血液，97, 5; 1413-1421。

c-ABL為一種酪胺酸激酶，c-ABL最初被識別為得自亞伯森(Abelson)鼠白血病病毒基因體之致癌基因產物。約90%慢性骨髓性白血病(CML)，20-30%急性淋巴母細胞性白血病(ALL)以及約1%急性骨髓母細胞性白血病(AML)具有染色體9與染色體22間的顛倒轉位。轉位結果導致形成「費城」染色體，費城染色體為表現嵌合體BCR/ABL轉錄本的原因。

FGFR3是一種關聯多種癌症之酪胺酸激酶。纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)屬於第四類受體酪胺酸激酶。FGFR3由於約15%多發性骨髓瘤病人之t(4, 14)轉位因而失調。此種轉位造成功能性FGFR3的表現，功能性FGFR3例如可於骨質顯微環境對FGF1產生反應。某些情況下，已經識別出造成FGFR3配位子獨立之活化突變。發現此等活化FGFR3突變造成Ras狀之腫瘤退行，證據顯示係利用類似的發訊路徑讓腫瘤退行(Chesi等人血液2001 97 729-736)。

肝糖合成酶激酶3 (GSK-3)是一種絲胺酸/蘇胺酸激酶，已經識別出兩種同質異形體，亦即α及β。Woodgett，生物化學科學趨勢，16:177-81 (1991)。兩種GSK-3同質異形體於休眠細胞具有組成活性。GSK-3原先被識別為可經由直接磷酸化反應而抑制肝糖合成酶之激酶。當胰島素活化時，GSK-3被去活化，因此允許肝糖合成酶的活化，以及允許可能其它胰島素依賴型事件的活化，例如葡萄糖的轉變。結果顯示GSK-3活性也經由其它生長因子去活化，其它生長因子類似胰島素係經由受體酪胺激酶(RTKs)發訊。此等發訊分子例如包括IGF-1及EGF。Saito等人，生物化學期刊，303:27-31 (1994); Welsh等人，生物化學期刊294:625-29 (1993)；以及Cross等人，生物化學期刊，303:21-26 (1994)。

可抑制GSK-3活性之藥劑可用於治療由GSK-3活性所媒介之病症。此外，GSK-3之抑制模擬生長因子發訊路徑的活化，結果GSK-3抑制劑可用於治療此等路徑活性不足之疾病。可使用GSK-3抑制劑治療之疾病範例說明如後。

糖尿病是一種嚴重代謝性疾病，糖尿病定義為血中葡萄糖濃度長期升高(高血糖)。此種高血糖狀態係由於胜肽激素、胰島素的活性的相對缺乏或絕對缺乏造成的結果。胰島素係由胰臟β細胞製造與分泌。據報告胰島素可促進葡萄糖的利用、蛋白質的合成、以及碳水化合物的能量以肝糖形式形成及儲存，葡萄糖於體內係以肝糖形式(一種聚合葡萄糖形式)儲存，肝糖可再轉回葡萄糖來滿足代謝需求。

於正常情況下，胰島素係以基礎速率以及於葡萄糖刺激後之升高速率分泌，全部皆為了經由將葡萄糖轉化為肝糖而維持體內代謝恆定。

糖尿病一詞涵蓋數種不同的高血糖狀態。此等狀態包括第一型糖尿病(胰島素依賴型糖尿病或IDDM)及第二型糖尿病(非胰島素依賴型糖尿病或NIDDM)。第一型糖尿病個體存在的高血糖係關聯胰島素濃度缺乏、降低或不存在，胰島素濃度不足以將血糖濃度維持於生理範圍。習知第一型糖尿病須藉投予補充劑量胰島素，通常係藉腸道外途徑投予胰島素治療。因GSK-3抑制可刺激胰島素依賴型程序，故GSK-3抑制可用於治療第一型糖尿病。

第二型糖尿病是隨著年齡老化而逐漸普及的疾病。最初特徵為對胰島素的敏感度降低，以及血循環之胰島素濃度代償性升高，需要血循環胰島素濃度代償性升高來維持正常血糖濃度。胰島素濃度升高係由於胰臟β細胞之分泌增加所引起，結果導致血中胰島素過高係與糖尿病之心血管併發症有關。隨著胰島素抗阻的惡化，胰臟β細胞的需求穩定增高，直到胰臟無法再提供足量胰島素濃度為止，結果導致血中葡萄糖濃度升高。最終出現高血糖及高血脂，結果導致糖尿病關聯之毀滅性長期併發症，包括心血管病、腎衰竭及目盲。引發第二型糖尿病的確切機轉為未知，除了胰島素反應不足之外，導致葡萄糖轉運入骨骼肌受損，以及肝臟葡萄糖產量增高。膳食調整經常不足以扭轉糖尿病，因此大部分病人最終需要藥物的介入，試圖預

防及/或減慢糖尿病併發症的進程。許多病人可使用一或多種目前可得之口服抗糖尿病劑(包括磺醯脲類)治療來增加胰島素的分泌。磺醯脲藥物例如包括用於抑制肝臟葡萄糖製造之美福明(metformin)，以及胰島素敏化藥物托葛莉塔宗(troglitazone)。儘管使用此等藥物，有30-40%糖尿病仍然無法使用此等藥物充分控制，而需皮下注射胰島素。此外，各種治療皆有相關副作用。例如磺醯脲類引發血糖過低，而托葛莉塔宗造成嚴重肝毒性。目前需要有新穎改良藥物來治療糖尿病前期病人及糖尿病病人。

如前文說明，GSK-3抑制可刺激胰島素依賴型程序，結果可用於治療第二型糖尿病。晚近使用鋰鹽所得資料證實此項論點。晚近報告鋰離子可抑制GSK-3活性。Klein等人，PNAS 93:8455-9 (1996)。1924年以來據報告鋰具有抗糖尿病功效，包括可降低血漿葡萄糖濃度，增加肝糖的攝取，加強胰島素，向上調節葡萄糖合成酶活性，以及刺激皮膚細胞、肌肉細胞及脂肪細胞的肝糖合成。但鋰尚未廣為人接受用於抑制GSK-3活性，可能原因在於文獻中記載鋰的效果是作用在GSK-3以外的分子標的物。嘌呤類似物5-碘殺結核菌素也是一種GSK-3抑制劑，同樣也可刺激肝糖的合成，以及拮抗肝糖合成酶於大鼠肝細胞被胰升糖素及後葉升壓素所去活化。Fluckiger-Isler等人，生物化學期刊292:85-91 (1993)；及Massillon等人，生物化學期刊299:123-8 (1994)。但此種化合物也顯示可抑制其它絲胺酸/蘇胺酸激酶及酪胺酸激酶。Massillon等人，生物化學期刊

299:123-8 (1994)。

糖尿病病人處置上的一項主要目標係讓血糖濃度儘可能接近正常。通常獲得正常餐後血糖濃度比空腹高血糖為正常更困難。此外，某些流行病學研究提示餐後高血糖(PPHG)或血中胰島素過高是發展出糖尿病巨觀血管併發症的獨立風險因子。晚近發展出數種具有不同藥力學側繪之藥物鎖定PPHG為目標。此等藥物包括胰島素利斯普羅(lispro)、澱粉蛋白類似物、α葡萄糖苷酶抑制劑、及美葛利堤奈(meglitinide)類似物。胰島素利斯普比常規人胰島素的作用起點更為快速，且有效期間更短。臨床試驗中，使用胰島素利斯普係與PPHG的控制改良以及血糖過低發作的發生率減低有關。里巴葛利奈是一種美葛利堤奈類似物，里巴葛利奈是短效性趨胰島素作用劑，里巴葛利奈於餐前給藥時，可刺激內生性胰島素分泌，且可降低餐後的高血糖。胰島素利斯普及里巴葛利奈二者皆與餐後血中胰島素過高有關。相反地，澱粉蛋白類似物經由減慢胃部的排空以及減慢營養素至腸的吸收表面而降低PPHG。α葡萄糖苷酶抑制劑例如阿卡伯斯(acarbose)、米葛利托(miglitol)及沃葛利伯斯(voglibose)主要係經由干擾碳水化合物消化酵素，以及延遲葡萄糖的吸收，也可降低PPHG。Yamasaki等人，實驗醫藥期刊1997; 183(3):173-83。本發明之GSK抑制劑可單獨使用或組合前述藥劑用於治療餐後高血糖，以及用於治療空腹高血糖。

GSK-3也牽涉阿茲海默氏病(AD)相關的生物路徑。阿

茲海默氏病之特徵性病理變化是有類澱粉前驅物蛋白質(APP)經過異常加工形式之胞外斑塊，所謂之β類澱粉胜肽(β-AP)，以及發展出胞內神經纖維纏絡，胞內神經纖維纏絡含有成對螺旋狀纖絲(PHF)，PHF大部分係由高度磷酸化之τ蛋白質組成。GSK-3屬於於試管試驗中可磷酸化PHF τ特徵性異常位置之τ蛋白質之多種激酶之一，GSK-3之唯一證實可於活細胞以及於動物體內發揮此種效果之激酶。Lovestone等人，流行生物學4:1077-86 (1994)；及Brownlees等人，神經報告8:3251-3255 (1997)。此外GSK-3激酶抑制劑，亦即氯化鋰可於細胞遮斷τ之過度磷酸化。Stambolic等人，流行生物學6:1664-8 (1996)。如此GSK-3活性也促成神經纖維纏絡的產生，結果導致疾病的進行。晚近顯示GSK-3β與阿茲海默氏病病因的另一種關鍵性蛋白質亦即前老化蛋白(presenillin) 1 (PS1)有關。Takashima等人，PNAS 95:9637-9641 (1998)。PS1基因突變，結果導致β-AP產量的增加，但作者證實突變株PS1蛋白與GSK-3β的結合較為緊密，可加強τ的磷酸化，τ係結合至PS1的同一區。

也顯示另一種GSK-3酶基質，β兒茶蛋白(β-catenin)可與PS1結合。Zhong等人，自然395:698-702 (1998)。溶胞β兒茶蛋白於藉GSK-3磷酸化時被鎖定目標而分解，β兒茶蛋白活性的降低與神經元細胞對β-AP誘生神經元細胞凋亡的敏感度增高有關。結果GSK-3β與突變株PS1之關聯性增高，可以說明β兒茶蛋白濃度降低，該種現象於PS1-

突變株阿茲海默氏病人腦部觀察得，且與疾病關聯神經元細胞死亡增加有關。與此項觀察符合，業已顯示注射GSK-3反訊息(但非GSK-3訊息)，於試管試驗遮斷β-AP對神經元的病理效應，結果導致細胞死亡起點延遲24小時，於1小時時細胞存活率由12%升高至35%。Takashima等人，PNAS 90:7789-93 (1993)。後述研究中，對細胞死亡的影響(於β-AP投藥之3-6小時以內)先出現胞內GSK-3活性加倍，提示除了基因機轉增加GSK-3接近其酶基質之外，β-AP實際上也提升GSK-3活性。有關GSK-3於阿茲海默氏病扮演之角色之進一步證據係如下提供。觀察得阿茲海默氏病病人之突觸後上清液相對於正常腦組織之GSK-3蛋白質表現程度(但於本例並非GSK-3之特異性活性)增加50%。Pei等人，神經病理實驗期刊，56:70-78 (1997)。如此GSK-3之特異性抑制劑將可減慢阿茲海默氏病的病程的進行。

除了前述鋰之功效外，長久以來鋰用來治療兩極性病症(躁鬱症)。此種對鋰的臨床反應，反映出GSK-3活性牽涉躁鬱症的病因，該種情況下，GSK-3抑制劑將可用於該項適應症。為了證實此項論點，晚近顯示瓦波耶(valproate)也是GSK-3抑制劑，瓦波耶是另一種常用於治療躁鬱症的藥物。Chen等人，神經化學期刊72:1327-1330 (1999)。鋰及其它GSK-3抑制劑可用來治療躁鬱症的一項機轉係當神經元受到神經傳遞物質亦即麩胺酸鹽誘生異常高度興奮時，提高神經元的存活率。Nonaka等人，PNAS 95:2642-2647 (1998)。麩胺酸鹽誘生神經元的興奮毒性，相信也是與急性

傷害例如腦缺血、外傷性腦傷害及細菌感染時造成神經退化的重大起因有關。相信麩胺酸鹽過度發訊乃下列疾病出現慢性神經元傷害的一項因素，該等疾病例如阿茲海默氏病、亨丁頓氏病、帕金森氏病、愛滋病關聯癡呆、肌萎縮性脊側索硬化(ALS)以及多發性硬化(MS)。Thomas，美國老人病學會期刊43:1279-89 (1995)。結果GSK-3抑制劑提供此等及其它神經退化病症的有用治療。

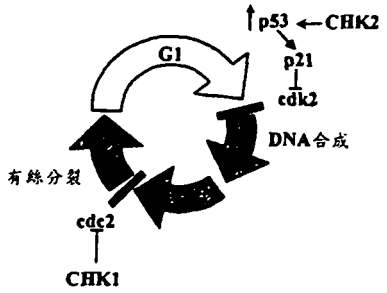
GSK-3磷酸化轉錄因子NF-AT，GSK-3促進NF-AT由細胞核輸出，GSK-3的效果始於鈣神經素(Calcineurin)的功效相反。Beals等人，科學275:1930-33 (1997)。如此GSK-3可遮斷透過NF-AT早期免疫反應基因活化，GSK-3抑制劑可允許或延長免疫反應的活化。如此相信GSK-3抑制劑可延長且增強某些細胞激酶的免疫刺激效果，此種效果可增強此等細胞激酶用於腫瘤免疫治療的潛力，或一般用於免疫治療的潛力。

鋰具有其它生物功效。鋰於試管試驗以及活體試驗是一種強力造血刺激劑。Hammond等人，血液55:26-28 (1980)。用於犬，碳酸鋰可去除復發嗜中性血球缺乏，且讓其它血球數目恢復正常。Doukas等人，實驗血液學14:215-221 (1986)。若此種鋰功效係透過GSK-3的抑制媒介，則GSK-3抑制劑可有更寬廣的應用用途。因GSK-3抑制劑可用於治療多種疾病，因此高度需要識別新穎GSK-3抑制劑。

NEK-2是哺乳類絲胺酸蘇胺酸激酶，NEK-2的結構上類

似得自真菌構巢曲霉(Aspergillus nidulans)之NimA激酶。NimA突變，結果導致細胞的G2期休眠，wt NimA的過度表現結果導致染色質的過早縮合，甚至於哺乳類細胞異位表現時也造成此等效應。蛋白質濃度及激酶濃度的尖峰皆係出現於細胞週期的S/G2期。NimA顯然要求cdk1/週期素B複合物侷限於細胞核以及紡錘極體。組織腺H3於試管試驗顯示為激酶之酶基質，若於活體內亦如此，則可說明激酶於染色體縮合上扮演的角色。今日於哺乳動物已經識別出六種NimA激酶，其中以NEK-2顯然與NimA有最密切關係。NEK-2的活性也受到細胞週期調節，NEK-2活性尖峰出現於S/G2期，但NEK-2的表現不會影響染色質的縮合，反而導致中心體的明顯分裂，可能原因在於中心粒/中心粒喪失黏著之故。有證據顯示NKE-2係藉磷酸化調節，NKE-2可與磷酸化蛋白酶PP1交互作用。NKE-2係泛在表現，NKE-2於睪丸最豐富。海謝克(Hyseq)簇374113只含有NKE-2序列，顯示於淋巴結轉移(13.3倍)以及於原發性腫瘤(6.5倍)有重大NKE-2過度表現。藉反訊息寡核苷酸抑制NKE-2，可抑制細胞增生，降低細胞於軟瓊脂生長能力。此外，於有及無西鉑汀(cisplatin)存在下於此等細胞皆觀察得細胞死亡增加。

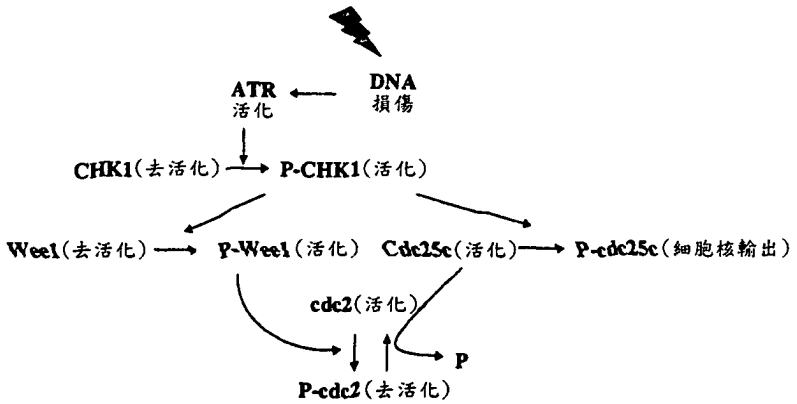
紫外光、電離輻射、環境作用劑以及胞毒性藥物皆可能導致細胞DNA的完好受損。當於DNA複製或細胞分裂期間發生此種傷害時，可能造成重大災難，結果可能導致細胞死亡。細胞的反應讓細胞週期停止在兩個檢查點(G1/S或G2/M)之一，來允許DNA的修補或引發細胞的凋亡。



G1/S檢查點係藉p53轉錄活化劑蛋白質調節，若不存在有此種關鍵重要性蛋白質，經常是腫瘤發生的主要步驟，如此將p53定義為腫瘤抑制因子。實際上，接近50%的癌症皆因突變而出現p53缺陷。T. Soussi，紐約學術科學院年報，910, 121 (2001)。回應於DNA的受損，檢查點激酶2 (CHK-2)將p53磷酸化，結果導致蛋白質穩定以及p53濃度的升高。A. Hirao等人，科學，287, 1824 (2000)。結果負向細胞調節劑例如p21Waf1/Cip1被活化，而將細胞週期中止於G1/S檢查點。B. Vogelstein等人，自然，408, 307 (2000)。

G2/M檢查點係藉絲胺酸/蘇胺酸檢查點激酶1 (CHK1)監控。當DNA損壞時，蛋白質激酶ATR(運動失調-毛細管擴張突變rad53相關激酶)被活化。H. Zhao等人，分子細胞生物學，21, 4129 (2001); Q. Liu等人，基因衍生，14, 1448 (2000)。CHK-1之STAR依賴型磷酸化促成Cdc25及Wee1之磷酸化，最終去活化Cdc2。如此Cdc25c之CHK1磷酸化鎖定目標，由細胞核輸出至胞質，結果Cdc25c磷酸酶變成無法藉去磷酸化活化Cdc2。Y. Sanchez等人，科學，277, 1497 (1997)；C.Y. Peng等人，科學，277, 1501 (1997); T.A. Chen等人，自然，401, 616 (1999)；及A. Lopez-Girona等人，自

然，397, 172 (1999)。此外，CHK1活化蛋白質激酶Wee1，Wee1磷酸化及去活化Cdc2。J. Lee等人分子生物細胞，12, 551 (2001)；L.L. Parker等人，科學，257, 1955 (1992)。如此雙重路徑會聚，結果導致細胞週期的停止。因細胞週期停止是腫瘤細胞克服細胞毒劑誘生損傷的可能機轉，因此使用新穎治療劑廢除此等檢查點，將提高腫瘤對化學治療的敏感度。存在有二檢查點，加上於5%癌症藉p53突變以腫瘤特異性廢除其中一個檢查點，可探勘研究用來設計出腫瘤選擇性藥劑。如此於不含p53之腫瘤，G2/M停止之治療抑制讓癌細胞並無任何DNA損傷修補之選項選擇，結果導致細胞凋亡。正常細胞具有野生型p53，保有一個完好的G1/S檢查點。如此此等細胞有機會修正DNA受損而存活。設計廢除G2/M檢查點之化學敏化劑之辦法，係識別關鍵G2/M調節激酶抑制劑亦即CHK1。



業已顯示PAR-1也稱作為HDAK是一種極性調節劑，是一種Wnt-β-兒茶蛋白發訊調節劑，指示兩種重要發育路徑間有關聯。參考Sun, T-Q.等人自然細胞生物學，3, 628-636 (2001)。β兒茶蛋白之重要功能，換言之β兒茶蛋白於細胞

發訊扮演的角色於過去數年已經說明。β兒茶蛋白是果蠅(Drosophila)節段極性基因安瑪迪羅(armadillo)(無翼/Wnt(Wg/Wnt)發訊路徑的重要元體)之脊錐動物之同系物。無翼是果蠅的細胞-細胞信號，無翼觸發多種關鍵的發育過程，Wnt為脊椎動物同系物。於不存在有來自外側之有絲分裂信號之情況下，細胞β兒茶蛋白被隔離於複合物內，該複合物含有大腸腺腫息肉(APC)基因產物、絲胺酸蘇胺酸肝糖合成酶激酶(GSK-3β)以及適應子蛋白質axin(或同系物conductin)，讓自由態β-兒茶蛋白藉泛素-蛋白體系統而被磷酸化以及分解。複合物各種蛋白質間功能以及交互作用的神秘面紗直到最近才解開。Axin是一種晚近辨識出的複合物成分，axin係作為多重蛋白質結構體的鷹架蛋白質。Axin調節複合物的形成對GSK-3β之活性以及β兒茶蛋白磷酸化及分解有關鍵重要性，原因在於GSK-3β不會直接結合至β兒茶蛋白，反而需要axin的存在，axin可結合至兩種蛋白質。複合物的生成，結果導致低度自由態胞質β兒茶蛋白的位置。殘餘兒茶蛋白係經由結合至cadherins而將細胞固定在一起，cadherins存在於adherens接頭以及存在於actin細胞骨架二者。

當有絲分裂信號係藉Wnt路徑傳輸，經由分泌之糖蛋白Wg/Wnt家族及其膜受體捲曲組合時，結果導致活化凌亂(Dsh)蛋白質，Dsh蛋白質被召募至細胞膜。活化後之Dsh將蛋白質複合物向下調節，故Dsh不再磷酸化β兒茶蛋白，則不會分解。Wnt發訊如何導致β兒茶蛋白穩定化的確切機轉

仍然未知，但關鍵步驟可能是GSK-3β借助於Dsh而由axin解離。GSK-3β不再結合至axin，無法磷酸化β兒茶蛋白，結果導致β兒茶蛋白濃度升高。提出另一項作用模式為，當Wnt 發訊時GSK-3β活性由Dsh抑制，結果導致axin之去磷酸化，結果導致結合至β兒茶蛋白之功效降低。由磷酸化及分解複合物釋放出β兒茶蛋白，促成β兒茶蛋白之穩定化及發訊。結果導致自由態溶胞β兒茶蛋白增加，然後進入細胞核。造成自由態溶胞β兒茶蛋白增加，轉位至細胞核，直接結合至轉錄因子Lef及Tcf，結果導致基因表現的活化。晚近，識別轉錄因子之目標基因。相信係涉及抑制細胞凋亡，促進細胞增生及遷移，包括c-myc致癌基因以及細胞週期調節劑週期素D1之一。

成年哺乳類細胞轉成為惡性腫瘤相信可反映出Wg/Wnt路徑的誇大，至少於某些腫瘤Wg/Wnt路徑誇大。PAR-1基因涉及Wg/Wnt活性，以及自由態β兒茶蛋白於細胞之製造。Wg/Wnt的向下調節，顯示可限制β兒茶蛋白，β兒茶蛋白牽涉抗細胞凋亡發訊。可抑制PAR-1之小分子抑制劑，例如此處揭示之小分子抑制劑顯示於癌細胞系有效。篩選監視PAR-1 (HDAK)抑制，顯示Wnt活性的有效降低，於以細胞為主之檢定分析，EC50值係低於10μM。因此仍然需要有PAR-1小分子抑制劑，其可抑制Wg/Wnt發訊以及β兒茶蛋白的製造，俾透過細胞凋亡的刺激而減少腫瘤細胞系的腫瘤的生長。

晚近多種經過吲哚基取代之化合物揭示於WO

01/29025、WO 01/62251及WO 01/62252，晚近多種苯并咪唑基化合物揭示於WO 01/28993。此等化合物據報告可抑制、調整及/或調節受體型及非受體型酪胺酸激酶二者之信號轉導。若干揭示之化合物含有鍵結至吲哚基或苯并咪唑基之喹啉酮節段。

4-羥基喹啉酮及4-羥基喹啉衍生物之合成係揭示於多數參考文獻，以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處。例如Ukrainets等人揭示3-(苯并咪唑-2-基)-4-羥基-2-酮基-1,2-二羥基喹啉之合成。Ukrainets, I.等人，四面體函件42, 7747-7748 (1995)；Ukrainets, I.等人，Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241 (1992)。Ukrainets也揭示其它4-羥基喹啉酮及硫基類似物例如1H-2-酮基-3-(2-苯并咪唑基)-4-羥基喹啉之合成、抗癌及抗甲狀腺活性。Ukrainets, I.等人，Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108 (1993)；Ukrainets, I.等人，Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108 (1993)；Ukrainets, I.等人，化學雜環化合物33, 600-604, (1997)。

多種喹啉衍生物之合成揭示於WO 97/48694。此等化合物揭示為可結合至核激素受體，可用於刺激骨母細胞增生及骨質生長。化合物也揭示為可用於治療或預防核激素受體家族相關疾病。

多種喹啉衍生物，其中喹啉酮苯環經以硫基取代，揭示於WO 92/18483。此等化合物揭示為可用於醫藥調配物以及作為藥物。

喹啉酮及香豆素揭示為可用於多種非關醫藥及藥物調配物之用途。敘述可用於光聚合組成物或用於發光性質之喹啉酮衍生物之製備之參考文獻包括：Okamoto等人之美國專利第5,801,212號；JP 8-29973；JP 7-43896；JP 6-9952；JP 63-258903；EP 797376；及DE 23 63 459，全部皆以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處。

多種喹啉啉酮苯并咪唑化合物被描述為可用於抑制血管新生及血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶，揭示於美國專利申請案第09/951,265及WO 02/22598號(2002年3月21日公告)、美國專利申請案第09/943,382號及WO 02/18383號(2002年3月7日公告)及美國專利申請案第10/116,117號(2003年2月6日，公告號碼US 20030028018 A1)，各案皆以引用方式併入此處，彷彿完整陳述於此處。

本案請求優先權之下列各文件也以引用方式併入此處彷彿完整陳述提供參照：US.S.N. 60/405,729，申請日2002年8月23日；US.S.N. 60/426,107，申請日2002年11月13日；US.S.N. 60/428,210，申請日2002年11月21日；US.S.N. 60/460,327，申請日2003年4月3日；US.S.N. 60/460,328，申請日2003年4月23日；US.S.N. 60/460,493，申請日2003年4月3日；US.S.N. 60/478,916，申請日2003年6月16日及US.S.N. 60/484,048，申請日2003年7月1日。

仍然持續需要有化合物其可抑制微血管的增生，抑制腫瘤的生長，治療癌症，治療糖尿病，刺激胰島素依賴型程序，治療阿茲海默氏病，治療中樞神經系統病症，延長

免疫反應，減少中心體的分裂，遮斷DNA的修復、調節細胞週期的停止及/或抑制酶，該等酶例如FLT-1 (VEGFR1)、VEGFR2 (KDR、Flk-1)、VEGFR3、FGFR1、GSK-3、Cdk2、Cdk4、MEK1、CHK2、CK1 ε 、Raf、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、NEK-2、CHK1、Rsk2、PAR-1、Cdc2、Fyn、Lck、Tie-2、PDGFR α 及PDGFR β ，以及含有此種化合物之醫藥調配物及藥物。也仍然需要有可投予此種化合物、醫藥調配物及藥物給有需要的病人或個體之方法。

【發明內容】

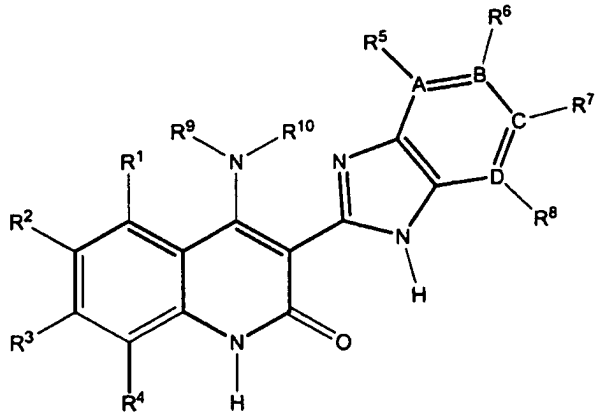
發明概要

本發明提供抑制絲胺酸/蘇胺酸及酪胺酸激酶之方法，以及治療有絲胺酸/蘇胺酸及酪胺酸激酶媒介之生物病症之方法。特別本發明提供抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法，包括肝糖合成酶激酶3 (GSK-3)、週期素依賴型激酶2 (Cdk2)、週期素依賴型激酶4 (Cdk4)、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1 ε 、Raf、檢查點激酶1 (CHK1)、核糖體S6激酶2 (Rsk2)及PAR-1；以及抑制酪胺酸激酶之方法，包括細胞分裂週期2激酶(Cdc2激酶)、SRC、FGR、YES (Fyn)之相關FYN致癌基因激酶、淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶(Lck)、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFR α 、PDGFR β 、FGFR3、FLT-3以及具有Ig及EGF同系領域(Tie-2)之酪胺酸激酶。本發明也提供治療藉絲胺酸/蘇胺酸激酶媒介之生物病症之方法，包括GSK-3、Cdk2、Cdk4、MEK1、CHK2、CK1 ε 、Raf、CHK1、Rsk2以及PAR-1；以及治療由酪

胺酸激酶媒介之生物病症之方法包括Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、FLT-3、Fyn、Lck及Tie-2。最後本發明提供化合物及包括可用於前述方法之化合物之醫藥調配物。

絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑

一方面，本發明提供一種於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法以及一種於個體治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法。該方法包括對個體投予結構式I化合物、化合物互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法中，投藥後個體受絲胺酸/蘇胺酸激酶所抑制。結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自由碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1

至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、-CO$_2$H、經取代及

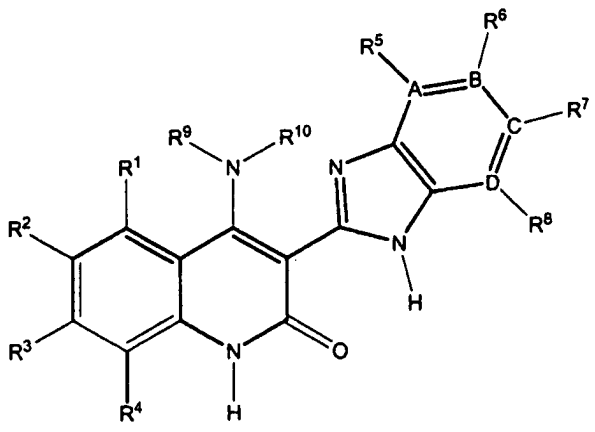
未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-芳基、經取代及未經取代之-S-芳烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-$S(=O)_2$-NH_2、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(芳烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之

體實施例中，該絲胺酸/蘇胺酸激酶係選自肝糖合成酶激酶3、週期素依賴型激酶2、週期素依賴型激酶4、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1ε、檢查點激酶1、核糖體S6激酶2或PAR-1。

酪胺酸激酶之抑制

於另一方面，本發明提供一種於個體抑制酪胺酸激酶之方法，及/或一種於個體治療由酪胺酸激酶媒介之生物病症之方法。酪胺酸激酶為Cdc2激酶、Fyn、Lck、c-Kit、p60src、c-ABL、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、FLT-3或Tie-2。若干具體實施例中，酪胺酸激酶為Cdc2激酶、Fyn、Lck或Tie-2。若干其它具體實施例中，酪胺酸激酶為c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3或FLT-3。對個體投予一種結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於抑制酪胺酸激酶之方法中，於投藥後個體之酪胺酸激酶受到抑制。結構式I具有下式：



I

其中，

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群：

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷

基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-S-(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代

及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代

及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^4係選自由-H及含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基組成的組群；

R^5及R^8分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若A為氮，則R^5可不存在；或若D為氮，則R^8可不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯

基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-雜環基、$-S(=O)_2-NH_2$、經取代及未經取代之$-S(=O)_2-N(H)$(烷基)、經取代及未經取代之$-S(=O)_2-N$(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之$-N(H)-S(=O)_2-$烷基、經取代及未經取代之$-N(H)-S(=O)_2-$雜環基、經取代及未經取代之$-N(H)-S(=O)_2-$雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環

基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基及經取代、及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮，則R^6可不存在；或若C為氮，則R^7可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之雜環基氧基、-NH_2、及經取代及未經取代之雜環基胺基胺基烷基；以及

R^{10}為-H。

本發明進一步提供使用式IB化合物抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶及酪胺酸激酶以及治療由此等激酶媒介之生物病症之方法。若干具體實施例中，本發明提供一種於個體抑制GSK-3以及治療由GSK-3媒介之生物病症之方法。本發明也提供結構式IB化合物用於製備藥物之用途，該藥物係用於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶如GSK-3或酪胺酸激酶，及/或用於治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶如GSK-3或酪胺酸激酶媒介

或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之N(H)-S(=O)-烷基；或若A為氮則R^5可不存在；

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-

雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-

R^{10}為-H或R^9及R^{10}可共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環。

本發明進一步提供結構式I及IB之化合物、化合物之互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽及其混合物之用途，其係用於製備及製造藥物，該藥物係用於抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶之任一者，或該藥物係用於治療由此等激酶所媒介之任一種生物病症。若干具體實施例中，化合物可用於製備置於容器如小瓶、安瓿、或其它醫藥調配物儲存裝置之藥物，此等儲存裝置可包括標示，標示包括應用適應症，例如抑制激酶之適應症、或治療患有由激酶媒介之生物病症之個體之適應症。

本發明也提供新穎結構式I及IB化合物，其可用於抑制此處所述激酶，或可用於治療由此等激酶媒介之生物病症。

本發明之其它目的、特色及優點由後文詳細說明部分將顯然自明。

圖式簡單說明

第1圖為於nu/nu小鼠，於KM12L4a結腸腫瘤研究模式，於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第2圖為於活體內基體凝膠血管新生研究模式，於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮存在下，血管新生抑制之線圖。

第3圖為於SCID小鼠，於PC3人攝護腺腫瘤研究模式，

於間歇投予4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下之腫瘤生長抑制之線圖。

第4圖為於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第5圖為於nu/nu小鼠，於KM12L4a結腸腫瘤研究模式，於10毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合伊利提肯投藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第6圖為於nu/nu小鼠，於KM12L4a結腸腫瘤研究模式，於50毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合伊利提肯投藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第7圖為於erB2過度表現卵巢腫瘤研究模式亦即SKOV3ip1，於50毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合崔茲美伯投藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第8圖為於A431類表皮腫瘤研究模式，於50毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合ZD1839投藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第9A及9B圖為線圖，顯示於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，VEGF媒介之HUVEC遷移以及VEGF媒介之管子形成之抑

制作用。

第10圖為線圖，顯示於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，得自大鼠主動脈環之內皮細胞出芽之抑制作用。

第11圖為於SCID-NOD小鼠，於MV4-11 (FLT-3 ITD突變株)腫瘤研究模式，於10、30及70毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第12圖為於SCID-NOD小鼠，始於不同腫瘤尺寸(300、500、1000立方毫米)於MV4-11 (FLT-3 ITD突變株)腫瘤研究模式，於30毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下之腫瘤生長抑制之線圖。

第13圖為於SCID-NOD小鼠，於MV4-11 (FLT-3 ITD突變株)腫瘤研究模式，於30毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，每日投藥每隔一日投藥一次或7日投藥/7日未投藥之腫瘤生長抑制之線圖。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明係有關用作為絲胺酸/蘇胺酸激酶及酪胺酸激酶抑制劑之新穎類別化合物，包括GSK-3、Cdk2、Cdk4、MEK1、NEK1、CHK2、CK1 ε、Raf、CHK1、Rsk2、PAR-1、Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、Fyn、

Lck及Tie-2抑制劑。本發明進一步係關於用於此等方法之化合物。此等化合物可調配成醫藥調配物，其可用於治療有此等抑制劑需求之病人(例如患有癌症病人)。此處所述化合物也可用於減少微血管增生，以及用於治療癌症以及人體及細胞體之其它醫療病情或細胞病情。

全案使用下列縮寫及定義：

“ALS”為表示肌萎縮性脊側索硬化之縮寫。

“AD”為表示阿茲海默氏病之縮寫。

“APP”為表示類澱粉前驅蛋白質之縮寫。

“bFGF”為表示基本纖維母細胞生長因子之縮寫。

“FGFR1”也稱作為bFGFR，為表示可與纖維母細胞生長因子FGF交互作用之酪胺酸激酶之縮寫。

“Cdc 2”為表示細胞分裂週期2之縮寫。

“Cdk 2”為表示週期素依賴型激酶2之縮寫。

“Cdk 4”為表示週期素依賴型激酶4之縮寫。

“Chk 1”為表示檢查點激酶1之縮寫。

“CK1 ε”為一種絲胺酸/蘇胺酸激酶其表示酪蛋白激酶1(ε)。

“c-ABL”為酪胺酸激酶之縮寫，其表示原先由艾伯森(Abelson)白血病病毒分離之致癌基因產物。

“C-Kit”也稱作為幹細胞因子受體或肥大細胞生長因子受體。

“GFG”為可與GFGR1交互作用之纖維母細胞生長因子之縮寫。

“FGFR3”為表示經常於多發性骨髓瘤型腫瘤表現之酪胺酸激酶纖維母細胞生長因子受體3之縮寫。

“Flk-1”為表示胎肝酪胺酸激酶1之縮寫，也稱作為激酶插子領域酪胺酸激酶或KDR(人)，也稱作為血管內皮生長因子受體2或VEGFR2 (KDR(人)，Flk-1(鼠))。

“FLT-1”為表示仿fms酪胺酸激酶1之縮寫，也稱作為血管內皮生長因子受體1或VEGFR1。

“FLT-3”為表示仿fms酪胺酸激酶3之縮寫，也稱作為幹細胞酪胺酸激酶I (STK 1)。

“FLT-4”為表示仿fms酪胺酸激酶4之縮寫，也稱作為VEGFR3。

“Fyn”為表示SRC、FGR、YES相關之FYN致癌基因激酶之縮寫。

“GSK-3”為表示肝糖合成酶激酶3之縮寫。

“p60src”為原先識別為勞氏(rous)肉瘤病毒v-src致癌基因之酪胺酸激酶。

“PAR-1”為表示激酶之縮寫，該激酶也稱作為凌亂關聯激酶，也稱作為HDAK。

“Lck”為表示淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶之縮寫。

“MEK1”為表示於一種由Raf-MEK1-ERK形成之模中，於MAPK(有絲分裂原活化蛋白質激酶)信號轉導路徑之絲胺縮蘇胺酸激酶之縮寫。MEK1磷酸化ERK(胞外經調節之激酶)。

"MS"為表示多發性硬化之縮寫。

"NEK-2"為表示NIM-A相關激酶之縮寫。

"NIM-A"為表示未曾於有絲分裂之縮寫。

"PDGF"為表示血小板衍生生長因子之縮寫。PDGF與酪胺酸激酶PDGFRα及PDGFRβ交互作用。

"PHF"為表示成對螺旋纖絲之縮寫。

"PS 1" 普山那林(presenelin) 1之縮寫。

"Rsk2"為表示核糖體S6激酶2之縮寫。

"Raf"為於MAPK信號轉導路徑之絲胺酸/蘇胺酸激酶。

"RTK"為表示受體酪胺酸激酶之縮寫。

"Tie-2"為表示具有Ig及EGF同系領域之酪胺酸激酶之縮寫。

"VEGF"為表示血管內皮生成因子之縮寫。

"VEGF-RTK"為表示血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶之縮寫。

通常述及某些元素例如氫或H表示包括該元素之全部同位素。例如若R基定義為包括氫或H，則R基也包括氘及氚。

「未經取代之烷基」一詞表示不含雜原子之烷基。如此該術語包括直鏈烷基如甲基、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。該詞也包括直鏈烷基之分支鏈異構物，包括(但非限制性)下列(供舉例說明)：$-CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-CH(CH_2CH_3)_2$、$-C(CH_3)_3$、$-C(CH_3)_3$、$-C(CH_2CH_3)_3$、

$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2C(CH_3)_3$、$-CH_2C(CH_2CH_3)_3$、$-CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、$-CH_2CH_2CH(CH_2CH_3)_2$、$-CH_2CH_2C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2C(CH_2CH_3)_3$、$-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)_2$、$-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)(CH_2CH_3)$及其它。該詞也包括環狀烷基例如環烷基如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基，以及該等環基亦如前文定義之直鏈及分支鏈烷基取代。該詞也包括多環烷基例如(但非限制性)金剛烷基、原冰片基、及雙環[2.2.2]辛基以及該等環經以前文定義之直鏈及分支鏈烷基取代。如此未經取代之烷基一詞包括第一烷基、第二烷基及第三烷基。未經取代之烷基可鍵結至親代化合物之一或多個碳原子、氧原子、氮原子及/或硫原子。較佳未經取代之烷基包括含1至20個碳原子之直鏈及分支鏈烷基及環狀烷基。更佳此種未經取代之烷基含1至10個碳原子，又更佳此等基團含1至5個碳原子。最佳未經取代之烷基包括含1至3個碳原子之直鏈及分支鏈烷基，且包括甲基、乙基、丙基及$-CH(CH_3)_2$。

「經取代之烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基其中一或多個鍵結至碳或氫之鍵經以一個鍵結至非氫及非碳原子之鍵結置換，例如(但非限制性)鹵化物之鹵原子如F、Cl、Br及I；羥基、烷氧基、芳氧基及酯基等基團之氧原子；巯基、烷基及芳基硫化物基、碸基、磺醯基及亞

碸基等基團之硫原子；胺、醯胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、醯亞胺及烯胺等基團中之氮原子；如三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基等基團之矽原子；以及多個其它基團之其它雜原子。經取代之烷基也包括其中一或多個鍵結至碳或氫原子之鍵結係由一個鍵結至雜原子之鍵結所置換，雜原子例如為羰基、羧基及酯基之氧；亞胺、肟、腙及腈等基團之氮。較佳經取代之烷基包括其中一或多個鍵結至碳或氫原子之鍵結經以一或多個鍵結至氟原子之鍵結置換之烷基。經取代之烷基例如包括三氟甲基及其它含有三氟甲基之烷基。其它烷基包括其中一或多個鍵結至碳或氫原子之鍵結經以一個鍵結至氧原子之鍵結置換之烷基，因此經取代之烷基含有羥基、烷氧基、芳氧基或雜環基氧基。另有其它烷基包括具有胺、烷基胺、二烷基胺芳基胺(烷基)(芳基)胺、二芳基胺、雜環基胺、(烷基)(雜環基)胺、(芳基)(雜環基)胺、或二雜環基胺基之烷基。

「未經取代之芳基」一詞表示未含雜原子之芳基。如此該詞包括(但非限制性)例如苯基、聯苯基、蒽基、萘基等基團。雖然「未經取代之芳基」一詞包括含有縮合環之基團例如萘，但未經取代之芳基未包括具有其它基團如烷基或鹵基鍵結至環成員之一之芳基，原因在於芳基如甲苯基於此處被考慮為經取代之芳基(容後詳述)。較佳未經取代之芳基包括苯基。但未經取代之芳基可鍵結至親代化合物之一或多個碳原子、氧原子、氮原子及/或硫原子。

「經取代之芳基」相對於未經取代之芳基具有如同經取代之烷基相對於未經取代之烷基之相同定義。但經取代之芳基也包括其中芳香族碳之一係鍵結至前述非碳原子或非氫原子之一之芳基，也包括其中芳基之一或多個芳香族碳係鍵結至此處所述經取代及/或未經取代之烷基、烯基或炔基之芳基。經取代之芳基包括下列鍵結排列，其中芳基之兩個碳原子鍵結至烷基、烯基、或炔基之兩個原子而界定一個稠合環系(例如二氫萘基或四氫萘基)。如此「經取代之芳基」一詞包括(但非限制性)甲苯基及羥基苯基等。

「未經取代之烯基」一詞表示直鏈及分支鏈之環狀基團，例如前文就未經取代之烷基(定義如前)所述，但至少一個雙鍵存在於兩個碳原子間。例如包括(但非限制性)乙烯基、-CH=C(H)(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=C(H)$_2$、-C(CH_3)=C(H)(CH_3)、-C(CH_2CH_3)=CH_2、環己烯基、環戊烯基、環己二烯基、丁二烯基、戊二烯基及己二烯基等。

「經取代之烯基」一詞相對未經取代之烯基具有如同經取代之烷基相對於未經取代之烷基之相同定義。經取代之烯基包括其中一個非碳或非氫原子係鍵結至一個碳以雙鍵鍵結至另一個碳之烯基，以及其中非碳或非氫原子之一係鍵結至一個碳，但該碳非涉及鍵結至另一個碳之雙鍵。

「未經取代之炔基」一詞表示如前文就未經取代之烷基(定義如前)所述之直鏈或分支鏈基團，但至少一個參鍵係存在於兩個碳原子間。範例包括(但非限制性)-C≡C(H)、-C≡C(CH_3)、-C≡C(CH_2CH_3)、-C(H_2)C≡C(H)、-C(H)$_2$C≡C(CH_3)

及-$C(H)_2C{\equiv}C(CH_2CH_3)$等。

「經取代之炔基」一詞相對未經取代之炔基具有如同經取代之烷基相對於未經取代之烷基之相同定義。經取代之炔基包括其中一個非碳或非氫原子係鍵結至一個碳以參鍵鍵結至另一個碳之炔基，以及其中非碳或非氫原子之一係鍵結至一個碳，但該碳非涉及鍵結至另一個碳之參鍵。

「未經取代之芳烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中未經取代之一個氫或碳鍵結經以如前文定義之鍵結至芳基之鍵結置換。例如甲基(-CH_3)為未經取代之烷基。若甲基之一個氫原子以鍵結至苯基之鍵結置換，例如若該甲基之碳係鍵結至苯之碳，則該化合物為未經取代之芳烷基(亦即苄基)。如此該術語包括(但非限制性)如苄基、二苯甲基及1-苯乙基(-$CH(C_6H_5)(CH_3)$)等。

「經取代之芳烷基」相對於未經取代之芳烷基具有如同經取代之芳基相對於未經取代之芳基之相同定義。但經取代之芳烷基也包括其中該基團之烷基部分之碳或氫鍵結基團經以鍵結至非碳或非氫原子之鍵結置換。經取代之芳烷基例如包括(但非限)於-$CH_2C(=O)(C_6H_5)$及-CH_2(2-甲基苯基)等。

「未經取代之雜環基」一詞表示芳香環及非芳香環化合物包括單環系、雙環系及多環系環化合物例如(但非限制性)喹核鹼基含有三個或三個以上環成員，其中一或多個為雜原子例如(但非限制性)N、O及S。雖然「未經取代之雜環基」一詞包括縮合雜環系環如苯并咪唑基，但其未包括具

有其它基團例如烷基或鹵基鍵結至化合物環成員之一之雜環基，例如2-甲基苯并咪唑為經取代之雜環基。雜環基例如包括(但非限制性)：含有1至4個氮原子之未飽和3至8員環例如(但非限制性)吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氫吡啶基、嘧啶基、吡哄基、嗒哄基、三唑基(例如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1至4個氮原子之飽和3至8員環例如(但非限制性)吡咯啶基、咪唑啶基、哌啶基、哌哄基；含1至4個氮原子之縮合未飽和雜環基例如(但非限制性)吲哚基、異吲哚基、吲哚啉基、吲哚哄基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、吲唑基、苯并三唑基；含1至2個氧原子及1至3個氮原子之未飽和3至8員環例如(但非限制性)噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(例如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)；含1至2個氧原子及1至3個氮原子之飽和3至8員環例如(但非限制性)嗎啉基；含1至2個氧原子及1至3個氮原子之未飽和縮合雜環基例如苯并噁唑基、苯并二噁唑基、苯并噁哄基(例如2H-1,4-苯并噁哄基等)；含1至3個硫原子及1至3個氮原子之未飽和3至8員環例如(但非限制性)噻唑基、異噻唑基、噻二唑基(例如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1至2個硫原子及1至3個氮原子之飽和3至8員環例如(但非限制性)噻唑啶基；含1至2個硫原子之飽和及未飽和3至8員環例如(但非限制性)噻吩基、二硫丙環基、二氫二硫戊環基、四氫噻吩、四氫硫吡喃；含1至2個硫原子

及1至3個氮原子之未飽和縮合雜環系環例如(但非限制性)苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻吩基(例如2H-1,4-苯并噻吩基等)、二氫苯并噻吩基(例如2H-3,4-二氫苯并噻吩基等)；含氧原子之未飽合3至8員環例如(但非限制性)呋喃基；含1至2個氧原子之未飽和縮合雜環系環例如苯并二氧戊環基(例如1,3-苯并二氧戊環基等)；含一個氧原子以及1至2個硫原子之未飽和3至8員含例如(但非限制性)二氫氧硫丙環基；含1至2個氧原子及1至2個硫原子之飽和3至8員環例如1,4-氧硫己環；含1至2個硫原子之未飽和縮合環例如苯并噻吩基、苯并二硫丙環基；以及含1個氧原子以及1至2個硫原子之未飽和縮和雜環系環例如苯并氧硫丙環基。雜環基也包括前文說明之基團，其中環中之一或多個硫原子係以雙鍵鍵結至一或二個氧原子(亞碸及碸)。例如雜環基包括四氫噻吩氧化物以及四氫噻吩1,1-二氧化物。較佳雜環基含有5或6個環成員。更佳雜環基包括嗎啉、哌吩、哌啶、吡咯啶、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、噻吩、硫嗎啉，硫嗎啉其中硫嗎啉之硫原子係鍵結至一或多個氧原子、吡咯、高哌吩、噁唑啶-2-酮、吡咯啶-2-酮、噁唑、喹核鹼、噻唑、異噁唑、呋喃及四氫呋喃。

「經取代之雜環基」一詞表示如前文定義之未經取代之雜環基，其中環成員之一或多者係鍵結至一個非氫原子，例如前文就經取之烷基以及經取代之芳基所述。例如包括(但非限制性)2-甲基苯并咪唑基、5-甲基苯并咪唑基、5-氯苯并噻唑基、N-烷基哌吩基如1-甲基哌吩基、哌吩-N-

氧化物、N-烷基哌啡N-氧化物、2-苯氧基-噻吩及2-氯吡啶基等。此外經取代之雜環基也包括其中鍵結至非氫原子之雜環基為鍵結至構成經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、或未經取代之雜環基之一部分之碳原子之雜環基。例如包括(但非限制性)1-苯并哌啶基、3-苯基硫嗎啉基、3-(吡咯啶-1-基)-吡咯啶基及4-(哌啶-1-基)-哌啶基。例如N-烷基經取代之哌啡基如N-甲基哌啡基、經取代之嗎啉基及哌啡N-氧化物基例如哌啡N-氧化物及N-烷基哌啡N-氧化物等基團為若干經取代之雜環基範例。例如經取代之哌啡基如N-烷基取代之哌啡基如N-甲基哌啡等、經取代之嗎啉基、哌啡N-氧化物基及N-烷基哌啡N-氧化物基等基團為若干經取代之雜環基範例，其特別適合用作為R^6或R^7基。

「未經取代之雜環基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中未經取代之烷基之氫鍵或碳鍵經以如前文定義之鍵結至雜環基之鍵結置換。例如甲基($-CH_3$)為未經取代之烷基。若甲基之氫原子經以鍵結至雜環基之鍵結置換，例如若甲基之碳係鍵結至吡啶之碳2(鍵結至吡啶之氮之碳之一)或吡啶之碳3或碳4，則該化合物為未經取代之雜環基烷基。

「經取代之雜環基烷基」一詞相對於未經取代之雜環基烷基具有如同經取代之芳烷基相對於未經取代之芳烷基之定義。但經取代之雜環基烷基也包括其中非氫原子係鍵結至雜環基烷基之雜環基的雜原子之基團，例如(但非限制

性)哌啶基烷基之哌啶環之氮原子。此外，經取代之雜環基烷基也包括其中該基團之烷基部分之碳鍵或氫鍵經以一個鍵結至一個經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之芳烷基之鍵結置換。例如包括(但非限制性)苯基-(哌啶-1-基)-甲基及苯基-(嗎啉-4-基)-甲基。

「未經取代之烷基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中碳鍵或氫鍵經以一個鍵結至氮原子(該氮原子係鍵結至氫原子以及如前文定義之未經取代之烷基)置換。例如甲基($-CH_3$)為未經取代之烷基。若甲基之氫原子經以一個鍵結至氮原子而該氮原子係鍵結至氫原子及乙基之鍵結置換，則所得化合物為$-CH_2-N(H)(CH_2CH_3)$，其為未經取代之烷基胺基烷基。

「經取代之烷基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基胺基烷基，但此處於一或二烷基鍵結至碳原子或氫原子之一或多個鍵結經以如前文就經取代之烷基所述之非碳原子或非氫原子之鍵結置換，但全部烷基胺基烷基鍵結至氮原子之鍵結本身不屬於全部經取代之烷基胺基烷基。但經取代之烷基胺基烷基確實包括其中鍵結至該基團之氮原子之氫經以一個非碳原子及非氫原子置換之基團。

「未經取代之二烷基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中碳鍵或氫鍵經以鍵結至氮原子之鍵結置換而該氮原子係鍵結至如前文定義之另外兩個相似或相異之未經取代之烷基。

「經取代之二烷基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之二烷基胺基烷基，其中於一或多個烷基鍵結至碳原子或氫原子之一或多個鍵結經以如前文就經取代之烷基所述之一個非碳原子及非氫原子置換。全部二烷基胺基烷基鍵結至氮原子之鍵結本身不屬於全部經取代之二烷基胺基烷基。

「未經取代之烷氧基」一詞表示羥基(-OH)，其中至氫原子之鍵結係經以鍵結至一個前文定義之未經取代之烷基之碳原子之鍵結置換。

「經取代之烷氧基」一詞表示羥基(-OH)，其中至氫原子之鍵結係經以鍵結至一個前文定義之經取代之烷基之碳原子之鍵結置換。

「未經取代之雜環基氧基」一詞表示羥基(-OH)，其中至氫原子之鍵結係經以鍵結至一個前文定義之未經取代之雜環基之碳原子之鍵結置換。

「經取代之雜環基氧基」一詞表示羥基(-OH)，其中至氫原子之鍵結係經以鍵結至一個前文定義之經取代之雜環基之碳原子之鍵結置換。

「未經取代之雜環基氧基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中碳鍵或氫鍵係經以鍵結至如前文定義之未經取代之雜環基之氧原子之鍵結置換。

「經取代之雜環基氧基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之雜環基氧基烷基，其中鍵結至雜環基氧基烷基之烷基之碳原子或氫原子之鍵結係鍵結至如前文就經取代

之烷基所述之非碳原子或非氫原子之鍵結；或其中雜環基氧基烷基之雜環基為如前文定義之經取代之雜環基。

「未經取代之雜環基烷氧基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中碳鍵或氫鍵係經以一個鍵結至親代化合物之氧原子之鍵結置換，以及其中未經取代之烷基之另一個碳鍵或氫鍵係鍵結至如前文定義之未經取代之雜環基。

「經取代之雜環基烷氧基」一詞表示如前文定義之未經取代之雜環基烷氧基，其中鍵結至該雜環基烷氧基之碳原子或氫原子之鍵結係鍵結至如前文就經取代之烷基定義之非氫原子及非碳原子之鍵結；或其中該雜環基烷氧基之雜環基為如前文定義之經取代之雜環基。此外，經取代之雜環基烷氧基也包括其中鍵結至該基團之烷基部分之碳鍵或氫鍵可以一或多個額外經取代及未經取代之雜環取代。實施例包括但非限於吡啶-2-基嗎啉-4-基甲基及2-吡啶-3-基-2-嗎啉-4-基乙基。

「未經取代之芳基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中碳鍵或氫鍵經以一個鍵結至至少一個如前文定義之未經取代之芳基之氮原子之鍵結置換。

「經取代之芳基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之芳基胺基烷基，但芳基胺基烷基之烷基經以如前文定義之烷基取代；或芳基胺基烷基之芳基為經取代之芳基，但鍵結至全部芳基胺基烷基之氮原子之鍵結本身不屬於經取代之全部芳基胺基烷基。但經取代之芳基胺基烷基

確實包括其中鍵結至該基團之氮原子之氫係經以非碳原子及非氫原子置換之基團。

「未經取代之雜環基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中一個碳鍵或氫鍵經以一個鍵結至至少一個如前文定義之未經取代之雜環基之氮原子之鍵結置換。

「經取代之雜環基胺基烷基」一詞表示如前文定義之未經取代之雜環基胺基烷基，其中該雜環基為如前文定義之經取代之雜環基及/或該烷基為如前文定義之經取代之烷基。鍵結至全部雜環基胺基烷基之氮原子之鍵結，本身不屬於經取代之全部雜環基胺基烷基。但經取代之雜環基胺基烷基確實包括其中鍵結至該基團之氮原子之氫經以非碳原子及非氫原子置換。

「未經取代之烷基胺基烷氧基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中碳或氫鍵經以一個鍵結至親代化合物之氧原子之鍵結置換，以及其中未經取代之烷基之另一個碳鍵或氫鍵係鍵結至氫原子以及如前文定義之未經取代之烷基之氮原子之鍵結。

「經取代之烷基胺基烷氧基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基胺基烷氧基，其中鍵結至親代化合物之氧原子之烷基之碳原子或氫原子之鍵結係經以如前文就經取代之烷基討論之一或多個鍵結至非碳原子及非氫原子之鍵結置換，及/或若鍵結至胺基之氫係鍵結至非碳原子，及/或若鍵結至胺之氮之烷基係鍵結至前文就經取代之烷基所

述之非碳原子及非氫原子。全部烷基胺基烷氧基存在有胺及烷氧基官能基本身不屬於全部經取代之烷基胺基烷氧基基團。

「未經取代之二烷基胺基烷氧基」一詞表示如前文定義之未經取代之烷基，其中碳鍵或氫鍵係經以一個鍵結至親代化合物之氧原子之鍵結置換，以及其中未經取代之烷基之另一個碳鍵或氫鍵係鍵結至一個氮原子，該氮原子係鍵結至如前文定義之另外兩個相同或相異之未經取代之烷基。

「經取代之二烷基胺基烷氧基」一詞表示如前文定義之未經取代之二烷基胺基烷氧基，其中鍵結至氧原子(該氧原子係鍵結至親代化合物)之烷基之碳或氫原子之鍵結係經以如前文就經取代之烷基討論之一或多個鍵結至非碳原子及非氫原子之鍵結置換，及/或鍵結至胺之氮之一或多個烷基係鍵結至如前文就經取代之烷基討論之非碳原子及非氫原子。全部二烷基胺基烷氧基存在有胺及烷氧基官能基本身並不屬於全部此等經取代之二烷基胺基烷氧基。

就羥基、胺基及巯基之「經保護」一詞表示此等官能基形式，其係以熟諳技藝人士已知之保護基保護而不發生非期望之反應，保護基例如述於有機合成保護基，Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.，約翰威利父子公司，紐約州，紐約(1999年第三版)，保護基可使用該文陳述之程序添加及去除。經保護之羥基例如包括(但非限制性)矽烷基醚例如經由羥基與反應劑反應所得之矽烷基醚，例如(但非限於)第三丁基二

甲基-氯矽烷、三甲基氯矽烷、三異丙基氯矽烷、三乙基氯矽烷；經取代之甲基及乙基醚例如(但非限制性)甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、苄氧基甲基醚、第三丁氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氫吡喃基醚、1-乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚；酯類例如(但非限制性)苯甲醯基甲酸酯、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯及三氟乙酸酯。經保護之胺基例如包括(但非限制性)醯胺類例如甲醯胺、乙醯胺、三氟乙醯胺及苯甲醯胺；醯亞胺類例如苯二甲醯亞胺及二硫丁二醯亞胺等。經保護之巰基例如包括(但非限制性)硫醚類如S-苄基硫醚及S-4-吡啶甲基硫醚；經取代之S-甲基衍生物如半硫基、二硫基及胺基硫基縮醛等。

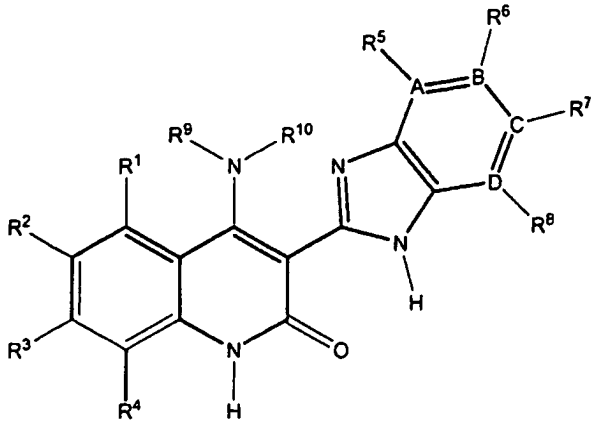
「醫藥上可接受之鹽」包括與無機鹼、有機鹼、無機酸、有機酸或鹼性或酸性胺基酸生成之鹽。至於無機鹼之鹽類本發明包括鹼金屬如鈉或鉀；鹼土金屬如鈣及鎂或鋁；以及氨。至於有機鹼之鹽類，本發明包括例如三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺及三乙醇胺。至於無機酸之鹽類，本發明包括例如氫氯酸、氫硼酸、硝酸、硫酸及磷酸。至於有機酸之鹽類，本發明包括例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、反丁烯二酸、草酸、酒石酸、順丁烯二酸、檸檬酸、丁二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、苯磺酸、及對甲苯磺酸。至於鹼性胺基酸之鹽類，本發明包括例如精胺酸、離胺酸及鳥胺酸。酸性胺基酸包括例如天冬酸及麩胺酸。

本發明提供抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶及酪胺酸激酶之

方法，以及治療由絲胺酸/蘇胺酸及酪胺酸激酶媒介之生物病症之方法。特別本發明提供抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法，包括肝糖合成酶激酶3 (GSK-3)、週期素依賴型激酶2 (Cdk2)、週期素依賴型激酶4 (Cdk4)、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1ε、Raf、檢查點激酶1 (CHK1)、核糖體S6激酶2 (Rsk2)及PAR-1；以及抑制酪胺酸激酶之方法包括細胞分裂週期2激酶(Cdc2激酶)、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、FLT-3，SRC、FGR及YES (Fyn)之FYN致癌基因激酶、淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶(Lck)以及帶有Ig領域以及EGF同系領域之酪胺酸激酶(Tie-2)。本發明也提供治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶包括GSK-3、Cdk2、Cdk4、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1ε、Raf、CHK1、Rsk2、及PAR-1媒介之生物病症之方法；以及治療由酪胺酸激酶包括Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、FLT-3、Fyn、Lck及Tie-2藉媒介之生物病症之方法。

絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑

一方面，本發明提供一種於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法以及一種於個體治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法。該方法包括對個體投予結構式I化合物、化合物互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法中，投藥後個體受絲胺酸/蘇胺酸激酶所抑制。結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自由碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代

之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H) (雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-芳基、經取代及未經取代之-S-芳烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之

-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-$S(=O)_2$-NH_2、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(芳烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基烷基、

經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-雜環基烷基、-N(H)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷

基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^4係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之

-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；

R^5及R^8分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或若A為氮，則R^5可能不存在；或若D為氮，則R^8可能不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、

-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-$S(=O)_2$-NH_2、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(雜環基烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取

代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮，則R^6可不存在；或若C為氮，則R^7可不存在；

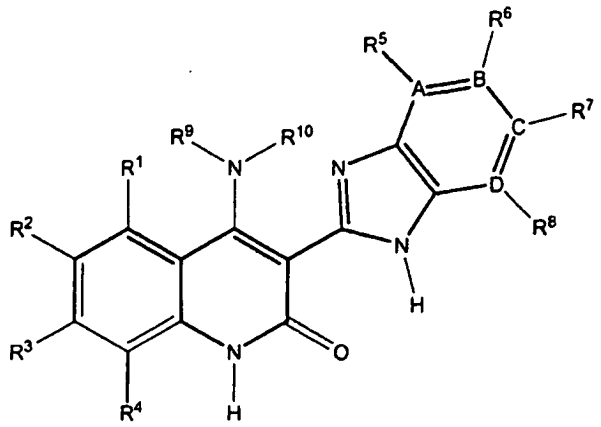
R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之雜環基胺基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、及$-NH_2$、或R^9及R^{10}共同接合而形成一或多個環時，各個環各自具有5、6或7個環成員；以及

R^{10}為-H或R^9與R^{10}共同接合而形成一或多個環，各個環具有5、6或7個環成員。

於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法及/或於個體治療藉絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，絲胺酸/蘇胺酸激酶係選自肝糖合成酶激酶3、週期素依賴型激酶2、週期素依賴型激酶4、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1 ε、Raf、檢查點激酶1、核糖體S6激酶2、或凌亂相關激酶(PAR-1)。

肝糖合成酶激酶3之相關方法

使用一種結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法及/或於個體治療藉絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該絲胺酸/蘇胺酸激酶為GSK-3。若干此等方法中，個體經投藥後GSK-3受到抑制。結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自由碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之$-S-(=O)_2-O-$烷基、經取代及未經取代之$-S-(=O)_2-$烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)-烷基、$-S-(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-S-(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-S-(=O)-N(烷基)_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取

代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、-CO_2H、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；

R^2係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之環烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之雜環基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、-N(H)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、-N(烷基)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、-CO_2H及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或R^2及R^3可共同接合而形成一個環狀基團；

R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取

代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(環烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、-N(H)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、-N(烷基)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、-CO_2H、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或R^2及R^3可共同接合而形成一個環狀基團；

R^4係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直

鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$及經取代、及未經取代之-C(=O)-O-烷基；

R^{5}係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO$_2$、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)$_2$-NH$_2$、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷

基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或若A為氮則R^5可不存在；

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之

-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、-CO_2H、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、經取代及未經取代之胍基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷

基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、-CO_2H、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或若C為氮則R^7可不存在；

R^8係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(C=O)$_2$-烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或若D為氮則R^8可不存在；

R^9係選自：-H、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取

代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之雜環基胺基烷基、經取代及未經取代之烷氧基及-NH_2，或R^9及R^{10}共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環；以及

R^{10}為-H，或R^9及R^{10}共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

A、B、C及D各自分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-$S(=O)_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-$S(=O)_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；

R^2係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、

-I、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-CO_2H$、-OH、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-O-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、$-S(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-S(=O)-N(烷基)_2$、$-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-C(=O)-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、$-N(H)-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之

-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、及經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$；或R^4及R^5可共同接合而形成一個環狀基；

R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之烷氧基、-CO$_2$H、-CN、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(環烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-C(=O)雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-NO$_2$、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-

烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、$-N(H)-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-N(H)-C(=O)-N(烷基)_2$、$-N(烷基)-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、及經取代或未經取代之$-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)_2$；或R^2及R^3可共同接合而形成一個環狀基團；

R^4係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、$-NO_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷氧、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-O-$烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-$烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、$-S(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-S(=O)-N(烷基)_2$、$-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-C(=O)-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、$-NH_2$、經取代或未經取代之-N(H)-(烷基)、經取代或未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、

及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；

R^5係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、$-NO_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-O-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、$-S(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-S(=O)-N(烷基)_2$、$-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-C(=O)-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、$-NH_2$、經取代或未經取代之-N(H)-(烷基)、經取代或未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若A為氮則R^5可不存在；

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-Cl、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、$-NO_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-O-

烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基，及經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-Cl、-F、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-

烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基；或若C為氮則R^{7}可不存在；

R^{8}係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO$_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH$_2$、經取代或未

經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若D為氮則R^{8}可不存在；

R^{9}係選自由下列基團組成的組群：經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷氧基、-NH$_2$、經取代或未經取代之環烷基、及含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基，或R^{9}與R^{10}共同接合而形成一個含5、6或7個環成員之環；或

R^{10}為-H，或R^{9}與R^{10}共同接合而形成一個含5、6或7個環成員之環。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^{1}係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I及含1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烷基；

R^{2}係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CO$_2$H、-NO$_2$、含1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之環烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、及經取代及未經取代之-N(烷

基)$_2$；

R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(環烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、及經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)；

R^4係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I及含1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烷基；

R^5係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烷基及經取代及未經取代之雜環基；或若A為氮則R^5可不存在；

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、及經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-Cl、-F、-Br、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、-OH-、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、及經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)；或若C為氮則R^7可不存在；以及

R^8係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之直鏈及分支鏈烷基及經取代或未經取代之雜環基；或若D為氮則R^8可不存在。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一者為氮，以及B及C皆為碳。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自由下列基團組成的組群：含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之雜環基胺基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、及$-NH_2$。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活

性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自由下列基團組成的組群：含1至8個碳原子之未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基為飽和、經取代及未經取代之雜環基烷基其中該雜環基為未飽和、經取代及未經取代之烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之烷氧烷基、經取代及未經取代之羥基烷基、經取代及未經取代之二烷基胺基烷基、經取代及未經取代之烷基胺基烷基、經取代及未經取代之胺基烷基、經取代及未經取代之雜環基胺基烷基、經取代及未經取代之(雜環基)(烷基)胺基烷基、及經取代及未經取代之烷基$-(SO_2)-$烷基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H以及R^9係選自由下列基團組成的組群：經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、及經取代及未經取代之胺基烷基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自喹核鹼基、哌啶基、哌啶基烷基、吡咯啶基、或胺基環己基。若干具體實施例中，R^9為喹核鹼基以及其它具體實施例中，R^9為喹核鹼-3-基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活

性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自單環、雙環、或多環飽和雜環基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl或-CH_3基團。若干具體實施例中，R^1為-H或-F；以及其它具體實施例中，R^1為-H。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自由下列基團組成的組群：-H、-Cl、-F、-Br、-I、-CH_3、-NO_2、-OMe、-CN、-CO_2H、經取代及未經取代之1,2,3,6-四氫吡啶基、經取代及未經取代之噻吩基、經取代及未經取代之咪唑基、經取代及未經取代之吡咯基、經取代及未經取代之3-吡啶基、經取代及未經取代之4-吡啶基、苯基、2-經取代之苯基、2,4-二經取代之苯基、4-經取代之苯基、3-經取代之苯基、2,6-二經取代之苯基、3,4-二經取代之苯基、經取代及未經取代之二烷基胺基、及經取代及未經取代之烷基胺基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2為經取代及未經取代之芳基選自：苯基、2-氯苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3-羧基苯基、3-乙醯基苯基、3-胺基苯基、3-羥基苯基、3-乙醯胺基苯基、3-甲酯基苯基、3-三氟甲基苯基、3-脲基苯基、4-氯苯基、4-氰基苯基、4-

羥基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙醯基苯基、4-乙醯胺基苯基、4-羧基苯基、4-甲醯基苯基、4-甲硫基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-甲酯基苯基、4-乙酯基苯基、4-羧醯胺基苯基、4-(甲基磺醯基)苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2,4-二氯苯基、2-胺基-4-甲酯基苯基、2-胺基-4-羧基苯基、2,6-二氟苯基、或3,4-(亞甲基二氧基)苯基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-Cl、-F、或-CH_3。若干具體實施例中，R^2為-F。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4係選自-H或-CH_3。若干具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5及R^8分別係選自-H、飽和雜環基或為不存在。若干具體實施例中R^5及R^8分別係選自-H或飽和雜環基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A及D皆為碳，R^5為-H以及R^8為-H。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-OH或經取代及未經取代之雜環基。若干具體實施例中，R^6為-H以及R^7為-H。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳以及R^5、R^6、R^7及R^8皆為-H。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、Br、$-CH_3$、-OH、-CN、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之烷基胺基、經取代及未經取代之二烷基胺基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、及-C(=O)-NH_2。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、Br、$-CH_3$、-CN、-OMe、羥基烷基胺基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基胺基、烷氧基烷基胺基、經取代及未經取代之雜環基烷基胺基、乙醯胺基烷基胺基、氰基烷基胺基、硫烷基胺基、(甲基磺醯基)烷基胺基、環烷基烷基胺基、二烷基胺基烷氧基、雜環基烷氧基、經取代及未經取代之哌啶基、經取代及未經取代之咪唑基、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之吡咯基、經取代及未經取代吡咯啶基、經取代及未經取代之哌啡基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$或-C(=O)-NH_2。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自

經取代及未經取代之烷基胺基及經取代及未經取代之二烷基胺基。若干具體實施例中R^3為二甲基胺基。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳以及R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^{10}皆為-H。

於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，就GSK-3而言化合物之IC_{50}值係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM。

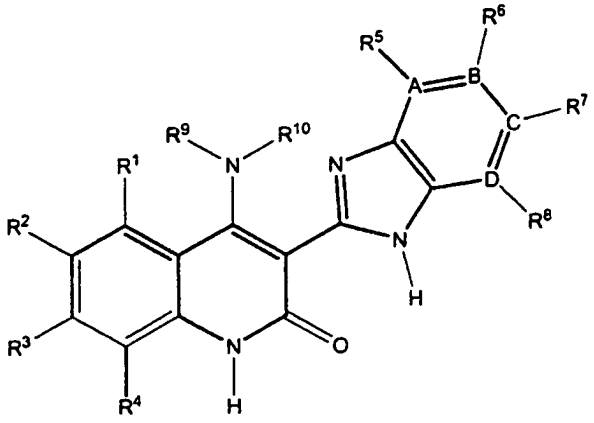
於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療藉GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類；以及於若干具體實施例中該個體為人類。

於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為糖尿病；以及於若干具體實施例中，該生物病症為非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)。其它具體實施例中，該生物病症為阿茲海默氏病或躁鬱症。

週期素依賴型激酶2之相關方法

使用一種結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法及/或於個體治療藉絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病

症之方法之若干具體實施例中，該絲胺酸/蘇胺酸激酶為Cdk2。若干此等方法中，個體經投藥後Cdk2受到抑制。於抑制Cdk2之方法中，結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1、R^4、R^5及R^8係選自由下列基團組成的組群：-H及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之$-N(芳基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經

取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基及經取代、及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之

-C(=O)-雜環基烷基；以及

R^{10}為-H。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、及經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$；或若B為氮則R^6可不存在；以及若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一者為氮以及B及C二者皆為碳。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之鏈烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代雜環基、經取代及未經取代烷氧基、及經取代及未經取代之雜環基烷氧基。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1-8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基其中該雜環基部分為飽和、經取代及未經取代之烷氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基其中該雜環基部分為飽和。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1-8個碳原子之未經取代之直鏈或分支鏈烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、或經取代及未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基部分為飽和。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自吡

咯啶基、吡咯啶基烷基、哌啶基、哌啶基烷基或喹核鹼基。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1為-H。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之芳基、或經取代及未經取代之吡啶基。若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之未經取代之直鏈或分支鏈烷基、二鹵苯基、羧基苯基、胺基苯基、胺基羧基苯基、甲基羧基苯基、或羥基苯基。其它此等具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-CH_3$、2,6-二氟苯基、4-羧基苯基、3-胺基苯基、2-胺基-4-甲基羧基苯基、3-甲基羧基苯基、或3-羥基苯基。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基。若干此等具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之未經取代之直鏈或分支鏈烷基、胺基烷基胺基或經取代之芳基。其它具體實施例中R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、$-CH_3$、2-胺基丙基胺基或4-羧基醯胺基苯基，或R^3係

選自-H、-F、-Cl、-Br或-CH_3。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5或R^8為-H或皆為-H。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、經取代及未經取代之-N(烷基)(哌啶基)、經取代及未經取代之哌啶基、經取代及未經取代之嗎啉基、或經取代及未經取代之哌咔基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。若干此等具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-OH、經取代及未經取代之-N(甲基)(4-(N-甲基哌啶基))、-N嗎啉基、或4-N-甲基哌咔基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。其它此等具體實施例，R^6及R^7皆為-H以及B及C皆為碳。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5及R^8皆為-H以及A及D皆為碳。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，化合物就Cdk2而言之IC_{50}值係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或

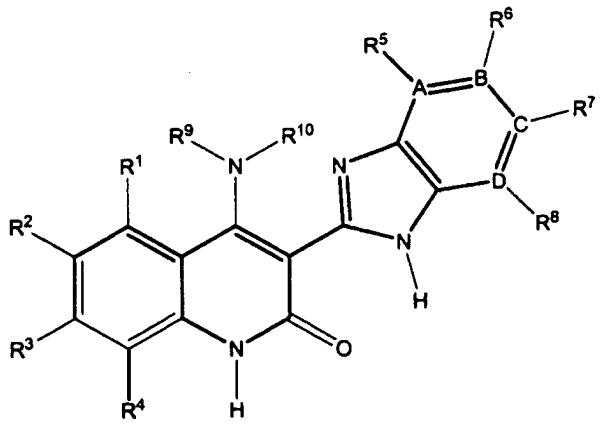
等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM，或小於或等於0.010μM。

於個體抑制Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類或人類。

於個體治療Cdk2之方法及/或於個體治療由Cdk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為癌症。

檢查點激酶1之相關方法

使用一種結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法及/或於個體治療藉絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該絲胺酸/蘇胺酸激酶為CHK1。若干此等方法中，個體經投藥後CHK1受到抑制。於抑制CHK1之方法中，結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、及經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-$(=O)_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S-$(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-S-$(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之

-S-(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)-雜環基、-S-(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(芳烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代

之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基烷基、-N(H)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)- C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代

及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^4係選自-H及含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基組成的組群；

R^5及R^8分別係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在；

R^6及R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-烷基、經

取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S-(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S-(=O)-雜環基、-S-(=O)$_2$-NH$_2$、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(雜環基烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-

雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之雜環基胺基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、及$-NH_2$，及R^9及R^{10}共同結合而形成一或多個環，各環含有5、6或7個環成員；以及

R^{10}為-H，或R^9及R^{10}共同結合而形成一或多個環，各環含5、6或7個環成員。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、及經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)；

R^2及R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、

-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-

雜環基烷基、-N(H)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-NH-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經

取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-S-(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S-(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷

基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D中之一者為氮以及B及C皆為碳。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活

性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，及R^9係選自含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、或經取代及未經取代之雜環基胺基烷基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自含1至8個碳原子之未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之羥基烷基、經取代及未經取代之二烷基胺基烷基、經取代及未經取代之烷基胺基烷基、或經取代及未經取代之胺基烷基。若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自2-胺基-4-甲基-戊基、2-胺基-3-甲基-丁基、2-胺基-丁基、2,2-二甲基-3-胺基-丙基、1-胺基甲基-丙基、2-羥基-3-胺基-丙基、3-胺基丙基、2-二甲基胺基-乙基、2-甲基胺基-乙基、2-羥基-乙基、或2-胺基-乙基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、或經取代及未經取代之雜環基胺基烷基。若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自經取代及未經取代之苯基丙基、經取

代及未經取代之苯基甲基、或經取代及未經取代之苯基。其它具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自苯基、4-胺基甲基-苯基甲基、2-(2-胺基-乙氧基)-苯基甲基、4-(2-胺基-乙氧基)-苯基甲基、4-磺醯胺基-苯基甲基、1-苄基-2-胺基-乙基、或2-胺基-3-苯基丙基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自經取代及未經取代之環己基、經取代及未經取代之環己基烷基、經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之吡咯啶基烷基、經取代及未經取代之四氫呋喃基烷基、經取代及未經取代之哌啶基、經取代及未經取代之哌啶基烷基、經取代及未經取代之哌咔基烷基、經取代及未經取代之嗎啉基烷基、經取代及未經取代之喹核鹼基。若干此等具體實施例中，R^9係選自環己基、環己基甲基、1-環己基乙基、2-胺基-環己基、4-胺基-環己基、吡咯啶-3-基、1-甲基-吡咯啶-3-基、1-乙基-吡咯啶-2-基、吡咯啶-2-基-甲基、1-乙基-吡咯啶-2-基甲基、吡咯啶-1-基乙基、1-甲基-吡咯啶-2-基乙基、吡咯啶-1-基丙基、2-酮基-吡咯啶-1-基丙基、四氫呋喃-2-基甲基、哌啶-3-基、1-乙基-哌啶-3-基、哌啶-4-基、1-甲基-哌啶-4-基、1-苄基-哌啶-4-基、哌啶-2-基甲基、哌啶-3-基甲基、哌啶-4-基甲基、哌啶-1-基乙基、哌啶-2-基乙基、4-甲基-哌咔-1-基丙基、嗎啉-4-基乙基、嗎啉-4-基丙基、或喹核鹼-3-基。其它此等具體實施例中，R^9為喹核鹼-3-基。另外，此等具體實施例中R^9為

哌啶-3-基甲基。其它此等具體實施例中，R^9係選自吡咯啶-3-基、1-甲基-吡咯啶-3-基、或吡咯啶-2-基甲基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自經取代及未經取代之咪唑基烷基、經取代及未經取代之吡啶基、經取代及未經取代之吡咯啶基烷基、經取代及未經取代之吡啶基胺基烷基、經取代及未經取代之嘧啶基烷基、經取代及未經取代之吡咔基烷基、經取代及未經取代之吲哚基烷基、經取代及未經取代之苯并咪唑基烷基。若干此等具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自3-(咪唑-1-基)-丙基、3-(咪唑-4-基)-丙基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、2-甲氧基-吡啶-5-基、2-(哌啶-4-基氧基)-吡啶-3-基、2-(哌啶-3-基氧基)-吡啶-5-基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、吡啶-2-基乙基、吡啶-3-基乙基、2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基胺基)-乙基、2-(2-羧醯胺基-吡啶-5-基胺基)-乙基、2-(4-胺基-5-硝基-吡啶-2-基胺基)-乙基、吡啶-2-基丙基、吡咔-2-基、2-甲基-4-胺基-吡咔-5-基、5-氟-吲哚-3-基乙基、苯并咪唑-2-基甲基、苯并咪唑-5-基甲基、2-吡啶-4-基-苯并咪唑-5-基甲基、及苯并咪唑-2-基乙基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自單環、雙環及多環飽和雜環基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9及R^{10}共

同接合而形成一或多個環，各環含有5、6或7個環成員。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至4個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、或經取代及未經取代之-N(H)(烷基)。若干此等具體實施例中，R^9係選自-H、-F、-Cl、$-CH_3$、經取代及未經取代之哌啡基、$-OCH_3$、經取代及未經取代之苯基氧基、經取代及未經取代之哌啶基氧基、經取代及未經取代之喹核鹼基氧基、經取代及未經取代之嗎啉基烷氧基、或$-C=NCH_3$。其它此等具體實施例中，R^1係選自4-甲基哌啡-1-基、4-乙基哌啡-1-基、4-胺基-苯氧基、3-二甲基胺基-苯氧基、3-乙醯胺基-苯氧基、4-乙醯胺基-苯氧基、或2-(嗎啉-4-基)-乙氧基。其它此等具體實施例中，R^1為-H。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2及R^3分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代

之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、-N(H)-C(O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經

取代之-C(=O)-O-雜環基、或經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、$-N(H)-C(O)-NH_2$、

經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、-CO_2H、或經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自2-經取代之苯基、3-經取代之苯基、4-經取代之苯基、2,4-經二取代之苯基、2,6-經二取代之苯基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之噻吩基、經取代或未經取代之四氫吡啶基、或經取代或未經取代之吡啶基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2為經取

代及未經取代之芳基選自苯基、2-氯苯基、2-乙基苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2-甲基苯基、2-三氟甲基苯基、4-乙醯基苯基、3-乙醯胺基苯基、3-胺基苯基、3-甲氧基羰基苯基、3-羧基苯基、3-羥基苯基、3-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3-三氟甲基苯基、3-胺基苯基、4-乙醯基苯基、4-甲氧羰基苯基、4-羧醯胺基苯基、4-羧基苯基、4-氯苯基、4-氰基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-乙基苯基、4-甲醯基苯基、4-羥基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲硫基苯基、4-硝基苯基、4-甲基磺醯基苯基、2,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2,4-二氯苯基、2-胺基-4-甲氧羰基苯基、2-胺基-4-羧基苯基、或2,6-二氟苯基。若干此等具體實施例中，R^2係選自2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、3-羥基苯基、3-甲氧基苯基、3-胺基苯基、4-氰基苯基、4-羥基苯基、及4-甲氧基苯基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2為經取代及未經取代之雜環基或雜環基烷基選自1-第三丁氧羰基-吡咯-2-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、1,2,5,6-四氫吡啶-4-基、4-(第三丁氧羰基)-1,2,5,6-四氫吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯并[1,3]二氧戊環-5-基、或苯并[b]噻吩-2-基。若干此等具體實施例中，R^2係選自噻吩-2-基或噻吩-3-基。其它此等具體實施例中，R^2係選自吡啶-2-基、吡啶-3-基、或吡啶-4-基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自

-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、$-CH_3$、-OH、$-OCH_3$、$-CO_2H$、或$-CO_2CH_3$。若干此等具體實施例中R^2為-Cl。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、$-N(H)-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳

基)、或經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)。若干此等具體實施例中，R^2係選自-NH_2、-N(H)(甲基)、-N(甲基)$_2$、-N(H)(2-甲基-丙基)、-N(H)(2,2-二甲基丙基)、-N(H)(2-甲基-丁基)、-N(H)(庚基)、-N(H)(環己基甲基)、-N(H)(甲基)(異丁基)、-N(甲基)(環己基甲基)、-N(H)(苄基)、-N(H)(哌啶-4-基)、-N(H)(吡咯啶-2-基甲基)、-N(H)(2-二甲基胺基甲基-呋喃-5-基甲基)、-N(H)(3-甲基-噻吩-2-基甲基)-N(H)(3-苯氧基-噻吩-2-基甲基)、-N(H)(2-乙基-5-甲基-咪唑-4-基甲基)、-N(H)(5-甲基-異噁唑-3-基甲基)、-N(H)(噻唑-2-基甲基)、-N(H)(吡咔-2-基甲基)、或-N(甲基)(1-甲基-哌啶-4-基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基，其中該烷基部分為含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-環烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、或經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)-(芳烷基)。若干此等具體實施例中，R^2係選自經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-甲基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-環己基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-苯基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-苯基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-呋喃基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-噻吩基烷基。若干此等具體實施例中，R^2係選自-N(H)-C(=O)-甲基、-N(H)-C(=O)-丙基、-N(H)-C(=O)-異丙基、-N(H)-C(=O)-苄氧基甲基、-N(H)-C(=O)-苄基胺基甲基、-N(H)-C(=O)-環己基、-N(H)-C(=O)-4-乙基苯基、-N(H)-C(=O)-4-氰基-苯基、-N(H)-C(=O)-2-苯基-乙基、-N(H)-C(=O)-呋喃-2-基、-N(H)-C(=O)-噻吩-2-基甲基、或-N(H)-C(=O)-吡咯-2-基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-N(H)-C(=O)-NH_2，經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)。若干此等具體實施例中，R^2係選自經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)，其中烷基部分為含1至12個碳之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(苯基)、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-N(H)(苯基烷基)。其它此等具體實施例中，R^2係選自-N(H)-C(=O)-N(H)(異丙基)、-N(H)-C(=O)-N(H)(庚基)、-N(H)-C(=O)-N(H)(苯基)、-N(H)-C(=O)-N(H)(2-乙氧基苯基)、-N(H)-C(=O)-N(H)(2-甲硫基苯基)、-N(H)-C(=O)-N(H)(3-三氟甲基苯基)、-N(H)-C(=O)-N(H)(3,5-二甲基苯基)、或-N(H)-C(=O)-N(H)(苄基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、$-NO_2$、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之$-N(雜環基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之$-N(雜環基烷基)_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-C(=O)-N(烷基)_2$、$-CO_2H$、或經取代及

未經取代之-C(=O)-O-烷基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基。若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-CH_3、-OH、-OCH_3、2-二甲基胺基-乙氧基、吡咯啶-2-基甲氧基、或2-酮基-吡咯啶-1-基乙氧基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、或經取代及未經取代之雜環基烷基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自2-經取代之苯基、3-經取代之苯基、4-經取代之苯基、2,4-經二取代之苯基、經取代及未經取代之吡咯基、經取代及未經取代之噻吩基、經取代及未經取代之哌啶基、經取代及未經取代之哌啡基、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之一氮庚環基、經取代及未經取代之吡咯基、經取代及未經取代之咪唑基、經取代及未經取代之吡啶基、或經取代及未經取代之苯并二氧戊環基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3為經取代及未經取代之芳基選自2-甲氧基-苯基、2-甲基苯基、2-三氟甲基-苯基、3-乙醯基苯基、3-乙醯胺基苯基、3-甲氧羰基-苯基、3-羧基苯基、4-乙醯基苯基、4-羧醯胺基苯基、4-羧基苯基、4-氰基苯基、4-甲醯基苯基、4-甲氧羰基-苯基、4-甲基磺醯基苯基、2,4-二氯苯基、2-胺基-4-甲氧羰基苯基、或2-胺基-4-甲氧羰基-苯基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3為經取代及未經取代之雜環基選自吡咯啶-1-基、3-二甲基胺基-吡咯啶-1-基、3-乙醯胺基-吡咯啶-1-基、3-羥基-吡咯啶-1-基、3-甲基磺醯基-吡咯啶-1-基、3-三氟乙醯胺基-吡咯啶-1-基、哌啶-1-基、2-羥基-哌啶-1-基、3-羧醯胺-哌啶-1-基、3-羧基-哌啶-1-基、3-甲氧羰基-哌啶-1-基、3-(吡啶-4-基)-吡咯啶-3-基、4-羧醯胺基-哌啶-1-基、4-羧基-哌啶-1-基、4-乙氧羰基-哌啶-1-基、4-甲基-哌吩-1-基、4-(吡啶-2-基甲基)-哌吩-1-基、嗎啉-4-基、一氮庚環-1-基、吡咯-1-基、3-乙醯基-吡咯-1-基、3-羧基-吡咯-1-基、咪唑-1-基、2-甲基-咪唑-1-基、2-乙基-咪唑-1-基、2-異丙基-咪唑-1-基、或苯并[1,3]二氧戊環-5-基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取

代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、或經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-NH_2、-N(H)(甲基)、-N(H)(2-甲基丙基)、-N(H)(2-乙醯胺基乙基)、-N(H)(2-胺基乙基)、-N(H)(2-氰基乙基)、-N(H)(2-二乙基胺基-乙基)、-N(H)(2-二甲基胺基-乙基)、-N(H)(2-羥基乙基)、-N(H)(2-甲氧基乙基)、-N(H)(2-硫基乙基)、-N(H)(3-二甲基胺基丙基)、-N(H)(3-羥基丙基)、-N(H)(3-甲氧基丙基)、-N(H)(2-甲基磺醯基-乙基)、-N(H)(環丙基)、-N(H)(4-羥基-環己基)、-N(H)(1-羥基-環己基甲基)、-N(甲基)$_2$、-N(乙基)$_2$、-N(甲基)(乙基)、-N(甲基)(2-二甲基胺基-乙基)、-N(H)(嗎啉-4-基乙基)、-N(H)(吡咯啶-1-基乙基)、-N(H)(1-甲基-吡咯啶-2-基乙基)、-N(H)(吡咯啶-1-基丙基)、-N(H)(2-酮基-吡咯啶-1-基丙基)、-N(H)(哌啶-3-基甲基)、-N(H)(哌啶-1-基乙基)、-N(H)(吡啶-2-基甲基)、-N(H)(吡啶-2-基乙基)、-N(H)(吡啶-3-基乙基)、或-N(H)(吡啶-4-基乙基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、-C(=O)-NH_2、經取代

及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、或-CO_2H。若干具體實施例中，R^3係選自-C(=O)-嗎啉-4-基、-C(=O)-NH_2、-C(=O)-N(甲基)$_2$、或-CO_2H。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4係選自-H或-CH_3。若干此等具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5及R^8分別係選自-H或飽和雜環基，或R^5及R^8不存在。若干此等具體實施例中，A及D皆為碳，R^5為-H以及R^8為H。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-烷

基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；若干此等具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、或-CH_3。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自經取代及未經取代之雜環基，或經取代及未經取代之雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之哌啶烷基、經取代及未經取代之哌吩基、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之硫嗎啉基、經取代及未經取代之二氮庚環基、經取代及未經取代之氧氮庚環基、或吡啶基烷基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活

性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自3-(乙醯基甲基-胺基)-吡咯啶-1-基、3-二乙基胺基-吡咯啶-1-基、3-二甲基胺基吡咯啶-1-基、3-(N-氧陰離子基-N,N-二甲基胺基)-吡咯啶-1-基、3-(吡咯啶-1-基)-吡咯啶-1-基、2-(吡咯啶-1-基甲基)-吡咯啶-1-基、4-(哌啶-1-基)-哌啶-1-基、1-乙醯基-哌吡-4-基、1-羧基甲基-哌吡-4-基、1-甲基-哌吡-4-基、1-乙基-哌吡-4-基、1-環己基-哌吡-4-基、1-異丙基-哌吡-4-基、嗎啉-4-基、2-二甲基胺基-嗎啉-4-基、2,6-二甲基-嗎啉-4-基、2-二甲基胺基-5-甲基-嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基、硫嗎啉-4-基1-氧陰離子基、1-甲基-[1,4]二氮庚烷-1-基、2-二甲基胺基甲基-[1,4]氧氮庚環-4-基、或吡啶-4-基甲基。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活

性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-OH、經取代及未經取代之烷氧烷氧基、經取代及未經取代之吡咯啶基氧基、經取代及未經取代之四氫呋喃基氧基、經取代及未經取代之嗎啉基烷氧基、經取代及未經取代之吡啶基氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(吡咯啶基)、經取代及未經取代之-N(H)(哌啶基)、經取代及未經取代之-N(H)(哌啶基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(吡啶基烷基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)(哌啶基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-OH、甲氧基、2-甲氧基-乙氧基、4-乙醯胺基-苯氧基、1-甲基-吡咯啶-3-基氧基、吡啶-3-基氧基、3-(吡咯-1-基)-丙氧基、四氫呋喃-2-基甲氧基、2-(嗎啉-4-基)-乙氧基、3-(嗎啉-4-基)-丙氧基、-NH_2、-N(H)(2-(甲氧基甲基)-吡咯啶-4-基)、-N(H)(哌啶-3-基)、-N(H)(1,3-二甲基-哌啶-4-基)、-N(H)(1-(乙氧羰基)-哌啶-4-基)、-N(甲基)(1-甲基-哌啶-1-基)、-N(H)(哌啶-1-基乙基)、或-N(H)(吡啶-2-基甲基)。若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H或-N(甲基)(1-甲基哌啶-1-基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-$S(=O)_2$-NH_2、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取

代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、或-CO_2H；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自經取代及未經取代之-S(=O)$_2$–N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-吡咯啶基、經取代及未經取代之-C(=O)-哌啶基、經取代及未經取代之-C(=O)-吡咔基、經取代及未經取代之-C(=O)-二氮雜雙環庚烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(哌啶基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(吡啶基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(吡咯啶基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(哌啶基烷基)、或經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(哌啶基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-S(=O)$_2$-N(甲基)$_2$、-C(=O)-3-胺基-吡咯啶-1-基、-C(=O)-3-(二甲基胺基甲醯基)-吡咯啶-1-基、-C(=O)-3-羥基-吡咯啶-1-基、-C(=O)-4-二甲基胺基-哌啶-1-基、-C(=O)-3-

羥基-哌啶-1-基、-C(=O)-4-(哌啶-1-基)-哌啶-1-基、-C(=O)-吡啶-3-基-、C(=O)-哌吡-1-基、-C(=O)-1-乙醯基-哌吡-4-基、-C(=O)-1-環己基-哌吡-4-基、-C(=O)-1-(乙氧羰基甲基)-哌吡-4-基、-C(=O)-1-羥基乙基-哌吡-4-基、-C(=O)-1-異丙基-哌吡-4-基、-C(=O)-1-甲基-哌吡-4-基、-C(=O)-2-甲基-哌吡-4-基、-C(=O)-嗎啉-4-基、-C(=O)-2-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-5-基、-C(=O)-N(甲基)(2-二甲基胺基-乙基)、-C(=O)-N(乙基)(2-二甲基胺基-乙基)、-C(=O)-N(H)(哌啶-4-基)、-C(=O)-N(H)(哌啶-3-基)、-C(=O)-N(H)(1-乙氧羰基-3-甲氧基-哌啶-4-基)、-C(=O)-N(H)(1-氮雜雙環[2.2.1]庚環-3-基)、-C(=O)-N(H)(2-(吡咯啶-1-基)-乙基)、-C(=O)-N(H)(2-(哌啶-1-基)-乙基)、-C(=O)-N(甲基)(1-甲基-吡咯啶-3-基)、或-C(=O)-N(甲基)(1-甲基-哌啶-4-基)。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，B及C皆為碳以及R^6為-H以及R^7為-H。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳以及R^5、R^6、R^7及R^8皆為-H。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳以及R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^{10}皆為-H。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，化合物之

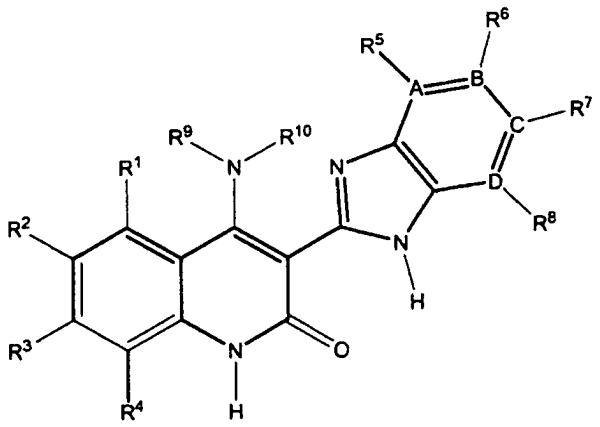
IC_{50}值相對於CHK1係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM，或小於或等於0.001μM。

於個體抑制CHK1之方法及/或於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類或人類。

於個體治療藉CHK1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為癌症。

核糖體S6激酶2之相關方法

使用一種結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法及/或於個體治療藉絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該絲胺酸/蘇胺酸激酶為Rsk2。若干此等方法中，個體經投藥後Rsk2受到抑制。於抑制Rsk2之方法中，結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、$-CO_2H$、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯

基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-芳基、經取代及未經取代之-S-芳烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、$-CO_2H$、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳烷基、經取代及未經取代之

-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或R^2與R^3可共同接合而形成一個環狀基，

R^4、R^5及R^8分別係選自-H、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在。

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-CO_2H$、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-C(=O)-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、及經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、

-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、-CO_2H、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、及經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基；或若C為氮則R^7可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代

及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳基烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基；或R^9與R^{10}共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環；以及

R^{10}為-H；或R^9與R^{10}共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^1係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基；

R^2及R^3分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及

未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基、或-CO_2H；或R^2及R^3可共同接合而形成一個環狀基團；

R^6係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，其中A或D為氮以及B及C皆為碳。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H以及R^9係選自-H、含1-12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜

環基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1-12個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基部分為飽和、經取代及未經取代之烷氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基，其中該雜環基部分為飽和。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自-H、含1-12個碳原子之未經取代之直鏈或分支鏈烷基、未經取代之環烷基、烷氧基烷基、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、胺基環烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基，其中該雜環基部分為飽和。若干此等具體實施例中，R^9係選自吡咯啶基、吡咯啶基烷基、哌啶基、哌啶基烷基、喹核鹼基、或胺基環己基。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、-F、-Cl、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之嗎啉基烷基、或經取代及未經取代之嗎啉基烷氧基。若干此等具體實施例中，R^1係選自-H或-F。其它此等

具體實施例中R^1為-H。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、Br、-I、$-NO_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、$-CO_2H$、經取代及未經取代之芳基、或經取代及未經取代之吡啶基。若干此等具體實施例中，R^2係選自-H、Br、-I、$-CH_3$、$-CO_2H$、$-NH_2$、或4-羥基苯基。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、Br、-I、$-NO_2$、$-CH_3$、$-OCH_3$、經取代及未經取代之咪唑基、經取代及未經取代之二烷基胺基烷基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基。若干此等具體實施例中，R^3係選自-H或-F。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5為-H；或R^5可不存在。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6係選自-H、-F、-Cl、Me、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之嗎啉基烷氧基、經取代及未經取代之哌啶基、或經取代及未經取代之哌咔基；或R^6可不存在。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性

媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，其中R^7係選自-H、-F、-Me、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之哌啶基、或經取代及未經取代之哌啡基；或R^7可不存在。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，其中R^8為-H；或R^8可不存在。

於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，就CHK1而言化合物之IC_{50}值為小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM，或小於或等於0.001μM。

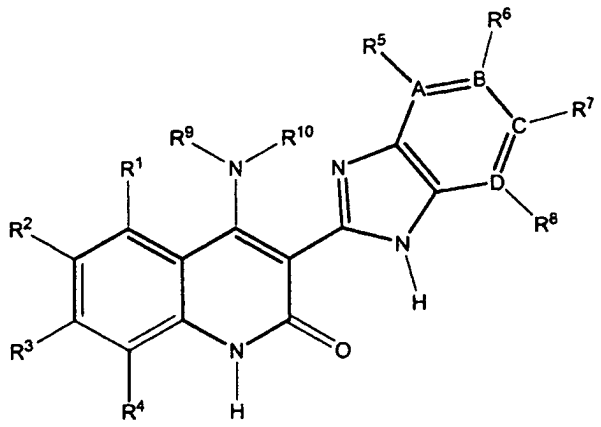
於個體抑制Rsk2之方法及/或於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類或人類。

於個體治療由Rsk2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為癌症。

PAR-1之相關方法

使用一種結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法及/或於個體治療藉絲胺酸/蘇胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該絲胺酸/蘇胺酸激酶為

PAR-1。若干此等方法中，個體經投藥後PAR-1受到抑制。於抑制PAR-1之方法中，結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、及經取代及未經取代之雜環基烷基；

R^2係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、-CO_2H、經取代及未經

取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳烷基；

R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$–N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-芳基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環

基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之

-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^4、R^5及R^8分別係選自-H及含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基組成的組群；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、及經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原

子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、及經取代及未經取代之雜環基烷氧基；以及

R^{10}為-H。

於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及

未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、-C(=O)-烷基、-C(=O)-雜環基、-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療

由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一為氮以及B及C皆為碳。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1至8個碳原子之未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之二烷基胺基烷基、經取代及未經取代之烷基胺基烷基、經取代及未經取代之胺基烷基、或經取代及未經取代之烷基磺醯基烷基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1-8個碳原子之未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之烷基胺基烷基、經取代及未經取代之二烷基胺基烷基、經取代及未經取代之烷基磺醯基烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、或經取代及未經取代之雜環基烷基其中該雜環基部分

為飽和。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自經取代及未經取代之甲基胺基乙基、經取代及未經取代之二甲基胺基乙基、經取代及未經取代之甲基磺醯基乙基、經取代及未經取代之喹核鹼基、經取代及未經取代之哌咁烷基、經取代及未經取代之哌啶基、經取代及未經取代之哌啶基烷基、經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之吡咯啶基烷基、經取代及未經取代之咪唑基烷基、或經取代及未經取代之環己基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、甲基胺基乙基、二甲基胺基乙基、甲基磺醯基乙基、1-胺基環己基、喹核鹼基、4-甲基哌咁-1-基丙基、1-苄基哌啶基、哌啶-4-基、哌啶-3-基-乙基、哌啶-4-基乙基、咪唑-5-基乙基、吡咯啶-1-基乙基、1-甲基-吡咯啶-2-基乙基、或吡咯啶-3-基。若干此等具體實施例中，R^9為喹核鹼基。其它此等具體實施例中，R^9為喹核鹼-3-基。又於其它具體實施例中R^9為-H，

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自單

環、雙環或多環飽和雜環基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、或經取代及未經取代之雜環基。若干此具體實施例中R^1係選自-H、-F、-Cl、或經取代及未經取代之哌咁基。其它此等具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl、或哌咁-1-基。又有其它此等具體實施例中，R^1為-H。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、或經取代及未經取代之芳烷基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、或經取代及未經取代之苯基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療

由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2為經取代及未經取代之芳基選自2-胺基-4-羧基甲基苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-甲氧基苯基、2,4-二氯苯基、2-氟-4-氯苯基、2,6-二氟苯基、3-甲氧基苯基、3-羧基苯基、3-乙醯基苯基、3-乙醯胺基苯基、3-甲基羧基苯基、4-乙醯基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-氰基苯基、4-羧醯胺基苯基、4-羧基苯基、4-甲基羧基苯基、4-甲基磺醯基苯基或苯基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、甲基、甲氧基、或-CO_2H。若干此等具體實施例中，R^2為-Cl。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、或經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、-OH、未經取代之直鏈或分支鏈烷氧基、二烷基胺基烷氧基、或經取代及未經取代之吡咯啶基烷氧基。若干此等具體實施例中，R^3係選自-H、-Cl、甲氧基、2-(二甲基胺基)乙基-1-氧基以及吡咯啶-2-基甲基氧基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自經取代及未經取代之苯基、或經取代及未經取代之未飽和雜環基。若干此等具體實施例中，R^3係選自2-胺基羧基苯基、3-乙醯胺基苯基、3-羧基苯基、4-羧基苯基、4-甲基磺醯基苯基、2-乙基-咪唑-1-基、2-甲基-咪唑-1-基、咪唑-1-基、及3-乙醯基吡咯-1-基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3為飽和雜環基。若干此等具體實施例中，R^3為飽和雜環基選自經取代及未經取代之硫嗎啉基、經取代及未經取代之哌啡基、經取代及未經取代之哌啶基、或經取代及未經取代之吡咯啶基。其它此等具體實施例中，R^3係選自3-苯基硫嗎啉-4-

基、嗎啉-4-基、4-甲基哌咔-1-基、4-甲基羧基哌啶-1-基、哌啶-1-基、3-二甲基胺基吡咯啶-1-基、或3-乙醯胺吡咯啶-1-基。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、或經取代及未經取代之-N(H)-(雜環基烷基)，其中該雜環基部分為飽和。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自經取代及未經取代之-N(H)(羥基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(胺基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(二烷基胺基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(烷基羧醯胺基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(烷氧基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(芳基磺醯基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(烷基磺醯基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(環烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(嗎啉基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(哌啶基烷基)、或經取代及未經取代之-N(H)(吡咯啶酮基烷基)。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自

-N(H)(2-羥基乙基)、-N(H)(2-胺基乙基)、-N(H)(二甲基胺基乙基)、-N(H)(2-二乙基胺基乙基)、-N(H)(3-二甲基胺基丙基)、-N(H)(2-乙醯胺基乙基)、-N(H)(2-甲氧基乙基)、-N(H)(2-(甲基磺醯基)乙基)、-N(H)(2-(苯基磺醯基)乙基)、-N(H)(環丙基)、-N(甲基)(乙基)、-$N(甲基)_2$、-N(H)(2-嗎啉-4-基-2-苯基乙基)、-N(H)(2-哌啶-1-基乙基)、或-N(H)(3-吡咯啶酮-1-基丙基)。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5為-H，A及D皆為碳，R^5為-H以及R^8為-H。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之哌啡基、經取代及未經取代之吡咯啶基、-OH、或吡咯啶基烷氧基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。若干此等具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、甲基嗎啉-4-基、4-異丙基哌啡-1-基、4-甲基哌啡-1-基、-OH、及3-(吡咯啶-1-基)丙基-1-氧基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。其它此等具體實施例中，B及C皆為碳以及R^6及R^7皆為-H。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳，以及R^5、R^6、R^7、及R^8皆為-H。

於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療

由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，化合物之IC_{50}值就PAR-1而言係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM。

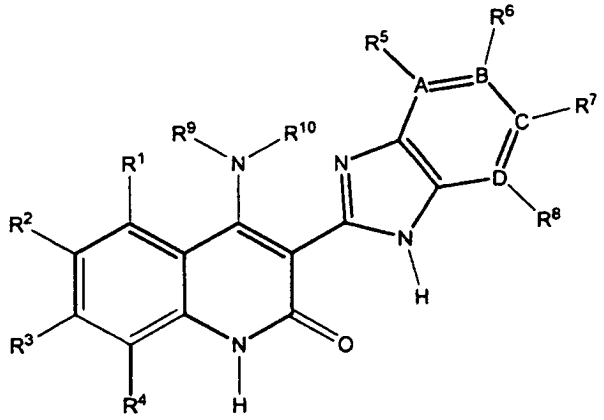
於個體抑制於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由於個體抑制PAR-1之方法及/或於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，個體為哺乳類或人類。

於個體治療由PAR-1活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物疾病係由Wnt路徑控制及/或由平面細胞極性路徑控制。若干例中，該生物病症為癌症，癌症於某些具體實施例中係由哺乳類如人類之Wnt路徑之畸變調節所引起。如此於若干具體實施例中，本發明提供一種於個體調節Wnt路徑之方法。其它具體實施例中，本發明提供一種調節Wnt (β-catenin)發訊之方法。

酪胺酸激酶之相關方法

於另一方面，本發明提供一種於個體抑制酪胺酸激酶之方法及/或一種於個體治療由酪胺酸激酶媒介之生物病症之方法。酪胺酸激酶為Cdc2激酶、Fyn、Lck、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、FLT-3、或Tie-2。若干具體實施例中，酪胺酸激酶為Cdc2激酶、Fyn、Lck、或Tie-2；若干其它具體實施例中，酪胺

酸激酶為c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3。該方法包括對個體投予結構式I化合物、化合物之互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。於抑制酪胺酸激酶之方法中，酪胺酸激酶於個體於投藥後受到抑制。結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自由碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代

及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO$_2$H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^{2}及R^{3}分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO$_2$、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯

基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-雜環基、-$S(=O)_2$-NH_2、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$–N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-$N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-$N(芳基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-$N(芳烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-$N(雜環基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-$N(雜環基烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代

及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基

烷基；

R^4係選自由-H及含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基組成的組群；

R^5及R^8分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳基烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-雜環基、$-S(=O)_2-NH_2$、經取代及未經取代之$-S(=O)_2-N(H)$(烷基)、經取代及未經取代之$-S(=O)_2-N$(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經

取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO$_2$H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^{6}可不存在；或若C為氮則R^{7}可不存在；

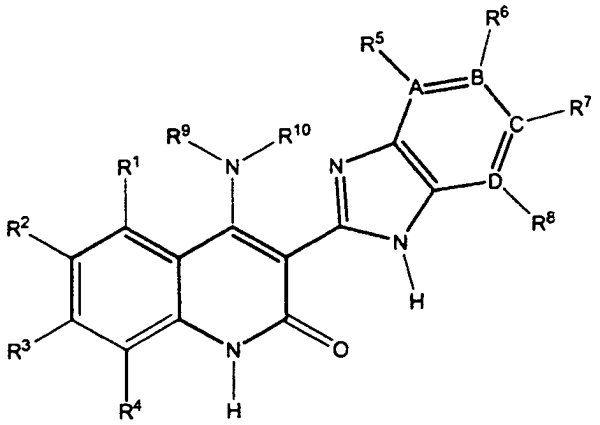
R^{9}係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代烷基、含1至12個碳原子之經取代及

未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、$-NH_2$、及經取代及未經取代之雜環基胺基烷基；以及

R^{10}為-H。

於使用結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制酪胺酸激酶之方法及/或於個體治療由酪胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該酪胺酸激酶為FLT-3。其它具體實施例中，酪胺酸激酶為c-Kit。又其它具體實施例中，酪胺酸激酶為c-ABL。又其它具體實施例中，酪胺酸激酶為FGFR3。又其它具體實施例中，酪胺酸激酶為p60src。又其它具體實施例中，酪胺酸激酶為VEGFR3。又其它具體實施例中，酪胺酸激酶為PDGFR α。其它具體實施例中，酪胺酸激酶為PDGFR β。

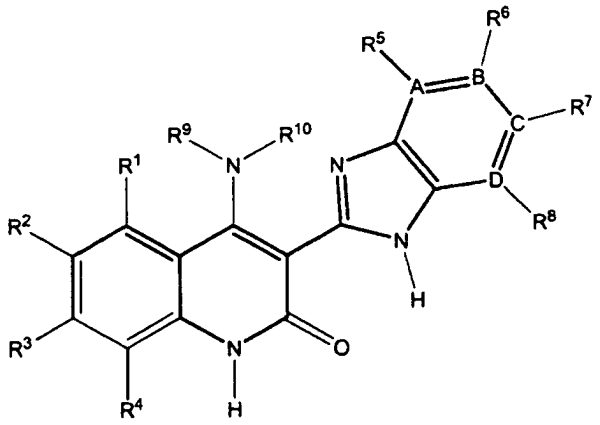
於使用結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制酪胺酸激酶之方法及/或於個體治療由酪胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，結構式I化合物具有下式。



I

細胞分裂週期2激酶相關方法

於使用結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法及/或於個體治療由酪胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該酪胺酸激酶為Cdk2、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3。若干其它具體實施例中，Cdc2或其它激酶於個體於投藥後受到抑制。於抑制Cdc2之方法中，結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代

之 -C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷

基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之

-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^4係選自-H及含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基組成的組群；

R^5及R^8分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、及經取代及未經取代之雜環基烷氧基；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之

-S(=O)$_2$–N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO$_2$H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^{6}可不存在；或若C為氮則R^{7}可不存在；

R^{9}係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原

子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、及$-NH_2$；以及

R^{10}為-H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα及PDGFRβ，FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、p60src、c-ABL、VEGFR3、PDGFRα及PDGFRβ，FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^1係自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之$-N(雜環基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、及經取代及未經取代之$-N(雜環基烷基)_2$；

R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、

-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、及經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之

-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之

-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一為氮以及B及C皆為碳。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、或-NH_2。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1至8個碳原子之未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之羥基烷基、-NH_2、經取代及未經取代之二烷基胺基烷基、經取代及未經取代之烷基胺基烷基、或經取代及未經取代之胺基烷基。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法

及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之縮合未飽和雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基其中該雜環基部分為飽和、或經取代及未經取代之胺基烷基。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自4-胺基甲基苄基、苯并咪唑基、喹核鹼基、哌啶基、哌啶基烷基、吡咯啶基、吡咯啶基烷基、N-烷基吡咯啶基烷基、咪唑基烷基、四氫呋喃基烷基、胺基環己基、羥基環己基、或2,2-二甲基-3-胺基丙基。若干此等具體實施例中，R^9為喹核鹼基。其它此等具體實施例中，R^9為喹核鹼-3-基。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自單環、雙環及多環飽和雜環基。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、

VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FGFR3、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9為-H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、-F、-Cl、經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷氧基、經取代及未經取代之哌啶基氧基、經取代及未經取代之嗎啉基、或經取代及未經取代之哌咔基。若干此等具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl、甲氧基、N-甲基哌啶-3-基氧基、N-甲基哌啶-4-基氧基、嗎啉-4-基、N-甲基哌咔-4-基、或N-乙基哌咔

-4-基。其它此等具體實施例中R^1為-H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之$-C(=O)-N(芳基)_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之$-C(=O)-N(芳烷基)_2$、或$-CO_2H$。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取

代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之苯基、經取代及未經取代之噻吩基、經取代及未經取代之1,2,3,6-四氫吡啶基、經取代及未經取代之吡啶基、經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷氧基、經取代及未經取代之吡啶基烷氧基、經取代及未經取代之二烷基胺基、或-CO_2H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2為經取代及未經取代之芳基選自苯基、2-羥基苯基、2-胺基-4-羧基苯基、2,6-二氟苯基、3-甲氧基苯基、3-羧基苯基、3-乙醯基苯基、3-胺基苯基、3-羥基苯基、3-乙醯胺基苯基、3-羧醯胺基苯基、4-氰基苯基、4-羥基苯基、4-甲氧基苯基、或4-羧基苯基。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、甲氧基、或-CO_2H。若干此等具體實施例中R^2為-CO_2H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、

VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、或經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之苯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、未經取代之直鏈或分支鏈烷氧基、二烷基胺基烷氧基、經取代及未經取代之吡咯啶基烷氧基、經取代及未經取代之吡咯啶酮烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、或經取代及未經取代之-N(H)(吡咯啶基烷基)。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、

VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自甲氧基、3-乙醯胺基苯基、4-羧醯胺基苯基、4-羧基苯基、2-烷基咪唑基、N-烷基哌啡基、3-經取代之吡咯啶基、4-羧醯胺基哌啶基、二甲基胺基、或-N(H)(環己基烷基)其中該環己基部分係經以羥基取代。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、甲氧基及二甲基胺基。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4係選自-H或-CH_3。若干具體實施例中R^4為-H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物

病症之方法之若干具體實施例中，R^5及R^8分別係選自-H、-F、-OH、或飽和雜環基；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在。若干此等具體實施例中，A及D皆為碳，R^5為-H以及R^8為-H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$–N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、或經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$–N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷氧基、經取代及未經取代之吡咯啶基氧基、經取代及未經取代之哌啶基氧基、經取代及未經取代之吡咯啶基烷氧基、經取代及未經取代之四氫呋喃基烷氧基、經取代及未經取代之嗎啉基烷氧基、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(哌啶基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(哌啶基)、經取代及未經取代之-N(H)(哌啶基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、或經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、

-F、-Cl、-CN、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之哌啡基、經取代及未經取代之二氮雜庚環基、經取代及未經取代之三唑基、經取代及未經取代之硫嗎啉1-氧化物基、經取代及未經取代之吡咯烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(哌啶基)、經取代及未經取代之-C(=O)-(嗎啉-4-基)、經取代及未經取代之-C(=O)-(哌啡-1-基)、；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。若干此等具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-CN、或-OH；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。其它此等具體實施例中，B及C皆為碳以及R^6及R^7皆為-H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳，以及R^5、R^6、R^7、及R^8皆為-H。

於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，就Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ，或FLT-3而言，化合物之IC_{50}值係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM。

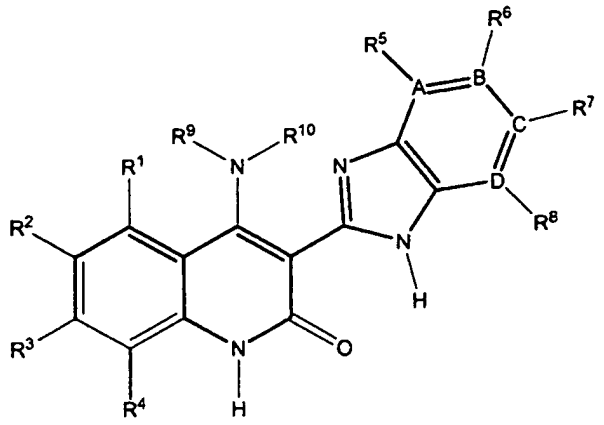
於個體抑制Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3之方法及/或於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，個體為哺乳類或人類。

於個體治療由Cdc2激酶、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、或FLT-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為癌症。

有關SRC、FGR、YES之Fyn致癌基因激酶之相關方法

於使用結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制酪胺酸激酶之方法及/或於個體治療由酪胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體

實施例中，酪胺酸激酶為Fyn。若干此等具體實施例中，Fyn於個體投藥後受到抑制。於抑制Fyn之方法中，結構式I具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群。

R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基組成的組群。

R^4係選自-H及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；

R^5及R^8分別係選自-H及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、

-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基

烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、及經取代及未經取代之雜環基烷氧基；以及

R^{10}為-H。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、或經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一者為氮，以及B及C皆為碳。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、或經取代及未經取代之雜環氧基。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒

介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、烷基胺基烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、或經取代及未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基部分為飽和。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、經取代及未經取代之喹核鹼基、經取代及未經取代之哌啶基，經取代及未經取代之N-烷基哌啶基、經取代及未經取代之哌啶基烷基、經取代及未經取代之N-烷基-吡咯啶基、或經取代及未經取代之吡咯啶基烷基。若干此等具體實施例中，R^9為-H。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自喹核鹼基-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、N-甲基哌啶-4-基、3-哌啶-甲基、或吡咯啶-3-基。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1及R^3分別係選自-H或-F。若干此等具體實施例中，R^1為-H。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、或經取代及未經取代之芳基。若干此等具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至4個碳原子之經取代之直鏈或分支鏈烷基、或經取代之芳基。其它此等具體實施例中，R^2係選自-H、-Cl、-Br及-I。

另外其它此等具體實施例中，R^2為-H。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3為-H。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3為-F。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5為-H；或此處B為氮以及R^5可不存在。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、或經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C

為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)，其中該雜環基部分為飽和、或經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。其它此等具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。其它此等具體實施例中，B為碳以及R^6為-H；或C為碳以及R^7為-H。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自經取代及未經取代之哌啡基、經取代及未經取代之飽和嗎啉基、經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之-N(烷基)(哌啶基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則

R^7可不存在。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自4-烷基哌啡-1-基、4-烷基-2-烷基-哌啡-1-基、4-烷基-3-烷基-哌啡-1-基、嗎啉-4-基、2-二烷基胺基烷基-5-烷基嗎啉-4-基、3-二烷基胺基吡咯啶-1-基、3-二烷基胺基烷基吡咯啶-1-基、-N(烷基)(1-烷基哌啶基)、或-N(烷基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自4-甲基哌啡-1-基、4-乙基-哌啡-1-基、4-異丙基哌啡-1-基、4-甲基-2-甲基哌啡-1-基、4-乙基-2-甲基哌啡-1-基、4-異丙基-2-甲基哌啡-1-基、4-環丁基-2-甲基哌啡-1-基、4-甲基-3-甲基哌啡-1-基、嗎啉-4-基、2-二甲基胺基甲基-5-甲基嗎啉-4-基、3-二甲基胺基吡咯啶-1-基、3-二甲基胺基甲基吡咯啶-1-基、-N(甲基)(1-甲基哌啶-4-基)、或-N(甲基)-C(=O)-甲基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

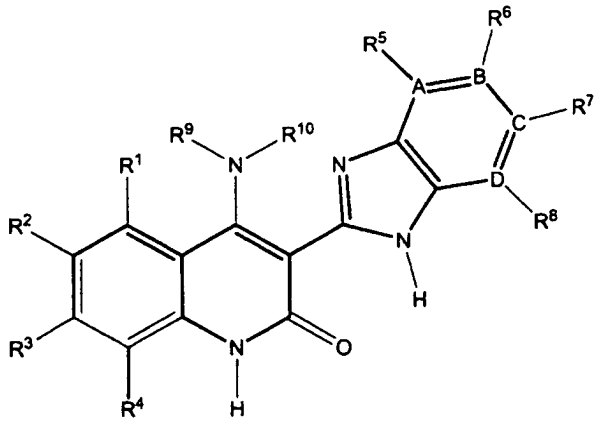
於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療藉Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，就Fyn而言，化合物之IC_{50}值係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM。

於個體抑制Fyn之方法及/或於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類或人類。

於個體治療由Fyn活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為自體免疫病；若干此等具體實施例中，該生物病症為類風濕性關節炎或系統性紅斑性狼瘡。其它此等具體實施例中，該生物病症為器官移植排斥。

淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶之相關方法

於使用結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制酪胺酸激酶之方法及/或於個體治療由酪胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，酪胺酸激酶為Lck。若干此等具體實施例中，Lck於個體投藥後受到抑制。於抑制Lck之方法中，結構式I化合物具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1、R^2及R^3分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；

R^4係選自-H及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；

R^5及R^8分別係選自-H及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；或若A為氮則R^5可不存在；或若D為氮則R^8可不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之$-N(雜環基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之$-N(雜環基烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、

經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-$S(=O)_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-$S(=O)_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

R^9係選自係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、及經取代及未經取代之雜環氧基；及

R^{10}為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒

介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、或經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D

皆為碳。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一者為氮，以及B及C皆為碳。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、或經取代及未經取代之雜環氧基。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、胺基烷基、烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、或經取代及未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基部分為飽和。若干此等具體實施例中，R^9係選自喹核鹼基、哌啶基、N-烷基哌啶基、哌啶基烷基、吡咯啶基、或吡咯啶基烷基。其它此等具體實施例中R^9為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1及R^3分別係選自-H或-F。若干此等具體實施例中，R^1為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、或含1至4個碳原子之經取代及未經取代

之直鏈或分支鏈烷基。若干此等具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、及甲基。其它此等具體實施例中，R^2係選自-H、-Cl及-Br。另外其它此等具體實施例中，R^2為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A為碳及R^5為-H；或D為碳及R^8為-H。若干此等具體實施例中，A及D皆為碳以及R^5及R^8皆為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、或經取代及未經取代之-N(烷

基)-C(=O)-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在；

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)，其中該雜環基部分為飽和、或經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。其它此等具體實施例中，R^6及R^7分別係選自-H、-F、-Cl；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。其它此等具體實施例中，B為碳以及R^6為-H；或C為碳以及R^7為-H。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自經取代及未經取代之哌啡基、經取代及未經取代之飽和嗎啉基、經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之-N(烷基)(哌啶基)、或經取代及未經取代之-N(烷

基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自4-烷基哌啡-1-基、4-烷基-2-烷基-哌啡-1-基、4-烷基-3-烷基-哌啡-1-基、嗎啉-4-基、2-二烷基胺基烷基-5-烷基嗎啉-4-基、3-二烷基胺基吡咯啶-1-基、3-二烷基胺基烷基吡咯啶-1-基、-N(烷基)(1-烷基哌啶基)、或-N(烷基)-C(=O)-烷基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自4-甲基哌啡-1-基、4-乙基-哌啡-1-基、4-異丙基哌啡-1-基、4-甲基-2-甲基哌啡-1-基、4-乙基-2-甲基哌啡-1-基、4-異丙基-2-甲基哌啡-1-基、4-環丁基-2-甲基哌啡-1-基、4-甲基-3-甲基哌啡-1-基、嗎啉-4-基、2-二甲基胺基甲基-5-甲基嗎啉-4-基、3-二甲基胺基吡咯啶-1-基、3-二甲基胺基甲基吡咯啶-1-基、-N(甲基)(1-甲基哌啶-4-基)、或-N(甲基)-C(=O)-甲基；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，就Lck而言，化合物之IC_{50}值係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM

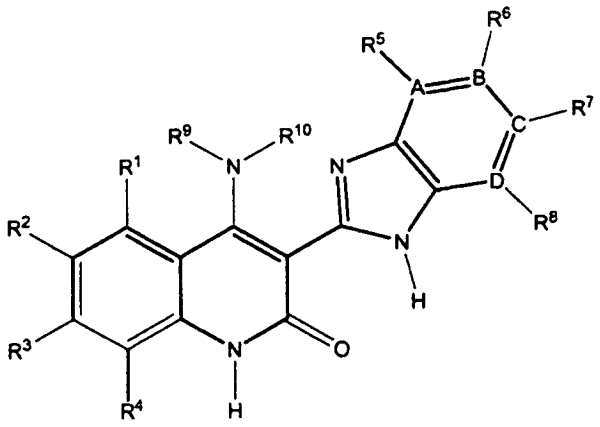
或小於或等於0.010μM。

於個體抑制Lck之方法及/或於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類或人類。

於個體治療由Lck活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為自體免疫病；若干此等具體實施例中，該生物病症為類風濕性關節炎或系統性紅斑性狼瘡。其它此等具體實施例中，該生物病症為器官移植排斥。

Tie-2之相關方法

於使用結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制酪胺酸激酶之方法及/或於個體治療由酪胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，酪胺酸激酶為Tie-2。若干此等具體實施例中，Tie-2於個體投藥後受到抑制。於抑制Tie-2之方法中，結構式I化合物具有下式：



I

其中：

A、B、C及D分別係選自碳及氮組成的組群；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之$-N(雜環基烷基)_2$、經取代及未經取代之-N(H)C(=O)-烷基、經取代及未經取代之$-N(H)-S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、$-C(=O)-NH_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-C(=O)-N(烷基)_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之$-C(=O)-N(雜環基)_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之$-C(=O)-N(雜環基烷基)_2$、$-CO_2H$、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及

經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^2係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、-CO_2H、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或R^2及R^3可共同接合而形成一個環狀基；

R^3及R^4分別係選自由-H及含1至8個碳原子之經取代及

未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；

R^5係選自由-H、-F、-Cl、-Br、-I及含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基組成的組群；或若A為氮則R^5可不存在；

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、$-NO_2$、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之$-S(=O)_2-O-$烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、$-S(=O)_2-NH_2$、經取代及未經取代之$-S(=O)_2$–N(H)(烷基)、經取代及未經取代之$-S(=O)_2-N$(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代及未經

取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之

-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若C為氮則R^7可不存在；

R^8係選自由-H及含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基組成的組群；或若D為氮則R^8可為不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、-NH_2、及經取代及未經取代之雜環基胺基烷基；或R^9與R^{10}共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環；以及

R^{10}為-H。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^1係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、或經取代及未

經取代之雜環基烷氧基；

R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之環烯基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、或經取代及未經取代之雜環基烷氧基；

R^6係選自-H、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之雜環基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自-H、-Cl、-F、-Br、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烷基、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、或經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一者為氮，以及B及C皆為碳。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性

媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、$-NH_2$、或經取代及未經取代之雜環基胺基烷基。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基部分為飽和、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基，其中該雜環基部分為飽和、或經取代及未經取代之雜環基胺基烷基，其中該雜環基部分為飽和。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自-H、經取代及未經取代之環烷基、經取代及未經取代之飽和雜環基、或經取代及未經取代之烷氧基。若干此等具體實施例中，R^9係選自-H或喹核鹼基。其它此等具體實施例中R^9為-H。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl、$-OCH_3$、經取代及未經取代之哌啶基氧基、經取代及未經取代之哌啶基烷氧基、經取代及未經取代之嗎啉基氧基、或經取代及未經取代之嗎啉基烷氧基。若干此等具體實施例中，R^1係選自-H或-Cl。其它此等具體實施

例中R^1為-H。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-CH_3$、經取代及未經取代之吡啶基烷氧基。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2為-H。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3為-H。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4為-H。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5為-H或若A為氮則R^5可不存在。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6係選自-H、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之嗎啉基烷氧基、經取代及未經取代之吡咯啶基、經取代及未經取代之吡咯啶基烷氧基、經取代及未經取代之哌啶基、經取代及未經取代之哌啶基氧基、經取代及未經取代之哌啡基、或經取代及未經取代之$-S(=O)_2-N(烷基)_2$；或若B為氮則R^6可不存在。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^7係選自

-H、-F、-Cl、經取代及未經取代之嗎啉基、經取代及未經取代之吡啶基烷基、或經取代及未經取代之哌啡基；或若C為氮則R^7可不存在。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^8為-H；或若D為氮則R^8可不存在。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，就Tie-2而言，化合物之IC_{50}值係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM。

於個體抑制Tie-2之方法及/或於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類或人類。

於個體治療由Tie-2活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為癌症。

於個體治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶活性或酪胺酸激酶活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物為包括醫藥上可接受之載劑之醫藥調配物或藥物之一種成分。若干此等具體實施例中，絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶活性係選自FLT-1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、GSK-3、Cdk2、NEK-2、

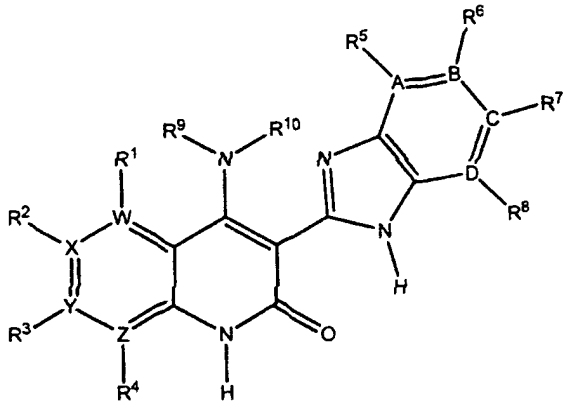
CHK1、Rsk2、PAR-1、Cdc2、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、Fyn、Lck、Tie-2、PDGFRα或PDGFRβ活性。其它此等具體實施例中，絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶活性係選自GSK-3、Cdk2、CHK1、Rsk2、PAR-1、Cdc2、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FLT-3、Fyn、Lck或Tie-2活性。另一個此等具體實施例中，絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶活性為CHK1活性。

於其它方面，本發明提供結構式I化合物、化合物之互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽及其混合物。本發明也提供具有前述各具體實施例所述任一種R^1至R^{10}值之化合物。

本發明進一步提供結構式I化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物用於製備藥物，以及用於治療由FLT-1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、GSK-3、Cdk2、NEK-2、CHK1、Rsk2、PAR-1、Cdc2、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、Fyn、Lck、Tie-2、PDGFRα或PDGFRβ活性媒介之生物病症之用途。

本發明進一步提供於個體使用結構式IB化合物抑制GSK-3及治療GSK-3媒介之生物病症之方法。本發明也提供結構式IB化合物用於製備藥物供於個體抑制GSK-3及/或供治療由GSK-3媒介之生物病症之用途。一方面，一種抑制GSK-3或治療由GSK-3媒介之生物病症之方法包括對個體投予結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接

受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。本發明進一步提供抑制此處所述任一種其它激酶之方法，以及使用結構式IB化合物治療任一種由此等激酶媒介之生物病症之方法。若干具體實施例中，GSK-3於個體於投藥後受到抑制。結構式IB具有下式：



IB

其中：

A、B、C及D分別係選自由碳及氮組成的組群；

W、X、Y及Z分別係選自碳及氮組成的組群，且W、X、Y及Z中之至少一者為氮；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、-CN、$-NO_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-O-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、$-S(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代

之-S(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若W為氮則R^{1}可不存在。

R^{2}係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO$_2$、-CN、-NH$_2$、-CO$_2$H、-OH、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之

-C(=O)-O-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、-N(烷基)-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、及經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)$_2$；或當X及Y皆為碳時，R^2及R^3可共同接合而形成一個環狀基團；或若X為氮則R^2可不存在；

R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之烷氧基、-CO_2H、-CN、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(環烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2基、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-NO_2、-SH、經取代

或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、-N(H)-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、-N(烷基)-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、及經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)$_2$；或當X及Y皆為碳時，R^{2}及R^{3}可共同接合而形成環狀基團；或若Y為氮時R^{3}可不存在；

R^{4}係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO$_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經

取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)$_2$-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若Z為氮則R^4可不存在；

R^5係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之N(H)-S(=O)-烷基；或若A為氮則R^5可不存在；

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、$-NO_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-O-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、$-S(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、$-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、$-NH_2$、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基；或若C為氮則R^7可不存在；

R^8係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、經取代或未經取代之炔基、-CN、$-NO_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-O-$烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-$烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、$-S(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、$-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、$-NH_2$、經取代或未經取代之-N(H)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若D為氮則R^8可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷氧基、$-NH_2$、經取代或未經取代之環烷基、及含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基，或R^9及R^{10}可共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環；或

R^{10}為-H或R^9及R^{10}可共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上

可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，

R^1係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、或含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基；或若W為氮則R^1可不存在；

R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、$-NH_2$、$-CO_2H$、-OH、含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之雜環基、或經取代或未經取代之芳基；或若X為氮則R^2可不存在；

R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之烷氧基、$-CO_2H$、-CN、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(環烷基)、經取代或未經取代之$-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-C(=O)-N(烷基)_2$、$-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、或經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)；或若Y為氮則R^3可不存在；

R^4係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、或含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基；或若Z為氮則R^4可不存在；

R^5係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、或經取代或未經取代之雜環基；或若A為氮則R^5可不存在；

R^6係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、或含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基；或若B為氮則R^6可不存在；

R^7係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-OH、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代或未經取代之烷氧基、或含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烷基；或若C為氮則R^7可不存在；及

R^8係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、或經取代或未經取代之雜環基；或若D為氮則R^8可不存在。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法之若干具體實施例中，A、B、C及D皆為碳。若干此等具體實施例中，R^5為-H，R^6為-H，R^7為-H以及R^8為-H。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上

可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，A或D之一者為氮，以及B及C皆為碳。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，W為氮。若干此等具體實施例中，X、Y及Z皆為碳。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，X為氮。若干此等具體實施例中，W、Y及Z為氮皆為碳。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，Y為氮。若干此等具體實施例中，W、X及Z為氮皆為碳。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，Z為氮。若干此等具體實施例中，W、X及Y為氮皆為碳。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，W、X、Y及Z中之二者為氮原子。若干此等具體實施例中，X及Z為氮原子以及W及Y為碳原子。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H，以及R^9係選自經取代或未經取代之雜環基、經取代及未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷氧基、$-NH_2$、經取代或未經取代之環烷基、或含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變.異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自經取代及未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、未經取代之烷氧基、$-NH_2$、經取代或未經取代之環烷基、含1至8個碳原子之未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基烷基為飽和、含1至8個碳原子之未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基烷基，其中該雜環基烷基為未飽

和、經取代或未經取代之芳烷基、經取代或未經取代之烷氧基烷基、經取代或未經取代之羥基烷基、經取代或未經取代之二烷基胺基烷基、經取代或未經取代之烷基胺基烷基、經取代或未經取代之胺基烷基、經取代或未經取代之雜環基胺基烷基、經取代或未經取代之(雜環基)(烷基)胺基烷基、或烷基-$(SO)_2$-烷基。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^{10}為-H以及R^9係選自經取代或未經取代之飽和雜環基、經取代或未經取代之胺基烷基、經取代或未經取代之環烷基、或經取代或未經取代之雜環基烷基。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選自喹核鹼基、哌啶基、吡咯啶基及胺基環己基。若干此等具體實施例中，R^9為喹核鹼基；以及若干此等具體實施例中R^9為喹核鹼-3-基。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^9係選

自單環、雙環或多環飽和雜環基。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^1係選自-H、-F、-Cl、或-CH_3基。若干此等具體實施例中R^1為-H或-F。其它此等具體實施例中R^1為-H。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-OMe、-CN、-CO_2H、經取代及未經取代之1,2,3,6-四氫吡啶基、經取代及未經取代之噻吩基、經取代及未經取代之咪唑基、3-吡啶基、經取代及未經取代之4-吡啶基、2-經取代之苯基、2,4-經二取代之苯基、4-經取代之苯基、3-經取代之苯基、2,6-經二取代之苯基、苯基、經取代或未經取代之二烷基胺基、或經取代或未經取代之烷基胺基。若干此等具體實施例中R^2係選自-H、-F、-Cl、或-CH^3。其它此等具體實施例中R^2為-F。

使用結構式IB之化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^2為經取代及未經取代之芳基選自苯基、2-氯苯基、2-甲基

苯基、2-乙基苯基、2-羥基苯基、2-甲氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-硝基苯基、3-羧基苯基、3-乙醯基苯基、3-胺基苯基、3-羥基苯基、3-乙醯胺基苯基、3-甲酯基苯基、3-三氟甲基苯基、3-脲基苯基、4-氯苯基、4-氰基苯基、4-羥基苯基、4-硝基苯基、4-乙基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙醯基苯基、4-乙醯胺基苯基、4-羧基苯基、4-甲醯基苯基、4-甲硫基苯基、4-二甲基胺基苯基、4-甲酯基苯基、4-乙酯基苯基、4-羧醯胺基苯基、4-(甲基磺醯基)苯基、4-三氟甲基苯基、2,4-二氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2,4-二氯苯基、2-胺基-4-甲酯基苯基、2-胺基-4-羧基苯基、2,6-二氟苯基、或3,4-(亞甲基二氧基)苯基。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4為-H或-CH_3。若干此等具體實施例中R^4為-H。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5及R^8分別係選自-H或飽和雜環基或為不存在。若干此等具體實施例中R^5及R^8分別係選自-H或飽和雜環基或為不存在。若干此等具體實施例中R^5及R^8分別係選自-H或飽和雜環基。若干此等具體實施例中R^5為-H以及R^8為-H。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^6及R^7分別係選自H、-F、-Cl、-OH、或經取代及未經取代之雜環基。若干此等具體實施例中，R^6為-H以及R^7為-H。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^5為-H，R^7為-H及R^8為-H。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之烷基胺基、經取代或未經取代之二烷基胺基、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、或$-C(=O)-NH_2$。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選

自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、-OMe、羥基烷基胺基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基胺基、烷氧基烷基胺基、經取代或未經取代之雜環基烷基胺基、乙醯胺基烷基胺基、氰基烷基胺基、烷氧基烷基胺基、硫烷基胺基、(甲基磺醯基)烷基胺基、環烷基烷基胺基、二烷基胺基烷氧基、雜環基烷氧基、經取代或未經取代之咪唑基、經取代或未經取代之嗎啉基、經取代或未經取代之吡咯基、經取代或未經取代之吡咯啶基、經取代或未經取代之哌啡基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、或-C(=O)-NH_2基。若干具體實施例中，R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、-CH_3、-OH、-CN、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之烷基胺基、經取代及未經取代之二烷基胺基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、及-C(=O)-NH_2基。

使用結構式IB之化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^3係選自經取代或未經取代之烷基胺基、或經取代或未經取代之二烷基胺基。若干此等具體實施例中，R^3為二甲基胺基。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其

混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^{10}皆為-H。

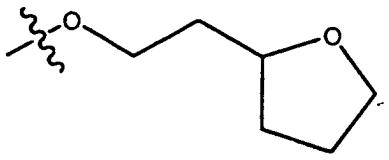
使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，就GSK-3而言，化合物之IC_{50}值係小於或等於10μM。其它此等具體實施例中，IC_{50}值係小於或等於1μM，小於或等於0.1μM，小於或等於0.050μM，小於或等於0.030μM，小於或等於0.025μM或小於或等於0.010μM。

使用結構式IB化合物、互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、化合物互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該個體為哺乳類，以及若干具體實施例中個體為人類。

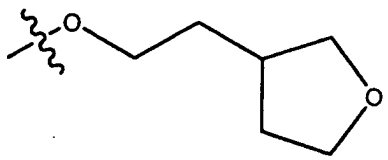
使用結構式IB化合物於個體抑制GSK-3之方法及/或於個體治療由GSK-3活性媒介之生物病症之方法之若干具體實施例中，該生物病症為糖尿病；以及於若干具體實施例中，該生物病症為非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)。其它此等具體實施例中，該生物病症為阿茲海默氏病或躁鬱症。

於包括雜環基之基團中，該雜環基可以多種方式附接。例如於雜環基烷氧基，雜環基可透過多個環成員鍵結至雜環基烷氧基之烷氧基之亞甲基碳。舉出非限制性實施

例，此處雜環基烷氧基之雜環基為四氫呋喃，該基團可以對應如下二結構式之式-OCH_2CH_2(四氫呋喃基)表示：

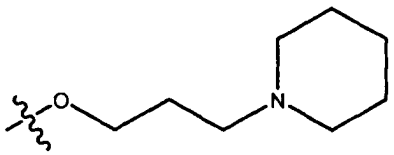


II

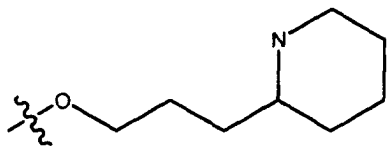


III

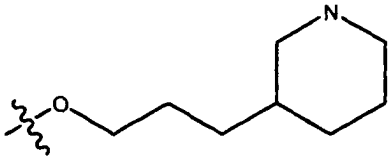
此處結構式II表示可稱作為-OCH_2CH_2(2-四氫呋喃基)或-OCH_2CH_2(四氫呋喃基-2-基)之基團；以及結構式III表示可稱作為-OCH_2CH_2(3-四氫呋喃基)或-OCH_2CH_2(四氫呋喃-3-基)之基團。當雜環基為含氮雜環時例如(但非限制性)、哌啶、哌咁、嗎啉或吡咯啶，雜環可透過環碳原子或透過含氮雜環之環氮原子而鍵結至亞甲基碳。二者皆較佳。若雜環基為-$OCH_2CH_2CH_2$(雜環基)之哌啶，則如下結構式為可能且較佳：



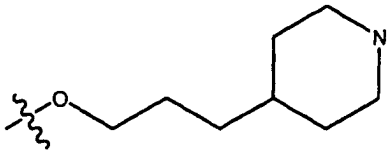
IV



V



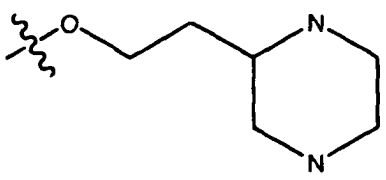
VI



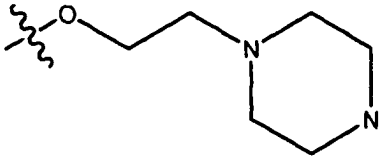
VII

結構式IV例如為-$O(CH_2)_3$(N-哌啶基)或-$O(CH_2)_3$(1-哌啶基)或-$O(CH_2)_3$(哌啶-1-基)。結構式V例如為-$O(CH_2)_3$(2-

哌啶基)或-O(CH$_2$)$_3$(哌啶-2-基)。結構式VI例如為-O(CH$_2$)$_3$(3-哌啶基)或-O(CH$_2$)$_3$(哌啶-3-基)。結構式VII例如為-O(CH$_2$)$_3$(4-哌啶基)或-O(CH$_2$)$_3$(哌啶-4-基)。若雜環基為-OCH$_2$CH$_2$(雜環基)之哌咁，則以如下結構式為可能且較佳：

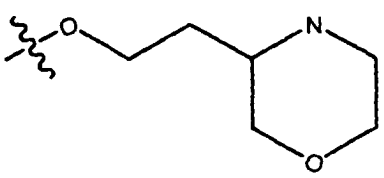


VIII

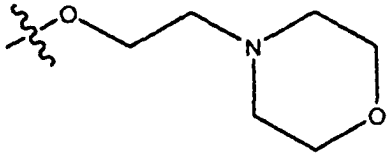


IX

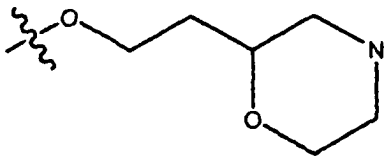
結構式VIII例如為-O(CH$_2$)$_2$(2-哌咁基)或-O(CH$_2$)$_2$(哌咁-2-基)；以及結構式IX例如為-O(CH$_2$)$_2$(1-哌咁基)或-O(CH$_2$)$_2$(N-哌咁基)或-O(CH$_2$)$_2$(哌咁-1-基)。當-OCH$_2$CH$_2$(雜環基)之雜環基為嗎啉時，以如下結構式為可能且較佳：



X



XI



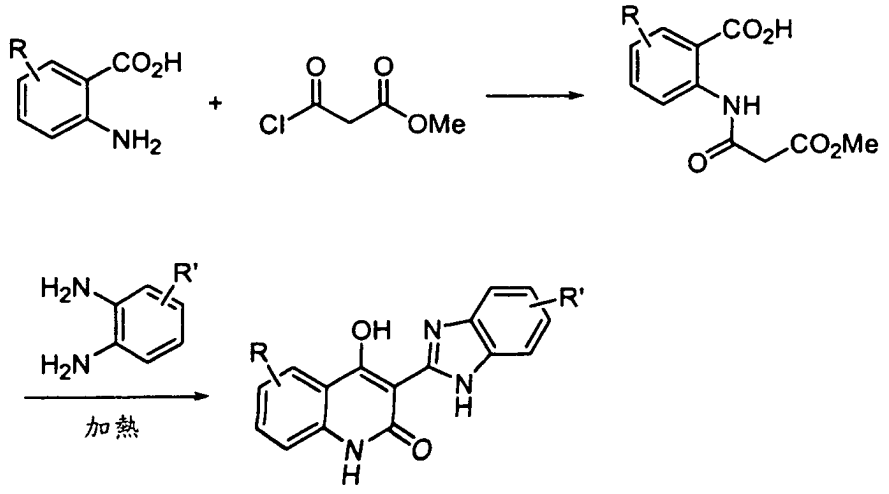
XII

結構式X例如為-O(CH$_2$)$_2$(3-嗎啉基)或-O(CH$_2$)$_2$(嗎啉-3-基)；結構式XI例如為-O(CH$_2$)$_2$(4-嗎啉基)或-O(CH$_2$)$_2$(N-嗎啉基)或-O(CH$_2$)$_2$(嗎啉-3-基)；以及結構式XII例如為-O(CH$_2$)$_2$(2-嗎啉基)或-O(CH$_2$)$_2$(嗎啉-2-基)。觀察得當-OCH$_2$CH$_2$(雜環基)之雜環基為吡咯啶時，結構式包括

-$O(CH_2)_2$(1-吡咯啶基)或-$O(CH_2)_2$(N-吡咯啶基)或-$O(CH_2)_2$(吡咯啶-1-基)、-$O(CH_2)_2$(2-吡咯啶基)或-$O(CH_2)_2$(吡咯啶-2-基)、以及-$O(CH_2)_2$(3-吡咯啶基)或-$O(CH_2)_2$(吡咯啶-3-基)。

結構式I及IB化合物如反應圖1-6及實施例所示，可由簡單起始分子合成。如反應圖1所示，結構式I化合物之羥基衍生物通常係使用以胺及羧酸基取代之芳香族化合物製備。此等化合物隨後可使用反應圖3及5及實施例所述方法，轉成結構式I化合物。結構式I雜環類似物之羥基衍生物(例如結構式IB化合物)可如反應圖2所示，使用化合物之適當雜芳香族類似物可以類似方式製備。此等化合物隨後可使用反應圖4及5所述方法，轉成結構式I雜環類似物，例如結構式IB化合物。

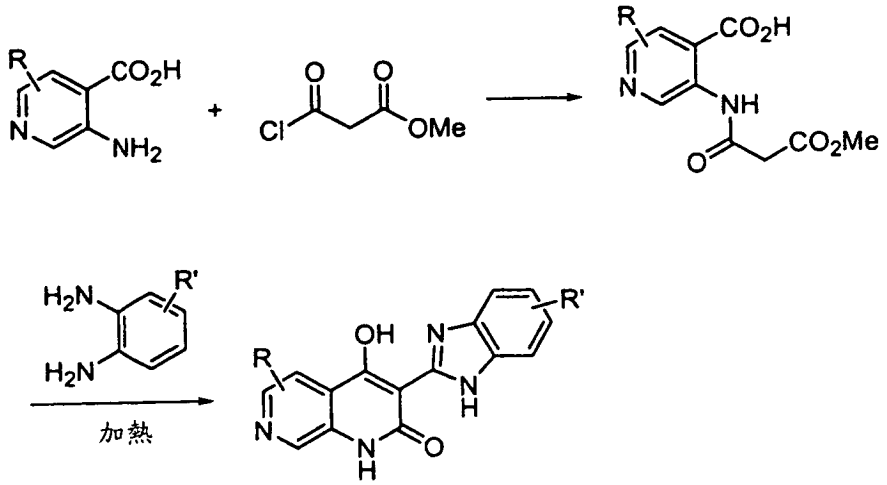
反應圖1.



如反應圖1所示，經取代之芳香族化合物如經取代或未經取代之2-胺基苯甲酸可與醯基鹵如2-(氯羰基)乙酸甲酯反應而製造醯胺，該醯胺將與經代或未經取代之1,2-二胺基

苯反應。所得產物為結構式I化合物之4-羥基經取代之類似物。

反應圖2.



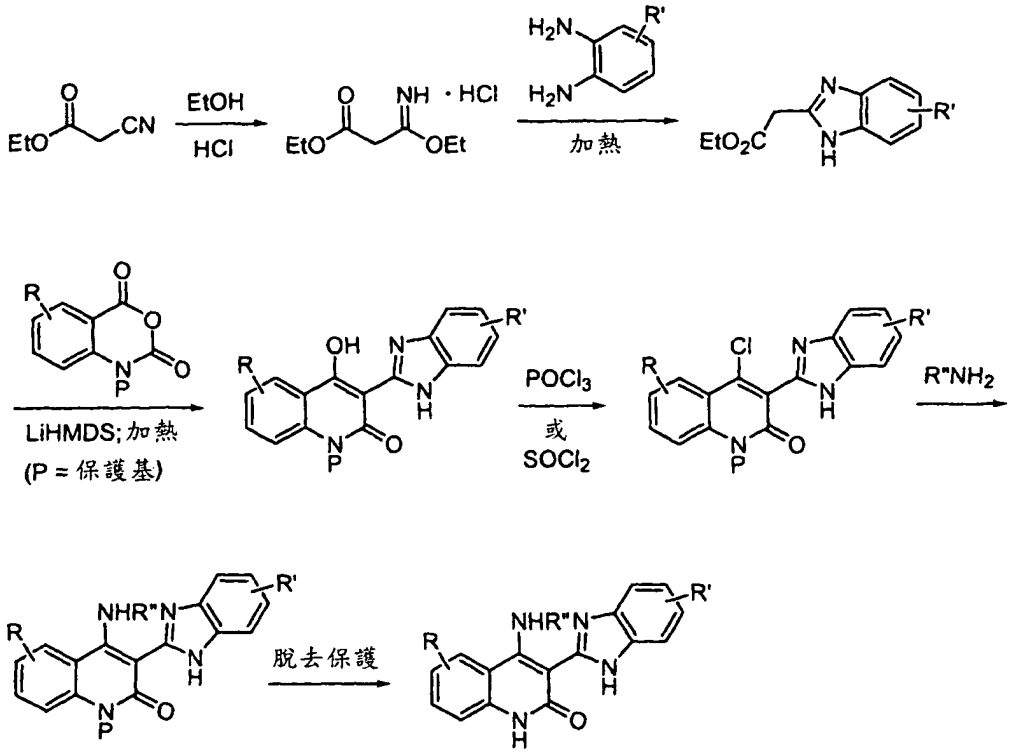
如反應圖2所示，經取代之吡啶如經取代或未經取代之3-胺基-吡啶-4-羧酸可與醯基鹵如2-(氯羰基)乙酸甲酯反應而製造醯胺，該醯胺將與經代或未經取代之1,2-二胺基苯或吡啶類似物反應。所得產物為結構式I或IB化合物之4-羥基經取代之雜環類似物。使用具有不同取代樣式之起始吡啶例如2-胺基菸鹼酸(2-胺基吡啶-4-羧酸)獲得化合物，此處氮係位於最終化合物吡啶環之不同位置。熟諳技藝人士瞭解反應圖2列舉之程序可經修改而製造結構式I及IB化合物之多種4-羥基雜環類似物。

反應圖3說明允許合成多種結構式I化合物之概略合成程序。檢驗反應圖3顯示結構式I化合物之4-羥基經取代之類似物可經由與磷醯氯或亞磺醯氯反應而轉成4-氯衍生物。4-氯衍生物隨後與適當胺如烷基胺、二烷基胺、雜環基胺、環烷基胺、芳香胺等反應而製成結構式I對應經保護之化合

物。脫去保護獲得最終所需結構式I化合物。

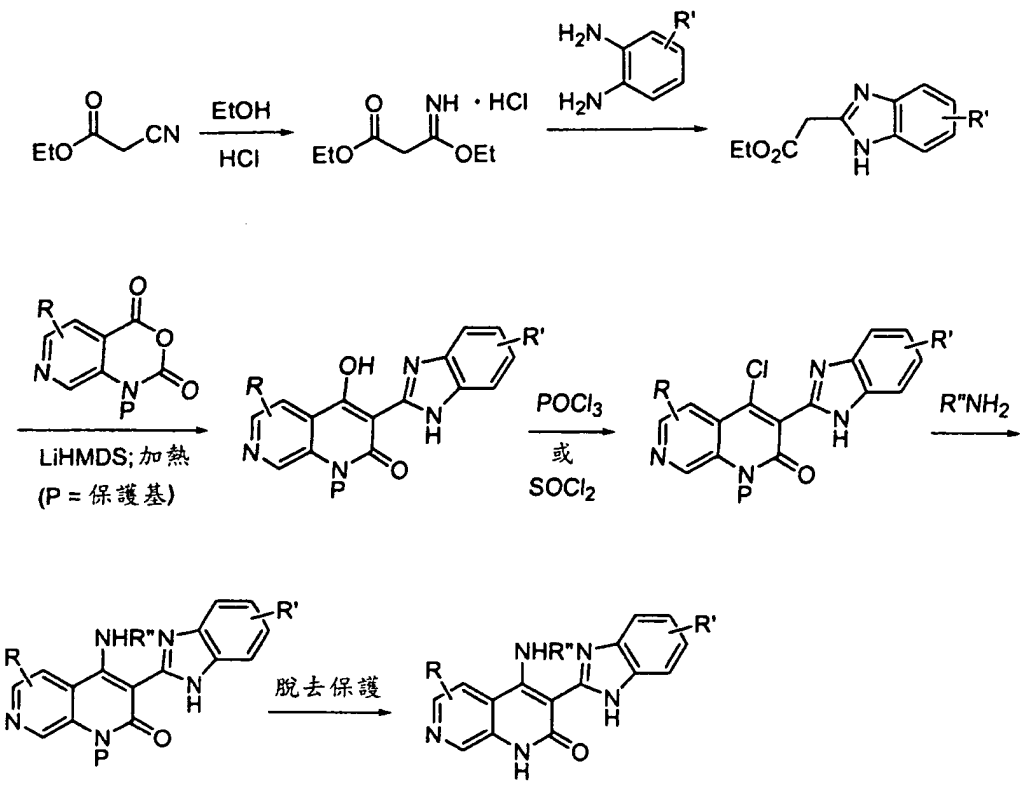
多種用於合成靛紅酐之2-胺基苯甲酸起始物料可由商業來源獲得，或經由熟諳技藝人士已知方法製備。一般靛紅酐之合成方法述於醫藥化學期刊1981, 24 (6), 735及雜環化學期刊1975, 12(3), 565，二者以引用方式併入此處彷彿其完整陳述於此處般。

反應圖3.



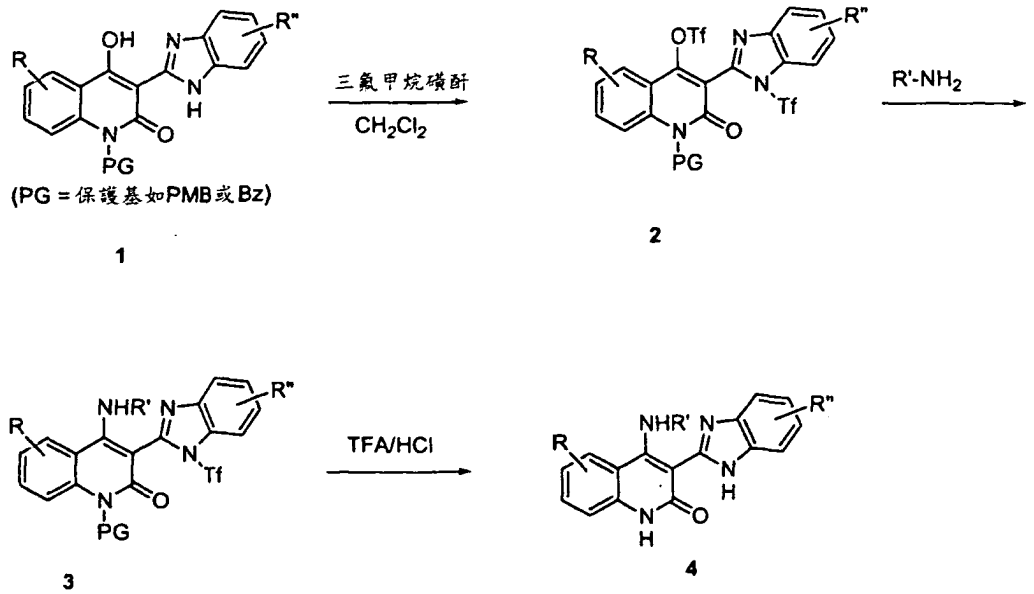
反應圖4說明允許合成結構式IB之各種雜環化合物之概略合成途徑。檢驗反應圖4，顯示結構式IB之4-羥基經取代之類似物可經由與磷醯氯或亞磺醯氯反應而轉成4-氯衍生物。4-氯衍生物隨後與適當胺如烷基胺、二烷基胺、雜環基胺、環烷基胺、芳香胺等反應，而製造結構式IB對應經保護之化合物。脫去保護獲得結構式I化合物之最終所需雜環類似物。

反應圖4.



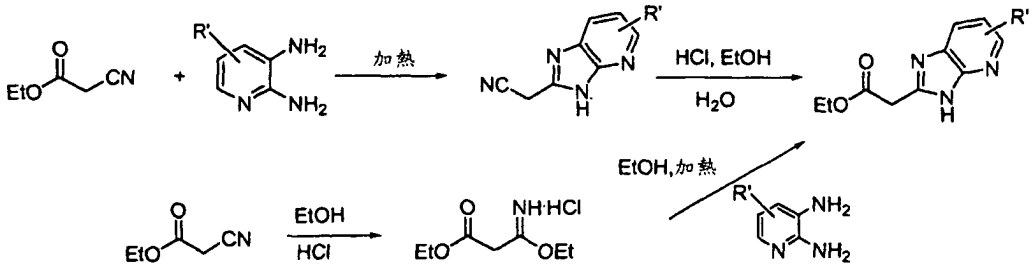
反應圖5說明允許合成多種結構式I化合物之概略合成途徑。檢驗反應圖5顯示結構式I化合物之4-羥基經取代之類似物之羥基可經由使用三氟甲烷磺化劑如三氟甲烷磺酐進行三氟甲烷磺化而轉成離去基。然後所得三氟甲烷磺酸鹽可與寬廣多種氮親核基團如3-胺基喹核鹼及其它胺類反應，而製造結構式I化合物之經保護類似物。所得產物脫去保護，獲得所需結構式I化合物。類似程序可用於製備結構式I雜環化合物。

反應圖5.



雜芳香族二胺可單純製備以及用作為結構式I及IB化合物之前驅物及結構式I及IB化合物之雜環類似物，此處A、B、C或D中之一或多者為氮，如反應圖6所示。

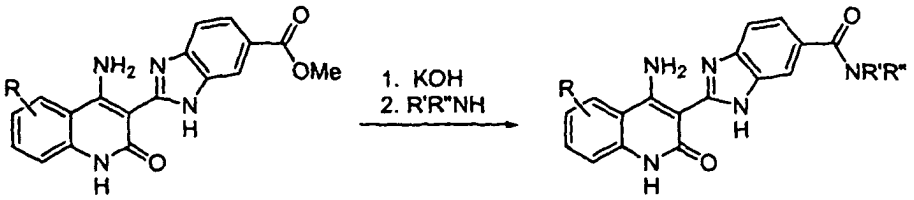
反應圖6.



如反應圖6所示，化合物如氰基乙酸乙酯可與含兩個鄰位胺基之經取代或未經取代之雜環(如經取代或未經取代之1,2-二胺基吡啶)縮合，而獲得經取代或未經取代之2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙腈，其隨後於酸性介質水解，而製造經取代或未經取代之2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯。至於另一途徑，經取代或未經取代之2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯可得自化合物，如3-乙氧基-3-亞胺基丙

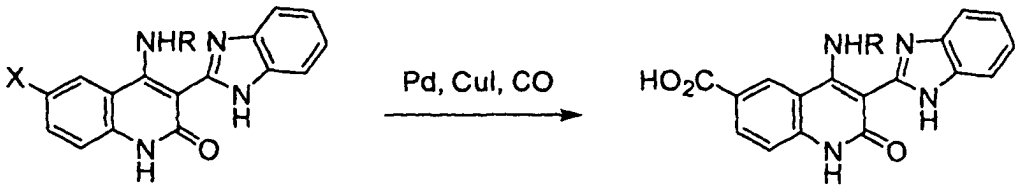
酸酯鹽酸鹽及經取代或未經取代之1,2-二胺基吡啶。經取代或未經取代之1,2-二胺基吡啶與適當芳香族化合物反應，獲得結構式I化合物及結構式I化合物之雜環類似物，此處A、B、C或D中之一或多者為氮原子。

反應圖7.



苯并咪唑環取代基之導入無需限於早期合成階段，而可於喹喏啉酮環生成後達成。例如醯胺可經由偶合反應圖7所示酸中間物與多種胺獲得。

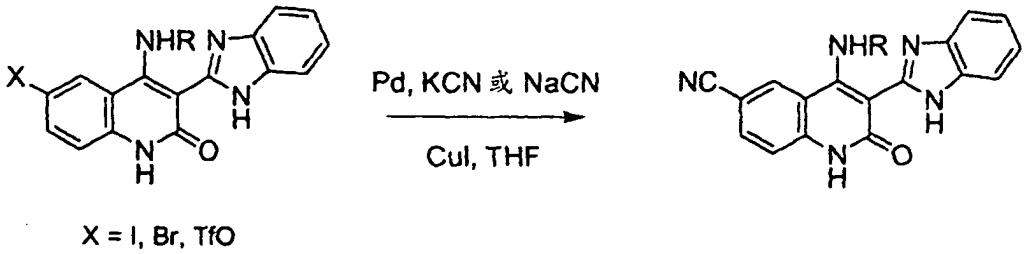
反應圖8.



X = I, Br, TfO

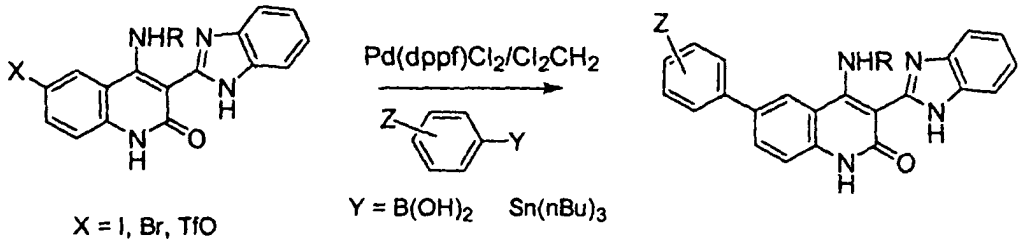
C-6或C-7鹵化物基之轉成酸基可使用下列參考文獻之程序達成，該等文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述般：Koga, H.；等人，四面體函件，1995, 36, 1, 87-90；及Fukuyama, T.；等人，美國化學會期刊，1994, 116, 3125-3126。

反應圖9.



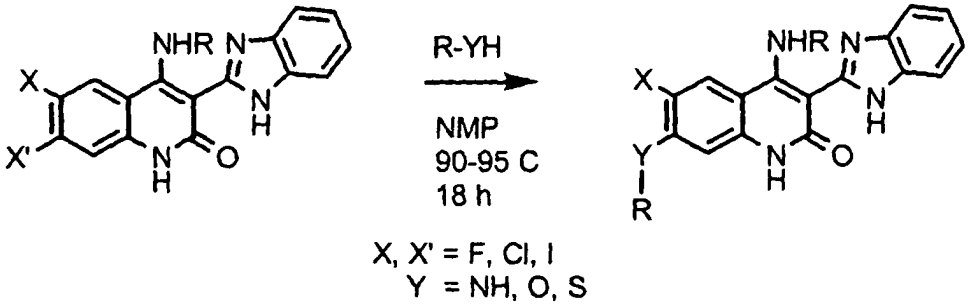
C-6或C-7鹵化物基轉成氰基係使用如下參考文獻之程序達成，該等文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述般：Anderson, B.A.；等人，有機化學期刊，1998, 63, 8224-828。反應圖9之較佳反應條件述於後述方法26。

反應圖10.



C-6或C-7鹵化物基轉成芳基係使用標準鈴木或史帝爾(Stille)程序達成，說明如後。

反應圖11.



使用二鹵喹啉酮之額外官能化，如反應圖11所示，係經由二鹵喹啉酮與親核基團如胺類、醇類及硫醇類達成。

結構式I及IB化合物、化合物之互變異構物、化合物之醫藥可接受之鹽、互變異構物之醫藥可接受之鹽及其混合物可用於製備藥物，該藥物可用於此處所述目的，且可用於治療多種如此處所述之生物病症。

醫藥調配物包括前文說明之任一具體實施例之任一種化合物組合如此處所述之醫藥上可接受之載劑。

本發明也提供組成物，其製法係經由混合一或多種本發明化合物、或其醫藥上可接受之鹽、其互變異構物或其混合物與醫藥上可接受之載劑、賦形劑、黏結劑、稀釋劑等來治療或改善多種VEGFRTK活性相關病症，更特別治療與癌症關聯之血管新生或FLT-1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、GSK-3、Cdk2、Cdk4、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1 ε、Raf、NEK-2、CHK1、Rsk2、PAR-1、Cdc2、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、Fyn、Lck、Tie-2、PDGFR α及PDGFR β活性相關之血管新生。本發明組成物可用於製造調配物，例如可抑制酪胺酸激酶及/或絲胺酸/蘇胺酸激酶且可用於治療由此等激酶媒介之生物病症之藥物及醫藥調配物。此種組成物可以例如粒劑、散劑、錠劑、膠囊劑、糖漿劑、栓劑、注射劑、乳液劑、酏劑、懸浮液劑或溶液劑等劑型使用。本組成物可調配用於多種投藥途徑，例如經口投藥、經鼻投藥、經直腸投藥、皮下注射、靜脈注射、肌肉注射或腹內注射。下列劑型僅供舉例說明之用，而非視為限制本發明。

供經口、經頰、及舌下投藥，可接受使用散劑、懸浮

液劑、粒劑、錠劑、丸劑、膠囊劑、豆狀膠囊劑及小囊劑作為固體劑型。此等劑型之製備方法例如係經由混合一或多種本發明化合物、其醫藥上可接受之鹽、互變異構物或混合物與至少一種添加劑如澱粉或其它添加劑。適當添加劑為蔗糖、乳糖、纖維素糖、甘露糖醇、麥芽糖醇、葡萄聚糖、澱粉、瓊脂、藻蛋白酸原、幾丁質、幾丁聚糖、果膠、西黃著膠、阿拉伯膠、明膠、膠原、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物或甘油酯類。選擇性地口服劑型含有其它成分來輔助投藥例如惰性稀釋劑；或潤滑劑如硬脂酸鎂；或保藏劑如對羥基苯甲酸酯類或山梨酸；或抗氧化劑如抗壞血酸、生育酚或半胱胺酸；崩散劑、黏結劑、增稠劑、緩衝劑、甜味劑、矯味劑或香味劑。錠劑及丸劑可進一步使用業界已知之適當包衣材料處理。

口服投藥用之液體劑型可呈醫藥上可接受之乳液劑、糖漿劑、酏劑、懸浮液劑及溶液劑劑型，其可含有惰性稀釋劑如水。醫藥調配劑以及藥物可使用無菌液體例如(但非限制性)油、水、醇及其組合製備成液體懸浮液劑或溶液劑。醫藥上適當之界面活性劑、懸浮劑、乳化劑可添加用於經口投藥或腸道外投藥。

如前述，懸浮液劑可包括油類。此等油包括(但非限制性)花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油及橄欖油。懸浮液製劑也含有脂肪酸酯類如油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、脂肪酸甘油酯及乙醯化脂肪酸甘油酯。懸浮液劑調配物可包括醇類例如(但非限制性)乙醇、異丙醇、十六烷醇、甘油及丙

二醇。醚類例如(但非限制性)聚(乙二醇)、石油烴類如礦油及礦脂；及水也可用於懸浮液劑調配物。

供經鼻投藥，醫藥調配物及藥物可為噴霧劑或氣霧劑，含有適當溶劑以及選擇性其它化合物例如(但非限制性)安定劑、抗微生物劑、抗氧化劑、pH改性劑、界面活性劑、生物利用率修改劑及其組合。氣霧劑調配物用之推進劑包括壓縮空氣、氮氣、二氧化碳或以烴為主之低沸溶劑。

注射劑型通常包括水性懸浮液劑或油懸浮液液，經由使用適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑製備。注射劑型可呈溶液或呈懸浮液，其係使用溶劑或稀釋劑製備。可接受之溶劑或媒劑包括無菌水、林格氏溶液或等張鹽水溶液。另外，可使用無菌油類作為溶劑或懸浮劑。較佳油或脂肪酸為非揮發性，包括天然或合成油類、脂肪酸類、一酸-、二酸-或三酸甘油酯類。

供注射用，醫藥調配物及/或藥物可為適合使用前述適當溶液重新調配之散劑。例如(但非限制性)凍乾、旋轉乾燥或噴乾粉末、非晶形粉末、顆粒、沉澱或微粒。供注射用，調配物選擇性含有安定劑、pH調節劑、界面活性劑、生物利用率修改劑及其組合。

供直腸投藥，醫藥調配物及藥物可呈栓劑、軟膏劑、浣腸劑、錠劑或乳膏劑劑型供於腸道、乙狀結腸彎及/或直腸釋放化合物。直腸栓劑之製備方法係經由混合一或多種本發明化合物或該化合物之醫藥上可接受之鹽或互變異構物與可接受之媒劑例如可可脂或聚乙二醇而製備，該媒劑

於平常儲存溫度呈固相，而於體內如直腸適合釋放藥物之溫度呈液相。也可使用油類製備軟明膠類型及栓劑調配物。水、鹽水、水性葡萄糖及相關糖溶液及甘油可用於製備懸浮液調配物，懸浮液調配物也含有懸浮劑如果膠類、卡波莫斯(carbomers)、甲基纖維素、羥丙基纖維素或羧基甲基纖維素，以及緩衝劑及保藏劑。

除了前文說明之代表性劑型外，醫藥上可接受之賦形劑及載劑為熟諳技藝人士概略已知，如此係含括於本發明。此等賦形劑及載劑例如說明於「雷明頓製藥科學」莫克出版公司，紐澤西州(1991年)，以引用方式併入此處彷彿完整陳述般。

本發明調配物可設計成作用時間短、快速釋放、長期作用及持續釋放，容後詳述。如此醫藥調配物也可調配成控制釋放或緩慢釋放。

本組成物也包含例如膠束或微脂粒或若干其它包囊形式，或可以延長釋放形式投予來提供長期儲存及/或釋放功效。因此醫藥調配物及藥物可壓縮成丸粒或柱狀，呈長期注射劑或呈植體如支架而植入肌肉或皮下。此等植體可採用已知惰性材料，如聚矽氧類及可生物分解聚合物。

特定劑量可依據病情、個體年齡、體重、一般健康情況、性別及飲食、投藥間隔、投藥途徑、排泄速率及藥物組合調整。含有有效量之前述任一種劑型皆屬於例行研究範圍，因而屬於本發明之範圍。

治療有效劑量係依據投藥途徑及劑型決定。本發明之

較佳化合物為具有高治療指數之調配物。治療指數為毒性效應與治療效應間之劑量比，可以LD_{50}與ED_{50}間之比值表示。LD_{50}為50%族群之致死劑量，以及ED_{50}為50%族群之治療有效劑量。LD_{50}及ED_{50}係於動物細胞培養或實驗動物藉標準製藥程序測定。

「治療」一詞於本發明之範圍，表示改善病症或疾病相關症狀，或停止症狀之進一步進行或惡化，或防止或預防疾病或病症。例如於需要VEGF-RTK抑制劑病人之治療中，成功的治療包括減少供應腫瘤或患病組織之微血管增生，改善癌生長或腫瘤、微血管增生或患病組織之相關症狀，停止微血管增生，或停止疾病如癌症的進行或停止癌細胞的生長。治療也包括投予本發明之醫藥調配物組合其它治療。例如本發明化合物及醫藥調配物可於手術及/或放射性治療前、中、或後投予。本發明化合物也可組合其它抗癌藥物包括反訊息治療及基因治療使用之抗癌藥物投予。適當組合可由腫瘤科及內科熟諳技藝人士決定。

根據本發明之醫藥調配物及藥物包括前述任一種化合物組合一種醫藥上可接受之載劑。如此，本發明化合物可用於製備藥物及醫藥調配物。若干此等具體實施例中，藥物及醫藥調配物包含結構式I或結構式IB化合物或其醫藥上可接受之鹽之任一具體實施例之任一種化合物。本發明也提供使用結構式IB化合物或其醫藥上可接受之鹽之任一種化合物用於抑制酶例如FLT-1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、GSK-3、Cdk2、Cdk4、MEK1、NEK-2、CHK2、

CK1 ε、Raf、NEK-2、CHK1、Rsk2、PAR-1、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、Cdc2、Fyn、Lck、Tie-2、PDGFR α及PDGFR β；或用於治療此等酶之任一種之相關疾病或病症，容後詳述。本發明也提供使用結構式IB化合物或其醫藥上可接受之鹽之任一具體實施例之任一具體實施例之任一種化合物用於製造酶抑制劑例如酪胺酸激酶抑制劑或絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑、醫藥調配物或藥物其可抑制酶例如FLT-1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、GSK-3、Cdk2、Cdk4、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1 ε、Raf、NEK-2、CHK1、Rsk2、PAR-1、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、Cdc2、Fyn、Lck、Tie-2、PDGFR α及PDGFR β或可治療與此等酶之任一種關聯之疾病或病症，容後詳述。

一種治療需要血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑病人之方法，包括對有需要之病人投予有效量之根據本發明之醫藥調配物、藥物或結構式I或IB化合物之任一具體實施例之任一種化合物。

一種於病人抑制腫瘤生長之方法包括對患腫瘤病人投予有效量之任一種結構式I或IB化合物之化合物、其醫藥上可接受之鹽或藥物。

一種於病人抑制微血管增生及腫瘤生長之方法，包括對有需要之病人投予有效量化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供一種治療患有多種腫瘤個體之方法。該方法包括對該個體例如人體投予結構式I或IB之化合物或醫

藥上可接受之鹽之任一具體實施例之化合物。若干此等具體實施例中，該方法包括癌症病人之治療方法。

本發明提供一種抑制酶如酪胺酸激酶之方法。該方法包括對個體如人體、哺乳動物體或細胞個體投予結構式I或IB之化合物或其醫藥上可接受之鹽之任一具體實施例之化合物。若干此等具體實施例中，酪胺酸激酶為VEGF。

本發明提供一種治療患第二型糖尿病之個體之方法。該方法包括對個體如人體投予結構式I或IB之化合物或其醫藥上可接受之鹽之任一具體實施例之化合物。若干此等具體實施例中，該方法包括治療糖尿病前期病人或糖尿病病人。

本發明提供一種於病人刺激胰島素依賴型程序之方法。該方法包括對該病人例如人類病人投予根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。若干此等具體實施例中，該方法包括降低血漿葡萄糖濃度、增加肝糖吸收、強化胰島素、向上調節葡萄糖合成酶活性以及刺激例如於皮膚、肌肉及脂肪細胞甘糖之合成之方法。

本發明提供一種治療阿茲海默氏病個體病人之方法。該方法包括對該病人例如人類病人投予根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。若干此等具體實施例中，該方法包括減少tau之磷酸化，減少細胞原纖維纏絡之生成，以及減慢阿茲海默氏病的進行。

本發明提供一種治療患有中樞神經系統病症之個體之方法。該方法包括對該病人例如人類病人投予根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。若干此等具體實施例中，該方法包括下列方法：治療躁鬱症；增加因麩胺酸誘生異常高興奮位準之神經元的存活率；減少急性損傷例如腦缺血、外傷性腦傷及細菌性傷害關聯的神經退化；以及減少阿茲海默氏病、亨丁頓氏病；帕金森氏病、愛滋病關聯痴呆、肌萎縮性脊側索硬化(ALS)、及多發性硬化關聯之慢性神經元傷害。

本發明提供一種於個體延長免疫反應之方法。該方法包括對該病人例如人類病人投予根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。若干此等具體實施例中，該方法包括延長及/或增強細胞激素之免疫刺激效果，以及提升細胞激素用於免疫治療例如腫瘤免疫治療的潛力。

本發明提供一種減少個體細胞之染色體分裂之方法。該方法包括對該病人例如人類病人投予根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。若干此等具體實施例中，個體為癌症病人。

本發明提供一種於癌症病人之癌細胞遮斷DNA修補之方法。該方法包括對病人例如人類病人，投予根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供一種於病人促進Cdc25及Wee1磷酸化之方

法。該方法包括對該病人例如人類病人，投予根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。

本發明提供一種於細胞調節及/或防止細胞週期停止之方法。該方法包括細胞接觸根據結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽。一種方法中，細胞為p53基因缺陷細胞及/或具有p53突變及/或缺乏p53。若干具體實施例中，細胞為癌細胞例如缺p53細胞。若干具體實施例中，須防止或抑制停止於G2/M檢查點。若干具體實施例中，該方法包括使用任一種本發明化合物治療病人如人類病人；以及若干此等其它具體實施例中，該方法進一步包括使用另一種治療劑如化學治療劑或使用放射線或加熱來治療病人。

一種製備醫藥調配物及藥物之方法包括混合前述任一種化合物與醫藥上可接受之載劑。

如前文說明，結構式I及IB化合物、結構式I及IB化合物之互變異構物、化合物之醫藥上可接受之鹽、互變異構物之醫藥上可接受之鹽及其混合物為CHK1之有用抑制劑。多種此等化合物之優點之一為對CHK1比對其它酶例如CHK2及FLT-1、VEGFR2、及FGFR1具有選擇性。若干具體實施例中，就CHK1而言之IC_{50}值顯示本發明抑制劑對CHK1之選擇性比對CHK2高1000倍、100倍或10倍。本發明之CHK1抑制劑可單獨或組合其它抗癌藥物或治療投予癌症病人。本CHK1抑制劑特別可用於對抗p53癌症。若干具體實施例

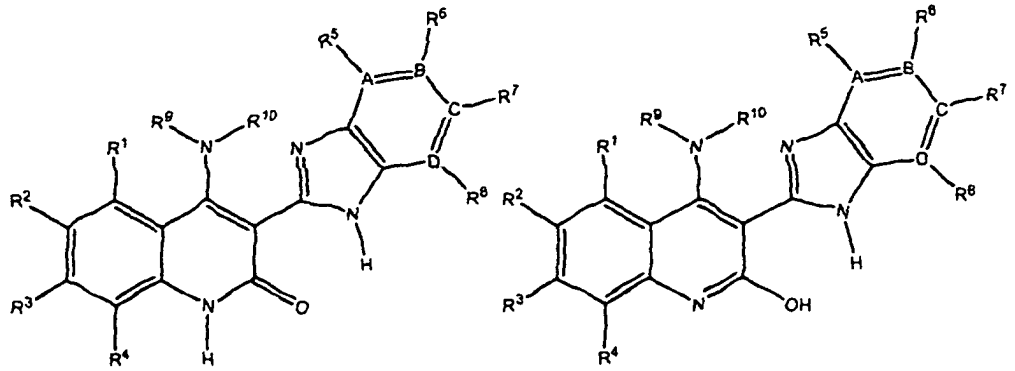
中，本發明之CHK1抑制劑可用於治療之癌症包括乳癌特別為人類乳癌及結腸癌。

本發明之CHK1抑制劑特別適合用以組合治療，原因在於其組合抗癌藥物使用時具有協同效果，抗癌藥物例如為喜樹鹼、阿黴素(doxorubicin)、西鉑汀(cisplatin)、伊利堤肯(irinotecan)(CPT-11)、烷化劑、拓樸異構酶I及II抑制劑以及放射性治療。當本發明之CHK1抑制劑連同抗癌藥物例如喜樹鹼、西鉑汀、伊利堤肯、或阿黴素用於組合治療時，等效圖顯示由於CHK1抑制劑與習知抗癌藥物間之協同增效交互作用(超越加成效果)故可減少抗癌藥物用量。因此本發明提供醫藥調配物，包括結構式I及IB化合物組合抗癌藥物，化合物用於形成此種調配物及藥物之用途。

本發明化合物可用於抑制激酶，以及用於多種個體治療由激酶媒介之生物病症。適當個體包括動物如哺乳類及人類。適當哺乳類包括(但非限制性)靈長類例如(但非限制性)狐猴、猿及猴；齧齒類如大鼠、小鼠、及天竺鼠；兔及野兔；牛；馬；豬；山羊；綿羊；有袋動物；及肉食動物如貓科、犬科及熊。若干具體實施例中，個體或病人為人類。其它具體實施例中，個體或病體為齧齒類如小鼠或大鼠。若干具體實施例中，個體或病體為人類以外之動物；若干此等具體實施例中，個體或病體為人類以外之哺乳類。

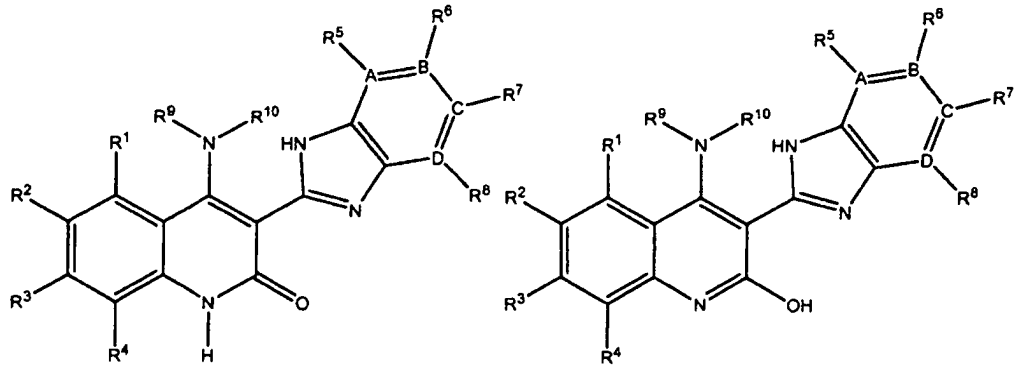
須瞭解根據本發明之有機化合物具有互變異構現象。由於本說明書之化學結構式只表示可能的互變異構形式之一，須瞭解本發明涵蓋繪製之該結構式之任一種互變異構

形式。例如結構式I顯示如下與一種互病異構物亦即互變異構物Ia：



I　　化變異構物Ia

結構式I之其它互變異構物亦即互變異構物Ib及互變異構物Ic顯示如下：



互變異構物Ib　　互變異構物Ic

注意對結構式IB化合物也出現相同類型互變異構物。

如此概略說明本發明，參照下列實施例將更容易瞭解，該等實施例僅供舉例說明之用而非意圖限制本發明。

實施例

實施例化合物之命名係使用下列軟體提供：ACD Name 5.07版軟體(2001年11月14日)得自先進化學發展公司；ChemInnovation NamExpert＋Nomenclato品牌軟體得自化學創新(ChemInnovation)軟體公司；及AutoNom 2.2版得自

Chemoffice® Ultra套裝軟體7.0版，得自劍橋軟體公司(麻省劍橋)。部分化合物及起始物料係使用標準IUPAC命名決定名稱。

就化學術語而言全案使用下列縮寫：

AcOH:	乙酸
ATP:	腺苷三磷酸
BINAP:	2,2'-貳(二苯基膦基)-1,1'-聯萘
Boc:	N-第三丁氧羰基
Bn:	苄基
BSA:	牛血清白蛋白
Cbz:	苄酯基
DEAD:	偶氮二羧酸二乙酯
DIEA:	二異丙基乙基胺
DMA:	N,N-二甲基乙醯胺
DMAP:	4-二甲基胺基吡啶
DMF:	N,N-二甲基甲醯胺
DMSO:	二甲亞碸
dppf:	1,1'(二苯基膦基)鐵茂
DTT:	DL-二赤絲醇
ED_{50}:	50%族群之有效治療劑量
EDC或EDCI:	1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽
EDTA:	伸乙基二胺四乙酸
EtOAc:	乙酸乙酯

EtOH:	乙醇
Fmoc:	9-芴基甲基
HBTU:	O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲鎓
HPLC:	高壓液相層析術
IC_{50}值:	造成測量活性降低50%之抑制劑濃度。
KHMDS:	貳(三甲基矽烷基)醯胺鉀
LC/MS:	液相層析術/質譜術
LiHMDS:	貳(三甲基矽烷基)醯胺鋰
MeOH:	甲醇
NMP:	N-甲基吡咯啶酮
Pd(dba)2:	貳(二亞苄基丙酮)鈀
PPTS:	對甲苯磺酸吡啶鎓鹽
Pyr:	吡啶
SEMCI：	2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基氯
TBAF:	四丁基氟化銨
TEA:	三乙基胺
TES:	三乙基矽烷基
TFAA:	三氟乙酐
THF:	四氫呋喃
TMS:	三甲基矽烷基

化合物之純化及決定特徵

本發明化合物係藉高效液相層析術(HPLC)，使用瓦特氏米勒林(Waters Millenium)層析系統附有2690分離模組

(麻省米爾佛)決定特徵。分析管柱為奧堤馬(Alltima) C-18反相管柱4.6×250毫米得自阿爾堤克(Altech)公司(伊利諾州鹿園市)。使用梯度洗提，典型始於5%乙腈/95%水，經40分鐘時間進行至100%乙腈。全部溶劑皆含有0.1%三氟乙酸(TFA)。化合物於220或250奈米藉紫外光(UV)吸收偵測。HPLC溶劑係得自伯地根強森(Burdick and Jackson)(密西根州馬斯根)或費雪(Fisher)科學公司(賓州匹茲堡)。某些例中，純度係使用以玻璃或塑膠為背襯之矽膠板例如貝克軟矽膠(Baker-Flex Silica Gel) 1B2-F軟板藉薄層層析術(TLC)評估。TLC結果方便於紫外光藉目測偵測，或採用眾所周知之碘蒸氣或其它多種染色技術偵測。

質譜術分析係於以下兩種LCMS儀器之一進行：瓦特氏系統(亞利安斯(Alliance) HT HPLC以及微質量(Micromass) ZQ質譜儀；管柱：伊克利斯(Eclipse) XDB-C18，2.1×50毫米；溶劑系統：5-95%乙腈於水含0.05% TFA；流速0.8毫升/分鐘；分子量範圍150-850；錐電壓20伏特；管柱溫度40℃)或惠普(Hewlett Packard)系統(1100系列HPLC；管柱：伊克利斯XDB-C18，2.1×50毫米；溶劑系統：1-95%乙腈於水含0.05% TFA；流速0.4毫升/分鐘；分子量範圍150-850；錐電壓50伏特；管柱溫度30℃)。全部質量皆以質子化親代離子質量報告。

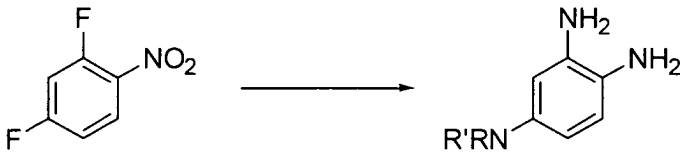
GCMS分析係於惠普儀器進行(HP6890系列氣相層析儀具有質量選擇性偵測器5973；注入器容積：1微升；管柱初溫：50℃；管柱終溫：250℃；斜坡式升高時間：20分鐘；

氣體流速：1毫升/分鐘；管柱：5%苯基甲基矽氧烷，型號HP 190915-433，尺寸：30.0米×25微米×0.25微米)。

製備性分離係使用急速40層析術系統及KP-Sil，60A(拜爾堤吉(Biotage)公司)，維吉尼亞州夏洛特維)，或藉HPLC使用C-18反相管柱進行。典型用於急速40拜爾堤吉系統之溶劑為二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、己烷及三乙基胺。典型用於反相HPLC之溶劑為不等濃度之乙腈以及含0.1%三氟乙酸之水。

多種官能化芳基二胺係得自商業來源、由熟諳技藝人士已知方法製備，或由下列概略方法製備。若干芳基二胺及範例係經由美國臨時申請案第60/405,729號所述方法製備。因此美國臨時申請案第60/405,729號以引用方式併入此處彷彿於此處陳述般，包括其中敘述之方法及實施例。

方法1



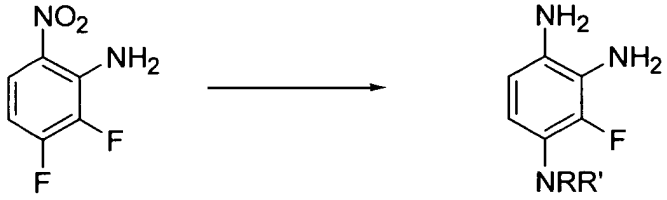
2,4-二氟硝基苯(1.0當量)置於裝配有乾冰冷凝器之無水圓底瓶，瓶內饋進丙酮及乾冰。氨氣冷凝入燒瓶內，所得溶液回流攪拌7小時。1小時內生成黃色沉澱。7小時後移開冷凝器，讓液態氨以數小時時間蒸發去除。粗產物於矽膠(85:15己烷：乙酸乙酯，產物於R_f=0.32，污染物於R_f=0.51)藉急速層析術純化；GC/MS m/z 156.1 (M+), R_t 11.16分鐘。

所得5-氟-2-硝基苯基胺(1.0當量)及胺(1.1當量)如N-甲

基哌啡溶解於NMP，加入三乙基胺(2.0當量)。反應混合物於100℃加熱3小時。然後所得溶液冷卻至室溫及以水稀釋。所得沉澱經過濾及真空脫水獲得2-硝基-二胺基產物。另外，相同產物可於相同條件下(於130℃加熱1-2日除外)。得自商業來源之5-氯-2-硝基苯基胺。若干例中，5-氟-2-硝基苯基胺或5-氯-2-硝基苯基胺之置換反應可於淨胺(5當量)分別於100℃或130℃進行。產物係以相同方式分離。LC/MS m/z 237.1 (MH+), R_t 1.304分鐘。

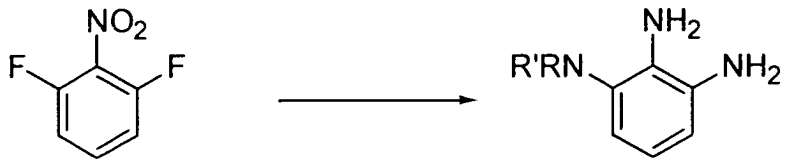
硝基胺(1.0當量)及10% Pd/C (0.1當量)於室溫懸浮於無水乙醇。反應瓶經抽真空，隨後填充氫氣。所得混合物於氫氣氣氛下攪拌隔夜。所得溶液經西萊特(Celite)過濾及真空濃縮，獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供使用。

方法2



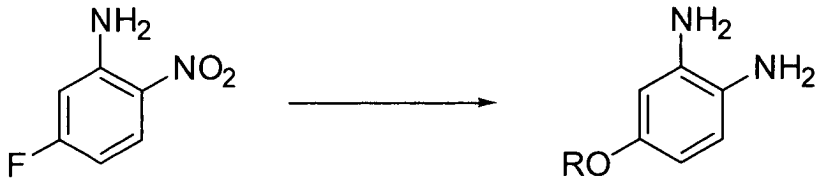
圓底瓶內饋進2,3-二氟-6-硝基苯基胺(1當量)及足量NMP來製造黏稠漿液。胺(5當量)例如N-甲基哌啡添加至其中，溶液於100℃加熱。2小時後，溶液經冷卻及倒入水中。生成之亮黃色固體經過濾及脫水。硝基胺如方法1還原獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供使用。LC/MS m/z 225.1 (MH+), R_t 0.335分鐘。

方法3



於0.1M 1,3-二氟-2-硝基苯之DMF溶液內加入三乙基胺(2當量)，接著加入胺(1當量)如嗎啉。混合物攪拌18小時，然後以水稀釋及以乙酸乙酯萃取。LC/MS m/z 227.2 (MH+), R_t 2.522分鐘。組合有機層然後以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮。氨冷凝入含粗產物之加壓容器內。加壓容器經密封及加熱至100℃(超過400 psi)。72小時後，讓壓力容器冷卻，氨氣經蒸發獲得紅色固體。硝基胺如方法1還原，獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供使用。LC/MS m/z 194.1 (MH+), R_t 1.199分鐘。

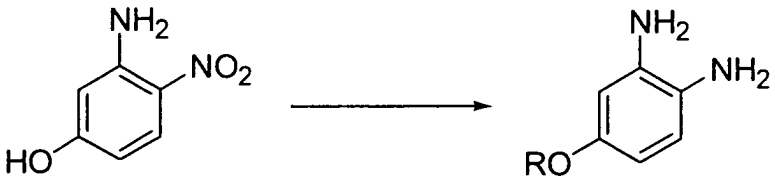
方法4



於含氫化鈉(1.3當量)之經攪拌之NMP溶液內加入醇(1.0當量)如2-甲氧基乙醇。然後所得混合物攪拌30分鐘。緩慢加入5-氟-2-硝基苯基胺於NMP之漿液。然後混合物加熱至100℃。2小時後，反應混合物經冷卻及加水。混合物經過濾，捕捉之固體以水洗滌及藉矽膠層析術(1:1乙酸乙酯：己烷)純化。LC/MS m/z 213.2 (MH+), R_t 2.24分鐘。硝基胺如方法1還原獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供

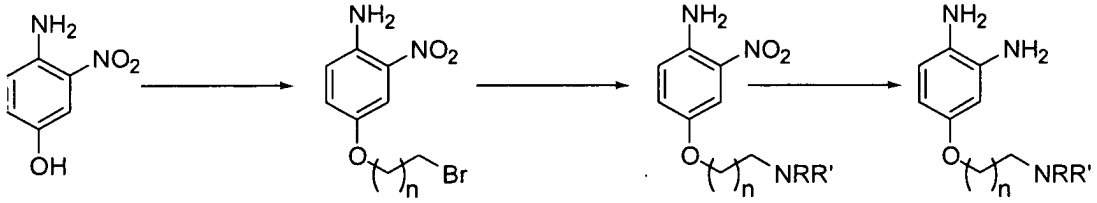
使用。LC/MS m/z 183.1 (MH+), R_t 0.984分鐘。

方法5



偶氮二羧酸二異丙酯(1.1當量)於0℃逐滴添加至3-胺基-4-硝基酚(1.0當量)，三苯基膦(1.1當量)及醇如N-(2-羥基乙基)嗎啉(1.0當量)於四氫呋喃之經攪拌之溶液。讓混合物溫熱至室溫及攪拌18小時。蒸發去除溶劑，產物藉矽膠層析術(98:2二氯甲烷：甲醇)純化獲得4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯基胺，呈深紅褐色油。LC/MS m/z 268.0 (MH+), R_t 1.01分鐘。硝基胺如方法1還原獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供使用。LC/MS m/z 238.3 (MH+), R_t 0.295分鐘。

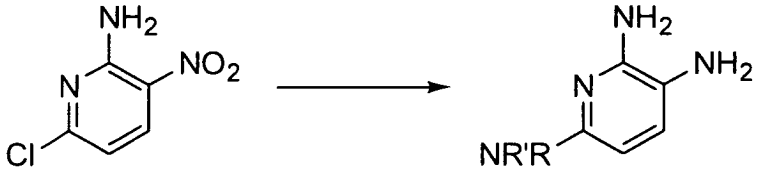
方法6



於饋進4-胺基-3-硝基酚(1當量)，碳酸鉀(2當量)及2-丁酮之燒瓶內加入烷基二溴如1,3-二溴丙烷(1.5當量)。然後所得混合物於80℃加熱18小時。冷卻後，混合物經過濾，濃縮及以水稀釋。然後溶液以二氯甲烷萃取(3次)，合併有機層經濃縮獲得固體，然後固體以戊烷洗滌。LC/M+S m/z 275.1 (MH+), R_t 2.74分鐘。

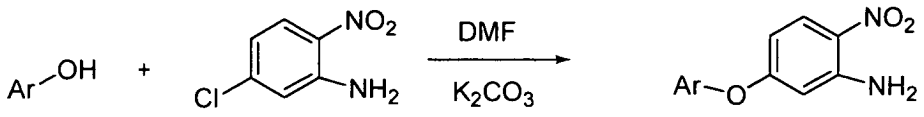
如前述製備之溴化物，胺如吡咯啶(5當量)，碳酸銫(2當量)及Bu_4NI(0.1當量)之乙腈溶液於70℃加熱48小時。反應混合物經冷卻，過濾及濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷，以水洗滌及濃縮獲得所需硝基胺，亦即2-硝基-4-(3-吡咯啶-1-基丙氧基)苯基胺。LC/MS m/z 266.2 (MH+), R_t 1.51分鐘。硝基胺如方法1還原獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供使用。

方法7



於6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1當量)於乙腈之懸浮液內加入胺例如嗎啉(4當量)。所得反應混合物於70℃攪拌5小時。於減壓下蒸發去除溶液，殘餘物使用醚濕磨獲得所需化合物，呈亮黃色粉末。LC/MS m/z 225.0 (MH+), R_t 1.79分鐘。硝基胺如方法1還原獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供使用。

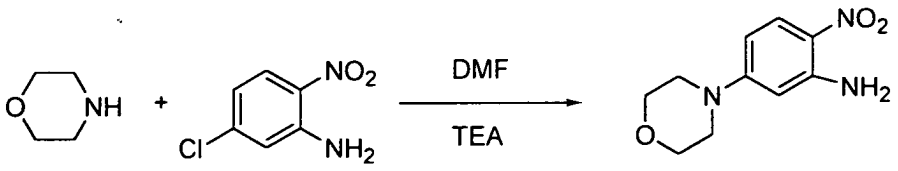
方法8



酚(1當量)及5-氯-2-硝基苯胺(1當量)溶解於DMF，一次加入碳酸鉀(2當量)。反應混合物於120℃加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫，蒸餾去除大部分DMF，加水至殘餘物獲得沉澱。固體經脫水及於矽膠(2-10%甲醇/二氯甲烷)藉層析

術純化，獲得所需產物。硝基胺如方法1還原獲得粗產物，粗產物未經進一步純化即供使用。

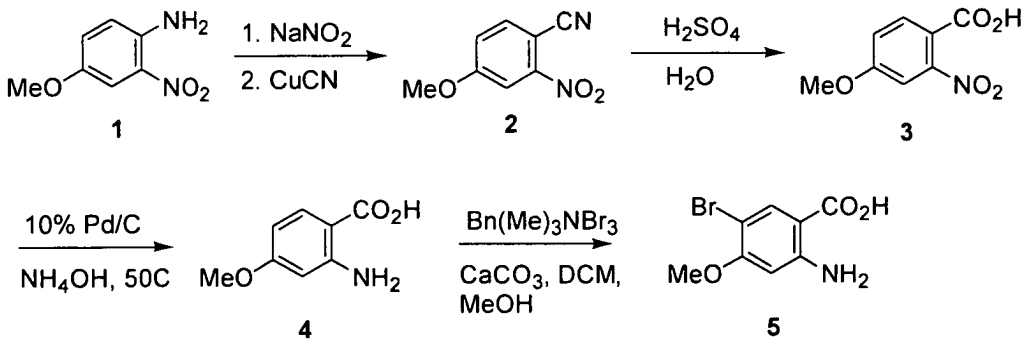
方法9：



嗎啉(1當量)及5-氯-2-硝基苯胺(1當量)溶解於DMF，及加入三乙基胺(2當量)。反應混合物於120℃攪拌隔夜。然後反應混合物冷卻至室溫，蒸餾去除大半DMF，加水至殘餘物而獲得粗產物，呈沉澱。固體經脫水，於矽膠(2-10%甲醇/二氯甲烷)藉層析術純化，獲得所需產物5-嗎啉-4-基-2-硝基苯基胺。

多種用於合成靛紅酐之2-胺基苯甲酸起始物料可得自商業來源，藉熟諳技藝人士已知方法製造，或藉下列概略方法製備。靛紅酐之之概略合成方法述於醫藥化學期刊1981, 24 (6), 735及雜環化學方法1975, 12 (3), 565。

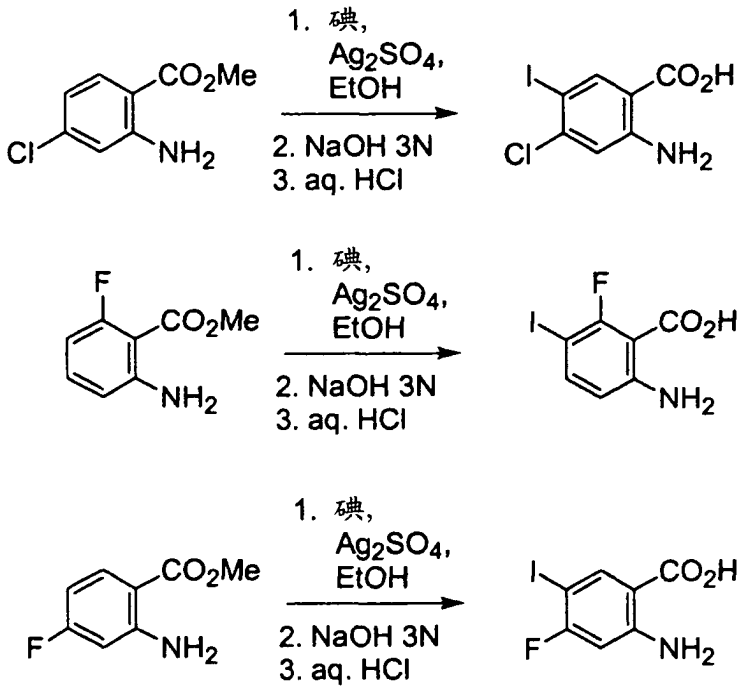
方法10：



化合物1-3係使用類似美國專利第4,287,341號所述程序製備，該案以引用方式併入此處彷彿完整陳述般。化合物3使用10% Pd/C於氫氧化氨於50℃經歷48小時之標準氫

化條件還原。產物係使用冰醋酸沉澱，過濾，以水及醚洗滌。產率約50%。化合物5係以類似美國專利第5,716,993號揭示之方法製備，該案以引用方式併入此處彷彿完整陳述般。

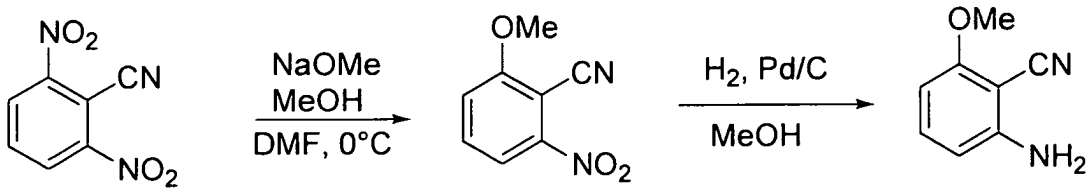
方法11：



含苯胺化合物之碘化：碘化係使用類似下述參考文獻之程序完成，該等參考文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述般：醫藥化學期刊2001, 44, 6, 917-922。於乙醇之胺茴香酸酯添加至硫酸銀(1當量)及碘(1當量)之混合物。反應典型係於室溫於3小時後進行。反應經西萊特過濾及濃縮。殘餘物攝取於乙酸乙酯，以飽和碳酸氫鈉(3次)、水(3次)及鹽水(1次)洗滌，脫水(硫酸鎂)，過濾及濃縮。粗產物(約5克)溶解於甲醇(60-100毫升)、氫氧化鈉6N(25毫升)及水(250毫升)。反應典型係於70-80℃加熱4小時後進行。反應混合物

以乙酸乙酯萃取(2次)，以水性鹽酸中和，過濾收集固體，固體產物以水洗滌。產物經真空脫水。

方法12：



2-胺基-6-甲氧基苯甲腈

標題化合物係由2,6-二硝基苯甲腈遵照如下參考文獻陳述之參考文獻程序而製備(該參考文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處般)：Harris, V.N.: Smith, C; Bowden, K.；醫藥化學期刊1990, 33, 434；及Sellstedt, J.H. 等人醫藥化學期刊1975, 18, 926。LC/MS m/z 405.4 (MH+), R_t 1.71分鐘。

方法13：

2-胺基-4-氟苯甲腈

標題化合物如先前以如下參考文獻所述，由市售2-硝基-4-氟苯甲腈透過使用二氯化鋅於濃鹽酸還原獲得，該參考文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處般：Hunziker, F.等人歐洲醫藥化學期刊，化學治療1981, 16(5), 391。GC/MS m/z: 136.1 (M+, 100%), R_t 9.26分鐘。

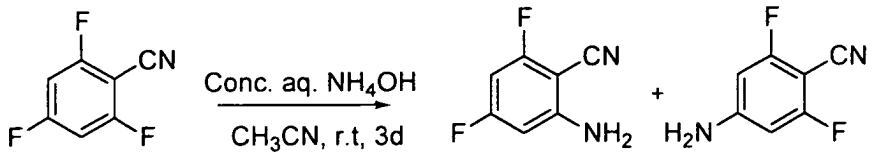
方法14：

2-胺基-5-氟苯甲腈

標題化合物如先前以如下參考文獻所述，由市售2-硝基-5-氟苯甲腈透過使用二氯化鋅於濃鹽酸還原合成，該參

考文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處般：Hunziker, F.等人歐洲醫藥化學期刊，化學治療1981, 16(5), 391。GC/MS m/z: 136.1 (M+, 100%), R_t 8.87分鐘。

方法15：



所述化合物係遵照WO 97/14686程序合成，該案以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處般。2,4,6-三氟苯甲腈溶解於乙腈與濃水性氫氧化氨(1:2)之混合物，於室溫攪拌2日。反應混合物經濃縮及以二氯甲烷萃取。有機萃取物經收集，脫水(硫酸鈉)及蒸發獲得2-胺基-4,6-二氟苯甲腈與4-胺基-2,6-二氟苯甲腈之約略1:1混合物。所需2-胺基-4,6-二氟苯甲腈係於矽膠(乙酸乙酯/己烷1:2)藉管柱層析術分離，呈具有較高R_f之化合物；LC/MS m/z 155.1 (MH+), R_t 2.08分鐘；GC/MS m/z 154.1 (M+,), R_t 9.35分鐘。

方法16：

2-胺基-6-三氟甲基苯甲腈

2-胺基-6-三氟甲基苯甲腈於100℃於飽和氨於乙醇溶液加熱隔夜。反應混合物經濃縮，殘餘物於矽膠(乙酸乙酯/己烷1:5)藉管柱層析術純化，獲得標題化合物，呈白色固體。GC/MS m/z 186.1 (M+), R_t 10.1分鐘。

方法17：

5-乙醯基-2-胺基苯甲腈

標題化合物係得自市售前驅物，合成方法述於Goidl,

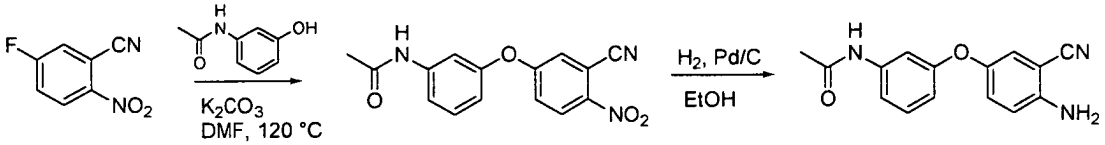
J.O.及Claus, T.H.，美國專利第4,814,350號，該參考文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處般。GC/MS m/z: 160 (M+, 45%), R_t 15.04分鐘；LC/MS m/z: 161.2 (MH+), R_t 1.75分鐘。

方法18：

二甲基(1,4-氧氮雜全氫庚環-2-基甲基)胺

標題化合物係根據前文對(2S,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基嗎啉所述合成程序而得自3-胺基丙-1-醇(也參考：Harada H.等人化學製藥公報，1995, 43(8), 1364及Freifelder. M.等人，美國化學會期刊，1958, 80, 4320，二案以引用方式併入此處彷彿完整陳述於此處般)。LC/MS m/z 159.1 (MH+), R_t 0.39分鐘。

方法19：



步驟1：2-硝基-5-(3-乙醯胺基)苯氧基苯甲腈

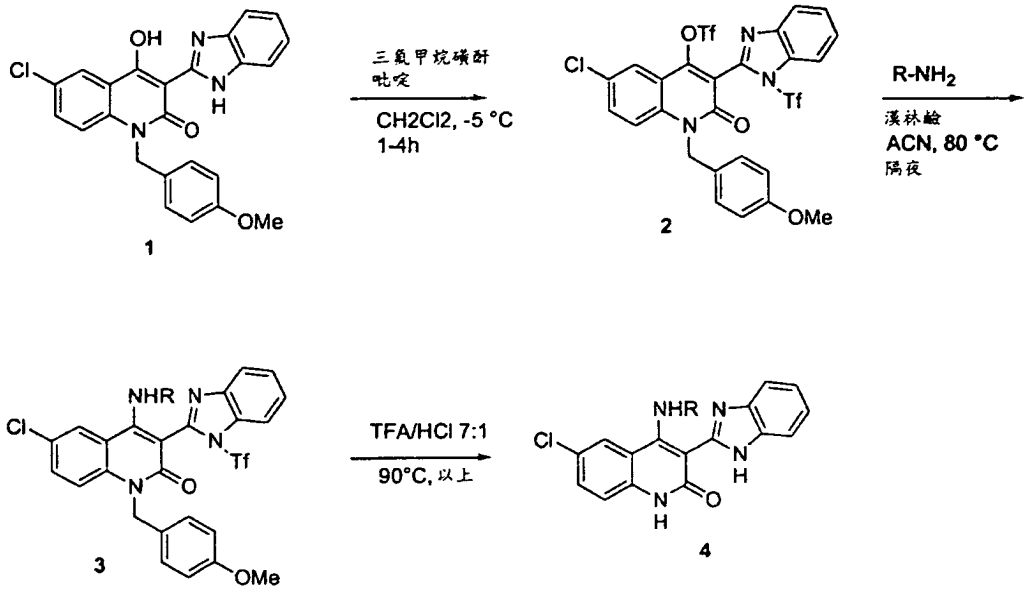
5-氟-2-硝基苯甲腈及3-乙醯胺基酚溶解於DMF，一次加入固體碳酸鉀(2當量)。反應混合物於120℃加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫，蒸餾去除大部分DMF，加水至殘餘物。如此所得固體經過濾去除及脫水，獲得所需產物。LC/MS m/z: 298.1 (MH+), R_t 2.55分鐘。

步驟2：2-胺基-5-(3-乙醯胺基)苯氧基苯甲腈

2-硝基-5-(3-乙醯胺基)苯氧基苯甲腈溶解於乙醇，加入10% Pd/C。反應瓶經抽真空及以氫氣掃除三次。反應混合

物於1大氣壓氫壓下攪拌隔夜，然後過濾及濃縮。殘餘物於矽膠(2-5%甲醇/二氯甲烷)藉層析術純化，獲得所需產物。LC/MS m/z: 268.2 (MH+), R_t 2.28分鐘。

方法20：

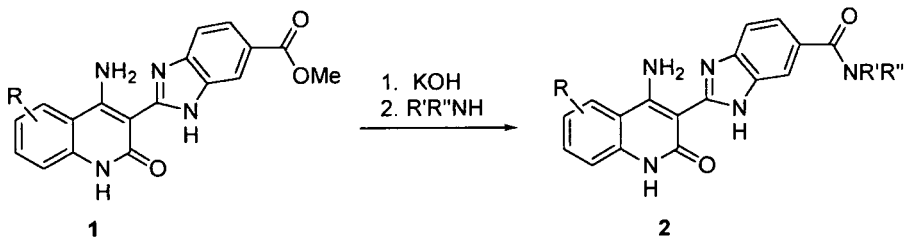


3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-羥基-1-(4-甲氧基苄基)-1H-喹啉-2-酮(1)(1當量)於吡啶20當量存在下，懸浮於二氯甲烷或氯仿(0.01M)。混合物經溫熱而確保最高溶解度。然後混合物冷卻至-5℃，逐滴加入三氟甲烷磺酐(8當量)。反應混合物於-5℃攪拌至反應完成(1至，以二氯甲烷萃取，有機萃取物經收集，以1M檸檬酸溶液(x1)，1M碳酸氫鈉溶液，水(x1)洗滌及以硫酸鈉脫水。於減壓下蒸發去除溶劑獲得標題化合物，6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基)-2-酮基-3-{1-[(三氟甲基)磺醯基]-苯并咪唑-2-基}-4-氫喹啉基(三氟甲基)磺酸酯(2)呈固體。

6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基)-2-酮基-3-{1-[(三氟甲基)磺醯基]-苯并咪唑-2-基}-4-氫喹啉基(三氟甲基)磺酸酯

(2)(1當量)，適當胺(1.2當量)及漢林鹼(4當量)於乙腈0.15M)之溶液於80℃加熱20小時。反應混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋，以飽和水性碳酸氫鈉，水及鹽水洗滌，及以硫酸鈉脫水。有機溶液經濃縮，如此所得產物(3)直接用於次一步驟。化合物3溶解於三氟乙酸與濃鹽酸(7:1)之混合物，於90℃加熱隔夜。反應混合物冷卻至室溫，然後加水。水溶液以乙酸乙酯洗滌，然後藉加入飽和碳酸氫鈉調整為鹼性。如此生成之沉澱藉過濾收集，以水洗滌及脫水獲得所需產物(4)。

方法21：



1 2

粗產物甲酯(1)溶解於乙醇與30%水性氫氧化鉀之1:1混合物，於70℃攪拌隔夜。然後反應混合物經冷卻，以1N鹽酸酸化獲得沉澱。固體經過濾，以水洗滌及脫水獲得2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸，呈褐色固體。LC/MS m/z: 321.1 (MH+), R_t 2.26分鐘。

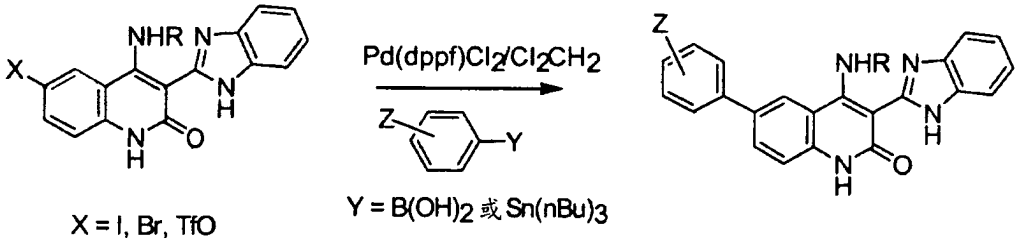
2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸(1當量)，胺(1當量)，EDC(1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽，1.2當量)，HOAT(1-羥基-7-氮雜苯并三唑，1.2當量)及三乙基胺(2.5當量)於DMF之混合物於23℃攪拌20小時。反應混合物分溶於水與乙酸乙酯。組合有

機層經脫水(硫酸鈉)及濃縮。加水，如此生成之沉澱經過濾去除及脫水獲得所需醯胺產物(2)。

方法22：

7-氟喹啉啉酮衍生物於8M甲基胺於乙醇：NMP (1:1)之溶液於220℃接受微波照射4次共5分鐘。冷卻後加水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機萃取物經收集及以硫酸鈉脫水。於減壓下蒸發去除溶劑，藉反相製備性HPLC純化殘餘物，獲得所需產物。其它第一級胺及第二級胺係淨使用，與NMP為1:1之比。

方法23：



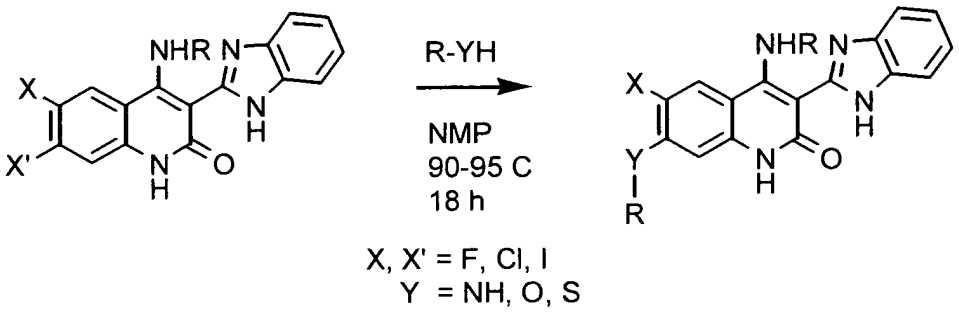
C-6或C-7鹵化物轉成芳基係使用標準鈴木或史帝爾程序達成，容後詳述。

鈴木方法：於1打蘭(4毫升)小瓶內循序加入喹啉酮(1當量)，二羥基硼酸(1.2-1.5當量)，$Pd(dppf)Cl_2$，二氯甲烷(0.2當量)，DMF(0.5-1毫升)，及TEA(4當量)。反應以氬氣沖洗，加蓋，及於85℃加熱12小時。完成時，反應冷卻至室溫，以注射器過濾盤過濾。然後澄清溶液使用三氟乙酸(數滴)中和，直接注入製備性HPLC。產物凍乾。

史帝爾方法：於1打蘭(4毫升)小瓶內循序加入喹啉酮(1當量)，錫反應劑(1.8當量)，$Pd(dppf)Cl_2$，二氯甲烷(0.2當

量)及DMF(0.5-1毫升)。反應以氬氣沖洗，加蓋，及於60-85℃加熱4小時。完成時，反應冷卻至室溫，以注射器過濾盤過濾。然後澄清溶液使用三氟乙酸(數滴)中和，直接注入製備性HPLC。產物凍乾。

方法24：



二鹵喹啉酮如二氟喹啉酮(12-15毫克)置於1打蘭(2毫升)小瓶。NMP(無水且事先以氬氣掃除5分鐘)添加至小瓶(0.5毫升)。其次加入選用之胺反應劑(40-50毫克)。若胺為鹽酸鹽，則反應以TEA(約1.2-1.5當量)中和。反應再度以氬氣掃除約5秒，即刻加蓋。反應典型於加熱段於90-95℃加熱18小時。反應接著為HPLC或LCMS。取出樣品接受HPLC後，小瓶再度以氬氣掃除及加蓋。若干偶合伴耗時24或48小時才完成。親核能力較低之胺例如吡咯需要添加強鹼來達到完成。此種情況下，添加碳酸銫(基於使用之胺為2當量)至反應。完成時，反應冷卻至室溫，以注射過濾盤過濾。然後澄清溶液以三氟乙酸(數滴)中和，直接注入製備性HPLC。產物經凍乾。

實施例1：4-胺基-3-苯并咪唑-2-基-6-(4-甲基哌啡基)氫喹啉-2-酮之合成

步驟1：2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯

1,2-伸苯基二胺(1.0當量)及3-乙氧基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(1.3當量)於乙醇之溶液於90℃攪拌隔夜。反應冷卻至室溫，真空去除溶劑。加水及二氯甲烷至殘餘物。有機層經分離，以硫酸鈉脫水及去除溶劑。回收之固體未經純化即供使用。LC/MS m/z 205.2 (MH+), R_t 1.44分鐘。

步驟2：5-(4-甲基哌啡基)-2-硝基苯甲腈

5-氟-2-硝基苯甲腈(1.02當量)及N-甲基哌啡(1.0當量)溶解於NMP。加入三乙基胺(2.1當量)所得溶液於100℃加熱1小時。溶液冷卻至室溫，倒入水中。生成之沉澱經過濾獲得所需產物，呈綠色固體。LC/MS m/z 247.3 (MH+), R_t 1.46分鐘。

步驟3：2-胺基-5-(4-甲基哌啡基)-2-硝基苯甲腈

5-(4-甲基哌啡基)-2-硝基苯甲腈(1.0當量)溶解於乙酸乙酯。燒瓶以氮氣掃除，加入10% Pd/C (0.1當量)。燒瓶經抽真空及以氫氣掃除三次。所得混合物於室溫攪拌三日。混合物經西萊特過濾，濾墊以乙酸乙酯洗滌。真空去除溶劑，獲得黃色固體，固體藉矽膠層析術(5:1:95甲醇：三乙基胺：乙酸乙酯)純化，獲得所需產物，呈黃色固體。LC/MS m/z 217.3 (MH+), R_t 0.95分鐘。

步驟4：4-胺基-3-苯并咪唑-2-基-6-(4-甲基哌啡基)氫喹啉-2-酮

2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯(1.1當量)及2-胺基-5-(4-甲基哌啡基)-2-硝基苯甲腈(1.0當量)溶解於1,2-二氯甲烷，然

後加入四氯化錫(11當量)。混合物回流加熱隔夜。冷卻時混合物經真空濃縮。添加氫氧化鈉(3M)至固體，混合物於80℃加熱0.5小時。固體經過濾，循序以水、二氯甲烷及丙酮洗滌。LC/MS指示產物存在於丙酮層及固體。此等部分經組合及藉矽膠層析術(5-10%甲醇於二氯甲烷含1%三乙基胺)純化，獲得所需產物。LC/MS m/z 375.4 (MH+), R_t 1.65分鐘。

實施例2：4-胺基-3-苯并咪唑-2-基-5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)氫喹啉-2-酮之合成

步驟1：6-胺基-2-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲腈

4-(羥基乙基嗎啉)(1.02當量)添加至氫化鈉(1.2當量)於NMP。10分鐘後，添加6-胺基-2-氟苯甲腈(1.0當量)於NMP。所得混合物於100℃加熱1小時。然後混合物經冷卻及倒入水中。水層以乙酸乙酯萃取。組合有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及真空濃縮獲得褐色膠體。粗產物藉矽膠層析術(5:1:95甲醇：三乙基胺：乙酸乙酯)純化，獲得所需產物。LC/MS m/z 248.3 (MH+), R_t 1.26分鐘。

步驟2：4-胺基-3-苯并咪唑-2-基-5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)氫喹啉-2-酮

標題化合物係如實施例1(步驟4)所述，使用6-胺基-2-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲腈合成。LC/MS m/z 406.4 (MH+), R_t 1.67分鐘。

實施例3：4-胺基-3-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]-6-硝基氫喹啉-2-酮之合成

步驟1：4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯基胺

偶氮二羧酸二異丙酯(1.1當量)於0℃逐滴添加至4-胺基-3-硝基酚(1.0當量)，三苯基膦(1.1當量)及N-(2-羥基乙基)嗎啉(1.0當量)於THF之經攪拌之溶液。讓混合物溫熱至室溫及攪拌18小時。蒸發去除溶劑，產物藉矽膠層析術(98:2二氯甲烷：甲醇)純化，獲得深紅褐色油。LC/MS m/z 268.0 (MH+), R_t 1.01分鐘。

步驟2：4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯-1,2-二胺

於4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯基胺(1.0當量)於乙醇之溶液內加入Pd/C(0.1當量)。反應容器重複以氬氣掃除，然後於氫氣氣氛(1大氣壓)下攪拌18小時。產物經西萊特柱塞過濾，柱塞以乙醇洗滌。二胺未經純化即供使用。LC/MS m/z 238.3 (MH+), R_t 0.295分鐘。

步驟3：2-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

標題化合物係如實施例1所述，使用4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯-1,2-二胺合成。有機層經濃縮，殘餘物藉矽膠層析術(10:1:2二氯甲烷：甲醇：乙酸乙酯)純化，獲得深紅褐色油。LC/MS m/z 334.4 (MH+), R_t 1.08分鐘。

步驟4：2-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

標題化合物係如實施例1(步驟4)所述，使用2-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯及5-硝基胺基茴香腈合成。粗產物藉矽膠層析術(5-10%甲醇於二氯甲烷含1%三乙基胺)純化，獲得所需產物。LC/MS m/z 451.2 (MH+), R_t 1.89分鐘。

實施例4：4-胺基-5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-3-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-苯并咪唑-2-基]氫喹喏啉-2-酮之合成

標題化合物係如實施例1(步驟1)所述合成，使用2-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯及6-胺基-2-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲腈合成。LC/MS m/z 535.4 (MH+), R_t 1.44分鐘。

實施例5：[2-(4-胺基-2-酮基(3-氫喹啉基))苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基羧醯胺之合成

步驟1：2-[(乙氧羰基)甲基]苯并咪唑-5-羧酸

標題化合物係如實施例1所述使用3,4-二胺基苯甲酸合成。粗產物藉矽膠層析術(5:95甲醇：二氯甲烷)純化，獲得所需產物，呈白至灰白色固體。LC/MS m/z 249.1 (MH+), R_t 1.35分鐘。

步驟2：[2-(5-N,N-二甲基胺基甲醯基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

2-[(乙氧羰基)甲基]苯并咪唑-5-羧酸(1.0當量)溶解於THF。加入HBTU(1.1當量)及二異丙基乙基胺(2.0當量)，接著加入二甲基胺(2.0M於THF，1.1當量)。反應於室溫攪拌隔夜，然後濃縮，所得殘餘物藉矽膠層析術(5:95甲醇：二氯甲烷)純化，獲得所需化合物。LC/MS m/z 276.2 (MH+), R_t 1.18分鐘。

步驟3：[2-(4-胺基-2-酮基(3-氫喹啉基))苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基羧醯胺

標題化合物係如實施例1(步驟4)所述，使用[2-(5-N,N-

二甲基胺基甲醯基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯及胺茴香腈合成。所得固體藉過濾收集，以水接著以丙酮洗滌，獲得所需產物，呈白色固體。LC/MS m/z 348.3 (MH+), R_t 1.87分鐘。

實施例6：4-胺基-3-[5-嗎啉-4-基羰基]苯并咪唑-2-基]氫喹啉-2-酮之合成

2-[(乙氧羰基)甲基]苯并咪唑-5-羧酸(1.0當量)溶解於THF。加入HBTU(1.1當量)及二異丙基乙基胺(2.0當量)，接著加入嗎啉(1.1當量)。反應於室溫攪拌3日，然後濃縮及藉矽膠層析術(5-10%甲醇：二氯甲烷)純化。含產物洗提分經濃縮及溶解於無水1,2-二氯乙烷。加入胺茴香腈(1.0當量)接著加入四氯化錫(5.0當量)，反應於90℃攪拌隔夜。反應混合物經濃縮，所得殘餘物再度溶解於氫氧化鈉(2M)，於90℃加熱4小時。冷卻至室溫後，所得固體經收集及以水接著以丙酮洗滌，獲得所需產物。LC/MS m/z 390.23 (MH+), R_t 1.95分鐘。

實施例7：4-胺基-3-[5-(2-噻吩基)苯并咪唑-2-基]氫喹啉-2-酮之合成

步驟1：4-溴苯基-1,2-二胺

4-溴-2-硝基苯胺(1.0當量)及二氯化錫(2.2當量)於乙醇之溶液回流加熱3小時。此時溶液倒至冰上，以2M氫氧化鈉調整至pH 10，以乙醚萃取。組合有機層以硫酸鎂脫水及濃縮。所得褐色油藉矽膠層析術(0-50%乙酸乙酯：己烷)純化，獲得淺黃色固體。LC/MS m/z 187.1 (MH+), R_t 1.33分

鐘。

步驟2：2-硝基-4-(2-噻吩基)苯基胺

4-溴苯基-1,2-二胺(1.0當量)及碳酸鈉(2.0當量)於室溫溶解於DMF/水(5:1)。氮氣通過反應混合物經歷5分鐘時間，加入$PdCl_2(dppf)_2$(0.1當量)。於23℃約攪拌10分鐘後，加入2-噻吩二羥基硼酸(1.1當量)於DMF，反應於90℃加熱12小時。此時溶液經濃縮，分溶於乙酸乙酯及水。分離各層，水層以乙酸乙酯萃取。組合有機層以硫酸鎂脫水及減壓濃縮。所得黑色殘餘物藉矽膠層析術(0-20%乙酸乙酯：己烷)純化，獲得橙色固體。LC/MS m/z 221.1 (MH+), R_t 2.67分鐘。

步驟3：2-[5-(2-噻吩基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

2-硝基-4-(2-噻吩基)苯基胺(1.0當量)及10% Pd/C(0.1當量)於室溫懸浮於無水乙醇。反應瓶經抽真空及隨後填充氫氣。所得混合物於氫氣氣氛下攪拌3小時。然後加入3-乙氧基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(2.0當量)，所得混合物回流加熱12小時。此時，溶液通過西萊特柱塞過濾，濃縮，溶解於50毫升2N鹽酸及以二氯甲烷洗滌。水層以濃氫氧化氨(水溶液)調整至pH 12，以乙酸乙酯萃取。組合有機層以硫酸鎂脫水及濃縮，獲得褐色油，油藉矽膠層析術(5:95乙酸乙酯：甲烷)純化，獲得黃色固體。LC/MS m/z 287.1 (MH+), R_t 1.98分鐘。

步驟4：4-胺基-3-[5-(2-噻吩基)苯并咪唑-2-基]氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例1(步驟4)所述，使用2-[5-(2-噻

吩基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯及胺茴香腈合成。LC/MS m/z 359.2 (MH+), R_t 2.68分鐘。

實施例8：4-胺基-3-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基]氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：5-氟-2-硝基苯基胺

合成係根據方法1進行。粗產物於矽膠(85:15己烷：乙酸乙酯，產物於R_f=0.32，污染物於R_f=0.51)藉急速層析術純化。GC/MS m/z 156.1 (M+), R_t 11.6分鐘。

步驟2：2-硝基-5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯基胺

5-氟-2-硝基苯基胺(1.0當量)，1H-1,2,4-三唑(3.0當量)及氫化鈉(3.0當量)於NMP於100℃加熱1小時。溶液冷卻至室溫，緩慢倒至冰水。所得沉澱經過濾及真空脫水，獲得所需產物。所得固體由乙醇再結晶，獲得純產物，呈亮黃色固體。LC/MS m/z 206.2 (MH+), R_t 1.88分鐘。

步驟3：2-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯

標題化合物係如實施例7所述使用2-硝基-5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯基胺。LC/MS m/z 272.1 (MH+), R_t 1.19分鐘。

步驟4：4-胺基-3-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基}氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例1(步驟4)所述，使用2-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯及胺茴香腈合成。粗產物固體經收集及藉矽膠層析術(92:7:1二氯甲烷：甲醇：三乙基胺)純化。LC/MS m/z 344.3 (MH+), R_t 2.01分鐘。

實施例9：4-胺基-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏

啉-2-酮之合成

N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)乙醯胺

LiHMDS (2.5當量)於-78℃添加至2-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯(1.0當量)於THF。1小時後加入2-胺基-5-氯苯甲腈(0.82當量)於THF。讓反應溫熱至23℃及攪拌隔夜。所得混合物以氯化銨(飽和水溶液)淬熄，及以乙酸乙酯萃取。組合有機層以水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及真空濃縮獲得褐色固體。粗產物藉矽膠層析術(5:1乙酸乙酯：己烷)純化，獲得所需產物。LC/MS m/z 396.1 (MH+), R_t 1.79分鐘。N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)乙醯胺(1.0當量)於甲氧化鈉(0.5M於甲醇，18當量)於70℃加熱2小時。所得混合物經冷卻，所得固體經過濾及以水洗滌，獲得所需產物。LC/MS m/z 396.4 (MH+), R_t 2.13分鐘。

實施例10：4-胺基-3-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：2-硝基-5-哌啶基苯基胺

標題化合物係如方法1所述使用哌啶(3.0當量)合成。所需產物呈黃色結晶固體獲得。LC/MS m/z 222.2 (MH+), R_t 2.53分鐘。

步驟2：2-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

標題化合物係如實施例7所述，使用2-硝基-5-哌啶基苯基胺合成。所需產物呈黃色油獲得。LC/MS m/z 288.3 (MH+), R_t 1.31分鐘。

步驟3：4-胺基-3-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例9所述，使用2-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯及胺茴香腈合成。無環醯胺以粗產物形式用於甲氧化鈉環化步驟。藉矽膠層析術(96.5:3.0:0.5二氯甲烷：甲醇：三乙基胺，R_f 0.2)純化後獲得所需產物。LC/MS m/z 360.4 (MH+), R_t 1.83分鐘。

實施例11：4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶基]苯并咪唑-2-基}-6-氯氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：[1-(3-胺基-4-硝基苯基)吡咯啶-3-基]二甲基胺

標題化合物係如方法1所述，使用3-(二甲基胺基)吡咯啶(3.0當量)合成。LC/MS m/z 251.3 (MH+), R_t 1.25分鐘。

步驟2：2-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶基]-苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯

標題化合物係如實施例7所述，使用[1-(3-胺基-4-硝基苯基)吡咯啶-3-基]二甲基胺合成。所需產物係呈黃色油獲得。LC/MS m/z 317.4 (MH+), R_t 1.36分鐘。

步驟3：4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶基]苯并咪唑-2-基}-6-氯氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例9所述，使用2-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶基]苯并咪唑-2-基}-N-(4-氯-2-氰基苯基)乙醯胺合成。LC/MS m/z 423.4 (MH+), R_t 1.71分鐘。

實施例12：4-胺基-3-[5-(二甲基胺基)苯并咪唑-2-基]氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：2-[5-(二甲基胺基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

標題化合物係如實施例7所述，使用(3-胺基-4-硝基苯基)二甲基胺。所得黃褐色薄膜藉矽膠層析術(5:1:94甲醇：三乙基胺：二氯甲烷)純化獲得所需產物。LC/MS m/z 248.3 (MH+), R_t 1.24分鐘。

步驟2：4-胺基-3-[5-(二甲基胺基)苯并咪唑-2-基]氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例9所述，使用2-[5-(二甲基胺基)苯并咪唑-2-基]-N-(2-氰基苯基)乙醯胺合成。LC/MS m/z 320.2 (MH+), R_t 1.72分鐘。

實施例13：2-(4-胺基-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-5-甲腈之合成

步驟1：2-(5-氰基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

標題化合物係如實施例7所述，使用4-胺基-3-硝基-苯甲腈合成。LC/MS m/z 230.2 (MH+), R_t 1.29分鐘。

步驟2：2-(4-胺基-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-5-甲腈

標題化合物係如實施例9所述，使用2-(5-氰基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯及胺茴香腈(未觀察得無環醯胺，故無需甲氧化鈉步驟)合成。LC/MS m/z 302.3 (MH+), R_t 2.62分鐘。

實施例14：2-(4-胺基-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-5-羧胨之合成

2-(4-胺基-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-5-甲腈(實施例13)(1.0當量)於乙醇置於玻璃加壓容器，冷卻至0℃，鹽酸(氣體)通過其中歷15分鐘。然後加壓容器經密封，調整至室溫及攪拌隔夜。真空去除溶劑。殘餘物溶解於玻璃加壓

容器內的乙醇及冷卻至0℃。氨(氣體)通過其中歷15分鐘時間，加壓容器經密封及加熱至80℃歷5小時。真空去除溶劑，粗產物藉反相HPLC純化。LC/MS m/z 319.2 (MH+), R_t 1.70分鐘。

實施例15：4-胺基-3-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-苯并咪唑-2-基]氫喹喏啉-2-酮之合成

標題化合物係如實施例9(步驟1)所述，使用胺茴香腈合成。粗產物無環醯胺未經純化即用於甲氧化鈉環化步驟。最終粗產物藉反相HPLC (DMSO/5% TFA)純化。LC/MS m/z 406.4 (MH+), R_t 1.56分鐘。

實施例16：4-羥基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：5-嗎啉-4-基-2-硝基苯基胺

標題化合物係如方法9所述，使用嗎啉合成。LC/MS m/z 224.1 (MH+), R_t 1.89分鐘。

步驟2：2-(5-嗎啉-4-基苯基咪唑-2-基)乙酸乙酯

如方法9製備之5-嗎啉-4-基-2-硝基苯基胺(1.0當量)及10% Pd/C (0.1當量)於室溫懸浮於無水乙醇。反應瓶經抽真空隨後填充氫氣。所得混合物於氫氣氣氛下攪拌隔夜。然後加入3-乙氧基-3-亞胺基丙酸乙酯(2.0當量)，所得混合物回流加熱隔夜。所得溶液經西萊特過濾，於減壓下蒸發。殘餘物懸浮於二氯甲烷，加入濃氫氧化氨至pH達到pH 11。如此生成之氯化氨藉過濾去除。分離二相，有機相以硫酸鈉脫水。蒸發去除溶劑，殘餘物使用醚濕磨，獲得標題化

合物呈淺綠色粉末。LC/MS m/z 290.3 (MH+), R_t 1.31分鐘。

步驟3：4-羥基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

於-78℃於氮氣氣氛下，於2-(5-嗎啉-4-基苯基咪唑-2-基)乙酸乙酯(1.0當量)於無水THF之溶液內加入LiHMDS (1M於THF，3.1當量)，溶液攪拌1小時。然後逐滴加入1-苄基苯并[d]1,3-氧氮雜全氫庚環-2,4-二酮(1.05當量)於無水THF之溶液，所得溶液以1小時時間溫熱至0℃。所得混合物以飽和氯化銨水溶液淬熄，有機層經分離。水層以二氯甲烷萃取(4次)。組合有機層以硫酸鈉脫水，真空濃縮，粗產物溶解於甲苯且回流加熱16小時。真空去除甲苯，粗產物未經進一步純化即供使用。獲得產物呈白色固體。LC/MS m/z 453.1 (MH+), R_t 2.91分鐘。粗產物4-羥基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮(1.0當量)溶解於三氟甲烷磺酸，於40℃加熱16小時。所得溶液以水稀釋，以6 N氫氧化鈉(水溶液)中和，形成黃色沉澱。粗產物固體藉離心分離，藉反相HPLC純化，獲得所需產物，呈亮黃色固體。LC/MS m/z 363.3 (MH+), R_t 1.77分鐘。

實施例17：3-[5-(3-胺基吡咯啶基)苯并咪唑-2-基]-4-羥基氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：N-[1-(3-胺基-4-硝基苯基)吡咯啶-3-基](第三丁氧基)羧醯胺

標題化合物係如方法1所述，使用3-(第三丁氧羰基胺基)吡咯啶(1.01當量)與二異丙基乙基胺(2.0當量)合成。產物呈橙色結晶固體獲得。LC/MS m/z 323.3 (MH+), R_t 2.53分鐘。

步驟2：2-(5-{3-[(第三丁氧基)羰基胺基]吡咯啶基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

標題化合物係如實施例7所述，使用N-[1-(3-胺基-4-硝基苯基)吡咯啶-3-基](第三丁氧基)羧醯胺合成。產物係呈黃色油獲得。LC/MS m/z 323.3 (MH+), R_t 2.53分鐘。

步驟3：3-[5-(3-胺基吡咯啶基)苯并咪唑-2-基]-4-羥基氫喹啉-2-酮

標題化合物係遵照實施例16所述程序，使用2-(5-{3-[(第三丁氧基)羰基胺基]吡咯啶基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成。於苄基裂解後(參考實施例15)之程序，呈黃色固體獲得產物。LC/MS m/e 362.3 (MH+), R_t 1.55分鐘。

實施例18：3-(5-{[2-二甲基胺基]乙基甲基胺基}苯并咪唑-2-基)-4-羥基氫喹啉-2-酮之合成

步驟1：(3-胺基-4-硝基苯基)[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺

標題化合物係如實施例8所述，使用1,1,4-三甲基伸乙基二胺(1.01當量)與二異丙基乙基胺(2.0當量)合成。產物係呈亮黃色結晶固體獲得。LC/MS m/z 239.3 (MH+), R_t 1.29分鐘。

步驟2：2-(5-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

標題化合物係如實施例7所述，使用(3-胺基-4-硝基苯基)[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺合成。所需產物係呈黃色油獲得。LC/MS m/z 305.2 (MH+), R_t 1.17分鐘。

步驟3：3-(5-{[2-二甲基胺基]乙基甲基胺基}苯并咪唑-2-

基)-4-羥基-1-苄基喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例16所述，使用2-(5-{[2-(二甲基胺基)乙基]甲基胺基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成。產物係呈灰黃色固體獲得。LC/MS m/z 468.4 (MH+), R_t 2.26分鐘。

步驟4：3-(5-{[2-二甲基胺基]乙基甲基胺基}苯并咪唑-2-基)-4-羥基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例16所述，使用3-(5-{[2-二甲基胺基]乙基甲基胺基}苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1-苄基喹喏啉-2-酮合成。粗產物係藉反相HPLC純化，獲得產物呈黃色固體。LC/MS m/z 378.4 (MH+), R_t 1.99分鐘。

<u>實施例19：4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成</u>

步驟1：4-氯-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

4-羥基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮(1.0當量)及磷醯氯之溶液於無水圓底瓶於80℃加熱2小時。真空去除過量磷醯氯，粗產物以水淬熄。粗產物藉過濾收集，藉矽膠層析術(1:9甲醇：二氯甲烷)純化。分離4-氯-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮呈紅色固體。LC/MS m/z 471.4 (MH+), R_t 2.35分鐘。

步驟2：4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

4-氯-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮(1.0當量)及乙醇溶液於室溫使用2-甲氧基乙基-胺(10

當量)處理。所得溶液回流加熱16小時，然後真空去除溶劑。粗產物固體於水中經超音波振盪處理，過濾，於己烷經超音波振盪處理，再度過濾。粗產物未經進一步純化即供使用。LC/MS m/z 510.4 (MH+), R_t 2.20分鐘。

步驟3：4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化，獲得標題化合物LC/MS m/z 420.2 (MH+), R_t 1.57分鐘。4-[(2-羥基乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮呈副產物製造(參見後文)。

實施例20：4-[(2-羥基乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

標題化合物係4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化呈副產物獲得，藉反相HPLC分離，呈黃色固體。LC/MS m/z 406.2 (MH+), R_t 1.39分鐘。

實施例21：4-(甲氧基胺基)-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：4-(甲氧基胺基)-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用O-甲基羥基胺合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：4-(甲氧基胺基)-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹

啉-2-酮

於4-(甲氧基胺基)-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹啉啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化後，標題化合物呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 392.2 (MH+), R_t 1.82分鐘。

實施例22：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-(3-吡啶基胺基)氫喹啉啉-2-酮之合成

步驟1：3-{[3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡啶羧酸第三丁酯

標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-3-胺基吡啶合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-(3-吡啶基胺基)氫喹啉啉-2-酮

於3-{[3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡啶羧酸第三丁酯使用實施例16所述程序脫去苄基化後，獲得產物，呈黃色固體。於反應條件下去除第三丁氧羰基。LC/MS m/z 445.4 (MH+), R_t 1.73分鐘。

實施例23：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(3-吡啶甲基)胺基]-氫喹啉啉-2-酮之合成

步驟1：3-({[3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}甲基)吡啶羧酸第三丁酯

標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-3-胺基甲基吡啶合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(3-吡啶甲基)胺

基]-氫喹喏啉-2-酮

於3-({[3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}甲基)哌啶羧酸第三丁酯使用實施例16所述程序脫去苄基後，標題化合物係呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 459.6 (MH+), R_t 1.71分鐘。

實施例24：4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用1,1-二甲基伸乙基二胺合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

於4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化後，標題化合物係呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 433.4 (MH+), R_t 1.55分鐘。

實施例25：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]-氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用2-胺基甲基四氫呋喃。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲

基)胺基]-氫喹喏啉-2-酮

於3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]-1-苄基氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化後，標題化合物係呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 446.5 (MH+), R_t 2.19分鐘。

實施例26：4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-1-甲基伸乙基二胺。產物未經純化即供使用。

步驟2：4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

於4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化後，標題化合物係呈黃色固體獲得。第三丁氧羰基係於反應條件下去除。LC/MS m/z 419.4 (MH+), R_t 1.50分鐘。

實施例27：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：3-{[3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡咯啶羧酸第三丁酯

標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-3-胺基吡咯啶合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)氫喹喏啉-2-酮

於3-{[3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡咯啶羧酸第三丁酯使用實施例16所述程序脫去苄基化後，獲得標題化合物呈黃色固體。LC/MS m/z 431.4 (MH+), R_t 1.50分鐘。

實施例28：4-[((2S)-2-胺基-4-甲基戊基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：4-[((2S)-2-胺基-4-甲基戊基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用(2S)-2-第三丁氧羰基胺基-4-甲基戊基胺。產物未經純化即供使用。

步驟2：4-[((2S)-2-胺基-4-甲基戊基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

於4-[((2S)-2-胺基-4-甲基戊基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化後，標題化合物係呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 461.4 (MH+), R_t 1.78分鐘。

實施例29：4-[((2S)-2-胺基-3-甲基丁基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：經第三丁氧羰基保護之4-[((2S)-2-胺基-3-甲基丁基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用(2S)-2-第三丁氧羰基胺基-3-甲基丁基胺。產物未經純化即供使用。

步驟2：4-[((2S)-2-胺基-3-甲基丁基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

於4-[((2S)-2-胺基-3-甲基丁基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化後，標題化合物係呈黃色固體獲得。第三丁氧羰基係於反應條件下去除。LC/MS m/z 447.5 (MH+), R_t 2.96分鐘。

實施例30：4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用氨氣於密封玻璃管合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

於4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮使用實施例16所述程序脫去苄基化及藉反相HPLC純化後，標題化合物係呈亮黃色固體獲得。LC/MS m/z 362.3 (MH+), R_t 1.61分鐘。

實施例31：3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：3-苯并咪唑-2-基-4-羥基-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例16所述，使用2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯合成。產物呈白色固體獲得，未經進一步純化即供使用。LC/MS m/z 368.4 (MH+), R_t 2.99分鐘。

步驟2：3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用3-苯并咪唑-2-基-4-羥基-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。粗產物未經純化即供使用。

實施例32：3-苯并咪唑-2-基-4-(甲基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用甲基胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。產物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 291.3 (MH+), R_t 1.64分鐘。

實施例33：3-(苯并咪唑-2-基)-4-(乙基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用乙基胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 305.3 (MH+), R_t 2.01分鐘。

實施例34：3-(苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用2-胺基甲基四氫呋喃及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 361.2 (MH+), R_t 1.74分鐘。

實施例35：3-(苯并咪唑-2-基)-4-[(4-哌啶基甲基)胺基]氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-4-胺基甲基哌啶及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基

氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去保護及脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 374.3 (MH+), R_t 1.29分鐘。

實施例36：3-(苯并咪唑-2-基)-4-[(4-氟苯基)胺基]氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用4-氟苯胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 371.2 (MH+), R_t 1.92分鐘。

實施例37：3-苯并咪唑-2-基-4-(甲氧基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

3-苯并咪唑-2-基-4-(甲氧基胺基)氫喹喏啉-2-酮

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用O-甲基羥基胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 307.3 (MH+), R_t 1.77分鐘。

實施例38：3-苯并咪唑-2-基-4-(苯并咪唑-6-基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用5-胺基苯并咪唑及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 393.4 (MH+), R_t 1.41分鐘。

實施例39：3-苯并咪唑-2-基-4-(苯基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

3-苯并咪唑-2-基-4-(苯基胺基)氫喹啉-2-酮

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用苯胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 353.4 (MH+), R_t 2.38分鐘。

實施例40：3-(苯并咪唑-2-基)-4-(喹核鹼-3-基胺基)氫喹啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用3-胺基喹核鹼及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 386.4 (MH+), R_t 1.82分鐘。

實施例41：3-苯并咪唑-2-基-4-[(咪唑-5-基甲基)胺基]氫喹啉-2-酮之合成

3-苯并咪唑-2-基-4-[(咪唑-5-基甲基)胺基]氫喹啉-2-酮

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用4-胺基甲基-1H-咪唑及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 357.4 (MH+), R_t 1.34分鐘。

實施例42：3-(苯并咪唑-2-基)-4-(嗎啉-4-基胺基)氫喹啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用4-胺基嗎啉及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 362.4 (MH+), R_t 1.42分鐘。

實施例43：3-(苯并咪唑-2-基)-4-肼基氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述，使用肼及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 292.3 (MH+), R_t 1.19分鐘。

實施例44：3-苯并咪唑-2-基-2-酮基氫喹喏啉-4-甲腈之合成

3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮(1當量)溶解於DMA，一次加入CuCN(10當量)。反應混合物於90℃攪拌隔夜。所得混合物冷卻至室溫，加水，藉過濾去除橙色沉澱。固體使用水合$FeCl_3$溶液於70℃處理1小時。懸浮液經離心，去除溶液。剩餘固體以6N鹽酸(2次)、飽和碳酸鈉(2次)、水(2次)洗滌及凍乾。所得粉末溶解於1毫升三氟甲烷磺酸，於60℃加熱隔夜。所得混合物冷卻至0℃，緩慢加水。飽和氫氧化鋰逐滴添加至懸浮液至pH為pH 8，然後固體經過濾及以水洗滌(3次)。藉反相HPLC純化，獲得所需產物。LC/MS m/z 287.1 (MH+), R_t 1.89分鐘。

實施例45：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-(3-吡啶胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：2-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

標題化合物係如實施例1所述，使用4,5-二甲基苯-1,2-二胺合成。粗產物黃色油首先藉矽膠層析術(96.5:3.0:0.5二氯甲烷：甲醇：三乙基胺)純化，然後由甲苯再結晶，獲得標題化合物呈灰黃色固體。LC/MS m/z 233.1 (MH+), R_t 1.73分鐘。

步驟2：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例16所述，使用2-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成。粗產物藉矽膠層析術(98.5:1.5二氯甲烷：甲醇)純化，獲得標題化合物呈黃色固體。LC/MS m/z 396.2 (MH+), R_t 3.60分鐘。

步驟3：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1-苄基氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係呈橙黃色固體獲得。LC/MS m/z 414.2 (MH+), R_t 2.47分鐘。

步驟4：3-{[3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]-胺基}哌啶羧酸第三丁酯

標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-3-胺基哌啶合成。粗產物藉矽膠層析術(99:1二氯甲烷：甲醇)純化，獲得標題化合物，呈黃色固體。LC/MS m/z 578.5 (MH+), R_t 3.05分鐘。

步驟5：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-(3-哌啶胺基)氫喹喏啉-2-酮

3-{[3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]-胺基}哌啶羧酸第三丁酯如實施例16所述脫去苄基化。粗產物藉反相HPLC純化，獲得標題化合物，呈淺黃色固體。LC/MS m/z 388.4 (MH+), R_t 1.61分鐘。

實施例46：4-胺基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮之合成

步驟1：3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙腈

氰基乙酸乙酯(1.5當量)及2,3-二胺基吡啶(1當量)於185℃加熱30分鐘。反應混合物冷卻至室溫，黑色固體使用醚濕磨。如此獲得所需產物呈深褐色粉末。LC/MS m/z 159.1 (MH+), R_t 0.44分鐘。

步驟2：3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙酸乙酯

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙腈懸浮於乙醇，通過氣態氯化氫3小時。懸浮液最初似乎溶解，但幾乎即刻開始生成沉澱。反應混合物冷卻至0℃，小心加入冷飽和碳酸氫鈉溶液。也加入固體碳酸氫鈉，將pH調整至7.6之值。然後水相以乙酸乙酯萃取，有機萃取物經脫水(硫酸鈉)。於減壓下蒸發去除溶劑後，殘餘物於矽膠(10%甲醇於二氯甲烷含1%三乙基胺)藉層析術純化，獲得所需產物，呈淺褐色固體。LC/MS m/z 206.1 (MH+), R_t 0.97分鐘。

步驟3：4-胺基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮

由LiHMDS (3.0當量)於-78℃添加至3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙酸乙酯(1.0當量)於THF。20分鐘後加入2-胺基苯甲腈(1.1當量)於THF溶液。所得混合物溫熱至室溫，攪拌3小時然後回流隔夜。混合物冷卻至0℃，以水性飽和氯化銨溶液淬熄。沉澱生成，沉澱經過濾出，以醚重複洗滌，獲得所需化合物，呈淺褐色固體。LC/MS m/z 278.2 (MH+),

R_t 1.82分鐘。

實施例47：4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮之合成

步驟1：6-嗎啉-4-基-3-硝基吡啶-2-胺

嗎啉(4當量)添加至6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1當量)於乙腈之懸浮液，反應混合物於70℃攪拌5小時。於減壓下蒸發去除溶劑，殘餘物以醚濕磨，獲得所需化合物，呈亮黃色粉末。LC/MS m/z 225.0 (MH+), R_t 1.79分鐘。

步驟2：(5-嗎啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)乙酸乙酯

於6-嗎啉-4-基-3-硝基吡啶-2-胺(1.0當量)於乙醇之溶液內加入Pd/C (0.1當量)。反應容器以氫氣重複掃除，然後於氫氣氣氛(1大氣壓)下攪拌18小時。一次加入3-乙氧基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(2.0當量)，反應混合物回流隔夜。反應混合物冷卻至室溫，經西萊特柱塞過濾，柱塞以乙醇洗滌。於減壓下蒸發去除溶劑後，殘餘物藉矽膠層析術(5%甲醇於二氯甲烷含1%三乙基胺)純化，獲得所需產物，呈褐色固體。LC/MS m/z 291.3 (MH+), R_t 1.71分鐘。

步驟3：4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮

標題化合物係如實施例46所述，使用(5-嗎啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)乙酸乙酯及2-胺基苯甲腈以經過修改之後續處理程序合成。使用飽和水性氯化銨溶液淬熄後，分離二相，水相以乙酸乙酯萃取。放置時，生成固體，固體由有機萃取物中沉澱出。沉澱之深褐色固體經過濾出

及脫水。藉反相層析術純化，獲得所需產物，呈紅色固體。LC/MS m/z 363.2 (MH+), R_t 2.20分鐘。

實施例48：4-胺基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮之合成

LiHMDS (3.0當量)於-78℃添加至3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙酸乙酯(1.0當量)於THF。20分鐘後加入2-胺基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]苯甲腈(1.1當量)於THF之溶液。所得混合物溫熱至室溫，攪拌2小時，然後加熱至60℃隔夜。混合物冷卻至0℃，以水性飽和氯化銨溶液淬熄。水相以二氯甲烷萃取(5次)，有機萃取物經收集，脫水(硫酸鈉)及濃縮。粗產物藉HPLC純化。LC/MS m/z 391.2 (MH+), R_t 2.35分鐘。

實施例49：4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮之合成

步驟1：{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1-基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙酸乙酯

6-氯-3-硝基-2-胺基吡啶(1.0當量)及3-(二甲基胺基)吡咯啶(1.1當量)溶解於乙腈，加入二異丙基乙基胺(2.0當量)。反應混合物於70℃加熱隔夜。溶液冷卻至室溫，蒸發去除溶劑。殘餘物以醚及水濕磨，真空脫水(LC/MS m/z 252.2 (MH+), R_t 1.09分鐘)。分離之產物(1.0當量)及10% Pd/C (0.1當量)於室溫懸浮於無水乙醇。反應瓶抽真空，隨後填充氫氣。所得混合物於氫氣氣氛下攪拌隔夜。然後加入3-乙氧基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(2.0當量)，所得混合

物回流加熱隔夜。然後溶液經西萊特過濾，於減壓下蒸發。殘餘物懸浮於二氯甲烷，加入濃氫氧化銨至達成pH 11。如此生成之氯化銨經過濾出。分離二相，有機相經脫水(硫酸鈉)。蒸發去除溶劑，殘餘物使用醚濕磨，獲得淺綠色粉末。LC/MS m/z 318.1 (MH+), R_t 1.11分鐘。

步驟2：4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮

LiHMDS (3.5當量)於-40℃添加至{5-[3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙酸乙酯(1.0當量)於THF。10分鐘後加入2-胺基苯甲腈(1.1當量)於THF之溶液。所得混合物溫熱至室溫，攪拌1小時然後加熱至60℃隔夜。混合物冷卻至室溫，以氯化銨(水性飽和)淬熄。水相以二氯甲烷萃取(5次)。產物於萃取期間由有機溶液中沉澱出。於減壓下蒸發去除溶劑，獲得褐色固體，固體重複以甲醇及丙酮濕磨，獲得黃綠色粉末。LC/MS m/z 390.2 (MH+), R_t 1.48分鐘。

實施例50：4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-乙基哌啡-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮之合成

步驟1：2-(4-乙基哌啡基)-6-硝基苯甲腈

2,6-二硝基苯甲腈(1.0當量)及乙基哌啡(3.6當量)溶解於DMF。所得溶液於90℃加熱2小時。溶液冷卻至室溫及倒入水中。生成之沉澱經過濾出，獲得所需產物呈褐色固體。LC/MS m/z 260.1 (MH+), R_t 1.69分鐘。

步驟2：6-胺基-2-(4-乙基哌啡基)苯甲腈

2-(4-乙基哌啡基)-6-硝基苯甲腈(1.0當量)溶解於乙醇及乙酸乙酯。燒瓶以氮氣掃除及10% Pd/C (0.1當量)。燒瓶抽真空，以氫氣掃除三次。所得混合物於室溫攪拌隔夜。混合物經西萊特過濾，濾墊以乙酸乙酯洗滌。真空去除溶劑，獲得所需產物呈黃色固體。LC/MS m/z 231.2 (MH+), R_t 1.42分鐘。

步驟3：4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-乙基哌啡-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮

第三丁基鋰(3.1當量)於0℃添加至2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯(1.0當量)及6-胺基-2-(4-乙基哌啡基)苯甲腈(1.0當量)於THF。反應攪拌隔夜。所得混合物以氯化銨(水性飽和)淬熄及以乙酸乙酯萃取。組合有機層以水及鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及真空濃縮獲得褐色固體。粗產物使用二氯甲烷及甲醇濕磨，獲得淺褐色固體。LC/MS m/z 389.1 (MH+), R_t 1.80分鐘。

<u>實施例51：3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1H-[1,7]萘啶-2-酮之合成</u>

步驟1：3-[2-(甲氧羰基)乙醯胺基]吡啶-4-羧酸

3-胺基吡啶-4-羧酸(1.0當量)，2-(氯羰基)乙酸甲酯(1.1當量)及三乙基胺(2.0當量)於丙酮之溶液於室溫攪拌隔夜。真空去除溶劑。產物未經進一步純化即供使用。LC/MS m/z 239.2 (MH+), R_t 1.40分鐘。

步驟2：3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1H-[1,7]萘啶-2-酮

3-[2-(甲氧羰基)乙醯胺基]吡啶-4-羧酸(1.1當量)組合

1,2-伸苯基二胺(1.0當量)及於150℃加熱3小時。粗產物係藉反相HPLC (DMSO/5% TFA)純化。LC/MS m/z 279.3 (MH+), R_t 1.73分鐘。

實施例52：4-羥基-3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-[1,7]萘啶-2-酮之合成

標題化合物係如實施例50所述，使用3-[2-(甲氧羰基)乙醯胺基]吡啶-4-羧酸及1-甲基-1,2-伸苯基二胺合成。粗產物係藉反相HPLC (DMSO/5% TFA)純化。LC/MS m/z 293.3 (MH+), R_t 1.99分鐘。

實施例53：4-[(2-羥基-乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

標題化合物係使用實施例16所述程序對4-[(2-甲氧基-乙基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮(實施例52)脫去苄基之副產物獲得，藉反相HPLC分離呈黃色固體。LC/MS m/z 406.2 (MH+), R_t 1.39分鐘。

實施例54：4-(甲氧基胺基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：4-(甲氧基胺基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用O-甲基羥基胺作為親核基團合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：4-(甲氧基胺基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係於使用實施例16所述程序將4-(甲氧基胺

基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-1-苄基氫喹喏啉-2-酮脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 392.2 (MH+), R_t 1.82分鐘。

實施例55：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-(3-吡啶基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：3-{[3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡啶羧酸第三丁酯

標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-3-胺基吡啶作為胺合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-(3-吡啶基胺基)氫喹喏啉-2-酮

產物係於使用實施例16所述程序將3-{[3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡啶羧酸第三丁酯脫去苄基化後產物呈黃色固體獲得。第三丁氧羰基係於反應條件下去除。LC/MS m/z 445.4 (MH+), R_t 1.73分鐘。

實施例56：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-吡啶基甲基)胺基]-氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：3-({[3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}甲基)吡啶羧酸第三丁酯

標題化合物係於使用實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-3-胺基甲基吡啶作為胺合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-吡啶基甲基)胺基]-氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係使用實施例16所述程序將3-({[3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}甲基)哌啶羧酸第三丁酯脫去苄基化後產物呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 459.6 (MH+), R_t 1.71分鐘。

實施例57：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]-氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]-1-苄基氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係於使用實施例19所述，使用2-胺基甲基四氫呋喃作為胺合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]-氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係使用實施例16所述程序將3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]-1-苄基氫喹喏啉-2-酮脫去苄基後產物呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 446.5 (MH+), R_t 2.19分鐘。

實施例58：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：3-({[3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡咯啶羧酸第三丁酯

標題化合物係於使用實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基-3-胺基吡咯啶作為胺合成。產物未經純化即供使用。

步驟2：3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係使用實施例16所述程序將3-({[3-(5-嗎啉-4-基-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}吡咯啶羧酸第三丁酯脫去苄基後產物呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 431.4 (MH+), R_t 1.50分鐘。

實施例59：3-苯并咪唑-2-基-4-(乙基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述使用乙基胺作為胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 305.3 (MH+), R_t 2.01分鐘。

實施例60：3-苯并咪唑-2-基-4-[(氧雜戊環-2-基甲基)胺基]氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述使用2-胺基甲基四氫呋喃作為胺以及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 361.2 (MH+), R_t 1.74分鐘。

實施例61：3-苯并咪唑-2-基-4-[(4-哌啶基甲基)胺基]氫喹喏啉-2-酮之合成

經保護之標題化合物係如反應圖11所述使用1-第三丁氧羰基-4-胺基甲基哌啶作為胺以及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 374.3 (MH+), R_t 1.29分鐘。

實施例62：3-苯并咪唑-2-基-4-[(4-氟苯基)胺基]氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述使用4-氟苯胺作為胺以及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 371.2 (MH+), R_t 1.92分鐘。

實施例63：3-苯并咪唑-2-基-4-(甲氧基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述使用O-甲基羥基胺作為胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 307.3 (MH+), R_t 1.77分鐘。

實施例64：3-苯并咪唑-2-基-4-(苯并咪唑-6-基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述使用5-胺基苯并咪唑作為胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 393.4 (MH+), R_t 1.41分鐘。

實施例65：3-苯并咪唑-2-基-4-(苯基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

苄基化標題化合物係如實施例19所述使用苯胺作為胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去苄基化後呈黃色固

體獲得。LC/MS m/z 353.4 (MH+), R_t 2.38分鐘。

實施例66：3-苯并咪唑-2-基-4-(喹核鹼-3-基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

芐基化標題化合物係如實施例19所述使用3-胺基喹核鹼作為胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-芐基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去芐基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 386.4 (MH+), R_t 1.82分鐘。

實施例67：3-苯并咪唑-2-基-4-[(咪唑-5-基甲基)胺基]氫喹喏啉-2-酮之合成

芐基化標題化合物係如實施例19所述使用4-胺基甲基-1H-咪唑作為胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-芐基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去芐基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 357.4 (MH+), R_t 1.34 分鐘。

實施例68：3-苯并咪唑-2-基-4-(嗎啉-4-基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

芐基化標題化合物係使用實施例19所述使用4-胺基嗎啉作為胺及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-芐基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去芐基化後呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 362.4 (MH+), R_t 1.42分鐘。

實施例69：3-苯并咪唑-2-基-4-肼氫喹喏啉-2-酮之合成

芐基化標題化合物係如實施例19所述使用肼作為親核基團及3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-芐基-氫喹喏啉-2-酮合成。標題化合物係於使用實施例16所述程序脫去芐基化後

呈黃色固體獲得。LC/MS m/z 292.3 (MH+), R_t 1.19分鐘。

實施例70：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-(3-哌啶基胺基)氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：2-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

標題化合物係如實施例16所述，使用4,5-二甲基苯-1,2-二胺作為二胺合成。粗產物黃色油係藉矽膠層析術(96.5:3.0:0.5 CH_2Cl_2:MeOH:TEA)純化，然後由甲苯再結晶，獲得標題化合物，呈灰黃色固體。LC/MS m/z 233.1 (MH+), R_t 1.73分鐘。

步驟2：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例16所述，使用2-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成。粗產物係藉矽膠層析術(98.5:1.5, CH_2Cl_2:MeOH)純化，獲得標題化合物，呈黃色固體。LC/MS m/z 396.2 (MH+), R_t 3.60分鐘。

步驟3：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮

標題化合物係如實施例19所述，使用3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。獲得標題化合物，呈橙黃色固體。LC/MS m/z 414.2 (MH+), R_t 2.47分鐘。

步驟4：3-{[3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}哌啶羧酸第三丁酯

標題化合物係如實施例19所述，使用1-第三丁氧羰基

-3-胺基哌啶作為胺及3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基-氫喹喏啉-2-酮合成。粗產物係藉矽膠層析術(99:1二氯甲烷：甲醇)純化，獲得標題化合物，呈黃色固體。LC/MS m/z 578.51 (MH+), R_t 3.05分鐘。

步驟5：3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-(3-哌啶基胺基)氫喹喏啉-2-酮

3-{[3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1-苄基-4-氫喹啉基]胺基}哌啶羧酸第三丁酯係如實施例16所述脫去苄基化。粗產物藉反相HPLC純化，獲得標題化合物，呈淺黃色固體。LC/MS m/z 388.4 (MH+), R_t 1.61分鐘。

實施例71：4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮之合成

小瓶內饋進4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹喏啉-2(1H)-酮鹽酸鹽(1.0當量)及4-甲氧基苯基二羥基硼酸(1.3當量)。溶液內加入DME及2M碳酸鈉水溶液(10%)。混合物藉氬氣通過溶液5分鐘除氣。然後$Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot CH_2CH_2$ (0.2當量)添加至除氣後之溶液。混合物於90℃加熱16小時，頂有機層經分離及過濾。去除溶劑，殘餘物藉反相HPLC純化，獲得所需產物。MS m/z 492.6 (M+H)。

實施例72：4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮之合成

4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮(實施例71)溶解

於30%溴化氫/乙酸，於60℃加熱至反應完成。所得混合物經冷卻，然後以2M氫氧化鈉中和。所得混合物以乙酸乙酯萃取，有機層以硫酸鈉脫水，過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉反相HPLC純化，獲得所需產物。MS m/z 478.6 (M+H)。

實施例73：4-[((3S)-喹核鹼-3-基)胺基]-3-苯并咪唑-2-基-6-氯-氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-酮之合成

步驟1：5-[(第三丁氧)羰基胺基]-2-氯吡啶-4-羧酸甲酯

5-[(第三丁氧)羰基胺基]-2-氯吡啶-4-羧酸(1當量)溶解於THF及甲醇。混合物加熱至50℃而完全溶解起始物料。然後溶液冷卻至0℃，加入$TMSCHN_2$ (2M於THF，2當量)。反應溫熱至室溫及攪拌隔夜。反應經濃縮獲得甲酯(100%)，呈褐色固體。

步驟2：5-[(第三丁氧基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]羰基胺基]-2-氯吡啶-4-羧酸甲酯

氫化鈉(60%於油，1.5當量)於圓底瓶，使用己烷洗滌去除礦油。然後DMF添加至洗滌後之氫化鈉。5-[(第三丁氧)羰基胺基]-2-氯吡啶-4-羧酸甲酯(1當量)於DMF之溶液於添加漏斗添加至氫化鈉於DMF之混合物，接著於室溫攪拌15分鐘。混合物於50℃加熱1.5小時。反應冷卻至室溫，經由添加漏斗加入4-甲氧基苄基氯(1.3當量)溶解於DMF。反應於50℃攪拌隔夜。冷卻時，加水至反應混合物。然後加入乙酸乙酯，混合物攪拌15分鐘。水層以乙酸乙酯萃取。有機層經組合，以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮獲得5-[(第三丁氧基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]羰基胺

基]-2-氯吡啶-4-羧酸甲酯(81%，呈褐色油。

步驟3：2-氯-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸甲酯

於5-[(第三丁氧基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]羰基胺基]-2-氯吡啶-4-羧酸甲酯(1當量)於二氯甲烷之溶液內加入1M鹽酸(2當量)。反應攪拌隔夜，然後濃縮獲得粗產物2-氯-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸甲酯(80%)。

步驟4：2-氯-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸

於5-[(第三丁氧基)-N-[(4-甲氧基苯基)甲基]羰基胺基]-2-氯吡啶-4-羧酸甲酯(1當量)於甲醇之溶液內加入氫氧化鈉水溶液(3當量)。即刻生成沉澱。反應加熱至溶液為澄清，然後於室溫攪拌1小時。然後加入水性檸檬(1M)讓產物由溶液中沉澱出。然後收集產物獲得標題化合物，77%產率。

步驟5：6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,4-d]-1,3-氧氮雜全氫庚環-2,4-二酮

於2-氯-5-{[(4-甲氧基苯基)甲基]胺基}吡啶-4-羧酸(1當量)於二氧己環之溶液內加入光氣/甲苯(過量)。反應攪拌隔夜，然後蒸發獲得所需產物(63%)。

步驟6：3-苯并咪唑-2-基-6-氯-4-羥基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-酮

於2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯(1當量)於DMF及THF (2:1)之溶液內，於-78℃逐滴加入LiHMDS (3當量)。攪拌1小時後，逐滴加入6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡啶并[3,4-d]-1,3-氧氮雜全氫庚環-2,4-二酮於DMF及THF (1:2)之

溶液，反應攪拌1.5小時。反應以水性氯化銨淬熄，讓其溫熱至室溫。水相以乙酸乙酯萃取，有機層經組合，以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。添加甲苯至殘餘物，反應回流隔夜。然後冷卻混合物讓產物沉澱出。反應經過濾，產物以甲苯及乙醇洗滌獲得產物(45%)。

步驟7：6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-酮基-3-{1-[(三氟甲基)磺醯基]-苯并咪唑-2-基}氫吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯

2-苯并咪唑-2-基-6-氯-4-羥基-1-[(4-甲氧苯基)甲基]氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-酮(1當量)於二氯甲烷之溶液冷卻至-10℃，加入吡啶(16當量)。然後使用注射器緩慢逐滴加入三氟甲烷磺酐(8當量)，溫度不超過-4℃。反應於-4℃攪拌2小時。反應溫熱至室溫及攪拌至澄清(4小時)。然後反應以飽和碳酸氫鈉淬熄。有機層以飽和水性碳酸氫鈉、1.0M檸檬酸、水、飽和水性碳酸氫鈉、水及鹽水洗滌。有機層以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮獲得產物(96%)，呈黃色固體。

步驟8：4-[((3S)-喹核鹼-3-基)胺基]-6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{1-[(三氟甲基)磺醯基]苯并咪唑-2-基}氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-酮

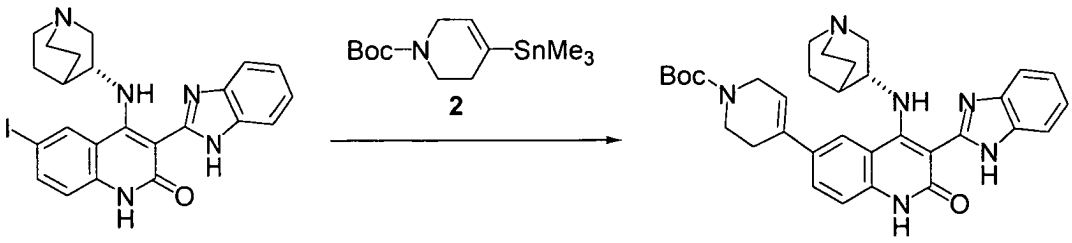
於6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-2-酮基-3-{1-[(三氟甲基)磺醯基]-苯并咪唑-2-基}氫吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基(三氟甲基)磺酸酯(1當量)於乙腈之溶液內加入三乙基胺(4當量)，接著加入3(S)-胺基喹核鹼(3當量)。然後反應於80℃攪拌2小時。反應冷卻至室溫及蒸發。粗產物繼續進行次一步驟。

步驟9：4-[((3S)-喹核鹼-3-基)胺基]-3-苯并咪唑-2-基-6-氯-氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-酮

粗產物4-[((3S)-喹核鹼-3-基)胺基]-6-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-{1-[(三氟甲基)磺醯基]苯并咪唑-2-基}氫吡啶并[3,4-b]吡啶-2-酮溶解於三氟乙酸與鹽酸之混合物(8:1比例，預混)。反應於80℃攪拌隔夜。然後反應冷卻至室溫，蒸發去除溶劑。粗產物經中和，隨後使用製備性HPLC純化。得自製備性液相層析術組合洗提分首先使用氫氧化鈉調整為鹼性，然後使用碳酸氫鈉(飽和)讓自由態鹼沉澱後。30分鐘後，收集沉澱，以水洗數次。沉澱置於燒瓶，加入水/乙腈(1:1)溶液。溶液內加入鹽酸(1M)，溶液經凍乾獲得產物鹽(17%共二步驟)。MS m/z 421.9 (M+H)。

實施例74：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫-喹喏啉-6-基]-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(3)。

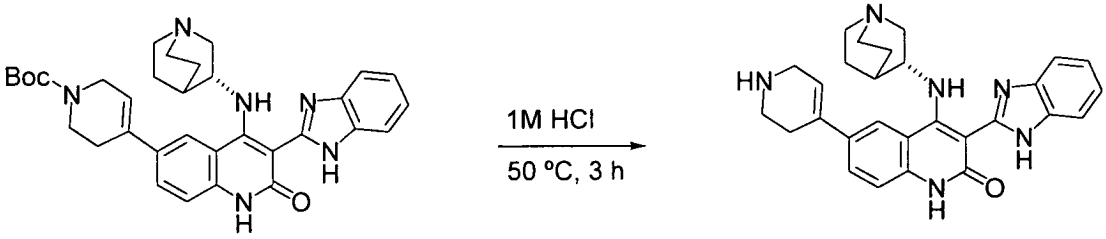


1　　3

有關類似程序可參考下述參考文獻，全文以引用方式併入此處彷彿完整陳述般，以及其中引用的參考文獻：

Eastwood, P.R.四面體函件2000, 41, 3705-3708。鈀催化劑，$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$ (6毫克，0.007毫莫耳)於室溫一次添加至經過攪拌且經過氬氣滌氣(1分鐘)之6-碘喹喏啉酮(1)(25毫克，0.049毫莫耳)及4-三甲基錫烷基-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(2)(24毫克，0.069毫莫耳)於DMF之溶液。反應於氬下加熱至85℃經歷2小時。產物使用反相亞哲(Ultro) 120 C18管柱使用2%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得6毫克白色粉末，21%產率及大於97%純度。

步驟2：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-喹喏啉-2-酮



1M水性鹽酸鹽(1毫升)添加至經凍乾之Boc-哌啶喹喏酮(3)粉末(5毫克，0.009毫莫耳)。所得溶液於50℃攪拌3小時。產物使用反相亞哲120 C18管柱使用2%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)洗提藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得4毫克白色粉末，78%產率及大於98%純度。

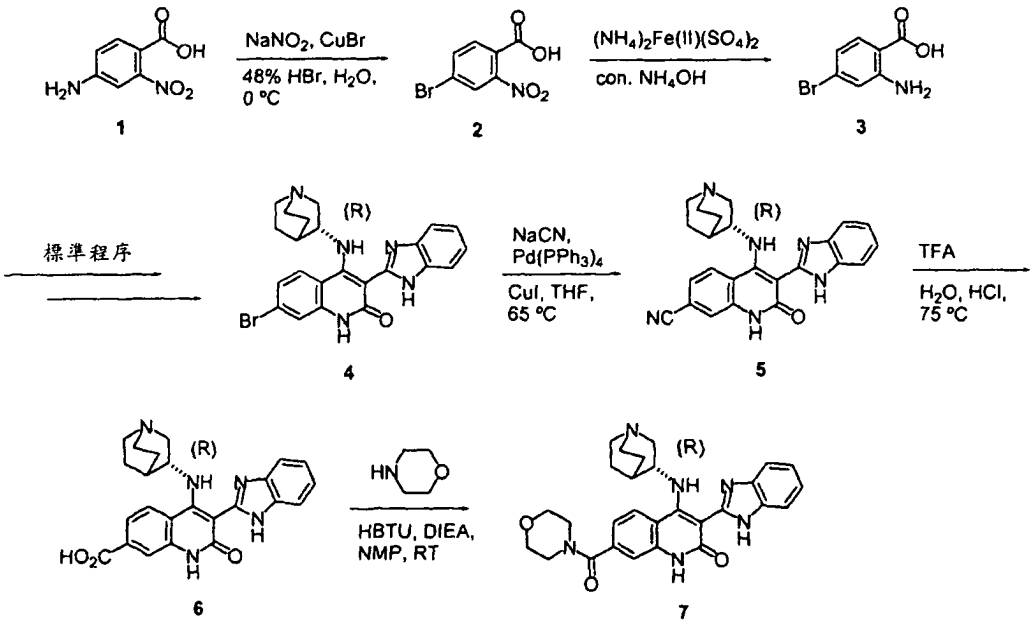
實施例75：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二羥基-1H-喹喏啉-2-酮之合成



1 2

三氯化硼(1M於二氯甲烷)(5毫升)添加至於8毫升小瓶之6,7-二甲氧基喹啉酮(1)粉末(20毫克，0.045毫莫耳)。小瓶經加蓋，所得溶液於40℃攪拌2日。反應之進行藉HPLC及LCMS監視。若有所需加入更大量三氯化硼。反應濃縮至乾，殘餘物溶解於DMSO(1毫升)。產物使用反相亞哲120 C18管柱，使用2%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)洗提，藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得6毫克白色粉末，32%產率及大於98%純度。

實施例76：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(嗎啉-4-羰基)-1H-喹啉-2-酮之合成



1 2 3 4 5 6 7

步驟1：4-溴-2-硝基-苯甲酸

使用下述參考文獻之程序之修改程序，該參考文獻以引用方式併入此處，彷彿完整陳述般：Boojamra, C.G.; Burow, K.M.; Thompson, L.A.; Ellman, J.A.有機化學期刊，1997, 62, 1240-1256。亞硝酸鈉(1.9克，27.4毫莫耳)於水(65毫升)之溶液於0℃添加至4-胺基-2-硝基-苯甲酸(1)(5克，27.4毫莫耳)於水性48%氫溴酸(40毫升)及水(82毫升)之經攪拌之溶液。混濁反應混合物經約15分鐘後轉成澄清橙黃色溶液。攪拌25分鐘後，溶液於0℃逐滴添加至溴化亞銅(5.2克，36.3毫莫耳)於水性48%氫溴酸(90毫升)之溶液。出現黃色泡沫體，氣體由紫褐色混合物中冒出。於0℃攪拌1小時後，混合物於減壓下濃縮。水層以乙酸乙酯(4 x 300毫升)萃取，水層以硫酸鈉脫水及濃縮至乾，獲得深色固體。粗產物經福麗西爾(florisil)柱塞(約20克)過濾，使用乙酸乙酯洗提。組合有機洗提分，濃縮至約200毫升，以1M鹽酸(2×50毫升)，鹽水(50毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮至乾，獲得6.1克淺黃色固體產物(2)，91%產率及藉HPLC為大於90%純度。

步驟2：2-胺基-4-溴-苯甲酸

使用下述參考文獻所述程序之修改程序，該參考文獻全文以引用方式併入此處，彷彿完整陳述般：Boojamra, C.G.; Burow, K.M.; Thompson, L.A.; Ellman, J.A.有機化學期刊，1997, 62, 1240-1256。$(NH_4)_2Fe^{(II)}(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (24.4克，63毫莫耳)於水(60毫升)之溶液於室溫添加至4-溴-2-硝基苯甲酸(2)(3.05克，12.45毫莫耳)於濃水性氫氧化銨(40毫

升)之經攪拌之溶液。硫酸鐵溶液瓶以額外水(20毫升)洗提，添加至反應。16小時後，反應由深綠色溶液轉成鏽褐色混合物，經西萊特柱塞過濾，及以濃水性氫氧化銨80毫升)及水(4×80毫升)洗滌。組合水性洗提分使用水性濃鹽酸酸化至pH 1-2，使用乙酸乙酯(4×500毫升)萃取。有機洗提分於減壓下蒸發成褐色固體。粗產物溶解於乙酸乙酯(300毫升)，以水(40毫升)、鹽水(40毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮至乾，獲得2.47克產物(3)，呈褐色固體，91%產率，藉HPLC證實為大於90%純度。

步驟3：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴-1H-喹喏啉-2-酮

(R)-喹喏酮4係使用此處列舉之其它實施例所述標準方法製備。

步驟4：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫-喹喏啉-7-甲腈

使用下述參考文獻所述程序之修改程序，該參考文獻全文以引用方式併入此處，彷彿完整陳述般：Anderson, B.A.; Bell, E.C.; Ginah, F.O.; Harn, N.K.; Pagh, L.M.; Wepsiec, J.P.有機化學期刊，1998, 63, 8224-8228。6-溴-(R)-喹喏酮(4)(99毫克，0.21毫莫耳)，KCN (85毫克，1.3毫莫耳)，CuI (70毫升，0.37毫莫耳)，Pd $(PPh_3)_4$ (207毫克，0.18毫莫耳)於THF(20毫升)及丙腈(5毫升)之混合物使用乾氬氣滌氣(1分鐘)，超音波振盪處理直至生成均勻混濁黃色懸浮液。反應於氬下於85℃攪拌4日，直至藉HPLC及LCMS測定

反應完成。乳綠黃色混合物經過濾，過濾且以乙腈(100毫升)洗滌。濾液於減壓下蒸發獲得黃色固體。粗產物溶解於DMSO (1毫升)。產物使用反相亞哲120 C18管柱，使用1%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾獲得60毫克5，呈白色固體，70%產率及98%純度。

步驟5a：4-(S)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫-喹喏啉-7-羧酸

6-氰基-喹喏酮(5(S))(12毫克，0.029毫莫耳)於三氟乙酸(3.75毫升)，水性濃縮鹽酸(1.25毫升)及水(2.5毫升)之溶液於75℃攪拌20小時。LCMS分析顯示生成產物酸(6)及第一級醯胺。黃色溶液於75℃又攪拌20小時，至大部分第一級醯胺皆被水解。反應於減壓下蒸發獲得黃色玻璃狀物。粗產物溶解於DMSO (1毫升)。產物使用反相BDX C18 (20 x 50毫米)管柱，使用3%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得2.5毫克黃色固體6(S)，於16%產率及大於95%純度。

步驟5b：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫-喹喏啉-7-羧酸

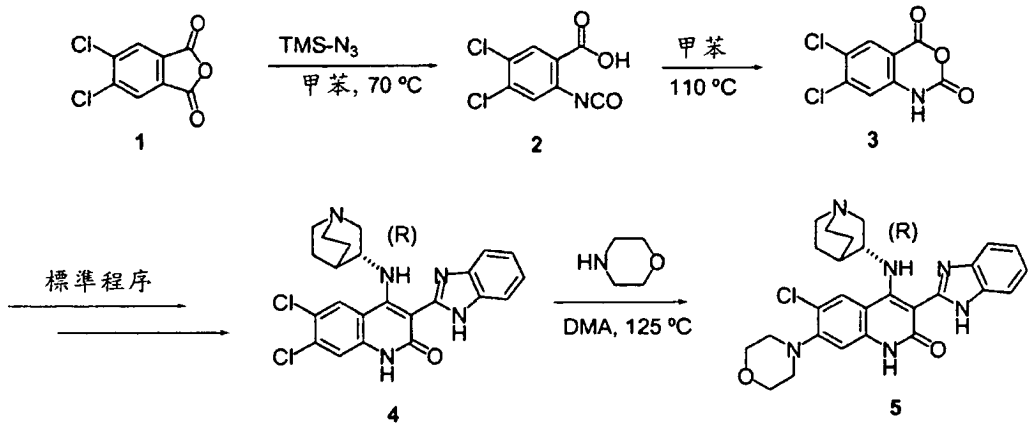
6-氰基-喹喏酮(5(R))(56毫克，0.136毫莫耳)於三氟乙酸(7.5毫升)、水性濃鹽酸(5.0毫升)及水(2.5毫升)之溶液於85℃攪拌40小時。HPLC及LCMS分析顯示生成產物酸(6 (R))85%及第一級醯胺約15%。黃色溶液於減壓下蒸發獲得黃色固體。粗產物由乙腈/水(1:1)凍乾兩次，獲得51毫克黃色固

體，呈三氟乙酸鹽，69%產率及85%純度。

步驟6：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(嗎啉-4-羰基)-1H-喹喏啉-2-酮

嗎啉(30微升，0.34毫莫耳)添加至6-羧基-(R)-喹喏酮(6)(15毫克，0.035毫莫耳)，HBTU(19毫克，0.05毫莫耳)及DIEA(18微升，0.1毫莫耳)於NMP (0.5毫升)之預先混合(攪拌20分鐘)之溶液。攪拌12小時後，粗產物使用反相BDX C18管柱，使用1.5%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得4毫克黃色固體7，呈白色固體三氟乙酸鹽，於19%產率及97%純度。

實施例77：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯-1H-喹喏啉-2-酮之合成



步驟1：6,7-二氯-1H-苯并[d][1,3]噁肼-2,4-二酮

6,7-二氯-1H-苯并[d][1,3]噁肼-2,4-二酮(1)(4.34克，20毫莫耳)及TMS-醯肼(4毫升，30毫莫耳)於甲苯(60毫升)之溶液於80℃攪拌3小時。然後混濁溶液於110℃攪拌16小時。冷卻後，藉LCMS證實反應產生若干所需產物(3)。又添加一份TMS-醯肼(4毫升，30毫莫耳)至反應，再度於氮下以攪

拌加熱至80℃歷2小時，及加熱至110℃歷16小時。HPLC及LCMS顯示反應進行至接近完成。反應於減壓下濃縮，獲得黃色料漿，料漿以絕對乙醇(8毫升)稀釋。生成之象牙色固體藉抽取過濾收集。固體以絕對乙醇(50毫升)洗滌，真空脫水，獲得2.9克純產物3，63%產率。

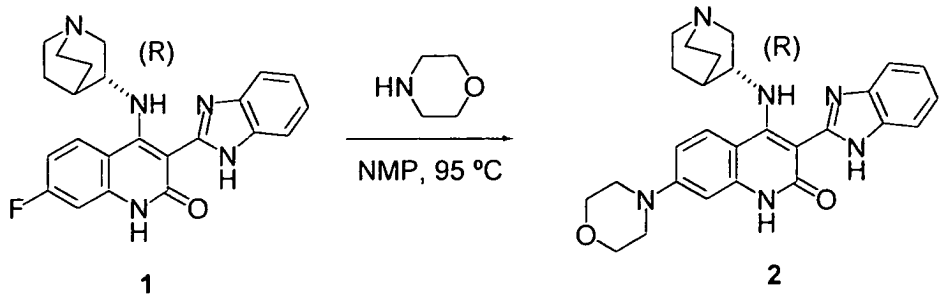
步驟2：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯-1H-喹喏啉-2-酮

4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯-1H-喹喏啉-2-酮(4)係使用先前實施例所述標準方法製備。

步驟3：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯-1H-喹喏啉-2-酮

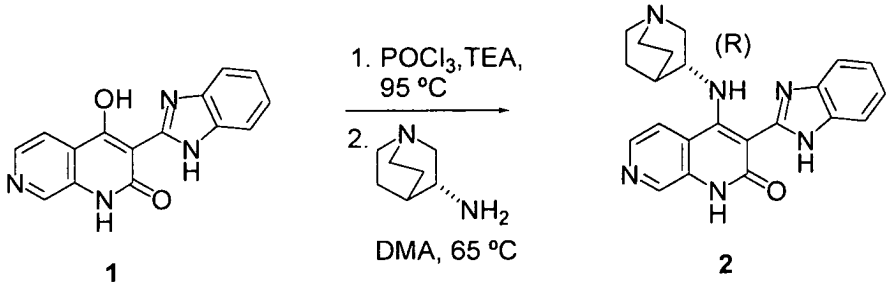
6,7-二氯-喹喏酮(4)(20毫克，0.044毫莫耳)及嗎啉(1毫升)於DMA(2毫莫耳)之經過氬氣滌氣(1分鐘)之溶液於120℃攪拌48小時。HPLC及LCMS顯示反應進行至約60%完成。於120℃加熱似乎會造成氯氣的若干耗損。反應再度以氬氣滌氣，加蓋及加熱至100℃歷3日，至藉LCMS測得反應完成為止。粗產物使用反相BDX C18管柱，使用4%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得7毫克黃色固體5，呈白色固體三氟乙酸鹽，於25%產率及97%純度。

實施例78：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯-1H-喹喏啉-2-酮之合成



6,7-二氯-喹喏酮(4)(20毫克，0.044毫莫耳)及嗎啉(100微升)於NMP(800微升)之經過氬氣滌氣(1分鐘)之溶液於95℃攪拌48小時。HPLC及LCMS顯示反應進行至完成。粗產物使用反相BDX C18管柱，使用3%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得9毫克黃色固體2，呈白色固體三氟乙酸鹽，於35%產率及97%純度。

實施例79：4-(R)-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-[1,7]萘啶-2-酮之合成



磷醯氯(1.5毫升，5.94毫莫耳)以攪拌添加至3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-羥基-1H-[1,7]萘啶-2-酮(1)(200毫克，0.72毫莫耳)。三乙基胺(153微升，1.1毫莫耳)添加至反應，反應加熱至60℃歷1.5小時。褐色溶液於減壓下濃縮獲得褐色固體。固體溶解於乙酸乙酯(100毫升)，以飽和碳酸氫鈉(50毫升)洗滌。有機層於減壓下蒸發成淺黃色固體，固體溶解於DMA(5毫升)。添加3-(R)-胺基喹核鹼二鹽酸鹽(200毫

克，1.0毫莫耳)及DIEA(430微升)後，溶液於65℃攪拌10小時。LCMS顯示產物生成。粗產物使用反相BDX C18管柱，使用3%梯度(乙腈/水，0.1%三氟乙酸)藉製備性HPLC純化。純化後部分經凍乾，獲得產物2，呈黃色固體三氟乙酸鹽。

實施例80：4-胺基-3-{6-[(2,4-二甲基嗎啉-2-基)甲基胺基]苯并咪唑-2-基}氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：2-(甲基胺基)甲基-4-苄基嗎啉

市售2-氯甲基-4-苄基嗎啉溶解於8M甲基胺於乙醇溶液，於110℃於玻璃加壓容器內加熱隔夜。真空去除溶劑，化合物未經進一步純化即用於次一步驟。LC/MS m/z 221.2 (MH+), R_t 0.55分鐘。

步驟2：2-[(3-胺基-4-硝基苯基)甲基胺基]-2-甲基嗎啉-4-基苯基甲酮

標題化合物係使用實施例46陳述之程序合成。LC/MS m/z: 357.3 (MH+), R_t 1.98分鐘。

步驟3：2-(6-{甲基[2-甲基-4-(苯基羰基)嗎啉-2-基]胺基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

標題化合物之合成係使用實施例46陳述之程序進行。LC/MS m/z: 317.3 (MH+), R_t 2.45分鐘。

步驟4：4-胺基-3-(6-{甲基[2-甲基-4-(苯基羰基)嗎啉-2-基]胺基}苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮

4-胺基-3-(6-{甲基[2-甲基-4-(苯基羰基)嗎啉-2-基]胺基}苯并咪唑-2-基)氫喹喏啉-2-酮之合成係根據實施例19所述概略合成程序進行。

步驟5：4-胺基-3-{6-[(2,4-二甲基嗎啉-2-基)甲基胺基]苯并咪唑-2-基}氫喹喏啉-2-酮

a)如上步驟4化合物之脫去苄基化係使用下述程序完成。苄基化化合物(1.0當量)及10% Pd/C (0.1當量)於室溫懸浮於1:1乙醇及1 N水性鹽酸。反應瓶抽真空，隨後填裝氫氣。所得混合物於氫氣氣氛下攪拌隔夜。所得溶液經西萊特過濾及真空濃縮。水以30%水性氫氧化鉀調整為鹼性，產物以乙酸乙酯萃取。組合有機層經濃縮。所得殘餘物溶解於二氯甲烷：甲醇：乙酸(2:2:1)。

b)甲基化反應係使用下述程序達成。加入三聚甲醛(1.2當量)及硼烷吡啶(3當量，8M溶液)，混合物於室溫攪拌隔夜。真空去除溶劑，加水。產物以乙酸乙酯萃取(3次)。組合有機層經濃縮。殘餘物於矽膠(10%甲醇/二氯甲烷)藉層析純化，獲得所需產物。

實施例81：2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸之合成

步驟1：2-[5-(甲氧羰基)苯并咪唑-2-基]乙酸酯

3,4-二胺基苯甲酸甲酯(1當量)與3-乙氧基-3-亞胺基乙酸乙酯鹽酸鹽(2當量)於乙醇於70℃攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，於減壓下去除乙醇。殘餘物攝取於水及以二氯甲烷萃取(三次)。有機萃取物以硫酸鈉脫水，去除溶劑。固體使用乙醚濕磨，獲得所需2-[5-(甲氧羰基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯呈灰白色固體。LC/MS m/z 263.2 (MH+), R_t 1.80分鐘。

步驟2：2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸甲酯

以類似實施例9所述程序，LiHMDS (1.0 N於THF之溶液，4.0當量)於0℃添加至2-[5-(甲氧羰基)苯并咪唑-2-基]乙酸酯(1.0當量)及2-胺基-6氟苯甲腈(1.1當量)於無水THF之溶液於燄乾圓底瓶。所得混合物溫熱至室溫，攪拌隔夜然後於55℃加熱8小時。混合物冷卻至0℃，以飽和氯化銨淬熄。水相以乙酸乙酯萃取(3次)，有機萃取物經收集及脫水(硫酸鈉)。於減壓下去除溶劑，殘餘物使用甲醇濕磨，獲得白色固體含有50% 2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸甲酯及50%其未經環化異構物。LC/MS m/z 353.2 (MH+), R_t 2.14分鐘。

步驟3：2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸

步驟2所得粗產物溶解於乙醇及30%水性氫氧化鉀之1:1混合物，於70℃攪拌隔夜。反應混合物經冷卻及以1N鹽酸酸化。生成沉澱。固體經過濾出，以水洗滌及脫水獲得190毫克(40%) 2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸，呈褐色固體。LC/MS m/z: 339.1 (MH+), R_t 2.41分鐘。

步驟4：2-(4-胺基-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸之醯胺官能化

2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-3-氫喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸(1當量)，第一或第二級胺(1當量)，EDC (1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基甲二醯亞胺鹽酸鹽，1.2當量)，HOAT (1-羥基-7-

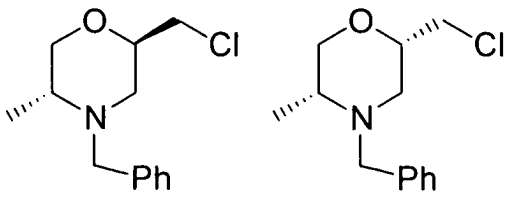
氮雜苯并三唑，1.2當量)及三乙基胺(2.5當量)於DMF之混合物，於23℃攪拌20小時。反應混合物分溶於水及乙酸乙酯。組合有機層經脫水(硫酸鈉)及濃縮。加水，如此生成之沉澱經過濾及脫水。粗產物藉反相製備性HPLC純化，獲得所需羧醯胺。

實施例82及83：3-(6-{(2R,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}苯并咪唑-2-基)-4-胺基氫喹喏啉-2-酮(7a)及3-(6-{(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}苯并咪唑-2-基)-4-胺基氫喹喏啉-2-酮之合成

步驟1：(2R)-2-[苄基胺基]丙-1-醇

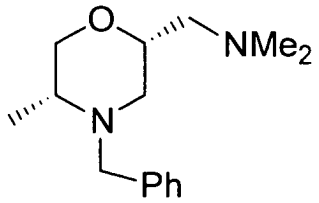
(2R)-2-胺基丙醇(1.2當量)，苯甲醛(1當量)，碳酸氫鈉(1.5當量)及甲醇(約1M)之混合物回流加熱4小時然後冷卻至0℃。於約10℃以2小時時間逐分加入硼氫化鈉(4.8當量)至經攪拌之反應混合物。全體於室溫攪拌4小時。不溶性物質經過濾出，然後濾液濃縮至乾。殘餘物溶解於二氯甲烷，溶液連續以水(2次)及鹽水(1次)洗滌。有機萃取物經收集及脫水(硫酸鈉)。蒸發去除溶劑，獲得所需產物，呈無色油，油於放置時固化，未經進一步純化即用於次一步驟。GC/MS: 134 (100%, M+-CH_2OH), R_t 11.57分鐘。

步驟2a及2b：(2S,5R)-2-(氯甲基)-5-甲基-4-苄基嗎啉及(2R,5R)-2-(氯甲基)-5-甲基-4-苄基嗎啉



(2R)-2-[苄基胺基]丙-1-醇(1當量)及環氧氯丙烷(2當量)之混合物於40℃攪拌2.5小時及於減壓下濃縮。殘餘物冷卻至0℃，極為緩慢加入冷三氟甲烷磺酸(3當量)。燒瓶裝配有回流冷凝器，混合物於160℃攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，如此生成之黑色焦油溶解於二氯甲烷，移至裝配有磁攪棒之錐形瓶。然後溶液冷卻至0℃，緩慢加入冰水。深色二相混合物以30%氫氧化鈉溶液調整為鹼性(pH=12)。二相經分離，水相進一步以二氯甲烷萃取，有機層以水洗滌，以鹽水處理，脫水(硫酸鈉)及濃縮獲得深褐色油。粗產物混合物含有(2S,5R)-2-(氯甲基)-5-甲基-4-苄基嗎啉及(2R,5R)-2-(氯甲基)-5-甲基-4-苄基嗎啉之混合物，混合物於矽膠(乙酸乙酯/己烷1:20至1:8)藉層析術分離：R_f 0.75; GC/MS: 239 (10%, M+), R_t 15.17分鐘；LC/MS m/z 240.0 (MH+), R_t 1.60分鐘。(2R,5R)異構物：TLC(乙酸乙酯/己烷1:8): R_f 0.60; GC/MS 239 (15%, M+), R_t 15.08分鐘; LC/MS m/z 240.0 (MH+), R_t 1.56分鐘。

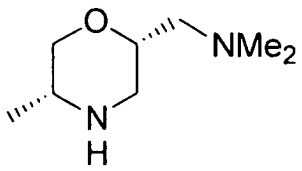
步驟3a：(2S,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基-4-苄基嗎啉



(2S,5R)-2-(氯甲基)-5-甲基-4-苄基嗎啉(1當量)及二甲基胺於乙醇(33%，約5.6M，5當量)之混合物於玻璃加壓容器內於150℃加熱2日。反應混合物冷卻至室溫及於減壓下濃縮。殘餘物溶解於1N鹽酸，溶液以二氯甲烷洗滌。水相

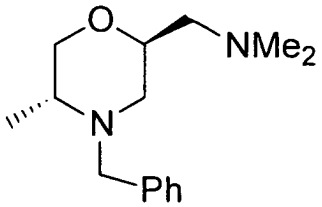
以30%氫氧化鈉溶液調整為(至pH=12)，以二氯甲烷萃取。有機萃取物經收集及脫水(硫酸鈉)。於減壓下蒸發去除溶劑，獲得(2S,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基-4-苄基嗎啉，呈褐色油，其未經純化即用於次一步驟。GC/MS: 247 (2%, M-H), 204 (55%, M-NMe_2), R_t 15.5分鐘。LC/MS m/z 249.2 (MH+), R_t 0.72分鐘。

步驟4a：(2S,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基嗎啉



(2S,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基-4-苄基嗎啉(28克，113毫莫耳，1當量)溶解於乙醇(1M)，溶液移至裝配有壓力錶之不鏽鋼高壓容器。加入10% Pd/C(2.8克，10 wt.%)，容器內饋進氫氣。反應混合物於130℃及200 psi氫壓下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫，過濾及蒸發。所需胺以定量產率獲得，呈黃色油。GC/MS: 128 (2%, M+-2xCH_3), 58 (100%, $NHCH_2COH$), R_f 8.16分鐘。

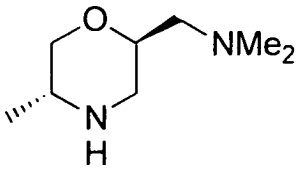
步驟3b：(2R,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基-4-苄基嗎啉



如同前述(步驟3a)非對應異構物，標題化合物係經由使用二甲基胺於乙醇處理(2R,5R)-2-(氯甲基)-5-甲基-4-苄基嗎啉獲得。GC/MS: 247 (2%, M-H), 204 (55%, M-NMe_2), R_f

15.40分鐘；LC/MS m/z 249.2 (MH+), R_t 0.79分鐘。

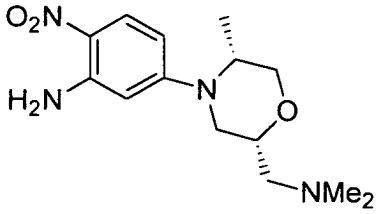
步驟4b：(2R,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基嗎啉



標題化合物係如前述(步驟4a)，經由將(2R,5R)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基-4-苄基嗎啉脫去苄基獲得。GC/MS: 158 (1%, M+), 128 (2%, M+-2xCH_3), 58 (100%, $NHCH_2CHO$), R_f 7.64分鐘。

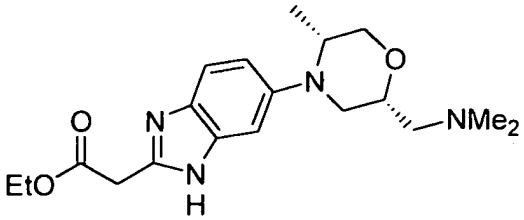
相同程序可用於製備(2S,5S)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基嗎啉及(2R,5S)-2-[二甲基胺基(甲基)]-5-甲基嗎啉，但係使用(2S)-2-胺基丙醇作為起始物料。

步驟5a：{[(2S,5R)-4-(3-胺基-4-硝基苯基)-5-甲基嗎啉-2-基]甲基}二甲基胺



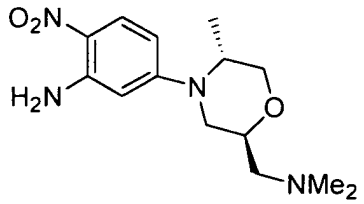
5-氟-2-硝基苯胺(1.1當量)，[((2S,5R)-5-甲基嗎啉-2-基)甲基]二甲基胺(1當量)，三乙基胺(3當量)及NMP之混合物於密封高壓容器內於140℃加熱48小時。反應混合物冷卻至25℃，溶解於二氯甲烷。溶液以水洗滌(2次)及脫水(硫酸鈉)。於矽膠(10%甲醇於二氯甲烷)藉層析術純化，獲得所需產物，呈深黃色泡沫體。LC/MS m/z 295.2 (MH+), R_t 1.86分鐘。

步驟6a：2-(6-{[(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯



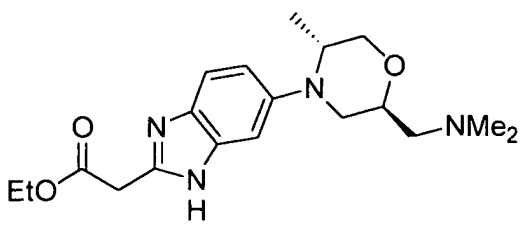
標題化合物係使用合成苯并咪唑類之概略程序合成，但反應於室溫經歷2日。於矽膠藉管柱層析術純化，獲得純化後之產物。LC/MS m/z 361.2 (MH+), R_t 1.27分鐘。

步驟5b：{[(2R,5R)-4-(3-胺基-4-硝基苯基)-5-甲基嗎啉-2-基]甲基}二甲基胺



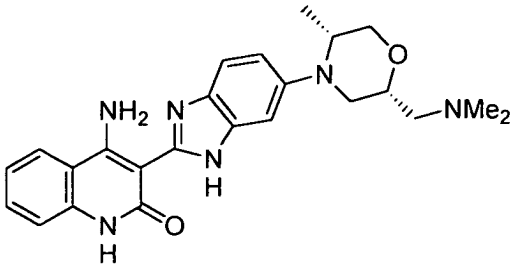
5-氟-2-硝基苯胺(1.1當量)，[((2R,5R)-5-甲基嗎啉-2-基)甲基]二甲基胺(1當量)，三乙基胺(3當量)及NMP之混合物於密封高壓容器內於140℃加熱48小時。反應混合物冷卻至25℃及溶解於二氯甲烷。溶液以水洗滌(2次)及脫水(硫酸鈉)。於矽膠(10%甲醇於二氯甲烷)藉層析術純化，獲得所需產物，呈深黃色泡沫體。LC/MS m/z 295.1 (MH+), R_t 1.85分鐘。

步驟6b：2-(6-{[(2R,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯



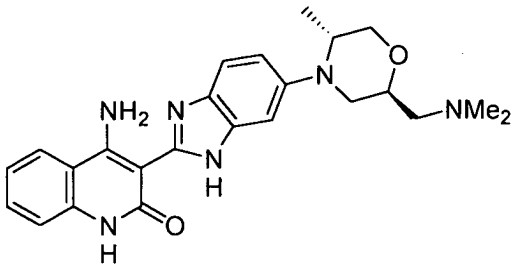
標題化合物係使用合成苯并咪唑類之概略程序製備，但於室溫經歷2日。於矽膠藉管柱層析術純化獲得純化後之產物。LC/MS m/z 361.2 (MH+), R_t 1.20分鐘。

步驟7a：3-(6-{(2R,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}苯并咪唑-2-基)-4-胺基氫喹喏啉-2-酮



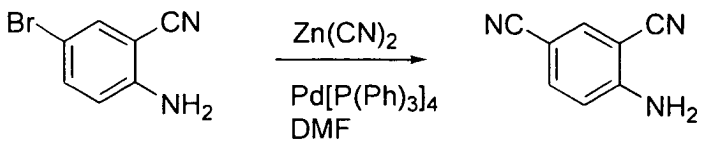
標題化合物係根據實施例46合成(LC/MS m/z 433.1 (MH+), R_t 1.58分鐘)。

步驟7b：3-(6-{(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}苯并咪唑-2-基)-4-胺基氫喹喏啉-2-酮



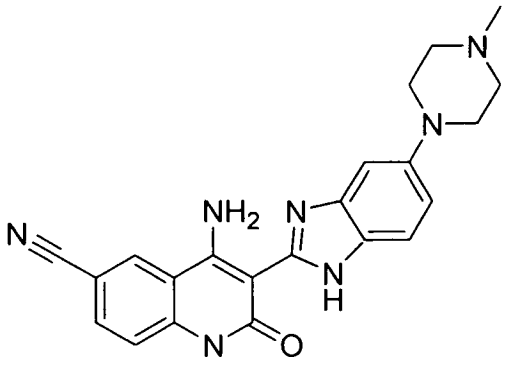
標題化合物係根據實施例46合成(LC/MS m/z 433.1 (MH+), R_t 1.58分鐘)。

實施例84：4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-2-酮基氫喹喏啉-6-甲腈之合成



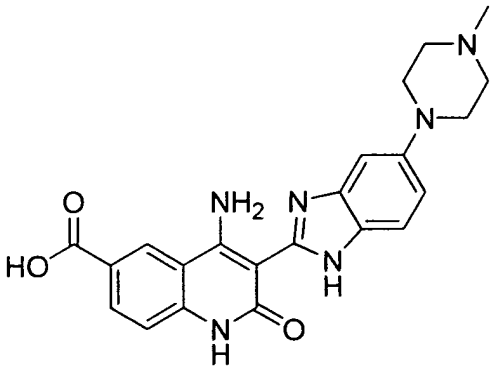
使用如下參考文獻所述參考文獻程序，該參考文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述般，無水圓底瓶內饋進2-胺基-5-溴苯甲腈(1當量)及氰化鋅(2當量)，加入DMF：醫藥化學期刊2000, 43, 4063。氮氣通過溶液經5分鐘，一次加入 $Pd(P(Ph)_3)_4$。反應混合物於90℃攪拌隔夜。冷卻至室溫後，加入飽和碳酸氫鈉，混合物以乙酸乙酯萃取。有機萃取物經收集及脫水(硫酸鈉)。於減壓下蒸發去除溶劑，於矽膠(2%甲醇於二氯甲烷)藉管柱層析術純化，獲得所需4-胺基苯-1,3-二甲腈，呈白色固體。GC/MS m/z: 143 (M+, 100%), R_t 1.46分鐘。

4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-2-酮基氫喹啉-6-甲腈



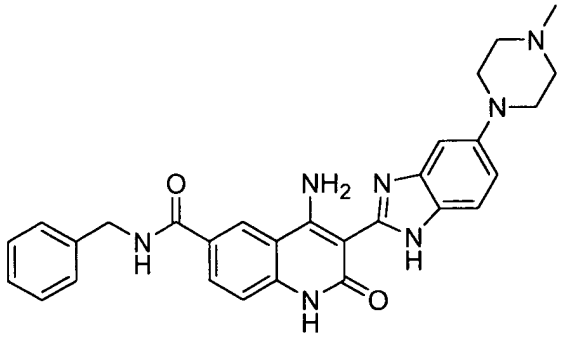
4-胺基-間苯二甲腈及2-[5-(4-甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯根據實施例46反應。LC/MS m/z 400.1 (MH+), R_t 1.54分鐘。

<u>實施例85：4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-2-酮基氫喹啉-6-羧酸之合成</u>



4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-2-酮基氫喹啉-6-甲腈(實施例84)衍生物溶解於乙醇與30%水水性氧化鈉之1:1混合物。溶液加熱至100℃歷2小時。混合物冷卻至室溫，濃縮，以1N鹽酸中和至產物由溶液沉澱為止。固體以水洗兩次及脫水，獲得所需產物。然後藉凍乾由乙腈與1N鹽酸之1:1混合物獲得鹽酸鹽(LC/MS m/z 331.3 (MH+), R_t 1.60分鐘)。

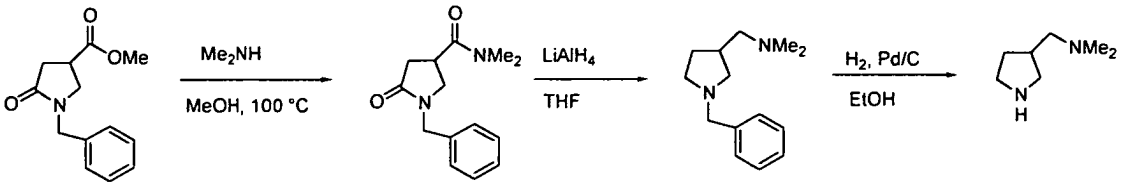
實施例86：{4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-2-酮基(6-氫喹啉基)}-N-苄基羧醯胺之合成



4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-2-酮基氫喹啉-6-羧酸(實施例85)呈鹽酸鹽(1當量)懸浮於DMF。加入三乙基胺(2當量)以及第一級胺或第二級胺(1.2當量)，接著加入EDC(1.2當量)及HOAT(1.2當量)。反應混合物於室溫攪拌2日。加水，混合物以乙酸乙酯萃取。殘餘物藉製備性

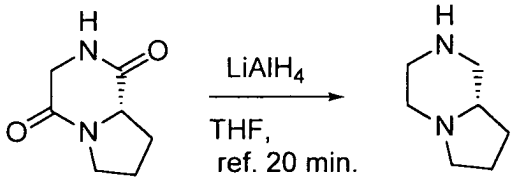
HPLC純化，獲得所需產物。

實施例87：4-胺基-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶基}苯并咪唑-2-基)-氫喹喏啉-2-酮之合成



二甲基(吡咯啶-3-基甲基)胺係由市售5-酮基-1-(苯基甲基)吡咯啶羧酸甲酯，遵照先前於參考文獻所述程序製備(Domagala, J.M.美國專利第5,281,612號，全文以引用方式併入此處彷彿完整陳述般)。LC/MS m/z 265.1 (MH+), R_t 1.62分鐘。轉成伴同之4-胺基-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶基}苯并咪唑-2-基)-氫喹喏啉-2-酮係根據實施例8之程序進行(LC/MS m/z 403.2 (MH+), R_t 1.64分鐘)。

實施例88：3-[6-((1S)-3,6-二氮雜雙環[4.3.0]壬-3-基)苯并咪唑-2-基]-4-胺基-5-氟氫喹喏啉-2-酮之合成



(6S)-1,4-二氮雜雙環[4.3.0]壬烷係如前文所示合成，經由使用LAH(鋁氫化鋰)還原市售環-Gly-Pro，採用下述參考文獻陳述之參考文獻之程序，該參考文獻以引用方式併入此處彷彿完整陳述般：de Costa B.R.等人醫藥化學期刊，1993, 36, 2311。轉成伴同之3-[6-((1S)-3,6-二氮雜雙環[4.3.0]壬-3-基)苯并咪唑-2-基]-4-胺基-5-氟氫喹喏啉-2-酮係根據

實施例8之程序進行(LC/MS m/z 419.1 (MH+), R_t 1.96分鐘)。

實施例89：4-胺基-3-[6-(2,4-二甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-5-氟氫喹喏啉-2-酮之合成

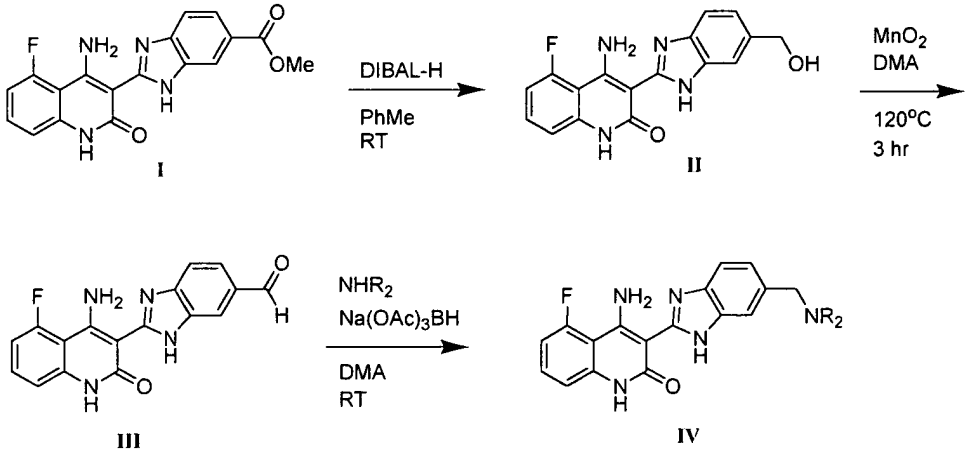
於-10℃於2-甲基哌啡(2當量)於二氯甲烷之經攪拌溶液內加入二碳酸二第三丁酯(1當量)。混合物於-10℃攪拌10分鐘，然後以飽和水性碳酸氫鈉淬熄。分離二相，有機層以二氯甲烷萃取。有機萃取物經收集，脫水(硫酸鈉)及濃縮獲得所需3-甲基哌啡-羧酸第三丁酯(LC/MS m/z 210.0 (MH+), R_t 1.67分鐘)。轉成4-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基(3-(氫喹啉基))苯并咪唑-6-基]-3-甲基哌啡羧酸第三丁酯係根據實施例8之程序進行(LC/MS m/z 493.3 (MH+), R_t 2.45分鐘)。隨後Boc基之去除係將氯化氫氣體通入甲醇溶液至飽和而進行(LC/MS m/z 393.2 (MH+), R_t 1.95分鐘)。隨後自由態胺於甲醇：乙酸(5:1)及$NaCNBH_4$ (4當量)於分子篩於80℃，與三聚甲醛(1當量)反應。10小時後，混合物經冷卻，過濾及濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷，以飽和碳酸氫鈉洗滌，以硫酸鈉脫水，獲得所需4-胺基-3-[6-(2,4-二甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]-5-氟氫喹喏啉-2-酮(LC/MS m/z 407.3 (MH+), R_t 2.03分鐘)。藉反相製備性HPLC進行進一步純化。

實施例90：4-胺基-3-[6-(3,4-二甲基哌啡基)苯并咪唑-2-基]氫喹喏啉-2-酮之合成

3-甲基哌啡羧酸第三丁酯(參考實施例89；1當量)及三聚甲醛(5當量)於分子篩上溶解於甲醇與乙酸(5:1)之混合

物。添加氰基硼氫化鈉(4當量)至25℃之懸浮液。隨後料漿加熱至80℃。10小時後混合物經冷卻，過濾及濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷，以飽和水性碳酸氫鈉洗滌。有機溶液經脫水(硫酸鈉)及濃縮。第三丁氧羰基經由使用飽和鹽酸於甲醇於室溫處理粗產物胺經歷30分鐘而被去除。然後混合物經濃縮，真空去除過量鹽酸。獲得所需1,2-二甲基哌啡，呈貳鹽酸鹽(LC/MS m/z 115.0 (MH+), R_t 0.33分鐘)。伴隨轉換成4-[2-(4-胺基-2-酮基(3-(氫喹啉基))苯并咪唑-6-基]-3-甲基哌啡羧酸第三丁酯，係根據實施例8之程序進行(LC/MS m/z 389.2 (MH+), R_t 1.84分鐘)。

實施例91：4-胺基-5-氟-3-(6-胺基甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮之概略合成



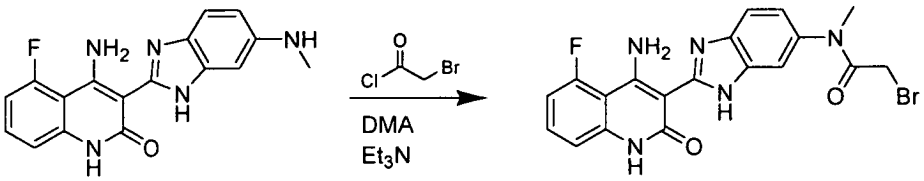
甲酯I呈細粉懸浮於甲苯。此室溫懸浮液內透過添加漏斗以氣體的逸出為穩定且可控制之速率加入DIBAL-H (10當量，1M於甲苯)。添加完成後，讓均質溶液攪拌10小時。此時加入氟化鈉(40當量)及水(10當量)。所得混合物於室溫攪拌4小時，該段時間生成固體沉澱。此固體經收集，於二甲基乙醯胺(DMA)於120℃加熱2小時，隨後其餘固體經過

濾去除，所得溶液濃縮成稠厚油。所得油使用水處理，所得固體經收集及脫水，獲得化合物II，呈黃色固體。MH+ = 325.1。

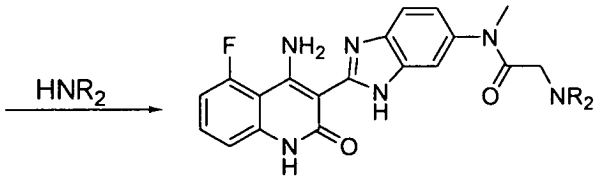
醇II於室溫溶解於DMA且使用二氧化錳(15當量)處理。反應於120℃加熱3小時，反應趁熱經西萊特過濾。所得溶液經真空濃縮，獲得黃色固體，識別為醛III。MH+=323.1。

醛III溶解於DMA，使用適當胺(2.0當量)處理，接著使用三乙醯氧硼氫化鈉(2.5當量)處理。反應於室溫攪拌12小時，濃縮獲得稠厚油。此油藉反相HPLC純化，獲得所需化合物。

實施例92：4-胺基-5-氟-3-(6-醯胺基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮之概略合成



I　　II

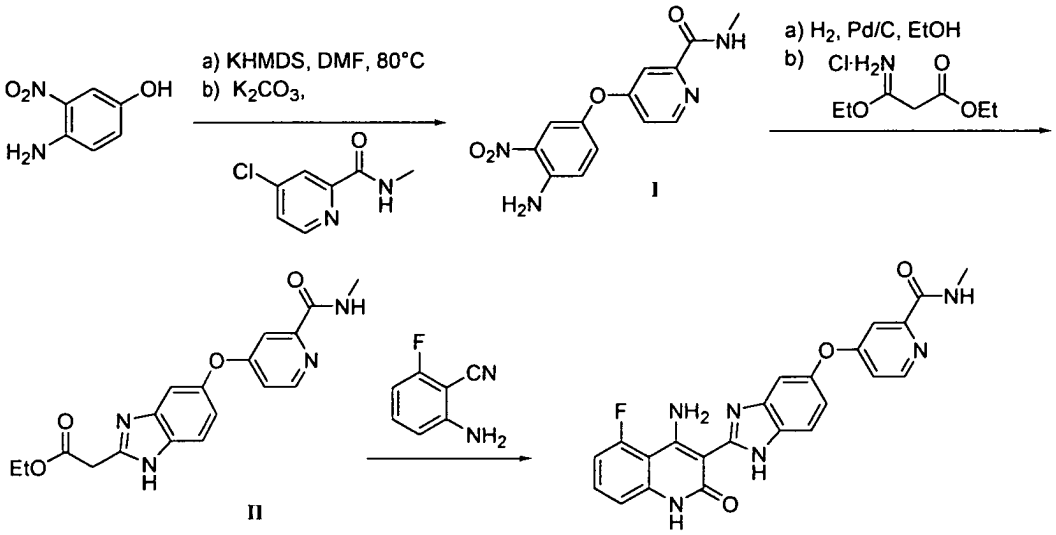


III

胺I溶解於DMA，於室溫循序使用溴乙醯氯(1.5當量)及三乙基胺(5當量)處理。反應攪拌2小時，然後倒入水中。所得固體經收集及脫水獲得所需溴化物II。MH+=444。

溴化物II溶解於DMA，於室溫加入適當胺(10當量)。反應攪拌12小時，然後濃縮成深色油，油藉反相HPLC純化，獲得所需產物。

實施例93：4-{[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧基}-N-甲基吡啶-2-羧醯胺之合成



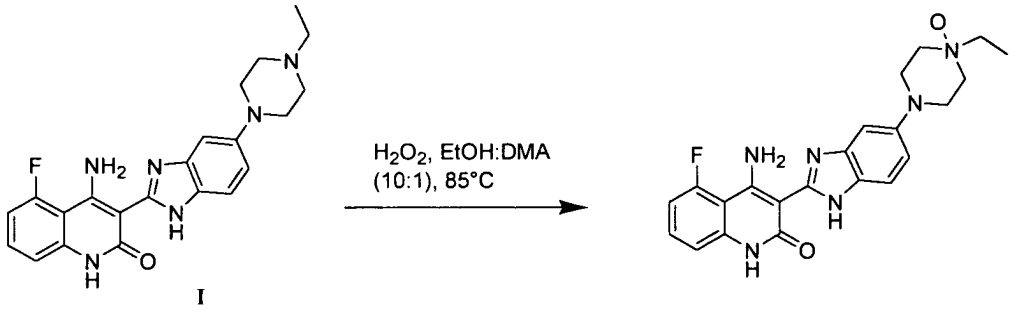
4-胺基-3-硝基酚(1.0當量)及貳(三甲基矽烷基)醯胺鉀(2.0當量)於DMF攪拌2小時。此混合物內加入(4-氯(2-吡啶基)-N-甲氧基羧醯胺(1.0當量)及碳酸鉀(1.2當量)。混合物於90℃加熱隔夜。然後去除溶劑，混合物以水稀釋。水層以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌(2次)，以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮獲得褐色固體。粗產物藉管柱層析術(50%乙酸乙酯/己烷含2%三乙基胺)純化，獲得化合物I。MH+=289.2。

化合物I (1.0當量)及10% Pd/C (0.1當量)於室溫懸浮於無水乙醇。反應瓶抽真空，隨後填充氫氣。所得混合物於氫氣氣氛下攪拌2日。然後加入3-乙氧基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(2.0當量)，所得混合物回流加熱隔夜。此段時間後，溶液通過西萊特柱塞過濾，濃縮及溶解於二氯甲烷。有機

層以氫氧化銨(水性、濃縮)、水(3次)及鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水，過濾及濃縮獲得褐色膠狀物，膠狀物藉矽膠層析術(乙酸乙酯至10%甲醇於二氯甲烷含2%三乙基胺)純化，獲得產物II，呈黃褐色固體。MH+ = 287.1。

KHMDS (4.2當量)於室溫添加至化合物II (1.4當量)及2-胺基-6-氟苯甲腈(1.0當量)於DMF。反應於50℃加熱隔夜。所得混合物倒入乙酸乙酯及以水萃取(3次)。有機層以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及真空濃縮，獲得褐色固體。粗產物於5%丙酮/94.5%乙醚/0.5%甲醇超音波振盪處理，獲得所需產物，呈黃褐色固體。固體藉反相HPLC進一步純化。MH+ = 445.2。

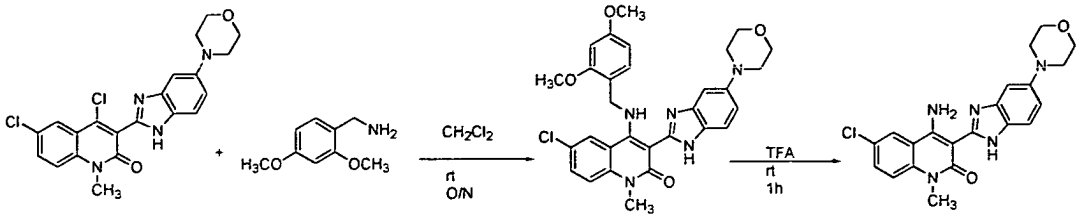
實施例94：4-胺基-3-[5-(4-乙基-4-氧化基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



哌咔I懸浮於EtOH:DMA (10:1)。加入過氧化氫(10當量)，反應加熱至85℃，於該段期間形成均質溶液。1小時後，藉LC/MS完成反應。反應於室溫攪拌隔夜，該段期間生成沉澱。固體經過濾及以乙醇然後以乙醚洗滌，獲得4-胺基-3-[5-(4-乙基-4-氧化基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2-(1H)-酮。MH+=423.3。

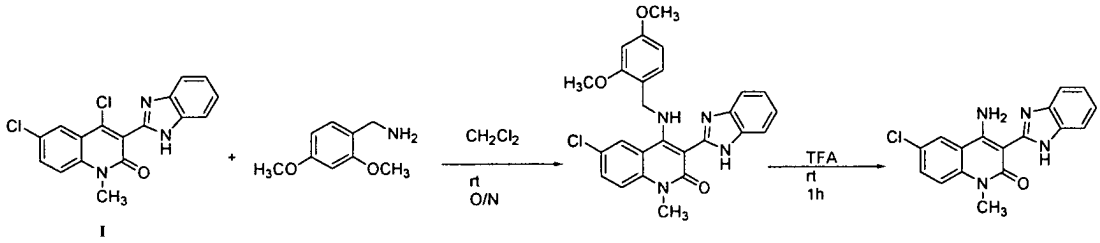
實施例95：4-胺基-6-氯-1-甲基-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑

-2-基)喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



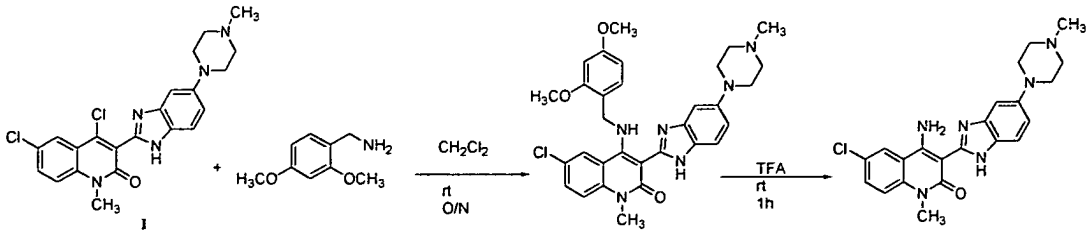
喹喏啉酮I (10毫克，1當量)於室溫於1毫升二氯甲烷與2,4-二甲氧基苄基胺(20微升，2.7當量)反應隔夜。然後蒸發去除溶劑，產物攝取於乙酸乙酯。乙酸乙酯層以水、飽和碳酸氫鈉、飽和氯化鈉洗滌，然後脫水。苄基化材料使用1毫升5%三氟乙酸於二氯甲烷處理1小時及蒸發。終產物藉HPLC純化，結果獲得5毫克胺基喹喏啉酮產物，呈三氟乙酸鹽。MH+ = 410.2。

實施例96：4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-1-甲基喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



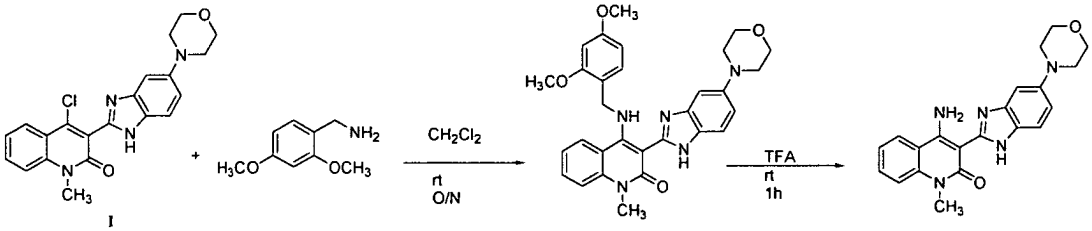
喹喏啉酮I (20毫克，1當量)於室溫於1毫升二氯甲烷與2,4-二甲氧基苄基胺(20微升，2當量)反應隔夜。然後蒸發去除溶劑，產物攝取於乙酸乙酯。乙酸乙酯層以水、飽和碳酸氫鈉、飽和氯化鈉洗滌，然後脫水。苄基化材料使用1毫升5%三氟乙酸於二氯甲烷處理1小時及蒸發。終產物藉HPLC純化，結果獲得17.2毫克胺基喹喏啉酮產物，呈三氟乙酸鹽。MH+ = 325.1。

實施例97：4-胺基-6-氯-1-甲基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



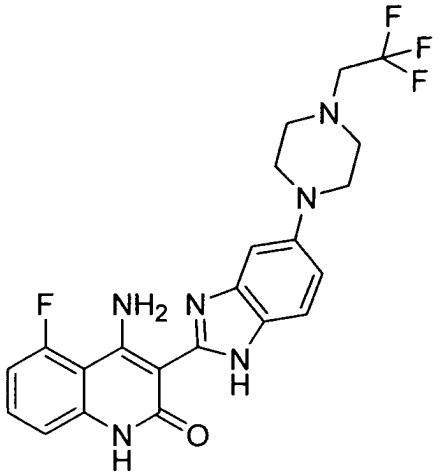
喹喏啉酮I (20毫克，1當量)於室溫於1毫升二氯甲烷與2,4-二甲氧基苄基胺(20微升，2當量)反應隔夜。然後蒸發去除溶劑，產物攝取於乙酸乙酯。乙酸乙酯層以水、飽和碳酸氫鈉、飽和氯化鈉洗滌，然後脫水。苄基化材料使用1毫升5%三氟乙酸於二氯甲烷處理1小時及蒸發。終產物藉HPLC純化，結果獲得11.5毫克胺基喹啉酮產物，呈三氟乙酸鹽。MH+ = 423.1。

實施例98：4-胺基-1-甲基-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



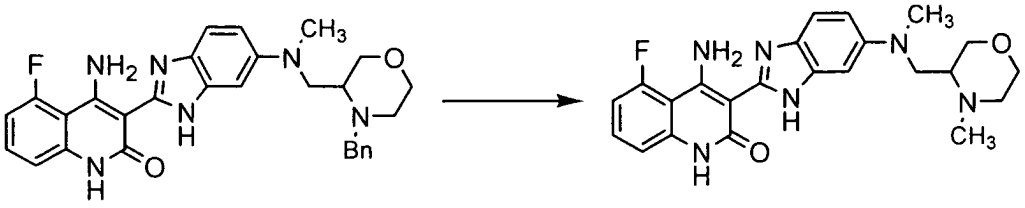
喹喏啉起始物料I (20毫克，1當量)於室溫於1毫升二氯甲烷與2,4-二甲氧基苄基胺(20微升，2當量)反應隔夜。然後蒸發去除溶劑，產物攝取於乙酸乙酯。乙酸乙酯層以水、飽和碳酸氫鈉、飽和氯化鈉洗滌，然後脫水。苄基化材料使用1毫升5%三氟乙酸於二氯甲烷處理1小時及蒸發。終產物藉HPLC純化，結果獲得16.6毫克胺基喹啉酮產物，呈三氟乙酸鹽。MH+ = 376.3。

實施例99：4-胺基-5-氟-3-{5-[4-(2,2,2-三氟乙基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



4-胺基-5-氟-3-(6-哌啡-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-喹喏啉-2-酮攝取於三氟乙酸乙酯及N,N-二甲基乙醯胺(DMA)。所得溶液於密封管內於130℃加熱30分鐘。反應冷卻至室溫，藉加入飽和水性碳酸氫鈉淬熄，接著將混合物倒入水中。所得固體藉過濾收集，以乙醚洗滌獲得4-胺基-5-氟-3-{6-[4-(2,2,2-三氟乙醯基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-1H-喹喏啉-2-酮獲得(R_t 2.63分鐘，MH+ = 457.1)，其即刻攝取於THF。加入硼烷-THF錯合物(3.3當量)，反應於室溫攪拌隔夜。以水淬熄過量硼烷後，混合物萃取入乙酸乙酯，以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮成褐色固體，固體藉反相HPLC純化，獲得所需化合物。MH+ = 461.1。

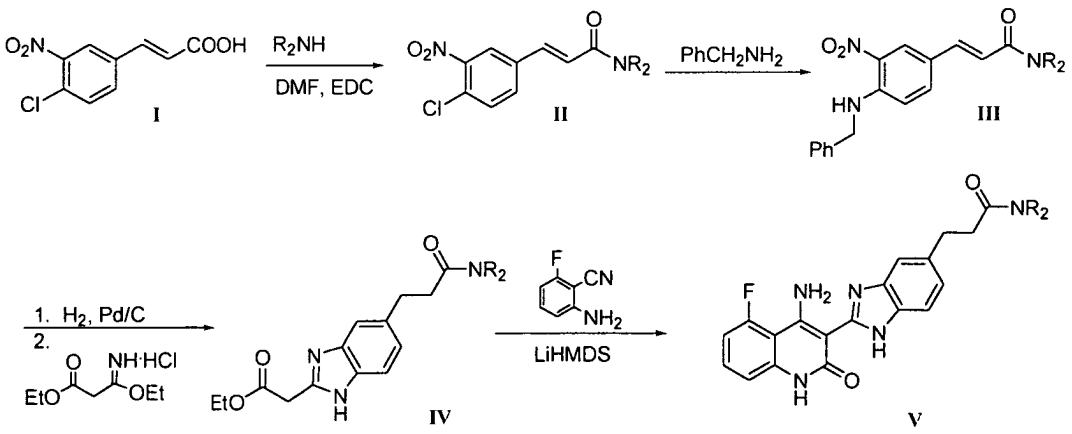
實施例100：4-胺基-5-氟-3-(6-{甲基[(4-甲基嗎啉-3-基)甲基]胺基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



I

喹啉啉酮I係遵照實施例49之概略程序而由市售2-氯甲基-4-苄基嗎啉，甲基胺，4-氯-2-硝基苯胺及2-胺基-6-氟苯甲腈合成。2-(甲基胺基)甲基-4-苄基嗎啉溶解於8M甲基胺於乙醇溶液，於玻璃腔內於110℃加熱隔夜，生成產物2-(甲基胺基)甲基-4-苄基嗎啉(於去除溶劑後)。化合物I (1.0當量)及10% Pd/C (0.1當量)於室溫懸浮於1:1乙醇及1N水性鹽酸。反應瓶經抽真空，隨後填裝氫氣。所得混合物於氫氣氣氛下攪拌隔夜，經西萊特過濾及真空濃縮。溶液以30%水性氫氧化鉀調整為鹼性，產物以乙酸乙酯萃取。組合有機層經濃縮及再度懸浮於二氯甲烷：甲醇：乙酸(2:2:1)。然後加入三聚甲醛(1.2當量)及硼烷‧吡啶(3當量，8M)，混合物於室溫攪拌隔夜。真空去除溶劑，以水洗滌。水層以乙酸乙酯萃取(3次)，合併有機層經濃縮及藉矽膠層析術純化(10%甲醇/二氯甲烷)獲得所需產物。MH+ = 437.4。

實施例101：4-胺基-3-1H-苯并咪唑-2-基-5-氟喹啉-2-(1H)-酮丙醯胺之概略合成



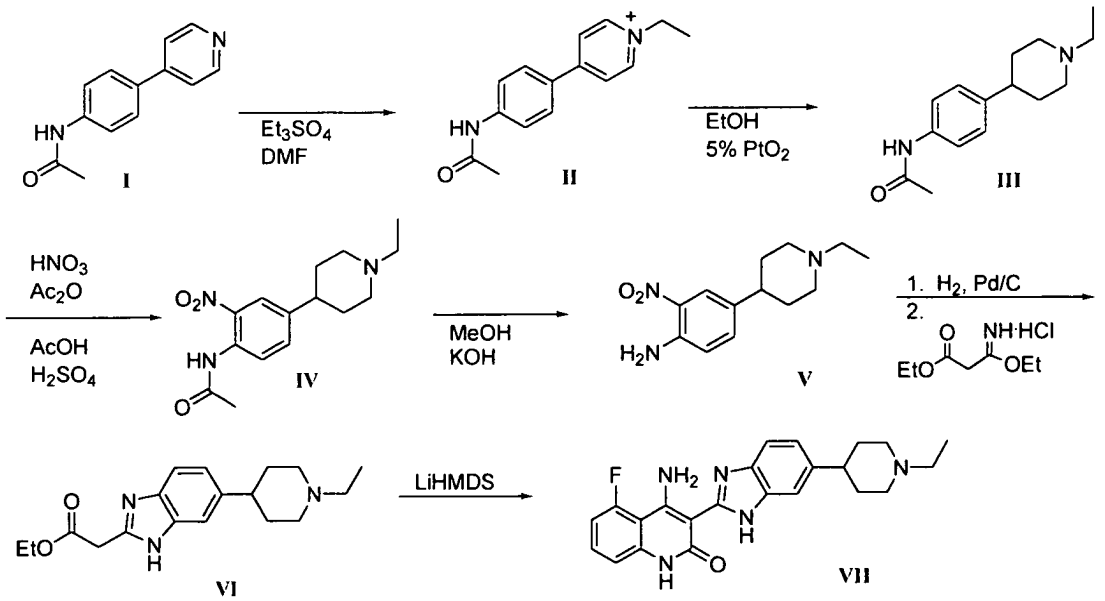
於化合物I (1當量)於DMF之DMF溶液內加入胺(1.1當量)及EDC (1.1當量)。溶液於室溫攪拌2小時。反應混合物

以水淬熄及過濾，獲得所需產物II。

於微波管內，化合物II (1當量)懸浮於苄基胺，於150℃於微波加熱5分鐘。所得粗產物III於醚經超音波振盪處理及過濾。

於饋有化合物III (1當量)於乙醇溶液之高壓不鏽鋼容器內，加入10% Pd/C接著為120 psi氫氣。混合物於100℃放置1日，接著加入3-乙氧基-3-亞胺基丙酸乙酯鹽酸鹽(2.5當量)。反應於80℃於氮氣下又放置1日。然後鈀經西萊特襯墊過濾出，所得乙醇混合物經真空蒸發。然後產物攝取於大量二氯甲烷，調整為鹼性，經硫酸鈉襯墊過濾及真空濃縮。藉矽膠層析術(10%甲醇：二氯甲烷)純化，獲得化合物IV，其遵照實施例49之概略程序偶合2-胺基-6-氟苯甲腈而獲得丙醯胺V。

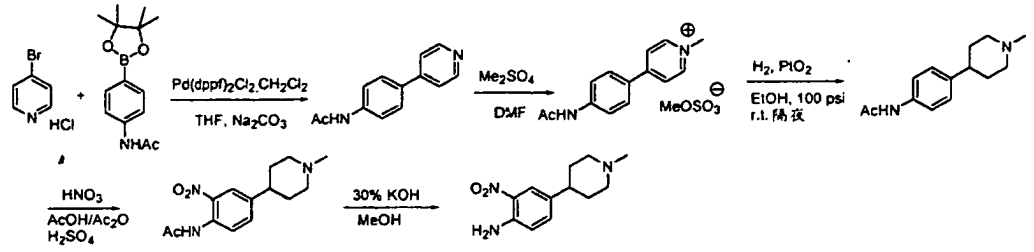
實施例102：4-胺基-3-[5-(1-乙基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2-(1H)-酮之合成



化合物I (1當量)溶解於DMF，於0℃緩慢加入硫酸三乙

酯(4當量)。溶液於室溫攪拌隔夜。所得混合物倒入乙醚同時攪拌。固體化合物II經過濾出，以乙醇洗一次，再懸浮於乙醇。混合物內加入5%二氧化鉑，所得混合物於1大氣壓氫壓下放置隔夜。二氧化鉑使用西萊特濾墊過濾出，獲得所需產物，呈橙色固體III，其未經進一步純化即供使用。化合物III經硝化，未經進一步純化即用於次一步驟。於化合物IV之甲醇溶液加入過量30%氫氧化鉀，獲得亮黃色溶液，讓溶液攪拌隔夜。真空去除甲醇，殘餘物攝取於二氯甲烷，以水萃取，獲得化合物V，然後遵照實施例49之程序轉成所需產物VII。產物於醚：丙酮：乙醇(10:1:1)藉超音波振盪處理純化，然後於乙腈回流隔夜。MH+ = 406.3。

實施例103：4-(1-甲基哌啶-4-基)-2-硝基苯胺之合成



步驟1：N-(4-(4-吡啶基)苯基)乙醯胺

圓底瓶內饋進2 N碳酸氫鈉溶液(4當量)及THF，混合物經由分散管以氮氣滌氣。隨後加入4-溴吡啶鹽酸鹽(1當量)及N-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼己環-2-基)苯基]乙醯胺(1.2當量)，接著加入$Pd(dppf)_2Cl_2$ (2.5莫耳%)。反應混合物回流隔夜，冷卻至室溫及以乙酸乙酯稀釋。二相經分離，有機相以2 N碳酸鈉溶液，鹽水洗滌及脫水(硫酸鈉)。於減壓下蒸發去除溶劑，藉矽膠層析術純化，獲得所需產

物，呈白色固體。MH+ = 213.1。

步驟2：N-[4-(1-甲基-4-哌啶基)苯基]乙醯胺

N-(4-(4-吡啶基)苯基)乙醯胺(1.0當量)溶解於DMF，逐滴添加硫酸二甲酯(1.5當量)。經初期誘導期後，固體沉澱出。反應混合物於室溫攪拌6小時，然後倒入乙醚。於沾黏性固體沉澱出後，醚經傾析，殘餘物使用乙醇濕磨，過濾及以乙醇洗滌，獲得淺黃色固體。如此所得吡啶鎓鹽(MH+ =227.3)懸浮於乙醇及加入二氧化鉑(5莫耳%)，混合物於大氣壓下氫化3日。經西萊特襯墊過濾出催化劑後，濾餅以水重複洗滌，所得乙醇/水混合物於減壓下濃縮。溶液以30%氫氧化鈉調整為鹼性及以二氯甲烷萃取。有機萃取物經收集及脫水(硫酸鈉)。於減壓下蒸發去除溶劑，獲得所需產物，呈白色固體。MH+ = 233.1。

步驟3：N-[4-(1-甲基(4-哌啶基))-2-硝基苯基]乙醯胺

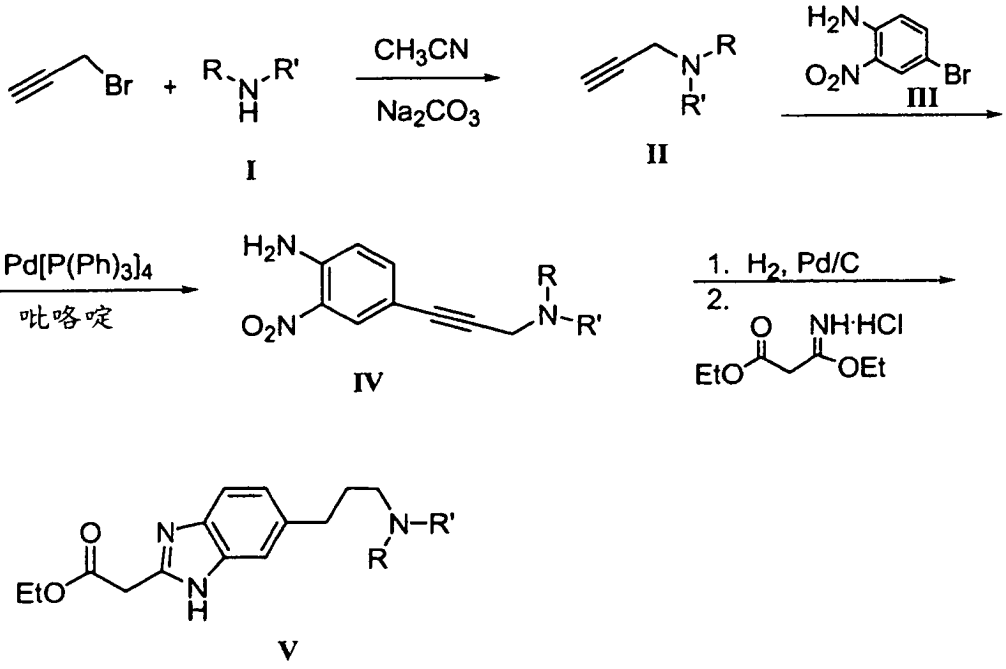
圓底瓶內饋進乙酐及乙酸，混合物使用冰/鹽浴冷卻至-10℃。加入硝酸(2當量)，接著加入2滴硫酸。N-[4-(1-甲基-4-哌啶基)苯基]乙醯胺(1當量)於乙酸(用量可獲得乙酐與乙酸最終為1:1之比)逐滴添加至冷溶液。讓反應混合物溫熱至室溫及攪拌6小時。然後反應倒入乙醚。沾黏性固體沉澱出，醚經過傾析，殘餘物溶解於水。水溶液以30%氫氧化鈉調整為鹼性，橙色固體沉澱出。固體經過濾出及脫水，獲得所需產物。MH+ = 278.3。

步驟4：4-(1-甲基哌啶-4-基)-2-硝基苯胺

N-[4-(1-甲基(4-哌啶基))-2-硝基苯基]乙醯胺(1當量)溶

解於甲醇，以激烈攪拌逐滴加入30%氫氧化鉀(2.5當量)。反應混合物於室溫攪拌3小時，然後於減壓下濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷，以水(2次)及鹽水(1次)洗滌。有機溶液經脫水(硫酸鈉)及蒸發獲得所需產物，呈橙褐色固體。MH+ = 236.2。

實施例104：5-胺基丙基苯并咪唑之概略合成

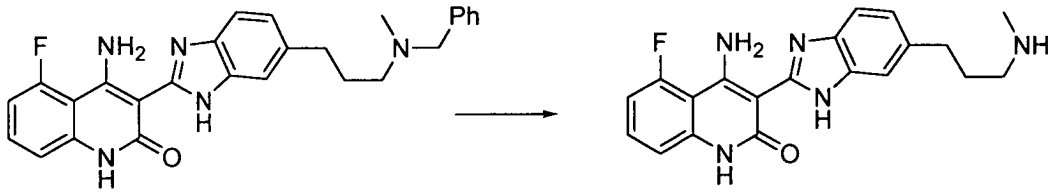


丙炔基胺可於市面上獲得或概略如所示製備(參考Banholzer, R.等人美國專利第4,699,910號，該案全文以引用方式併入此處彷彿其完整陳述於此處般)。丙炔基溴(70%於甲苯，1.1當量)，胺1(1當量)，碳酸鈉(2.5當量)於乙腈(約0.2M)之混合物回流隔夜。反應混合物冷卻至室溫，過濾去除固體。溶液於減壓下蒸發，殘餘物溶解於乙酸乙酯(或二氯甲烷)，以水洗滌。有機溶液經脫水(硫酸鈉)。於減壓下蒸發去除溶劑，獲得所需丙炔基胺II，呈褐色油，油未經進一步純化即用於次一步驟。

芳基炔可遵照經修改之程序製備(Jon L. Wright等人醫藥化學期刊2000, 43, 3408-3419，該參考文獻全文以引用方式併入此處彷彿其完整陳述於此處般)。圓底瓶饋進THF，溶劑使用分散管使用氮氣滌氣10分鐘。加入丙炔基胺II (1當量)，吡咯啶(2當量)及2-硝基-4-溴苯胺III (1當量)，同時將氮氣通過溶液。最後加入$Pd[P(Ph)_3]_4$ (2.5莫耳%)，終止滌氣。燒瓶裝配有回流冷凝氣，反應混合物於氮下回流隔夜，然後冷卻至室溫。THF經蒸發，所需產物IV係藉粗產物混合物(通常為乙酸乙酯/己烷1:1)之矽膠層析術獲得。

IV暴露於催化氫化條件下，典型獲得完全還原之烷，然後如實施例49所述轉成酯V。

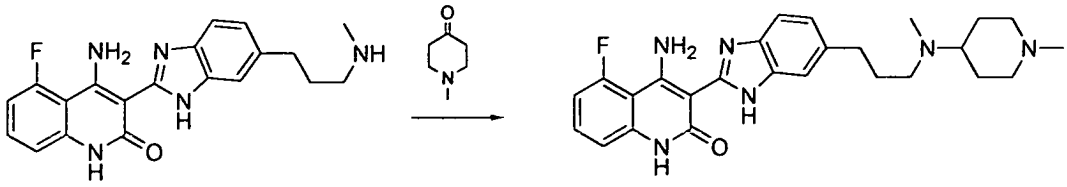
實施例105：4-胺基-5-氟-3-{5-[3-(甲基胺基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮之合成



I

苄基喹喏啉酮I (1.0當量)懸浮於乙醇，加入1 N鹽酸(1.1當量)獲得澄清溶液。加入10% Pd/C (12 wt %)，反應混合物於鋼瓶於200 psi氫壓下及於60℃氫化2日。反應混合物冷卻至室溫，過濾，於減壓下蒸發去除溶劑。殘餘物藉反相製備性HPLC純化，獲得所需產物。MH+ = 366.1。

實施例106：4-胺基-5-氟-3-(5-{3-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]丙基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮之合成



I

於喹啉酮I (1.0當量)之甲醇溶液內加入1-甲基-4-哌啶酮(1.5當量)，接著加入氰基硼氫化鈉(3當量)。然後反應混合物回流隔夜，冷卻至室溫。加入15%氫氧化鈉，反應混合物於室溫攪拌1小時。溶劑於減壓下濃縮，殘餘物溶解於DMSO，藉反相製備性HPLC純化，獲得所需產物。MH+ = 463.2。

實施例107-211

下表各化合物係遵照前述實施例及方法所述程序合成。用於合成下列化合物之起始物料方便由熟諳技藝人士鑑於先前揭示瞭解。

表1. 實施例107-211之表

實施例	名稱	LC/MS M/z (MH+)
107	4-胺基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉啉-2(1H)-酮	389.4
108	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉啉-2(1H)-酮	420
109	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉啉-2(1H)-酮	420
110	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]喹啉啉-2(1H)-酮	374.2
111	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]喹啉啉-2(1H)-酮	408.1
112	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-甲基喹啉啉-2(1H)-酮	403.2
113	4-胺基-3-(6-哌啡-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉啉-2(1H)-酮	361.2

114	4-胺基-3-[6-(吡啶-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	368.2
115	4-胺基-3-{5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	389.4
116	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	375.2
117	4-胺基-3-(6-甲基-5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	376
118	4-胺基-3-{5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	390.1
119	4-胺基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	408.2
120	4-胺基-3-{5-[(1-甲基吡咯啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	376.2
121	4-胺基-3-[5-(4-甲基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	389.2
122	4-胺基-3-{5-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	389.2
123	4-胺基-6-氯-3-{5-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	423
124	{4-[2-(4-胺基-2-酮-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啡-1-基}乙酸乙酯	447.2
125	4-胺基-3-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.1
126	3-[6-(4-乙醯基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-胺基喹喏啉-2(1H)-酮	403.3
127	4-胺基-3-[6-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
128	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸	321.2
129	4-胺基-5-(甲氧基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	405.3
130	4-胺基-3-{6-[4-(1-甲基乙基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.3
131	{4-[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啡-1-基}乙酸	419.2
132	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	386.1
133	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	386.1

134	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	389.1
135	4-胺基-3-(5-{(2S,5S)-2[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	433.3
136	4-胺基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	409.2
137	4-胺基-6-氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	423.1
138	4-胺基-5,6-二氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	457.2
139	4-胺基-5,6-二氯-3-[5-(4-甲基哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.2
140	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(吡啶-2-基甲基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮	384.2
141	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]喹喏啉-2(1H)-酮	390.1
142	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	362.2
143	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮	390.2
144	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-2-基甲基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮	384.1
145	4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-4-基甲基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮	469.2
146	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮	307.1
147	4-胺基-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮	321.1
148	4-胺基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮	420.2
149	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	362.2
150	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]喹喏啉-2(1H)-酮	390.2
151	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲基哌畊-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	375.1
152	4-胺基-5,6-二氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	430
153	3-{5-[(2-嗎啉-4-基乙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	391.3

154	4-胺基-3-{5-[(3-吡咯啶-1-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	404
155	4-胺基-3-{5-[(3-嗎啉-4-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	420.4
156	4-胺基-6-氟-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	380
157	4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407
158	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	295
159	4-胺基-3-(6-氟-5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	380
160	4-胺基-3-{5-[(四氫呋喃-2-基甲基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	377
161	4-胺基-6-氟-3-(6-氟-5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	398
162	4-胺基-3-[6-氟-5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	393
163	4-胺基-3-(5-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	351
164	4-胺基-3-[4,6-二氟-5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	411
65	4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.1
166	4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	393.1
167	4-胺基-5-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	409.1
168	4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	407.1
169	4-胺基-5-氯-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}氟喹喏啉-2(1H)-酮	423.1
170	4-胺基-6-氯-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}氟喹喏啉-2(1H)-酮	441
171	4-胺基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	391.2
172	4-胺基-3-(6-硫嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	378.4
173	4-胺基-3-[5-(4-環己基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.1

174	4-胺基-3-{6-[3-(二乙基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	417.1
175	4-胺基-3-[6-(4-吡啶-2-基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	438.3
176	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	376.3
177	4-胺基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	410.2
178	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	431.3
179	4-胺基-3-(5-{[4-(1-甲基乙基)哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	431.3
180	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-硝基喹喏啉-2(1H)-酮	420.2
181	4-胺基-3-[5-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	471.1
182	4-胺基-3-{5-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.3
183	4-胺基-3-[5-(1-氧化基硫嗎啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	394.5
184	3-{5-[(4-乙醯基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-胺基喹喏啉-2(1H)-酮	431.3
185	4-胺基-3-(5-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	417.4
186	4-胺基-3-(5-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	417.4
187	4-胺基-3-(5-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	431.4
188	2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸甲酯	353.2
189	4-胺基-3-[5-(1,3'-聯吡咯啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	415.5
190	4-胺基-3-[5-(吡啶-3-基氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	370.2
191	4-胺基-5,6-貳(甲氧基)-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	435.5
192	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	405.3
193	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	417.2

94	4-胺基-3-{5-[(5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	415.2
195	4-胺基-3-{5-[(4-環己基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	471.6
196	4-胺基-3-{5-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.2
197	4-{[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]胺基}哌啶-1-羧酸乙酯	447.3
198	4-胺基-3-[5-({(5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基}胺基)-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	405.2
199	4-胺基-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	383.3
200	4-胺基-3-[5-(哌啶-3-基胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	375.2
201	4-胺基-5-氟-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	401.3
202	4-{[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]胺基}哌啶-1-羧酸乙酯	465.5
203	4-胺基-5-氟-3-[5-(哌啶-3-基胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	393.3
204	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹喏啉-2(1H)-酮	357.1
205	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴喹喏啉-2(1H)-酮	357.1
206	4-胺基-3-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	357.1
207	N,N-二甲基-2-(2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	333.1
208	4-胺基-3-(5-噻吩-2-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	359.2
209	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺	384.1
210	4-胺基-6-碘-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	501.1
211	4-胺基-3-(5-{2-[(二甲基胺基)甲基]-嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	419.2

實施例 212-338

表 2 列舉之實施例 212 至 338 係使用前述方法例如方法 1-24 以及反應圖及其他實施例陳述之方法或對熟諳技藝人士而言顯然易知之修改方法使用市售材料合成。

表 2. 實施例 212-338 之表

實施例	名稱	LC/MS m/z (MH+)
212	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-碘喹喏啉-2(1H)-酮	547
213	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹喏啉-2(1H)-酮	431
214	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	401
215	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮	422
216	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	421
217	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹喏啉-2(1H)-酮	465
218	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-甲腈	411
219	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	404
220	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-貳(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮	447
221	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯喹喏啉-2(1H)-酮	455
222	1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧醯胺	531
223	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-羥基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	478
224	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	448
225	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	404

226	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-硝基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	508
227	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	491
228	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	471
229	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	493
230	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	490
231	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6,7-二氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	423
232	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-硝基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	508
233	1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-3-羧醯胺	531
234	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	401
235	6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	506
236	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹喏啉-2(1H)-酮	421
237	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	491
238	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(環丙基胺基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	460
239	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯基}乙醯胺	521
240	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(4-甲基哌咔-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	503
241	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	472
242	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	525
243	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-哌啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮	488

244	6-氯-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	298
245	1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	560
246	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1-苯并噻吩-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	519
247	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吡咯啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮	474
248	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	532
249	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	494
250	1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-3-羧酸乙酯	560
251	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-乙基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	491
252	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	476
253	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	401
254	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-(2,4-二氟苯基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	532
255	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	531
256	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二甲基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	305
257	4-羥基-3-(1H-咪唑并[4,5-f]喹喏啉-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	329
258	4-羥基-3-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	279
259	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	525
260	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	524
261	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯基}乙醯胺	538

262	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸	525
263	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸	525
264	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基}乙醯胺	538
265	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	511
266	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-甲腈	411
267	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	417
268	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲醯胺	506
269	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	434
270	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(二甲基胺基)喹啉-2(1H)-酮	464
271	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)6-碘喹啉-2(1H)-酮	555
272	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸	573
273	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-7-哌啶-1-基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸	590
274	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	571
275	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
276	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	422
277	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	374
278	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
279	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493

280	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	396
281	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	382
282	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	439
283	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	480
284	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494
285	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	506
286	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	480
287	6-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	468
288	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	506
289	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494
290	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494
291	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	494
292	4-[(4-胺基環己基)胺基]-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	494
293	4-{[(2S)-2-胺基-3-甲基丁基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	482
294	4-({[4-(胺基甲基)苯基]甲基}胺基)-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	516
295	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	480
296	4-{[(1R)-1-(胺基甲基)丙基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	468
297	4-{[(1S)-1-(胺基甲基)丙基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	530
298	6-氯-4-{[3-(4-甲基哌咔-1-基)丙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	537
299	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	570

300	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	524
301	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	508
302	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	488
303	6-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	505
304	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	488
305	6-氯-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	454
306	6-氯-4-{[(2-甲基-1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	624
307	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494
308	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	466
309	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	507
310	4-[(4-胺基環己基)胺基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	507
311	4-({[4-(胺基甲基)苯基]甲基}胺基)-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	529
312	6-氯-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	467
313	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	550
314	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	583
315	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	507
316	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	479
317	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	493
318	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-2-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	508

319	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	506
320	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	480
321	6-氯-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	507
322	6-氯-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	493
323	6-氯-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(2R)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	493
324	6-氯-4-({[(2S)-1-乙基吡咯啶-2-基]甲基}胺基)-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	521
325	6-氯-4-({[(2R)-1-乙基吡咯啶-2-基]甲基}胺基)-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	521
326	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	493
327	6-(3-胺基苯基)-4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	478
328	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1,7-萘啶-2(1H)-酮	278.3
329	4-胺基-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-1,7-萘啶-2(1H)-酮	292.4
330	4-胺基-3-[5-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1,7-萘啶-2(1H)-酮	407.4
331	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫-1,7-萘啶-3-基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	349.3
332	4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-1,7-萘啶-2(1H)-酮	363.2
333	4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-1,7-萘啶-2(1H)-酮	390.2
334	4-胺基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-1,7-萘啶-2(1H)-酮	279.0
335	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1,7-萘啶-2(1H)-酮	376.3
336	4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮	363.2
337	4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-1,5-萘啶-2(1H)-酮	390.2
338	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1,5-萘啶-2(1H)-酮	376.1

實施例 339-1273

表3列舉之實施例339至1273係使用前述方法例如方法1-24以及反應圖及其他實施例陳述之方法或對熟諳技藝人士而言顯然易知之修改方法使用市售材料合成。

表3. 實施例339至1273之表

實施例	名稱	LC/MS m/z (MH+)
339	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	277.3
340	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	337.3
341	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二甲基胺基)-1-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	319.4
342	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	362.4
343	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	291.3
344	4-胺基-3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	291.3
345	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	385.4
346	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	368.4
347	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	295.3
348	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-吡咯啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮	331.4
349	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	368.4
350	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	388.5
351	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	291.3
352	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	311.7
353	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹喏啉-2(1H)-酮	311.7
354	4-胺基-3-[6-(3-胺基吡咯啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	361.4

355	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二乙基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	333.4
356	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(1,2-二甲基会基)喹喏啉-2(1H)-酮	320.4
357	4-胺基-3-[5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	345.3
358	4-胺基-3-(5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	346.2
359	4-(3-胺基吡咯啶-1-基)-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	431.5
360	4-胺基-5-氟-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	309.3
361	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹喏啉-2(1H)-酮	322.3
362	4-胺基-3-(4-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	291.3
363	4-胺基-3-(6-乙氧基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	321.4
364	4-胺基-3-(7-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	293.3
365	4-胺基-3-(6-第三丁基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	333.4
366	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-甲腈	302.3
367	4-胺基-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	305.4
368	4-胺基-3-(4,5-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	305.4
369	4-胺基-6-氯-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	325.8
370	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二氯喹喏啉-2(1H)-酮	346.2
371	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹喏啉-2(1H)-酮	311.7
372	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	348.4
373	4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	389.5
374	4-胺基-3-(6-甲氧基-5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	321.4
375	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧醯亞胺醯胺	319.3

376	4-胺基-7-(3-胺基苯基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	368.4
377	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-噻吩-2-基喹喏啉-2(1H)-酮	359.4
378	4-胺基-3-(5-噻吩-3-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	359.4
379	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-噻吩-3-基喹喏啉-2(1H)-酮	359.4
380	4-{[(1S,2R)-2-胺基環己基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	459.6
381	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	459.6
382	4-{[(1S,2S)-2-胺基環己基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	459.6
383	4-胺基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	390.5
384	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	347.4
385	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	360.4
386	4-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	420.9
387	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	434.9
388	6-氯-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
389	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-羥基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	321.4
390	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	394.9
391	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[1S]-1-環己基乙基}胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	421.9
392	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
393	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(吡啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	388.8
394	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
395	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	424.9

396	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(環己基胺基)喹啉-2(1H)-酮	393.9
397	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	419.9
398	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	382.9
399	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(環己基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	407.9
400	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(四氫呋喃-2-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	395.9
401	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	402.9
402	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	396.4
403	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹啉-2(1H)-酮	465.4
404	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	378.4
405	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	400.5
406	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	404.5
407	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-丙基喹啉-2(1H)-酮	417.5
408	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(1-乙基吡咯啶-2-基)甲基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	422.9
409	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	436.9
410	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	408.9
411	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(4-甲基-1,4-二氮雜庚環-1-基)喹啉-2(1H)-酮	408.9
412	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(吡啶-3-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	402.9
413	4-苯胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	387.8
414	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(5-甲基吡啡-2-基)甲基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	417.9
415	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(哌啶-4-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	402.9

416	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	422.9
417	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(1H-苯并咪唑-5-基甲基)胺基]-6-氯喹啉-2(1H)-酮	441.9
418	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(哌啶-4-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	394.9
419	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(4-羥基環己基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	409.9
420	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	404.5
421	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二甲基-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	388.5
422	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	378.4
423	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮	414.5
424	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,8-二甲基喹啉-2(1H)-酮	414.5
425	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉-2(1H)-酮	420.9
426	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	422.9
427	4-({2-[(4-胺基-5-硝基吡啶-2-基)胺基]乙基}胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	491.9
428	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-({2-[(5-硝基哌啶-2-基)胺基]乙基}胺基)喹啉-2(1H)-酮	476.9
429	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)胺基]-6-氯喹啉-2(1H)-酮	441.9
430	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)喹啉-2(1H)-酮	392.9
431	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]胺基}乙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	499.9
432	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲基喹啉-2(1H)-酮	400.5
433	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲基喹啉-2(1H)-酮	400.5
434	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[(2R)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	394.9
435	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(吡咯啶-2-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	394.9

436	6-[(2-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉-4-基]胺基}乙基)胺基]菸鹼醯胺	474.9
437	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	380.8
438	4-{[(2R)-2-胺基丁基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	382.9
439	4-{[(2S)-2-胺基-3-苯基丙基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	444.9
440	4-[(4-胺基環己基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	408.9
441	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮	512.4
442	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮	512.4
443	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	420.5
444	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	446.5
445	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮	431.5
446	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	486.3
447	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹啉-2(1H)-酮	420.9
448	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]胺基}喹啉-2(1H)-酮	525.0
449	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	388.5
450	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(哌啶-4-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	374.5
451	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	388.5
452	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	388.5
453	4-{[4-(2-胺基乙氧基)苄基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	460.9
454	4-{[2-(2-胺基乙氧基)苄基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	460.9
455	4-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	402.5

456	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-甲腈	411.5
457	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二羥基喹啉啉-2(1H)-酮	418.5
458	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二羥基喹啉啉-2(1H)-酮	418.5
459	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-羧酸	430.5
460	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉啉-2(1H)-酮	404.5
461	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉啉-2(1H)-酮	404.5
462	2-(4-胺基-2-酮基-1-丙基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-甲腈	344.4
463	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯	567.7
464	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]-3,6-二氫吡啶-1(2H)-羧酸第三丁酯	567.7
465	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)喹啉啉-2(1H)-酮	467.6
466	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-2-基喹啉啉-2(1H)-酮	468.6
467	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)喹啉啉-2(1H)-酮	467.6
468	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氟苯基)喹啉啉-2(1H)-酮	498.5
469	2-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]-1H-吡咯-1-羧酸第三丁酯	551.7
470	2-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]-1H-吡咯-1-羧酸第三丁酯	551.7
471	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-2-基喹啉啉-2(1H)-酮	463.6
472	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-2-基喹啉啉-2(1H)-酮	468.6
473	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氟苯基)喹啉啉-2(1H)-酮	498.5

474	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-3-基喹喏啉-2(1H)-酮	468.6
475	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]-苯甲腈	487.6
476	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-氯苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	497.0
477	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	530.6
478	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	492.6
479	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-3-基喹喏啉-2(1H)-酮	463.6
480	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	463.6
481	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-羧酸	430.5
482	3-(5-羥基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	376.4
483	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-8-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	400.5
484	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-氯苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	497.0
485	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	530.6
486	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]-苯甲腈	487.6
487	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-噻吩-3-基喹喏啉-2(1H)-酮	468.6
488	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吡啶-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	463.6
489	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	492.6
490	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	476.6
491	6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	504.6
492	6-(4-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	504.6
493	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	506.6

494	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯基}乙醯胺	519.6
495	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,6-二氟苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	498.5
496	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1,3-苯并二氧戊環-5-基)喹喏啉-2(1H)-酮	506.6
497	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-氯苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	497.0
498	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醛	490.6
499	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲硫基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	508.7
500	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(二甲基胺基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	505.6
501	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-氯-2-氟苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	515.0
502	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	531.5
503	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-苯基喹喏啉-2(1H)-酮	462.6
504	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(1-乙基哌啶-3-基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	422.9
505	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧醯胺	530.6
506	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	559.7
507	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-3-羧醯胺	530.6
508	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-3-羧酸乙酯	559.7
509	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	470.5
510	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	490.6
511	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	489.6

512	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)-6-氟喹啉啉-2(1H)-酮	447.5
513	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴喹啉啉-2(1H)-酮	465.4
514	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-7-基]哌啶-4-羧酸	531.6
515	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-7-基]哌啶-3-羧酸	531.6
516	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯甲酸甲酯	520.6
517	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯甲醯胺	505.6
518	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹啉啉-2(1H)-酮	540.7
519	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯甲酸甲酯	535.6
520	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯甲酸	541.0
521	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯基}乙醯胺	554.1
522	6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉啉-2(1H)-酮	539.0
523	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2-甲氧基苯基)喹啉啉-2(1H)-酮	527.0
524	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2,4-二氯苯基)喹啉啉-2(1H)-酮	565.9
525	6-(4-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹啉啉-2(1H)-酮	539.0
526	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯甲醯胺	540.0
527	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯甲酸甲酯	555.0
528	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-6-氟喹啉啉-2(1H)-酮	504.6

529	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-甲氧基丙基)胺基]-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	491.6
530	N-{(3R)-1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]吡咯啶-3-基}乙醯胺	530.6
531	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	544.6
532	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-氮雜庚環-1-基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	501.6
533	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-吡咯-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	469.5
534	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	484.5
535	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吡咯啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮	473.6
536	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-哌啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮	487.6
537	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(4-甲基哌啡-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	502.6
538	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-羥基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	477.6
539	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	506.0
540	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(4-甲基哌啡-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	519.1
541	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-哌啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮	504.0
542	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]苯甲酸	506.6
543	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2,4-二氯苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	531.5
544	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	429.5
545	7-(4-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	504.6
546	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	476.6

547	7-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	504.6
548	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	492.6
549	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	410.4
550	N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-4-基]甘胺酸	371.3
551	N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-4-基]-β-丙胺酸	385.3
552	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	464.5
553	3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(哌啡-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	438.5
554	3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	424.4
555	4-[(4-胺基環己基)胺基]-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	452.5
556	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	464.5
557	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[乙基(甲基)胺基]-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	461.6
558	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二乙基胺基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	475.6
559	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	516.6
560	7-(3-乙醯基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	511.6
561	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸乙酯	534.6
562	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	520.6
563	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二乙基胺基)乙基]胺基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	518.6
564	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	516.6

565	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	530.7
566	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	504.6
567	N-(2-{[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]胺基}乙基)乙醯胺	504.6
568	N-{1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]吡咯啶-3-基}-2,2,2-三氟乙醯胺	584.6
569	3-{[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]胺基}丙腈	472.5
570	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-羥基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	463.5
571	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲氧基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	477.6
572	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-羥基哌啶-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	503.6
573	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	504.6
574	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[3-(二甲基胺基)丙基]胺基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	504.6
575	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二乙基胺基)乙基]胺基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	518.6
576	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	516.6
577	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-羥基哌啶-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	530.7
578	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	544.6
579	N-(2-{[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]胺基}乙基)乙醯胺	504.6

580	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-甲氧基丙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	491.6
581	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲氧基乙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	477.6
582	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-羥基乙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	463.5
583	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[乙基(甲基)胺基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	461.6
584	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二乙基胺基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	475.6
585	N-{(3R)-1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]吡咯啶-3-基}乙醯胺	530.6
586	N-{(3S)-1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]吡咯啶-3-基}乙醯胺	530.6
587	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	516.6
588	N-{1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]吡咯啶-3-基}-2,2,2-三氟乙醯胺	584.6
589	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-氮雜庚環-1-基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	501.6
590	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-羥基哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮	503.6
591	3-{[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]胺基}丙腈	472.5
592	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-吡咯-1-基)喹啉-2(1H)-酮	469.5
593	7-(3-乙醯基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	511.6
594	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
595	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	516.6

596	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	434.5
597	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	516.6
598	N-{(3S)-1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]吡咯啶-3-基}乙醯胺	530.6
599	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	524.6
600	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(異丁基胺基)喹啉-2(1H)-酮	475.6
601	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	570.1
602	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	575.1
603	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	555.0
604	1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸	531.6
605	1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]哌啶-3-羧酸	531.6
606	4-[(4-胺基苄基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	442.5
607	4-(2-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-4-基]胺基}乙基)苯磺醯胺	520.6
608	4-[(3-胺基丙基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	394.4
609	4-[(2-胺基乙基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	380.4
610	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(1H-咪唑-5-基)乙基]胺基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	431.5
611	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(1H-苯并咪唑-2-基)乙基]胺基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	481.5
612	4-{[(4-胺基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	458.5

613	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(5-氟-1H-吲哚-3-基)乙基]胺基}-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	498.5
614	4-{[2-(4-胺基苯基)乙基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	456.5
615	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-嗎啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	471.6
616	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
617	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	535.6
618	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	540.7
619	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	520.6
620	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	520.6
621	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯基}乙醯胺	519.6
622	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
623	3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(哌啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	456.5
624	4-[(4-胺基環己基)胺基]-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
625	3-(5,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	442.4
626	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	487.0
627	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(3-羥基丙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	459.6
628	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	526.7
629	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(4-甲基哌啡-1-基)喹啉-2(1H)-酮	484.6
630	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲腈	487.6
631	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[2-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	530.6

632	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1,3-苯并二氧戊環-5-基)喹喏啉-2(1H)-酮	506.6
633	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(嗎啉-4-基羰基)喹喏啉-2(1H)-酮	499.6
634	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-N,N-二甲基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-羧醯胺	457.5
635	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-羧醯胺	429.5
636	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]苯甲酸	506.6
637	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴喹喏啉-2(1H)-酮	465.4
638	4-{4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[4-(乙氧羰基)哌啶-1-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}苯甲酸	661.8
639	4-[7-(3-乙醯基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	613.7
640	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	549.6
641	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	572.6
642	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-碘喹喏啉-2(1H)-酮	530.4
643	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	558.6
644	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	523.6
645	6-(4-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹喏啉-2(1H)-酮	522.6
646	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
647	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	553.6

648	6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟喹喏啉-2(1H)-酮	522.6
649	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
650	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-(2-甲基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	494.6
651	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-(2-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	510.6
652	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)-7-氟喹喏啉-2(1H)-酮	549.4
653	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-碘-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	667.6
654	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-6-碘喹喏啉-2(1H)-酮	578.4
655	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	556.7
656	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	571.7
657	6-(4-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	570.7
658	6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	587.7
659	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯基}乙醯胺	585.7
660	6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	570.7
661	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-6-(2-甲基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	542.7
662	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-6-(2-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	558.7

663	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	597.5
664	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	490.6
665	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-乙基苯基)-7-氟喹喏啉-2(1H)-酮	508.6
666	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	506.6
667	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	556.0
668	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	541.0
669	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(吡啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	510.6
670	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	527.6
671	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(吡啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	510.6
672	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	530.7
673	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]喹喏啉-2(1H)-酮	489.6
674	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	530.7
675	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(吡啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	510.6
676	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[3-(甲基磺醯基)吡咯啶-1-基]喹喏啉-2(1H)-酮	551.7
677	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-吡啶-4-基吡咯啶-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	550.7

678	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	532.6
679	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[4-(吡啶-4-基甲基)哌啡-1-基]喹喏啉-2(1H)-酮	579.7
680	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(苄基胺基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	509.6
681	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-吡啶-3-基吡咯啶-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	550.7
682	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-4-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	524.6
683	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	546.7
684	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(4-羥基環己基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	524.6
685	7-{[2-(4-胺基苯基)乙基]胺基}-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	538.6
686	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(4-羥基環己基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	517.6
687	4-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	516.6
688	4-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	488.6
689	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯基}乙醯胺	586.7
690	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧醯胺	547.1
691	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	576.1
692	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	452.5
693	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	466.6

694	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	541.7
695	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-4-羧醯胺	512.6
696	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甾基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	479.6
697	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[4-(吡啶-3-基甲基)哌啡-1-基]喹喏啉-2(1H)-酮	579.7
698	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-羥基乙基)胺基]-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	381.4
699	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-羥基丙基)胺基]-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	395.4
700	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[(1-羥基環己基)甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	531.6
701	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	448.5
702	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-甲腈	411.5
703	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-(吡啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	388.8
704	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1-苄基哌啶-4-基)胺基]-6-氯喹喏啉-2(1H)-酮	485.0
705	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	416.5
706	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	495.4
707	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-{[(5-甲基吡啡-2-基)甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	443.5
708	4-[(3-胺基-2-羥基丙基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	410.4
709	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-[(2-甲氧基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	395.4
710	{[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-4-基]胺基}乙腈	376.4
711	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(2-羥基乙氧基)乙基]胺基}-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	425.5

712	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]-6,7-二甲氧基喹啉-2(1H)-酮	407.4
713	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲腈	487.6
714	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲酸	506.6
715	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲醯胺	505.6
716	3-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲酸甲酯	520.6
717	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-({[6-(哌啶-3-基氧基)吡啶-3-基]甲基}胺基)喹啉-2(1H)-酮	587.1
718	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	488.0
719	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-(吡啶-2-基乙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	502.0
720	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	522.0
721	6-氯-4-[(6-甲氧基吡啶-3-基)胺基]-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	504.0
722	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-(吡啶-2-基丙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	516.0
723	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡啶-4-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	473.9
724	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-({[6-(哌啶-3-基甲氧基)吡啶-3-基]甲基}胺基)喹啉-2(1H)-酮	601.1
725	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡啶-2-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	473.9
726	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸	548.1
727	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸	513.6
728	3-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲酸	506.6
729	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-({[2-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基]甲基}胺基)喹啉-2(1H)-酮	430.5

730	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯喹喏啉-2(1H)-酮	455.4
731	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-({[2-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基]甲基}胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	587.1
732	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯-2-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	474.9
733	4-胺基-3-(6-硫嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	378.5
734	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(3-吡啶-3-基吡咯啶-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮	550.7
735	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	558.6
736	6-(4-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	522.6
737	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
738	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	553.6
739	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	538.6
740	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-(2-甲基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	494.6
741	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-(2-乙基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	508.6
742	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-(2-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	510.6
743	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-(2,4-二氯苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	549.4
744	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	524.6
745	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	523.6

746	N-{3-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺	537.6
747	3-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸	524.6
748	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	494.6
749	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	620.7
750	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺	599.7
751	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-7-哌啶-1-基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺	602.8
752	N-{3-[7-(乙醯基-1H-吡咯-1-基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-7-哌啶-1-基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺	626.7
753	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)-2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺	562.7
754	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺	613.7
755	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
756	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(2-異丙基-1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	512.6
757	1-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]-1H-吡咯-3-羧酸	513.5
758	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-碘喹啉-2(1H)-酮	546.8
759	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-6-碘喹啉-2(1H)-酮	530.4
760	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-碘喹啉-2(1H)-酮	530.4

761	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡啶-3-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	502.0
762	4-{[4-(胺基甲基)苄基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	430.9
763	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	382.9
764	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	463.0
765	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[3-(4-甲基哌咔-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	452.0
766	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	422.9
767	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	419.9
768	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-(吡啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	388.8
769	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-(吡啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	388.8
770	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-({[6-(哌啶-3-基氧基)哌啶-3-基]甲基}胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	502.0
771	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[3-(2-酮基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	436.9
772	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	536.6
773	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	535.6
774	6-(4-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	534.6
775	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	550.6
776	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	565.6
777	N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯基乙醯胺	549.6

778	6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮	534.6
779	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸甲酯	550.6
780	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸	536.6
781	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
782	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
783	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
784	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-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
785	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	491.6
786	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2S)-吡咯啶-2-基甲氧基]喹啉-2(1H)-酮	503.6
787	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[2-(2-酮基吡咯啶-1-基)乙氧基]喹啉-2(1H)-酮	531.6
788	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[(2S)-1-(4-硝基苯基)吡咯啶-2-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮	624.7
789	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(1-甲基哌啶-2-基)甲氧基]喹啉-2(1H)-酮	531.6
790	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-{[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	448.5
791	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-{[2-(甲基磺醯基)乙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	443.5
792	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-4-[(2-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基乙基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	527.6
793	7-[(2-胺基乙基)胺基]-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	462.5

794	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(3-苯基硫嗎啉-4-基)喹喏啉-2(1H)-酮	581.7
795	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-苯基硫嗎啉-4-基)喹喏啉-2(1H)-酮	581.7
796	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(苯基磺醯基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	587.7
797	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(甲基磺醯基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	525.6
798	7-{[(2R)-2-胺基丙基]胺基}4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	476.6
799	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[(2-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	609.7
800	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	524.6
801	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	572.6
802	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	586.7
803	4-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-7-哌啶-1-基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	589.7
804	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	600.7
805	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	586.7
806	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-7-哌啶-1-基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	589.7
807	6-氯-3-[5-(4-甲基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	507.1
808	3-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	572.6

809	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	507.1
810	3-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	586.7
811	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基-4-[(吡咯啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	493.0
812	3-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-7-哌啶-1-基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	589.7
813	4-{[(2R)-2-胺基丁基]胺基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	481.0
814	4-{[(2S)-2-胺基-3-甲基丁基]胺基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	495.0
815	4-{[(1S)-2-胺基-1-苄基乙基]胺基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基喹喏啉-2(1H)-酮	543.1
816	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	519.1
817	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-]-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	493.0
818	6-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	481.0
819	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	480.0
820	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
821	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	438.9
822	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(吡啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	402.9
823	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-吡啶-3-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	416.9
824	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	494.0
825	4-[(4-胺基環己基)胺基]-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	494.0
826	7-氯-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	453.9
827	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	480.0

828	4-{[(1S)-2-胺基-1-苄基乙基]胺基}-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	530.0
829	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	466.0
830	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
831	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-哌啶-2-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	422.9
832	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
833	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
834	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]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	539.1
835	4-[(4-胺基環己基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
836	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	380.8
837	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	
838	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	530.6
839	4-胺基-5-氟-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
840	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	480.0
841	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(2R)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	480.0
842	7-氯-4-({[(2S)-1-乙基吡咯啶-2-基]甲基}胺基)-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	508.0
843	7-氯-4-({[(2R)-1-乙基吡咯啶-2-基]甲基}胺基)-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	508.0
844	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	506.0
845	7-氯-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494.0
846	7-氯-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494.0
847	4-{[(2S)-2-胺基-3-甲基丁基]胺基}-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	482.0

848	4-{[4-(胺基甲基)苄基]胺基}-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	516.0
849	4-{[(1R)-1-(胺基甲基)丙基]胺基}-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	468.0
850	7-氯-4-{[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	537.1
851	7-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	505.0
852	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494.0
853	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	494.0
854	7-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	468.0
855	7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	466.0
856	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-羥基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	478.6
857	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-羥基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	478.6
858	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-羥基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	478.6
859	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	394.9
860	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[(2S)-1-乙基吡咯啶-1-基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	422.9
861	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[(2R)-1-乙基吡咯啶-1-基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	422.9
862	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	380.8
863	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2S)-吡咯啶-2-基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	394.9
864	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2R)-吡咯啶-2-基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	394.9
865	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2S)-吡咯啶-1-基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	422.9
866	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2R)-吡咯啶-1-基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	422.9
867	4-胺基-3-[5-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	380.8

868	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-溴-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	550.5
869	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-溴-3-(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	495.4
870	3-{[3-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-4-基]胺基}雙環[2.2.1]庚烷-2-羧醯胺	474.5
871	4-[(3-胺基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	422.5
872	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[3-(二甲基胺基)-2,2-二甲基丙基]胺基}-6,7-二甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	450.6
873	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(吡啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	402.9
874	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	416.9
875	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	368.8
876	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
877	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-4-[(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	394.9
878	4-胺基-3-[5-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	471.6
879	4-胺基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基硝基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	405.5
880	4-胺基-3-(5-{2-[(二甲基胺基)甲基]嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	419.5
881	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸甲酯	534.6
882	3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	520.6
883	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	519.6
884	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	520.6
885	4-胺基-3-{5-[(2S)-2-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	429.5

886	2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	449.5
887	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]喹啉-2(1H)-酮	390.5
888	4-胺基-5-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基氧基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-6-基]苯甲醯胺	402.5
889	4-胺基-5-氟-3-{6-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	421.5
890	4,6-二胺基-3-[6-(4-甲基-哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	390.5
891	2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酸	339.3
892	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-N-吡啶-3-基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	397.4
893	4-胺基-3-(5-{[(3R)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	390.4
894	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基}乙醯胺	432.5
895	4-胺基-5-氟-3-(6-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2-(1H)-酮	380.4
896	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-6-甲基喹啉-2-(1H)-酮	396.9
897	4-胺基-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2-(1H)-酮	422.9
898	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹啉-2-(1H)-酮	422.9
899	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹啉-2-(1H)-酮	422.9
900	4-[(4-胺基環己基)胺基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-喹啉-2-(1H)-酮	422.9
901	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹啉-2-(1H)-酮	382.9
902	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹啉-2-(1H)-酮	394.9
903	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹啉-2-(1H)-酮	422.9
904	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	434.9
905	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	434.9

906	4-胺基-3-(6-{(2R,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	433.5
907	4-胺基-3-(5-{[(3R)-3-羥基哌啶-1-基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	404.4
908	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-(2-哌啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	431.5
909	4-胺基-3-[(5-哌啡-1-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	389.4
910	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-2,2-二甲基丙醯胺	474.6
911	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-3-苯基丙醯胺	522.6
912	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-2-(苄氧基)乙醯胺	538.6
913	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-2-噻吩-2-基乙醯胺	514.6
914	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-2-呋喃甲醯胺	484.5
915	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	417.5
916	(4-{[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]羰基}哌啡-1-基)乙酸乙酯	475.5
917	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-N'-苯基脲	509.6
918	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-N'-苄基脲	523.6
919	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-N'-(2-苯基乙基)脲	537.6
920	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}苯甲醯胺	494.6
921	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-哌啶-3-基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	403.5
922	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	429.5
923	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-[2-(二乙基胺基)乙基]-N-乙基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	447.6
924	4-胺基-3-[6-(吡啶-4-基氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	370.4
925	4-胺基-5-氟-3-{6-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	421.4

926	4-胺基-5-氟-3-{6-[(4-異丙基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	449.5
927	4-胺基-3-{6-[(4-環己基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	489.6
928	4-胺基-6-(異丁基胺基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	446.6
929	2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	488.6
930	4-胺基-6-[(2-甲基丁基胺基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	460.6
931	4-胺基-6-[(環己基甲基)胺基]-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	486.6
932	4-胺基-3-(6-{[(3S)-3-甲基哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	403.5
933	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	429.5
934	4-胺基-3-[6-(1,4'-聯哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	489.6
935	2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	435.5
936	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(4-甲氧基苯基)硫基]喹喏啉-2(1H)-酮	415.5
937	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(4-甲氧基苯基)磺醯基]喹喏啉-2(1H)-酮	447.5
938	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(2-甲氧基苯基)硫基]喹喏啉-2(1H)-酮	415.5
939	N-(4-{[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氧基}苯基)乙醯胺	426.4
940	4-胺基-6-(苄基胺基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	480.6
941	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-{[(3-苯氧基噻吩-2-基)甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	578.7
942	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-{[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	500.6
943	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-[(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	487.6
944	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-[(吡啡-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	482.6

945	4-胺基-3-(5-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1,4-氧氮庚環-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	433.5
946	4-胺基-3-(5-{2-[(二甲基胺基)甲基]-1,4-氧氮庚環-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	451.5
947	6-氯-4-{2-[(二甲基胺基)-2-吡啶-3-基乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	545.1
948	6-胺基-4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	401.5
949	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基胺基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	417.3
950	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
951	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
952	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
953	4-[(胺基環己基胺基)-6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
954	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.3
955	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	415.3
956	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
957	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(5-氯-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	455.4
958	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	455.4
959	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基)-6-{[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	473.6
960	4-胺基-6-{[(5-甲基異噁唑-3-基)甲基]胺基}-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	485.6
961	4-胺基-3-(5-{(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	433.5
962	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮	418.8
963	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮	444.9

964	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	444.9
965	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	444.9
966	4-[(4-胺基環己基)胺基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮	444.9
967	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	404.8
968	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	416.8
969	3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	444.9
970	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮	456.9
971	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮	456.9
972	4-胺基-3-(6-{[(3R)-3-甲基哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	403.5
973	4-胺基-3-(5-{[(3S)-3-羥基吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	390.4
974	4-胺基-3-(5-{[4-(2-羥基乙基)哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	433.5
975	4-胺基-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	433.5
976	4-胺基-3-(5-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	403.5
977	4-胺基-3-(5-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
978	4-胺基-3-(6-{3-{(2R,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	433.5
979	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-(哌啡-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	473.6
980	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	479.0
981	4-胺基-3-{5-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
982	4-胺基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
983	4-胺基-3-[6-(2,6-二甲基嗎啉-4-基)胺基-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	408.4

984	4-胺基-3-{6-[(3-胺基吡咯啶-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	389.4
985	(3S,4R)-4-({[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸乙酯	505.5
986	6-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹啉啉-2(1H)-酮	361.4
987	4-胺基-3-(6-{3-{(2R,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	451.5
988	N-{(3S)-1-[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]吡咯啶-3-基}-N-甲基乙醯胺	417.5
989	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-N-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	403.5
990	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-N-[2-(1-甲基吡咯啶-2-基)乙基]-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	431.5
991	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}-N'-異丙基脲	475.6
992	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}-N'-(3,5-二甲基苯基)脲	537.6
993	N-丙烯基-N'-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}脲	473.6
994	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}-N'-(第三丁基)脲	489.6
995	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}-N'-[2-(甲硫基)苯基]脲	555.7
996	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}庚醯胺	502.6
997	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-(新戊胺基)喹啉啉-2(1H)-酮	460.6
998	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}-N'-(3,4-二氯苯基)脲	578.5
999	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲	577.6
1000	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基}-N'-庚基脲	531.7

1001	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-N'-(2-乙氧基苯基)脲	553.6
1002	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-2-甲基丙醯胺	460.6
1003	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-4-乙基苯甲醯胺	522.6
1004	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}-4-氰基苯甲醯胺	519.6
1005	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}環己烷羧醯胺	500.6
1006	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}吡咔-2-羧醯胺	496.5
1007	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-(6-氫喹啉基)}-2-[(苄基胺基)乙醯胺	537.6
1008	4-胺基-6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	501.6
1009	4-胺基-6-[({5-[(二甲基胺基)甲基]-2-呋喃基}甲基)胺基]-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	527.6
1010	4-胺基-6-{[(2-乙基-5-甲基-4H-咪唑-4-基)甲基]胺基}-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	512.6
1011	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}丁醯胺	460.6
1012	4-胺基-3-[5-{[(2R)-2-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	457.5
1013	4-胺基-3-[5-({(2R,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	461.5
1014	4-胺基-3-[5-({(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	461.5
1015	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(3S)-3-甲基哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	421.4
1016	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(3R)-3-甲基哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	421.4
1017	4-胺基-5-氟-3-(5-{[(2R)-3-甲基哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	475.5
1018	4-胺基-6-(二甲基胺基)-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	418.5
1019	4-胺基-6-(甲基胺基)-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	404.5

1020	4-胺基-5-氟-3-[5-氟-6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	411.4
1021	4-胺基-3-[6-({(2R,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基喹喏啉-2(1H)-酮	461.5
1022	4-胺基-3-[6-({(2S,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基喹喏啉-2(1H)-酮	461.5
1023	4-胺基-3-{6-[(3,5-二甲基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	417.5
1024	4-胺基-3-[5-(4-哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
1025	4-胺基-3-[6-({(2R,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	479.5
1026	4-胺基-3-[6-({(2S,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	479.5
1027	4-胺基-3-[5-({(2R,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	479.5
1028	4-胺基-3-[5-({(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	479.5
1029	N-[3-({4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-5-基}氧基)苯基]乙醯胺	524.6
1030	4-胺基-3-{6-[(4-乙基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	417.5
1031	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N,N'-二甲基-1H-苯并咪唑-6-甲醯会	363.4
1032	2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	404.4
1033	4-胺基-5-[3-(二甲基胺基)苯氧基]-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	510.6
1034	4-胺基-5-(4-胺基苯氧基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	482.6
1035	6-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	400.9
1036	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	426.9
1037	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	426.9

1038	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	426.9
1039	4-[(4-胺基環己基)胺基]-6-氯-3-(6-(氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	426.9
1040	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	386.8
1041	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	398.8
1042	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	398.8
1043	6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	426.9
1044	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	438.9
1045	6-溴-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	445.3
1046	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	471.3
1047	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	471.3
1048	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	471.3
1049	4-[(4-胺基環己基)胺基]-6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	471.3
1050	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	431.3
1051	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
1052	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	471.3
1053	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	483.4
1054	6-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
1055	N-[4-({4-胺基-3-[6-(4-甲基哌呯-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-5-基}氧基)苯基]乙醯胺	524.6
1056	4-胺基-3-{6-[(4-乙基哌呯-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	435.5

1057	(3S,4R)-4-({[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]羰基}胺基)-3-甲氧基哌啶-1-羧酸乙酯	523.5
1058	2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-N-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	447.5
1059	2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-1H-苯并咪唑-6-羧醯胺	447.5
1060	4-胺基-5-氟-3-{5-[(5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	433.5
1061	4-胺基-3-[5-(1,4'-聯哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	461.6
1062	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(7-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506.0
1063	6-氯-3-(7-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基胺基)喹啉-2(1H)-酮	480.0
1064	6-氯-3-(7-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹啉-2(1H)-酮	466.0
1065	4-胺基-7-氟-3-[5-(4-甲基哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.4
1066	4-胺基-3-{6-[(2,6-二甲基哌畊-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	417.5
1067	4-胺基-3-(5-{(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	451.5
1068	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹啉-2(1H)-酮	466.0
1069	4-胺基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	451.5
1070	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	403.5
1071	4-胺基-6-[異丁基(甲基)胺基]-3-[6-(4-甲基哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	460.6
1072	4-胺基-6-[(環己基甲基(甲基)胺基]-3-[6-(4-甲基哌畊-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	500.7
1073	4,6-二胺基-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	320.4
1074	4-胺基-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(甲基胺基)喹啉-2(1H)-酮	334.4
1075	4-胺基-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(甲基胺基)喹啉-2(1H)-酮	334.4

1076	4,6-二胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	292.3
1077	4-胺基-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(異丁基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	376.5
1078	4-胺基-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-6-(異丁基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	376.5
1079	N-(3-{[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧基}苯基)乙醯胺	426.4
1080	4-胺基-3-[6-(3,4-二甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	389.5
1081	N-[3-({4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基}氧基)苯基]乙醯胺	524.6
1082	4-胺基-3-(6-{(2R,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	451.5
1083	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	505.8
1084	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	505.8
1085	4-[(4-胺基環己基)胺基]-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	505.8
1086	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	465.7
1087	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	477.7
1088	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	477.7
1089	6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	505.8
1090	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	517.8
1091	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-溴-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	517.8
1092	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-溴-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	483.4
1093	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	438.9
1094	4-胺基-6-[貳(環己基甲基)胺基]-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	512.7

1095	4-胺基-6-[貳(環己基甲基)胺基]-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	512.7
1096	4-胺基-5-(甲基胺基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	404.5
1097	4-胺基-6-[(環己基甲基)胺基]-3-(6,7-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	416.5
1098	4-胺基-6-[(環己基甲基)胺基]-3-(5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	416.5
1099	4-胺基-6,7-二氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	411.4
1100	4-胺基-5-氟-3-[6-(2-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	393.4
1101	4-胺基-7-氟-3-{6-[(4-異丙基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	449.5
1102	4-胺基-3-[6-(2,4-二甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
1103	2-(4-胺基-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺	449.5
1104	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	415.3
1105	4-胺基-7-氟-3-(5-{[(2R)-2-(吡咯啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	475.5
1106	4-胺基-3-{6-[4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	419.5
1107	4-胺基-3-[5-(甲基胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	306.3
1108	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	493.0
1109	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	429.3
1110	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	394.9
1111	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
1112	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
1113	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)氯-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	507.1

1114	6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)氯-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(1-甲基哌啶-2-基)甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	521.1
1115	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	547.1
1116	6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	521.1
1117	6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	507.1
1118	4-{[(2R)-2-胺基丁基]胺基}-6-氯-3-{5-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	509.1
1119	4-胺基-3-{6-[(3S)-3,4-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	389.5
1120	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-甲腈	400.5
1121	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-羧酸	419.5
1122	4-胺基-5-氟-3-{5-[(8aS)-六氫吡咯并[1,2-a]吡啡-2(1H)-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-6-甲腈	419.5
1123	4-胺基-3-{6-[(3S)-3,4-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
1124	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	533.1
1125	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	507.1
1126	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	493.0
1127	4-{[(2R)-2-胺基丁基]胺基}-6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	495.0
1128	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-{[(3S)-1-甲基吡咯啶-4-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	507.1
1129	6-氯-3-{6-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	521.1
1130	4-胺基-7-(甲基胺基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	404.5
1131	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(2-嗎啉-4-基-2-吡啶-3-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	502.0

1132	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[2-(二甲基胺基)-2-吡啶-3-基乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	460.0
1133	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	547.1
1134	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	521.1
1135	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	507.1
1136	4-{[(2R)-2-胺基丁基]胺基}-6-氯-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	509.1
1137	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	521.1
1138	6-氯-3-(6-{3-[(二甲基胺基)甲基]吡咯啶-1-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	535.1
1139	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(3S)-哌啶-3-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
1140	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
1141	N-(3-{[4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-5-基]氧基}苯基)乙醯胺	426.4
1142	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-{6-[3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	533.1
1143	6-氯-3-{6-[3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	507.1
1144	4-{[(2R)-2-胺基丁基]胺基}-6-氯-3-{6-[3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	495.0
1145	6-氯-3-{6-[3-(二甲基胺基)吡啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	521.1
1146	4-胺基-7-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-3-[6-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	475.6
1147	4-胺基-5-氟-3-[6-(1,4-氧氮雜庚環-4-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	422.4
1148	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-羧酸甲酯	433.5
1149	4-胺基-N-苄基-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-羧醯胺	508.6

1150	4-胺基-3-{6-[4-(2-嗎啉-4-基乙基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	474.6
1151	4-胺基-7-氟-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
1152	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
1153	4-胺基-3-{6-[(2-胺基乙基)(甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	349.4
1154	4-胺基-3-{6-[[(2-乙基-4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基](甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	428.5
1155	4-胺基-3-[6-(羥基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	307.3
1156	4-胺基-3-(6-{甲基[(2R)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	389.5
1157	4-胺基-3-{6-[(1H-咪唑-2-基甲基)(甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	386.4
1158	4-胺基-3-{6-[(2-呋喃基甲基)(甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	386.4
1159	4-胺基-3-{6-[甲基(哌啶-4-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.5
1160	4-胺基-3-{6-[甲基(哌啶-3-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.5
1161	4-胺基-3-(6-{甲基[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	363.4
1162	6-乙醯基-4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	417.5
1163	4-胺基-5-[2-(甲基胺基)苯氧基]-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	496.6
1164	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2S)哌啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	408.9
1165	4-胺基-3-[6-(1,4-氧氮雜庚環-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	376.4
1166	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
1167	6-氯-3-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(3[(R)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	415.3
1168	4-胺基-6-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮	478.5
1169	4-胺基-6-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-吡咯啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮	462.5

1170	4-胺基-7-(二甲基胺基)-6-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	436.5
1171	4-胺基-7-(4-甲基哌啡-1-基)-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	491.6
1172	4-胺基-7-[(4-甲氧基苄基)胺基]-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	528.6
1173	4-胺基-6-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	499.6
1174	4-胺基-7-[(2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基]-6-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	493.6
1175	4-胺基-3-[6-(4-環戊基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	447.5
1176	4-胺基-6-[1-(甲基胺基)乙基]-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	432.5
1177	4-胺基-5-氟-3-[6-(1,4-氧氮雜庚環-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	394.4
1178	4-胺基-3-{6-[甲基(吡啶-3-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	397.5
1179	4-胺基-3-{6-[({5-[(二甲基胺基)甲基]-2-呋喃基}甲基)(甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	443.5
1180	4-胺基-3-[6-(4-酮基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	374.4
1181	4-胺基-3-{6-[4-(4-甲基哌啡-1-基)哌啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	458.6
1182	4-胺基-3-[6-(4-{[(4-苄基嗎啉-2-基)甲基]胺基}哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	564.7
1183	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	427.3
1184	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-2-(二甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	453.4
1185	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	453.4
1186	4-[(4-胺基環己基)胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-2-(二甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	453.4
1187	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	413.3
1188	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	425.3
1189	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(3R)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	425.3

1190	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	453.4
1191	4-胺基-N-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基]-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-羧醯胺	527.6
1192	4-胺基-N-甲基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-羧醯胺	529.7
1193	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-N-(四氫呋喃-2-基甲基)-1,2-二氫喹啉-6-羧醯胺	502.6
1194	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3R)-吡咯啶-3-基胺基]喹啉-2(1H)-酮	380.8
1195	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[(2R)-哌啶-2-基甲基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	408.9
1196	4-胺基-3-{6-[(3R)-3,4-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.5
1197	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	435.3
1198	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	461.3
1199	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	461.3
1200	4-[(4-胺基環己基)胺基]-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	461.3
1201	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}喹啉-2(1H)-酮	421.3
1202	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹啉-2(1H)-酮	433.3
1203	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-吡咯啶-3-基胺基]喹啉-2(1H)-酮	433.3
1204	6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹啉-2(1H)-酮	461.3
1205	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	473.3
1206	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(6-氯-5-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	473.3
1207	4-胺基-6-氟-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.4
1208	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲基胺基)喹啉-2(1H)-酮	306.3

1209	4-胺基-3-{6-[(2S)-2,4-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
1210	4-胺基-5-氟-3-{6-[(2S)-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	393.4
1211	4-胺基-3-{6-[(2S)-4-異丙基-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	417.5
1212	4-胺基-5,7-二氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	411.4
1213	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-{[(2S)-哌啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	453.4
1214	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴-4-{[(2R)-哌啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	453.4
1215	4-胺基-3-{6-[甲基(1,3-噻唑-2-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	403.5
1216	4-胺基-3-{6-[(1-乙基哌啡-4-基)(甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	417.5
1217	4-胺基-3-[6-(4-嗎啉-4-基哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	445.5
1218	4-胺基-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-(甲基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	432.5
1219	4-胺基-3-{6-[甲基(吡啶-2-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	397.5
1220	4-胺基-3-{6-[(2S)-2,4-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	389.5
1221	4-胺基-3-{6-[(2S)-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	375.4
1222	N-[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基乙醯胺	348.4
1223	4-胺基-5-氟-3-{6-[(2S)-4-異丙基-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	435.5
1224	4-胺基-3-{6-[(3R)-3,4-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	389.5
1225	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(二甲基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	429.5
1226	4-胺基-3-{6-[(2S)-4-環丁基-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	429.5
1227	4-胺基-5-氟-3-[6-(甲基胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	324.3
1228	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(二甲基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	320.4

1229	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	363.4
1230	4-胺基-5-氟-3-(5-哌啡-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	379.4
1231	4-胺基-3-{5-[(2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	395.5
1232	4-胺基-5-氟-3-{5-[甲基(哌啶-3-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
1233	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	377.5
1234	4-胺基-5-氟-3-{5-[(2R)-4-异丙基-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	435.5
1235	4-胺基-3-{5-[(2S)-4-乙基-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
1236	4-胺基-3-(5-{[(1-乙基吡咯啶-2-基)甲基]胺基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
1237	4-胺基-3-(5-{[2-(二甲基胺基)-1-甲基乙基]胺基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	395.5
1238	4-胺基-3-{5-[[2-(二甲基胺基)-1-甲基乙基](甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	409.5
1239	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(1,2-二甲基会基)喹喏啉-2(1H)-酮	335.4
1240	4-胺基-5-氟-3-{6-[4-(2-甲氧基乙基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	437.5
1241	4-胺基-5-氟-3-{6-[甲基(1-甲基哌啡-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
1242	4-胺基-5-氟-3-(6-{[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]胺基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	450.5
1243	4-胺基-5-氟-3-(6-{甲基-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]胺基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	464.6
1244	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氢喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基乙醯胺	366.4
1245	4-胺基-6-氟-3-(5-{[(2R)-2-(哌啶-1-基甲基)吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	475.5
1246	4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(乙基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	320.4
1247	4-胺基-3-{5-[(2R)-2,4-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	407.5
1248	4-胺基-5-氟-3-{5-[(2R)-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	393.4

1249	4-胺基-3-{5-[(2R)-4-環丁基-2-甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	447.5
1250	4-胺基-5-(二甲基胺基)-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	446.6
1251	4-胺基-5-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	489.6
1252	4-胺基-5-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	503.7
1253	4-胺基-5-(乙基胺基)-3-[6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	446.6
1254	N-[2-(4-胺基-2-酮基(3-氫喹啉基))苯并咪唑-6-基]-2-(二甲基胺基)-N-甲基乙醯胺	391.4
1255	4-胺基-5-氟-3-[6-(9-異丙基-1-氧雜-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	491.6
1256	4-胺基-7-氟-3-[6-氟-5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	411.4
1257	4-胺基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	469.5
1258	4-胺基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	451.5
1259	4-胺基-5-甲基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	389.5
1260	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-(三氟甲基)喹喏啉-2(1H)-酮	443.4
1261	4-胺基-5-氟-3-[6-(2-異丙基-5-氧雜-2,8-二氮雜螺[3.5]壬-8-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	463.5
1262	4-胺基-6-氟-3-[5-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	421.5
1263	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-(4-甲基哌啡-1-基)乙醯胺	464.5
1264	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-嗎啉-4-基乙醯胺	451.5
1265	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基(3-氫喹啉基))苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-嗎啉-4-基乙醯胺	492.6
1266	4-胺基-5-氟-3-(6-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	309.3
1267	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-甲基喹喏啉-2(1H)-酮	403.5

1268	4-胺基-3-{6-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉啉-2(1H)-酮	389.5
1269	4-胺基-3-[6-(1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	393.4
1270	4-胺基-3-[6-(4-甲基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	407.5
1271	3-[6-(4-乙醯基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	421.4
1272	4-胺基-3-[6-(4-乙基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	421.5
1273	4-胺基-5-氟-3-[6-(4-異丙基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉啉-2(1H)-酮	435.5

實施例1274-1404

表4列舉之實施例1274至1404係使用前述方法例如方法1-24以及反應圖及其他實施例陳述之方法或對熟諳技藝人士而言顯然易知之修改方法使用市售材料合成。

表4. 實施例1274-1415之表

實施例	名稱	LC/MS m/z (MH+)
1274	4-胺基-5-氟-3-{6-[(4-甲基哌啡-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉啉-2(1H)-酮	407.4
1275	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-(1-甲基哌啶-4-基)乙醯胺	449.2
1276	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-N-甲基乙醯胺	479.3
1277	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-哌啶-1-基乙醯胺	449.2
1278	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-甲基-2-吡咯啶-1-基乙醯胺	435.2
1279	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-[(2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯啶-基]-N-甲基乙醯胺	479.2

1280	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-(1-甲基哌啶-4-基)甘胺醯胺	478.6
1281	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-{(2R,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-N-甲基乙醯胺	522.7
1282	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(4-甲基-1,4-二氮雜庚環-1-基)乙醯胺	478.6
1283	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-N-甲基乙醯胺	478.6
1284	4-胺基-5-氟-3-{6-[4-(甲基磺醯基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	457.3
1285	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]乙醯胺	492.2
1286	4-胺基-5-氟-3-(6-{[4-(甲基磺醯基)哌啡-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	471.1
1287	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(2-甲氧基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	382.2
1288	4-胺基-3-{6-[(4-環己基哌啡-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	475.2
1289	4-胺基-3-{6-[(3,5-二甲基哌啡-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	421.1
1290	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	437.2
1291	4-胺基-5-氟-3-[6-({[2-(2-酮基咪唑啶-1-基)乙基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	436.3
1292	4-胺基-5-氟-3-[6-({[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	432.3
1293	4-胺基-5-氟-3-{6-[(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	461.4
1294	4-胺基-3-[6-({[(3R)-1-苄基吡咯啶-3-基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	483.3
1295	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	421.5
1296	4-胺基-5-氟-3-(6-{[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	422.4
1297	4-胺基-5-氟-3-[6-({[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	418.4

1298	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(2-吡啶-4-基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	429.4
1299	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(2-吡啶-3-基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	429.3
1300	4-胺基-5-氟-3-(6-{[甲基(2-吡啶-2-基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	443.3
1301	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(吡啶-4-基甲基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	415.3
1302	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(吡啶-3-基甲基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	415.4
1303	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(吡啶-2-基甲基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	415.4
1304	4-胺基-3-[6-(苯胺基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	400.4
1305	4-胺基-5-氟-3-[6-(嗎啉-4-基甲基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	394.4
1306	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-(2-甲氧基乙基)-N~1~-甲基甘胺醯胺	439.4
1307	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(4-環己基哌啡-1-基)-N-甲基乙醯胺	532.5
1308	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(3,5-二甲基哌啡-1-基)-N-甲基乙醯胺	478.4
1309	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-(2-嗎啉-4-基乙基)甘胺醯胺	494.4
1310	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-[2-(2-酮基咪唑啶-1-基)乙基]甘胺醯胺	493.4
1311	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]-N~1~-甲基甘胺醯胺	489.4
1312	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)-N-乙醯胺	518.4
1313	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-[(3R)-1-苄基吡咯啶-3-基]-N~1~-甲基甘胺醯胺	540.4
1314	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-[4-(羥基甲基)哌啶-1-基]-N-甲基乙醯胺	479.4

1315	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-N~1~-甲基甘胺醯胺	475.4
1316	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-(2-吡啶-4-基乙基)甘胺醯胺	486.4
1317	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-(2-吡啶-3-基乙基)甘胺醯胺	486.4
1318	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~1~,N~2~-二甲基-N~2~-(2-吡啶-2-基乙基)甘胺醯胺	500.4
1319	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-(2-吡啶-4-基甲基)甘胺醯胺	472.4
1320	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-(2-吡啶-3-基甲基)甘胺醯胺	472.4
1321	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~1~-甲基-N~2~-(2-吡啶-2-基甲基)甘胺醯胺	472.4
1322	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-[(1-乙基吡咯啶-3-基)甲基]-N~1~-甲基甘胺醯胺	492.3
1323	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]甘胺醯胺	521.3
1324	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-1,3-噻唑-2-基甘胺醯胺	464.2
1325	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙基]甘胺醯胺	492.4
1326	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-(2-吡咯啶-1-基乙基)甘胺醯胺	478.3
1327	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-[2-(甲基胺基)乙基]甘胺醯胺	452.4
1328	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-(2-羥基乙基)-N~1~-甲基甘胺醯胺	425.3

1329	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-(2-吡啶-1-基乙基)甘胺醯胺	492.4
1330	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-(3-吡啶-1-基丙基)甘胺醯胺	506.4
1331	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-(3-吡咯啶-1-基丙基)甘胺醯胺	492.4
1332	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~-(3-甲氧基丙基)-N~1~-甲基甘胺醯胺	453.4
1333	N~1~-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-1-基-6-基]-N~2~,N~2~-二異丙基-N~1~-甲基甘胺醯胺	465.4
1334	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-2-(2-甲基氮丙啶-1-基)乙醯胺	421.3
1335	4-胺基-3-[6-({[(1-乙基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	435.4
1336	4-胺基-3-[6-({[3-(4-甲基哌啉-1-基)丙基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹啉-2(1H)-酮	464.4
1337	4-胺基-5-氟-3-{6-[(1,3-噻唑-2-基胺基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	407.3
1338	4-胺基-5-氟-3-[6-({[2-(1-甲基吡咯啶-3-基)乙基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	435.4
1339	4-胺基-5-氟-3-[6-{[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	421.4
1340	4-胺基-5-氟-3-[6-({甲基[2-(甲基胺基)乙基]胺基}甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	395.4
1341	4-胺基-5-氟-3-[6-{[(2-羥基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	368.3
1342	4-胺基-5-氟-3-[6-{[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	435.4
1343	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(3-哌啶-1-基丙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	449.4
1344	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	435.4
1345	4-胺基-5-氟-3-(6-{[(3-甲氧基丙基)胺基]甲基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	396.4
1346	N-[2({[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]甲基}胺基)乙基]乙醯胺	409.4

1347	4-胺基-3-{6-[(二異丙基胺基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	408.4
1348	4-胺基-3-{6-[(二甲基胺基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	352.3
1349	4-胺基-3-{6-[(4-乙基哌啡-1-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	421.1
1350	4-胺基-5-氟-3-{6-[甲基(哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	407.2
1351	4-胺基-5-氟-3-[6-[哌啡-1-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	493.2
1352	4-胺基-5-氟-3-[5-(4-哌啶-1-基吡咯啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	447.1
1353	4-胺基-5-氟-3-{5-[4-(三氟甲基)哌啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	446.1
1354	4-胺基-5-氟-3-{6-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	446.1
1355	4-胺基-7-氟-3-{6-[3-(三氟甲基)哌啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	446.1
1356	4-胺基-5-氟-3-[5-氟-6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	439.1
1357	4-胺基-3-[5-氟-6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	421.4
1358	4-胺基-3-[6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	414.1
1359	4-胺基-6-氟-3-[5-氟-6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	439.2
1360	4-胺基-3-[5,7-二氟-6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	457.1
1361	4-胺基-3-[5,7-二氟-6-(4-異丙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	439.1
1362	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-5-(2.2.2-三氟乙氧基)喹喏啉-2(1H)-酮	473.3
1363	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-(2.2.2-三氟乙氧基)喹喏啉-2(1H)-酮	473.3
1364	4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-(2.2.2-三氟乙氧基)喹喏啉-2(1H)-酮	473.3
1365	4-胺基-3-{5-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	412.3
1366	3-[6-(4-乙醯基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-胺基-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	435.3

1367	4-胺基-5-氟-3-{6-[(2-甲氧基乙基)(甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	382.3
1368	4-胺基-6-氟-3-[5-氟-6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	411.3
1369	4-胺基-3-{6-[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)-1,4-二氮雜庚環-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	478.3
1370	4-胺基-5-氟-3-{5-氟-6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	439.3
1371	4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	380.3
1372	4-胺基-3-{5-氟-6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	421.3
1373	4-胺基-5-氟-3-{6-[4-(2-呋喃甲醯基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	473.3
1374	4-胺基-5-氟-3-[5-(3-嗎啉-4-基丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	422.3
1375	4-胺基-3-{6-[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	464.3
1376	2-{4-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啡-1-基}-N,N-二甲基乙醯胺	464.3
1377	3-{5-[3-(4-乙醯基哌啡-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-胺基-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	463.3
1378	4-胺基-3-{5-[3-(4-乙基哌啡-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	449.4
1379	4-胺基-3-(6-{(2R,5R)-2-[(二乙基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	479.3
1380	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	425.1
1381	4-胺基-3-{6-[(2R,5R)-5-甲基-2-(吡咯啶-1-基甲基)嗎啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-1,7-萘啶-2(1H)-酮	460.2
1382	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮	425.1
1383	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-1,7-萘啶-2(1H)-酮	408.2
1384	4-胺基-5-氟-3-{6-[(2R,5R)-5-甲基-2-(吡咯啶-1-基甲基)嗎啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	477.2
1385	4-胺基-8-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	393.3
1386	4-胺基-5-氟-3-[6-(4-甲基-5-酮基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	421.1

1387	4-胺基-3-(5-{(2R,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1,7-萘啶-2(1H)-酮	452.1
1388	4-胺基-5-氟-3-{5-[3-(4-甲基哌啡-1-基)-3-酮基丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	449.2
1389	4-胺基-3-{5-[3-(4-乙基哌啡-1-基)-3-酮基丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	463.2
1390	{[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]氧基}乙酸乙酯	397.1
1391	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-氟-1,7-萘啶-2(1H)-酮	408.3
1392	4-胺基-3-(5-{(2S,5R)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-1,7-萘啶-2(1H)-酮	434.2
1393	4,5-二胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	390.2
1394	N-{4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-5-基}甲烷磺醯胺	468.1
1395	4-胺基-5-氟-3-{5-[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮	435.2
1396	4-胺基-5-氟-3-[5-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	408.1
1397	N-({(2R,5S)-4-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]-5-甲基嗎啉-2-基}甲基)-N-甲基乙醯胺	479.2
1398	4-胺基-5-氟-3-(5-{(2S,5S)-5-甲基-2-[(甲基胺基)甲基]嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	437.2
1399	4-胺基-3-(5-{(1E)-3-[苄基(甲基)胺基]丙-1-烯基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	454.2
1400	4-胺基-3-(5-{3-[苄基(甲基)胺基]丙基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	456.3
1401	4-胺基-5-氟-3-(5-{3-[甲基(哌啶-4-基)胺基]丙基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	449.2
1402	4-胺基-5-氟-3-(5-{3-[(1-異丙基哌啶-4-基)(甲基)胺基]丙基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	491.3
1403	4-胺基-3-(5-{3-[(1-乙基哌啶-4-基)(甲基)胺基]丙基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮	477.3
1404	4-胺基-5-氟-3-[5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	392.1
1405	4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基-4-氧化基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	409.2
1406	N-[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]-N,4-二甲基哌啡-1-羧醯胺	450.1

1407	4-胺基-3-(5-{2-[(二甲基胺基)甲基]嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	437.2
1408	4-胺基-5-乙氧基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉啉-2(1H)-酮	419.3
1409	4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]-6,7-二甲氧基喹啉啉-2(1H)-酮	467.3
1410	4-胺基-6,7-二甲氧基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉啉-2(1H)-酮	435.3
1411	4-胺基-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-7-(三氟甲基)喹啉啉-2(1H)-酮	443.3
1412	4-胺基-3-(5-{(2R,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉啉-2(1H)-酮	511.4
1413	4-胺基-3-[5-(4-乙基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6,7-二甲氧基喹啉啉-2(1H)-酮	463.3
1414	4-胺基-3-{6-[(1-乙基哌啶-4-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉啉-2(1H)-酮	420.5
1415	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1,7-萘啶-2(1H)-酮	387.4

實施例1416-1457

表5列舉之實施例1416至1457係使用前述方法例如方法1-24以及反應圖及其他實施例陳述之方法或對熟諳技藝人士而言顯然易知之修改方法使用市售材料合成。

表 5. 實施例 1416-1457 之表

實施例	名稱	LC/MS M/z (MH+)
1416	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-4-[(吡啶-2-基甲基)胺基]喹啉啉-2(1H)-酮	402.9
1417	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二甲氧基喹啉啉-2(1H)-酮	446.5
1418	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉啉-6-基]苯甲酮	487.6
1419	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-甲氧基苯基)喹啉啉-2(1H)-酮	492.6
1420	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-甲氧基苯基)喹啉啉-2(1H)-酮	492.6

1421	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	492.6
1422	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(異丁基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	475.6
1423	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲醯胺	505.6
1424	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	434.5
1425	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	530.7
1426	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-羧酸	430.5
1427	3-胺基-4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	587.7
1428	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮	527.6
1429	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-哌啶-3-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	524.6
1430	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基喹喏啉-2(1H)-酮	416.5
1431	6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	488.0
1432	4-{[(1S)-2-胺基-1-苄基乙基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	530.0
1433	4-[(1-苄基哌啶-4-基)胺基]-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	570.1
1434	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-羧酸	430.5
1435	4-{[4-(胺基甲基)苄基]胺基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	529.1
1436	4-[(1-苄基哌啶-4-基)胺基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮	583.1
1437	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-甲氧基-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	570.7
1438	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]喹喏啉-2(1H)-酮	380.8

1439	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-溴-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	466.3
1440	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-溴-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	466.3
1441	6-溴-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	440.3
1442	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6,7-二氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	423.4
1443	6,7-二氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮	397.4
1444	4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸	507.6
1445	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮	531.6
1446	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-(2-甲氧基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮	493.6
1447	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-(二甲基胺基)-6-氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮	448.5
1448	5-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-6-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮	434.5
1449	5-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-6-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-羥基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮	404.4
1450	5-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-羥基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮	404.4
1451	4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-1,7-萘啶-2(1H)-酮	405.4
1452	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-1,7-萘啶-2(1H)-酮	405.4
1453	4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-1,7-萘啶-2(1H)-酮	421.9
1454	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基胺基]-1,7-萘啶-2(1H)-酮	383.9
1455	4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-1,7-萘啶-2(1H)-酮	409.9
1456	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(哌啶-3-基甲基)胺基]-1,7-萘啶-2(1H)-酮	409.9
1457	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3S)-吡咯啶-3-基胺基]-1,7-萘啶-2(1H)-酮	381.8

檢定分析程序

絲胺酸/蘇胺酸激酶

各種蛋白質絲胺酸/蘇胺酸激酶之激酶活性係藉下述方式測定，經由提供ATP以及含絲胺酸或蘇胺酸胺基酸殘基之適當胜羧或蛋白質進行磷酸化，檢定分析磷酸部分移轉至絲胺酸或蘇胺酸殘基。含有GSK-3、RSK-2、PAR-1、NEK-1及CHK1等酶之激酶領域之重組蛋白質係使用桿病毒表現系統(英微充京(InVitrogen)公司)，而於Sf9昆蟲細胞表現，透過Glu抗體交互作用(用於Glu-抗原決定部位標籤構成體)純化，或藉金屬離子層析術(用於His_6 (SEQ ID NO: 1)標籤構成體)純化。Cdc2 (GST融合構成體)及週期素B使用桿病毒表現系統而於Sf9昆蟲細胞共同表現。重組株活性Cdk2/週期素A於市面上可得，可購自亞普史碟(Upstate)生技公司。用於檢定分析之經純化之Cdc2酶為市面上可得，可購自新英格蘭生物實驗室。用於各檢定分析，試驗化合物於DMSO接受一系列稀釋，然後混合適當激酶反應緩衝液加5-10 nM $^{33}P\gamma$ 標記ATP。激酶蛋白質及適當生物素化胜肽酶基質經添加至其中，而獲得終容積150微升。反應於室溫培養3-4小時，然後藉由移至含100微升中止反應緩衝液之經過鏈絲菌抗生物素塗覆之白色微力價孔板(熱實驗系統公司)而中止反應。中止反應緩衝液由50 mM未加標記之ATP以及30 mM EDTA組成。培養1小時後，鏈絲菌抗生物素孔板使用PBS洗滌，每孔加入200微升微閃爍(Microscint) 20閃爍流體。孔板經密封使用頂計數器(TopCount)計算數目。

各化合物用於50%抑制濃度(IC_{50})係使用XL Fit資料分析軟體採用非線性迴歸分析計算。

反應緩衝液含有30 mM Tris-HCl_2 pH 7.5、10mM $MgCl_2$、2 mM DTT、4 mM EDTA、25 mM β-甘油磷酸酯、5 mM $MnCl_2$、0.01% BSA/PBS、0.5μM胜肽酶基質及1μM未加標記之ATP。GSK-3酶之使用濃度為27 m，CHK1為5 nM，Cdc2為1 nM，Cdk2為5 nM以及Rsk2為0.044單位/毫升。用於GSK-3檢定分析，使用生物素CREB胜肽(生物素-SGSGKRREILSRRP(pS)YR-NH_2 (SEQ ID NO: 4))。用於CHK1檢定分析，使用生物素Cdc25c胜肽(生物素-[AHX] SGSGSGLYRSPSMPENLNRPR [$CONH_2$] (SEQ ID NO: 5))。用於Cdc2及CHK2檢定分析，使用生物素-組織腺H1胜肽([(lc生物素) GGGGPKTPKKAKKL [$CONH_2$] (SEQ ID NO: 6)]。於Rsk2檢定分析，使用生物素-p70胜肽，15 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 5 mM EDTA, 2.7 μM PKC抑制劑胜肽及使用2.7μM PKA抑制劑胜肽。

酪胺酸激酶

多種蛋白質酪胺酸激酶之激酶活性之測量方式係經由提供ATP及含酪胺酸胺基酸殘基之適當胜肽或蛋白質供磷酸化，以及檢定分析磷酸部分移轉至酪胺酸殘基而測定。對應FLT-1 (VEGFR1)、VEGFR2、VEGFR3、Tie-2、PDGFRα、PDGFRβ及FGFR1受體之胞質領域之重組蛋白質係於Sf9昆蟲細胞使用桿病毒表現系統(英微充京)表現，重組蛋白質可透過Glu抗體交互作用(用於Glu-抗原決定部位標籤

構成體)純化，或藉金屬離子層析術(用於His_6 (SEQ ID NO: 1)標籤構成體)純化。用於各檢定分析，試驗化合物係於DMSO進行一系列稀釋，然後混合適當激酶反應緩衝液加ATP。激酶蛋白質及適當生物素化胜肽酶基質添加至其中獲得終容積50-100微升，反應於室溫培養1-3小時，然後藉加入25-50微升45 mM EDTA，mM海沛斯(Hepes) pH 7.5中止反應。中止後之反應混合物(75微升)移至經過鏈絲菌抗生物素塗覆之微力價孔板(百齡佳曼罕(Boehringer Mannheim)公司)及培養1小時。磷酸化胜肽產物係以DELFIA時間分割螢光系統(瓦拉克(Wallac)或PE生物科學公司)，使用銪標記之抗磷酸酪胺酸抗體PT66測定，但該系統修改為DELFIA檢定分析緩衝液補充1 mM氯化鎂供抗體稀釋之用。時間分割螢光係於瓦拉克1232 DELFIA螢光計或PE維克特(Victor) II多重信號讀取器讀取。使用XL Fit資料分析軟體，採用非線性迴歸分析，求出各化合物之50%抑制濃度(IC_{50})。

FLT-1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR3、Tie-2及FGFR1激酶係於下述緩衝液檢定分析，該緩衝液包含50 mM Hepes pH 7.0、2 mM $MgCl_2$、10 mM $MnCl_2$、1 mM NaF、1 mM DTT、1毫克/毫升BSA、2μM ATP及0.20-0.50μM對應生物素化胜肽酶基質。FLT-1、VEGFR2、VEGFR3、Tie-2及FGFR1激酶個別添加濃度為0.1微克/毫升，0.05微克/毫升，或0.1微克/毫升。用於PDGFR激酶檢定分析，使用120微克/毫升酶與前述相同緩衝條件，但變更ATP及胜肽酶基質濃度成為1.4μM ATP及0.25μM生物素-GGLFDDPSYVNVQNL-NH_2

(SEQ ID NO: 2)胜肽酶基質。前述各種化合物就FLT-1、VEGFR2、VEGFR3及FGFR1而言顯示IC_{50}值小於10μM。

重組活性酪胺酸激酶Fyn及Lck為市面上可得且可購自亞普史碟生技公司。用於各檢定分析，試驗化合物係於DMSO進行一系列稀釋，然後混合適當激酶反應緩衝液加10 nM $^{33}P\gamma$標記ATP。添加激酶蛋白質及適當生物素化胜肽酶基質而獲得終容積150微升。反應於室溫培養3-4小時，然後藉由移轉至含100微升中止反應緩衝液之經過鏈絲菌抗生物素塗覆之白色微力價孔板(熱實驗系統公司)而中止反應，中止反應緩衝液之組成為100 mM EDTA及50μM未加標記之ATP。培養1小時後，磷酸化胜肽產物係以DELFIA時間分割螢光系統(瓦拉克或PE生物科學公司)，使用銪標記之抗磷酸酪胺酸抗體PT66測定，但該系統修改為DELFIA檢定分析緩衝液補充1 mM氯化鎂供抗體稀釋之用。時間分割螢光係於瓦拉克1232 DELFIA螢光計或PE維克特II多重信號讀取器讀取。使用XL Fit資料分析軟體，採用非線性迴歸分析，求出各化合物之50%抑制濃度(IC_{50})。

Fyn、Lck及c-ABL用之激酶反應緩衝液含有50 mM Tris-HCl pH 7.5、15 mM $MgCl_2$、30 mM $MnCl_2$、2 mM DTT、2 mM EDTA、25 mM β甘油磷酸酯、0.01% BSA/PBS、0.5μM適當胜肽酶基質(生物素化Src胜肽酶基質：生物素-GGGGKVEKIGEGTYGVVYK-NH_2 (SEQ ID NO: 3)供Fyn及Lck之用)，1μM未加標記之ATP及1 nM激酶。

c-Kit及FLT-3之激酶活性之測量方式，係經由提供ATP

以及含有酪胺酸胺基酸殘基可供磷酸化之胜肽或蛋白質，檢定分析磷酸部分移轉至酪胺酸殘基而測定。對應c-Kit及FLT-3受體之胞質領域的重組蛋白質係由市面上購得(寶魁那斯(Proquinase)公司)。供試驗用，範例化合物例如4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮於DMSO稀釋，然後混合後述激酶反應緩衝液加ATP。添加激酶蛋白質(c-Kit或FLT-3)及生物素化胜肽酶基質(生物素-GGLFDDPSYVNVQNL-NH_2 (SEQ ID NO: 2))，獲得終容積100微升。反應於室溫培養2小時，然後藉加入50微升45 mM EDTA，50 mM HEPES, pH 7.5中止反應。中止反應混合物(75微升)移至經鏈絲菌抗生物素塗覆之微力價孔板(百齡佳曼罕公司)且培養1小時。磷酸化胜肽產物係以DELPHIA時間分割螢光系統(瓦拉克或PE生物科學公司)，使用銪標記之抗磷酸酪胺酸抗體PT66測定，但該系統修改為DELFIA檢定分析緩衝液補充1 mM氯化鎂供抗體稀釋之用。時間分割螢光係於瓦拉克1232 DELFIA螢光計或PE維克特II多重信號讀取器讀取。使用XL Fit資料分析軟體，採用非線性迴歸分析，求出各化合物之50%抑制濃度(IC_{50})。

FLT-3及c-Kit激酶係於下述緩衝液檢定分析，緩衝液包含50 mM Hepes pH 7.5、1 mM NaF、2 mM $MgCl_2$、10 mM 及1毫克/毫升BSA、8μM ATP及1μM對應生物素化胜肽酶基質(生物素-GGLFDDPSYVNVQNL-NH_2 (SEQ ID NO: 2))。FLT-3及c-Kit激酶濃度係於2 nM檢定分析。

實施例製造之化合物個別使用前述程序合成及檢定分析。大部分範例化合物對VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、CHK1、Cdc2、GSK-3、NEK-2、Cdk2、Cdk4、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1ε、Raf、Fyn、Lck、Rsk2、PAR-1、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、FLT-3、PDGFRα及PDGFRβ顯示IC_{50}值小於10μM。此外，多種範例化合物具有IC_{50}值於nM範圍，且對VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、FGFR3、c-Kit、c-ABL、FLT-3、CHK1、Cdc2、GSK-3、NEK-2、Cdk2、MEK1、NEK-2、CHK2、Fyn、Lck、Rsk2、PAR-1、PDGFRα及PDGFRβ顯示強力活性，具有IC_{50}值小於1μM。其它實施例對VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、FGFR1、FGFR3、c-Kit、c-ABL、p60src、FLT-3、CHK1、Cdc2、GSK-3、NEK-2、Cdk2、Cdk4、MEK1、NEK-2、CHK2、CK1ε、Raf、Fyn、Lck、Rsk2、PAR-1、PDGFRα及PDGFRβ也具有此種活性，或將顯示具有此種活性。範例化合物對VEGFR2也具有抑制活性。若干具體實施例中，本發明提供一種化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽、該化合物之對映異構物或非對映異構物、該互變異構物之對映異構物或非對映異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽之對映異構物或非對映異構物、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽之對映異構物或非對映異構物、或該化合物、對映異構物、互變異構物或鹽之混合物，其中該化合物係選自實施例51-90、實施例93-100、實施例102、

實施例104、實施例105、及實施例339-1457之標題化合物組成的組群。此等具體實施例係針對特定化合物、鹽、對映異構物、及標題化合物之混合物但非限於用來製造此等化合物之程序，例如實施例51-90、100、102、104及105所述程序。若干此等具體實施例中，本發明提供一種化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、或該互變異構物之醫藥上可接受之鹽，其中該化合物係選自由實施例51-90、實施例102、實施例104、實施例105、及實施例339-1457組成的組群。若干具體實施例中，該化合物係選自表3、表4及表5列舉之化合物。若干具體實施例中，該化合物係選自表3列舉之化合物。其它具體實施例中，該化合物係選自表4列舉之化合物。其它具體實施例中，該化合物係選自表5列舉之化合物。本發明進一步提供此等化合物之用途，此等化合物用於製造藥物或醫藥調配物供抑制此處所述絲胺酸/蘇胺酸或酪胺酸激酶之激酶活性；此等化合物用於製造藥物或醫藥調配物供治療用此處所述絲胺酸/蘇胺酸或酪胺酸激酶中之任一種激酶媒介之生物病症之用途。本發明進一步提供使用此等化合物抑制此處所述絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶中之任一種激酶之方法；以及使用此等化合物治療由此處所述絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶中之任一種激酶媒介之生物病症之方法。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制FLT-1(VEGFR1)之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB

化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制VEGFR2(KDR(人)，Flk-1(鼠))之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制VEGFR3(FLT-4)之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制FGFR1之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制NEK-2之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制PDGFRα及PDGFRβ之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制FGFR3之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具

體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制FLT-3之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制FLT-3或Stat5磷酸化之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制c-ABL之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制p60src之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制FGFR3之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制ErB2之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體

實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制Cdk2之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制Cdk 4之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制MEK1之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制NEK-2之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制CHK2之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制CK1 ε 之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具

體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

一具體實施例中，本發明提供一種抑制Raf之方法。該方法包括投予有效量之結構式I或IB化合物之任一具體實施例之化合物或其醫藥上可接受之鹽給有需要的個體例如人類。

如前文說明，範例化合物於一或多種重要檢定分析具有活性或將顯示具有活性。因此理由故，範例化合物個別為較佳或成群成組為較佳。一種、兩種、或多種本發明化合物可組合用於醫藥調配物、藥物以及用於個體之治療方法。此外，範例化合物之各個R^1-R^{10}基個別為較佳或作為組群之一成員為較佳。

涉及血管新生及腫瘤細胞增生之生長因子酪胺酸激酶受體之小分子抑制劑

激酶之抑制

4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮為一種口服具有生物利用性之苯并咪唑-喹喏啉酮，其具有受體酪胺酸激酶(驅策內皮細胞及腫瘤細胞增生)之強力抑制作用。4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮對9種酪胺酸激酶FGFR1、FGFR3、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、PDGFRβ、c-Kit、p60src及FLT-3之抑制效果係使用前文說明之檢定分析程序測定。發現酪胺酸激酶之IC_{50}小於30 nM。化合物對fyn、^{56}plck、c-ABL、CHK1、CHK2、PAR-1、MEK及

RSK2也顯示IC_{50}小於1μM。4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮於此等濃度(IC_{50}大於2μM)並未顯著抑制EGFR族群激酶或胰島素受體激酶。4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮對於MV4-11細胞(一種腫瘤細胞系)之FLT-3磷酸化之抑制功效說明如後。

於細胞系之抗增生效果

4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮(實施例166)之抗增生活性係於27種不同癌細胞系及一次細胞系評比，於27細胞系中的26細胞系顯示EC_{50}值小於10μM。範例化合物之抗增生活性之試驗方式係經由添加MTS四唑鎓化合物(得自普羅米加(Promega)公司，威斯康辛州馬迪森)，該化合物由具有代謝活性的細胞生物還原成為可溶性有色福贊產物，使用分光光度計測量該產物於490奈米之吸光比而記錄範例化合物之抗增生活性。為了測定範例化合物於各細胞系之EC_{50}值，適當數目細胞經過測定可獲得最佳信號(參考表6)，適當數目細胞接種於96孔孔板之100微升生長培養基。經過一系列稀釋之範例化合物於DMSO備用溶液典型係於起始濃度20μM添加至孔板的100微升生長培養基，於37℃及5%二氧化碳培養72小時。對各細胞系，DMSO中濃度為0.5%或以下(參考表6)。用來測定範例化合物之EC_{50}值之細胞系列舉於表6，除非另行註明否則該細胞系為人類來源細胞系。對於HMVEC及TF-1細胞系，測定VEGF及SCF(幹細胞因子)媒介增生之

抑制作用作為EC_{50}。經72小時培養後，40微升MTS溶液添加至孔內，3-5小時後測定於490奈米之OD。EC_{50}值係使用非線性迴歸分析計算。範例化合物具有抗增生效果，對全部接受試驗之細胞系具有EC_{50}小於10μM，但U87MG細胞系除外，其對範例化合物之EC_{50}求出約為10μM。

表6. 採用於測定範例化合物之抗增生活性之細胞系及條件

細胞系	來源*	細胞/96孔板之每孔	DMSO終濃度(%)	MTS培養	培養基
4T1	小鼠乳房	500	0.5	4-5H	DMEM + 10%FBS + Pen/Strep +丙酮酸鈉+ 2 mM L-Glut
ARH-77	血液	10,000	0.5	4H	RPMI-1640 + 10%熱去活化FBS + 2 mM L-Glut
DU145	攝護腺	500	0.5	3-4H	EMEM + 10%FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
HCT-116	結腸	500	0.5	5H	麥考氏(McCoy) 5A含2 mM L-Glut + 10%FBS + Pen/Strep
HMVECd	內皮	2,000	0.5	4H	EG3HM-2-MV(拜惠克(Biowhittaker)) #cc-3202)
K-562	血液	5,000	0.2	3H	RPMI-1640 + 10%FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
KM12L4A	結腸	500	0.5	5H	EMEM + 10%FBS + 2 mM L-Glut + 2x維生素+ NEAA +丙酮酸鈉+Pen/Strep
KU812	血液	10,000	0.2	6H	RPMI-1640 + 10%FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
MOLT4	血液	5,000	0.5	4H	RPMI-1640 + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
MV4-11	血液	10,000	0.2	6H	IMDM + 10%FBS + 5奈克/毫升 GM-CSF + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
NCI-H209	肺	10,000	0.5	5H	IMDM + 10% FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
HCI-H526	肺	10,000	0.5	5H	RPMI-1640 + 10%FBS + 2 mM L-Glut + Pen/Strep
PC-3P	攝護腺	500	0.5	5H	EMEM + 10%FBS + vit 2% 100x + L-L-Glut 200 mM 1% + NaPy 100mM 1% + NEAA 100x 1%
RS4;11	血液	10,000	0.5	6H	RPMI-1640 + 10%FBS + 10 mM HEPES + 1mM丙酮酸鈉+ Pen/Strep
SK-OV-3	睪丸	2,500	0.5	4H	麥考氏5A含10% FBS +2 mM L-Glut + Pen/Strep

TF-1	血液	10,000	0.5	6H	RPMI-1640 + 10%FBS + 0.044 mM BME + 2 mM L-Glut + Pen/Strep + 5 奈克/毫升GM-CSF
U-87MG	腦	500	0.5	5H	EMEM + 10%FBS + NEAA +丙酮酸鈉+鷹氏(Earle's) BSS
HL60	血液	12,500	0.5	5H	RPMI-1640 + 10% FBS +2 mM L-Glut + Pen/Strep
M-NSF-60	血液	5,000	0.5	4-5H	RPMI-1640 + 10%FBS + 0.044 mM BME + 2 mM L-Glut + Pen/Strep + 67.1奈克/毫升GM-CSF
GH3	大鼠腦垂腺	10,000	0.5	4H	漢斯(Ham's) F10 + 2mM L-Glut + 15%馬血清(HS) + 2.5%胎牛血清(FBS)
HP75	腦垂腺	5,000	0.5	4H	DMEM 15%馬血清，2.5%胎牛血清，1微克/毫升胰島素，Pen/Strep
HMEC	乳房上皮	2,000	0.5	4H	MEGM(拜惠克*CC-3051)
PrEC	攝護腺上皮	2,000	0.5	4H	PrEGM(刊伯斯(Cambrex) #CC3166)
MDA-MB435	乳房	500	0.5	4H	DMEM/F12 (1:1) 10% FBS
SW620	結腸	500	0.5	4H	李伯維茲氏(Leibovitz's) L-15培養基含2 mM L-Glut 10%胎牛血清
HT29	結腸	5,000	0.5	4H	麥考氏5A + 105 FBS

*除非另行註明否則來源係得自人類。

用於內皮細胞及一小組腫瘤細胞系觀察得顯著抗增生效果。已經識別數種人癌細胞系，該種癌細胞系對4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮之抗增生效果，比其它接受試驗之細胞系更敏感至少10倍。化合物可於HMVEC(人微血管內皮細胞)抑制VEGF媒介之增生，具有IC_{50} 25 nM；化合物可以劑量相依性方式抑制KM12L4a(人結腸癌細胞系)，EC_{50}為9 nM。SCF(幹細胞因子)媒介之TF-1細胞增生受到4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮之抑制，指示c-Kit RTK活性受到修改。化合物於FLT-3突變株細胞及野生型細胞顯示抗增生活性：對MV4-11

(FLT-3 ITD突變株)之EC_{50}為10 nM，以及對RS4 (FLT-3野生型)之EC_{50}為13 nM。腫瘤細胞增生減少係於活體內藉Ki67以免疫組織化學染色記錄於文獻。如此4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮並非一般性之「非特異性」胞毒劑，反而對多種癌細胞系有強力活性。

於以細胞為主之檢定分析對磷酸化之抑制

小鼠於使用4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮處理後，由該小鼠收集之血漿及腫瘤進行研究，俾評估可能之藥效學終點。於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮處理後於KM12L4a腫瘤進行目標調整分析，指出VEGFR1、VEGFR2、PDGFRβ及FGFR1之磷酸化係以時間相依性方式以及劑量相依性方式受到抑制。例如HMVEC細胞顯示VEGF媒介VEGFR2磷酸化之抑制，具有IC_{50}約為0.1μM。此外，內皮細胞使用4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮處理，可抑制由VEGF媒介之MAPK及Akt磷酸化。

此外，ERK (MAPK)活化(受體酪胺酸激酶之下游目標)之時間相依性以及劑量相依性抑制作用可於KM12L4A細胞。(KM12L4A細胞於細胞表面表現PDGFRβ及VEGFR 1/2)觀察得，具有IC_{50}係於0.1至0.5μM之範圍。4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咁-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮對受體磷酸化以及ERK活化之抑制效果，於處理後可維

持24小時時間。於MV4-11細胞，ERK1/2之磷酸化受到範例化合物以劑量相依性方式抑制，IC_{50}為0.01至0.1μM。

當MV4-11細胞接受處理1小時時，FLT-3及Stat5磷酸化分別於0.1μM及0.5μM 4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮之濃度受到抑制。範例化合物之劑量-反應研究顯示MV4-11細胞之Stat5磷酸化於0.1μM完全受到抑制。使用範例化合物於MV4-11細胞之脈衝洗除實驗，顯示Stat5磷酸化完整抑制經歷至少4小時時間，於24小時及44小時仍然有部分抑制。RS4細胞之FLT-3之磷酸化於0.1μM、1μM及3μM範例化合物濃度受到抑制。

於HCT116人結腸癌模式，於活體試驗觀察得顯著活性。於HCT116腫瘤，4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮可以劑量相依性及時間相依性方式抑制ERK (MAPK)之磷酸化，於腫瘤組織學分析觀察得顯著變化。

此等於臨床前期研究模式之PK/PD評估，指出4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮對目標受體及下游發訊分子以及ERK (MAPK)顯示劑量相依性及時間相依性抑制效果。該研究也輔助識別潛在生物標記，來證實於臨床試驗觀察得4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮之生物活性。

活體試驗腫瘤研究模式

於活體內每日經口服投予4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌

咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮，結果於寬廣多種人及鼠腫瘤研究模式觀察得顯著抗腫瘤活性。已經確立之攝護腺癌、結腸癌、卵巢癌以及血液學衍生而得之癌細胞之腫瘤異種移植片全部皆以劑量相依性方式，證實對治療有反應，ED_{50}係於4-65毫克/千克/日之範圍。活體試驗活性係於腫瘤細胞生長抑制之疾病及腫瘤穩定退行之範圍。舉例言之，化合物可於nu/nu小鼠，於皮下移植KM12L4a人結腸癌異種移植片誘生退行以及生長抑制。第1圖顯示於各種不同4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮劑量之腫瘤容積相對時間之變化。投藥係始於腫瘤異種移植片大小到達125立方毫米時。結果顯示使用4劑大於或等於30毫克/千克後，腫瘤生長顯著受到抑制，以及於60及100毫克/千克觀察得腫瘤退行。於患有更大的KM12L4a結腸腫瘤移植片動物之90-100%也觀察得類似結果。治療係始於腫瘤大小到達500及1000立方毫米。組織濃度研究顯示給藥後24小時，4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮於腫瘤內保有的程度比血漿濃度高65-300倍。此外，目標修改研究顯示抑制作用可維持超過24小時。

實施例166也顯示於SCID-NOD小鼠之皮下MV4-11(FLT-3 ITD突變株)腫瘤研究模式，具有ED_{50}為4毫克/千克/日(治療始於腫瘤容積為300立方毫米；參考第11圖)。30毫克/千克/日劑量可抑制更大的MV4-11腫瘤生長(用於500立方毫米大於86%；用於開始時腫瘤容積1000立方毫米大於

80%)，結果導致腫瘤之若干完整退行(參考第12圖)。給藥停止後，發現退行穩定。用於復發腫瘤，第二週期投予30毫克/千克/日範例化合物，再度造成腫瘤部分而退行，指示對化合物未產生後天抗藥性。

4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮於腫瘤轉移研究也證實有效，腫瘤轉移研究中，4T1鼠乳癌細胞皮下植入BALB/c小鼠。治療始於腫瘤到達150立方毫米，小鼠口服投予每日劑量經17日。研究終點係於細胞植入後30日，研究原發性腫瘤生長抑制效果相對於媒劑，以及大體肝轉移之巨觀細胞數目。實施例166於全部劑量高於10毫克/千克/日，可抑制原發性腫瘤高達82%，以及抑制肝臟轉移超過75%。

抗血管新生效果

4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮係於數種試管內血管新生檢定分析進行分析，該等檢定分析包括於纖維蛋白凝膠之內皮細胞遷移以及管路生成(參考第9A及9B圖)、以及活體外大鼠主動脈環檢定分析(參考第10圖)。顯示個別檢定分析終點相對於對照組具有劑量相依性抑制效果。

4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮於活體內基體凝膠(matrigel)研究模式可誘生血管新生之劑量相依性抑制。補充有bFGF之基體凝膠於皮下注入小鼠體內。化合物經口投予小鼠經8日時間。取出基體凝膠柱塞，定量其中之血色素濃度。如第2圖所

示，觀察得新生血管之顯著抑制，具有ED_{50}為3毫克/千克/日。此外，於8日研究中，動物對全部劑量之耐受性皆良好。

用法用量效果

進行用法用量研究來評估腫瘤半生期延長以及生物活性延長對抗腫瘤功效之關係。使用若干間歇給藥以及週期性給藥計畫觀察得顯著活性。例如於間歇給藥計畫，4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮投予被植入皮下PC3人攝護腺腫瘤異種移植片之SCID小鼠。治療始於腫瘤大小達到150立方毫米。給藥係以每日、每2日、每3日及每4日口服100毫克/千克進行。全部處理組皆觀察得顯著且類似之腫瘤抑制效果，如第3圖所示。

於週期性給藥實驗，4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮投予被植入KM12L4a人結腸癌異種移植片之nu/nu小鼠。處理始於腫瘤大小達到500立方毫米。於第1-5日、18-22日及26-30日投予100或150毫克/千克劑量。與媒劑組作比較，觀察得腫瘤退行為50%或以上。於更高劑量，腫瘤持續退行，然後穩定約10日時間。另一項給藥研究中，檢驗範例化合物用於SCID-NOD小鼠之人類MV4-11 (FLT-3 ITD突變株)皮下腫瘤模式之功效。另一種給藥計畫，(每隔一日或7日有/7日無)30毫克/千克4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌咔-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮也同等有效(參考第13圖)。

組合治療結果

使用標準細胞毒劑亦即伊利堤肯(irinotecan)及5-FU於KM12L4a結腸腫瘤研究模式進行組合治療研究。觀察得活性顯著增強，最佳效果出現於低劑量非活性劑量之4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮，如第5圖所示。化合物於50毫克/千克組合伊利堤肯進行週期性給藥計畫，獲得絕佳效果，如第6圖所示，3例完全退行，以及7例部分退行。使用崔茲美伯(trastuzumab)組合4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮於erbB2過度表現之卵巢癌研究模式亦即SKOV3ip1(參考第7圖)也觀察得協同效果，效果大於加成效果。此外，當4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合ZD1839(艾瑞莎(Iressa))時，於A431類表皮腫瘤研究模式也觀察得腫瘤反應及退行比任何單一藥劑的治療顯著改良(參考第8圖)。資料提示4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮具有作為實體癌瘤及血液癌瘤有寬廣應用性及功效之治療潛力。

代謝及藥力學研究

對4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮進行代謝及藥力學研究。化合物於人肝微粒體內穩定。化合物並未顯示對五種常見cDNA衍生CYP同功酶(1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)之顯著抑制潛力，個別之IC_{50}值大於25μM。此外，化合物顯示之半生期足夠

採用每日投藥一次。如此該化合物顯示有利之代謝性質及藥力學性質。

下列各化合物係使用此處所述程序合成及檢定分析：

3-{5-[2-(乙基苯胺基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-羥基-2(1H)-喹啉酮；3-[5-(4-胺基苯氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-羥基-2(1H)-喹啉酮；3-{6-[[2-(二甲基胺基)乙基](甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-羥基-2(1H)-喹啉酮；4-羥基-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；3-[5-(3-胺基-1-吡咯啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；N,N-二甲基-2-(2-酮基-1,2-二氫-3-喹啉基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；3-{5-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹啉酮；3-{5-[3-(二甲基胺基)-1-吡咯啶基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫-4-喹啉甲腈；4-胺基-3-{5-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹啉酮；4-胺基-3-[6-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；4-胺基-3-[6-(3-胺基-1-吡咯啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫-3-喹啉基)-1H-苯并咪唑-5-甲腈；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫-3-喹啉基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)-1-吡咯啶基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹啉酮；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫-3-喹啉基)-1H-苯并咪唑-6-羧醯亞胺醯胺；4-胺基-3-[5-(4-嗎啉基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；4-胺基

-3-[5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-[5-(二甲基胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-[5-(1-哌啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-[5-(2-噻吩基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-{5-[3-(1-吡咯啶基)丙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-{5-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-[5-(3,5-二甲基-1-哌啡基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-[5-(2,6-二甲基-4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-[5-(4-甲基-1-哌啡基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[羥基(氧化物基)胺基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-甲基-1-哌啡基)-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基-3-哌啶基)氧基]-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-6-氯-3-{5-[4-嗎啉基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-6-氯-3-{5-[3-(二甲基胺基)-1-吡咯啶基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-6-[羥基(氧化物基)胺基]-3-{5-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-5-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]-3-{5-[2-(4-嗎啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-吡啶基甲氧基)-2(1H)-喹喏啉酮；4-胺基-6-氟-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-

喹啉酮；4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)-1-吡咯啶基]-1H-苯并咪唑-2-基}-6-氟-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(四氫-2-呋喃基甲基)胺基]-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(甲基胺基)-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(乙基胺基)-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[2-(1-甲基-2-吡咯啶基)乙基]胺基}-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(4-哌啶基甲基)胺基]-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(4-氟苯胺基)-2(1H)-喹啉酮；4-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(1H-苯并咪唑-6-基胺基)-2(1H)-喹啉酮；4-苯胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(甲氧基胺基)-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1H-咪唑-5-基甲基胺基)-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-4-基)-4-(4-嗎啉基胺基)-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-肼基-2(1H)-喹啉酮；4-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮；4-(1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮；4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[6-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；4-[(2-羥基乙基)胺基]-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；4-(甲氧基胺基)-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(3-哌啶基胺基)-2(1H)-喹啉酮；3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-

基]-4-[(3-哌啶基甲基)胺基]-2(1H)-喹啉酮；4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(四氫-2-呋喃基甲基)胺基]-2(1H)-喹啉酮；4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]- 2(1H)-喹啉酮；3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(3-吡咯啶基胺基)-2(1H)-喹啉酮；4-[(2-胺基-4-甲基戊基)胺基]-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；4-[(2-胺基-3-甲基丁基)胺基]-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；3-[5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(3-哌啶基胺基)-2(1H)-喹啉酮；4-[(2-胺基環己基)胺基]-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；4-[(2-胺基環己基)胺基]-3-[5-(4-嗎啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-羥基苯并[g]喹啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮；4-胺基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}喹啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮；

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]喹喏啉-2(1H)-酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-甲基喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[6-哌啡-1-基-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[6-(吡啶-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(6-甲基-5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(1-甲基吡咯啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(1-甲基吡咯啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(4-甲基-1,4-二氮雜庚環-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-6-氯-3-{5-[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；{4-[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啡-1-基}乙酸乙酯；4-胺基-3-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；3-[6-(4-乙醯基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-胺基喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[6-(1,4'-聯吡啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-

基]喹喏啉-2(1H)-酮；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸；4-胺基-5-(甲氧基)-3-[6-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{6-[4-(1-甲基乙基)哌啡-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；{4-[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌啡-1-基}乙酸；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(4-乙基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-{(2S,5S)-2-[(二甲基胺基)甲基]-5-甲基嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-6-氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5,6-二氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5,6-二氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(吡啶-2-基甲基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-2-基甲基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-嗎啉-4-基-1H-

苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-4-基甲基)氧基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲基哌啡-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5,6-二氯-3-(5-嗎啉-4-基-1-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(2-嗎啉-4-基乙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(3-吡咯啶-1-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-6-氟-3-{5-[(3-嗎啉-4-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(6-氟-5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(四氫呋喃-2-基甲基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-6-氟-3-(6-氟-5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[6-氟-5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[4,6-二氟-5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-

基}-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5-氯-3-{5-[3-(二甲基胺基)哌啶-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-6-氯-3-{5-[3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基嗎啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(6-硫嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(6-環己基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{6-[3-(二甲基胺基)吡咯啶基-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[6-(4-吡啶-2-基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；4-胺基-3-(5-{[4-(1-甲基乙基)哌啡-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-硝基喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(1,4'-聯哌啡-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(4-甲基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基

-3-[5-(1-氧化物基硫嗎啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；3-{5-[(4-乙醯基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-胺基喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-{[(3R)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-{[(3S)-3-(二甲基胺基)吡咯啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-{[4-(二甲基胺基)哌啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸甲酯；4-胺基-3-[5-(1,3'-聯吡咯啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(吡啶-3-基氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5,6-貳(甲氧基)-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N-[2-(二甲基胺基)乙基]-N-甲基-N-(1-甲基吡咯啶-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；4-胺基-3-{5-[(5-甲基-2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(4-環己基哌啡-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-{5-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-{[2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]胺基}哌啶-1-羧酸乙酯；4-胺基-3-[5-({(5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯啶-3-基}胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基

-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-[5-(哌啶-3-基胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-5-氟-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)胺基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹喏啉-2(1H)-酮；4-{[2-(4-胺基-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]胺基}哌啶-1-羧酸乙酯；4-胺基-5-氟-3-[5-(哌啶-3-基胺基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；N,N-二甲基-2-(2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧醯胺；4-胺基-3-(5-噻吩-2-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；2-(4-胺基-3-(5-溴-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；2-(4-胺基-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-3-基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-磺醯胺；4-胺基-6-碘-3-[5-(4-甲基哌吡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-胺基-3-(5-{2-[(二甲基胺基)甲基]嗎啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-碘喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑

-2-基)-7-氯喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-甲腈；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-貳(甲氧基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯喹喏啉-2(1H)-酮；1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]-哌啶-4-羧醯胺；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-羥基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-硝基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-嗎啉

-4-基喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6,7-二氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-硝基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮；1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]哌啶-3-羧醯胺；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹喏啉-2(1H)-酮；6-(3-乙醯基苯基)-4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-嗎啉-4-基喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(環丙基胺基)-6-氟喹喏啉-2(1H)-酮；N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯基}乙醯胺；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(4-甲基哌啡-1-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-2-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-哌啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯

-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]-哌啶-4-羧酸乙酯；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1-苯并噻吩-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1-苯并噻吩-2-基)-6-氟-7-吡咯啶-1-基喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；1-[4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-7-基]-哌啶-3-羧酸乙酯；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-乙基苯基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2,4-二氯苯基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二甲基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-羥基-3-(1H-咪唑[4,5-f]喹喏啉-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-羥基-3-(1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)喹喏啉

-2(1H)-酮；4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸；4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸；4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲醯胺；N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺；3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸；4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯甲酸；N-{3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-6-基]苯基乙醯胺；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-甲腈；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮；4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-酮基-1,2-二氫喹啉-7-基]苯甲醯胺；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑

-2-基)-6-氟-7-(二甲基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基胺基)-6-碘喹喏啉-2(1H)-酮；3-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸；4-[4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-酮基-7-哌啶-1-基-1,2-二氫喹喏啉-6-基]苯甲酸；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)-6-[4-(甲基磺醯基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-8-甲基喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹喏啉-2(1H)-酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯

-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-4-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3R)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基甲基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基甲基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(4-胺基環己基)胺基]-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-{[(2S)-2-胺基-3-甲基丁基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-({[4-(胺基甲基)苯基]甲基}胺基)-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-{[(1R)-1-(胺基甲基)丙基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-{[(1S)-2-胺基-1-(苯基甲基)乙基]胺基}-6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-{[3-(4-甲基哌啡-1-基)丙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-{[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-嗎啉-4-基丙

基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-4-{[(2-甲基-1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]胺基}-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；4-{[(1R,2R)-2-胺基環己基]胺基}-6-氯-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[4-(胺基環己基)胺基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-({[4-(胺基甲基)苯基]甲基}胺基)-6-氯-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-4-{[2-(甲基胺基)乙基]胺基}-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[3-(4-甲基哌呾-1-基)丙基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪

唑-2-基]-4-{[(2-吡咯啶-1-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(吡咯啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(哌啶-4-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-2-基乙基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮；7-氯-3-(5-嗎啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基胺基)喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(哌啶-2-基甲基)胺基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(2S)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-{[(2R)-吡咯啶-2-基甲基]胺基}喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-4-({[(2S)-1-乙基吡咯啶-2-基]甲基}胺基)-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；6-氯-4-({[(2R)-1-乙基吡咯啶-2-基]甲基}胺基)-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮；4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹喏啉-2(1H)-酮；以及6-(3-胺基苯基)-4-[(3S)-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基胺基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹喏啉-2(1H)-酮。若干具體實施例中，本發明提供一種抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶之方法，該酪胺酸激酶係選自Fyn、Lck、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、

FLT-3或Tie-2；一種治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶媒介之生物病症之方法，Fyn、Lck、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FLT-3或Tie-2；以及用於製造藥物之用途，該藥物係用於抑制或治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶媒介之生物病症，該酪胺酸激酶係選自Fyn、Lck、c-Kit、c-ABL、p60src、FGFR3、VEGFR3、PDGFRα、PDGFRβ、FLT-3或Tie-2。此等具體實施例中，該化合物係選自前文列舉之化合物之一、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽、該化合物之對映異構物或非對映異構物、該互變異構物之對映異構物或非對映異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽之對映異構物或非對映異構物、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽之對映異構物或非對映異構物、或該化合物、對映異構物、互變異構物或鹽之混合物。若干此等具體實施例中，本發明提供該化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、或該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物。此外，本發明提供利用此等化合物抑制此處所述任一種絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法，以及利用此等化合物治療由任一種絲胺酸/蘇胺酸激酶媒介之生物病症之方法。

須瞭解本發明非僅囿限於此處陳述之供舉例說明目的用之具體實施例，反而涵蓋全部落入如下申請專利範圍之範圍內之全部此等形式。

【圖式簡單說明】

第1圖為於nu/nu小鼠，於KM12L4a結腸腫瘤研究模式，於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第2圖為於活體內基體凝膠血管新生研究模式，於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，血管新生抑制之線圖。

第3圖為於SCID小鼠，於PC3人攝護腺腫瘤研究模式，於間歇投予4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下之腫瘤生長抑制之線圖。

第4圖為於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第5圖為於nu/nu小鼠，於KM12L4a結腸腫瘤研究模式，於10毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合伊利堤肯投藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第6圖為於nu/nu小鼠，於KM12L4a結腸腫瘤研究模式，於50毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合伊利堤肯投藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第7圖為於erB2過度表現卵巢腫瘤研究模式亦即SKOV3ip1，於50毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌呾-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合崔茲美伯投

藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第8圖為於A431類表皮腫瘤研究模式，於50毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮組合ZD1839投藥存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第9A及9B圖為線圖，顯示於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，VEGF媒介之HUVEC遷移以及VEGF媒介之管子形成之抑制作用。

第10圖為線圖，顯示於4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，得自大鼠主動脈環之內皮細胞出芽之抑制作用。

第11圖為於SCID-NOD小鼠，於MV4-11 (FLT-3 ITD突變株)腫瘤研究模式，於10、30及70毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下，腫瘤生長抑制之線圖。

第12圖為於SCID-NOD小鼠，始於不同腫瘤尺寸(300、500、1000立方毫米)於MV4-11 (FLT-3 ITD突變株)腫瘤研究模式，於30毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在下之腫瘤生長抑制之線圖。

第13圖為於SCID-NOD小鼠，於MV4-11 (FLT-3 ITD突變株)腫瘤研究模式，於30毫克/千克/日4-胺基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌啡-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹喏啉-2(1H)-酮存在

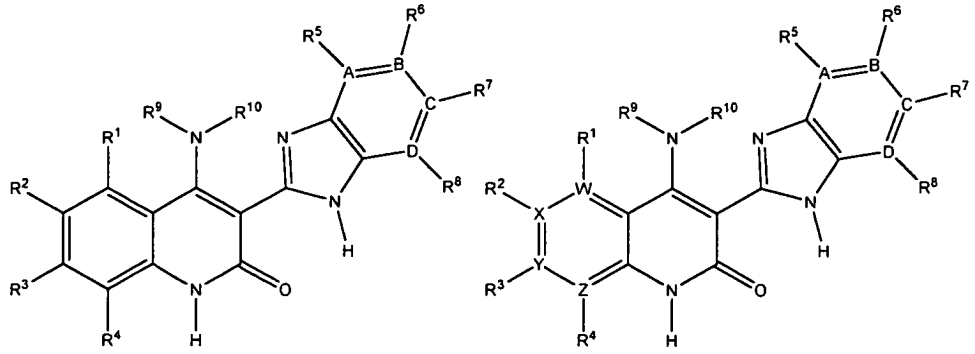
下，每日投藥每隔一日投藥一次或7日投藥/7日未投藥之腫瘤生長抑制之線圖。

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

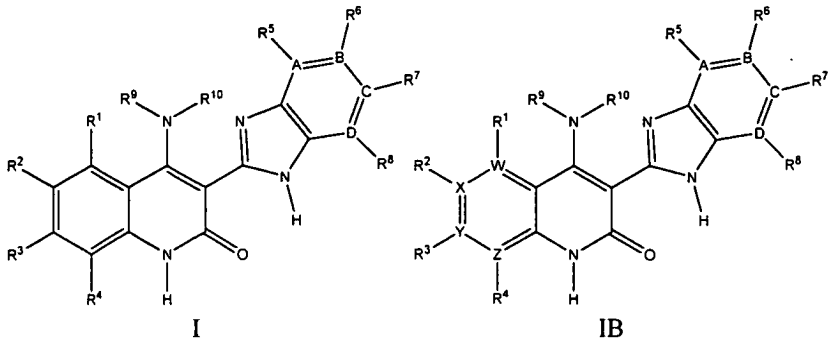
提供抑制多種酶以及治療多種疾病之方法，包括對一個體投予結構式I或IB化合物、其醫藥上可接受之鹽、其互變異構物或該互變異構物之醫藥上可接受之鹽。具有結構式I及IB之化合物具有下示結構式以及此處所述之變化。此等化合物可用於製備藥物供用於抑制多種酶，以及用於治療經由該等酶所媒介之疾病。



I IB

陸、英文發明摘要：

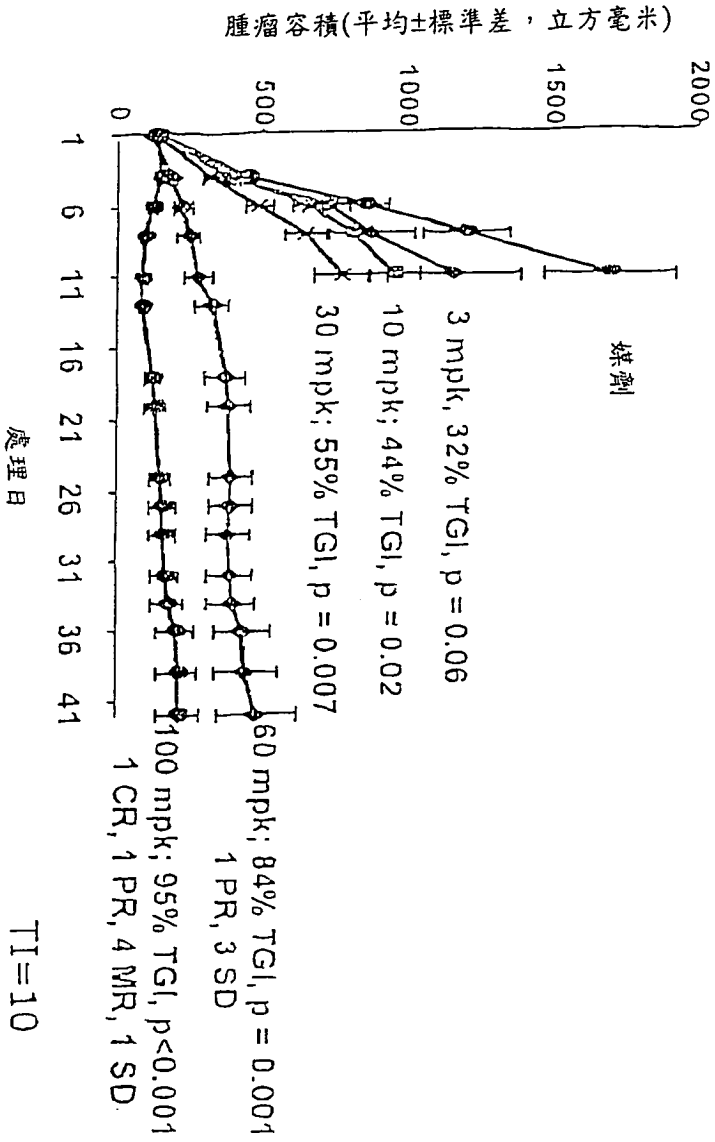
Methods of inhibiting various enzymes and treating various conditions are provided that include administering to a subject a compound of Structure I or IB, a pharmaceutically acceptable salt thereof, a tautomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the tautomer. Compounds having the Structure I and IB have the following structures and have the variables described herein. Such compounds may be used to prepare medicaments for use in inhibiting various enzymes and for use in treating conditions mediated by such enzymes.



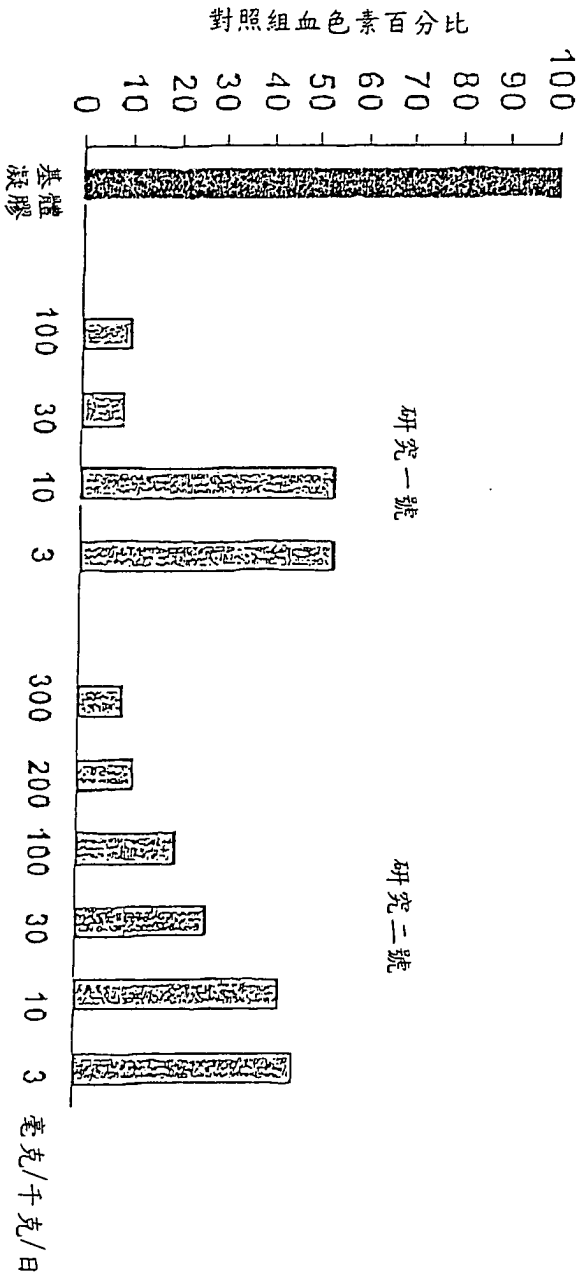
I IB

公告本

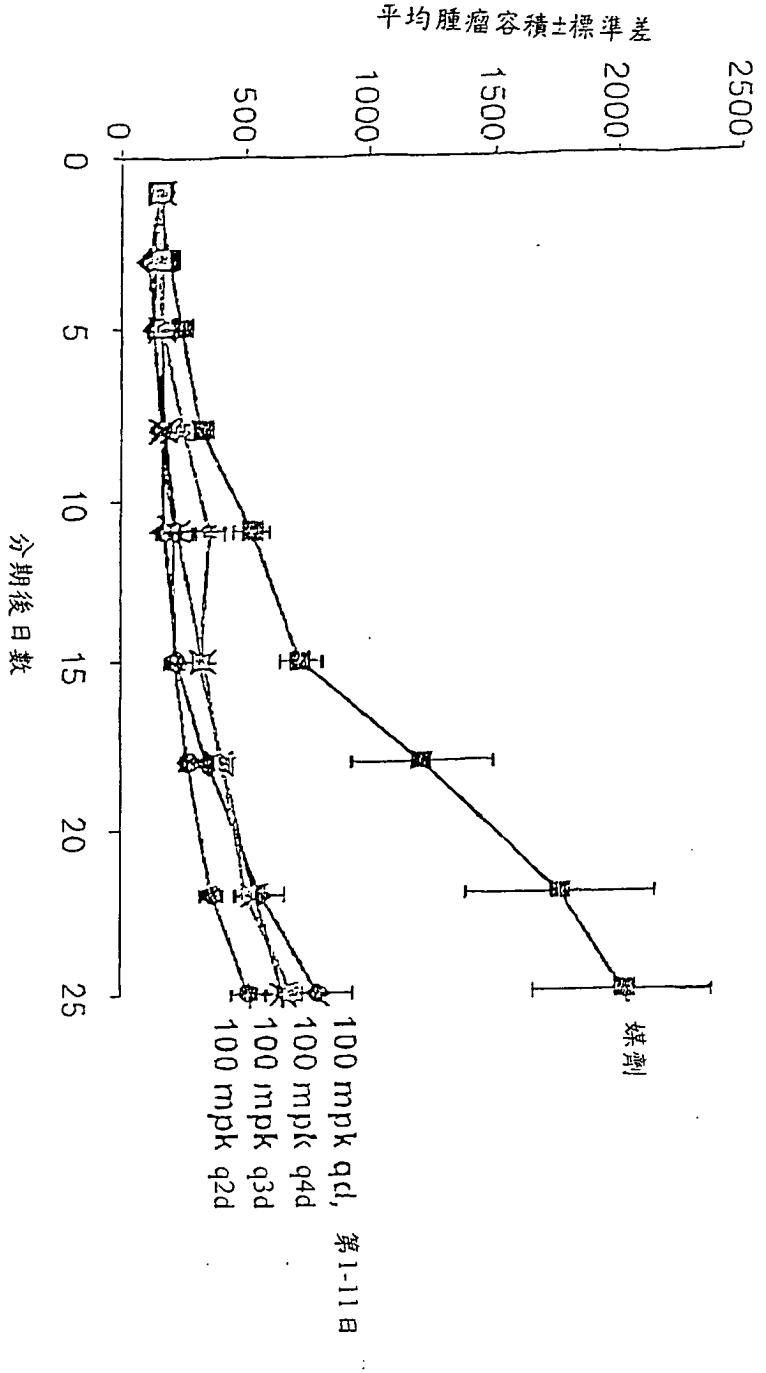
第 1 圖


腫瘤容積(平均±標準差，立方毫米)
2000
1500
1000
500
0
1 6 11 16 21 26 31 36 41
處理日
媒劑
3 mpk, 32% TGI, p = 0.06
10 mpk; 44% TGI, p = 0.02
30 mpk; 55% TGI, p = 0.007
60 mpk; 84% TGI, p = 0.001
1 PR, 3 SD
100 mpk; 95% TGI, p<0.001
1 CR, 1 PR, 4 MR, 1 SD
TI=10

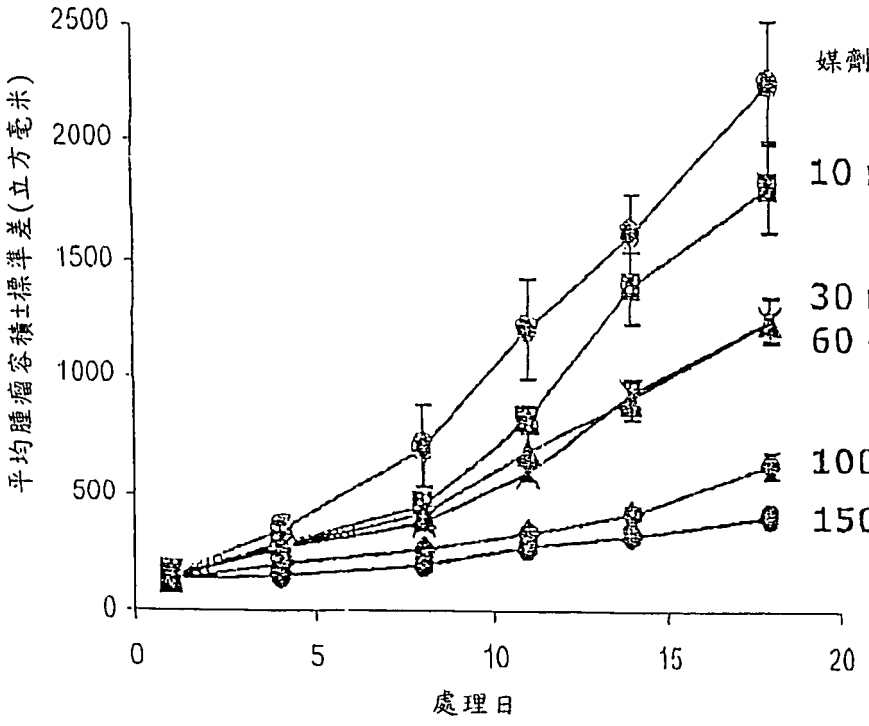
第 2 圖


對照組血色素百分比
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
基體凝膠
研究一號
研究二號
100
30
10
3
300
200
100
30
10
3
毫克/千克/日

第 3 圖

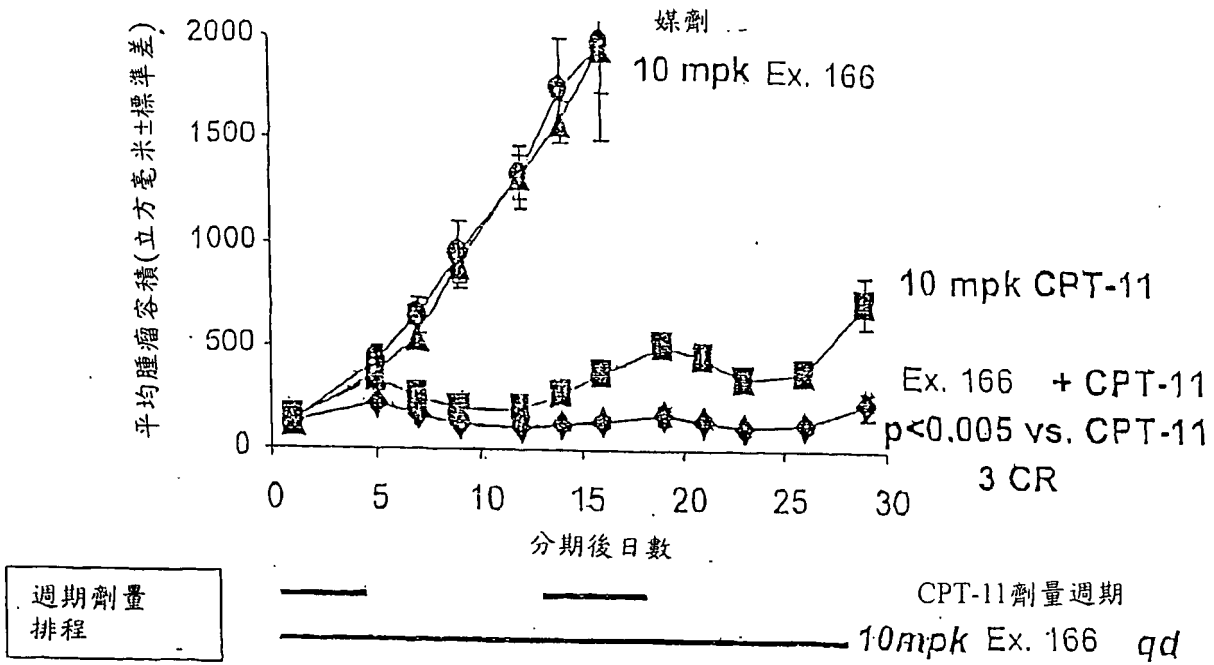

平均腫瘤容積±標準差
2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
分期後日數
媒劑
100 mpk qd, 第1-11日
100 mpk q4d
100 mpk q3d
100 mpk q2d

第 4 圖

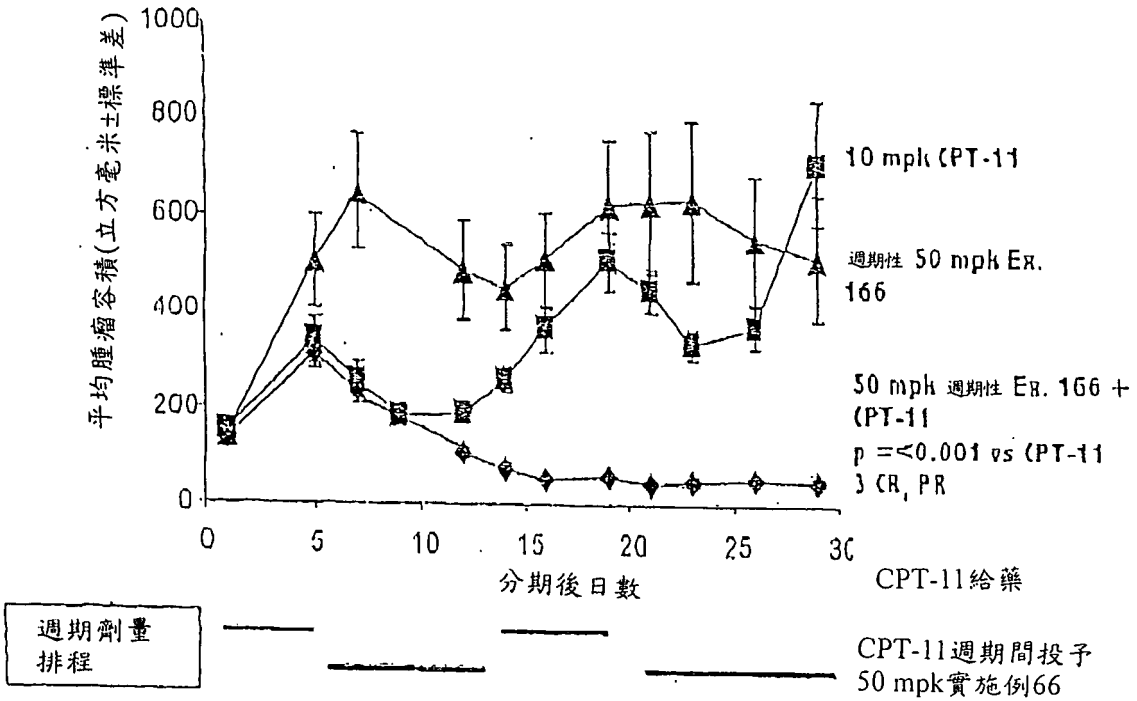

2500
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
平均腫瘤容積±標準差(立方毫米)
處理日
媒劑
10 mpk, 20% TGI, p > 0.05
30 mpk, 45% TGI, p = 0.002
60 mpk, 45% TGI, p = 0.002
100 mpk, 72% TGI, p < 0.001
150 mpk, 82% TGI, p < 0.001

TI=5

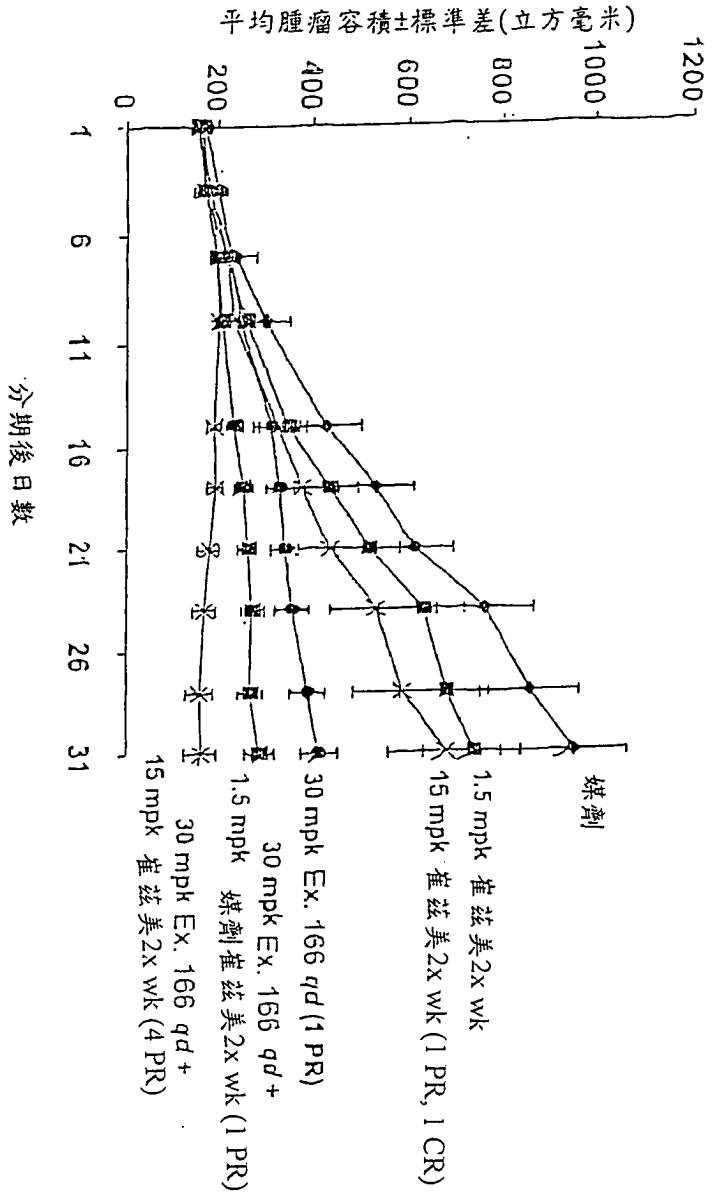
第 5 圖


平均腫瘤容積(立方毫米±標準差)
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
分期後日數
媒劑
10 mpk Ex. 166
10 mpk CPT-11
Ex. 166 + CPT-11
p<0.005 vs. CPT-11
3 CR
週期劑量
排程
CPT-11劑量週期
10mpk Ex. 166 qd

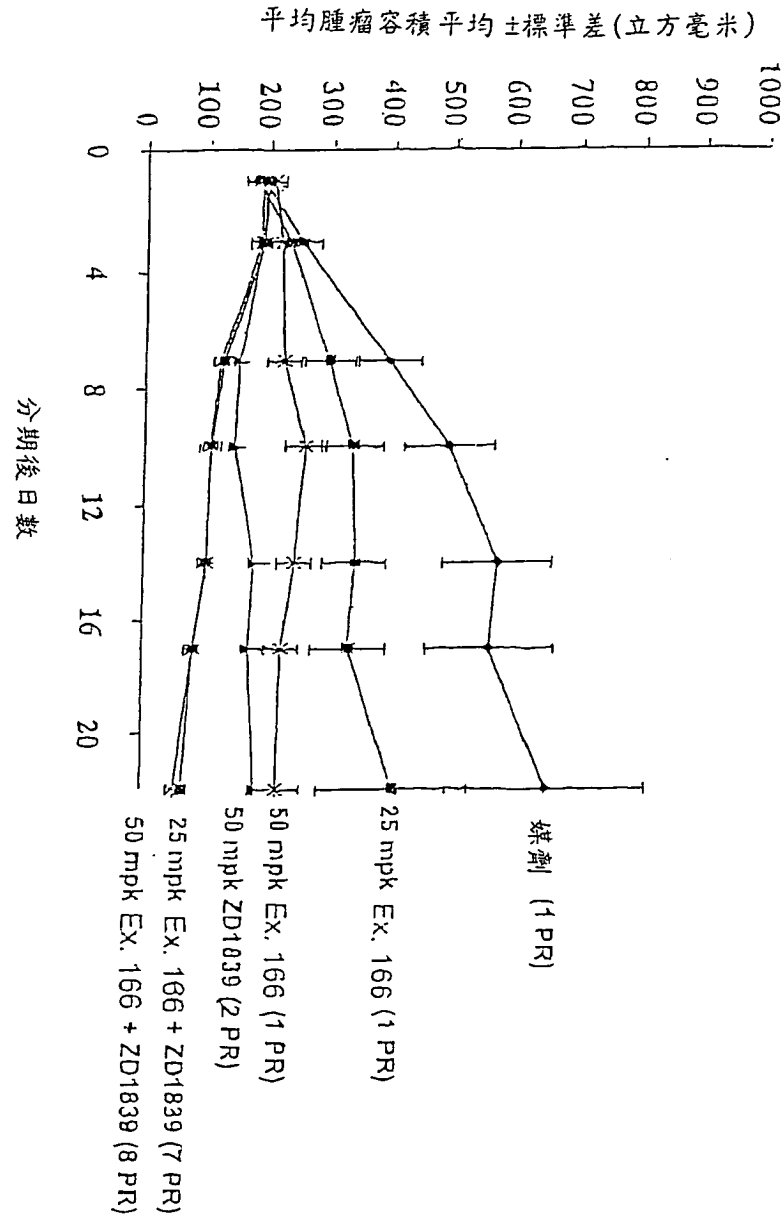
第 6 圖


平均腫瘤容積(立方毫米±標準差)
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
分期後日數
10 mpk (PT-11
週期性 50 mpk Ex. 166
50 mpk 週期性 Ex. 166 +
(PT-11
p =<0.001 vs (PT-11
3 CR, PR
CPT-11給藥
週期劑量排程
CPT-11週期間投予
50 mpk實施例66

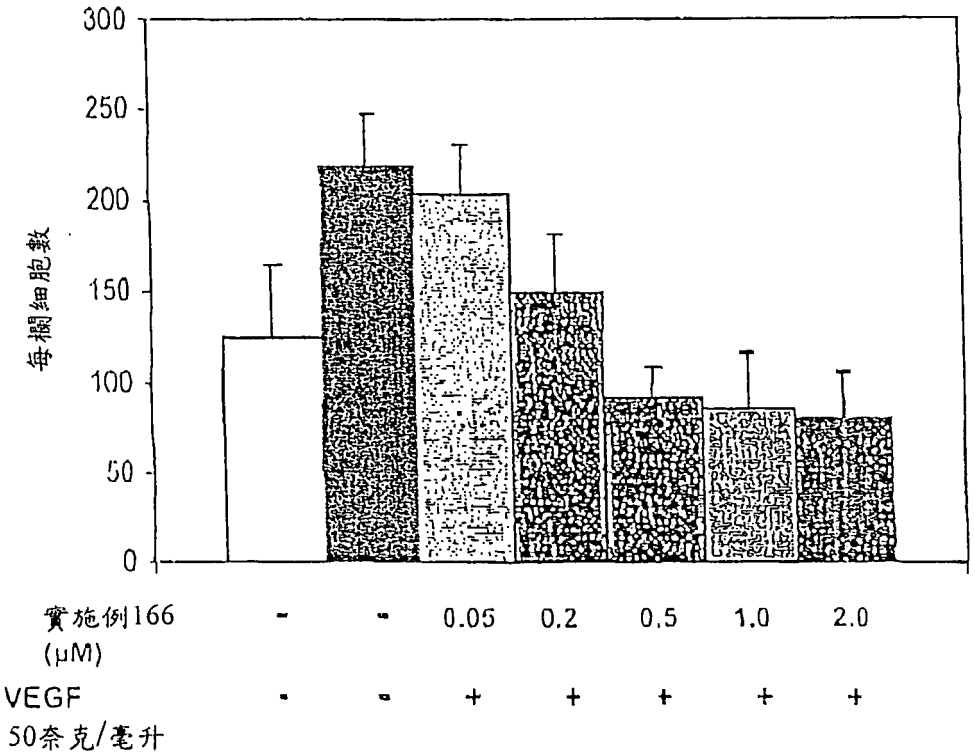
第 7 圖

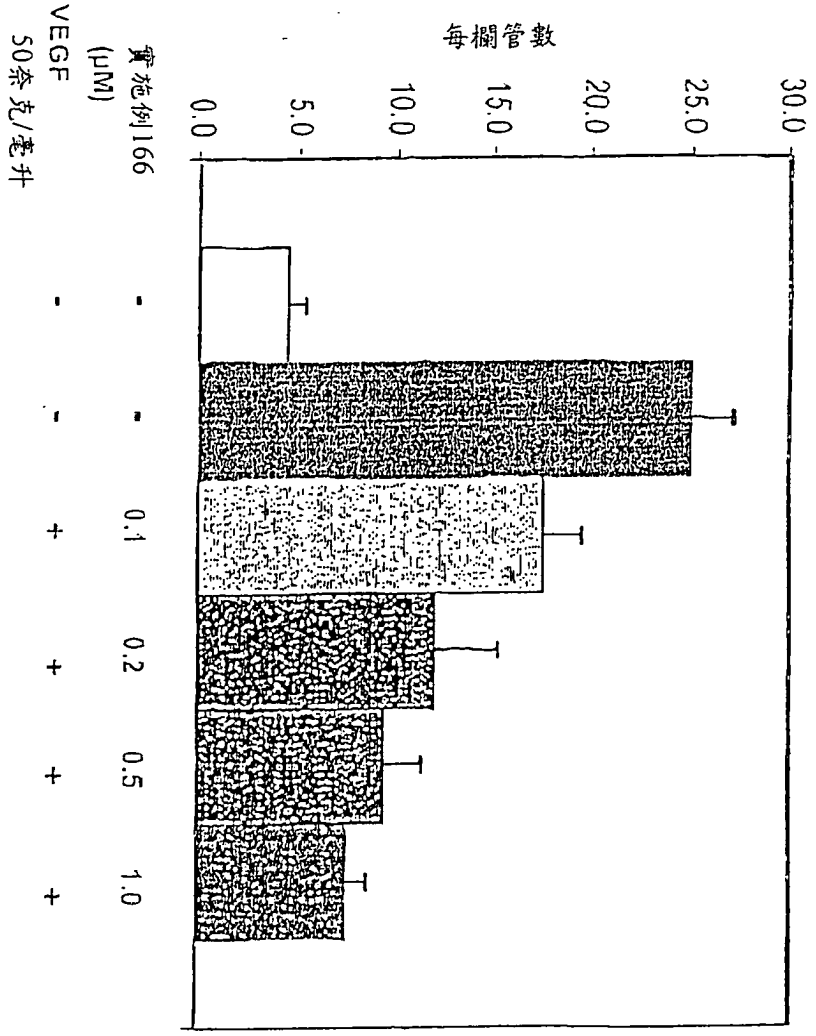

平均腫瘤容積±標準差(立方毫米)
1200
1000
800
600
400
200
0
1
6
11
16
21
26
31
分期後日數
媒劑
1.5 mpk 崔茲美2x wk
15 mpk 崔茲美2x wk (1 PR, 1 CR)
30 mpk Ex. 166 qd (1 PR)
30 mpk Ex. 166 qd +
1.5 mpk 媒劑崔茲美2x wk (1 PR)
30 mpk Ex. 166 qd +
15 mpk 崔茲美2x wk (4 PR)

第 8 圖

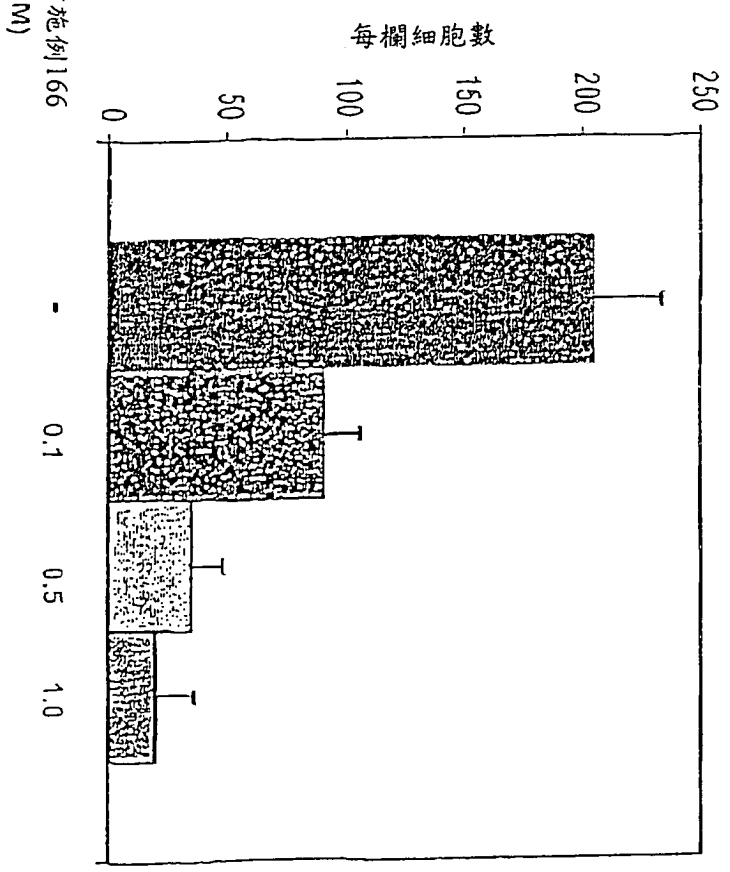

平均腫瘤容積平均±標準差(立方毫米)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
分期後日數
媒劑 (1 PR)
25 mpk Ex. 166 (1 PR)
50 mpk Ex. 166 (1 PR)
50 mpk ZD1839 (2 PR)
25 mpk Ex. 166 + ZD1839 (7 PR)
50 mpk Ex. 166 + ZD1839 (8 PR)

第 9A 圖


300
250
200
150
100
50
0
每欄細胞數
實施例166 - - 0.05 0.2 0.5 1.0 2.0
(μM)
VEGF - - + + + + +
50奈克/毫升

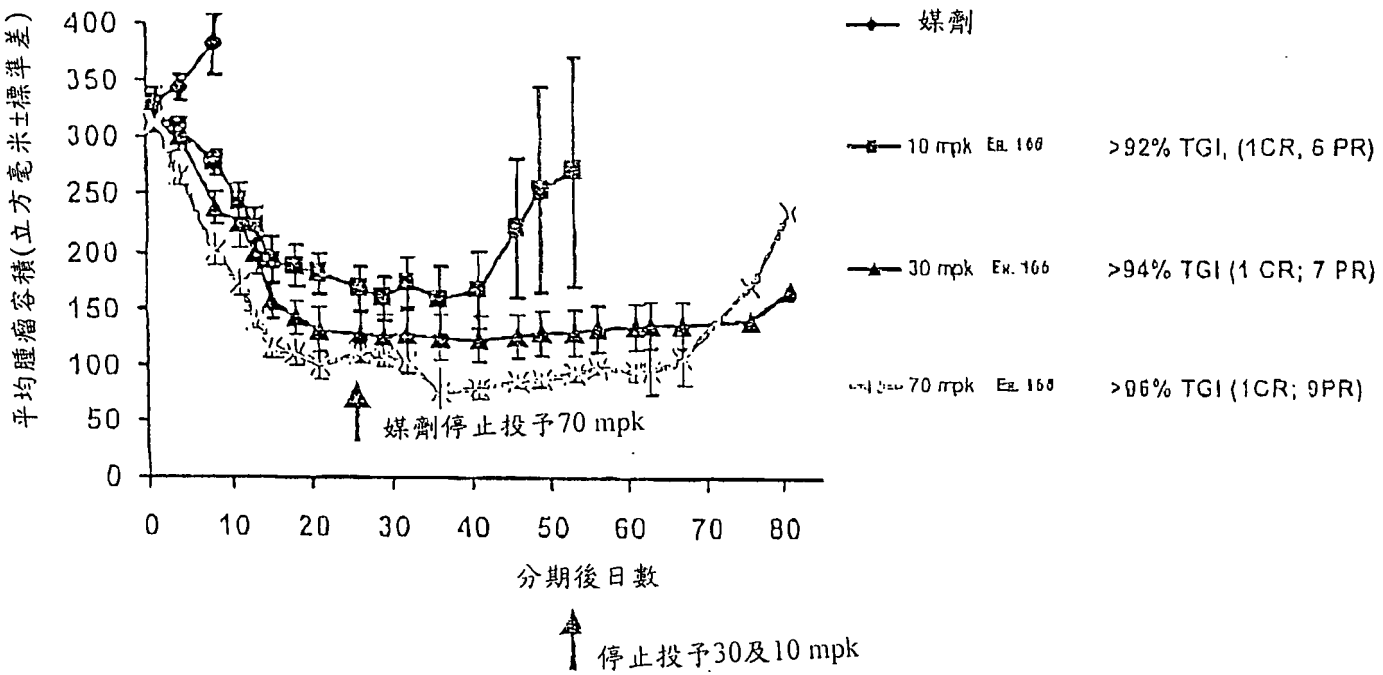


第9B圖

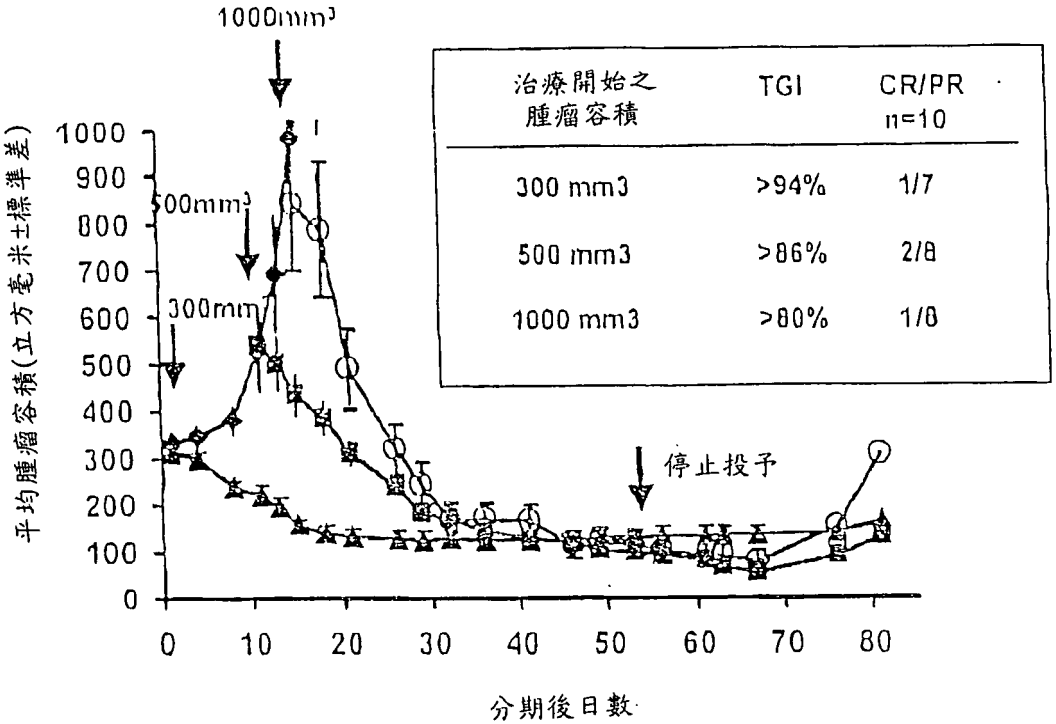


第 10 圖

第 11 圖

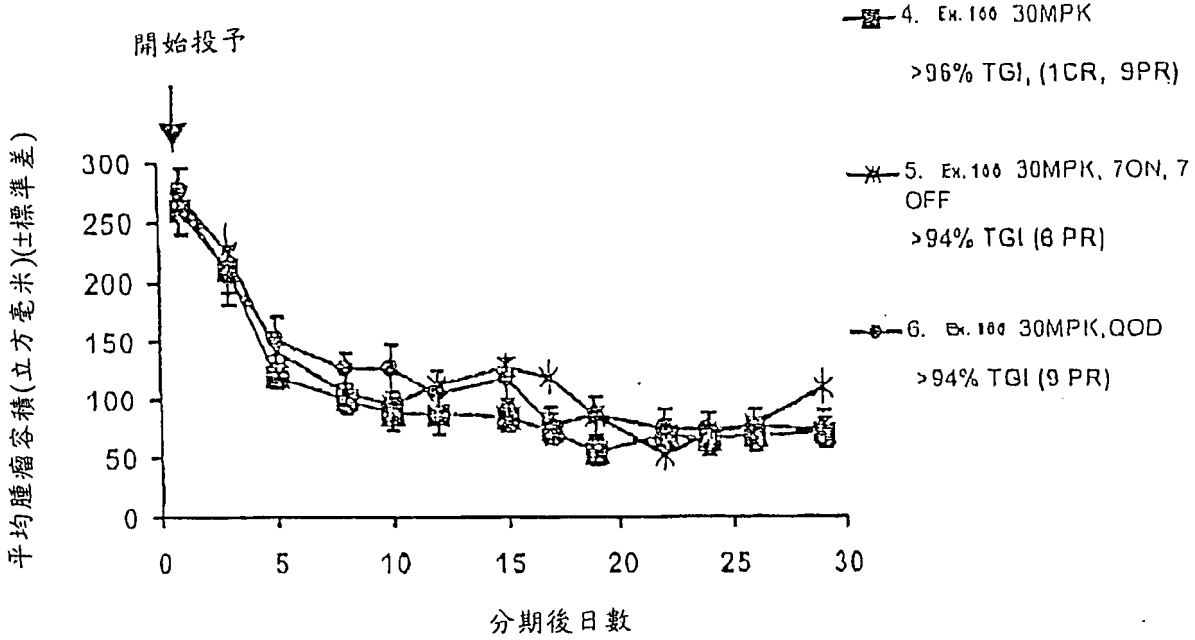

平均腫瘤容積(立方毫米±標準差)
400
350
300
250
200
150
100
50
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
分期後日數
媒劑停止投予70 mpk
停止投予30及10 mpk
媒劑
10 mpk Ex. 166
>92% TGI, (1CR, 6 PR)
30 mpk Ex. 166
>94% TGI (1 CR; 7 PR)
70 mpk Ex. 166
>96% TGI (1CR; 9PR)

第 12 圖



治療開始之腫瘤容積	TGI	CR/PR n=10
300 mm3	>94%	1/7
500 mm3	>86%	2/8
1000 mm3	>80%	1/8

第 13 圖

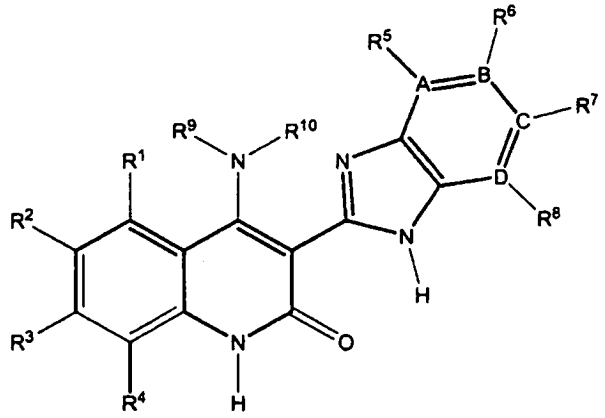

開始投予
平均腫瘤容積(立方毫米)(±標準差)
300
250
200
150
100
50
0
0
5
10
15
20
25
30
分期後日數
4. Ex.100 30MPK
>96% TGI, (1CR, 9PR)
5. Ex.100 30MPK, 7ON, 7 OFF
>94% TGI (8 PR)
6. Ex.100 30MPK,QOD
>94% TGI (9 PR)

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（　　）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I

I345567

91 1 22

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：92123171

※ 申請日期：92.8.22　※IPC 分類：C07D 471/04, A61K 31/435

壹、發明名稱：（中文/英文）

苯并咪唑喹喏啉酮及其用途

BENZIMIDAZOLE QUINOLINONES AND USES THEREOF

貳、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

諾瓦提斯疫苗及診斷股份有限公司/ NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC.

代表人：（中文/英文）

克拉漢　凱瑟琳 / CLAPHAM, KATHERINE

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州艾蜜莉維勒・赫頓街4560號

4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

美國/U.S.A.

參、發明人：（共 20 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 保羅 A. 巴山提/ Paul A. BARSANTI
2. 德森・布席里/Dirksen BUSSIERE
3. 史帝芬 D. 哈里森/ Stephen D. HARRISON
4. 卡拉・海西/Carla HEISE
5. 珍娜 M. 傑森/ Joanna M. JANSEN
6. 艾爾薩・賈森/Elisa JAZAN
7. 提蒙西 D. 馬恰傑斯基/Timothy D. MACHAJEWSKI
8. 克里斯多佛・麥克布萊德/ Christopher MCBRIDE
9. 小威廉 R. 麥克里/William R. MCCREA. Jr.
10. 席蒙・吳/ Simon NG

公告本

修正 97年6月1日 補充

11. 倪志杰/ Zhi-Jie NI
12. 薩比那・皮奇/ Sabina PECCHI
13. 凱斯 B. 費斯特/ Keith B. PFISTER
14. 薩維斯里・拉姆席/ Savithri RAMURTHY
15. 保羅 A. 蘭豪威 Paul A. RENHOWE
16. 辛西亞 M. 夏佛/ Cynthia M. SHAFER
17. 裘伊 B. 席爾維/ Joel B. SILVER
18. 艾倫 S. 瓦格曼/ Allan S. WAGMAN
19. 馬龍・威斯曼/Marion WIESMANN
20. 威曼 凱利/ WAYMAN, KELLY

住居所地址：（中文/英文）

1. 美國加州威納特灣・橡木路 3170 號#402
   3170 Oak Road, #402, Walnut Creek, CA 94597, U.S.A.
2. 美國加州聖林德羅・瀑布路 4147 號
   4147 Waterfall Way, San Leandro, CA 94578, U.S.A.
3. 美國加州阿爾巴尼・聖大非大道 1161 號
   1161 Santa Fe Avenue, Albany, CA 94706, U.S.A.
4. 美國加州班西亞・豪索尼巷 436 號
   436 Hawthorne Lane, Benicia, CA 94510, U.S.A.
5. 美國加州舊金山市・曼吉爾大道 243 號
   243 Mangels Avenue, San Francisco, CA 94131, U.S.A.
6. 美國加州里奇蒙德・麥克勞格林大道 520 號
   520 McLaughlin Avenue, Richmond, CA 94805, U.S.A.
7. 美國加州馬提尼・諾渥克巷 2514 號
   2514 Norwalk Court, Martinez, CA 94553, U.S.A.
8. 美國加州橡木地・伯林路 3107 號
   3107 Berlin Way, Oakland, CA 94602, U.S.A
9. 美國加州伯基里・阿米托道 1040 號
   1040 Amito Drive, Berkeley, CA 94705, U.S.A.
10. 美國加州威納特灣・皮里柯巷 543 號

公告本

修正 93年6月1日

543 Pimlico Court, Walnut Creek, CA 94597, U.S.A.

11. 美國加州費蒙特・溫斯勞徑 34497 號

34497 Winslow Terrace, Fremont, CA 94555, U.S.A.

12. 美國加州橡木地・梅里伍德道 5834 號

5834 Merriewood Drive, Oakland, CA 94611, U.S.A.

13. 美國加州聖雷蒙・婆羅蒙托里徑 221 號

221 Promontory Terrace, San Ramon, CA 94583, U.S.A.

14. 美國加州威納特灣・梅姬巷 1151 號

1151 Maggie Lane, Walnut Creek, CA 94597, U.S.A.

15. 美國加州丹維里・史提森道 262 號

262 Stetson Drive, Danville, CA 94506, U.S.A.

16. 美國加州艾爾蘇伯蘭提・艾爾格蘭迪區 4868 號

4868 El Grande Place, El Sobrante, CA 94803, U.S.A.

17.美國新罕布夏州康柯德・艾塞克斯街 14 號公寓 1

14 Essex Street, Apt. 1, Concord, New Hampshire 03301, U.S.A.

18.美國加州貝蒙特・里吉伍德巷 2 號

2 Ridgewood Ct., Belmont, CA 94002, U.S.A.

19.美國加州伯里斯巴尼・史瓦勞泰爾巷 512 號

512 Swallowtail Ct., Brisbane, CA 94005, U.S.A.

20. 美國加州艾蜜莉維勒・赫頓街4560號由奇倫股份有限公司轉交

c/o Chiron Corporation, 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608-2916, U.S.A.

國　籍：（中文/英文）

1、英國/GB3、2-4、6-11、13-18、20、美國/U.S.A.

12、義大利/IT　19、德國/DE

5、荷蘭/NL

-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-芳基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-芳烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、-N(H)-C(=O)-NH$_2$、經取

年 月 日 修正 補充

代及未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之 -N(H)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷

基)-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-芳烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-芳基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；

R^4係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、

-I、-CN、-NO_2、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；

R^5及R^8分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之直鏈及分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、-$S(=O)_2$-NH_2、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-$S(=O)_2$-N(烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之

-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、-C(=O)-NH_2、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$及經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基；或若A為氮，則R^5可能不存在；或若D為氮，則R^8可能不存在；

R^6及R^7分別係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO_2、-CN、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代及未經取代之炔基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、-SH、經取代及未經取代之-S-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-S(=O)-烷基、經取代及未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)$_2$-NH_2、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-S(=O)$_2$-N(雜環基烷基)$_2$、-OH、經取代及未經取代之烷氧基、經取代及未經取代之芳氧基、經取代及未經取代之芳烷氧基、經取代及未經取代之雜環基氧基、經取代及未經取代之雜環基烷氧基、-NH_2、經取代及未經取代之

-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-N(雜環基烷基)$_2$、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-烷基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基、經取代及未經取代之-N(烷基)-S(=O)$_2$-雜環基烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代及未經取代之-C(=O)-雜環基烷基、-C(=O)-NH$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳基)、經取代及未經取代之

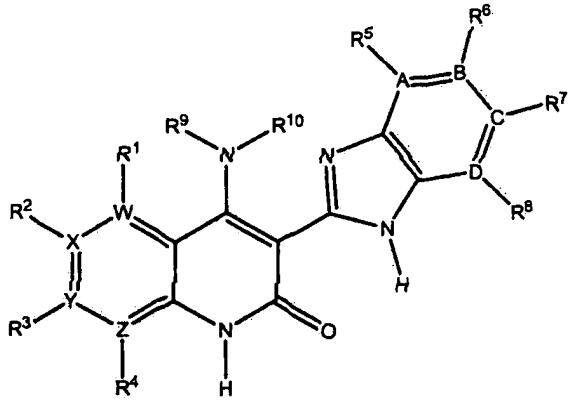
-C(=O)-N(芳基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(芳烷基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基)$_2$、經取代及未經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(烷基)(雜環基烷基)、經取代及未經取代之-C(=O)-N(雜環基烷基)$_2$、-CO_2H、經取代及未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基、及經取代及未經取代之-C(=O)-O-雜環基烷基；或若B為氮，則R^6可不存在；或若C為氮，則R^7可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：-H、含1至12個碳原子之經取代及未經取代之烷基、經取代及未經取代之芳基、經取代及未經取代之芳烷基、經取代及未經取代之雜環基、經取代及未經取代之雜環基烷基、經取代及未經取代之雜環基胺基烷基、經取代及未經取代之烷氧基、及-NH_2、或R^9及R^{10}共同接合而形成一或多個環時，各個環各自具有5、6或7個環成員；以及

R^{10}為-H或R^9與R^{10}共同接合而形成一或多個環，各個環具有5、6或7個環成員。

於使用結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物之醫藥上可接受之鹽或其混合物抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶之方法之若干具

之生物病症。一方面一種抑制絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶或治療由絲胺酸/蘇胺酸激酶或酪胺酸激酶媒介之生物病症之方法包括對個體投予一種結構式IB化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之醫藥上可接受之鹽、該互變異構物醫藥上可接受之鹽或其混合物。若干具體實施例中，例如絲胺酸/蘇胺酸激酶如GSK-3或酪胺酸激酶等激酶於個體經投藥後受到抑制。結構式IB具有下式：



IB

其中：

A、B、C及D分別係選自由碳及氮組成的組群；

W、X、Y及Z分別係選自碳及氮組成的組群，且W、X、Y及Z中之至少一者為氮；

R^1係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、$-NO_2$、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-O-$烷基、經取代或未經

取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH$_2$、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若W為氮則R^{1}可不存在。

R^{2}係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO$_2$、-CN、-NH$_2$、-CO$_2$H、-OH、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之環烯基、經取代或未經取代之環烷基、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、-S(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之

-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、-N(H)-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(烷基)$_2$、-N(烷基)-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、及經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)$_2$；或當X及Y皆為碳時，R^2及R^3可共同接合而形成一個環狀基團；或若X為氮則R^2可不存在；

R^3係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之烷氧基、-CO_2H、-CN、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(H)(環烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2基、經取代或未

經取代之-C(=O)-N(H)(雜環基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(芳基)、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、$-NO_2$、-SH、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-O-$烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-$烷基、經取代或未經取代之$-S(=O)_2-$雜環基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-雜環基、$-S(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-S(=O)-N(烷基)_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、$-NH_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基、$-N(H)-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之$-N(H)-C(=O)-N(烷基)_2$、$-N(烷基)-C(=O)-NH_2$、經取代或未經取代之-N(烷基)-C(=O)-N(H)(烷基)、及經取代或未經取代之$-N(烷基)-C(=O)-N(烷基)_2$；或當X及Y皆為碳時，R^2及R^3可共同接合而形成環狀基團；或若Y為氮時R^3可不存在；

R^4係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8

個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)$_2$-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若Z為氮則R^4可不存在；

R^5係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代

雜環基、經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(烷基)-S(=O)-雜環基；或若C為氮則R^7可不存在；

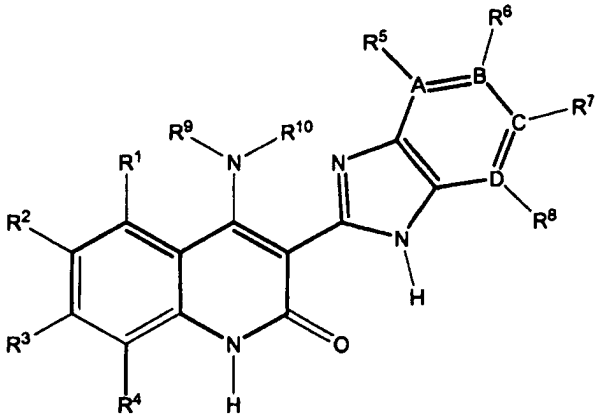
R^8係選自由下列基團組成的組群：-H、-F、-Cl、-Br、-I、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基、經取代或未經取代之雜環基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之烯基、含1至8個碳原子之經取代或未經取代之炔基、-CN、-NO_2、-OH、-SH、經取代或未經取代之烷氧基、經取代或未經取代之-S-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-O-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)$_2$-烷基、經取代或未經取代之-S(=O)-烷基、-S(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-S(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-S(=O)-N(烷基)$_2$、-C(=O)-NH_2、經取代或未經取代之-C(=O)-N(H)(烷基)、經取代或未經取代之-C(=O)-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-C(=O)-O-烷基、-NH_2、經取代或未經取代之-N(H)-烷基、經取代或未經取代之-N(烷基)$_2$、經取代或未經取代之-N(H)-C(=O)-烷基、及經取代或未經取代之-N(H)-S(=O)-烷基；或若D為氮則R^8可不存在；

R^9係選自由下列基團組成的組群：經取代或未經取代之雜環基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之烷氧基、-NH_2、經取代或未經取代之環烷基、及含1至8個碳原子之經取代或未經取代之直鏈或分支鏈烷基，或R^9及R^{10}可共同接合而形成一個具有5、6或7個環成員之環；或

100.03.11 修正補充

拾、申請專利範圍：

1. 一種結構式I化合物、該化合物之互變異構物、該化合物之藥學上可接受之鹽、該互變異構物之藥學上可接受之鹽或其混合物於製造一藥物之用途，該藥物係供用於治療選自於血液學癌症、急性骨髓性白血病、卵巢癌、乳癌、肺癌、結腸癌、攝護腺癌、腦垂腺癌、慢性骨髓性白血病或急性淋巴母細胞性白血病之癌症，其中結構式I具有下式：



I

其中，

A、B、C及D皆為碳，或A或D之一者為氮且B與C兩者為碳；

R^1係選自由下列基團所組成的群組：-H、-F、-Cl、-Br、-I、具1至8個碳原子之直鏈與分枝鏈烷基、環烷基、雜環基、雜環基烷基、烷氧基、雜環基氧基或雜環基烷氧基；

R^2係選自於-H、-F、-Cl、-Br、-I、$-NO_2$、-CN、具1至12個碳原子之直鏈與分枝鏈烷基、環烷基、芳基、

芳烷基、雜環基、雜環基烷基、-OH、烷氧基、雜環基烷氧基、$-NH_2$、-N(H)(烷基)、$-N(烷基)_2$、$-C(=O)-NH_2$、-C(=O)-N(H)(芳基)、-C(=O)-N(烷基)(芳基)、$-C(=O)-N(芳基)_2$、-C(=O)-N(H)(芳烷基)、-C(=O)-N(烷基)(芳烷基)、$-C(=O)-N(芳烷基)_2$或$-CO_2H$；

R^3係選自於-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、具1至8個碳原子之直鏈或分枝鏈烷基、環烷基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、-OH、烷氧基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、-N(H)(烷基)、$-N(烷基)_2$或-N(H)(雜環基烷基)；

R^4係選自由下列基團組成的群組：-H及具1至12個碳原子之烷基；

R^5及R^8獨立地係選自-H、-F、-OH或飽和雜環基；或若A為氮，則R^5可能不存在；或若D為氮，則R^8可能不存在；

R^6及R^7獨立地係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、具1至8個碳原子之直鏈及分枝鏈烷基、雜環基、雜環基烷基、$-S(=O)_2-N(H)(烷基)$、$-S(=O)_2-N(烷基)_2$、-OH、烷氧基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、-N(H)(烷基)、$-N(烷基)_2$、-N(H)(雜環基)、-N(烷基)(雜環基)、-N(H)(雜環基烷基)、-N(烷基)(雜環基烷基)、-C(=O)-雜環基、-C(=O)-N(H)(烷基)、$-C(=O)-N(烷基)_2$、-C(=O)-N(H)(雜環基)或-C(=O)-N(烷基)(雜環基)；

R^9係選自由下列基團組成的群組：-H、具1至12個

碳原子之烷基、具1至12個碳原子之烯基、芳基、芳烷基、雜環基、雜環基烷基、-OH、烷氧基、雜環基氧基、$-NH_2$及雜環基胺基烷基；以及

R^{10}為-H；

其中，各環烷基具有3至8個碳原子；

各芳基具有6至14個碳原子；

各烷氧基具有1至8個碳原子；

各雜環基係選自於由下列所組成之群組：含有1至4個氮原子之不飽和或飽和3至8員環、含有1至4個氮原子之縮合不飽和雜環基、含有1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和或飽和3至8員環、含有1至2個氧原子及1至3個氮原子之不飽和縮合雜環基、含有1至3個硫原子及1至3個氮原子之不飽和3至8員環、含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之飽和3至8員環、含有1至2個硫原子之不飽和或飽和3至8員環、含有1至2個硫原子及1至3個氮原子之不飽和縮合雜環基、含有氧原子之不飽和3至8員環、含有1至2個氧原子之不飽和縮合雜環基、含有一個氧原子及1至2個硫原子之不飽和3至8員環、含有1至2個氧原子及1至2個硫原子之飽和3至8員環、含有1至2個硫原子之不飽和縮合雜環基、含有一個硫原子及一個氧原子之不飽和縮合雜環基。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^9為-H。

3. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^1係選自-H、-F、-Cl、直鏈或分枝鏈烷氧基、哌啶基氧基、嗎啉基或哌咔

基。

4. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^1為-F。

5. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^2係選自-H、-F、-Cl、-Br、-I、甲基、甲氧基或$-CO_2H$。

6. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^3係選自-H、-F、-Cl、-Br、甲氧基及二甲基胺基。

7. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^4係選自-H或$-CH_3$。

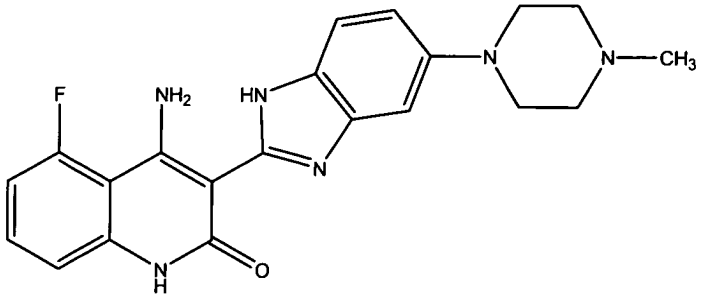
8. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^5及R^8獨立地係選自-H、-F、-OH或飽和雜環基；或若A為氮，則R^5可能不存在；或若D為氮，則R^8可能不存在。

9. 如申請專利範圍第1項之用途，其中A與D兩者為碳、R^5為-H且R^8為-H。

10. 如申請專利範圍第1項之用途，其中R^6及R^7獨立地係選自-H、-F、-Cl、-CN、具1至8個碳原子之直鏈及分枝鏈烷基、吡咯啶基、嗎啉基、哌畊基、二氮雜庚環基、三唑基、硫嗎啉1-氧化物基、吡啶基烷基、$-S(=O)_2-N(烷基)_2$、-OH、直鏈及分支鏈烷氧基、雜環基氧基、雜環基烷氧基、$-N(烷基)_2$、-N(H)(雜環基)、-N(烷基)(雜環基)、-N(H)(雜環基烷基)、$-C(=O)-N(烷基)_2$、-C(=O)-N(烷基)(哌啶基)、-C(=O)-(嗎啉-4-基)或-C(=O)-(哌畊-1-基)；或若B為氮則R^6可不存在；或若C為氮則R^7可不存在。

11. 一種具有下述通式之化合物、該化合物之互變異構物、

該化合物之藥學上可接受之鹽、該互變異構物之藥學上可接受之鹽或其混合物於製造一藥物之用途，該藥物係供用於治療選自於血液學癌症、急性骨髓性白血病、卵巢癌、乳癌、肺癌、結腸癌、攝護腺癌、腦垂腺癌、慢性骨髓性白血病或急性淋巴母細胞性白血病之癌症，：



。

12. 如申請專利範圍第1或11項之用途，其中該癌症係急性骨髓性白血病、卵巢癌、乳癌、肺癌、結腸癌、攝護腺癌或慢性骨髓性白血病。

13. 如申請專利範圍第1或11項之用途，其中該癌症係急性骨髓性白血病。

14. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該癌症係急性骨髓性白血病、卵巢癌、乳癌、結腸癌或攝護腺癌。

15. 如申請專利範圍第11項之用途，其中該癌症係急性骨髓性白血病、卵巢癌、乳癌、結腸癌或攝護腺癌。