



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201316991 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101119852

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/03

美國

61/493,217

2012/03/20

美國

61/613,207

(71)申請人：千禧製藥公司 (美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

武田藥品工業有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

(JP)

日本

(72)發明人：查卡瓦堤 亞里吉特 CHAKRAVARTY, ARIJIT (US)；文森 派崔克 VINCENT, PATRICK (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：2 共 178 頁

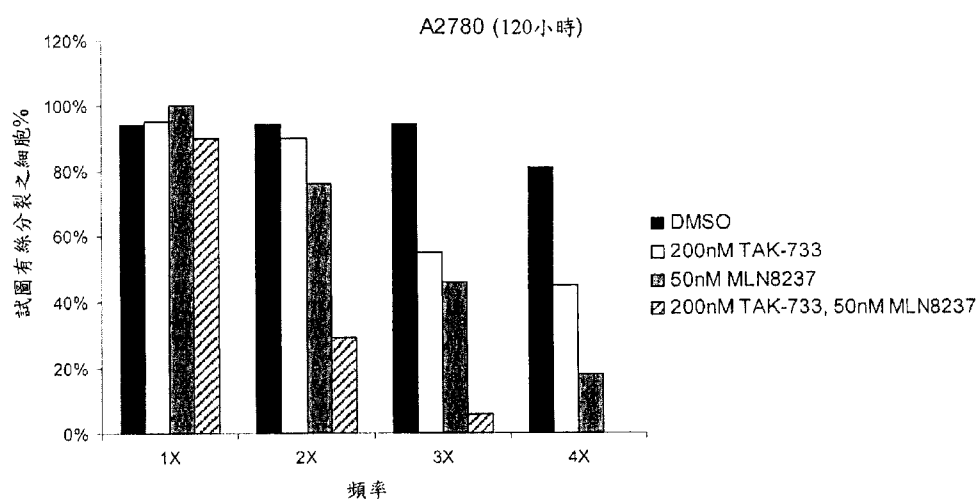
(54)名稱

MEK 抑制劑與奧諾拉 (AURORA) A 激酶選擇性抑制劑之組合

COMBINATION OF MEK INHIBITORS AND SELECTIVE INHIBITORS OF AURORA A KINASE

(57)摘要

本發明係關於治療增生性病徵之方法。詳言之，本發明提供藉由投與 MEK 抑制劑與奧諾拉 A 激酶選擇性抑制劑之組合治療增生性病徵之方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201316991 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 05 月 01 日

(21)申請案號：101119852

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 06 月 01 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/06/03

美國

61/493,217

2012/03/20

美國

61/613,207

(71)申請人：千禧製藥公司 (美國) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

武田藥品工業有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

(JP)

日本

(72)發明人：查卡瓦堤 亞里吉特 CHAKRAVARTY, ARIJIT (US)；文森 派崔克 VINCENT, PATRICK (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：11 項 圖式數：2 共 178 頁

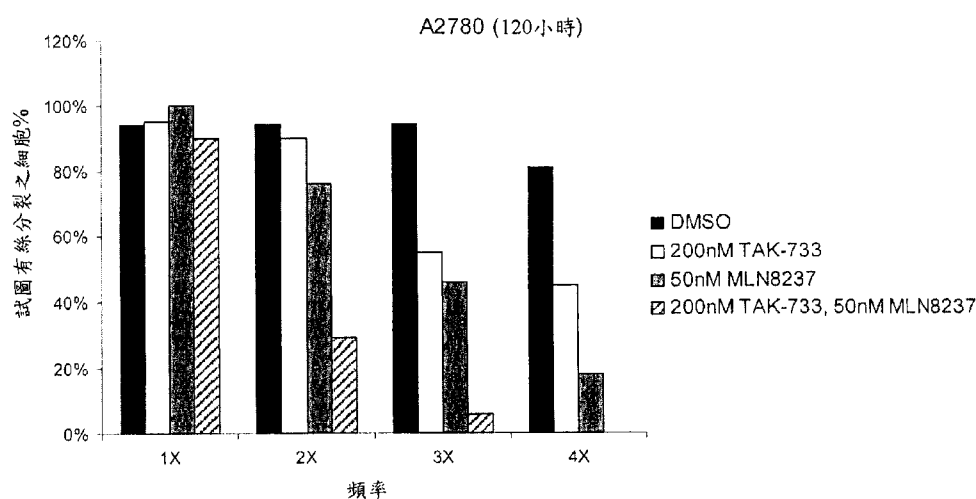
(54)名稱

MEK 抑制劑與奧諾拉 (AURORA) A 激酶選擇性抑制劑之組合

COMBINATION OF MEK INHIBITORS AND SELECTIVE INHIBITORS OF AURORA A KINASE

(57)摘要

本發明係關於治療增生性病徵之方法。詳言之，本發明提供藉由投與 MEK 抑制劑與奧諾拉 A 激酶選擇性抑制劑之組合治療增生性病徵之方法。



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： 101118852

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/55 (2006.01)

※ 申請日： 101.6.1

※IPC 分類：A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

MEK抑制劑與奧諾拉(AURORA)A激酶選擇性抑制劑之組合

COMBINATION OF MEK INHIBITORS AND SELECTIVE
INHIBITORS OF AURORA A KINASE

二、中文發明摘要：

本發明係關於治療增生性病徵之方法。詳言之，本發明提供藉由投與MEK抑制劑與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合治療增生性病徵之方法。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to methods for the treatment of proliferative disorders. In particular, the invention provides methods for treatment of proliferative disorders by administering a MEK inhibitor in combination with a selective inhibitor of Aurora A kinase.

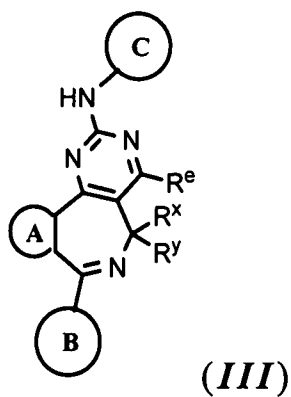
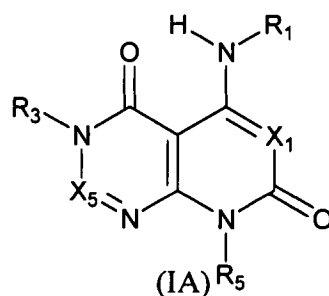
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於治療各種細胞增生性病徵之方法。詳言之，本發明提供藉由投與MEK抑制劑與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合治療各種細胞增生性病徵之方法。本發明亦提供包含MEK抑制劑與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑之組合之醫藥組合物及套組。

本申請案主張2011年6月3日申請之美國臨時專利申請案第61,493,217號及2012年3月20日申請之美國臨時專利申請案第61,613,207號之優先權，各文獻以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

癌症為美國第二大常見死亡原因且在全世界每八例死亡中即占一例。在2010間，美國癌症學會(American Cancer Society)估計僅在美國就將確診約1,529,560例新癌症病例，且估計569,490個美國人將死於癌症。在2008，確診估計1240萬新癌症病例，且全世界760萬人死於癌症。儘管醫學進步已改良癌症存活率，但仍不斷需要新穎且更有效之治療。

癌症特徵為不受控制之細胞複製。調節由靜止至細胞增生之轉變的細胞分裂週期包含四個階段：G1、S階段(DNA合成)、G2及M階段(有絲分裂)。未分裂細胞在靜止階段G0休息。細胞分裂週期亦具有若干檢查點機制，其使細胞週期停滯且誘導有助於修復細胞損壞之基因轉錄。細胞週

期檢查點為控制細胞週期轉變之次序及時序之調節路徑。主要細胞週期檢查點包括G1階段及G2階段內之DNA損傷檢查點及M階段內之紡錘體組裝檢查點(Spindle Assembly Checkpoint)。此等檢查點確保諸如DNA複製及染色體分離之關鍵事件高保真地完成。

細胞週期檢查點之調節為腫瘤細胞對許多化學療法及輻射之反應方式之關鍵決定因素。許多有效之癌症療法係藉由引起DNA損傷而起作用；然而，此等藥劑之抗性在癌症治療中仍存在顯著侷限性。產生藥物抗性之一種重要機制為活化使細胞週期停滯以提供修復時間之檢查點路徑。細胞週期進展經由此機制而受阻，且可避免受損細胞發生立即細胞死亡。

細胞分裂週期涉及通常在癌症細胞中過度表現之各種蛋白激酶。該等細胞週期激酶之實例包括(1) G1/S階段激酶：週期素依賴性激酶(CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDK7及CDK9)及細胞分裂週期7激酶(CDC7)；(2) DNA損傷檢查點激酶：共濟失調毛細血管擴張症突變激酶(ATM)、ATM及Rad 3相關激酶(ATR)、檢查點激酶(CHK1及CHK2)、WEE1及髓磷脂轉錄因子1 (MYT1)；及(3)有絲分裂激酶：CDK1、NIMA相關激酶2 (NEK2)、保羅樣激酶1 (PLK1)、奧諾拉A激酶(Aurora A kinase)、奧諾拉B激酶、奧諾拉C激酶、免賴得出芽抑制解除激酶(Budding Uninhibited by Benomyl kinase, BUB1、BUB1B(亦稱為BUBR1)及BUB3)及著絲點激酶TTK (亦稱為MPS1)。(Curr.

Med. Chem. (2007) 14, 969-985)。由於其在細胞分裂週期中之重要作用，已研究此等細胞週期激酶作為癌症療法之目標。

首先在酵母 (Ipl1)、非洲爪蟾 (*Xenopus*) (Eg2) 及果蠅 (*Drosophila*) (奧諾拉) 中鑑別到之奧諾拉激酶為有絲分裂之關鍵調節劑。 (*Embo J* (1998) 17, 5627-5637 ; *Genetics* (1993) 135, 677-691 ; *Cell* (1995) 81, 95-105 ; *J Cell Sci* (1998) 111(Pt 5), 557-572)。在人類中，存在奧諾拉激酶之三種同功異型物，包括奧諾拉A、奧諾拉B及奧諾拉C。奧諾拉A及奧諾拉B在細胞經由有絲分裂之正常進展中起關鍵作用，而奧諾拉C活性主要侷限於減數分裂細胞。奧諾拉A及奧諾拉B在結構上緊密相關。其催化域位於C端，在C端其僅有幾個胺基酸不同。更大多樣性存在於其非催化N端域中。正是奧諾拉A及奧諾拉B之此區域中的序列多樣性支配其與不同蛋白質搭配物之相互作用，從而使此等激酶在有絲分裂細胞內具有唯一一次細胞定位及功能。

奧諾拉B激酶之過度表現已在一些癌症中有報導，且已與一些癌症中之預後惡化相關。 (*Mol Cancer Ther* (2007) 6, 1851-1857)。奧諾拉B激酶定位於細胞分裂後期前細胞 (preanaphase cell) 之著絲點。其在紡錘體兩極性及紡錘體組裝檢查點之建立及維持中起關鍵作用。 (*J Cell Biol* (2001) 153, 865-880 ; *J Cell Biol* (2003) 161, 267-280 ; *J Cell Biol* (2003) 161, 281-294 ; *Curr Biol* (2002) 12, 894-899)。缺乏奧諾拉B激酶功能之細胞表明歸因於有絲分裂

紡錘體檢查點之快速作用及有效覆蓋在有絲分裂期間正常染色體比對之損失。末期期間，奧諾拉B激酶分別定位於紡錘體中間區及中間體。由此，奧諾拉B激酶在胞質分裂中起作用。(*J Cell Biol* (2001) 152, 669-682; *Genes Cells* (2005) 10, 127-137)。經由使用基因突變、RNA干擾或ATP競爭性選擇性小分子抑制劑抑制奧諾拉B激酶會引起紡錘體微管與著絲點之連接、染色體分離及卵裂溝形成之缺陷。(*J Cell Biol* (2001) 153, 865-880; *J Cell Biol* (2003) 161, 267-280; *J Cell Biol* (2001) 152, 669-682; *Mol Biol Cell* (2003) 14, 3325-3341; *Curr Biol* (2002) 12, 894-899; *Genes Cells* (2005) 10, 127-137)。奧諾拉B激酶抑制亦阻止紡錘體組裝檢查點之適當形成，使細胞提前退出有絲分裂而不會發生有絲分裂停滯且通常不會完成胞質分裂。(*J Cell Biol* (2003) 161, 267-280; *J Cell Biol* (2003) 161, 281-294)。在稱為核內複製之方法中，此等細胞進入細胞週期之G1部分，使DNA之量翻倍。文獻中之報導表明此核內複製事件為奧諾拉B抑制之抗增生及抗存活效應之先決條件。此效應可能與奧諾拉B磷酸化Rb腫瘤抑制蛋白質有關，其可能有助於自有絲分裂臨時退出時有絲分裂期後G1階段中之細胞週期停滯。與此一致，發現在ZM447439抑制奧諾拉B之後核內複製及由此發生之細胞凋亡不依賴於p53。(*Mol Cancer Ther* (2009) 8(7), 2046-56)。

儘管奧諾拉B激酶與奧諾拉A激酶皆為奧諾拉激酶家族

之成員，但在有絲分裂過程中其具有不同作用。在正常有絲分裂細胞分裂過程中，細胞將雙極性紡錘體組織起來，其中兩徑向排列之微管各聚焦於一端之紡錘極且連接至另一端之染色體。就在姐妹染色分體分離成子細胞的一瞬間，染色體沿直線(『中期板』)配置。此組織雙極性有絲分裂紡錘體與充分比對之染色體之方法用以確保有絲分裂期間細胞染色體補體之完整性。

奧諾拉A基因(AURKA)定位於染色體20q13.2，在各種腫瘤類型中其通常以高發生率擴增或過度表現。(Embo J (1998) 17, 3052-3065; Int J Cancer (2006) 118, 357-363; J Cell Biol (2003) 161, 267-280; Mol Cancer Ther (2007) 6, 1851-1857; J Natl Cancer Inst (2002) 94, 1320-1329)。

奧諾拉A基因表現增加與癌症病因及預後惡化相關。(Int J Oncol (2004) 25, 1631-1639; Cancer Res (2007) 67, 10436-10444; Clin Cancer Res (2004) 10, 2065-2071; Clin Cancer Res (2007) 13, 4098-4104; Int J Cancer (2001) 92, 370-373; Br J Cancer (2001) 84, 824-831; J Natl Cancer Inst (2002) 94, 1320-1329)。以實驗模型支持此概念，表明奧諾拉A過度表現導致致癌性轉化。(Cancer Res (2002) 62, 4115-4122; Mol Cancer Res (2009) 7, 678-688; Oncogene (2006) 25, 7148-7158; Cell Res (2006) 16, 356-366; Oncogene (2008) 27, 4305-4314; Nat Genet (1998) 20, 189-193)。懷疑奧諾拉A激酶之過度表現會引起奧諾拉A與其調節搭配物之間的化學計量不平衡，從而導致染色

體不穩定性及後續轉化事件。奧諾拉A之潛在致癌作用使得對靶向此激酶以治療癌症產生極大興趣。

作為有絲分裂之關鍵調節劑，奧諾拉A在有絲分裂進入及細胞經由有絲分裂之正常進展中起必要作用。(*Nat Rev Mol Cell Biol* (2003) 4, 842-854 ; *Curr Top Dev Biol* (2000) 49, 331-42 ; *Nat Rev Mol Cell Biol* (2001) 2(1), 21-32)。在正常細胞週期期間，奧諾拉A激酶首先表現於G2階段中，其中其定位於中心體且在中心體成熟及分離以及細胞進入有絲分裂中起作用。在有絲分裂細胞中，奧諾拉A激酶主要定位於中心體及初期有絲分裂紡錘體之近端部分。由此，其與在形成有絲分裂紡錘極及紡錘體、紡錘體在著絲點連接至姐妹染色分體、染色體之後續比對及分離、紡錘體組裝檢查點及胞質分裂中共同起作用之各組蛋白質相互作用且磷酸化各組蛋白質。(*J Cell Sci* (2007) 120, 2987-2996 ; *Trends Cell Biol* (1999) 9, 454-459 ; *Nat Rev Mol Cell Biol* (2003) 4, 842-854 ; *Trends Cell Biol* (2005) 15, 241-250)。

雖然奧諾拉A激酶之選擇性抑制使有絲分裂進入延遲(*The Journal of biological chemistry* (2003) 278, 51786-51795)，但細胞通常仍會進入有絲分裂，儘管具有非活性奧諾拉A激酶。已選擇性抑制奧諾拉A激酶之細胞表明多種有絲分裂缺陷，包括異常有絲分裂紡錘體(單極或多極紡錘體)及染色體比對過程中之缺陷。隨著時間的推移，單極及多極紡錘體可分解形成兩個相對紡錘極，但一些此

等缺陷可經由缺陷有絲分裂立即導致細胞死亡。儘管由奧諾拉A激酶抑制產生之紡錘體缺陷會假定經由活化紡錘體組裝檢查點誘導有絲分裂延遲，但細胞最終會以接近未處理細胞之頻率分裂。(Mol Cell Biol (2007) 27(12), 4513-25; Cell Cycle (2008) 7(17), 2691-704; Mol Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56)。此不當細胞分裂在歸因於奧諾拉A激酶功能損失之紡錘體組裝檢查點的緩動抑制之後發生。(Cell Cycle (2009) 8(6), 876-88)。在奧諾拉A激酶不起作用下形成之雙極性紡錘體通常顯示染色體比對及分離缺陷，包括中期之染色體集合缺陷、後期之落後染色體及末期橋。與染色體分離缺陷一致，用MLN8054(一種奧諾拉A激酶選擇性抑制劑)處理之細胞顯現隨著時間增加之非整倍體。在經由缺陷有絲分裂重複繼代之後，用MLN8054處理之細胞通常將經歷衰老，即一種具有獨特形態特徵之不可逆生長停滯。(Mol Cancer Res (2010) 8(3), 373-84)。在一些細胞株中，MLN8054處理之細胞退出有絲分裂且活化p53依賴性有絲分裂期後G1檢查點，其隨後誘導p21及Bax，從而導致G1停滯，隨後誘導細胞凋亡。(Mol. Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56)。一些細胞亦可退出有絲分裂而不發生胞質分裂。此等細胞以正常DNA含量之兩倍進入細胞週期之G1階段，且因此稱為G1四倍體細胞。最後，一些細胞可能發生分裂，但具有嚴重染色體分離缺陷(Mol Cell Biol (2007) 27(12), 4513-25)。在後兩種結果中，異常有絲分裂產生有害非整倍體，從而導致細胞死亡

或停滯。或者，一部分此等細胞可能抵抗此等最終結果且可再進入細胞週期，此係因為已表明非整倍體為腫瘤細胞生長之抑制因子與促進劑。

癌症療法之其他目標包括有絲分裂原活化蛋白激酶(MAPK)級聯，其為涉及正常細胞增生、存活及分化調節之關鍵信號傳導路徑。在已知MAPK信號傳導路徑中，RAF-MEK-ERK路徑介導促進腫瘤生長、進展及轉移之生長因子及致癌因子(諸如Ras及Raf突變表型)的增生及抗細胞凋亡信號傳導。視刺激及細胞類型而定，此路徑可傳遞使得阻止或誘導細胞凋亡或細胞週期進程之信號。

細胞外信號調節激酶(ERK)為藉由Raf絲胺酸/蘇胺酸激酶活化之演化保守性信號傳導模組之下游組分。Raf活化MAP激酶ERK激酶(MEK)1/2雙特異性蛋白激酶，其接著活化ERK1/2。另外，Raf-MEK-ERK路徑為Ras小GTP酶之關鍵下游效應子。Ras為表皮生長因子受體(EGFR)之關鍵下游效應子。ERK活化亦促進EGFR配位體之上調表現，促進對於腫瘤生長關鍵之自分泌生長環。諸如PI3K/PTEN/Akt路徑之其他信號轉導路徑與Raf/MEK/ERK路徑相互作用以積極或消極地調節其活性，或改變下游目標之磷酸化狀態。

人類癌症中此路徑之常見突變活化表明此路徑在人類腫瘤形成中之重要作用。Ras小GTP酶(人類癌症中最常突變之致癌基因)在多種人類癌症中以突變方式活化及/或過度表現。由於Ras處之突變以及用以調節其活性之其他路徑

中之基因，故此路徑之異常活化出現於白血病中。Raf及Erk在許多不同腫瘤類型中亦通常發生突變。

30%以上原發性腫瘤細胞株中報導MAPK之組成性作用，該等細胞株包括由結腸、肺、乳房、胰腺、卵巢及腎產生之細胞株。(Oncogene (1999) 18, 813-822)。在腫瘤組織中已偵測到與正常鄰近組織相比較高濃度之活性MAPK/ERK (pMAPK/pERK)。(J. Clin. Invest. (1997) 99, 1478-1483)。

已顯示Ras/Raf/MEK活性之抑制伴隨G0-G1邊界之細胞週期停滯，以及在一些病例中由Bcl2抗細胞凋亡蛋白質下調介導之細胞凋亡，兩者皆用以阻斷細胞增生。許多生物化學標記與此停滯相關，包括p21Waf1、p27Kip1之上調、週期素/週期素依賴性激酶2 (cdk2)活性之抑制、低磷酸化pRb之積聚及E2F活性之抑制。(Cancer Res (2005) 65(11), 4870-80)。

倘若涉及驅動細胞週期之蛋白激酶具有重要性，若可開發出靶向此等激酶之更有效治療方案，則將會為有益的。詳言之，組合治療方案對患細胞增生性病變之患者可能有幫助，且甚至可能降低復發率或克服有時可見於此等患者中之對特定抗癌劑之抗性。

因此，需要新穎癌症治療方案，包括組合療法。

【發明內容】

本發明提供治療增生性病變之新穎組合療法。詳言之，本發明提供一種治療患增生性病變之患者之方法，其包含

向該患者投與MEK抑制劑與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。本發明亦提供一種MEK抑制劑與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合，其係用於製造用以治療增生性病徵之藥劑，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。本發明亦提供包含MEK抑制劑與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合之醫藥組合物及套組。

儘管單一藥劑MEK抑制劑及單一藥劑奧諾拉A激酶選擇性抑制劑可證明對治療某些患者及某些癌症類型有效，但本發明者令人驚訝地發現MEK抑制劑及奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合療法提供任一藥劑個別不會實現之效益。

如上文所述，MEK抑制之典型理解為在細胞週期之G0-G1邊界完全停滯，由此阻斷細胞增生。與此理解相反，本發明者發現用MEK抑制劑處理之細胞經由一或多個細胞週期事件使週期繼續。儘管抑制MEK，此繼續細胞週期分裂仍出現且伴隨異常細胞週期進程時間及在G1、S及G2/M階段內改變之繼代速率。本發明者亦在一些細胞類型中觀測到DNA損傷標記及異常有絲分裂表型之上調。

此等觀測與關於MEK在DNA修復中之功能及DNA損傷檢查點功能中所報導之作用一致。不希望受理論束縛，本發明者咸信MEK抑制會引起歸因於誘導與損害DNA損傷反應及細胞週期檢查點功能相關之細胞病變的細胞生存力降低。此等細胞病變誘導細胞週期進程減緩且誘導細胞死亡或最終生長停滯。在MEK抑制劑治療之直接後果中，發明

者報告細胞使週期繼續多輪細胞分裂。單一藥劑MEK抑制劑處理之此繼續循環表型根據文獻不直觀，且表明與選擇性奧諾拉A抑制劑、MEK抑制劑處理組合將提供附加治療效益，此係因為在任一藥劑之活性不妨礙其他藥劑之活性之情況下由於誘導立即細胞週期阻斷將擾亂多個點之正常細胞週期進程。相反，典型地認為，預計MEK抑制劑不會與奧諾拉A激酶抑制劑充分組合，這是因為藉由MEK抑制誘導之完全且立即之細胞週期阻斷將視為干擾抑制奧諾拉A激酶經由誘導有絲分裂缺陷降低細胞生存力之能力。

定義：

除非另外指出，否則本文所用之術語應符合以下定義之含義。

如本文所用，術語「MEK」係指MAPK激酶家族之成員，其為磷酸化其MAP激酶受質之活化環內之蘇胺酸及酪胺酸殘基的雙特異性酶。此家族中之酶包括MEK1、MEK2、MEK3、MEK4、MEK5、MEK6及MEK7。

術語「MEK抑制劑」或「MEK之抑制劑」用以表示能夠與MEK相互作用且抑制其酶活性之化合物。抑制MEK酶活性意謂降低MEK磷酸化受質肽或蛋白質之能力。在多個實施例中，該MEK活性降低至少約50%，至少約75%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。在多個實施例中，降低MEK酶活性所需之MEK抑制劑之濃度小於約1 μM 、小於約500 nM、小於約100 nM或小於約50 nM。

在一些實施例中，該抑制具有選擇性，亦即MEK抑制劑

以低於產生另一不相關生物效應(例如降低不同激酶之酶活性)所需之抑制劑濃度的濃度降低MEK磷酸化受質肽或蛋白質之能力。在一些實施例中，MEK抑制劑亦降低另一激酶，較佳涉及癌症之激酶之酶活性。

如本文所用，術語「奧諾拉A激酶」係指涉及有絲分裂進展之絲胺酸/蘇胺酸激酶。奧諾拉A激酶亦稱為AIK、ARK1、AURA、BTAK、STK6、STK7、STK15、AURORA2、MGC34538及AURKA。多種在細胞分裂中起作用之細胞蛋白質為用於藉由奧諾拉A激酶磷酸化之受質，包括(但不限於)p53、TPX-2、XIEg5(在非洲爪蟾中)及D-TACC(在果蠅中)。奧諾拉A激酶本身亦為用於自磷酸化之受質，例如在Thr288。奧諾拉A激酶較佳為人類奧諾拉A激酶。

使用術語「奧諾拉A激酶之抑制劑」或「奧諾拉A激酶抑制劑」表示能夠與奧諾拉A激酶相互作用且抑制其酶活性之化合物。抑制奧諾拉A激酶酶活性意謂降低奧諾拉A激酶磷酸化受質肽或蛋白質之能力。在多個實施例中，該奧諾拉A激酶活性降低至少約75%、至少約90%、至少約95%或至少約99%。在多個實施例中，降低奧諾拉A激酶酶活性所需之奧諾拉A激酶抑制劑之濃度小於約1 μ M、小於約500 nM、小於約100 nM或小於約50 nM。抑制奧諾拉A激酶酶活性之濃度較佳低於抑制奧諾拉B激酶酶活性所需之抑制劑之濃度。在多個實施例中，降低奧諾拉A激酶酶活性所需之奧諾拉A激酶抑制劑之濃度為降低奧諾拉B激

酶活性所需之抑制劑之濃度的至少約 1/2、至少約 1/5、至少約 1/10、至少約 1/20、至少約 1/50、至少約 1/100、至少約 1/500 或至少約 1/1000。

抑制奧諾拉 A 及抑制奧諾拉 B 產生明顯不同之細胞表型。(Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104: 4106; Mol Cancer Ther (2009) 8(7), 2046-56; Chem Biol. (2008) 15(6) 552-62)。舉例而言，如定量絲胺酸 10 上之磷酸化組蛋白 H3 (pHisH3) 所量測，在不抑制奧諾拉 B 下抑制奧諾拉 A 使有絲分裂指數增加。pHisH3 為生理性系統中奧諾拉 B 之唯一受質(例如完整細胞)。相反，抑制奧諾拉 B 或雙重抑制奧諾拉 A 與奧諾拉 B 使 pHisH3 降低。因此，如本文所用，術語「奧諾拉 A 激酶選擇性抑制劑」或「選擇性奧諾拉 A 激酶抑制劑」係指展現有效抗腫瘤濃度之奧諾拉 A 激酶抑制劑表型之抑制劑。在一些實施例中，如定量 pHisH3 所量測，選擇性奧諾拉 A 激酶抑制劑在以使血漿中之游離部分調節濃度(C_{ave})等於人類在最大耐受劑量(MTD)下於血漿中實現之游離部分調節濃度之劑量投與小鼠時，會引起短暫有絲分裂延遲。如本文所用，「游離部分調節濃度」係指游離藥物(未結合蛋白質)之血漿濃度。

如本文所用，術語「組合」係指使用 MEK 抑制劑與選擇性奧諾拉 A 激酶抑制劑治療相同患者之相同疾病或病狀。如下文所進一步描述，除非明確地指定，否則術語「組合」不會限制 MEK 抑制劑及選擇性奧諾拉 A 激酶抑制劑之投藥時序。

本文使用術語「約」意謂大約、在.....左右、大致或左右。術語「約」與數值範圍結合使用時，可通過在所述數值上下擴展邊界值來修飾該範圍。一般而言，本文使用術語「約」以10%偏差在數值上下修飾所述數值。

如本文所用，術語「包含」意謂「包括(但不限於)」。

如本文所用，術語「脂族」或「脂族基」意謂完全飽和或含有一或多個不飽和單位，但非芳族之經取代或未經取代之直鏈、分支鏈或環狀C₁₋₁₂烴。舉例而言，適當脂族基包括經取代或未經取代之直鏈、分支鏈或環狀烷基、烯基、炔基及其雜合物，諸如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。

單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「烷基」、「烯基」及「炔基」係指具有1至12個碳原子之直鏈及分支鏈脂族基。就本發明而言，當連接脂族基至分子之其餘部分之碳原子為飽和碳原子時，使用術語「烷基」。然而，烷基可包括其他碳原子處之不飽和。因此，烷基包括(但不限於)甲基、乙基、丙基、烯丙基、炔丙基、丁基、戊基及己基。

就本發明而言，當連接脂族基至分子之其餘部分之碳原子形成碳-碳雙鍵之一部分時，使用術語「烯基」。烯基包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基、1-戊烯基及1-己烯基。

就本發明而言，當連接脂族基至分子之其餘部分之碳原子形成碳-碳參鍵之一部分時，使用術語「炔基」。炔基

包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、1-戊炔基及1-己炔基。

單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「環脂族」係指具有3至約14個成員之飽和或部分不飽和環狀脂族環系統，其中該脂族環系統視情況經取代。在一些實施例中，環脂族為具有3至8或3至6個環碳原子之單環烴。非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、環辛基、環辛烯基及環辛二烯基。在一些實施例中，環脂族為具有6至12、6至10或6至8個環碳原子之橋連或稠合雙環烴，其中雙環系統中之任何個別環具有3至8個成員。

在一些實施例中，環脂族環上之兩個鄰近取代基連同插入環原子一起形成具有0至3個選自由O、N及S組成之群的環雜原子之視情況經取代之稠合5至6員芳族環或3至8員非芳族環。因此，術語「環脂族」包括稠合至一或多個芳基、雜芳基或雜環基環之脂族環。非限制性實例包括二氫茛基、5,6,7,8-四氫喹啉基、十氫萘基或四氫萘基，其中連接基團或連接點在脂族環上。術語「環脂族」可與術語「碳環(carbocycle)」、「碳環基(carbocyclyl)」、「碳環(carbocyclo)」或「碳環狀(carbocyclic)」互換使用。

「環烷基」意謂非芳族、飽和或部分不飽和單環、雙環或多環狀環總成。通常使用(C_X)環烷基及(C_{X-Y})環烷基，其中X及Y指示環總成中之碳原子數。舉例而言，(C_{3-10})環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環己烯基、

2,5-環己二烯基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷-1-基、十氫萘基、側氧基環己基、二側氧基環己基、硫基環己基、2-側氧基雙環[2.2.1]庚-1-基及其類似基團。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「環烷基」可為(C₃₋₁₄)環烷基、(C₃₋₁₀)環烷基、(C₃₋₇)環烷基、(C₈₋₁₀)環烷基或(C₅₋₇)環烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「環烷基」可為(C₅)環烷基、(C₆)環烷基、(C₇)環烷基、(C₈)環烷基、(C₉)環烷基或(C₁₀)環烷基。

「雙環烷基」意謂飽和或部分不飽和稠合、螺或橋連雙環狀環總成。在特定實施例中，單獨與另一基團一起表示之「雙環烷基」可為(C₄₋₁₅)雙環烷基、(C₄₋₁₀)雙環烷基、(C₆₋₁₀)雙環烷基或(C₈₋₁₀)雙環烷基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雙環烷基」可為(C₈)雙環烷基、(C₉)雙環烷基或(C₁₀)雙環烷基。

「雙環芳基」意謂稠合、螺或橋連雙環狀環總成，其中構成該總成之環中之至少一者為芳族環。通常使用(C_X)雙環芳基及(C_{X-Y})雙環芳基，其中X及Y指示雙環狀環總成中直接與環連接之碳原子數。在特定實施例中，單獨或與另一基團一起表示之「雙環芳基」可為(C₄₋₁₅)雙環芳基、(C₄₋₁₀)雙環芳基、(C₆₋₁₀)雙環芳基或(C₈₋₁₀)雙環芳基。或者，單獨或與另一基團一起表示之「雙環烷基」可為(C₈)雙環芳基、(C₉)雙環芳基或(C₁₀)雙環芳基。

單獨或作為較大部分(例如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳氧基烷基」)之一部分使用之術語「芳基」及「芳-」

係指包含1至3個環之 C_6 至 C_{14} 芳族烴，各環視情況經取代。芳基較佳為 C_{6-10} 芳基。芳基包括(但不限於)苯基、萘基及蒽基。在一些實施例中，芳環上之兩個鄰近取代基連同插入環原子一起形成具有0至3個選自由O、N及S組成之群的環雜原子之視情況經取代之稠合5至6員芳族環或4至8員非芳族環。因此，如本文所用，術語「芳基」包括芳環稠合至一或多個雜芳基、環脂族或雜環基環之基團，其中連接基團或連接點在芳環上。該等稠環系統之非限制性實例包括吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹喏啉基、吡嗪基、吡啶基、啡嗪基、啡噻嗪基、啡噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、萘基、二氫萘基、啡啶基、四氫萘基、吡啶基、啡噁嗪基、苯并二噁烷基及苯并間二氧雜戊烯基。芳基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「芳基(aryl)」可與術語「芳基(aryl group)」、「芳基部分」及「芳環」互換使用。

「芳烷基」或「芳基烷基」包含與烷基共價連接之芳基，該烷基或芳基獨立地視情況經取代。芳烷基較佳為 C_{6-10} 芳基(C_{1-6})烷基、 C_{6-10} 芳基(C_{1-4})烷基或 C_{6-10} 芳基(C_{1-3})烷基，包括(但不限於)苄基、苯乙基及萘甲基。

單獨或作為較大部分(例如「雜芳烷基」或「雜芳烷氧基」)之一部分使用之術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具

烷基及雜芳基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用，術語「雜環」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基(heterocyclic radical)」及「雜環狀環」可互換使用且係指穩定之3至7員單環或指稠合7至10員或橋連6至10員雙環雜環部分，其係飽和或部分不飽和且除碳原子外具有一或多個(較佳1至4個)如上所定義之雜原子。當關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。舉例而言，在具有1至3個選自氧、硫或氮之雜原子之雜環基環中，該氮可為N(如在3,4-二氮-2*H*-吡咯基中)、NH(如在吡咯啉基中)或⁺NR(如在*N*-取代之吡咯啉基中)。可將雜環狀環於任何可產生穩定結構之雜原子或碳原子處連接至其側基且該等環原子中之任一者均可視情況經取代。該等飽和或部分不飽和雜環基之實例包括(但不限於)四氮呋喃基、四氮噻吩基、吡咯啉基、吡咯啉酮基、哌啉基、吡咯啉基、四氮喹啉基、四氮異喹啉基、十氮喹啉基、噁唑啉基、哌嗪基、二氧雜環己烷基、二氧雜環戊烷基、二氮呋喃基、噁氮呋喃基、噻氮呋喃基、嗎啉基及吡啶基。

在一些實施例中，雜環狀環上之兩個鄰近取代基連同插入環原子一起形成具有0至3個選自由O、N及S組成之群的環雜原子之視情況經取代之稠合5至6員芳族環或3至8員非芳族環。因此，術語「雜環」、「雜環基(heterocyclyl)」、「雜環基環」、「雜環基(heterocyclic group)」、「雜環部分」及「雜環基(heterocyclic radical)」在本文中可互換使用，且包括雜環基環稠合至一或多個芳基、雜芳基或環

脂族環之基團，諸如吡啶基、3H-吡啶基、吡嗪基、吡啶基或四氫吡啶基，其中連接基團或連接點在雜環基環上。雜環基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，其中該烷基及該雜環基部分獨立地視情況經取代。

如本文所用，術語「部分不飽和」係指於環原子之間包括至少一個雙或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括如本文所定義之芳基或雜芳基部分。

術語「鹵基脂族」、「鹵基烷基」、「鹵基烯基」及「鹵基烷氧基」係指視具體情況而定經一或多個鹵素原子取代之脂族基、烷基、烯基或烷氧基。如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」意謂F、Cl、Br或I。術語「氟脂族」係指鹵素為氟之鹵基脂族基。

術語「伸烷基」係指二價烷基。「伸烷基鏈」為聚亞甲基，亦即 $-(CH_2)_n-$ ，其中n為正整數，較佳為1至6，1至4，1至3，1至2或2至3。經取代之伸烷基鏈為聚亞甲基，其中一或多個亞甲基氫原子經取代基置換。適當取代基包括以下關於經取代脂族基描述之取代基。伸烷基鏈亦可在一或多個位置經脂族基或經取代脂族基取代。

「胺基」意謂具有兩個其他取代基之氮部分，其中例如氫或碳原子與氮連接。舉例而言，代表性胺基包括 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH((C_{1-10})\text{烷基})$ 、 $-N((C_{1-10})\text{烷$

基)₂、-NH(芳基)、-NH(雜芳基)、-N(芳基)₂、-N(雜芳基)₂及其類似基團。視情況，兩個取代基連同氮一起亦可形成環。除非另外指示，否則含有胺基部分之本發明化合物可包括其經保護之衍生物。胺基部分之適當保護基包括乙醯基、第三丁氧羰基、苯甲氧羰基及其類似基團。

「羰基」意謂基團-C(=O)-及/或-C(=O)R，其中R為氫或另一取代基。應注意，羰基可進一步經多個取代基取代以形成包括酸、酸鹵化物、醛、醯胺、酯及酮之不同羰基。

「羧基」意謂基團-C(=O)-O-及/或-C(=O)-OR，其中R為氫或另一取代基。應注意，含有羧基部分之本發明化合物可包括其經保護之衍生物，亦即其中氧經保護基取代。羧基部分之適當保護基包括苄基、第三丁基及其類似基團。

「氰基」意謂基團-CN。

「硝基」意謂基團-NO₂。

「羥基」意謂基團-OH。

「亞胺基」意謂基團-CR(=NR')及/或-C(=NR')-，其中R及R'各獨立地為氫或另一取代基。

「氧基」意謂基團-O-或-OR，其中R為氫或另一取代基。因此，應注意氧基可經多個取代基進一步取代以形成不同氧基，包括羥基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基或羰氧基。

「亞磺醯基」意謂基團-SO-及/或-SO-R，其中R為氫或另一取代基。應注意，亞磺醯基可經多個取代基進一步取代以形成不同亞磺醯基，包括亞磺酸、亞磺醯胺、亞磺醯

酯及亞砷。

「磺醯基」意謂基團 $-\text{SO}_2-$ 及 / 或 $-\text{SO}_2-\text{R}$ ，其中 R 為氫或另一取代基。應注意，磺醯基可經多個取代基進一步取代以形成不同磺醯基，包括磺酸、磺醯胺、磺酸酯及砷。

「硫基」表示用硫置換氧，且包括(但不限於)含 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}-$ 及 $=\text{S}$ 之基團。

「硫烷基」意謂如上所定義之烷基，其例外為其中形成烷基鏈之一或多個碳原子經硫原子 ($-\text{S}-$ 或 $-\text{S}-\text{R}$ ，其中 R 為氫或另一取代基) 置換。舉例而言，硫 (C_{1-10}) 烷基係指包含 1 至 10 個碳及一或多個硫原子之鏈。

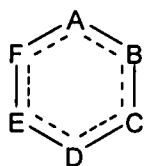
「硫羰基」意謂基團 $-\text{C}(=\text{S})-$ 及 / 或 $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}$ ，其中 R 為氫或另一取代基。應注意，硫羰基可經多個取代基進一步取代以形成不同硫羰基，包括硫代酸、硫代醯胺、硫代酯及硫代酮。

「可在活體內轉化為氫之取代基」意謂可藉由酶學或化學方式(包括(但不限於)水解及氫解)轉化為氫原子的任何基團。實例包括可水解基團，諸如醯基、具有氧羰基之基團、胺基酸殘基、肽殘基、鄰硝基苯基次磺醯基、三甲基矽烷基、四氫吡喃基、二苯基氧磷基及其類似基團。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基及其類似基團。具有氧羰基之基團之實例包括乙氧羰基、第三丁氧羰基 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OCO}-]$ 、苯甲氧羰基、對甲氧基苯甲氧羰基、烯基氧羰基、 β -(對甲苯磺醯基)乙氧羰基及其類似基團。適當胺基酸殘基之實例包括胺基酸殘基本身及經保護基保

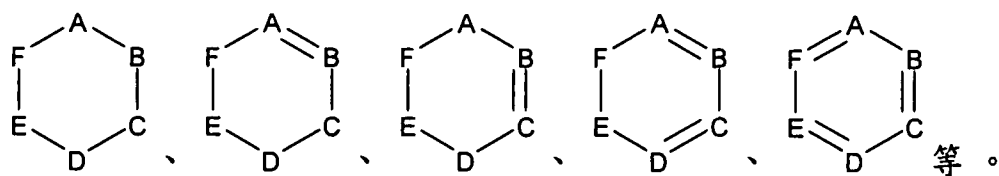
護之胺基酸殘基。適當胺基酸殘基包括(但不限於)Gly (甘胺酸)、Ala (丙胺酸; $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-$)、Arg (精胺酸)、Asn (天冬醯胺)、Asp (天冬胺酸)、Cys (半胱胺酸)、Glu (麩胺酸)、His (組胺酸)、Ile (異亮胺酸)、Leu (白胺酸; $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-$)、Lys (離胺酸)、Met (甲硫胺酸)、Phe (苯丙胺酸)、Pro (脯胺酸)、Ser (絲胺酸)、Thr (蘇胺酸)、Trp (色胺酸)、Tyr (酪胺酸)、Val (纈胺酸)、Nva (正纈胺酸)、Hse (高絲胺酸)、4-Hyp (4-羥脯胺酸)、5-Hyl (5-羥基離胺酸)、Orn (鳥胺酸)及 β -Ala殘基。適當保護基之實例包括通常用於肽合成之保護基，包括醯基(諸如甲醯基及乙醯基)、芳基甲氧羰基(諸如苯甲氧羰基及對硝基苯甲氧羰基)、第三丁氧羰基 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{OCO}-]$ 及其類似基團。適當肽殘基包括包含2至5個，且視情況2至3個前述胺基酸殘基之肽殘基。該等肽殘基之實例包括(但不限於)諸如Ala-Ala $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CO}-]$ 、Gly-Phe、Nva-Nva、Ala-Phe、Gly-Gly、Gly-Gly-Gly、Ala-Met、Met-Met、Leu-Met及Ala-Leu之肽殘基。此等胺基酸或肽之殘基可以D形、L形或其混合物之立體化學組態呈現。此外，胺基酸或肽殘基可具有不對稱碳原子。具有不對稱碳原子之適當胺基酸殘基之實例包括Ala、Leu、Phe、Trp、Nva、Val、Met、Ser、Lys、Thr及Tyr之殘基。具有不對稱碳原子之肽殘基包括具有一或多個具有不對稱碳原子之組成胺基酸殘基的肽殘基。適當胺基酸保護基之實例包括通常用於肽合成中之胺基酸保護基，包括醯基(諸如

甲醯基及乙醯基)、芳基甲氧羰基(諸如苯甲氧羰基及對硝基苯甲氧羰基)、第三丁氧羰基 $[(CH_3)_3C-OCO-]$ 及其類似基團。「可在活體內轉化為氫」之取代基之其他實例包括可還原消除之可氫解基團。適當可還原消除之可氫解基團之實例包括(但不限於)芳基磺醯基(諸如鄰甲苯磺醯基);經苯基或苯甲氧基取代之甲基(諸如苯甲基、三苯甲基及苯甲氧基甲基);芳基甲氧羰基(諸如苯甲氧羰基及鄰甲氧基-苯甲氧羰基);及鹵基乙氧羰基(諸如 β,β,β -三氯乙氧羰基及 β -碘乙氧羰基)。

具有以虛線鍵表示之式的化合物意欲包括視情況具有0個、一或多個雙鍵之式，如下文所例示且展示：



表示



如本文所用，術語「經取代」意謂指定部分的氫基經特定取代基之基團替換，其限制條件為取代反應產生穩定或化學上可行之化合物。如本文所用，短語「一或多個取代基」係指取代基數量等於1至基於可用鍵結位點之數量可能存在之最大取代基數量，其限制條件為滿足上述穩定性和化學可行性條件。除非另外指出，否則視視情況經取代之基團可在該基團之各可取代的位置具有取代基，且取代

基可相同或不同。

芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基及其類似基團之芳基部分)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳烷氧基及其類似基團之雜芳基部分)可含有一或多個取代基。芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適當取代基之實例包括-鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ 及 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$ ；或兩個鄰近取代基連同其插入原子一起形成具有0至3個選自由N、O及S組成之群的環雜原子之5至6員不飽和或部分不飽和環。

芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳氧基烷基及其類似基團之芳基部分)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳烷氧基及其類似基團之雜芳基部分)可含有一或多個取代基。芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適當取代基之實例包括-鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{SR}^\circ$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^\circ$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ 、

-C(O)R*、-C(O)N(R⁺)₂、-C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂、
 -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*、-C(=NR⁺)-N(R⁺)₂、-C(=NR⁺)-
 OR*、-N(R⁺)-N(R⁺)₂、-N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂、-NR⁺SO₂R°
 、-NR⁺SO₂N(R⁺)₂、-P(O)(R*)₂、-P(O)(OR*)₂、-O-P(O)-
 OR*及-P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂；或兩個鄰近取代基連同其插入
 原子一起形成具有0至3個選自由N、O及S組成之群的環雜
 原子之5至6員不飽和或部分不飽和環。

各R⁺獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳
 基或雜環基，或同一氮原子上之兩個R⁺連同該氮原子一起
 形成5至8員芳族或非芳族環，除該氮原子外該5至8員芳族
 或非芳族環亦具有0至2個選自N、O及S之環雜原子。各R*
 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜
 環基。各R°為視情況經取代之脂族基或芳基。

脂族基或非芳族雜環狀環可經一或多個取代基取代。脂
 族基或非芳族雜環狀環之飽和碳上之適當取代基之實例包
 括(但不限於)上文關於芳基或雜芳基之不飽和碳所列舉之
 取代基及以下：=O、=S、=C(R*)₂、=N-N(R*)₂、=N-OR*
 、=N-NHC(O)R*、=N-NHCO₂R°、=N-NHSO₂R°或=N-R*，
 其中各R*及R°係如上文所定義。

非芳族雜環狀環之氮原子上之適當取代基包括-R*、-N(R*)₂
 、-C(O)R*、-CO₂R*、-C(O)-C(O)R*、-C(O)CH₂C(O)R*、
 -SO₂R*、-SO₂N(R*)₂、-C(=S)N(R*)₂、-C(=NH)-N(R*)₂及
 -NR*SO₂R*；其中各R*係如上文所定義。

除非另外說明，否則本文所述結構意謂包括其區別僅在

於存在一個或多個同位素濃化原子之化合物。舉例而言，除以氘或氚替換氫原子，或以 ^{13}C 或 ^{14}C 濃化碳替換碳原子外具有本發明結構之化合物在本發明之範疇內。

熟習此項技術者將瞭解，某些本文所述化合物可以互變異構形式存在，化合物之所有該等互變異構形式均在本發明之範疇內。除非另外說明，否則本文所述之結構亦意謂包括該結構之所有立體化學形式；亦即，每一不對稱中心之 R 及 S 組態。因此，本發明化合物之單一立體化學異構體以及對映異構體與非對映異構體混合物係在本發明之範疇內。

任何能夠抑制MEK之酶活性的分子均可用於本發明之方法、醫藥組合物及套組中。在一些實施例中，MEK抑制劑為小分子量化合物。該等化合物之實例包括(但不限於)WO 08/079814、WO 10/059503及2011年4月20日申請之美國申請案第61/477,196號(所有文獻均以全文引用的方式併入本文中)中所揭示之化合物，3-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮 (TAK-733)、PD98059、U0126、Ro 09-2210、CI-1040 (Pfizer - 先前為PD184352)、PD0325901 (Pfizer)、AZD6244 (Array BioPharma/AstraZeneca - 先前為ARRY-142886)、GDC-0973 (Exelixis/Genentech - 先前為XL518)、AR-119/RDEA119 (Ardea Biosciences/Bayer - 先前為BAY 869766)、GSK1120212 (GlaxoSmithKline)、AZD8330 (Array BioPharma/AstraZeneca)、RO5126766、

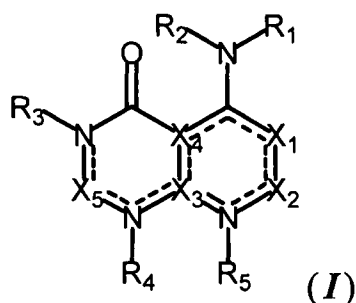
RO4987655、RO4927350、RO5068760 (Hoffmann La Roche)、AS703026、AS-701173及AS-701255 (EMD Serono)。亦適用於本發明之方法、醫藥組合物及套組的為任一此等化合物之溶合及水合形式。亦適用於本發明之方法、醫藥組合物及套組的為任一化合物之醫藥學上可接受之鹽及該等鹽之溶合及水合形式。此等MEK抑制劑可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式來製備，包括(但不限於)本文所提及之參考文獻中詳細描述之合成方法。

在一些實施例中，本發明之MEK抑制劑為ATP競爭性MEK抑制劑、非ATP競爭性MEK抑制劑或ATP非競爭性MEK抑制劑。在某些實施例中，MEK抑制劑為非ATP競爭性異位抑制劑。在其他實施例中，MEK抑制劑例如藉由干擾mRNA穩定性或轉譯抑制基因表現。在一些其他實施例中，MEK抑制劑為小干擾RNA (siRNA) (亦稱為短干擾RNA、沉默RNA)、短髮夾RNA(shRNA)或小髮夾RNA。

可活體外或活體內分析MEK抑制劑選擇性結合於MEK及/或抑制MEK之能力。活體外分析包括測定選擇性抑制MEK磷酸化受質蛋白質或肽之能力的分析。替代活體外分析定量化合物選擇性結合於MEK之能力。選擇性抑制劑結合可藉由在結合之前放射性標記抑制劑、分離抑制劑/MEK複合物及測定結合之放射性標記之量來量測。或者，選擇性抑制劑結合可藉由運作競爭實驗來測定，其中用結合於已知放射性配位體之MEK培育新穎抑制劑。亦可分析化合物影響MEK活性所介導之細胞或生理機能之能力。每一此等

活性之分析均在此項技術中已知。

在一些實施例中，MEK抑制劑為由式(I)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

X_1 及 X_2 各獨立地選自由 CR_6R_7 、CO、CS及 NR_8 組成之群；

X_3 及 X_4 各獨立地選自由 CR_7 及N組成之群；

X_5 選自由 CR_6R_7 、CS及 NR_8 組成之群；

R_1 選自由以下組成之群： (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基，各經取代或未經取代；

R_2 為氫或可活體內轉化為氫之取代基；

R_3 選自由以下組成之群：氫、氧基、羥基、羧氧基、烷氧基、羥基烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羥基 (C_{1-10}) 烷基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、胺基

(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₃)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，各經取代或未經取代，其限制條件為當R₃所結合之原子形成雙鍵之一部分時，R₃不存在；

R₄係選自由以下組成之群：氫、氧基、羥基、羰氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、醯胺基、(C₁₋₁₀)烷基醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、醯胺基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)氮雜烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)環烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，各經取代或未經取代，其限制條件為當R₄所結合之原子形成雙鍵之一部分時，R₄不存在；



R_5 係選自由以下組成之群：氫、氧基、羥基、羰氧基、
 烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基、
 (C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺
 醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₃)烷
 基、硫羰基(C₁₋₃)烷基、磺醯基(C₁₋₃)烷基、亞磺醯基
 (C₁₋₃)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₃)烷基、(C₃₋₁₂)
 環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、芳基
 (C₁₋₁₀)烷基、雜芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)
 烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、
 雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、
 (C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)
 雙環芳基，各經取代或未經取代，或 R_5 及 R_4 一起形
 成經取代或未經取代之環，其限制條件為當 R_5 所結
 合之原子形成雙鍵之一部分時， R_5 不存在；

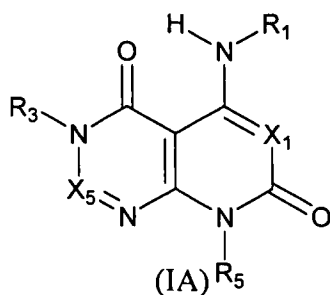
R_6 及 R_7 各獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰
 基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、
 (C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺
 醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₃)烷
 基、硫羰基(C₁₋₃)烷基、磺醯基(C₁₋₃)烷基、亞磺醯基
 (C₁₋₃)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₃)烷基、
 (C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷
 基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環
 芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)
 環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)

雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，各經取代或未經取代，或R₇及R₅一起形成經取代或未經取代之環，其限制條件為當R₇所結合之原子形成雙鍵之一部分時，R₇不存在；且

R₈係選自由以下組成之群：氫、氧基、羥基、羧氧基、(C₁₋₁₀)烷氧基、(C₄₋₁₂)芳氧基、雜(C₁₋₁₀)芳氧基、羰基、氧羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羥基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₁₀)烷基、硫羰基(C₁₋₁₀)烷基、磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、亞磺醯基(C₁₋₁₀)烷基、(C₁₋₁₀)氮雜烷基、亞胺基(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₁₀)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜(C₁₋₁₀)芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₁₋₁₀)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，各經取代或未經取代，其限制條件為當R₈所結合之原子形成雙鍵之一部分時，R₈不存在。

在一些實施例中，MEK抑制劑為由式(IA)表示之化合物：





或其互變異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

X_1 為 CR_6 ；

X_5 為 CR_6 ；

R_1 為未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C_{4-12})芳基；鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C_{1-10})烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C_{1-10})烷氧基、胺基、(C_{3-12})環烷基及(C_{4-12})芳基組成之群的取代基之(C_{1-10})烷氧基；(C_{4-12})芳氧基；具有選自由氫及(C_{1-10})烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C_{1-10})烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C_{1-10})烷基之胺基；本身視情況具有(C_{1-10})烷基之(C_{1-10})烷基胺基；具有選自由(C_{1-10})烷基及(C_{3-12})環烷基組成之群的取代基之磺醯基；具有選自由(C_{1-10})烷基及(C_{3-12})環烷基組成之群的取代基之亞磺醯基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C_{1-10})烷氧基、胺基、(C_{3-12})環烷基及(C_{4-12})芳基組成之群的取代基之(C_{1-10})烷基；本身視情況具有選自由硝基、氰基、羥基、(C_{1-10})烷氧基、胺基、(C_{3-12})環烷基及(C_{4-12})芳基組成之群的取代基之鹵基(C_{1-10})

烷基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之羥基 (C_{1-10}) 烷基； (C_{3-12}) 環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基及 (C_{3-12}) 環烷基組成之群的取代基之 (C_{4-12}) 芳基；

R_3 係選自由以下組成之群：氫；羥基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之 (C_{1-10}) 烷氧基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基； (C_{4-12}) 芳氧基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之 (C_{1-10}) 烷基胺基； (C_{3-12}) 環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基及 (C_{3-12}) 環烷基組成之群的取代基之 (C_{4-12}) 芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之羥基 (C_{1-10}) 烷氧基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之硫基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基； (C_{4-12}) 芳氧基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有 (C_{1-10})

烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₁₋₁₀)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；本身具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之鹵基(C₁₋₁₀)烷基：硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；本身具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基

之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之羥基(C₁₋₁₀)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之胺基(C₁₋₁₀)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經



取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基，其中雜(C₃₋₁₂)環烷基係選自由哌啶基、4-嗎啉基、4-哌嗪基、吡咯啶基、1,3-二氧雜環己烷基及1,4-二氧雜環己烷基組成之群且未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、

胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之芳基(C₁₋₁₀)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；雜芳基(C₁₋₅)烷基，其中雜芳基係選自由呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、1,2,3-噁二唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、噻唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基及四唑基組成之群且未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷

基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₃₋₁₂)環烷基：鹵基；硝基；氰基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；及(C₁₋₁₀)烷基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₄₋₁₂)芳基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；具有選自由(C₁₋₁₀)烷基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之磺醯基；具有選自由(C₁₋₁₀)烷基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之亞磺醯基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷基；本身視情況具有選自由硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之鹵基

(C₁₋₁₀)烷基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之羥基(C₁₋₁₀)烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；雜(C₁₋₁₀)芳基，其中該雜芳基係選自由呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、1,2,3-噁二唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、噻唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基及四唑基組成之群且未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；

R₅為未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₁₋₆)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、



(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；

R₆各獨立地選自由以下組成之群：氫；鹵基；未經取代或經一或多個(C₁₋₁₀)烷基取代之胺基；及未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₁₋₅)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基。

在一些實施例中，對於式(IA)化合物而言，X₁上之R₆為鹵基。

在一些其他實施例中，對於式(IA)化合物而言，X₁上之

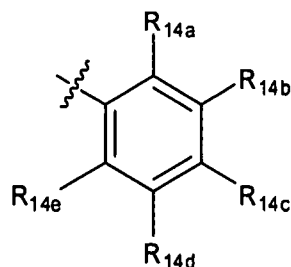
R_6 為氫。

在其他實施例中，對於式(IA)化合物而言， X_5 上之 R_6 為鹵基。

在其他實施例中，對於式(IA)化合物而言， X_5 上之 R_6 為未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之 (C_{1-5}) 烷基；鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基； (C_{4-12}) 芳氧基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之 (C_{1-10}) 烷基胺基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基及 (C_{3-12}) 環烷基組成之群的取代基之 (C_{4-12}) 芳基。

在其他實施例中，對於式(IA)化合物而言， X_5 上之 R_6 為氫。

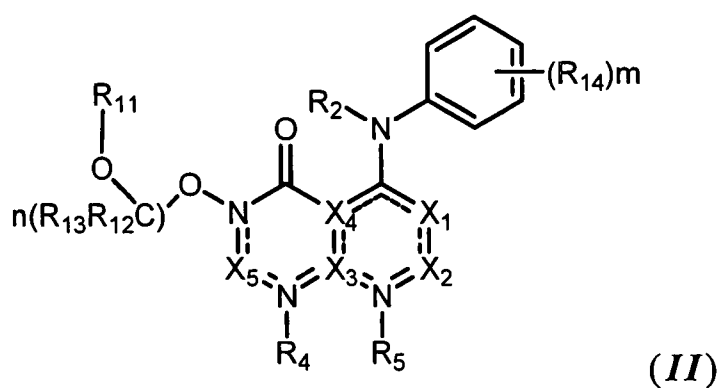
在其他實施例中，對於式(IA)化合物而言， R_1 包含：



其中：

R_{14a} 、 R_{14b} 、 R_{14c} 、 R_{14d} 及 R_{14e} 各獨立地選自由以下組成之群：氫；鹵基；氰基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-3}) 烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之羥基 (C_{1-3}) 烷基。

在一些實施例中，MEK抑制劑為由式(II)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

m 係選自由0、1、2、3、4及5組成之群；

n 係選自由1、2、3、4、5及6組成之群；

R_{11} 係選自由以下組成之群：氫、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基

(C₁₋₃)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基
 (C₁₋₅)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)
 雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、
 (C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜
 (C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙
 環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，各經取代或未經取代；

各 R₁₂ 及 R₁₃ 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、硝
 基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧基、烷氧基、芳
 氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、
 (C₁₋₁₀)烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯
 基、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₃)烷基、硫
 羰基(C₁₋₃)烷基、磺醯基(C₁₋₃)烷基、亞磺醯基(C₁₋₃)烷
 基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₃)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基
 (C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷
 基、雜芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜
 (C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷
 基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、
 雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，
 各經取代或未經取代；且

各 R₁₄ 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、硝基、氰
 基、硫基、氧基、羥基、羧基、烷氧基、芳氧基、
 雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、(C₁₋₁₀)烷
 基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、(C₁₋₁₀)
 烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₃)烷基、硫羰基(C₁₋₃)

烷基、磺醯基(C₁₋₃)烷基、亞磺醯基(C₁₋₃)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₃)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，各經取代或未經取代，或兩個R₁₄一起形成經取代或未經取代之環。

表1提供式(I)化合物之特定實例之化學名稱。

表 1. 式 (I) 化合物之實例

I-1 :	5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-3,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-2 :	5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-3-(2-羥基乙基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-3	2-(5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基-4,7-二側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸甲酯
I-4	5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-3,6,8-三甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-5	(S)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-6	(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-7	(S)-6-氯-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-8	(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-9	(S)-5-(4-溴-2-氟苯基胺基)-3-(2,3-二羥基丙基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮

I-10	(<i>R</i>)-5-(4-溴-2-氟苯基胺基)-3-(2,3-二羥基丙基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-11	5-(4-溴-2-氟苯基胺基)-3-(2-羥基乙基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-12	5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-13	(<i>S</i>)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-14	5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-3-(2-羥基乙基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-15	5-(2-氟苯基胺基)-3-(2-羥基乙基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-16	(<i>R</i>)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(4-乙炔基-2-氟苯基胺基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-17	6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-3-(2-羥基乙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-18	(<i>R</i>)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-19	(<i>S</i>)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-20	(<i>R</i>)-5-(4-溴-2-氟苯基胺基)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-21	(<i>S</i>)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(4-乙炔基-2-氟苯基胺基)-6-氟-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-22	(<i>R</i>)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(4-乙炔基-2-氟苯基胺基)-6-氟-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-23	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-8-甲基-4,7-二側氧基-3,4,7,8-四氫吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-5-基胺基)-3-氟苯基)甲烷磺醯胺
I-24	3-(1,3-二羥基丙-2-基)-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-25	3-(1,3-二羥基丙-2-基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-26	5-(2-氟-4-碘苯基胺基)-3-(2-羥基乙氧基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮

I-27	(<i>R</i>)-3-(2,3-二羥基丙氧基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-28	(<i>R</i>)-3-(2,3-二羥基丙氧基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-29	(<i>R</i>)-5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-6-氟-3-(2,3-二羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-30	6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(2-羥基乙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-31	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(3-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-32	6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(3-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-33	5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-3-(3-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-34	5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-6-氟-3-(3-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-35	5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-3-(3-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-36	5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-6-氟-3-(3-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-37	3-(2-(二甲氨基)乙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-38	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(2-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-39	(<i>S</i>)-3-(2,4-二羥基丁基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-40	6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(2-羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-41	(<i>S</i>)-5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-42	3-苄基-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮
I-43	3-(1,3-二羥基丙-2-基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4,7(3 <i>H</i> ,8 <i>H</i>)-二酮

I-44	(S)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(4-乙炔基-2-氟苯基氨基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-45	2-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-46	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3,8-二甲基-2-(甲氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-47	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-2,3,8-三甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-48	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-1,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(1H,8H)-二酮
I-49	3-(5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基-4,7-二側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(4H)-基)丙醯胺
I-50	N-(2-(5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基-4,7-二側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(4H)-基)乙基)乙醯胺
I-51	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-1-(2-羥基乙基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(1H,8H)-二酮
I-52	2-(5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基-4,7-二側氧基-7,8-二氫吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(4H)-基)-N-甲基乙醯胺
I-53	1-乙基-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(1H,8H)-二酮
I-54	3-環丙基-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-55	(S)-5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-3-(2,3-二羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-56	(S)-3-(2,3-二羥基丙氧基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-57	3-(2-氨基乙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-58	3-(3-氨基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-59	3-(2-氨基乙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-60	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基-3-(吡咯啉-3-基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮

I-61	(S)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(2,3-二羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-62	(S)-5-(4-溴-2-氟苯基氨基)-3-(2,3-二羥基丙基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-63	(S)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6,8-二甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮
I-64	(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6,8-二甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮
I-65	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(2-羥基乙氧基)-6,8-二甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮
I-66	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(3-羥基丙基)-6,8-二甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮
I-67	5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-3-(2-羥基乙基)-6,8-二甲基吡啶并[4,3-d]嘧啶-4,7(3H,6H)-二酮
I-68	(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-69	(S)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6,8-二甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-70	(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-71	(S)-3-(2,3-二羥基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-72	(S)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(4-乙炔基-2-氟苯基氨基)-6-氟-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-73	(R)-3-(2,3-二羥基丙基)-5-(4-乙炔基-2-氟苯基氨基)-6-氟-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-74	3-(1,3-二羥基丙-2-基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮
I-75	(R)-3-(2,3-二羥基丙氧基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮

式(I)、式(IA)及式(II)之化合物在此項技術中已知且可藉由WO 2008/079814之方法來製備，該文獻以全文引用的方式併入本文中。在一個實施例中，式(I)、式(IA)或式

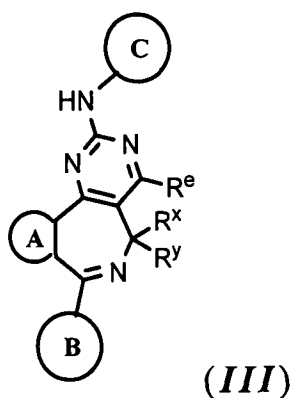
(II)之化合物為3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮(TAK-733)或其醫藥學上可接受之鹽。

任何能夠選擇性抑制奧諾拉A激酶之酶活性的分子均可用於本發明之方法、醫藥組合物及套組中。在一些實施例中，選擇性奧諾拉A激酶之抑制劑為小分子量化合物。詳言之，奧諾拉A激酶之選擇性抑制劑包括本文所述化合物，以及例如美國公開案第2008/0045501號、美國專利第7,572,784號、WO 05/111039、WO 08/021038、美國專利第7,718,648號、WO 08/063525、美國公開案第2008/0167292號、美國專利第8,026,246號、WO 10/134965、美國公開案第2010/0310651、WO 11/014248號、美國公開案第2011/0039826號及美國公開案第2011/0245234號所揭示之化合物，各以全文引用的方式併入本文中，以及化合物4-{[9-氟-7-(2-氟-6-甲氧基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮吡-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉、KW-2449 (Kyowa)、ENMD-2076 (EntreMed)及MK-5108 (Vertex/Merck)。亦適用於本發明之方法、醫藥組合物及套組的為任一此等化合物之溶合形式及水合形式。亦適用於本發明之方法、醫藥組合物及套組的為任一此等化合物之醫藥學上可接受之鹽及該等鹽之溶合及水合形式。此等選擇性奧諾拉A激酶抑制劑可以熟習有機合成技術者熟知之多種方式製備，包括(但不限於)本文所提及之參考文獻中詳細描述之合成方法。

可於活體外或活體內分析奧諾拉A激酶抑制劑選擇性結

合於及/或抑制奧諾拉A激酶之能力。活體外分析包括測定選擇性抑制奧諾拉A激酶磷酸化受質蛋白質或肽之能力之分析。替代性活體外分析定量該化合物選擇性結合於奧諾拉A激酶之能力。選擇性抑制劑之結合可藉由在結合之前放射性標記抑制劑、分離抑制劑/奧諾拉A激酶複合物及測定結合之放射性標記之量來測量。或者，選擇性抑制劑之結合可藉由進行競爭實驗測定，其中新穎抑制劑與結合於已知放射性配位體之奧諾拉A激酶一起培育。亦可分析該等化合物影響奧諾拉A激酶活性所介導之細胞或生理功能之能力。為評估對奧諾拉A激酶之選擇性優於對奧諾拉B激酶，亦可使用類似於上文關於奧諾拉A激酶所述之分析，分析抑制劑在活體外及活體內選擇性結合於及/或抑制奧諾拉B激酶之能力。可藉由pHisH3之免疫螢光偵測分析抑制劑在活體外及活體內抑制奧諾拉A激酶而不抑制奧諾拉B激酶之能力。(Proc. Natl. Acad. Sci. (2007) 104, 4106)。每一此等活性之分析在此項技術中已知。

在一些實施例中，選擇性奧諾拉A激酶抑制劑為由式(III)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

環A為經取代或未經取代之5或6員芳基、雜芳基、環脂族或雜環基環；

環B為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、環脂族或雜環基環；

環C為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、雜環基或環脂族環；

R^e 為氫、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 或視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族基；

各 R^x 及 R^y 獨立地為氫、氟或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；或 R^x 及 R^y 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之3至6員環脂族環；

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{鹵基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(C_{1-3}\text{烷基})$ ；

各 R^4 獨立為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 連同該氮原子一起形成視情況經取代之5至6員雜芳基或4至8員雜環基環，除該氮原子外該5至6員雜芳基或4至8員雜環基環亦具有0-2個選自N、O及S之環雜原子；

各 R^5 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；及

各 R^7 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基。

環A為經取代或未經取代之5或6員芳基、雜芳基、環脂族或雜環基環。環A之實例包括呋喃基(furano)、二氫呋喃基(dihydrofurano)、噻吩基(thieno)、二氫噻吩基(dihydrothieno)、環戊烯基(cyclopenteno)、環己烯基(cyclohexeno)、2H-吡咯基(2H-pyrrolo)、吡咯基(pyrrolo)、吡咯啉基(pyrrolino)、吡咯啉基(pyrrolidino)、噁唑基(oxazolo)、噻唑基(thiazolo)、咪唑基(imidazolo)、咪唑啉基(imidazolino)、咪唑啉基(imidazolidino)、吡唑基(pyrazolo)、吡唑啉基(pyrazolino)、吡唑啉基(pyrazolidino)、異噁唑基(isoxazolo)、異噻唑基(isothiazolo)、噁二唑基(oxadiazolo)、三唑基(triazolo)、噻二唑基(thiadiazolo)、2H-吡喃基(2H-pyrano)、4H-吡喃基、苯基(benzo)、吡啶基(pyridino)、哌啶基(piperidino)、二氧雜環己烷基(dioxano)、嗎啉基(morpholino)、二噻烷基(dithiano)、硫嗎啉基(thiomorpholino)、噻嗪基(pyridazino)、嘧啶基(pyrimidino)、吡嗪基(pyrazino)、哌嗪基(piperazino)及三嗪基(triazino)，任一該等基團可經取代或未經取代。環A之較佳涵義包括(但不限於)選自由以下組成之群的經取代或未經取代之環：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、三唑基、苯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基及吡嗪基。

環A可經取代或未經取代。在一些實施例中，環A中之各可取代飽和環碳原子未經取代或經 $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-$

$\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $=\text{N}-\text{R}^5$ 或 $-\text{R}^b$ 取代，其中 R^b 、 R^4 、 R^5 及 R^6 係如下文所定義。環A中之各可取代不飽和環碳原子未經取代或經 $-\text{R}^b$ 取代。環A中之各可取代環氮原子未經取代或經 $-\text{R}^{9b}$ 取代，且視情況將環A中之一個環氮原子氧化。各 R^{9b} 獨立地為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 或視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-4} 脂族基。

各 R^b 獨立地為 R^{2b} 、視情況經取代之脂族基或視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基；或兩個鄰近 R^b 連同插入環原子一起形成具有0至3個選自由O、N及S組成之群的環雜原子之視情況經取代之稠合4至8員芳族或非芳族環。

各 R^{2b} 獨立地為-鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^{10})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ ，其中變數 R^4 、 R^5 及 R^7 具有上文所述之涵義；各 R^6 獨立地為視情況經取代之脂族基或芳基；且各 R^{10} 獨立地為 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 。

在一些實施例中，環A經0至2個取代基 R^b 取代。在一些該等實施例中，各 R^b 獨立地為 C_{1-3} 脂族基或 R^{2b} ，且各 R^{2b} 獨立地選自由-鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 及 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 組成之群。在一些實施例中，各 R^b 獨立地選自

由-鹵基、 C_{1-3} 脂族基、 C_{1-3} 氟脂族基及 $-OR^5$ 組成之群，其中 R^5 為氫或 C_{1-3} 脂族基。在某些較佳實施例中，環A經0、1或2個獨立地選自由氯、氟、溴、甲基、三氟甲基及甲氧基組成之群的取代基，較佳0或1個取代基取代。

在一些實施例中，環B為選自由以下組成之群的經取代或未經取代之單環或雙環芳基或雜芳基環：呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、苯基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、引哚嗪基、引哚基、異引哚基、引唑基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、嘌呤基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻啶基及噻啶基。

環B中之各可取代飽和環碳原子未經取代或經 $=O$ 、 $=S$ 、 $=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-NHSO_2R^6$ 、 $=N-R^5$ 或 $-R^c$ 取代。環B中之各可取代不飽和環碳原子未經取代或經 $-R^c$ 取代。環B中之各可取代環氮原子未經取代或經 $-R^{9c}$ 取代，且視情況將環B中之環氮原子氧化。各 R^{9c} 獨立地為 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 或視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-4} 脂族基。環B可未經取代或可在任何一或多個其組分環上經取代，其中取代基可相同或不同。在一些實施例中，環B經0至2個獨立選擇之 R^c 及0至3個獨立選擇之 R^{2c} 或 C_{1-6} 脂族基取代。變數 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如上文關於環A所定義

且下文定義 R^c 及 R^{2c} 。

各 R^c 獨立地為 R^{2c} 、視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基或視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基。

各 R^{2c} 獨立地為 -鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^{10})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ 。

在一些實施例中，環 **B** 為經 0 至 2 個獨立選擇之 R^c 及 0 至 2 個獨立選擇之 R^{2c} 或 C_{1-6} 脂族基取代之單環 5 或 6 員芳基或雜芳基環。在某些該等實施例中，環 **B** 為經取代或未經取代之苯基或吡啶基環。

在一些實施例中，環 **B** 經 0 至 2 個取代基 R^c 取代。在一些該等實施例中，各 R^c 獨立地為 C_{1-3} 脂族基或 R^{2c} ，且各 R^{2c} 獨立地選自由 -鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 及 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 組成之群。在一些實施例中，各 R^c 獨立地選自由 -鹵基、 C_{1-3} 脂族基、 C_{1-3} 鹵基脂族基及 $-\text{OR}^5$ 組成之群，其中 R^5 為氫或 C_{1-3} 脂族基。在某些較佳實施例中，環 **B** 經 0、1 或 2 個獨立地選自由氯、氟、溴、甲基、三氟甲基及甲氧基組成之群的取代基取代。

環 **C** 中之各可取代飽和環碳原子未經取代或經 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、

$=C(R^5)_2$ 、 $=N-N(R^4)_2$ 、 $=N-OR^5$ 、 $=N-NHC(O)R^5$ 、 $=N-NHCO_2R^6$ 、 $=N-NHSO_2R^6$ 、 $=N-R^5$ 或 $-R^d$ 取代。環 C 中之各可取代不飽和環碳原子未經取代或經 $-R^d$ 取代。環 C 中之各可取代環氮原子未經取代或經 $-R^{9d}$ 取代，且視情況將環 C 中之環氮原子氧化。各 R^{9d} 獨立地為 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 或視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-4} 脂族基。環 C 可未經取代或可在任何一或多個其組分環上經取代，其中取代基可相同或不同。在一些實施例中，環 C 經 0 至 2 個獨立選擇之 R^d 及 0 至 3 個獨立選擇之 R^{2d} 或 C_{1-6} 脂族基取代。變數 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 係如上文關於環 A 及環 B 所述。下文描述變數 R^d 及 R^{2d} 。

各 R^d 獨立地為 R^{2d} 、視情況經取代之脂族基或視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基。

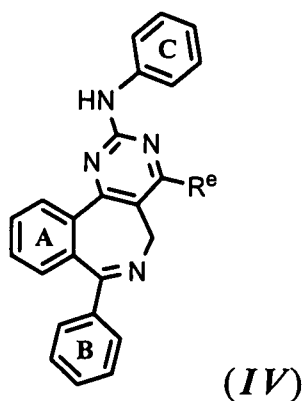
各 R^{2d} 獨立地為 -鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2(R^{10})$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-C\equiv C-R^{10}$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$ 或 $-P(O)(OR^5)_2$ 。另外， R^{2d} 可為 $-SO_3R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 或 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$ 。

在一些實施例中，環 C 為經 0 至 2 個獨立選擇之取代基 R^d 及 0 至 2 個獨立選擇之 R^{2d} 或 C_{1-6} 脂族基取代之單環 5 或 6 員芳

基或雜芳基環。在一些該等實施例中，環C為選自由吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、咪唑基、吡唑基及噁唑基組成之群的視情況經取代之雜芳基環。在一些其他實施例中，環C為經取代或未經取代之苯基環。在一些實施例中，環C為經0、1或2個如上文所定義之取代基 R^d 取代之單環5或6員芳基或雜芳基環。

在一些其他實施例中，環C為經0至2個獨立選擇之取代基 R^d 及0至2個獨立選擇之 R^{2d} 或 C_{1-6} 脂族基取代之單環5或6員雜環基或環脂族環。

在一些實施例中，選擇性奧諾拉A激酶抑制劑為由式(IV)表示之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^e 為氫或視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族基；

環A經0至3個 R^b 取代；

各 R^b 獨立地選自由 C_{1-6} 脂族基、 R^{2b} 、 R^{7b} 、 $-T^1-R^{2b}$ 及 $-T^1-$

R^{7b} 組成之群；

各 R^{2b} 獨立地為-鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、

-C≡C-R⁵、-OR⁵、-SR⁶、-S(O)R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁴)₂、
 -N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁵、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴CO₂R⁶、
 -O-CO₂R⁵、-OC(O)N(R⁴)₂、-O-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、
 -C(O)-C(O)R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)N(R⁴)₂、-C(=NR⁴)-
 N(R⁴)₂、-C(=NR⁴)-OR⁵、-N(R⁴)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-
 N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁵)₂
 或 -P(O)(OR⁵)₂；

各 R^{7b} 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基；

環 B 經 0 至 2 個獨立選擇之 R^c 及 0 至 2 個獨立地選擇之 R^{2c} 或 C₁₋₆ 脂族基取代；

各 R^c 獨立地選自由 C₁₋₆ 脂族基、R^{2c}、R^{7c}、-T¹-R^{2c} 及 -T¹-R^{7c} 組成之群；

各 R^{2c} 獨立地為 -鹵基、-NO₂、-CN、-C(R⁵)=C(R⁵)₂、
 -C≡C-R⁵、-OR⁵、-SR⁶、-S(O)R⁶、-SO₂R⁶、-SO₂N(R⁴)₂、
 -N(R⁴)₂、-NR⁴C(O)R⁵、-NR⁴C(O)N(R⁴)₂、-NR⁴CO₂R⁶、
 -O-CO₂R⁵、-OC(O)N(R⁴)₂、-O-C(O)R⁵、-CO₂R⁵、
 -C(O)-C(O)R⁵、-C(O)R⁵、-C(O)N(R⁴)₂、-C(=NR⁴)-
 N(R⁴)₂、-C(=NR⁴)-OR⁵、-N(R⁴)-N(R⁴)₂、-N(R⁴)C(=NR⁴)-
 N(R⁴)₂、-N(R⁴)SO₂R⁶、-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂、-P(O)(R⁵)₂
 或 -P(O)(OR⁵)₂；

各 R^{7c} 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基；

T¹ 為視情況經 R³ 或 R^{3b} 取代之 C₁₋₆ 伸烷基鏈，其中 T¹ 或其

一部分視情況形成3至7員環之一部分；

環C經0至2個獨立選擇之 R^d 及0至3個獨立選擇之 R^{2d} 或 C_{1-6} 脂族基取代；

各 R^d 獨立地選自由 C_{1-6} 脂族基、 R^{2d} 、 R^{7d} 、 $-T^2-R^{2d}$ 、 $-T^2-R^{7d}$ 、 $-V-T^3-R^{2d}$ 及 $-V-T^3-R^{7d}$ 組成之群；

T^2 為視情況經 R^3 或 R^{3b} 取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^4)-$ ，且其中 T^2 或其一部分視情況形成3至7員環之一部分；

T^3 為視情況經 R^3 或 R^{3b} 取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^4)-$ ，且其中 T^3 或其一部分視情況形成3至7員環之一部分；

V為 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$

、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、
 $-\text{C}(\text{NR}^4)=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^5)=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)-\text{O}-$ 、
 $-\text{P}(\text{O})-\text{O}-$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^5)-\text{N}(\text{R}^5)-$ ；

R^{2d} 為 - 鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、
 R^5 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、
 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、
 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-$ 、
 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-$ 、
 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ 、
或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ ；及

各 R^{7d} 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基。

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{鹵基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、
 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ ；

各 R^{3b} 獨立地為視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族基，或同一
碳原子上之兩個取代基 R^{3b} 連同其所連接之碳原子
一起形成 3 至 6 員碳環；

各 R^4 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；
或同一氮原子上之兩個 R^4 連同該氮原子一起形成視情況經取代之 5 至 8 員雜芳基或雜環基
環，除該氮原子外該視情況經取代之 5 至 8 員雜芳基

或雜環基環亦具有0至2個選自N、O及S之環雜原子；
各R⁵獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳
基或雜環基；

各R⁶獨立地為視情況經取代之脂族或芳基；及

各R⁷獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基。

表2提供式(IV)化合物之特定實例之化學名稱。

表2. 式(IV)化合物之實例

IV-1	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-甲胺基-乙基)-苯甲醯胺
IV-2	N-(2-胺基-乙基)-4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-甲基-苯甲醯胺
IV-3	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-甲基-N-(2-甲胺基-乙基)-苯甲醯胺
IV-4	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-二甲胺基-乙基)-苯甲醯胺
IV-5	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-二甲胺基-乙基)-N-甲基-苯甲醯胺
IV-6	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(3-二甲胺基-丙基)-苯甲醯胺
IV-7	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(3-二甲胺基-丙基)-N-甲基-苯甲醯胺
IV-8	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基-甲酮
IV-9	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-10	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-11	[4-(9-氯-7-鄰甲苯基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基)-苯基]-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-12	{4-[9-氯-7-(2-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮

IV-13	{4-[9-氯-7-(4-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-14	{4-[7-(2-氟-苯基)-9-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-15	2-{3-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮
IV-16	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-哌啶-4-基-苯甲醯胺
IV-17	(4-胺基-哌啶-1-基)-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-甲酮
IV-18	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-二甲胺基-哌啶-1-基)-甲酮
IV-19	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲醯胺
IV-20	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲醯胺
IV-21	4-(9-氯-7-鄰甲苯基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基)-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲醯胺
IV-22	4-[9-氯-7-(2-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲醯胺
IV-23	4-[9-氯-7-(4-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲醯胺
IV-24	4-[7-(2-氟-苯基)-9-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲醯胺
IV-25	2-{3-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-乙醯胺
IV-26	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮
IV-27	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N,N-雙(2-羥基-乙基)-苯甲醯胺
IV-28	{4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-嗎啉-4-基-甲酮
IV-29	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺

IV-30	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基胺基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-31	4-(9-氯-7-鄰甲苯基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基胺基)-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-32	4-[9-氯-7-(2-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基胺基]-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-苯甲醯胺
IV-33	4-[9-氯-7-(4-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基胺基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-34	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基胺基]-2-羥基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-35	[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-吡啶-2-基-胺
IV-36	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(3,5-二氯-苯基)-胺
IV-37	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺
IV-38	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(4-乙氧基-苯基)-胺
IV-39	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(3-甲氧基-苯基)-胺
IV-40	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(2-甲氧基-苯基)-胺
IV-41	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(4-氯-苯基)-胺
IV-42	[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(4-氯-苯基)-胺
IV-43	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(3-氯-苯基)-胺
IV-44	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(2-氯-苯基)-胺
IV-45	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基胺基]-苯酚
IV-46	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呼-2-基]-(4-吗啉-4-基-苯基)-胺



IV-47	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-胺
IV-48	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(4-吡啶-4-基甲基-苯基)-胺
IV-49	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲腈
IV-50	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(4-硝基-苯基)-胺
IV-51	4-[7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-52	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-53	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-54	4-(9-氯-7-邻甲苯基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基)-苯甲酸
IV-55	4-[9-氯-7-(2-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-56	4-[9-氯-7-(4-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-57	4-[9-氟-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-58	4-[7-(2-氟-苯基)-9-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-59	4-[10-氟-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-60	4-[10-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-61	4-[10-溴-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-62	4-[7-(2-氟-苯基)-10-甲氧基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-63	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲醯胺

IV-64	3-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基氨基]-苯甲酰胺
IV-65	{3-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基氨基]-苯基}-乙酸
IV-66	2-{3-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基氨基]-苯基}-乙酰胺
IV-67	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基氨基]-苯磺酸
IV-68	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基氨基]-苯磺酰胺
IV-69	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基氨基]-N-(5-甲基-异噁唑-3-基)-苯磺酰胺
IV-70	[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(4-三氟甲烷磺酰基-苯基)-胺
IV-71	[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-72	[9-氯-7-(2-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-73	[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-74	(9-氯-7-邻甲苯基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-75	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氯-苯基)-9-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-76	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氯-苯基)-9-异丙基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-77	(3,4-二甲氧基-苯基)-[10-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-78	[10-溴-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-79	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氯-苯基)-10-三氟甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-80	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氯-苯基)-10-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺

IV-81	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氟-苯基)-10-甲氧基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-82	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氟-苯基)-11-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-83	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(2,3-二氯-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-胺
IV-84	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-胺
IV-85	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-羥基-苯甲酸
IV-86	4-[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-羥基-苯甲酸
IV-87	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二氯-苯基)-胺
IV-88	[9-氯-7-(2-氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,5-二甲氧基-苯基)-胺
IV-89	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,5-二甲基-苯基)-胺
IV-90	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-苯基-胺
IV-91	4-[9-氯-7-(2,5-二氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-92	4-[9-氯-7-(2,3-二氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-93	(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-{4-[7-(2-氟-苯基)-9-甲氧基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-甲酮
IV-94	4-[9-氯-7-(2,5-二甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-95	4-[7-(2-氟-苯基)-9-甲氧基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N,N-雙(2-羥基-乙基)-苯甲醯胺
IV-96	4-[9-氯-7-(2,4-二氯-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-97	4-[9-氯-7-(2,4-二氯-苯基)-7H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸

IV-98	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3-二甲胺基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮
IV-99	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-甲基-N-(1-甲基-吡咯啉-3-基)-苯甲醯胺
IV-100	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3-二甲胺基-吡咯啉-1-基)-甲酮
IV-101	4-[9-氯-7-(2,4-二甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-102	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3-甲胺基-吡咯啉-1-基)-甲酮
IV-103	(3-胺基-吡咯啉-1-基)-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-甲酮
IV-104	4-[9-氯-7-(2,3-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸甲酯
IV-105	4-[9-氯-7-(2,5-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸甲酯
IV-106	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-膦酸
IV-107	N-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-甲烷磺醯胺
IV-108	N-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-N-甲基-乙醯胺
IV-109	2-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苄醯胺基}-丁二酸
IV-110	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-4-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-111	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-112	1-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苄醯基}-吡咯啉-2-甲酸
IV-113	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-114	[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-[4-(2H-四唑-5-基)-苯基]-胺

IV-115	N-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-乙醯胺
IV-116	5-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-氟-苯甲酸
IV-117	N-(3-胺基-丙基)-4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-甲基-苯甲醯胺
IV-118	2-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苄醯胺基}-丙酸
IV-119	5-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-吡啶-2-甲酸
IV-120	2-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-乙醯胺
IV-121	5-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-甲氧基-苯甲酸
IV-122	5-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-甲基-苯甲酸
IV-123	6-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-菸鹼酸
IV-124	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯磺醯胺
IV-125	2-氯-5-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-126	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-乙酸
IV-127	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-三氟甲基-苯甲酸
IV-128	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲醯胺
IV-129	N-(3-胺基-丙基)-4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲醯胺
IV-130	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(3-甲胺基-丙基)-苯甲醯胺
IV-131	N-(2-胺基-2-甲基-丙基)-4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲醯胺

IV-132	2-(3,4-二甲氧基-苯胺基)-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-10-甲酸
IV-133	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-甲基-苯甲酸
IV-134	2-氯-4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-135	4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-136	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-氟-苯甲酸
IV-137	4-[7-(2-氟-苯基)-9-甲氧基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-138	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氟-苯基)-9-甲氧基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-139	[9,10-二氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-140	4-[9,10-二氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-141	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-2-甲氧基-苯甲酸
IV-142	N-(2-胺基-乙基)-4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酰胺
IV-143	4-(9-氯-7-苯基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基)-苯甲酸
IV-144	[7-(2-溴-苯基)-9-氯-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-145	2-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮
IV-146	3-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-147	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-苯甲酰胺
IV-148	4-[7-(2-氟-苯基)-9-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯甲酰胺
IV-149	{3-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-乙酸

IV-150	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-吡啶-4-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-151	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-152	(9-氯-7-苯基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基)-(3,4-二甲氧基-苯基)-胺
IV-153	4-[7-(2-氟-苯基)-10-甲基-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-154	(3,4-二甲氧基-苯基)-[7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]-胺
IV-155	4-[9-氯-7-(4-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-156	4-[9-氯-7-(3-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-157	4-[9-氯-7-(3-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-苯甲醯胺
IV-158	4-[9-氯-7-(3-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-159	{4-[9-氯-7-(3-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-160	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-甲基-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-161	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(2-吡啶-2-基-乙基)-苯甲醯胺
IV-162	4-[9-氯-7-(3-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-163	{3-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-164	9-氯-7-(2-氟苯基)-N-{4-[(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-165	9-氯-7-(2-氟苯基)-N-(4-{[4-(2-嗎啉-4-基-2-側氧基乙基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-166	9-氯-7-(2-氟苯基)-N-(4-{[4-(2-呋喃甲醯基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺

IV-167	4-(4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸苄酯
IV-168	4-(4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)哌嗪-1-甲酸乙酯
IV-169	2-[4-(4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)哌嗪-1-基]苯甲酸
IV-170	2-[4-(4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)哌嗪-1-基]- <i>N</i> -異丙基乙酰胺
IV-171	9-氯-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-(2-吡咯啉-1-基乙基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-172	<i>N</i> -[2-(胺基羰基)苯基]-4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰胺
IV-173	9-氯-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-174	4-{[9-氯-7-(2-氯-6-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-175	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-176	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-177	9-氯- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-178	9-氯- <i>N</i> -(4-{[3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-179	9-氯- <i>N</i> -(4-{[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-180	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-181	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯基}-[4-(3-哌啶-1-基-丙基)-哌嗪-1-基]-甲酮
IV-182	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯基}-[4-(2-哌啶-1-基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮
IV-183	{4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-二甲胺基-哌啶-1-基)-甲酮

IV-184	{4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-185	4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-(3-二甲胺基-丙基)-N-甲基-苯甲醯胺
IV-186	{4-[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-二甲胺基-哌啶-1-基)-甲酮
IV-187	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-[4-(2-二丙胺基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮
IV-188	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-[4-(3-吡咯啶-1-基-丙基)-哌嗪-1-基]-甲酮
IV-189	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-哌嗪-1-基]-甲酮
IV-190	4-[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-191	{4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3(S)-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-192	(3-胺基-氮雜環丁烷-1-基)-{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-甲酮
IV-193	{4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3-二甲胺基甲基-氮雜環丁烷-1-基)-甲酮
IV-194	{4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3(R)-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-195	{4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-哌嗪-1-基-甲酮
IV-196	(3-胺基-吡咯啶-1-基)-{4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-甲酮
IV-197	{4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3-甲胺基-吡咯啶-1-基)-甲酮
IV-198	4-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-N-甲基-N-(3-甲胺基-丙基)-苯甲醯胺
IV-199	{4-[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(3-甲胺基-吡咯啶-1-基)-甲酮
IV-200	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-環己烷甲酸

IV-201	9-氯-N-(4-{[4-(2-乙氧基苯基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-202	N-[胺基(亞胺基)甲基]-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯胺
IV-203	3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-204	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-(3-{[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-205	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-(3-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-206	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-(3-{[3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-207	N-[2-(胺基甲基)-1,3-苯并噁唑-5-基]-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-208	9-氯-N-[4-({4-[3-(二乙胺基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]-7-(2-氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-209	9-氯-N-[4-({4-[2-(二乙胺基)乙基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]-7-(2-氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-210	9-氯-N-[4-({4-[3-(二甲胺基)丙基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]-7-(2-氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-211	9-氯-7-(2-氟苯基)-N-[4-({4-[(1-甲基哌啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}羰基)苯基]-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-212	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-(4-硝基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-213	9-氯-N-(3-氯-4-{[4-(2-吡咯啶-1-基乙基)哌嗪-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-214	9-氯-N-{3-氯-4-[(3-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-7-(2-氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-215	9-氯-N-(3-氯-4-{[3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-216	9-氯-N-{3-氯-4-[(3-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-217	N-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]苯-1,4-二胺

IV-218	2-氯-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸甲酯
IV-219	1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)哌嗪-2-甲酸
IV-220	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-221	<i>N</i> -{4-[(3-胺基哌啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-222	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{3-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-223	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[4-(二甲胺基)哌啶-1-基](亞胺基)甲基]苯甲酰胺
IV-224	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[亞胺基(哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰胺
IV-225	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[3-(二甲胺基)丙基]- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-226	3-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[3-(二甲胺基)丙基]- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-227	9-氯- <i>N</i> -(3-{[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-228	9-氯- <i>N</i> -{3-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-229	9-氯- <i>N</i> -(3-{[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-230	<i>N</i> -(4-{[3-(胺基甲基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-231	9-氯- <i>N</i> -(3-{[3-(二甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-232	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -{4-[(3-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-233	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-234	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺

IV-235	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-236	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲脒
IV-237	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基](亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-238	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-239	<i>N</i> -{4-[(4-胺基哌啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-240	<i>N</i> -{4-[(3-胺基吡咯啉-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-241	<i>N</i> -{4-[(4-胺基哌啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-242	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-243	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -[4-(哌嗪-1-基羰基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-244	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[[4-(二甲胺基)哌啶-1-基](亞胺基)甲基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-245	<i>N</i> -(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)脲
IV-246	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺
IV-247	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[2-(二甲胺基)乙基]- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-248	4-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)哌嗪-2-甲酸甲酯
IV-249	2-[(4-羧基苯基)胺基]-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酸
IV-250	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[[3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基](亞胺基)甲基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-251	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺

IV-252	<i>N</i> -(2-氨基乙基)-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-253	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-254	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[2-(甲胺基)乙基]苯甲醯胺
IV-255	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[2-(二甲胺基)乙基]- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-256	7-(2-氟苯基)-2-[(3-甲氧苯基)胺基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酸
IV-257	<i>N</i> -(3-氨基丙基)-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-258	2-氯-5-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-259	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基](亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-260	<i>N</i> -(2-氨基-2-甲基丙基)-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯胺
IV-261	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[3-(甲胺基)丙基]苯甲醯胺
IV-262	<i>N</i> -{4-[(3-胺基吡啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-263	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-264	<i>N</i> -(3-氨基丙基)-4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-265	<i>N</i> -(2-氨基乙基)-4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-266	4-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)吡嗪-2-甲酸
IV-267	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基](亞胺基)甲基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-268	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{亞胺基[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]甲基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺

IV-269	9-氯-N-(4-氯-3-{[4-(二甲氨基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-270	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-[4-(5,5-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯基]-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-271	N-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]-N-嘧啶-2-基苯-1,4-二胺
IV-272	4-{[9-(3-氨基丙-1-炔-1-基)-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-273	9-溴-7-(2,6-二氟苯基)-N-(3-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-274	4-{[9-溴-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-275	7-(2,6-二氟苯基)-N-(3-甲氧苯基)-9-(3-吡咯啉-1-基丙-1-炔-1-基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-276	9-(3-氨基丙-1-炔-1-基)-7-(2,6-二氟苯基)-N-(3-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-277	4-({9-氯-7-[2-(三氟甲基)苯基]-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基}胺基)苯甲酸
IV-278	N-{4-[(3-氨基氮雜環丁烷-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-279	4-[(9-氯-7-吡啶-2-基-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基)胺基]苯甲酸
IV-280	N-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺
IV-281	9-氯-N-(4-氯-3-{[3-(甲氨基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-282	9-氯-N-(4-氯-3-{[4-(甲氨基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-283	2-氯-5-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-N-甲基-N-[2-(甲氨基)乙基]苯甲酰胺
IV-284	N-{4-[(3-氨基吡咯啉-1-基)(亞胺基)甲基]苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-285	2-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-1,4,5,6-四氫嘧啶-5-醇

IV-286	<i>N</i> -{4-[(3-胺基氮雜環丁烷-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-287	<i>N</i> -{4-[(4-胺基哌啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-[2-(三氟甲基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-288	9-氯- <i>N</i> -(4-{[4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-289	<i>N</i> -{4-[(3-胺基吡咯啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-[2-(三氟甲基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-290	9-氯- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-291	9-氯- <i>N</i> -(4-氯-3-{[3-(甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氯苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-292	<i>N</i> -{3-[(4-胺基哌啶-1-基)羰基]-4-氯苯基}-9-氯-7-(2,6-二氯苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-293	9-氯-7-(2,6-二氯苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(二甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-294	4-胺基-1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氯苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)哌啶-4-甲酸甲酯
IV-295	4-胺基-1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氯苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)哌啶-4-甲酸
IV-296	<i>N</i> -{4-[(3-胺基氮雜環丁烷-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-[2-(三氟甲基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-297	9-氯- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}苯基)-7-[2-(三氟甲基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-298	<i>N</i> -{4-[(4-胺基哌啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-吡啶-2-基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-299	<i>N</i> -{4-[(3-胺基吡咯啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-吡啶-2-基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-300	2-胺基-4-[(4-{[9-氯-7-(2,6-二氯苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)胺基]丁酸乙酯
IV-301	4-{[9-氯-7-(3-氯吡啶-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-302	9-{[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基]羰基}-7-(2-氯苯基)- <i>N</i> -(3-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺

IV-303	7-(2-氟苯基)-2-[(3-甲氧苯基)胺基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[3-(甲胺基)丙基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酰胺
IV-304	<i>N</i> -{4-[(4-胺基吡啶-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(3-氟吡啶-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-305	<i>N</i> -{4-[(3-胺基吡咯啉-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(3-氟吡啶-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-306	2-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-4,5-二氫-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酸
IV-307	<i>N</i> -(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-2-(二甲胺基)乙酰胺
IV-308	2-胺基- <i>N</i> -(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-2-甲基丙酰胺
IV-309	(2 <i>R</i>)-4-胺基-2-[(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)胺基]丁酸乙酯
IV-310	4-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)- <i>N</i> -甲基哌嗪-2-甲酰胺
IV-311	7-(2-氟苯基)-2-[(3-甲氧苯基)胺基]- <i>N</i> -(3-嗎啉-4-基丙基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酰胺
IV-312	9-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -(3-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-313	9-氯- <i>N</i> -(3-氯-4-{[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-314	2-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-4,5-二氫-1 <i>H</i> -咪唑-5-甲酸乙酯
IV-315	9-氯- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)-7-吡啶-2-基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-316	9-氯- <i>N</i> -(4-{[4-(甲胺基)吡啶-1-基]羰基}苯基)-7-吡啶-2-基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-317	4-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)哌嗪-2-甲酰胺
IV-318	<i>N</i> -{4-[(3-胺基吡咯啉-1-基)羰基]-3-氟苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-319	<i>N</i> -(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)哌啶-4-甲酰胺

IV-320	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-{甲基[2-(甲胺基)乙基]胺基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-321	9-氯-7-(2,4-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-322	9-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-323	9-氯-7-(2-氯-6-氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-324	9-氯-7-(2-氯-6-氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-325	9-氯-7-(2-氯-6-氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-326	9-氯-7-(2-氯-6-氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-327	9-氯-7-(2-氯-6-氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-328	9-氯- <i>N</i> -(3,4-二甲氧基苯基)-7-{2-[(二甲胺基)甲基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-329	9-氯-7-(2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -{4-[(3-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-330	9-氯- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-7-(2-甲氧基苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-331	9-氯-7-(2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-332	9-氯-7-(2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-333	9-氯-7-(2-甲氧基苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-334	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-335	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-{甲基[3-(甲胺基)丙基]胺基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-336	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-{甲基[3-(甲胺基)丙基]胺基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺

IV-337	1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)乙酮
IV-338	<i>N</i> -[3-(3-胺基丙-1-炔-1-基)苯基]-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-339	4-[(9-氯-7-{2-氟-6-[(2-羟基乙基)胺基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基)胺基]- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-340	4-[(7-{2-[(2-胺基乙基)胺基]-6-氟苯基}-9-氯-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基)胺基]- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-341	4-胺基-1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)- <i>N</i> -甲基吡啶-4-甲酰胺
IV-342	4-[(9-氯-7-{2-[4-(二甲胺基)吡啶-1-基]-6-氟苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基)胺基]- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-343	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{3-[3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-344	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(3-碘苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-345	4-{[9-氯-7-(2-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-6-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-346	4-[(9-氯-7-{2-[[2-(二甲胺基)乙基](甲基)胺基]-6-氟苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基)胺基]- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-347	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-{甲基[2-(甲胺基)乙基]胺基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-348	4-({7-[2-(4-胺基吡啶-1-基)-6-氟苯基]-9-氯-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基}胺基)- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-349	7-(2-氟苯基)-2-[(3-甲氧苯基)胺基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -[2-(甲胺基)乙基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酰胺
IV-350	4-胺基-1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)吡啶-4-甲酰胺
IV-351	9-氯-7-(2-氯-6-氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)氮杂环丁烷-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-352	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-353	7-(2,6-二氟苯基)-2-[(3-甲氧苯基)胺基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酸

IV-354	4-({9-氯-7-[2-氟-6-(甲胺基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基}胺基)- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-355	2-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基-1,3-噻唑-4-甲醯胺
IV-356	<i>N</i> -1 <i>H</i> -苯并咪唑-2-基-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-357	7-(2,6-二氟苯基)-2-[(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)胺基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-9-甲酸
IV-358	3-胺基-1-(3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}苯基)丙-1-酮
IV-359	1-(3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}苯基)-3-(二甲胺基)丙-1-酮
IV-360	2-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲酸
IV-361	2-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯
IV-362	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>R</i>)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,3-噻唑-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-363	2-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯
IV-364	2-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}-1,3-噻唑-5-甲酸
IV-365	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[(3 <i>R</i>)-3-甲基哌嗪-1-基]羰基}-1,3-噻唑-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-366	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[(2 <i>R</i>)-2-甲基哌嗪-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-367	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}-1,3-噻唑-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-368	2-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}-1,3-噻唑-4-甲酸
IV-369	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(5-{[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3-噻唑-2-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-370	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(5-{[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}-1,3-噻唑-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺

IV-371	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5-甲基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-372	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{3-[3-(二甲胺基)丙基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-373	<i>N</i> -[3-(3-胺基丙基)苯基]-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-374	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]-1,3-噁唑-2-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-375	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}-1,3-噁唑-2-基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-376	7-(2,6-二氟苯基)-2-({4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}胺基)- <i>N</i> -甲基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酰胺
IV-377	2-{[4-(胺基羰基)苯基]胺基}-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-9-甲酸
IV-378	1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)- <i>N</i> -甲基-4-(甲胺基)哌啶-4-甲酰胺
IV-379	<i>N</i> -{4-[(3-胺基-3-甲基吡咯啉-1-基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-380	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-甲基-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-381	1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)-4-(甲胺基)哌啶-4-甲酰胺
IV-382	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,3,5-三甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-383	<i>N</i> -1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -甲基苯甲酰胺
IV-384	<i>N</i> -1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酰胺
IV-385	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -羥基苯甲酰胺
IV-386	<i>N</i> -{4-[(胺氧基)羰基]苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-387	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-7 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸



IV-388	4-{[9-氯-7-(2,3-二氟苯基)-7H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-389	3-胺基-1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)-N-甲基吡咯啉-3-甲醯胺
IV-390	3-胺基-1-(2-氯-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)吡咯啉-3-甲醯胺
IV-391	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-{4-[(3,3-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-392	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-N-(8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)苯甲醯胺
IV-393	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-(4-{[3-(二甲胺基)-3-甲基吡咯啉-1-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-394	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-395	2-氯-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-396	4-胺基-1-(2-氯-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)-N-甲基哌啶-4-甲醯胺
IV-397	4-胺基-1-(2-氯-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)-N,N-二甲基哌啶-4-甲醯胺
IV-398	4-[(9-甲氧基-7-側氧基-6,7-二氫-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基)胺基]苯甲酸
IV-399	2-({4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}胺基)-9-甲氧基-5,6-二氫-7H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-7-酮
IV-400	9-甲氧基-2-[(4-{[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)胺基]-5,6-二氫-7H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-7-酮
IV-401	4-[(8-甲基-7-側氧基-5,6,7,8-四氫嘧啶并[5,4-c]吡咯并[3,2-e]氮呋-2-基)胺基]苯甲酸
IV-402	2-({4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}胺基)-8-甲基-5,8-二氫嘧啶并[5,4-c]吡咯并[3,2-e]氮呋-7(6H)-酮
IV-403	2-[(3-甲氧基苯基)胺基]-8-甲基-5,8-二氫嘧啶并[5,4-c]吡咯并[3,2-e]氮呋-7(6H)-酮
IV-404	9-氯-2-[(3,4-二甲氧基苯基)胺基]-5,6-二氫-7H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-7-酮

IV-405	4-{[4-胺基-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}苯甲酸
IV-406	9-氯- <i>N</i> -(3-氯-4-{[4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-407	9-氯- <i>N</i> -(3-氯-4-{[4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2-氯-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-408	4-{[9-氯-7-(2-氯-6-羥基苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}苯甲酸
IV-409	9-氯- <i>N</i> -[4-(1,7-二氮螺[4.4]壬-7-基羰基)苯基]-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-410	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[2-(甲胺基)-7-氮雜雙環[2.2.1]hept-7-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-411	1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}苯甲醯基)- <i>N</i> -甲基-3-(甲胺基)吡咯啉-3-甲醯胺
IV-412	1-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}苯甲醯基)-3-(甲胺基)吡咯啉-3-甲醯胺
IV-413	1-(2-氯-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-基]胺基}苯甲醯基)- <i>N</i> -甲基-3-(甲胺基)哌啶-3-甲醯胺
IV-414	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-甲基-3-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-415	9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-甲基-3-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-416	{2-氯-4-[9-氯-7-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呼-2-基胺基]-苯基}-(3-甲基-3-甲胺基-哌啶-1-基)-甲酮
IV-417	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-甲基-4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-418	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-(二甲胺基)-4-甲基哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-419	<i>N</i> -{4-[4-胺基-4-甲基哌啶-1-基]羰基}苯基}-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-420	9-氯- <i>N</i> -(3-氯-4-{[4-甲基-4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺
IV-421	9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)- <i>N</i> -(4-{[4-甲基-4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呼-2-胺

IV-422	2-氯-4-[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5H-苯并[c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-4-甲胺基-哌啶-1-基)-甲酮
IV-423	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-N-(3-氟-4-{[4-甲基-4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-424	9-氯-N-{3-氯-4-[(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-425	N-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-氟-N-甲基苯甲醯胺
IV-426	N-1-氮雜雙環[2.2.2]辛-3-基-4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-N-甲基苯甲醯胺
IV-427	N-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基-4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-N-甲基苯甲醯胺
IV-428	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-N-(4-{[3-(甲胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-429	9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-N-(4-{[3-(甲胺基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基]羰基}苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-胺
IV-430	4-{[7-(2,6-二氟苯基)-9-甲基-5H-嘧啶并[5,4-c]噻吩并[2,3-e]氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-431	7-(2,6-二氟苯基)-N-{4-[(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5H-嘧啶并[5,4-c]噻吩并[2,3-e]氮呋-2-胺
IV-432	N-{4-[(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)羰基]苯基}-7-(2,6-二氟苯基)-10-甲基-5,10-二氮嘧啶并[5,4-c]吡咯并[2,3-e]氮呋-2-胺
IV-433	7-(2,6-二氟苯基)-9-甲基-N-(4-{[3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-5H-呋喃并[2,3-c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-胺
IV-434	4-(2,6-二氟苯基)-2-甲基-N-(4-{[3-甲基-3-(甲胺基)吡咯啶-1-基]羰基}苯基)-6H-嘧啶并[5,4-c][1,3]噻唑并[4,5-e]氮呋-9-胺
IV-435	N-{4-[(3-胺基-3-甲基吡咯啶-1-基)羰基]苯基}-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5,9-二氮嘧啶并[5,4-c]吡咯并[3,4-e]氮呋-2-胺
IV-436	4-{[4-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1,6-二氮吡唑并[4,3-c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-9-基]胺基}苯甲酸
IV-437	1-{4-[4-(2,6-二氟-苯基)-2-甲基-6H-3-硫雜-5,8,10-三氮-苯并[e]萘-9-基胺基]-苄醯基}-4-二甲胺基-哌啶-4-甲酸甲基醯胺
IV-438	4-(4-{[7-(2,6-二氟苯基)-5H-呋喃并[3,2-c]嘧啶并[4,5-e]氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)-N-甲基哌嗪-2-甲醯胺

IV-439	4-(4-{[4-(2,6-二氟苯基)-6 <i>H</i> -異噁唑并[4,5- <i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-9-基]胺基}苯甲醯基)- <i>N</i> -甲基哌嗪-2-甲醯胺
IV-440	4-(2,6-二氟苯基)-9-[(4-{[3-甲基-3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)胺基]-3,6-二氫咪唑并[4,5- <i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2(1 <i>H</i>)-酮
IV-441	2-胺基- <i>N</i> -(3-{[7-(2,6-二氟苯基)-8,10-二甲基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>c</i>]噻吩并[3,4- <i>e</i>]氮呋-2-基]胺基}苯基)- <i>N</i> ,2-二甲基丙醯胺
IV-442	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{3-[(2,2,6,6-四甲基哌啶-4-基)氧基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-443	4-(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)- <i>N</i> -甲基-1-(甲胺基)環己烷甲醯胺
IV-444	7-(3-{[7-(2-氟-6-甲氧苯基)-9-甲氧基-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-1,7-二氮螺[4.4]壬-6-酮
IV-445	9-氯- <i>N</i> -[4-(3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基羰基)苯基]-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-446	1-(3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-3,5,5-三甲基哌嗪-2-酮
IV-447	9-氯- <i>N</i> -[4-(2,6-二甲基哌啶-4-基)苯基]-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-448	<i>N</i> -[4-(1-胺基-1-甲基乙基)苯基]-9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-449	<i>N</i> -[4-(2,5-二氮螺[3.4]辛-2-基羰基)苯基]-7-(2,6-二氟苯基)-10-甲基-5 <i>H</i> -異噁唑并[5,4- <i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-胺
IV-450	4-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-9-[(4-{[4-甲基-4-(甲胺基)哌啶-1-基]羰基}苯基)胺基]-1,6-二氫-2 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>c</i>][1,3]噻唑并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-酮
IV-451	4-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -[4-(1 <i>H</i> -咪唑-2-基)苯基]-1-甲基-1,6-二氫咪唑并[4,5- <i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-9-胺
IV-452	4-{[7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -[1]苯并呋喃并[2,3- <i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-453	7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,3,5,5-四甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-8,9,10,11-四氫-5 <i>H</i> -吡啶并[4',3':4,5]噻吩并[3,2- <i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-胺
IV-454	9-溴-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -(4-{[3-(甲胺基)吡咯啉-1-基]羰基}苯基)-5,8-二氫嘧啶并[5,4- <i>c</i>]吡咯并[3,2- <i>e</i>]氮呋-2-胺

IV-455	7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -(3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-6-基)-5,12-二氢嘧啶并[4',5':5,6]氮呋[4,3- <i>b</i>]吡啶-2-胺
IV-456	1-(4-{[7-(2,6-二氟苯基)-9,10-二甲基-5,8-二氢嘧啶并[5,4- <i>c</i>]吡咯并[3,2- <i>e</i>]氮呋-2-基]胺基}苯甲酰基)-3-(甲胺基)吡咯啉-3-甲酰胺
IV-457	{3-[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-458	[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基]-(2-甲胺基甲基-苯并噻唑-6-基)-胺
IV-459	4-[9-氯-7-(2-异丙氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-460	4-[9-氯-7-(2-氟-6-异丙氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-461	4-[9-氯-7-(2-乙氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-462	4-[9-氯-7-(2-乙氧基-6-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-463	4-[9-氯-7-(2-氟-6-甲基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-464	4-[9-氯-7-(2-三氟甲氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-465	4-[9-氯-7-(2-氟-6-三氟甲氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-466	4-[9-氯-7-(3-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-467	4-[9-氯-7-(2,3-二甲氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-468	4-[9-氯-7-(2-异丁基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-469	4-(7-苯并呋喃-2-基-9-氯-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基)-苯甲酸
IV-470	4-[9-氯-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-471	4-[9-氯-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸

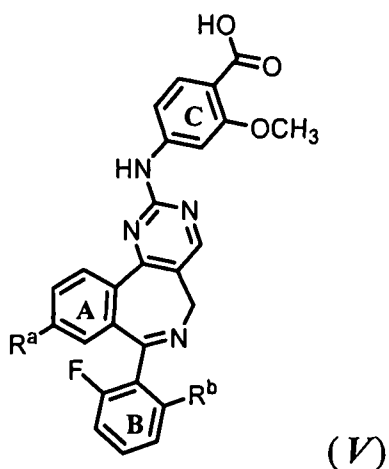
IV-472	4-(9-氯-7-噻吩-2-基-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基)-苯甲酸
IV-473	4-[9-氯-7-(2 <i>H</i> -吡唑-3-基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-474	4-[9-氯-7-(2-乙炔基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-475	4-[7-(2-胺基甲基-苯基)-9-氯-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-476	4-[9-氯-7-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-477	4-[9-氯-7-(3-甲氧基-吡啶-2-基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-478	4-[8-氟-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-479	4-[8-氯-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-480	4-[11-氟-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-481	4-[11-氯-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-482	6-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-噻嗪-3-甲酸
IV-483	2-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-1 <i>H</i> -咪唑-4-甲酸
IV-484	4-[9-氯-7-(2-氟-苯基)-4-甲基-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-485	4-[4-胺基甲基-9-氯-7-(2-氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯甲酸
IV-486	4-(9-胺基甲基-7-苯基-5 <i>H</i> -苯并[c]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基)-苯甲酸
IV-487	9-氯-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(2-甲基哌嗪-1-基)羰基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-488	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[{3-[(二甲胺基)甲基]氮雜環丁烷-1-基}(亞胺基)甲基]苯甲醯胺

IV-489	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[亞胺基(哌嗪-1-基)甲基]苯甲醯胺
IV-490	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[亞胺基(3-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲醯胺
IV-491	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基](亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-492	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[亞胺基(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲醯胺
IV-493	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-494	1-[[4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)胺基](亞胺基)甲基]吡咯啉-3-甲醯胺
IV-495	1-[[4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲醯基)胺基](亞胺基)甲基]哌啶-3-甲醯胺
IV-496	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[{4-[(環丙羰基)胺基]哌啶-1-基}(亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-497	4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[(二甲胺基)(亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-498	<i>N</i> -[[4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)胺基](亞胺基)甲基]環丙烷甲醯胺
IV-499	<i>N</i> -[[4-{[9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)胺基](亞胺基)甲基]-3-(二甲胺基)環戊烷甲醯胺
IV-500	4-({9-氯-7-[2-氟-6-(三氟甲基)苯基]-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基)苯甲酸
IV-501	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-502	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲基苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-503	4-{[7-(2-溴-6-氯苯基)-9-氯-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯甲酸
IV-504	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]-3-氟苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-505	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺

IV-506	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基](亞胺基)甲基]- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-507	3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-508	3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基](亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-509	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{3-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)羰基]-4-氟苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-510	<i>N</i> -[[[(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)胺基](亞胺基)甲基]-3-(二甲胺基)環戊烷甲醯胺
IV-511	<i>N</i> -[[[(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-氟苯基)胺基](亞胺基)甲基]-3-(二甲胺基)環戊烷甲醯胺
IV-512	<i>N</i> -[[[(5-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-氟苯基)胺基](亞胺基)甲基]-3-(二甲胺基)環戊烷甲醯胺
IV-513	<i>N</i> -(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲脒
IV-514	4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[3-(二甲胺基)吡咯啉-1-基](亞胺基)甲基]- <i>N</i> -甲基苯甲醯胺
IV-515	<i>N</i> -(3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲脒
IV-516	<i>N</i> -(3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)- <i>N</i> ,3,5-三甲基哌嗪-1-甲脒
IV-517	3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}- <i>N</i> -[[3-(二甲胺基)氮雜環丁烷-1-基](亞胺基)甲基]苯甲醯胺
IV-518	<i>N</i> -(5-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-氟苯基)- <i>N</i> ,3,5-三甲基哌嗪-1-甲脒
IV-519	<i>N</i> -[[[(3-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)胺基](亞胺基)甲基]-3-(二甲胺基)環戊烷甲醯胺

IV-520	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{3-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-521	<i>N</i> -(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}苯基)- <i>N</i> ,3,5-三甲基哌嗪-1-甲脒
IV-522	<i>N</i> -(4-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-氟苯基)-3,5-二甲基哌嗪-1-甲脒
IV-523	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{4-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]-3-氟苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-524	5-{[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-(2,6-二甲基哌啶-4-基)-1 <i>H</i> -異吲哚-1,3(2 <i>H</i>)-二酮
IV-525	<i>N</i> -[2-(胺基甲基)-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基]-9-氯-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-526	9-氯-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -{2-[(甲胺基)甲基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-527	9-氯- <i>N</i> -{2-[(二甲胺基)甲基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基}-7-(2-氟苯基)-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-528	9-氯-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -{2-[(甲胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-529	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{2-[(甲胺基)甲基]-1 <i>H</i> -苯并咪唑-6-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-530	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{2-[(甲胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-531	9-氯-7-(2-氟苯基)- <i>N</i> -{2-[(甲胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-532	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{3-[(3,5-二甲基哌嗪-1-基)(亞胺基)甲基]-4-氟苯基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-533	9-氯-7-(2,6-二氟苯基)- <i>N</i> -{2-[(甲胺基)甲基]-1,3-苯并噻唑-6-基}-5 <i>H</i> -嘧啶并[5,4- <i>d</i>][2]苯并氮呋-2-胺
IV-534	{3-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]-苯基}-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮
IV-535	3-[9-氯-7-(2,6-二氟-苯基)-5 <i>H</i> -苯并[<i>c</i>]嘧啶并[4,5- <i>e</i>]氮呋-2-基胺基]- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(4-甲基-戊基)-苯甲醯胺

在一些實施例中，選擇性奧諾拉A激酶抑制劑由式(V)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^a 係選自由 C_{1-3} 脂族基、 C_{1-3} 氟脂族基、 $-R^1$ 、 $-T-R^1$ 、 $-R^2$ 及 $-T-R^2$ 組成之群；

T為視情況經氟取代之 C_{1-3} 伸烷基鏈；

R^1 為視情況經取代之芳基、雜芳基或雜環基；

R^2 係選自由鹵基、 $-C\equiv C-R^3$ 、 $-CH=CH-R^3$ 、 $-N(R^4)_2$ 及 $-OR^5$ 組成之群；

R^3 為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；

各 R^4 獨立為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 連同該氮原子一起形成視情況經取代之5至6員雜芳基或4至8員雜環基環，除該氮原子外該5至6員雜芳基或4至8員雜環基環亦具有0至2個選自N、O及S之環雜原子；

R^5 為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；及

R^b 係選自由氟、氯、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 組成之群。

在一些實施例中， R^1 為視情況經1或2個獨立地選自由鹵基、 C_{1-3} 脂族基及 C_{1-3} 氟脂族基組成之群的取代基取代之5或6員芳基、雜芳基或雜環基環。在某些實施例中， R^1 為視情況經1或2個獨立地選自由鹵基、 C_{1-3} 脂族基及 C_{1-3} 氟脂族基組成之群的取代基取代之苯基、呋喃基、吡咯啶基或噻吩基環。

在一些實施例中， R^3 為氫、 C_{1-3} 脂族基、 C_{1-3} 氟脂族基或 $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 。

在一些實施例中， R^5 為氫、 C_{1-3} 脂族基或 C_{1-3} 氟脂族基。

在某些實施例中， R^a 為鹵基、 C_{1-3} 脂族基、 C_{1-3} 氟脂族基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{脂族基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{氟脂族基})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^3$ 或視情況經取代之吡咯啶基、噻吩基、呋喃基或苯基環，其中 R^3 為氫、 C_{1-3} 脂族基、 C_{1-3} 氟脂族基或 $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 。在某些特定實施例中， R^a 係選自由以下組成之群：氟、氯、 C_{1-3} 脂族基、 C_{1-3} 氟脂族基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、*N*-甲基吡咯啶基、噻吩基、甲基噻吩基、呋喃基、甲基呋喃基、苯基、氟苯基及甲苯基。在某些實施例中， R^a 為視情況經1或2個獨立地選自由鹵基、 C_{1-3} 脂族基及 C_{1-3} 氟脂族基組成之群的取代基取代之苯基、呋喃基、吡咯啶基或噻吩基環。

表3提供式(V)化合物之特定實例之化學名稱。

表3. 式(V)化合物之實例

	化學名稱
V-1	4-([9-氯-7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-2	4-([9-乙炔基-7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-3	4-([9-氯-7-[2-氯-6-(三氟甲氧基)苯基]-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-4	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-5	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-(4-甲基-3-噻吩基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-6	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-(3-甲基-2-呋喃基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-7	4-([9-乙炔基-7-[2-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-8	4-([9-氯-7-(2,6-二氯苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-9	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-(2-甲基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-10	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-丙-1-炔-1-基-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-11	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-乙烯基-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-12	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-(2-氯苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-13	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-14	4-([7-(2-氯-6-甲氧基苯基)-9-[(1E)-丙-1-烯-1-基]-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸
V-15	4-([9-氯-7-[2-氯-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基)-2-甲氧基苯甲酸

V-16	4-{[7-(2-氟-6-甲氧苯基)-9-(2-呋喃基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸
V-17	4-{[9-氯-7-(2-氟-6-羥基苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸
V-18	4-{[7-(2-氟-6-甲氧苯基)-9-苯基-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸

在一個實施例中，式(III)、式(IV)或式(V)之化合物為4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸(阿利色替(alisertib)(MLN8237))或其醫藥學上可接受之鹽。在一個特定實施例中，式(III)、式(IV)或式(V)之化合物為4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉。在另一個實施例中，式(III)、式(IV)或式(V)之化合物為單水合4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉。在另一個實施例中，式(III)、式(IV)或式(V)之化合物為如以全文引用的方式併入本文中之US公開案第2008/0167292號、美國專利第8,026,246號及美國公開案第2011/0245234號所述之4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉2型多晶型物。

在另一態樣中，本發明提供一種抑制細胞生長/細胞增生之方法，其包含使細胞與MEK抑制劑(如本文所述)與奧諾拉A激酶之選擇性抑制劑(如本文所述)之組合接觸。在一個實施例中，本發明提供一種抑制細胞生長/細胞增生之方法，其包含使細胞與MEK抑制劑與奧諾拉A激酶之選

擇性抑制劑(例如 4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉)之組合接觸。在另一個實施例中，本發明提供一種抑制細胞生長/細胞增生之方法，其包含使細胞與 MEK 抑制劑(例如 3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮或其醫藥學上可接受之鹽)與奧諾拉 A 激酶之選擇性抑制劑之組合接觸。

根據本發明之方法較佳抑制所接觸細胞之細胞增生。使用短語「抑制細胞增生」表示與未與抑制劑接觸之細胞相比，MEK 抑制劑及/或奧諾拉 A 激酶之選擇性抑制劑抑制所接觸細胞中細胞數量或細胞生長之能力。細胞增生可藉由使用細胞計數器計數細胞或藉由細胞生存力分析(例如 BrdU、MTT、XTT 或 WST 分析)來評估。在細胞於實體生長(例如實體瘤或器官)之情況下，該細胞增生之評估可藉由例如用測徑規測量生長及比較接觸細胞與未接觸細胞之生長的尺寸進行。

較佳地，與未接觸細胞之生長相比，與 MEK 抑制劑及奧諾拉 A 激酶之選擇性抑制劑接觸之細胞的生長阻滯至少約 50%。在各個實施例中，與未接觸細胞相比，接觸細胞之細胞增生抑制至少約 75%，至少約 90%，或至少約 95%。在一些實施例中，短語「抑制細胞增生」包括與未接觸細胞相比，接觸細胞之數量減少。因此，抑制接觸細胞中細胞增生之 MEK 抑制劑及/或奧諾拉 A 激酶之選擇性抑制劑可誘導接觸細胞經歷生長阻滯、經歷生長停滯、經歷程序性

細胞死亡(亦即細胞凋亡)或經歷壞死性細胞死亡。

在另一個態樣中，本發明提供一種包含 i) MEK 抑制劑(如本文所述)；及 ii) 奧諾拉 A 激酶選擇性抑制劑(如本文所述)之醫藥組合物。在一些實施例中，MEK 抑制劑係選自由以下組成之群：a) 式(I)、式(II)及式(IIA)之化合物；b) 例如以全文引用的方式併入本文中之 WO 08/079814、WO 10/059503 及 2011 年 4 月 20 日申請之美國申請案第 61/477,196 號中所揭示之化合物，3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘓啶-4,7(3H,8H)-二酮、PD98059、U0126、Ro 09-2210、CI-1040 (Pfizer - 先前為 PD184352)、PD0325901 (Pfizer)、AZD6244 (Array BioPharma/AstraZeneca - 先前為 ARRY-142886)、GDC-0973 (Exelixis/Genentech - 先前為 XL518)、AR-119/RDEA119 (Ardea Biosciences/Bayer - 先前為 BAY 869766)、GSK1120212 (GlaxoSmithKline)、AZD8330 (Array BioPharma/AstraZeneca)、RO5126766、RO4987655、RO4927350、RO5068760 (Hoffmann La Roche)、AS703026、AS-701173 及 AS-701255 (EMD Serono)；及 c) 其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，奧諾拉 A 激酶選擇性抑制劑係選自由以下組成之群：a) 式(III)、式(IV)及式(V)之化合物；b) 例如美國公開案第 2008/0045501 號、美國專利第 7,572,784 號、WO 05/111039、WO 08/021038、US 專利第 7,718,648 號、WO 08/063525、美國公開案第 2008/0167292 號、美國專利第 8,026,246 號、WO 10/134965、美國公開案第 2010/0310651 號、WO

11/014248、美國公開案第2011/0039826號及美國公開案第2011/0245234號中所揭示之化合物；c)4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉、KW-2449 (Kyowa)、ENMD-2076 (EntreMed) 及MK-5108 (Vertex/Merck)；及d)任一上述之醫藥學上可接受之鹽。

若此等組合物中利用MEK抑制劑或奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之醫藥學上可接受之鹽，則該鹽較佳由無機酸或鹼或有機酸或鹼衍生。對於適當鹽之評述，參見例如Berge等人，*J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977)及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版，A. Gennaro編，Lippincott Williams & Wilkins, 2000。

適當酸加成鹽之非限定性實例包括以下：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖庚酸鹽(lucoheptanoate)、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙烷磺酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、3-苯基-丙酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽和十一烷酸鹽。

適當鹼加成鹽包括(但不限於)銨鹽；鹼金屬鹽，諸如鈉

鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，諸如鈣鹽及鎂鹽；與有機鹼形成之鹽，該等有機鹼諸如二環己胺、*N*-甲基-D-葡萄糖胺、第三丁基胺、乙二胺、乙醇胺及膽鹼；及與胺基酸形成之鹽，該等胺基酸諸如精胺酸、離胺酸等。

此外，含鹼性氮之基團可用諸如以下之試劑四級銨化：低碳烷基鹵化物，諸如甲基、乙基、丙基及丁基氯化物、溴化物及碘化物；硫酸二烷酯，諸如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯及硫酸二戊酯；長鏈鹵化物，諸如癸基、十二烷基、十四烷基及十八烷基氯化物、溴化物及碘化物；芳烷基鹵化物，諸如苄基溴化物及苯乙基溴化物及其他類似物。藉此獲得水溶性或油溶性或分散性產物。

本文使用術語「醫藥學上可接受之載劑」係指與接受者個體，較佳為哺乳動物，更佳為人類相容且適用於將活性劑傳遞至目標部位而不會終止藥劑活性之物質。與載劑相關之毒性或不良反應(若存在)較佳針對活性劑之預定用途配合合理風險/利益比。

術語「載劑」、「佐劑」或「媒劑」在本文中可互換使用且包括適於所要特定劑型的任何及所有溶劑、稀釋劑及其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, A. Gennaro編, Lippincott Williams & Wilkins, 2000揭示調配醫藥學上可接受之組合物所用之多種載劑及其已知製備技術。除非任何習知載劑介質與本發明化合物不相

容(諸如因產生任何不合乎需要之生物效應或以有害方式與醫藥學上可接受之組合物中之任何其他組分發生相互作用而不相容), 否則其使用涵蓋於本發明之範疇內。可充當醫藥學上可接受之載劑之物質的一些實例包括(但不限於)離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白(諸如人血清白蛋白)、緩衝物質(諸如磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鎂及氫氧化鋁、甘胺酸、山梨酸或山梨酸鉀)、飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物、水、無熱原質水、鹽或電解質(諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉及鋅鹽)、膠態二氧化矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啉酮、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、羊毛脂、糖(諸如乳糖、葡萄糖、蔗糖)、澱粉(諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉)、纖維素及其衍生物(諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素)、粉狀黃耆膠、麥芽、明膠、滑石、賦形劑(諸如可可脂及栓劑蠟)、油類(諸如花生油、棉籽油、紅花子油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油)、二醇類(諸如丙二醇及聚乙二醇)、酯類(諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯)、瓊脂、海藻酸、等張生理食鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)、醇類(諸如乙醇、異丙醇、十六醇及甘油)、環糊精、潤滑劑(諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂)、石油烴(諸如礦物油及礦脂(petrolatum))。根據調配者之判斷, 組合物中亦可存在著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑。

本發明之醫藥組合物可藉由此項技術中熟知之方法來製造，諸如習知造粒、混合、溶解、囊封、凍乾或乳化製程等。可製備呈各種形式之組合物，包括顆粒、沈澱物或微粒、粉末(包括凍乾粉末、旋轉乾燥粉末或噴霧乾燥粉末、非晶形粉末)、錠劑、膠囊、糖漿、栓劑、注射劑、乳液、酏劑、懸浮液或溶液。調配物可視情況含有適於所要特定劑型的溶劑、稀釋劑及其他液體媒劑、分散或懸浮助劑、表面活性劑、pH值調節劑、等張劑、增稠劑或乳化劑、穩定劑及防腐劑、固體黏合劑、潤滑劑及其類似物。

根據較佳實施例，本發明組合物調配為醫藥投與哺乳動物，較佳人類。本發明之該等醫藥組合物可經口、非經腸、藉由吸入噴霧、局部、經直腸、經鼻、經頰、經陰道或經由植入式貯器投與。如本文所用之術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳經口、靜脈內或皮下投與組合物。本發明之調配物可設計為短效、速釋或長效調配物。此外，化合物可以局部而非全身方式投與，諸如在腫瘤部位投與(例如藉由注射)。

口服液體劑型包括(但不限於)醫藥學上可接受之乳液、微乳液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑。除活性化合物外，液體劑型亦可含有此項技術中常用之情性稀釋劑，諸如水或其他溶劑；增溶劑及乳化劑，諸如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、環糊精、二甲基甲醯胺、油類(詳言之，棉籽

油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氫糠醇、聚乙二醇及脫水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，諸如潤濕劑、乳化劑及懸浮劑、甜味劑、調味劑及芳香劑。

可根據已知技術使用適當之分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為存於非經腸投與可接受之無毒稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。在可接受之媒劑及溶劑中，可利用水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。另外，無菌不揮發性油習知用作溶劑或懸浮介質。就本發明而言，可利用任何溫和之不揮發性油，包括合成的單酸甘油酯及二酸甘油酯。另外，將脂肪酸，例如油酸用於製備注射劑。可注射調配物可例如藉由經細菌截留過濾器過濾或藉由合併滅菌劑來滅菌，滅菌劑呈在使用前可溶於或分散於無菌水或其他無菌可注射介質中之無菌固體組合物形式。經調配用於非經腸投與之組合物可藉由快速注射或定時推注注射，或藉由連續輸注投與。

為延長本發明化合物之作用，通常需要減緩化合物自皮下或肌肉內注射的吸收。此舉可藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形物質之液體懸浮液來達成。化合物之吸收速率則視其溶解速率而定，溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，藉由將化合物溶解或懸浮於油性媒劑

中來延遲非經腸投與之化合物形式的吸收。可注射積存形式藉由在可生物降解聚合物(諸如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成化合物之微膠囊基質來製備。視化合物與聚合物之比率及所採用之特定聚合物之性質而定，可控制化合物之釋放速率。其他可生物降解之聚合物的實例包括聚(原酸酯)及聚(酸酐)。亦藉由將化合物覆埋於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存可注射調配物。

用於經直腸或經陰道投藥之組合物較佳為栓劑，其可藉由將本發明化合物與在周圍溫度下為固體，但在體溫下為液體且因此在直腸或陰道腔中熔融並釋放活性化合物之適當非刺激性賦形劑或載劑(諸如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟)混合來製備。

口服固體劑型包括膠囊、錠劑、丸劑、散劑和顆粒劑。在該等固體劑型中，活性化合物可與以下混合：至少一種醫藥學上可接受之惰性賦形劑或載劑，諸如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及/或a)填充劑或增量劑，諸如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及矽酸，b)黏合劑，諸如羧甲基纖維素、海藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖及阿拉伯膠，c)保濕劑，諸如甘油，d)崩解劑，諸如瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)阻溶劑，諸如石蠟，f)吸收促進劑，諸如四級銨化合物，g)潤濕劑，諸如十六烷醇及單硬脂酸甘油酯，h)吸收劑，諸如高嶺土及膨潤土，及i)潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固態聚乙二醇、月桂基硫酸鈉及其混合

物。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，劑型亦可包含緩衝劑，諸如磷酸鹽或碳酸鹽。

亦可使用相似類型之固體組合物作為使用諸如乳糖(lactose、milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑的填充式軟及硬明膠膠囊中之填充劑。可用包衣劑及蟲膠(諸如腸溶包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣劑)製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型。其可視情況含有遮光劑，且亦可為僅在或優先在腸道特定部分視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。相似類型之固體組合物亦可用作使用諸如乳糖以及高分子量聚乙二醇及其類似物之賦形劑之填充式軟及硬明膠膠囊中之填充劑。

活性化合物亦可與一或多種如上所述賦形劑一起呈微膠囊形式。可用包衣劑及蟲膠(諸如腸溶包衣、控釋包衣及醫藥調配技術中熟知之其他包衣劑)製備錠劑、糖衣藥丸、膠囊、丸劑及顆粒劑之固體劑型。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑(例如蔗糖、乳糖或澱粉)混合。如正常實務中，該等劑型亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，諸如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊、錠劑及丸劑之情況下，該等劑型亦可包含緩衝劑。其可視情況含有遮光劑，且亦可為僅在或優先在腸道特定部分視情況以延遲方式釋放活性成分之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

用於局部投與或經皮投與本發明化合物之劑型包括軟膏、糊劑、乳霜、洗劑、凝膠、散劑、溶液、噴霧劑、吸入劑或貼片。活性組分在無菌條件下與醫藥學上可接受之載劑及任何所需之防腐劑或緩衝劑按要求混合。眼用調配物、滴耳劑及滴眼劑亦涵蓋於本發明之範疇內。另外，本發明涵蓋使用經皮貼片，其額外優點為提供化合物向身體之控制傳遞。該等劑型可藉由在適當介質中溶解或分配化合物來製備。亦可使用吸收促進劑來增加化合物之透皮通量。可藉由提供速率控制膜或將化合物分散在聚合物基質或凝膠中來控制速率。

本發明提供治療細胞增生性病徵之新穎組合療法。如本文所用，術語「增生性病徵」或「增生性疾病」包括(但不限於)癌性過度增生性病徵(例如腦癌、肺癌、鱗狀細胞癌、膀胱癌、胃癌、胰臟癌、乳癌、頭頸癌、頭頸鱗狀細胞癌、腎癌(renal cancer)(例如轉移性腎細胞癌)、肝癌、腎癌(kidney cancer)、卵巢癌(例如進行性上皮癌或原發性腹膜癌)、前列腺癌(例如雄激素依賴性及雄激素非依賴性前列腺癌)、結腸直腸癌、結腸癌、肝細胞癌、表皮樣癌、食道癌、睪丸癌、婦癌或甲狀腺癌、子宮頸癌、急性骨髓白血病、多發性骨髓瘤、間皮瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、細支氣管肺泡癌(BAC)及肺腺癌、神經內分泌癌(例如包括轉移性神經內分泌腫瘤)、神經母細胞瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)(包括加速期

CML及急變期CML (CML-BP))、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、霍奇金氏病(Hodgkin's disease, HD)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL) (包括濾泡性淋巴瘤及套細胞淋巴瘤)、B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、多發性骨髓瘤(MM)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、骨髓發育不良症候群(MDS) (包括難治性貧血(RA)、難治性貧血伴環形含鐵胚血球(RARS)、難治性貧血伴胚細胞過多(RAEB)及轉形中之RAEB(RAEB-T))、及骨髓增生性症候群)；非癌性過度增生性病變(例如皮膚良性增生(例如牛皮癬)、再狹窄及良性前列腺肥大(BPH))；及與血小管生成或血管生成相關之疾病(例如腫瘤血管生成、血管瘤、神經膠質瘤、黑素瘤、鼻咽癌、小兒肉瘤、軟組織肉瘤、骨癌、卡波濟氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及卵巢癌、乳癌、肺癌、胰臟癌、前列腺癌、結腸癌及表皮樣癌)。此等「增生性病變」及「增生性疾病」涵蓋原發性與轉移性或晚期癌症，包括通路中轉移(intransient metastese)。在一個實施例中，癌症為轉移性癌症。在另一個實施例中，可藉由奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及MEK抑制劑之組合治療之增生性病變或疾病包括卵巢癌、頭頸癌、乳癌、結腸直腸癌、NSCLC、SCLC、胃癌、胰臟癌、前列腺癌、非霍奇金氏淋巴瘤(包括濾泡性淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、DLBCL、PTCL及伯基特氏淋巴瘤)、神經母細胞瘤、AML、肝細胞癌、鼻咽癌、小兒肉瘤、神經膠質瘤、多發

性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症及黑素瘤。在另一個較佳實施例中，可藉由奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及MEK抑制劑之組合治療之疾病或病症包括肺癌、卵巢癌、前列腺癌、黑素瘤、結腸直腸癌及胰臟癌。在另一個較佳實施例中，可藉由奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及MEK抑制劑之組合治療之疾病或病症包括胃癌、頭頸鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、黑素瘤及結腸直腸癌。

如本文所用，術語「患者」意謂動物，較佳為哺乳動物，更佳為人類。在一些實施例中，患者在開始本發明方法之治療之前已用例如奧諾拉A激酶選擇性抑制劑或MEK抑制劑之藥劑治療。在一些實施例中，患者為有顯現或經歷增生性病症復發風險之患者。

表達「治療上有效」及「治療效應」係指效益，包括(但不限於)本文所討論增生性病症之症狀之治療或預防或改善。將瞭解治療有效量或提供治療效應所要之藥劑之量將視預定應用(活體外或活體內)或治療之個體及疾病病狀(例如待治療之病狀之嚴重性、特定抑制劑、投藥途徑及個別患者之年齡、體重、總體健康狀況及反應)而改變，其可藉由熟習此項技術者輕易地判定。舉例而言，若一定量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑與一定量之MEK抑制劑之組合足以治療或預防或改善本文所討論之增生性病症之症狀，則其為治療上有效的。

可調配呈單位劑型之用於本發明方法之組合物以容易投與且實現劑量均勻。如本文所用，表述「單位劑型」係指

適於待治療患者之藥劑的物理個別單位。然而，應瞭解，本發明之化合物及組合物之每天總用量將由主治醫師在正確醫學判斷範疇內來決定。非經腸投與之單位劑型可為安瓶或多劑量容器。

MEK抑制劑可與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑以單一劑型或各別劑型投與。在一個實施例中，當以各別劑型投與時，MEK抑制劑可在投與本發明之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之前、同時或之後投與。在另一個實施例中，當以各別劑型投與時，一或多種劑量之MEK抑制劑可在本發明之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之前投與。在另一個實施例中，當以各別劑型投與時，一或多種劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑可在本發明之MEK抑制劑之前投與。

在一些特定實施例中，本發明之方法包含向患增生性病徵之患者投與如本文所定義之式(I)、式(II)或式(IIA)之MEK抑制劑與如本文所定義之式(III)、式(IV)或式(V)之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。

在另一個實施例中，本發明之方法包含向患增生性病徵之患者投與3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮與如本文所定義之式(III)、式(IV)或式(V)之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。

在另一個實施例中，本發明之方法包含向患增生性病徵

之患者投與如本文所定義之式(I)、式(II)或式(IIA)之MEK抑制劑與4-{[9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。

在另一個實施例中，本發明之方法包含向患增生性病徵之患者投與3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氯-5-[(2-氯-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮與4-{[9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。

另外，本發明係關於MEK抑制劑之用途，其係用於製造以與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合療法用以治療增生性病徵之藥劑。在其他特定實施例中，本發明係關於式(I)、式(II)或式(IIA)之MEK抑制劑(本文所定義)之用途，其係用於製造以與式(III)、式(IV)或式(V)之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑(如本文所定義)之組合療法用以治療增生性病徵之藥劑。

在另一個實施例中，本發明係關於3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氯-5-[(2-氯-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮之用途，其係用於製造以與式(III)、式(IV)或式(V)之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑(如本文所定義)之組合療法用以治療增生性病徵之藥劑。

在另一個實施例中，本發明係關於式(I)、式(II)或式(IIA)之MEK抑制劑(如本文所定義)之用途，其係用於製造

以與如本文所定義之4-{[9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉之組合療法用以治療增生性病變之藥劑。

在另一個實施例中，本發明係關於3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氯-5-[(2-氯-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮之用途，其係用於製造以與4-{[9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉之組合療法用以治療增生性病變之藥劑。

如本文所特定涵蓋，本發明包括以下方法：

- a. 一種治療患增生性病變之患者之方法，其包含向該患者投與如本文所定義之MEK抑制劑與如本文所定義之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。在一些實施例中，增生性病變係選自由以下組成之群：胃癌、頭頸鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、黑素瘤及結腸直腸癌。在一實施例中，細胞增生性病變為胃癌。在另一個實施例中，增生性病變為頭頸鱗狀細胞癌。在另一個實施例中，增生性病變為小細胞肺癌。在另一個實施例中，增生性病變為結腸直腸癌。在另一個實施例中，增生性病變為黑素瘤。在另一個實施例中，增生性病變為卵巢癌。
- b. 一種治療患增生性病變之患者之方法，其包含向該患者投與3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氯-5-[(2-氯-4-碘

苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮或其醫藥學上可接受之鹽與如本文所定義之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。在一些實施例中，增生性病徵係選自由以下組成之群：胃癌、頭頸鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、黑素瘤及結腸直腸癌。在一實施例中，細胞增生性病徵為胃癌。在另一個實施例中，增生性病徵為頭頸鱗狀細胞癌。在另一個實施例中，增生性病徵為小細胞肺癌。在另一個實施例中，增生性病徵為結腸直腸癌。在另一個實施例中，增生性病徵為黑素瘤。在另一個實施例中，增生性病徵為卵巢癌。

- c. 一種治療患增生性病徵之患者之方法，其包含向該患者投與如本文所定義之MEK抑制劑與4-{[9-氯-7-(2-氯-6-甲氧苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。在一些實施例中，增生性病徵係選自由以下組成之群：胃癌、頭頸鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、黑素瘤及結腸直腸癌。在一實施例中，細胞增生性病徵為胃癌。在另一個實施例中，增生性病徵為頭頸鱗狀細胞癌。在另一個實施例中，增生性病徵為小細胞肺癌。在另一個實施例中，增生性病徵為結腸直腸癌。在另一個實施例中，增生性病徵為黑素瘤。在另一個實施

例中，增生性病症為卵巢癌。

- d. 一種治療患增生性病症之患者之方法，其包含向該患者投與4-{[9-氟-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉與3-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮或其醫藥學上可接受之鹽之組合，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。在一些實施例中，增生性病症係選自由以下組成之群：胃癌、頭頸鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、黑素瘤及結腸直腸癌。在一實施例中，增生性病症為胃癌。在另一個實施例中，增生性病症為頭頸鱗狀細胞癌。在另一個實施例中，增生性病症為小細胞肺癌。在另一個實施例中，增生性病症為結腸直腸癌。在另一個實施例中，增生性病症為黑素瘤。在另一個實施例中，增生性病症為卵巢癌。

在本發明之方法中，MEK抑制劑可在向患細胞增生性病症之患者投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑之前(例如之前5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)、相伴向患細胞增生性病症之患者投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑或在向患細胞增生性病症之患者投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑之後(例如之後5分鐘、15分鐘、30分鐘、45分

鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、1週、2週、3週、4週、5週、6週、8週或12週)投與。在一些實施例中，在同一次患者隨訪內投與MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑。在一些實施例中，患者在家中經大約與患者隨訪相同持續時間之時段投與MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑。

在一些實施例中，將MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑以一定次序且在一定時間間隔內投與患者，例如哺乳動物，諸如人類，以便第一次投與之抑制劑連同第二次投與之抑制劑一起作用以提供相較於若以其他方式投與各抑制劑更大之效益。舉例而言，可同時或以任何次序在不同時間點依序投與MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑；然而，若非同時投與，則在足夠近時間內投與MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑以便提供所要之兩種抑制劑之組合的治療性或預防性效應。在一個實施例中，MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑在重疊之時間發揮其效應。在一些實施例中，MEK抑制劑及奧諾拉A激酶抑制劑各以各別劑型、以任何適當形式及藉由任何適當途徑投與。在其他實施例中，同時投與呈單一劑型之MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑。

應瞭解，任一此等治療劑之投與頻率可為經約2天、約3天、約4天、約5天、約6天、約7天、約8天、約9天、約10天、約11天、約12天、約13天、約14天、約20天、約28天、約1週、約2週、約3週、約4週、約1個月、約每2個

月、約每3個月、約每4個月、約每5個月、約每6個月、約每7個月、約每8個月、約每9個月、約每10個月、約每11個月、約每年、約每2年、約每3年、約每4年或約每5年之時間一次或一次以上。

舉例而言，可每天、每週、每兩週或每月投與藥劑歷時特定之一段時間。藥劑可經14天時間每天給藥，或經7天時間每天兩次給藥。在一些實施例中，可經14天時間每天投與一定量之MEK抑制劑。在一些實施例中，可每天投與一定量之選擇性奧諾拉A激酶歷時7天。或者，可每天、每週、每兩週或每月投與藥劑特定之一段時間，隨後為特定之一段非治療時間。在一些實施例中，可每天投與一定量之MEK抑制劑歷時14天，隨後七天不治療，且再重複兩個每天投與14天隨後七天不治療之週期。在一些實施例中，可每天兩次投與一定量之選擇性奧諾拉A激酶抑制劑歷時7天，隨後14天不治療，可再重複一或兩個每天兩次投與七天隨後14天不治療之週期。

在一個實施例中，經14天時間每天投與一定量之MEK抑制劑。在另一個實施例中，經12天、或11天、或10天、或9天、或8天時間每天投與一定量之MEK抑制劑。在另一個實施例中，經7天時間每天投與一定量之MEK抑制劑。

在一個實施例中，經7天時間每天投與一定量之選擇性奧諾拉A激酶抑制劑。在另一個實施例中，經6天、或5天、或4天、或3天時間每天投與一定量之奧諾拉A抑制劑。

在一些實施例中，治療過程相伴投與患者，亦即在一定時間間隔內(例如在1小時、2小時、4小時、6小時、12小時、24小時、48小時、72小時、96小時、5天、6天、1週或2週內)投與個別劑量之各別劑型之MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑，以便兩種抑制劑可一起作用。舉例而言，可在28天週期中每天一次投與MEK抑制劑，例如3-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮或其醫藥學上可接受之鹽歷時21天，以及在21天週期中每天兩次投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑，例如4-{[9-氟-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉歷時7天。換言之，給藥方案相伴進行，此係因為即使不同時或不在週期每一天期間之同一天內投與治療劑，各週期之第1天仍在同一天開始。

在一個實施例中，依21天給藥時程進行投藥，其中每天一次投與MEK抑制劑歷時14天，隨後7天不治療，以及每天兩次投與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑歷時7天，隨後14天不治療(例如在21天時程之第1天至第14天每天一次投與MEK抑制劑且第1天至第7天每天兩次投與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑)。

在一些實施例中，其間投與治療劑之治療期之後接著為其間不投與患者治療劑之特定之一段非治療持續時間。此非治療期之後接著可為一系列相同或不同時間長度之相同或不同頻率之後續治療期及非治療期。在一些實施例中，

治療期及非治療期交替。應瞭解，週期療法中之治療期可持續至患者實現完全反應或部分反應，此時可中止治療。或者，週期療法中之治療期可持續至患者實現完全反應或部分反應，此時治療期可持續特定週期數。在一些實施例中，與患者反應無關，治療期之長度可為特定週期數。在一些其他實施例中，治療期之長度可持續至患者復發。

在一些實施例中，以週期方式投與患者MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑。週期療法涉及投與第一藥劑(例如第一預防性或治療性藥劑)一段時間，隨後投與第二藥劑及/或第三藥劑(例如第二及/或第三預防性或治療性藥劑)一段時間且重複此依序投與。週期療法可減少對一或多種療法之抗性的發展，避免或減少一種療法之副作用及/或改善治療功效。

在一些實施例中，投與MEK抑制劑歷時特定時間長度，之後投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑。舉例而言，在21天週期中，可在第1天至第5天、第1天至第7天、第1天至第10天或第1天至第14天投與MEK抑制劑，且可在第6天至第21天、第8天至第21天、第11天至第21天或第14天至第21天投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑。在其他實施例中，投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑歷時特定時間長度，之後投與MEK抑制劑。舉例而言，在21天週期中，可在第1天至第5天、第1天至第7天、第1天至第10天或第1天至第14天投與選擇性奧諾拉A激酶抑制劑，且可在第6天至第21天、第8天至第21天、第11天至第21天或第14天至第21天投與

MEK抑制劑。

在另一個實施例中，依21天給藥時程進行投藥，其中在第8天開始投與每天一次劑量之MEK抑制劑歷時7天，隨後7天不治療，以及每天兩次投與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑歷時7天，隨後14天不治療(例如在21天時程之第8天至第14天投與MEK抑制劑且在第1天至第7天投與奧諾拉A激酶選擇性抑制劑)。

在一些實施例中，MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑各以藥劑用作單一藥劑時通常使用之劑量及時程投與。在一些其他實施例中，當相伴投與MEK抑制劑及選擇性奧諾拉A激酶抑制劑時，該等藥劑中之一或兩者宜以低於將藥劑用作單一藥劑時通常投與之劑量投與，以便劑量低於引發不良副作用之臨限值。

組合中MEK抑制劑及奧諾拉A激酶之選擇性抑制劑之治療有效量或適當劑量視許多因素而定，包括待治療之病狀之嚴重性、特定抑制劑、投藥途徑及個別患者之年齡、體重、總體健康狀況及反應。在某些實施例中，如由皮膚有絲分裂指數增加、或腫瘤有絲分裂細胞中染色體比對及紡錘體兩極性降低、或患細胞增生性病徵之患者中有效暴露之其他標準量度所量測，適當劑量為實現有效暴露之劑量。在某些實施例中，如腫瘤消退或疾病進展、無疾病進展存活或總體存活之其他標準量度所量測，適當劑量為實現治療性反應之劑量。在其他實施例中，適當劑量為實現此治療性反應以及使與投與治療劑相關之任何副作用最小

之劑量。

單次或分次或多次給藥之MEK激酶抑制劑之適當每天劑量一般可在作為單一藥劑之最大耐受劑量之約10%至約120%之範圍內。在某些實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約20%至約100%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約25%至約90%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約30%至約80%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約40%至約75%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約45%至約60%。在其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約105%、約110%、約115%或約120%。

單次或分次或多次給藥之TAK-733之適當每天劑量一般可在每天約1 mg至約40 mg之範圍內。單次或分次或多次給藥之TAK-733之其他適當每天劑量一般可在每天約10 mg至約30 mg之範圍內。單次或分次或多次給藥之TAK-733之其他適當每天劑量一般可在每天約15 mg至約25 mg之範圍內。在某些實施例中，適當劑量為每天一次約5 mg至每天一次約40 mg。在一些其他實施例中，適當劑量為每天一次約10 mg至每天一次約30 mg。在一些其他實施例

中，適當劑量為每天一次約15 mg至每天一次約25 mg。在其他實施例中，適當劑量為每天約6 mg、約7 mg、約8 mg、約9 mg、約10 mg、約11 mg、約12 mg、約13 mg、約14 mg、約15 mg、約16 mg、約17 mg、約18 mg、約19 mg或約20 mg。在某些其他實施例中，適當劑量為每天一次約6.2 mg、約6.4 mg、約6.6 mg、約6.8 mg、約7 mg、約7.2 mg、約7.4 mg、約7.6 mg、約7.8 mg、約8 mg、約8.2 mg、約8.4 mg、約8.6 mg、約8.8 mg、約9 mg、約9.2 mg、約9.4 mg、約9.6 mg、約9.8 mg、約10 mg、約10.2 mg、約10.4 mg、約10.6 mg、約10.8 mg、約11 mg、約11.2 mg、約11.4 mg、約11.6 mg、約11.8 mg、約12 mg、約12.2 mg、約12.4 mg、約12.6 mg、約12.8 mg、約13 mg、約13.2 mg、約13.4 mg、約13.6 mg、約13.8 mg、約14 mg、約14.2 mg、約14.4 mg、約14.6 mg、約14.8 mg、約15 mg、約15.2 mg、約15.4 mg、約15.6 mg、約15.8 mg、約16 mg、約16.2 mg、約16.4 mg、約16.6 mg、約16.8 mg或約17 mg。

應瞭解，可在白天或晚上之任何時間服用適當劑量之MEK抑制劑。在一些實施例中，在早上服用適當劑量之MEK抑制劑。在一些其他實施例中，在晚上服用適當劑量之MEK抑制劑。應瞭解，可在有或無食物之情況下服用適當劑量之MEK抑制劑。在一些實施例中，隨膳食服用適當劑量之MEK抑制劑。在一些實施例中，空腹時服用適當劑量之MEK抑制劑。

單次或分次或多次給藥之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之適當每天劑量一般可在作為單一藥劑之最大耐受劑量之約10%到約120%之範圍內。在某些實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約20%至約100%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約25%至約90%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約30%至約80%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約40%至約75%。在一些其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約45%至約60%。在其他實施例中，適當劑量為作為單一藥劑之最大耐受劑量之約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約105%、約110%、約115%或約120%。

單次或分次或多次給藥之阿利色替之適當每天劑量一般可在每天約20 mg至約100 mg之範圍內。單次或分次或多次給藥之阿利色替之其他適當每天劑量一般可在每天約30 mg至約90 mg之範圍內。單次或分次或多次給藥之阿利色替之其他適當每天劑量一般可在每天約40 mg至約80 mg之範圍內。在某些實施例中，適當劑量為每天兩次每次約10 mg至每天兩次每次約50 mg。在一些其他實施例中，適當劑量為每天兩次每次約15 mg至每天兩次每次約45 mg。在一些其他實施例中，適當劑量為每天兩次每次約20 mg至

每天兩次每次約40 mg。在一些其他實施例中，適當劑量為每天兩次每次約25 mg至每天兩次每次約40 mg。在一些其他實施例中，適當劑量為每天兩次每次約30 mg至每天兩次每次約40 mg。在其他實施例中，適當劑量為每天約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約95 mg或約100 mg。在某些其他實施例中，適當劑量為每天兩次每次約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg或約50 mg。

應瞭解，可在白體或晚上之任何時間服用適當劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑。在一些實施例中，在早上服用適當劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑。在一些其他實施例中，在晚上服用適當劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑。在一些其他實施例中，在早上與晚上服用適當劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑。應瞭解，可在有或無食物之情況下服用適當劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑。在一些實施例中，隨膳食服用適當劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑。在一些實施例中，空腹時服用適當劑量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑。

在一些實施例中，投與第一數量之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之第一治療期之後可為投與相同或不同數量之相同或不同奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之另一治療期。多種治療劑與本發明之MEK抑制劑及奧諾拉A激酶選擇性抑制劑

之組合可具有治療上相關之額外組合效益。可使用包含本發明之MEK抑制劑及奧諾拉A激酶選擇性抑制劑以及一或多種其他治療劑之組合療法例如以：1)增強本發明方法及/或一或多種其他治療劑之治療效果；2)降低本發明方法及/或一或多種其他治療劑所展現之副作用；及/或3)降低本發明之MEK抑制劑及奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及/或一或多種其他治療劑之有效劑量。舉例而言，該等治療劑可與本發明之MEK抑制劑及奧諾拉A激酶選擇性抑制劑組合以抑制不合乎需要之細胞生長，諸如由不合乎需要之良性病狀產生之不當細胞生長或腫瘤生長。

可與本發明之MEK抑制劑及奧諾拉A激酶選擇性抑制劑之組合組合使用之治療劑之實例包括(但不限於)抗增生劑、抗癌劑、烷基化劑、抗生素藥劑、抗代謝藥劑、激素藥劑、植物源藥劑及生物藥劑。

烷基化劑為具有用烷基取代氫離子之能力的多官能化合物。烷基化劑之實例包括(但不限於)雙氯乙胺(氮芥類，例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、美法侖(melphalan)、尿嘧啶芥(uracil mustard))、氮丙啶(aziridine)(例如噻替派(thiotepa))、烷基酮磺酸酯(例如白消安(busulfan))、亞硝基脲(nitrosourea)(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲佐菌素(streptozocin))、非典型烷基化劑(六甲蜜胺(altretamine)、達卡巴嗪(dacarbazine)及丙卡巴肼(procarbazine))、鉍化合

物(卡鉑(carboplastin)及順鉑(cisplatin))。此等化合物與磷酸酯基、胺基、羥基、硫氫基、羧基及咪唑基反應。在生理條件下，此等藥物電離且產生附著於易受影響之核酸及蛋白質的帶正電離子，導致細胞週期停滯及/或細胞死亡。包括本發明抑制劑及烷基化劑之組合療法對癌症可具有治療協同效應，且降低與此等化學治療劑相關之副作用。

抗生素藥劑為以類似於抗生素之方式產生的作為天然產物之修飾的一組藥物。抗生素藥劑之實例包括(但不限於)蒽環黴素(anthracycline)(例如小紅莓(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)及蒽二酮(anthracenedione))、絲裂黴素C(mitomycin C)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素D(dactinomycin)、普卡黴素(plicatomycin)。此等抗生素藥劑藉由靶向不同細胞組分來干擾細胞生長。舉例而言，一般咸信蒽環黴素在轉錄活性DNA區域內干擾DNA拓撲異構酶II之作用，由此導致DNA股斷裂。一般咸信博萊黴素螯合鐵且形成活化複合物，其接著結合於DNA之鹼基，引起股斷裂及細胞死亡。包括本發明抑制劑及抗生素藥劑之組合療法對癌症可具有治療協同效應，且降低與此等化學治療劑相關之副作用。

抗代謝藥劑為干擾癌細胞生理學及增生所必需之代謝過程的一組藥物。活躍增生之癌細胞需要連續合成大量核酸、蛋白質、脂質及其他活力細胞成分。許多抗代謝物抑

制嘌呤或嘧啶核苷之合成或抑制DNA複製之酶。一些抗代謝物亦干擾核糖核苷及RNA之合成及/或胺基酸代謝以及蛋白質合成。藉由干擾重要細胞成分之合成，抗代謝物可延遲或停滯癌細胞生長。抗代謝藥劑之實例包括(但不限於)氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)、氟尿苷(floxuridine, 5-FUdR)、甲胺喋呤(methotrexate)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、羥基脲(hydroxyurea)、硫鳥嘌呤(thioguanine, 6-TG)、巯嘌呤(mercaptopurine, 6-MP)、阿糖胞苷(cytarabine)、噴司他丁(pentostatin)、氟達拉賓磷酸鹽(fludarabine phosphate)、克拉屈濱(cladribine, 2-CDA)、天冬醯胺酶及吉西他濱(gemcitabine)。包括本發明抑制劑及抗代謝藥劑之組合療法對癌症可具有治療協同效應，且降低與此等化學治療劑相關之副作用。

激素藥劑為調節其目標器官之生長及發育的一組藥物。大部分激素藥劑為性類固醇及其衍生物及其類似物，諸如雌激素、雄激素及助孕素。此等激素藥劑可充當性類固醇受體之拮抗劑從而下調活力基因之受體表現及轉錄。此等激素藥劑之實例為合成雌激素(例如己烯雌酚(diethylstilbestrol))、抗雌激素藥(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、氟甲固醇(flouxymesterol)及雷洛昔芬(raloxifene))、抗雄激素藥(比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯米特(nilutamide)及氟他胺(flutamide))、芳香酶抑制劑(例如胺魯米特(aminoglutethimide)、阿那曲唑(anastrozole)及四唑(tetrazole))、酮康唑(ketoconazole)、乙酸戈舍瑞林

(goserelin acetate)、亮丙瑞林(leuprolide)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)及米非司酮(mifepristone)。包括本發明抑制劑及激素藥劑之組合療法對癌症可具有治療協同效應，且降低與此等化學治療劑相關之副作用。

植物源藥劑為來源於植物或基於藥劑之分子結構進行修飾之一組藥物。植物源藥劑之實例包括(但不限於)長春花生物鹼(例如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春利定(vinzolidine)及長春瑞濱(vinorelbine))、鬼臼毒素(podophyllotoxin)(例如依託泊苷(etoposide, VP-16)及替尼泊苷(teniposide, VM-26))及紫杉烷(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多烯紫杉醇(docetaxel))。此等植物源藥劑一般充當結合於微管蛋白且抑制有絲分裂之抗有絲分裂劑。咸信諸如依託泊苷之鬼臼毒素藉由與拓撲異構酶II之相互作用來干擾DNA合成，引起DNA股斷裂。包括本發明抑制劑及植物源藥劑之組合療法對癌症可具有治療協同效應，且降低與此等化學治療劑相關之副作用。

生物藥劑為當單獨或與化學療法及/或放射療法組合使用時引發癌症/腫瘤消退之一組生物分子。生物藥劑之實例包括(但不限於)免疫調節蛋白質，諸如細胞激素、抵抗腫瘤抗原之單株抗體、腫瘤抑制基因及癌症疫苗。包括本發明抑制劑及生物藥劑之組合療法對癌症可具有治療協同效應、增強患者對致瘤信號之免疫反應且降低與此化學治療劑相關之可能副作用。

細胞激素具有深遠的免疫調節活性。諸如介白素-2(IL-2、阿地白介素(aldesleukin))之一些細胞激素及干擾素具有經證明之抗腫瘤活性且已批准用於治療具有轉移性腎細胞癌及轉移性惡性黑素瘤之患者。IL-2為對於T細胞介導之免疫反應為重要之T細胞生長因子。咸信IL-2對一些患者之選擇性抗腫瘤作用為區別自身與非自身之細胞介導之免疫反應的結果。可與本發明抑制劑結合使用之介白素之實例包括(但不限於)介白素2 (IL-2)及介白素4 (IL-4)、介白素12 (IL-12)。

干擾素包括23種以上具有重疊活性之相關亞型，所有IFN亞型均在本發明範疇內。IFN已對許多實體及血液科惡性病展示活性，後者似乎尤其敏感。

可與本發明抑制劑結合使用之其他細胞激素包括對血細胞生成及免疫功能發揮深遠影響之彼等細胞激素。該等細胞激素之實例包括(但不限於)紅血球生成素、粒細胞-CSF(非格司亭(filgrastin))及粒細胞、巨噬細胞-CSF(沙格司亭(sargramostim))。此等細胞激素可與本發明抑制劑結合使用以降低化學療法誘導之骨髓細胞生成毒性。

除細胞激素外之其他免疫調節劑亦可與本發明之抑制劑結合使用以抑制異常細胞生長。該等免疫調節劑之實例包括(但不限於)卡介苗(bacillus Calmette-Guerin)、左旋咪唑(levamisole)及奧曲肽(octreotide)(一種模擬天然產生激素生長抑素之作用的長效八肽)。

抵抗腫瘤抗原之單株抗體為對抗由腫瘤表現之抗原、較

佳腫瘤特異性抗原引發的抗體。舉例而言，針對在包括轉移性乳癌之一些乳房腫瘤中過度表現的人類表皮生長因子受體 2(HER2)產生單株抗體 HERCEPTIN®(曲妥珠單抗 (Trastuzumab))。HER2蛋白質之過度表現與侵襲性較強之疾病及較差臨床預後相關。HERCEPTIN®用作治療患轉移性乳癌且腫瘤過度表現HER2蛋白質之患者的單一藥劑。包括本發明抑制劑及HERCEPTIN®之組合療法對腫瘤，尤其對轉移性癌症可具有治療協同效應。

抵抗腫瘤抗原之單株抗體的另一實例為RITUXAN®(利妥昔單抗 (Rituximab))，其係針對淋巴瘤細胞上之CD20而產生且選擇性地耗盡正常及惡性CD20⁺前B細胞及成熟B細胞。RITUXAN®用作治療患復發性或難治性低級或濾泡性、CD20⁺、B細胞非霍奇金淋巴瘤之患者的單一藥劑。包括本發明抑制劑及RITUXAN®之組合療法不僅對淋巴瘤，而且對其他形式或類型之惡性腫瘤具有治療協同效應。

腫瘤抑制基因為用以抑制細胞生長及分裂週期，由此預防瘤形成發展之基因。腫瘤抑制基因突變將使細胞忽視抑制信號網路中之一或多種組分，從而克服細胞週期檢查點並且導致較高之控制細胞生長速率-癌症。腫瘤抑制基因之實例包括(但不限於)DPC-4、NF-1、NF-2、RB、p53、WT1、BRCA1及BRCA2。

DPC-4與胰腺癌有關且參與抑制細胞分裂之細胞質途徑。NF-1編碼抑制Ras之蛋白質(一種細胞質抑制蛋白

質)。NF-1與神經系統之神經纖維瘤及嗜鉻細胞瘤及骨髓白血病有關。NF-2編碼與神經系統之腦膜瘤、神經鞘瘤及室管膜瘤有關之核蛋白。RB編碼pRB蛋白質(一種作為細胞週期之主要抑制劑的核蛋白)。RB與視網膜母細胞瘤以及骨癌、膀胱癌、小細胞肺癌及乳癌有關。P53編碼調節細胞分裂且可誘導細胞凋亡之p53蛋白質。p53之突變及/或無作用可見於多種癌症中。WT1與腎臟之威爾姆氏腫瘤(Wilms tumor)有關。BRCA1與乳癌及卵巢癌有關，而BRCA2與乳癌有關。可將腫瘤抑制基因轉移至腫瘤細胞中，腫瘤抑制基因於其中發揮其腫瘤抑制功能。包括本發明抑制劑及腫瘤抑制劑之組合療法對患各種形式之癌症之患者可具有治療協同效應。

癌症疫苗為誘導身體對腫瘤之特異性免疫反應的一組藥劑。大部分處於研究與開發及臨床試驗中之癌症疫苗為腫瘤相關抗原(TAA)。TAA為存在於腫瘤細胞上且在正常細胞上相對不存在或減少之結構(亦即蛋白質、酶或碳水化合物)。由於對腫瘤細胞相當獨特，TAA提供目標給免疫系統以識別且引起其破壞。TAA之實例包括(但不限於)神經節苷脂(GM2)、前列腺特異性抗原(PSA)、 α 胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)(由結腸癌及例如乳癌、肺癌、胃癌及胰腺癌之其他腺癌產生)、黑素瘤相關抗原(MART-1、gp100、MAGE 1,3酪胺酸酶)、乳頭瘤病毒E6及E7片段、自體腫瘤細胞及異體腫瘤細胞的全細胞或部分/溶胞產物。

佐劑可用以加強對TAA之免疫反應。佐劑之實例包括(但不限於)卡介苗(BCG)、內毒素脂多醣、匙孔螺血氫蛋白(GKLH)、介白素-2(IL-2)、粒細胞巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)及環磷醯胺(cytosan)，一種咸信當以低劑量給予時降低腫瘤誘導之抑制的化學治療劑。

本發明亦針對治療增生性疾病之套組及其他製品。在一個實施例中，提供一種套組，其包含如本文所述之MEK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽；如本文所述之奧諾拉A激酶選擇性抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽；及說明書。該套組可視情況進一步包括一或多種其他治療劑。說明書可指示使用該套組所針對之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與MEK抑制劑、奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及/或一或多種其他治療劑之說明書。套組亦可包含包裝材料。該包裝材料可包含容納套組之內含物的容器。該套組亦可視情況包含其他組分，諸如投與套組之內含物用之注射器。該套組可包含呈單次或多次劑型之MEK抑制劑、奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及/或一或多種其他治療劑。

在另一個實施例中，提供一種製品，其包含MEK抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽；奧諾拉A激酶選擇性抑制劑或其醫藥學上可接受之鹽；及包裝材料。該製品可視情況進一步包括一或多種其他治療劑。該包裝材料可包含容納製品之內含物的容器。該容器可視情況包含指示使用該製品所針對之疾病病況、儲存資訊、給藥資訊及/或關於如何投與MEK抑制劑、奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及/或一或多

種其他治療劑之說明書。該製品亦可視情況包含其他組件，諸如用於投與組合物之注射器。該製品可包含呈單次或多次劑型之MEK抑制劑、奧諾拉A激酶選擇性抑制劑及/或一或多種其他治療劑。

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與一般熟習本發明所屬之技術者通常所理解之含義相同的含義。儘管類似或等效於本文中描述之彼等方法及物質之任何方法及物質可用於實行或測試本發明，但本文中描述較佳方法、裝置及物質。本文中所提及之所有公開案係以全文引用的方式併入本文中，目的在於描述並揭示可結合本發明使用之公開案中所報導之物質及方法。

【實施方式】

實例

在下文所述實例中，MLN8237 (阿利色替)係指鈉鹽，單水合4-{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉，且TAK-733係指3-[(2R)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮。

細胞培養及化合物處理

A375、Colo205、PC-3及SK-Mel-2人類腫瘤細胞株係獲自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection, ATCC [Manassas, VA])且根據ATCC之建議維持。A2780人類腫瘤細胞株係獲自歐洲細胞培養物保存中心(European Collection of Cell Cultures, ECACC)(Sigma-Aldrich distribution

[St. Louis, MO, USA])以及遵循ECACC之建議維持。此等研究中使用以下測試物品：MLN8237-004-H及TAK-733-001-B，其係獲自內部藥物來源，以10 mM之濃度溶解於DMSO中且等分至小瓶中以減少凍融週期數。將等分試樣儲存於-20℃。將DMSO用作媒劑。在添加細胞之前先將所有化合物稀釋於各特定細胞株之生長介質內。

統計分析

各個實驗之統計顯著性(p值)係藉由使用具有邦弗朗尼校正(Bonferroni correction)之雙尾非成對t-檢定、或單因子ANOVA方差分析隨後鄧奈特氏事後多重比較檢定(Dunnett's multiple comparison post test)、或用以評估不等方差之f-檢定評估。

實驗1：視訊顯微術

實驗設計：將A2780及A375細胞分別以每毫升 1.3×10^4 或 0.6×10^4 個細胞接種於12孔細胞培養皿上且在37℃及5% CO₂下生長隔夜。用DMSO、TAK-733、MLN8237或同時用TAK-733及MLN8237培育細胞。藥物添加之後立即將細胞置於維持於37℃及5% CO₂下之活細胞延時環境室(Solent Scientific [Segensworth, UK])中。使用裝備有20倍物鏡及自動XYZ平台(Prior Scientific [Rockland, MA, USA])之倒置式落射螢光顯微鏡(Eclipse TE2000-U, Nikon [Melville, NY])，每五分鐘藉由明視場照明(Hoffman modulation)獲得細胞之活動目標影像歷時120小時。使用冷卻式CCD相機(Orca-ER, Hamamatsu [Bridgewater, NJ, USA])捕捉影

像，且使用Metamorph軟體(Molecular Devices [Sunnyvale, CA, USA])堆疊影像並產生AVI檔案。藉由量測細胞變圓(有絲分裂細胞)、圓形細胞分裂及新近分裂之細胞變平且再附著於培養盤表面所需之平均經過時間來測定細胞週期事件之時序。

結果：用Mek抑制劑TAK-733 (200 nM)處理之經培養之A2780細胞在5天實驗期內持續分裂。在細胞週期進程之延時視訊顯微術觀測中，用TAK-733處理之細胞以與對照細胞幾乎相同之頻率(約90%)經歷一次及兩次分裂。對於多達4次分裂，細胞以相對於對照組幾乎40%之頻率分裂(圖1)。儘管TAK-733細胞在整個5天實驗期持續分裂，但有絲分裂事件之間的時間相對於DMSO處理之細胞有所延遲，用200 nM TAK-733處理之A2780中為29小時，而DMSO處理之對照組中為17小時(表4)，從而表明TAK-733處理會破壞正常細胞週期進程。

表4 TAK-733、MLN8237或其組合對培養之A2780腫瘤細胞之細胞週期進程的影響

處理	至第一次有絲分裂之時間(小時)	經過所有有絲分裂之時間(分鐘)	有絲分裂之間的時間(小時)
DMSO	8.1	38	17
200 nM TAK-733	7.3	33	29 ^a
50 nM MLN8237	14.2	109 ^a	27 ^a
200 nM TAK-733、50 nM MLN8237	12.2	107 ^{ab}	41 ^a

p值係基於具有邦弗朗尼校正之t-檢定

^a相對於DMSO， $p < 0.0001$

^b相對於TAK-733， $p < 0.0001$

用流式細胞測量術使用CFDA-SE (羧基螢光素二乙酸鹽丁二醯亞胺酯)證實上文所述之視訊顯微術分析中使用用200 nM TAK-733處理之A2780細胞所觀測到之結果。CFDA-SE為進入細胞中之細胞可滲透小分子，藉此藉由細胞內酯酶將其加工成CFSE，一種保留在細胞質內之螢光標記。CFSE信號之衰變速率為細胞分裂速率之一個量度，因為信號僅在分裂期間變弱。

實驗2：羧基螢光素丁二醯亞胺酯(CFSE)分析

實驗設計：用1 μ M預先升溫至37°C維持10分鐘之羧基螢光素二乙酸鹽丁二醯亞胺酯(CFDA-SE, Molecular Probes/Invitrogen [Eugene, OR, USA])之PBS溶液標記 5×10^6 個A375或Colo205細胞。藉由向細胞中添加5體積之冰冷介質淬滅染色，隨後在冰上培育5分鐘。用新鮮溫熱介質洗滌細胞3次且以每毫升 2×10^4 個細胞接種於6孔培養盤中。用適當IC₅₀或IC₉₀濃度之DMSO (0.05% v/v)或TAK-733處理細胞24小時及48小時。在適當時間點用胰蛋白酶乙二胺四乙酸(EDTA) 1×(Gibco/Invitrogen [Carlsbad, CA, USA])收集細胞，用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌一次，接著再懸浮於含有1% BSA之PBS中。使樣品流經細胞過濾器以確保單細胞懸浮液，且藉由流式細胞測量術(FACS Canto II, Becton Dickinson [San Jose, CA, USA])評估CFSE螢光，且使用FACSDIVA軟體(Becton Dickinson [San Jose, CA, USA])分析樣品。

結果：以類似於對照組之速率出現回應TAK-733處理之

CFSE信號衰減，此與Mek抑制之後繼續進行週期之細胞一致。已證明在TAK-733存在下出現此繼續的細胞週期分裂，其中使用流式細胞測量術測定出異常DNA含量概況，此與通過S及G2/M階段之速率的改變相一致。

實驗3：BrdU增生分析

將A2780、A375、PC-3及SK-Mel-2人類腫瘤細胞株於80 μL 適當細胞培養生長介質中分別以每孔 2.0×10^3 、 1.0×10^3 、 4.0×10^3 及 2.0×10^3 個細胞接種。接種密度經選擇以確保經過120小時發生最佳線性生長。20小時之後，將10 μL 每一化合物添加至基質中之細胞中，其中對兩種藥劑均存在劑量反應。將用由生長介質稀釋之DMSO進行4倍連續稀釋之MLN8237添加至所有細胞株中，以使最終濃度在5至0.00122 μM 之範圍內。將用由生長介質稀釋之DMSO進行10倍連續稀釋之TAK-733添加至A375及SK-Mel-2細胞株中，以使最終濃度在10至 1.0×10^{-7} μM 之範圍內。對於A2780及PC-3細胞株，添加TAK-733以便最終濃度在50及25 μM 起始且繼續用由生長介質稀釋之DMSO進行5倍連續稀釋達10至0.00064 μM 。一式三份產生每一基質，每次在各別培養盤上重複。用由生長介質稀釋之DMSO處理之細胞(每個培養盤 $n=1$ ；A375及SK-Mel-2細胞株之最終濃度為0.65%，且A2780及PC-3細胞株之最終濃度為0.75%)充當未處理對照組。在37°C下，在濕潤細胞培養室中將細胞用MLN8237及TAK-733處理96小時。

使用細胞增生酶聯結免疫吸附劑分析法(ELISA)、5-溴-

2-去氧尿苷(BrdU)比色套組，根據製造商之說明書(Roche [Mannheim, Germany])量測每一細胞株之細胞增生。該分析藉由定量複製之去氧核糖核酸(DNA)中之BrdU摻入來量測細胞增生。簡言之，在37°C下，在濕潤細胞培養室中用10 μ L BrdU標記試劑培育各孔2小時。在吸出標記介質之後，將培養盤包覆於箔片中且保持於4°C下以供將來分析。藉由向各孔添加100 μ L乙醇將細胞固定且變性，且在室溫下培育30分鐘。吸出乙醇且將50 μ l阻斷試劑(Roche [Mannheim, Germany])添加至細胞中且培育30分鐘。將100 μ L過氧化酶結合抗BrdU抗體([抗BrdU-POD]；用抗體稀釋緩衝液以1:100稀釋)添加至細胞中。在室溫下用抗體培育細胞120分鐘。接著每孔用150 μ L洗滌緩衝液洗滌細胞2次，且接著添加100 μ L四甲基聯苯胺。在室溫下培育細胞15至30分鐘，之後進行分光光度分析。使用SpectraMax Plus 384培養盤讀取器(Molecular Devices [Sunny Vale CA, USA])或WALLAC 1420工作站(Perkin Elmer [Turku, Finland])分別在395 nm或405 nm下(視所用機器而定)量測各孔之吸光度。A2780及A375細胞株係使用SpectraMax Plus在395 nm下量測，而PC-3及SK-Mel-2細胞株則使用WALLAC 1420工作站在405 nm下量測。使用GraphPad Prism 5.0分析數據。

結果：將A2780、A375、SKMEL-2及PC-3細胞用各種濃度之MLN8237或TAK-733處理96小時，且產生各分子作為單一藥劑之濃度反應曲線。接著如表5中所示測定各種濃

度之 TAK-733 對 MLN8237 之 IC₅₀ 及 IC₉₀ 的影響。在 A2780、SKMEL-2 及 PC-3 細胞株中，添加 TAK-733 會以濃度依賴性方式改變 MLN8237 之 IC₅₀ 及 IC₉₀ (表 5)。在 A375 細胞株中未觀測到額外效益。

表 5 培養之腫瘤細胞中不同濃度之 TAK-733 下之 MLN8237 IC₅₀ 及 IC₉₀

A2780			A375		SKMEL-2		PC-3	
TAK-733 (nM)	IC ₅₀ ^a (nM)	IC ₉₀ ^a (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₉₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₉₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₉₀ (nM)
0.0	43	>5000	59	530	67	>5000	134	>5000
0.0001			73	554				
0.001			63	408				
0.01			58	882	66	>5000		
0.1			62	325	54	>5000		
0.64	34	>5000						
1			65	>5000	48	>5000		
3.2	29	288						
10					16	309		
16	19	28					84	>5000
80	11	46					93	1064
400							100	890
2000							74	569

^a 在用不同濃度之 MLN8237 及 TAK-733 處理細胞 96 小時之後使用 BrdU 增生分析測定 MLN8237 IC₅₀ 及 IC₉₀

實驗 4：藉由流式細胞測量術定量亞二倍體細胞

在 37°C 及 5% CO₂ 下將 A2780、A375、PC-3 及 SK-MEL-2 細胞以每毫升 2×10⁴ 個細胞接種於 6 孔細胞培養皿上且生長隔夜。用 DMSO、TAK-733、MLN8237 或同時用 TAK-733 及 MLN8237 處理細胞且在 37°C 及 5% CO₂ 下培育適當之時間量。在相關時間點，用胰蛋白酶乙二胺四乙酸 (EDTA) 1× (Gibco/Invitrogen [Carlsbad, CA, USA]) 收集細胞，用磷

酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌一次，用70%乙醇固定且儲存於-20℃下至少24小時。細胞再用PBS洗滌一次，接著再懸浮於含50 µg/ml碘化丙錠(Invitrogen, [Carlsbad, CA, USA])及30 µg/ml核糖核酸酶(RNase) A (Sigma [St Louis, MO, USA])之PBS中且在室溫且避光下培育30分鐘。藉由使用流式細胞測量術經FACS Canto II流式細胞儀(Becton Dickinson [San Jose, CA, USA])量測去氧核糖核酸(DNA)含量來測定細胞週期分佈，且使用FACSDIVA軟體(Becton Dickinson [San Jose, CA, USA])分析樣品。

結果：在用DMSO、TAK-733、MLN8237或TAK-733與MLN8237之組合處理96及120小時之後使用流式細胞測量術概況定量培養之A2780細胞之亞二倍體DNA含量(分別為圖2A及圖2B)。如圖2A可見，除50 nM MLN8237處理之樣品外，相對於DMSO，測試濃度之TAK-733及MLN8237皆不會引起亞二倍體細胞之百分比明顯增加。然而，在組合中，若干種測試濃度之TAK-733與MLN8237，亦即200 nM TAK-733/20 nM MLN8237；50 nM TAK-733/50 nM MLN8237；及200 nM TAK-733/50 nM MLN8237會引起亞二倍體細胞之百分比增加。如表示120小時細胞培養之圖2B可見，較高濃度之MLN8237下TAK-733與MLN8237之組合會引起亞二倍體細胞之百分比增加。

如圖1可見，相對於單獨用任一藥劑處理之A2780細胞，用TAK-733與MLN8237處理之細胞中，5天時間內出現有絲分裂事件之頻率顯著降低。此情況與相對於單一藥劑用

組合 TAK-733 與 MLN8237 處理之細胞中有絲分裂事件之間的平均時間增加一致(表 4)。此等數據共同表明與任一單獨藥劑相比 TAK-733 與 MLN8237 之組合更大程度地擾亂細胞週期進程。在 96 小時由流式細胞測量術概況定量 DNA 大於 4N 之培養之 A2780 細胞的百分比(表 6)。結果表明在 24 小時及 48 小時單一藥劑 MLN8237 會引起 DNA 含量大於 4N 之細胞之百分比實質增加。除 PC-3 細胞外，在所有測試細胞株中，在添加 TAK-733 與 MLN8237 之組合時存在 DNA 含量大於 4N 之細胞之百分比顯著降低(返回至類似於對照組水準之水準)。相反，在 PC-3 細胞株(僅對 TAK-733 不敏感之測試細胞株)中，未觀測到 DNA 含量大於 4N 之細胞之百分比的此降低。此等數據支持以下觀點：在 MLN8237 誘導之異常有絲分裂之後，TAK-733 抑制細胞週期進程。此結果與描述 MEK 路徑在細胞週期檢查點功能中之作用的公開文獻一致((*Oncogene* (2007) 26:4689-98; *Mol Biol Cell*. (2006) 17:5227-40; *Cancer Res.* (2008) 68:5113-21; *Cell Cycle* (2011) 10:481-91; *Oncogene* (2006) 25:1153-64)。

表 6：DNA 大於 4N 之細胞之百分比^a

處理	A2780		A375		SKMEL-2		PC3	
	24小時	48小時	24小時	48小時	24小時	48小時	24小時	48小時
DMSO	1.7	2.2	0.9	1.4	3.1	2.7	10.5	10.7
TAK-733	2.5	4.4	0.5	0.6	2.5	3.8	10.7	11.4
MLN8237	9.6	13	16	18.6	14.5	36.4	21	30.5
TAK-733、 MLN8237	3.6	5.3	2.7	3.2	6.9	11.3	20.5	31.8

^a 藉由用碘化丙錠染色固定細胞及用流式細胞測量術量測 DNA 含量測定大於 4N 細胞之百分比。

實驗5：以單一藥劑形式或以組合形式或以定期給藥經口投與帶有NCI-H23非小細胞肺癌異種移植物之雌性裸小鼠之TAK-733及MLN8237之抗腫瘤活性

此研究之目的為藉由量測經口投與小鼠時多次劑量之呈單一藥劑或組合形式之TAK-733及MLN8237誘導之腫瘤生長延遲及體重損失評估對於處理之腫瘤反應活性且確立NCI-H23異種移植物之反應率。

測試及對照物品：每5天用0.5%甲基纖維素400 (MC) (Wako Chemical USA, Richmond, VA, USA)製備TAK-733，且在大約25°C下儲存於黑暗中。

每5天用10%羥丙基- β -環糊精(HP- β -CD) (Sigma, St. Louis, MO, USA)+1% NaHCO₃ (Sigma, St. Louis, MO, USA)製備MLN8237且在大約25°C下儲存於黑暗中。

測試系統：此研究中所用之動物描述於表7中。使低繼代NCI-H23細胞於RPMI (羅斯維公園紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute))-1640 (ATCC, Manassas, VA, USA) 10%胎牛血清(PAA Laboratories PTY LTD, Morningside, QLD, Australia)中生長且以每毫升基質膠支持物(BD Biosciences, Bedford, MA, USA) 5.0×10^7 個細胞之濃度供應。每隻動物將 5.0×10^6 個NCI-H23細胞(注射體積為0.1 ml)皮下植入Balb/c裸小鼠之右側腹。

表 7 測試系統

物種：	小家鼠(<i>Mus musculus</i>)
品系：	裸
來源：	Harlan Laboratories (Indianapolis, IN, USA)
每組之動物數量：	8
總動物數量：	64
年齡及性別：	給藥開始時為14週齡，雌性
重量：	給藥開始時為24公克
適應期：	至少31天

實驗設計：用 5.0×10^6 個 NCI-H23 細胞(細胞懸浮液)皮下接種7至9週齡雌性 Balb/c 裸小鼠之側腹。用游標測徑規監測腫瘤生長。使用公式 $V = W^2 \times L / 2$ 計算平均腫瘤體積。當平均腫瘤體積(MTV)達到大約 105 mm^3 時，將動物隨機分成8個處理組(每組 $n=8$)。接著給予小鼠媒劑組合(10% HP- β -CD+1% NaHCO_3 及 0.5% MC)、TAK-733、MLN8237、TAK-733與MLN8237之組合，或在21天時間內個別投與TAK-733及MLN8237 10天，其間有一天休息。每週兩次量測腫瘤生長及體重。在處理之第99天計算腫瘤生長抑制及體重變化。

藉由計算第99天之TGI百分比($[\text{對照組之平均腫瘤體積} - \text{處理組之平均腫瘤體積}] / \text{對照組之平均腫瘤體積}$)測定抗腫瘤活性。處理在第1天開始歷時21天。對於許多腫瘤/處理組合，療法結束時之腫瘤體積提供腫瘤反應之不準確量度。許多療法不會迅速殺死腫瘤細胞，但經幾代增生將細胞殺死，且對治療結束時治療效果之立即評估精確度有限。因此，使研究擴展至包括腫瘤再生長使得可評價各組

之間腫瘤細胞反應之差異。使用第99天使得吾人得以評價腫瘤反應且以統計方式比較再生長期內各組之 ΔAUC 。

用以評價功效之其他終點為：完全及部分腫瘤反應(CR及PR)及研究結束時之無腫瘤存活者(TFS)數量。CR定義為腫瘤質量降至不可偵測之尺寸($<50 \text{ mm}^3$)，且PR定義為腫瘤質量自第一次處理降低50%以上。若在研究終止時(第135天)未觀測到可量測之腫瘤，則動物視為TFS，PR視為不包括CR，而TFS包括在CR計數內。

統計分析：用線性混合效應回歸模型執行統計分析。此模型考慮了對照組與處理樣品之間腫瘤生長趨勢之差異。將小鼠中之差異視為隨機效應，且使用化合物對稱協方差結構將每一小鼠之重複腫瘤量測值之間的可變性模型化。藉由使用模型之擬合曲線計算腫瘤體積-對-時間曲線下面積之變化(ΔAUC)執行處理比較。使用排列檢定評估 ΔAUC 之顯著性。p值 <0.05 視為顯著。

使用觀測到之AUC值評估藥物組合之協同作用。計算兩個單一藥劑處理組以及組合組之相對於對照組之AUC變化。接著藉由比較組合組中觀測到之AUC變化與兩種單一藥劑中觀測到之變化的總和來評估兩種化合物之間的相互作用。統計上顯著之p值($p<0.05$)表明兩種化合物之間的相互作用為拮抗作用或協同作用。

結果及討論

在所有存活小鼠中，媒劑對照組中之腫瘤逐漸生長且在第71.6天MTV尺寸達到 422 mm^3 ($2\times$ 腫瘤體積，初始尺寸兩

倍)。第0天與第28天之間的腫瘤生長大約為對數線性生長且顯示腫瘤體積倍增時間為35天。

在NCI-H23異種移植小鼠中每天經口投與10 mg/kg TAK-733或20 mg/kg MLN8237歷時21天產生31.9%及43.4%之TGI，其相對於對照組統計上不顯著($p>0.05$)。每天一次經口投與10 mg/kg TAK-733產生1/8之PR及1/8之CR及1/8之TFS。每天一次經口投與20 mg/kg MLN8237產生2/8之CR及2之TFS。用30 mg/kg MLN8237經口處理產生相對於媒劑對照組統計上顯著之抗腫瘤活性($p<0.05$)，其中TGI為73.3%且PR為4/8且CR為4/8且TFS為2。用10 mg/kg TAK-733及20 mg/kg MLN8237並行組合處理(每天一次歷時21天)產生顯著不同於媒劑對照組之抗腫瘤活性($p<0.05$)，其中在研究結束時總腫瘤負荷降低24.5%，且CR為8/8且TFS為2。10 mg/kg TAK-733及30 mg/kg MLN8237產生統計上顯著($p<0.05$)之抗腫瘤活性，其中TGI為100%且CR為8/8且TFS為7/8，且顯示效應為協同效應。高劑量組合處理亦產生優於單一藥劑療法之TGI顯著($p<0.05$)增加。

TAK-733/MLN8237組合之間歇給藥(交替)不會產生優於並行組合療法之任何治療性優點。在植入NCI-H23細胞之小鼠中，經口投與10 mg/kg TAK-733(處理10天，1天停止給藥)隨後投與20 mg/kg MLN8237(處理10天)，或相反，經口投與20 mg/kg MLN8237(處理10天，1天停止給藥)隨後投與10 mg/kg TAK-733(處理10天)分別產生12.5%及18.1%之顯著($p<0.05$) TGI。用TAK-733隨後用MLN8237處

理產生 7/8 之 PR、1/8 之 CR 及 1/8 之 TFS。用 MLN8237 隨後用 TAK-733 處理產生 2/8 之 PR、2/8 之 CR 及 2/8 之 TFS。在媒劑對照組中未見到自發消退 (PR 或 CR)。

在媒劑組、TAK-733 (10 mg/kg) 組、MLN8237 (20 或 30 mg/kg) 組、TAK-733/MLN8237 (20 mg/kg) 組合組或 TAK-733 (10 天) 隨後 MLN8237 20 mg/kg (10 天) 組中無重量損失。給予 TAK-733 10 天，隨後 1 天不處理且接著給予 MLN8237 (20 mg/kg) 10 天之小鼠在處理之第 14 天之平均最大體重變化百分比 (BWC) 為 8.9%。MLN8237 (20 mg/kg) 歷時 10 天，隨後一天不處理且接著 TAK-733 歷時 10 天之小鼠在處理之第 14 天之平均最大 BWC 為 0.9%。

當並行投與 TAK-733 (10/kg) 及 MLN8237 (30 mg/kg) 時，協同作用分析揭示協同效應 ($p < 0.05$)。TAK-733 (10 mg/kg) 及 MLN8237 (20 mg/kg) 並行組合給藥及定期給藥顯示累加作用 ($p > 0.05$)。

在給藥期期間並無小鼠自研究移除。在 99 天研究期結束之前由於腫瘤尺寸自媒劑組移除一隻小鼠。由於腫瘤尺寸自每天一次經口投與 20 mg/kg MLN8237 組移除兩隻小鼠。發現一隻 TAK-733 (10 mg/kg) 及 MLN8237 (30 mg/kg) 組合組之小鼠死亡，且在給藥期之後 (在第 29 天) 自研究移除。並無小鼠因體重損失而自研究移除。

結論

在 NCI-H23 人類非小細胞肺癌腫瘤異種移植物模型中，與任一單獨藥物相比，經口投與 TAK-733 (10 mg/kg) 及

MLN8237 (30 mg/kg)之並行組合療法之抗腫瘤活性顯著 ($p<0.05$) 增強，其中每天 10 mg/kg TAK 733 及每天 30 mg/kg MLN8237 之功效最高，且顯示效應為協同效應 ($p<0.05$)。如協同作用分析所證明，間歇組合療法不產生優於單一藥劑療法之任何治療性優點 ($p>0.05$)。

實驗 6：以單一藥劑形式或以組合形式經口投與帶有 Panc-1 人類胰臟癌異種移植物之雌性裸小鼠的 TAK-733 或 MLN8237 之抗腫瘤活性

此研究之目的為藉由在帶有 Panc-1 異種移植物之雌性裸小鼠中量測以單一藥劑形式或組合形式經口投與之 TAK-733 或 MLN8237 誘導之腫瘤生長抑制及體重損失來評估處理之腫瘤反應活性。

測試及對照物品：每 5 天用 0.5% 甲基纖維素 400 (MC) (Wako Chemical USA, Richmond, VA, USA) 製備 TAK-733，且在大約 25°C 下儲存於黑暗中。每 5 天用 10% 羥丙基- β -環糊精 (HP- β -CD) (Sigma, St. Louis, MO, USA)+1% NaHCO₃ (Sigma, St. Louis, MO, USA) 製備 MLN8237 且在大約 25°C 下儲存於黑暗中。

測試系統：此研究中所用之動物描述於表 8 中。

表 8 測試系統

物種：	小家鼠
品系：	裸
來源：	Harlan Laboratories (Indianapolis, IN, USA)
每組之動物數量：	8
總動物數量：	32
年齡及性別：	給藥開始時為13至15週齡，雌性
重量：	給藥開始時為21公克
適應期：	至少24天

實驗設計：使低繼代(繼代 TC08) Panc-1 細胞(ATCC, Manassas, VA, USA)於 洛 斯 維 公 園 紀 念 研 究 所(RPMI)-1640 (ATCC, Manassas, VA, USA) 10%胎牛血清(PAA Laboratories PTY LTD, Morningside, QLD, Australia)中生長且以每毫升 5.0×10^7 個細胞之濃度供應於達爾伯克氏磷酸鹽緩衝鹽水(Dulbecco's phosphate-buffered saline, DPBS) (Invitrogen-Gibco, Grand Island, NY, USA)。細胞與基質膠支持物(BD Biosciences, Bedford, MA, USA)以 1:1 混合，且每隻動物將 5.0×10^6 個 Panc-1 細胞(注射體積為 0.2 mL)皮下植入雌性 Balb/c 裸小鼠之右側腹。

每週兩次使用測徑規監測腫瘤生長且使用公式($0.5 \times [\text{長度} \times \text{寬度}^2]$)計算平均腫瘤體積。當平均腫瘤體積達到大約 208 mm^3 時，將動物隨機分成處理組(每組 $n=8$)，且每天一次皮下給予媒劑(HP- β -CD 加 1% NaHCO_3 及 0.5% 甲基纖維素)、10 mg/kg 之 TAK-733 或 30 mg/kg 之 MLN8237 歷時 21 天。每週兩次測量腫瘤尺寸及體重，且在第 63 天當對照組中腫瘤達到大約 1127.8 mm^3 時終止研究。監測組合處理組

中動物之腫瘤體積及BW直至第111天。

藉由計算第63天之TGI百分比($[\text{對照組之平均腫瘤體積} - \text{處理組之平均腫瘤體積}] / \text{對照組之平均腫瘤體積}$)測定抗腫瘤活性。處理在第1天開始且持續至第21天。評價處理期間(第1天至第21天)之最大BWL百分比。抗腫瘤效應以完全消退(CR)、部分消退(PR)之發生率、研究結束時之無腫瘤存活者(TFS)之數量及腫瘤生長抑制作用(TGI)來量測。CR定義為腫瘤減小至以下觸診限。部分消退(PR)定義為腫瘤減小了其初始尺寸之50%以上，但不到100%。達到視為持續之CR或PR所要之最短持續時間為7天。若在研究終止時(第111天)未觀測到可量測之腫瘤，則動物視為TFS，PR視為不包括CR，而TFS包括在CR計數內。

藉由使組合組中觀測到之 ΔAUC 與兩種單一藥劑中觀測到之變化之總和比較使用觀測到之AUC值評估藥物組合之協同作用。

統計分析：

腫瘤生長抑制作用：比較各處理組最後處理日相對於初始處理日之腫瘤體積變化值，以評估差異是否為統計上顯著的。p值 <0.05 在統計上視為顯著。

曲線下面積之變化(ΔAUC)：用線性混合效應回歸模型執行統計分析。此模型考慮了對照組與處理樣品之間腫瘤生長趨勢之差異。將小鼠中之差異視為隨機效應，且使用化合物對稱協方差結構將每一小鼠之重複腫瘤量測值之間的可變性模型化。藉由使用模型之擬合曲線計算 ΔAUC 執

行處理比較。使用排列檢定評估 Δ AUC之顯著性。p值 <0.05 視為顯著。

組合處理效應：使用組合分數計算解決組合處理之效應相對於個別處理是否超過累加效應(協同)、為累加效應或為次累加(拮抗)效應之問題。若組合分數小於0，則視為組合處理之效應超過累加效應，若組合分數等於0，則視為累加效應，且若組合分數大於0則視為次累加效應。使用標準誤差及95%信賴區間(以 $2 \times \text{SE}$ 計算)測定組合分數是否顯著不同於0。p值 <0.05 視為顯著。

結果及討論

在所有存活小鼠中，媒劑對照組中之腫瘤快速且逐漸生長且中值腫瘤體積(MTV)尺寸在第57.8天達到 832 mm^3 ($2 \times$ 腫瘤體積，初始尺寸兩倍)。

在植入Panc-1細胞之小鼠中，與媒劑處理相比時，10 mg/kg TAK-733 (TGI=41.7%， $p<0.001$)、30 mg/kg MLN8237 (TGI=-6.4%， $p<0.001$)及組合處理組(TGI=79.1%， $p<0.001$)中之腫瘤生長受到顯著抑制。與單一藥劑療法相比，組合處理產生統計上顯著之抗腫瘤活性($p=0.022$)。在組合處理組中在兩隻動物中觀測到部分腫瘤消退。

在此研究中無與測試物品處理相關之死亡。TAK-733 (10 mg/kg)及MLN8273 (30 mg/kg)作為單一藥劑耐受性良好，其中平均最大體重損失分別為2.0% (第5天)及0.2% (第5天)。TAK-733及MLN8237之組合療法亦具耐受性，在第9天觀測到之處理相關之重量損失為8.7%。

在研究期間無處理相關之死亡。

結論

在Panc-1人類胰臟癌腫瘤異種移植模型中，經口投與TAK-733 (10 mg/kg)及MLN8237 (30 mg/kg)之組合療法具耐受性且與單獨藥物相比顯示抗腫瘤活性顯著增加($p=0.022$)。

培養物中A2780及A375細胞之機制研究表明相對於任一單獨藥劑在TAK-733及MLN8237之組合下細胞週期進程減緩且細胞死亡程度增加。由組合產生之延遲及細胞死亡增加致使MLN8237之抗增生性效應之 IC_{50} 及 IC_{90} 濃度改變。相對於單獨MLN8237處理，組合處理亦致使DNA含量異常之細胞減少。此等結果與除MEK抑制作用自身對細胞生存力之有害影響之外，MEK抑制作用亦經由使殺死DNA含量異常之細胞增加而增強MLN8237對細胞生存力之有害影響之機制一致。

實驗1至6表明奧諾拉A激酶選擇性抑制劑與MEK抑制劑之組合致使抗腫瘤活性增強。可進行實驗7中所述之臨床研究以確定奧諾拉A激酶選擇性抑制劑與MEK抑制劑之組合在治療患細胞增生性病徵之患者中的效用。

實驗7：臨床研究

空腹投與TAK-733及阿利色替。指示患者在各次給藥之前2小時及之後1小時避免進食及飲用(水及處方藥物除外)。經口投與各劑量之TAK-733及/或阿利色替及8盎司(240 mL)水。在每次給予阿利色替之前2小時至之後2小時

不可服用抗酸劑及含鈣補充劑。

在21天週期之第1天至第14天每天一次經口投與TAK-733。在21天週期之第1天至第7天每天兩次經口投與阿利色替。指示患者在第1天至第7天之早上同時服用TAK-733及阿利色替。在第1天至第7天之晚上，在早上給藥之後大約12小時服用第二劑量之阿利色替。在第8天至第14天之早上，患者僅服用TAK-733。各14天給藥期之後為7天無治療恢復期。

以上投藥時程之例外出現於第2週期PK擴增群組中之患者。在第2週期期間，指示PK擴增群組中之患者在第1天至第7天之早上僅服用阿利色替。在第1天至第7天之晚上，在早上給藥之後大約12小時服用第二劑量之阿利色替。在第8天至第14天之早上，患者僅服用TAK-733。如其他週期一般，各14天給藥期之後為7天無治療恢復期。此替代時程使無TAK-733相伴投與之阿利色替及無阿利色替相伴投與之TAK-733之血漿PK特徵化。

指示患者每天大約同時服用研究藥物，且不會在任何時間服用超出處方之劑量。早上給予阿利色替的同時服用TAK-733。在患者未能在指定時間範圍內服用其TAK-733及/或阿利色替劑量之情況下，跳過該劑量且其視為缺失劑量(missing dose)。患者在給藥日記中記錄任何缺失劑量且在下一預定時間以處方劑量重新開始給藥。在任何情況下，患者均不應相隔小於6小時服用阿利色替劑量。

若出現嚴重嘔吐或黏膜炎，則阻止患者服用預定劑量，

跳過該劑量。若在攝入研究藥物之後出現嘔吐，則不再投與該劑量，且患者在下一預定時間以處方劑量重新開始給藥。患者在其給藥日記中記錄嘔吐之時間。在任何情況下，患者均不應重複給藥或雙倍給藥。

【圖式簡單說明】

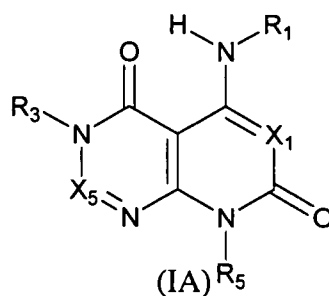
圖1 用DMSO (黑色條)、200 nM TAK-733 (白色條)、50 nM MLN8237 (灰色條)或200 nM TAK-733及50 nM MLN8237 (陰影線條)連續處理120小時之A2780細胞中有絲分裂之頻率。時移視訊由120小時內以5分鐘時間間隔獲取之細胞影像產生，且當附著(間期)細胞自培養盤之底部集攏時記錄進入有絲分裂之時間。在此段落中，MLN8237係指鈉鹽，單水合4-{{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉且TAK-733係指3-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮。

圖2 與僅單一藥劑相比，TAK-733 & MLN8237之組合使細胞死亡適度增加。在37°C、5% CO₂下將A2780細胞以每毫升 2×10^4 個細胞接種且生長於6孔細胞培養皿上隔夜。細胞用DMSO (0.05% v/v)、TAK-733 (50 nM或200 nM)、MLN8237 (20 nM或50 nM)或同時用TAK-733及MLN8237處理且在37°C、5% CO₂下培育96 (A)或120 (B)小時。如方法所述產生細胞週期概況。將亞二倍體細胞分為與2N DNA含量之細胞相比具有較低含量之碘化丙錠螢光之細胞。在此段落中，MLN8237係指鈉鹽，單水合4-{{[9-氯-7-

(2-氟-6-甲氧苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉，且 TAK-733 係指 3-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮。

七、申請專利範圍：

1. 一種MEK抑制劑與奧諾拉(Aurora)A激酶選擇性抑制劑組合的用途，其係用於製造用以治療患增生性病徵之患者之藥劑，其中當組合使用時各抑制劑之量在治療上有效。
2. 如請求項1之用途，其中該增生性病徵為癌症。
3. 如請求項2之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：胃癌、頭頸鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、黑素瘤及結腸直腸癌。
4. 如請求項1之用途，其中該MEK抑制劑由式(IA)表示：



或其互變異構體、對映異構體或醫藥學上可接受之鹽，其中：

X_1 為 CR_6 ；

X_5 為 CR_6 ；

R_1 為未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C_{4-12})芳基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C_{1-10})烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C_{1-10})烷氧基、胺基、(C_{3-12})環烷基及(C_{4-12})芳基組成之群的取代基之(C_{1-10})烷氧基；(C_{4-12})芳氧基；具有

選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；具有選自由(C₁₋₁₀)烷基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之磺醯基；具有選自由(C₁₋₁₀)烷基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之亞磺醯基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷基；本身視情況具有選自由硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之鹵基(C₁₋₁₀)烷基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之羥基(C₁₋₁₀)烷基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；

R₃係選自由以下組成之群：氫；羥基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₁₋₁₀)烷氧基；鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)

烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；
 本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環
 烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥
 基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代
 基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組
 成之群的取代基經由可用原子價取代之羥基(C₁₋₁₀)烷氧
 基；鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組
 成之群的取代基之硫基；本身視情況具有選自由鹵基、
 硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基
 及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)
 芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基
 之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本
 身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)
 烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具
 有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺
 基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經
 取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可
 用原子價取代之(C₁₋₁₀)烷基；鹵基；硝基；氰基；具有
 選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥
 基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、
 (C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之
 群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；本身具有選
 自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身
 視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)

烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之鹵基(C₁₋₁₀)烷基：硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；本身具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之羥基(C₁₋₁₀)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)

烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之胺基(C₁₋₁₀)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群

的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基，其中該雜(C₃₋₁₂)環烷基係選自由哌啶基、4-嗎啉基、4-哌嗪基、吡咯啶基、1,3-二氧雜環己烷基及1,4-二氧雜環己烷基組成之群且未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代：鹵基；硝基；氟基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氟基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氟基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之芳基(C₁₋₁₀)烷基：鹵基；硝基；氟基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氟基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環

烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基及 (C_{3-12}) 環烷基組成之群的取代基之 (C_{4-12}) 芳基；雜芳基 (C_{1-5}) 烷基，其中該雜芳基係選自由呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、1,2,3-噁二唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、噻唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基及四唑基組成之群且未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基； (C_{4-12}) 芳氧基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之 (C_{1-10}) 烷基胺基； (C_{3-12}) 環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基及 (C_{3-12}) 環烷基組成之群的取代基之 (C_{4-12}) 芳基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之 (C_{3-12}) 環烷基：鹵基；硝基；氰基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基；及 (C_{1-10}) 烷基；未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用

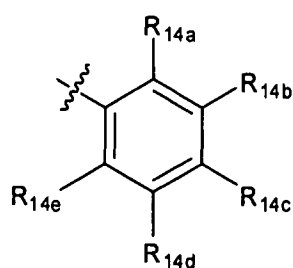
原子價取代之(C₄₋₁₂)芳基；鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羰基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；具有選自由(C₁₋₁₀)烷基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之磺醯基；具有選自由(C₁₋₁₀)烷基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之亞磺醯基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷基；本身視情況具有選自由硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之鹵基(C₁₋₁₀)烷基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之羥基(C₁₋₁₀)烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；雜(C₁₋₁₀)芳基，其中該雜芳基係選自由呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、1,2,3-噁二唑基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啉基、噻唑基、1,3,4-噻二唑基、三唑基及四唑基組成之群且未經

取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之羧基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羧基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；(C₃₋₁₂)環烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；

R₅為未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之(C₁₋₆)烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₁₀)烷氧基；(C₄₋₁₂)芳氧基；具有選自由氫及(C₁₋₁₀)烷基組成之群的取代基之羧基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基羧基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之胺基；本身視情況具有(C₁₋₁₀)烷基之(C₁₋₁₀)烷基胺基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基及(C₃₋₁₂)環烷基組成之群的取代基之(C₄₋₁₂)芳基；

R_6 各獨立地選自由以下組成之群：氫；鹵基；未經取代或經一或多個 (C_{1-10}) 烷基取代之胺基；及未經取代或經一或多個選自由以下組成之群的取代基經由可用原子價取代之 (C_{1-5}) 烷基：鹵基；硝基；氰基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之硫基；羥基；本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基； (C_{4-12}) 芳氧基；具有選自由氫及 (C_{1-10}) 烷基組成之群的取代基之氧羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基羰基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之胺基；本身視情況具有 (C_{1-10}) 烷基之 (C_{1-10}) 烷基胺基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基及 (C_{3-12}) 環烷基組成之群的取代基之 (C_{4-12}) 芳基。

5. 如請求項4之用途，其中 R_1 包含：

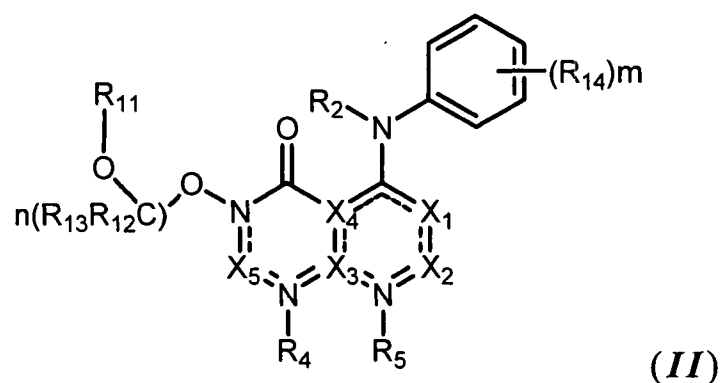


其中：

R_{14a} 、 R_{14b} 、 R_{14c} 、 R_{14d} 及 R_{14e} 各獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基，本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、 (C_{1-10}) 烷氧基、胺基、 (C_{3-12}) 環烷基及 (C_{4-12}) 芳基組成之群的取代基之 (C_{1-10}) 烷氧基；本身視情

況具有選自由鹵基、硝基、氰基、羥基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之(C₁₋₃)烷基；及本身視情況具有選自由鹵基、硝基、氰基、(C₁₋₁₀)烷氧基、胺基、(C₃₋₁₂)環烷基及(C₄₋₁₂)芳基組成之群的取代基之羥基(C₁₋₃)烷基。

6. 如請求項4之用途，其中該MEK抑制劑由式(II)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

m係選自由0、1、2、3、4及5組成之群；

n係選自由1、2、3、4、5及6組成之群；

R₁₁係選自由以下組成之群：氫、(C₁₋₁₀)烷基、鹵基(C₁₋₁₀)烷基、羰基(C₁₋₃)烷基、硫羰基(C₁₋₃)烷基、磺醯基(C₁₋₃)烷基、亞磺醯基(C₁₋₃)烷基、胺基(C₁₋₁₀)烷基、亞胺基(C₁₋₃)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基(C₁₋₅)烷基、芳基(C₁₋₁₀)烷基、雜芳基(C₁₋₅)烷基、(C₉₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)

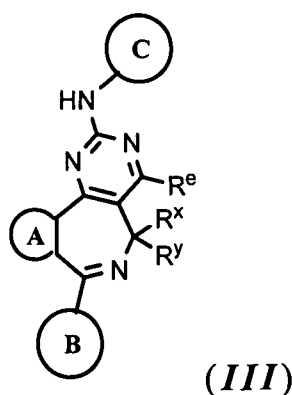
雙環芳基，各經取代或未經取代；

各 R_{12} 及 R_{13} 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧氧基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{8-12}) 雙環芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基、 (C_{9-12}) 雙環烷基、雜 (C_{3-12}) 雙環烷基、 (C_{4-12}) 芳基、雜 (C_{1-10}) 芳基、 (C_{9-12}) 雙環芳基及雜 (C_{4-12}) 雙環芳基，各經取代或未經取代；及

各 R_{14} 獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、硝基、氰基、硫基、氧基、羥基、羧氧基、烷氧基、芳氧基、雜芳氧基、羰基、氧羰基、胺基羰基、胺基、 (C_{1-10}) 烷基胺基、磺醯胺基、亞胺基、磺醯基、亞磺醯基、 (C_{1-10}) 烷基、鹵基 (C_{1-10}) 烷基、羰基 (C_{1-3}) 烷基、硫羰基 (C_{1-3}) 烷基、磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、亞磺醯基 (C_{1-3}) 烷基、胺基 (C_{1-10}) 烷基、亞胺基 (C_{1-3}) 烷基、 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、雜 (C_{3-12}) 環烷基 (C_{1-5}) 烷基、芳基 (C_{1-10}) 烷基、雜芳基 (C_{1-5}) 烷基、 (C_{9-12}) 雙

環芳基(C₁₋₅)烷基、雜(C₈₋₁₂)雙環芳基(C₁₋₅)烷基、(C₃₋₁₂)環烷基、雜(C₃₋₁₂)環烷基、(C₉₋₁₂)雙環烷基、雜(C₃₋₁₂)雙環烷基、(C₄₋₁₂)芳基、雜(C₁₋₁₀)芳基、(C₉₋₁₂)雙環芳基及雜(C₄₋₁₂)雙環芳基，各經取代或未經取代，或兩個R₁₄一起形成經取代或未經取代之環。

7. 如請求項1之用途，其中該MEK抑制劑為3-[(2*R*)-2,3-二羥基丙基]-6-氟-5-[(2-氟-4-碘苯基)胺基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4,7(3*H*,8*H*)-二酮(TAK-733)或其醫藥學上可接受之鹽。
8. 如請求項1之用途，其中該奧諾拉A激酶選擇性抑制劑由式(III)表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

環A為經取代或未經取代之5或6員芳基、雜芳基、環脂族或雜環基環；

環B為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、環脂族或雜環基環；

環C為經取代或未經取代之芳基、雜芳基、雜環基或

環脂族環；

R^6 為氫、 $-OR^5$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-SR^5$ 或視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族基；

各 R^x 及 R^y 獨立地為氫、氟或視情況經取代之 C_{1-6} 脂族基；或 R^x 及 R^y 連同其所連接之碳原子一起形成視情況經取代之 3 至 6 員環脂族環；

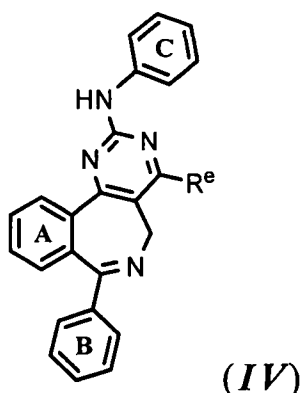
各 R^3 獨立地選自由以下組成之群： $-鹵基$ 、 $-OH$ 、 $-O(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-CN$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-C(O)(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)NH_2$ 及 $-C(O)NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ；

各 R^4 獨立為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 連同該氮原子一起形成視情況經取代之 5 至 6 員雜芳基或 4 至 8 員雜環基環，除該氮原子外，具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之環雜原子；

各 R^5 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；及

各 R^7 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基。

9. 如請求項 8 之用途，其中該奧諾拉 A 激酶選擇性抑制劑由式 (IV) 表示：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中：

R^e 為氫或視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族基；

環 A 經 0 至 3 個 R^b 取代；

各 R^b 獨立地選自由 C_{1-6} 脂族基、 R^{2b} 、 R^{7b} 、 $-T^1-R^{2b}$ 及 $-T^1-R^{7b}$ 組成之群；

各 R^{2b} 獨立地為 -鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ ；

各 R^{7b} 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基；

環 B 經 0 至 2 個獨立選擇之 R^c 及 0 至 2 個獨立選擇之 R^{2c} 或 C_{1-6} 脂族基取代；

各 R^c 獨立地選自由 C_{1-6} 脂族基、 R^{2c} 、 R^{7c} 、 $-T^1-R^{2c}$

及 $-T^1-R^{7c}$ 組成之群；

各 R^{2c} 獨立地為 -鹵基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^5$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^5)_2$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)_2$ ；

各 R^{7c} 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基；

T^1 為視情況經 R^3 或 R^{3b} 取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中 T^1 或其一部分視情況形成 3 至 7 員環之一部分；

環 C 經 0 至 2 個獨立選擇之 R^d 及 0 至 3 個獨立選擇之 R^{2d} 或 C_{1-6} 脂族基取代；

各 R^d 獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 脂族基、 R^{2d} 、 R^{7d} 、 $-\text{T}^2-\text{R}^{2d}$ 、 $-\text{T}^2-\text{R}^{7d}$ 、 $-\text{V}-\text{T}^3-\text{R}^{2d}$ 及 $-\text{V}-\text{T}^3-\text{R}^{7d}$ ；

T^2 為視情況經 R^3 或 R^{3b} 取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-\text{C}(\text{R}^5)=\text{C}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)-$

$N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^4)-$ ，且其中 T^2 或其一部分視情況形成3至7員環之一部分；

T^3 為視情況經 R^3 或 R^{3b} 取代之 C_{1-6} 伸烷基鏈，其中該伸烷基鏈視情況雜有 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^4)-$ ，且其中 T^3 或其一部分視情況形成3至7員環之一部分；

V 為 $-C(R^5)=C(R^5)-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-SO_2N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)C(O)-$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)CO_2-$ 、 $-C(O)N(R^4)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-C(O)-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^4)-$ 、 $-C(NR^4)=N-$ 、 $-C(OR^5)=N-$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)SO_2-$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)-$ 、 $-P(O)(R^5)-$ 、 $-P(O)(OR^5)-O-$ 、 $-P(O)-O-$ 或 $-P(O)(NR^5)-N(R^5)-$ ；

R^{2d} 為-鹵基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(R^5)=C(R^5)_2$ 、 $-C\equiv C-R^5$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)_2$ 、 $-NR^4C(O)R^5$ 、 $-NR^4C(O)N(R^4)_2$ 、 $-NR^4CO_2R^6$ 、 $-O-CO_2R^5$ 、 $-OC(O)N(R^4)_2$ 、 $-O-C(O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(O)-C(O)R^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-C(=NR^4)-OR^5$ 、 $-N(R^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$ 、 $-N(R^4)SO_2R^6$ 、 $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ 、 $-P(O)(R^5)_2$

或 $-P(O)(OR^5)_2$ ；及

各 R^{7d} 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基，

各 R^3 獨立地選自由以下組成之群： $-\text{鹵基}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ ；

各 R^{3b} 獨立地為視情況經 R^3 或 R^7 取代之 C_{1-3} 脂族基，或同一碳原子上之兩個取代基 R^{3b} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 6 員碳環；

各 R^4 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；或同一氮原子上之兩個 R^4 連同該氮原子一起形成視情況經取代之 5 至 8 員雜芳基或雜環基環，除該氮原子外，具有 0 至 2 個選自 N、O 及 S 之環雜原子；

各 R^5 獨立地為氫或視情況經取代之脂族基、芳基、雜芳基或雜環基；

各 R^6 獨立地為視情況經取代之脂族基或芳基；及

各 R^7 獨立地為視情況經取代之芳基、雜環基或雜芳基。

10. 如請求項 1 之用途，其中該奧諾拉 A 激酶選擇性抑制劑為 4- $\{[9\text{-}\text{氯}-7\text{-(}2\text{-}\text{氯}-6\text{-}\text{甲氧基})-5H\text{-}\text{嘓啶并}[5,4\text{-}d][2]\text{苯并}\text{氮呋}-2\text{-基}\}\text{胺基}\}$ -2-甲氧基苯甲酸(阿利色替(alisertib)(MLN8237))或其醫藥學上可接受之鹽。

11. 如請求項 10 之用途，其中該醫藥學上可接受之鹽為 4-

{[9-氯-7-(2-氟-6-甲氧苯基)-5*H*-嘧啶并[5,4-*d*][2]苯并氮
呋-2-基]胺基}-2-甲氧基苯甲酸鈉。

八、圖式：

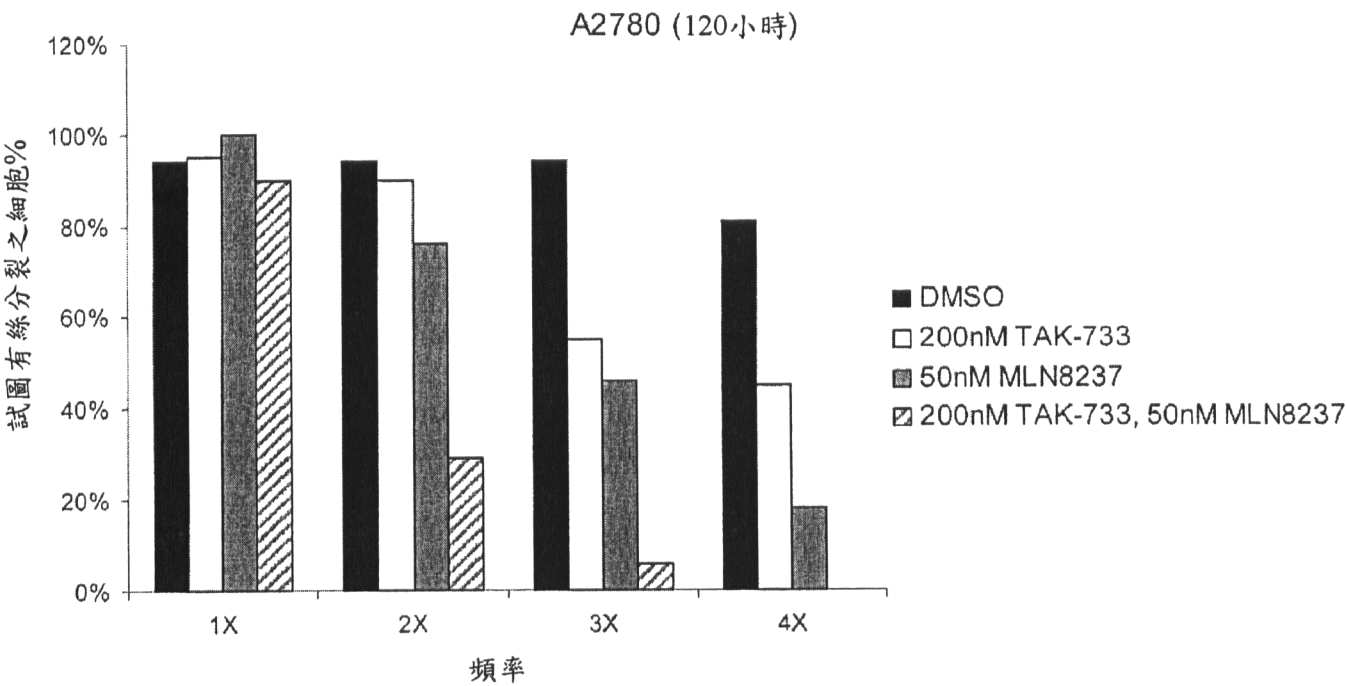


圖1

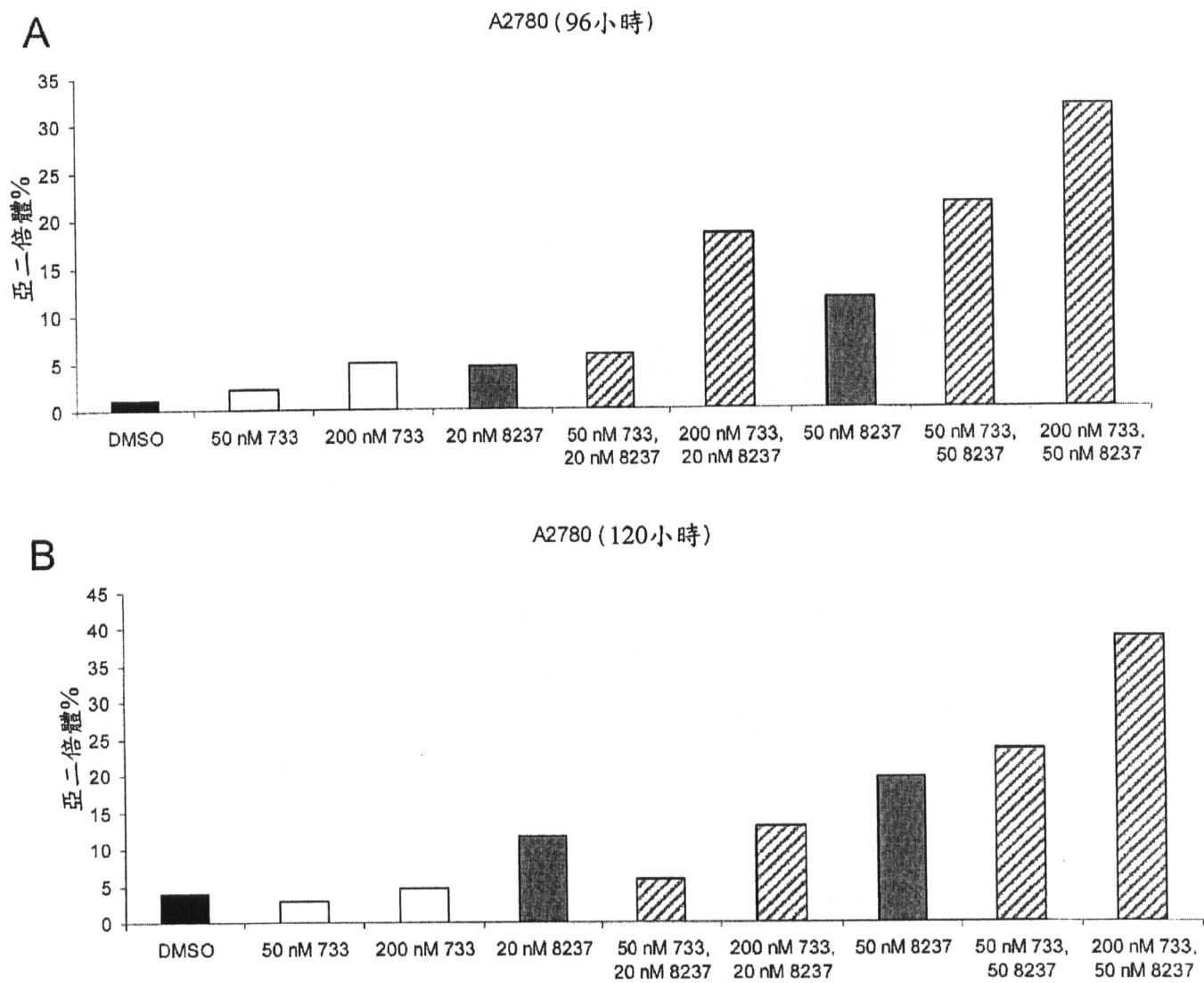


圖2