200829558

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： 96147570

※ 申請日期： 96.12.21 ※IPC 分類：~~C07D;A61K~~

C07D 239/84 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

用於抑制 PDK1 之喹唑啉

QUINAZOLINES FOR PDK1 INHIBITION

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

美商諾華疫苗診斷公司

NOVARTIS VACCINES & DIAGNOSTICS, INC.

代表人：（中文/英文）

麗莎 E 亞力山卓

ALEXANDER, LISA E.

住居所或營業所地址：（中文/英文）

美國加州艾默瑞市郵政信箱 8097 號

P.O. BOX 8097, EMERYVILLE, CA 94602-8097, U. S. A.

國　籍：（中文/英文）

美國　U.S.A.

三、發明人：（共 14 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 沙維斯瑞 拉莫西
   RAMURTHY, SAVITHRI
2. 林曉東
   LIN, XIAODONG
3. 夏拉達 舒拉瑪尼安
   SUBRAMANIAN, SHARADA
4. 艾莉絲 C 瑞可
   RICO, ALICE C.
5. 曉勇 M 王
   WANG, XIAOJING M.
6. 拉瑪 詹
   JAIN, RAMA
7. 傑瑞米 M 莫瑞
   MURRAY, JEREMY M.
8. 史帝芬 E 巴夏姆
   BASHAM, STEVEN E.
9. 羅伯特 L 華恩
   WARNE, ROBERT L.
10. 舒偉
    SHU, WEI
11. 周亞新
    ZHOU, YASHEEN
12. 傑佛瑞 道夫
    DOVE, JEFFREY
13. 明娜 愛卡瓦
    AIKAWA, MINA
14. 培曼 艾米利
    AMIRI, PAYMAN

國　籍：（中文/英文）

1. 美國　U.S.A.
2. 美國　U.S.A.
3. 美國　U.S.A.
4. 美國　U.S.A.
5. 美國　U.S.A.
6. 美國　U.S.A.
7. 英國　U.K.
8. 美國　U.S.A.
9. 美國　U.S.A.
10. 中華人民共和國　P.R.C.
11. 美國　U.S.A.
12. 美國　U.S.A.
13. 美國　U.S.A.
14. 美國　U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項☐第一款或☐第二款規定之事實，其事實發生日期為：　年　月　日。

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006 年 12 月 22 日；60/876,972
2. 美國；2007 年 10 月 15 日；60/999,170

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.
2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明一般而言係關於3-磷酸肌醇依賴性激酶(PDK1/PDPK1)之小分子抑制劑。在一些具體實施例中，該化合物可作為治療劑，用以治療細胞增生疾病。

【先前技術】

PDK1 (3-磷酸肌醇依賴性激酶1)為歸屬於AGC激酶超族群之絲胺酸/蘇胺酸激酶。PDK1最初係被確認為上游激酶，負責在磷酸肌醇脂質(PIP_3)存在下活化蛋白質激酶B/AKT。PDK1係經由使位於此激酶活化作用圈環中之特定殘基(蘇胺酸308)磷醯基化，而使AKT活化。後續研究已証實PDK1係負責使許多AGC激酶之活化作用圈環磷醯基化，該激酶包括p90核蛋白體S6激酶(RSK)、蛋白質激酶C族群成員(PKC)、p70核蛋白體S6激酶(70S6K)及血清與類皮質糖所引致之蛋白質激酶(SGK)。因此，PDK1為涉及細胞增生、存活及細胞凋零控制之多重發出訊息途徑之中心活化劑。重要的是，在此等發出訊息途徑上之改變係經常被發現於多種人類癌症中。例如，AKT係在大百分比之常見腫瘤類型中被高度地活化，包括黑色素瘤，乳房、肺臟、前列腺及卵巢癌。RSK含量係在前列腺癌症中被提高，且RSK專一抑制劑(SL0101)最近已被証實會抑制多種前列腺癌細胞系之增生。同樣地，PKCε已被証實在調節細胞凋零與促進神經膠質瘤細胞之存活上扮演一項重要角色。

人類PDK1基因會使具有一個胺基末端催化功能部位與

一個含有多克激素(pleckstrin)同系性功能部位(PH)之非催化性羧基末端之556胺基酸蛋白質編碼。最近之研究指出PDK1為構成上活性之激酶，且PDK1調節係經過PDK1標的蛋白質之定位或構形狀態發生。例如，PDK1之PH功能部位係為藉由PI3激酶(PI3K)所產生PIP_3脂質之結合所需要。PIP_3脂質之PDK1結合會造成與AKT(另一種含有PH功能部位之蛋白質)之細胞膜共定位。一旦經共定位，PDK1即經由使蘇胺酸308磷醯基化而使AKT活化。或者，PDK1可藉由直接結合至此等標的上所發現之保守主體，使其他與PIP_3脂質無關之AGC激酶活化。由於PDK1會調節兩種不同種類之下游發出訊息受質(PI3K-依賴性與無關之標的)，故此酵素之抑制劑可在多種人類癌症上具有重要治療價值。例如，PDK1抑制劑可在其中PI3K發出訊息途徑被向上調節之腫瘤中為有效，此係由於活化突變型、PI3K本身或其上游受體酪胺酸激酶之放大或PTEN之缺失、會中和PI3K活性之磷酸酶所致。以下發現係支持此想法，表現PTEN正常量一半之老鼠係藉由降低PDK1表現含量被保護而免於發展廣範圍之腫瘤。或者，PDK1抑制劑可用於治療藉由PIP_3-無關PDK1發出訊息途徑所驅動之癌症(例如K-ras或H-ras所驅動之癌症)。

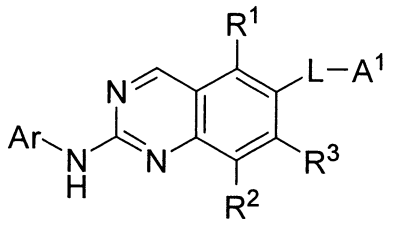
最後，在人類結腸直腸癌中之PDK1突變型($PDK1^{T354M}$、$PDK1^{D527E}$)之最近確認，係指出此激酶之抑制劑可藉由直接抑制此蛋白質之無論是野生型或突變形式，而具有治療價值。參閱Parsons等人，*Nature* 436, 792 (2005年11月8日)"結腸直腸癌：在發出訊息途徑上之突變"。

概略言之，PDK1為經常在人類癌症中被改變之數種發出訊息途徑之中心活化劑，使得其成為治療介入之吸引人標的。

【發明內容】

於一方面，本發明係提供可作為治療劑使用之PDK1抑制劑，　以治療特徵為異常細胞增生之疾病與病症，例如其中特別是前列腺、肺臟、結腸、乳房之癌症。

本發明尤其是提供式I化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中組份成員係提供於本文中。

本發明進一步提供組合物，其包含式I化合物及至少一種藥學上可接受之載劑。

本發明進一步提供在病患中抑制PDK1或PDK1變種之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

本發明進一步提供在病患中治療特徵為異常細胞增生之疾病之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

本發明進一步提供在病患中抑制腫瘤生長之方法，此方法包括對該病患投予治療上有效量之本發明化合物或其藥

學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

本發明進一步提供在病患中治療癌症之方法，此方法包括對該病患投予治療上有效量之本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

本發明進一步提供本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，供使用於治療上。

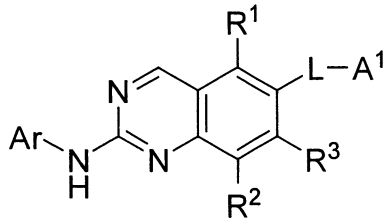
本發明進一步提供本發明化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，用於製備藥劑，供使用於治療上。

本發明之其他特徵、目的及優點將自說明文與請求項而明瞭。

詳細說明

根據本發明，申請人已發現新穎喹唑啉PDK1抑制劑，其可提供對於病症之有效治療，該病症譬如本文中所述者及熟諳此藝者所明瞭者。

在一些具體實施例中，本發明係提供具有式I之化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Ar為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基，包括稠合雙環狀系統；

R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基、氰基、硝基、CF_3、咪唑基、噻唑基、噁唑基或胺基；

R^2與R^3係獨立選自包括H、烷氧基、經取代之烷氧基及鹵基；

L為共價鍵、羰基、羰基胺基、胺基羰基、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-、C_{1-3}烷基、經取代之C_{1-3}烷基，或被-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-、羰基、羰基胺基或胺基羰基插入之烷基；且

A^1為烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基、經取代之烷硫基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基或經取代之雜環基。

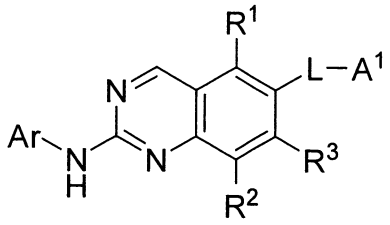
根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，且L為共價鍵時，則A^1不為芳基或經取代之芳基。

根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，L為共價鍵，且A^1為Br、經取代之苯基或經取代之吡啶基時，則Ar不為苯基、被六氫吡咔基或雜環基烷氧基取代之苯基或吡啶基。

根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，L為共價鍵，且A^1為羥基或烷氧基時，則Ar不為被一或多個烷基或鹵基取代之苯基。

根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，且L為O時，則A^1不為吡啶基或經取代之吡啶基。

在一些具體實施例中，本發明係提供具有式I之化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Ar為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基，包括稠合雙環狀系統；

R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基、氰基、硝基、CF_3、咪唑基、噻唑基、噁唑基或胺基；

R^2係選自包括H、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基、經取代之烷基、CN、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基及鹵基；

R^3係選自包括H、鹵基、CN、羧基、烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳氧基、經取代之芳氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、雜環基烷氧基、經取代之雜環基烷氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳烷基氧基、經取代之雜芳烷基氧基、芳烷基氧基、經取代之芳烷基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、雜環基烷基、經取代之雜環基烷基；

L為共價鍵、羰基、羰基胺基、胺基羰基、-O-、-S-、-SO-、

-SO_2-、-NH-、C_{1-3}烷基、經取代之C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基，或被-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-NH-、羰基、羰基胺基或胺基羰基插入之烷基；且

A^1為烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基、經取代之烷硫基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基或經取代之雜環基。

根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，且L為共價鍵時，則A^1不為芳基或經取代之芳基。

根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，L為共價鍵，且A^1為Br、經取代之苯基或經取代之吡啶基時，則Ar不為苯基、被六氫吡咔基或雜環基烷氧基取代之苯基或吡啶基。

根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，L為共價鍵，且A^1為羥基或烷氧基時，則Ar不為被一或多個烷基或鹵基取代之苯基。

根據一些具體實施例，當R^1、R^2及R^3各為H，且L為O時，則A^1不為吡啶基或經取代之吡啶基。

根據一些具體實施例，L為共價鍵。在一些此種具體實

施例中，A^1為視情況經取代之炔烴或視情況經取代之雜環基或雜芳基。較佳炔類包括乙炔、1-丙炔、3-羥丙炔及3-甲氧基丙炔，以及其他3-烷氧基丙炔。關於此等具體實施例之較佳雜芳基包括噻唑、吡啶、咪唑、呋喃、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、吡唑、異噻唑、噁唑及異噁唑，其每一個可經取代。關於此等具體實施例之特定雜芳基包括2-噻唑基；5-羥甲基-2-噻唑基；3-吡啶基，5-甲氧基-3-吡啶基；6-胺基-3-吡啶基；4-噻唑基；3-吡唑基；及4-吡唑基。較佳雜環基包括四氫吡咯、嗎福啉、六氫吡啶及六氫吡卄，其每一個可經取代。

一些特殊具體實施例包括化合物，其中A^1係選自下列基團：

OH、Br、甲基、乙基、乙炔(-C≡CH)、CN、CF_3、苯基、COOH、COOMe、$CONH_2$，

1-羥基-1-甲基乙基，

1-胺基-1-甲基乙基，

2-噻唑基，

5-噻唑基，

4-噻唑基，

異噁唑-4-基，

3-吡唑基，

4-吡唑基，

1-甲基-4-吡唑基，

1-甲基吡唑-5-基，

2-呋喃基，環丙基，

4-羥甲基-1,2-3-三唑-5-基，

5-甲氧基吡啶-3-基，

2-胺基-3-甲氧基吡啶-5-基，

3-甲基吡啶-2-基，

2-吡啶基，

3-吡啶基，

4-吡啶基，

4-甲基吡啶-3-基，

3-氯基吡啶-4-基，

1-嗎福啉基，

1-四氫吡咯基，

3-羥基四氫吡咯-1-基，

R-3-羥基四氫吡咯-1-基，

S-4-羥基六氫吡啶-1-基，

3-酮基六氫吡咔-1-基，

1-甲基咪唑-2-基，

5-甲基噻唑-2-基，

1-甲基咪唑-5-基，

3-羥基-1-丙炔基，

3-甲氧基-1-丙炔基，

2-胺基吡啶-4-基，

3-甲氧基吡啶-5-基，

2-胺基吡啶-5-基，

4-羥甲基-1,2,3-三唑-5-基，

2-胺基-3-甲氧基吡啶-5-基，

2-胺基噻唑-5-基，

1-(2-羥乙基)吡唑-4-基，

1-(2-甲氧基乙基)吡唑-4-基，

4-羥甲基-噻唑-2-基，

5-羥甲基噻唑-2-基，

2-甲氧基嘧啶-5-基，

2-甲氧基吡啶-5-基，

2-羥乙基胺基，

四氫哌喃-4-基氧基，

異丙基胺基，

2-吡啶基甲胺基，

2-甲氧基乙胺基，

3-吡啶基甲胺基，

4-吡啶基甲胺基，

2-吡啶基胺基，3-吡啶基胺基，

2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙胺基，

4-甲基六氫吡呯-1-基，

1-異丙基甲基吡唑-4-基，

甲胺基，

1-甲基六氫吡啶-4-基胺基，

4-異丙基六氫吡呯-1-基，

異丙基胺基，

四氫吡咯-1-基，

環丙胺基，

2-氟基吡啶-3-基，

2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)吡啶-4-基，

3-(苯甲醯胺基)苯基，及

2-胺基-4-甲氧基嘧啶-5-基。

根據一些具體實施例，L為-O-。

根據一些具體實施例，L為-S-。

根據一些具體實施例，L為$-SO_2-$。

根據一些具體實施例，L為NH。

根據一些具體實施例，L為羰基。

根據一些具體實施例，L為胺基羰基或羰基胺基。

根據一些具體實施例，L為羰基胺基。

根據一些具體實施例，L為胺基羰基。

根據一些具體實施例，L為被-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-、羰基、羰基胺基或胺基羰基插入之烷基。

根據一些具體實施例，L為-CH=CH-或-C≡C-。

根據一些具體實施例，A^1為烷基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之烷基。

根據一些具體實施例，A^1為烯基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之烯基。

根據一些具體實施例，A^1為炔基。

根據一些具體實施例，A^1為乙炔基、丙炔基、苯基乙炔基或吡啶基乙炔基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之炔基。

根據一些具體實施例，A^1為烷氧基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之烷氧基。

根據一些具體實施例，A^1為醯基。

根據一些具體實施例，A^1為氰基。

根據一些具體實施例，A^1為芳基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之芳基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之苯基。

根據一些具體實施例，A^1為雜芳基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之雜芳基。

根據一些具體實施例，雜芳基或經取代之雜芳基係選自包括吡啶基、吡唑基、噻唑基、嘧啶基、嗒吩基、噁唑基、異噁唑基、經取代之吡啶基、經取代之吡唑基、經取代之噻唑基、經取代之嘧啶基、經取代之嗒吩基、經取代之噁唑基及經取代之異噁唑基。

根據一些具體實施例，A^1為環烷基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之環烷基。

根據一些具體實施例，A^1為雜環基。

根據一些具體實施例，A^1為經取代之雜環基。

根據一些具體實施例，雜環基或經取代之雜環基係選自包括六氫吡啶基、六氫吡吩基、四氫吡咯基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、經取代之六氫吡啶基、經取代之六氫吡吩基、經取代之四氫吡咯基、經取代之四氫呋喃基、經取代之四氫硫苯基、經取代之嗎福啉

基及經取代之硫代嗎福啉基。

根據一些具體實施例，A^1為羥基。

根據一些具體實施例，A^1為鹵基。

根據一些具體實施例，A^1為氰基。

在一些具體實施例中，-L-A^1為-Br、-C≡CH、-C≡N、2-噻唑基或1-甲基咪唑-2-基。

根據一些具體實施例，R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基、氰基、硝基、CF_3或胺基。

根據一些具體實施例，R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基、氰基、硝基或胺基。

根據一些具體實施例，R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基、氰基、咪唑基、噻唑基、噁唑基或胺基。

根據一些具體實施例，R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基或氰基。

根據一些具體實施例，R^1為H、C_{1-3}烷基或鹵基。

根據一些具體實施例，R^1為H或鹵基。

根據一些具體實施例，R^1為H。

根據一些具體實施例，R^1為鹵基。

根據一些具體實施例，R^2與R^3係獨立選自包括H、烷氧基、經取代之烷氧基及鹵基；

根據一些具體實施例，R^2與R^3係獨立選自包括H、鹵基及烷氧基。

根據一些具體實施例，R^2與R^3係獨立選自包括H與鹵基。

根據一些具體實施例，R^2與R^3係獨立選自包括H與烷氧基。

根據一些具體實施例，R^2與R^3係獨立選自包括H與C_{1-6}烷氧基。

根據一些具體實施例，R^2與R^3係獨立選自包括H與甲氧基。

根據一些具體實施例，R^2與R^3之至少一個為H。

根據一些具體實施例，R^2與R^3均為H。

根據一些具體實施例，R^2為H。

根據一些具體實施例，R^3為H。

在一些具體實施例中，R^2與R^3之一為H，而R^2與R^3之另一個為烷氧基、經取代之烷氧基、芳氧基、經取代之芳氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、雜環基烷氧基、經取代之雜環基烷氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳烷基氧基、經取代之雜芳烷基氧基、芳烷基氧基或經取代之芳烷基氧基。

在一些具體實施例中，R^2與R^3之一為H，而另一個為芳基烷氧基、烷氧基或經取代之烷氧基，或經取代或未經取代之雜芳基氧基、雜芳烷基氧基、雜環基氧基或雜環基烷氧基。在此種具體實施例中，R^2經常為H，且R^3為經取代或未經取代之烷氧基或雜環基氧基。

在某些具體實施例中，R^2係選自H、F、Cl、Br、CN、CF_3、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、4-六氫吡啶基氧基、3-一氮四圓基氧基及2-胺基乙氧基。

在一些具體實施例中，R^3係選自：

H、Cl、CF_3、CN、COOH，

異丙氧基，甲氧基，環戊氧基，

2-胺基乙氧基，

4-六氫吡啶基氧基，

1-異丙基-六氫吡啶-4-基，

4-六氫吡啶基甲氧基，

1-甲基六氫吡啶-3-基甲氧基，

2-(4-六氫吡啶基)-乙氧基，

2-(1-甲基-4-六氫吡啶基)-乙氧基，

(1-甲基-4-六氫吡啶基)甲氧基，

2-噻唑基甲氧基，

3-吡啶基甲氧基，

4-吡啶基甲氧基，

1-(4-吡啶基)-1-乙氧基，

2-吡啶基甲氧基，

5-噻唑基甲氧基，

2-(4-六氫吡啶基)-乙氧基，

1-甲基-4-六氫吡啶基氧基，

環戊氧基，

2-(4-嗎福啉基)-乙氧基，

2-甲氧基乙氧基，

1-胺基環丙基甲氧基，

1-N-乙醯胺基環丙-1-基甲氧基，

胺基羰基甲氧基，

N-甲胺基羰基甲氧基，

3-四氫吡咯基氧基，

R-3-四氫吡咯基氧基，

S-3-四氫吡咯基氧基，

R-(1-甲基四氫吡咯-3-基)氧基，

S-(1-甲基四氫吡咯-3-基)氧基，

四氫吡咯-3-基甲氧基，

六氫吡啶-3-基甲氧基，

R-六氫吡啶-3-基甲氧基，

S-六氫吡啶-3-基甲氧基，

2-(4-甲基-1-六氫吡哄基)乙基，

1-甲基四氫吡咯-3-基甲氧基，

R-(1-甲基六氫吡啶-3-基甲氧基，

S-(1-甲基六氫吡啶-3-基甲氧基，

(3-氯基-4-吡啶基)甲氧基，

2-甲氧基吡啶-6-基甲氧基，

(5-甲基異草醯-3-基基)甲氧基，

5-噻唑基甲氧基，

(3-氟苯基)甲氧基，

(3-甲氧苯基)甲氧基，

苯基甲氧基，

(3-氰基苯基)甲氧基，

3-氟苯基甲氧基，

3-甲氧苯基甲氧基，

2-吡哄基甲氧基，

3-氯基-4-吡啶基氧基，

2-(3-吡啶基)乙氧基，

1-異丙基六氫吡啶-4-基氧基，

3-一氮四圜基氧基，

1-甲基-3-一氮四圜基氧基，

1-異丙基-3-一氮四圜基氧基，

1-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡啶-4-基氧基，

1-甲基-4-吡唑基，

3-胺基吡啶-4-基，

1-六氫吡咯基甲基，

1-六氫吡咯基羰基，

1-甲基六氫吡啶-4-基胺基羰基，

2-(N-嗎福啉基)乙氧基，

2-甲氧基乙氧基，

2-氯基吡啶-5-基甲氧基，

2-氯基吡啶-4-基甲氧基，

1-乙醯基六氫吡啶-4-基氧基，

1-(2-氟基乙基)六氫吡啶-4-基氧基，

1-(2,2-二氟乙基)六氫吡啶-4-基氧基，

1-(2-甲氧基乙基)六氫吡啶-4-基氧基，

1-(2-羥乙基)六氫吡啶-4-基氧基，

甲胺基羰基甲氧基，

胺基羰基甲氧基，

3-一氮四圜基甲氧基，

3-(1-甲基一氮四圜基)甲氧基，

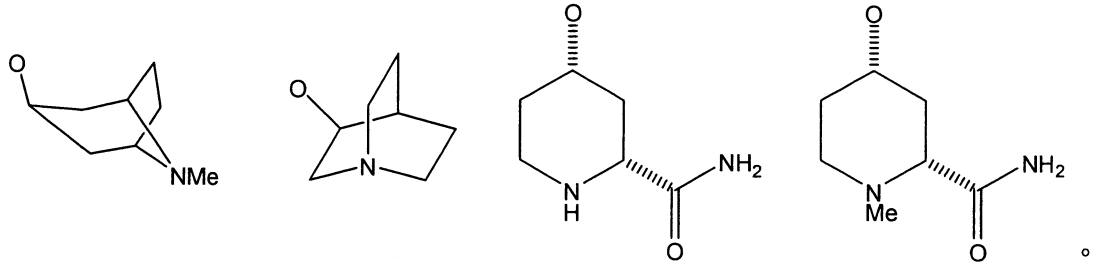
2-胺基吡啶-4-基，

6-甲氧基吡啶-2-基甲氧基，

5-甲基異噁唑-3-基，及

2-(吡啶-3-基)乙氧基；

或R^3可為下列雜環基氧基之一：



。

根據一些具體實施例，Ar為經取代之芳基或經取代之雜芳基。

根據一些具體實施例，Ar為經取代之芳基。

根據一些具體實施例，Ar為芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、

硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

根據一些具體實施例，Ar為芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括胺基磺醯基、胺基羰基、芳基、雜芳基、雜環基、胺基、經取代之胺基、烷基、鹵基及氰基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、芳基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳

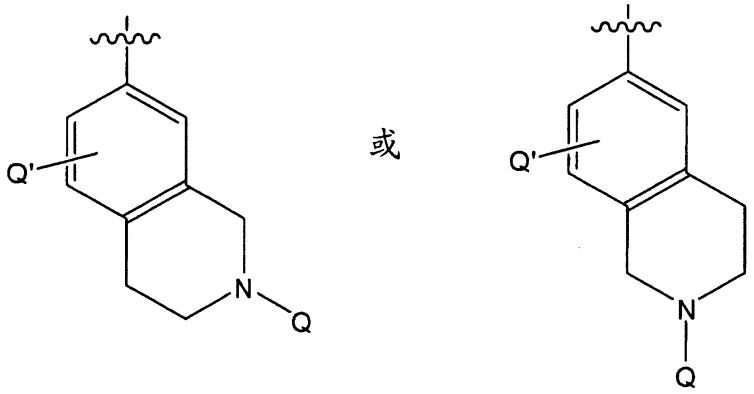
基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

根據一些具體實施例，Ar為芳基，選自包括苯基與萘基。在Ar為苯基之情況下，其係經常在鄰近式1中所描繪NH之一或兩個位置(鄰位)上未經取代。

根據一些具體實施例，Ar為經取代之苯基。在一些具體實施例中，苯基係被兩個或多個取代基取代。在一些此種具體實施例中，兩個相鄰取代基係連結在一起，以形成環，其係經稠合至苯環。稠合環可為飽和、不飽和或芳族，且本身可經取代。此等稠合環系統之較佳具體實施例，包括經稠合至1,3-二氧伍圜之苯基；經稠合至1,4-二氧陸圜之苯基；經稠合至吡唑之苯基；經稠合至咪唑之苯基；經稠合至三唑之苯基；經稠合至吡唑之苯基；及經稠合至四氫吡咯基或六氫吡啶基環之苯基。

在一些具體實施例中，苯基係被1、2或3個基團取代，該基團並未連接至對式I之NH為鄰位之苯基。

在某些具體實施例中，Ar係具有下式：



其中Q為視情況經取代之醯基；

且Q'為烷基、烷氧基、鹵基、芳基、雜芳基、芳氧基、雜芳基氧基、雜環基氧基、芳烷基、雜芳基或雜環基氧基，其每一個可經取代；或Q'可為H、鹵基、CN、COOR'、$CONR'_2$、NR'_2、$S(O)_qR'$或$S(O)_qNR'_2$，其中各R'為H或C_1-C_4烷基。

在許多此種具體實施例中，Q'為H或鹵基或烷氧基。

在此等稠合系統中之Q可為例如：

1-甲基咪唑-2-基羰基，

3-甲氧基丙醯基，

1-甲基咪唑-5-基羰基，

N,N-二甲胺基乙醯基，

四氫哌喃-4-基羰基，

1-甲基六氫吡啶-4-基羰基，

1-甲基六氫吡啶-3-基羰基，

2-吡啶醯基，

3-吡啶醯基，

4-吡啶醯基，

1-甲基四氫吡咯-2-基羰基，

1-甲基四氫吡咯-2S-基羰基，

(2-N-嗎福啉基)吡啶-5-基羰基，

(2-N-嗎福啉基)吡啶-4-基羰基，

(2-N-六氫吡啶基)吡啶-5-基羰基，

1-甲基吡唑-4-基羰基，

1-甲基六氫吡啶-3-基羰基，

吡啶-3-基-乙醯基，

咪唑并[1,2-a]吡啶-4-基羰基，

2-(六氫吡咔-1-基)吡啶-5-基羰基，

2-胺基-3-羥基丁醯基，或

2S-胺基-3R-羥基丁醯基。

在許多具體實施例中，Ar為具有無論是1或2個取代基之苯基，或其為具有另一個環經稠合至其上之苯基。經常情況是，Ar為苯基，具有非氫取代基在苯環之一或兩個"間"位置上，意即其為3-取代之苯基或3,5-二取代之苯基。在其他具體實施例中，Ar為苯基，具有非氫取代基在位置3與4之一或兩個上，例如其為4-取代之苯基或3,4-二取代之苯基。

根據一些具體實施例，Ar為雜芳基。

根據一些具體實施例，Ar為雜芳基，選自包括吡咯基、呋喃基、硫苯基(噻吩基)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡咔基、嘧啶基、嗒咔基、三咔基、吲哚基、異吲哚、苯并咪唑基、苯并硫苯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑基、喹唑啉基、啐啉基、喋啶、咔唑、咔

啉、菲啶、吖啶、二氮菲、呔哄、萘基吡啶、啡哄及噁唑。

根據一些具體實施例，Ar為雜芳基，選自包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基與2-噻唑基、4-噻唑基及5-噻唑基。

根據一些具體實施例，Ar為芳基或雜芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基。典型上，在此等具體實施例中，Ar具有一或兩個非

氫取代基。

根據一些具體實施例，Ar為芳基或雜芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何前述"經取代之芳基"內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基

硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

根據一些具體實施例，Ar為雜芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基

氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

根據一些具體實施例，Ar為芳基或雜芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括胺基磺醯基、胺基羰基、芳基、雜芳基、雜芳基、雜環基、胺基、經取代之胺基、烷基、烷基、鹵基及氰基；其中被包含在任何前述"經取代之芳基"內之烷基、芳基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

根據一些具體實施例，Ar為雜芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括胺基磺醯基、胺基羰基、芳基、雜芳基、雜環基、胺基、經取代之胺基、烷基、鹵基及氰基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、芳基及

雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

根據一些具體實施例，Ar為5-或6-員雜芳基，具有1或2個獨立選自包括O、S及N之雜原子作為環員，其係視情況被1、2或3個取代基取代，取代基選自包括胺基磺醯基、胺基羰基、芳基、雜芳基、雜環基、胺基、經取代之胺基、烷基、鹵基及氰基。

根據一些具體實施例，Ar係選自包括經取代之吡啶基、經取代之吡唑基、經取代之噻唑基、經取代之嘧啶基、經取代之嗒吡基、經取代之噁唑基及經取代之異噁唑基。

較佳Ar基團之特殊實例包括下列：

苯基，

3-胺基羰基-5-N-(嗎福啉基)苯基，

4-胺基羰基苯基，

3-甲烷磺醯胺基苯基，

3-乙醯胺基-5-N-嗎福啉基甲基-苯基，

3-甲氧基-5-(5-甲基-1-四唑基)-苯基，

4-(N-嗎福啉基)苯基，

4-(N-嗎福啉基羰基)苯基，

3-(5-噁唑基)-苯基，

3-(1-羥基-1-甲基)-1-乙基苯基，

3-(1-羥乙基)苯基，

3-氟苯基，

2-氟苯基，

3,4,5-三氟苯基，

3-三氟甲基苯基，

2-三氟甲基吡啶-5-基，

3-(1-甲基吡唑-3-基)苯基，

3-(2-胺基-4-吡啶基)-5-乙醯胺基苯基，

3-四氫吡咯基羰基胺基-5-(N-嗎福啉基)甲基-苯基，

3-乙醯胺基-5-(2-甲氧基-5-吡啶基)苯基，

3-乙醯胺基-5-(4-吡唑基)苯基，

3-甲氧羰基胺基-5-(吡唑-4-基)苯基，

3-胺基羰基-5-(4-吡唑基)苯基，

3-胺基羰基-5-(1-甲基-4-吡唑基)苯基，

3,5-雙(胺基羰基)苯基，

3,5-雙(乙醯胺基)苯基，

3-胺基羰基-5-(4-甲基-1-六氫吡啡基)苯基，

4-(3-吡唑基)苯基，

3-胺基羰基-5-(2-甲氧基-5-吡啶基)苯基，

3-胺基羰基-5-(6-甲氧基-2-吡咔基)苯基，

3-胺基羰基-5-(N-甲基六氫吡啶-2-酮-5-基)苯基，

3-(5-甲基-1-四唑基)苯基，

3-胺基羰基-5-(2-吡咔基)苯基，

3-(甲氧羰基胺基)-5-(2-(N-嗎福啉基)嘧啶-5-基)苯基，

3-(N-嗎福啉基羰基)-5-(N-嗎福啉基)苯基，

3-胺基羰基-5-(1-甲基-4-吡唑基)苯基，

3-胺基羰基-5-(5-嘧啶基)苯基，

3-(N-甲胺基羰基)苯基，

4-(胺基羰基)苯基，

4-(N-甲胺基羰基)苯基，

3-(1,2,4-三唑基-1-甲基)苯基，

3-(1,2,4-三唑基-4-甲基)苯基，

3-(N-嗎福啉基羰基甲基)苯基，

3-甲氧苯基，

3-甲氧基-4-氟苯基，

3-(1-甲基-3-吡唑基)苯基，

(3-N-嗎福啉基甲基)苯基，

(2-三氟甲基)苯并咪唑-6-基，

苯并吡唑-6-基，

3-氟基-4-異丙基苯基，

3-(2-酮基四氫吡咯-1-基)苯基，

3-甲氧基-4-(5-噁唑基)苯基，

3-甲烷磺醯基苯基，

3-甲氧基-4-(異丁醯基胺基)苯基，

3-(1-吡唑基)苯基，

4-(N-四氫吡咯基羰基)苯基，

苯并咪唑-5-基，

3-(4-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯基，

4-吡啶基，

3-吡啶基，

3-(N-嗎福啉基羰基甲基)苯基，

3-氰基-5-氟苯基，

4-(甲胺基羰基甲基)苯基，

3-(甲胺基羰基甲基)苯基，

3-(異丙基胺基羰基甲基)苯基，

3-(環丙胺基羰基甲基)苯基，

4-(異丙基胺基羰基甲基)苯基，

4-(環丙胺基羰基甲基)苯基，

3-(咪唑-2-基)苯基，

3-(2-甲基-噻唑-4-基)苯基，

3-(5-嘧啶基)苯基，

3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)苯基，

3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(4,5-二甲基噁唑-2-基)苯基，

3-(5-甲基呋喃-2-基)苯基，

3-(甲胺基羰基-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(甲氧羰基胺基)-5-(2-N-嗎福啉基嘧啶-5-基)苯基，

3-(4-嗎福啉基)-5-(4-嗎福啉基羰基)苯基，

3-(甲氧羰基胺基)-5-(吡唑-4-基)苯基，

3-(甲氧羰基胺基)-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基，

3-(胺基羰基)-5-(4-嗎福啉基)苯基，

3-甲氧基-5-三氟甲基苯基，

3-(胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3,5-二甲氧基苯基，

3,5-二氟苯基，

3,4-二氟苯基，

3,4,5-三氟苯基，

3-氯基-4-氟苯基，

3-氟基-4-(噻唑-2-基)苯基，

3-乙氧苯基，

4-(噁唑-5-基)苯基，

3-氟基-4-(嗎福啉-4-基)苯基，

4-(異丙基胺基羰基)苯基，

4-(嗎福啉-4-基磺醯基)苯基，

4-環己基苯基，

4-(嘧啶-5-基)苯基，

4-(異噁唑-4-基)苯基，

2-氟苯基，

2,3-二氟苯基，

2,4-二氟苯基，

苯并三唑-5-基，

4-胺基磺醯基苯基，

4-異丙基苯基，

3-氟基-4-異丙基苯基，

3-甲氧基-4-(噁唑-5-基)苯基，

4-(甲胺基磺醯基甲基)苯基，

3-(胺基磺醯基)苯基，

4-(1-甲基-4-吡唑基)苯基，

2-甲氧苯基，

2-三氟吡啶-5-基，

4-(異丙基胺基磺醯基)苯基，

4-氰基苯基，

4-乙氧苯基，

3-二氟甲氧基苯基，

3,4-二氧伍圜基苯基，

3,4-二甲氧基苯基，

3,4-二氧陸圜基苯基，

3-丙氧基苯基，

3-羥苯基，

4-(1-吡唑基甲基)苯基，

4-(1,2,4-三唑-1-基甲基)苯基，

4-(1-吡唑-1-基甲基)苯基，

4-(2-甲基噻唑-4-基)苯基，

4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯基，

4-(噁唑啉-2-酮-4-基)苯基，

4-(2-噁唑基)苯基，

3-[2-(2-羥基吡啶-5-基羰基胺基)-乙氧基]-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-氟基-4-(咪唑-2-基)苯基，

4-(3-甲氧基吡啶-5-基)苯基，

3-(2-甲氧基吡啶-5-基)苯基，

3-(3-吡啶基)苯基，

3-(二甲胺基甲基)-5-(甲烷磺醯胺基)苯基，

3-(4-甲基六氫吡哄基乙基)-5-(甲烷磺醯胺基)苯基，

1-甲基苯并咪唑-2-基，

5,6-二甲基苯并咪唑-2-基，

4,5-二氰基咪唑-2-基，

3-胺基-5-胺基羰基甲基苯基，

咪唑-1-基，

2-(吡啶-2-基)乙基，

咪唑-1-基甲基苯基，

3-(乙醯胺基)-5-(N-甲基-2-吡啶酮-5-基)苯基，

3-(乙醯胺基)-5-碘苯基，

3-(乙醯胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基，

4-(N-嗎福啉基磺醯基)苯基，

3-(乙醯胺基)-5-(二甲胺基甲基)苯基，

4-(四唑-5-基)苯基，

3-(四唑-5-基)苯基，

3-氯基-4-(N-嗎福啉基羰基)苯基，

3-(四唑-1-基)苯基，

3-胺基羰基-4-(N-嗎福啉基)苯基，

3-乙醯胺基-5-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基，

6-氯基苯并吡唑-4-基，

6-氟基苯并吡唑-4-基，

3-乙醯胺基-5-胺基甲基苯基，

3-(乙醯胺基)-5-(六氫吡啡-1-基甲基)苯基，

3-(異丁醯基胺基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(甲基磺醯胺基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(N-嗎福啉基甲基)-5-(5-四唑基)苯基，

3-乙醯胺基-5-(吡啶-4-基)苯基，

3-氰基-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-甲氧基-5-(5-甲基四唑-1-基)苯基，

3-甲氧基-5-(四唑-1-基)苯基，

3-(4-嗎福啉基)-5-(吡唑-4-基)苯基，

3-(4-嗎福啉基)-5-(吡啶-4-基)苯基，

3-(4-嗎福啉基)-5-(3-氟基吡啶-4-基)苯基，

3-(4-嗎福啉基)-5-(吡啶-3-基)苯基，

3-胺基羰基-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(甲氧羰基胺基)-5-(嗎福啉-4-基甲基)苯基，

3-(4-三氟甲基吡唑-2-基)苯基，

3-(環丙胺基羰基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(1-甲基吡唑-4-基)-5-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基羰基)苯

基，

3-(甲胺基羰基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-甲氧基乙胺基羰基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(胺基羰基)-5-氟苯基，

3-甲胺基羰基-5-(嘧啶-5-基)苯基，

3-甲胺基羰基-5-(吡啶-4-基)苯基，

3-甲胺基羰基-5-(吡啶-3-基)苯基，

3-胺基-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(氰基甲基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(胺基羰基)-5-(胺基羰基甲氧基)苯基，

4-(異丁醯基胺基)-3-甲氧苯基，

3-(異丁醯基胺基)-5-甲氧苯基，

3-(胺基羰基甲基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-氰基-4-(1,2,4-三唑-1-基甲基)苯基，

3-(甲氧羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(羥羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(環丙胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(甲氧基乙氧基)羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-酮基四氫吡咯-1-基)乙胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-四氫呋喃基)甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-四氫呋喃基)甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-S-四氫呋喃基)甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-R-四氫呋喃基)甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((1-甲基六氫吡啶-4-基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-甲磺醯基乙基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-乙醯胺基乙基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(四氫哌喃-4-基胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-羥丙基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(吡啶-2-基甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(環己基甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(吡啶-3-基甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(N,N-二甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(N-嗎福啉基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(4-甲基六氫吡呾-1-基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(3-酮基六氫吡呾-1-基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(4-二甲胺基六氫吡啶-1-基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

4-(甲胺基磺醯基甲基)苯基，

3-(環丙胺基羰基)-5-(N-嗎福啉基)苯基，

3-(甲胺基羰基)-5-(N-嗎福啉基)苯基，

3-(3-酮基嗎福啉-4-基甲基)苯基，

3-(2-酮基四氫吡咯-1-基甲基)苯基，

3-(2-酮基噁唑-1-基甲基)苯基，

3-(甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

4-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(3-甲氧基丙醯基胺基甲基)苯基，

3-(異噁唑-5-基羰基胺基甲基)苯基，

3-(四氫呋喃-2R-基羰基胺基甲基)苯基，

3-(四氫呋喃-2S-基羰基胺基甲基)苯基，

3-(1-乙醯基四氫吡咯-2R-基羰基胺基甲基)苯基，

3-(1-乙醯基四氫吡咯-2S-基羰基胺基甲基)苯基，

3-(吡啶-3-基甲基乙醯胺基甲基)苯基，

3-(吡啶-3-醯基胺基甲基)苯基，

3-(環丙基磺醯基胺基甲基)苯基，

3-(乙氧羰基胺基甲基)苯基，

3-羥基-5-(甲胺基羰基)苯基，

3-乙氧基-5-(甲胺基羰基)苯基，

3-(甲胺基羰基甲基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(N,N-二甲胺基羰基甲基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(異丙基胺基羰基甲基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(四氫哌喃-4-基胺基羰基甲基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(第三-丁氧羰基胺基甲基)苯基，

3-(甲胺基羰基)-5-(5-(4-甲基六氫吡呯-1-基))苯基，

2-甲氧苯基，

2-三氟吡啶-5-基，

3-(2-(四氫吡咯-1-基)乙胺基磺醯基)苯基，

3-(環丙胺基羰基甲基)苯基，

3-(2R-(1-甲基四氫吡咯-2-基羰基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2S-(1-甲基四氫吡咯-2-基羰基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(1-甲氧羰基六氫吡啶-4-基)苯基，

3-(甲氧羰基胺基)-5-(2-(嗎福啉-4-基)嘧啶-5-基)苯基，

3-(2-(1-四氫吡咯基)乙胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-正-丙氧基苯基，

3-(N-(1-甲基六氫吡啶-4-基羰基)六氫吡啶-4-基)苯基，

3-(N-(N,N-二甲胺基乙醯基)六氫吡啶-4-基)苯基，

4-(乙氧羰基胺基甲基)苯基，

4-(甲磺醯基甲基)苯基，

4-(1-甲基咪唑-5-基羰基胺基甲基)苯基，

4-(1-甲基六氫吡啶-4-基羰基胺基甲基)苯基，

3,5-二甲氧基苯基，

3-(1-甲基六氫吡啶-4-基羰基胺基甲基)苯基，

4-氟基-3-(N-嗎福啉基羰基甲基)苯基，

3-(2-(N-嗎福啉基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(反式-(2-二甲胺基)環己胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(3-(二甲胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(N-嗎福啉基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(N-六氫吡啶基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(乙氧羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-2-酮-1-基乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(異噁唑-2-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(N-四氫吡咯基乙醯基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫呋喃-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫呋喃-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基吡唑-3-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-氯基吡啶-2-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-3R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-3S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-4-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2R-胺基-3S-羥基丁醯基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-胺基-3R-羥基丁醯基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-3R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-3S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-4-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基四氫吡咯-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-4-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(4-二甲胺基六氫吡啶-1-基羰基甲基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(四氫吡咯-2R-基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(四氫吡咯-2-基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(四氫吡咯-2S-基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(3-羥基-2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(N,N-二甲胺基乙醯胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2S-(N,N-二甲胺基乙醯胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(N,N-二甲胺基丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2S-(N,N-二甲胺基丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-胺基乙胺基羰基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(N,N-二甲胺基)乙胺基羰基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(N,N-二乙胺基)乙胺基羰基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(乙醯胺基)乙胺基羰基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((四氫吡咯-5-酮-2-基)甲胺基羰基))-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3R-羥基四氫吡咯-1-基-乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3S-羥基四氫吡咯-1-基-乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1,2S-二甲基六氫吡啶-3S-基-羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-N,N-二甲胺基丙醯基)胺基乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(2-吡啶醯基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2S-(四氫吡咯-1-基乙醯胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(四氫吡咯-1-基乙醯胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(1-甲基咪唑-4-羰基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(1-甲基六氫吡啶基-3-羰基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(四氫呋喃-2R-基羰基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(四氫呋喃-2S-基羰基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(3-甲氧基丙醯基胺基)丙基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(3-羥丙基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-第三-丁氧羰基-2S-甲基六氫吡啶-3S-基-羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基-3S-甲基六氫吡啶-4R-基-羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3R-氟基四氫吡咯-1-基乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3R-二甲胺基四氫吡咯-1-基乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3S-氟基四氫吡咯-1-基乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-甲基噻唑-4-基)苯基，

3-(2-(吡啶-2-基甲胺基乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-胺基羰基)四氫吡咯-1-基乙醯胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4S-氟基四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4S-羥基四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基-4S-氟基四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基-4S-羥基四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4,4-二氟四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4,4-二氟四氫吡咯-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基-4,4-二氟四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-

甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基-4,4-二氟四氫吡咯-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4S-羥基四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-氟基四氫吡咯-2-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-羥基四氫吡咯-2-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(2S-甲基六氫吡啶-3S-基-羰基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-胺基乙氧基)-5-(噻唑-5-基)苯基，

3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基咪唑-5-基)苯基，

3-(2-甲氧基乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-胺基吡啶-4-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-羥基吡啶-4-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-吡啶基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-胺基吡啶-4-基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙胺基羰基)甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-5-(嘧啶-5-基)苯基，

3-(2-(3-甲氧基丙醯基胺基)乙氧基)-5-(嘧啶-5-基)苯基，

3-(2-(1-甲基四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(嘧啶-5-基)苯基，

3-(1-甲基咪唑-5-基)-5-(N-嗎福啉基甲基)苯基，

3-(1-胺基環丙-1-基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(3-一氮四圜基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2S-胺基-3-羥丙基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(甲胺基羰基)四氫吡咯-4R基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((咪唑并[1,2-a]吡啶-4-基羰基)胺基甲基)苯基，

3-(N-乙醯基四氫吡咯-2-基羰基胺基甲基)苯基，

3-(2-嗎福啉基吡啶-5-基)羰基胺基甲基苯基，

3-(2-(環丙基磺醯基胺基)乙氧基)苯基，

3-(2-(N,N-二乙胺基乙基)-N-甲基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((4-N,N-二甲胺基環己胺基)羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(4-(2-甲氧基乙氧基)六氫吡咔-1-基胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基四氫吡咯-2-基)乙胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(3S-哌啶基胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(3R-哌啶基胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(N-乙基四氫吡咯-2S-基甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(N-乙基四氫吡咯-2R-基甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(4-甲基-1,4-二氮七圜-1-基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(四氫吡咯并[羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(N-四氫哌喃-4-基-N-甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(N-四氫哌喃-3-基胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(N-四氫哌喃-4-基)甲胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1,2,4,-三唑-1-基)乙胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((四氫吡咯-2-酮-5-基甲基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((吡啶-2-酮-4-基甲基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2R-胺基環己-1R-基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)乙胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2R-N,N-二甲胺基環己-1R-基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-((2S-N,N-二甲胺基環己-1S-基)胺基羰基甲氧基)-5-(1-甲基

吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-2-酮-1-基甲基)羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(乙氧羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(N-嗎福啉基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基吡唑-4-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(異噁唑-5-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-3R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(六氫吡啶-3S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基四氫吡咯-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基四氫吡咯-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-2R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-2S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-3R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-3S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2R-胺基丙醯基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-胺基丙醯基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2R-甲基六氫吡啶-3S-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-甲基六氫吡啶-3R-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-甲基六氫吡啶-1-基胺基甲基羰基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2R-N,N-二甲胺基丙醯基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-N,N-二甲胺基丙醯基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3R-羥基四氫吡咯-1-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲

基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3S-羥基四氫吡咯-1-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3R-氟基四氫吡咯-1-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3S-氟基四氫吡咯-1-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3R-N,N-二甲胺基四氫吡咯-1-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(3S-N,N-二甲胺基四氫吡咯-1-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-羥基六氫吡啶-1-基胺基甲基羰基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(4-氟基六氫吡啶-1-基胺基甲基羰基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(N-嗎福啉基)吡啶-5-基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(6-羥甲基吡啶-2-基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-甲氧羰基四氫吡咯-4R-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-甲氧羰基四氫吡咯-4S-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-羧基四氫吡咯-4R-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-羧基四氫吡咯-4S-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-N-甲胺基羰基四氫吡咯-4R-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-N-甲胺基羰基四氫吡咯-4S-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-N-(2-甲氧基乙基)胺基羰基四氫吡咯-4R-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2S-N-(2-甲氧基乙基)胺基羰基四氫吡咯-4S-基氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-胺基噻唑-4-基甲基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(噻唑-4-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-胺基噻唑-5-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-胺基噻唑-4-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(2-N-乙醯胺基噻唑-4-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(四氫哌喃-4-基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-(1-甲基六氫吡啶-4-基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2-羥甲基-3-羥基丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(2R-(環丙基磺醯基胺基)丙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯

基，

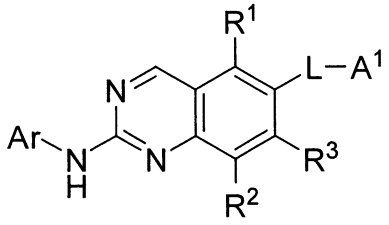
3-(八氫吡咯并[1,2-a]吡呯-2-基羰基胺基甲氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基，

3-(胺基磺醯基)-5-(胺基羰基)苯基，

3-(N-甲胺基磺醯基)-5-(N-甲胺基羰基)苯基，及

3-(2-(2-羥基吡啶-5-基羰基胺基)乙氧基)-5-(1-甲基吡唑-4-基)苯基。

在一些具體實施例中，本發明係提供具有式I之化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽，其中：

Ar為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基，包括稠合雙環狀系統；

R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基、氰基、硝基、CF_3、咪唑基、噻唑基、噁唑基或胺基；

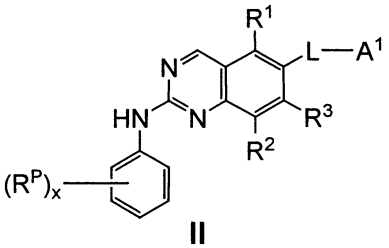
R^2與R^3係獨立選自包括H、烷氧基、經取代之烷氧基及鹵基；

L為共價鍵、羰基、羰基胺基、胺基羰基、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-、C_{1-3}烷基、經取代之C_{1-3}烷基，或被-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-、羰基、羰基胺基或胺基羰基插入之烷基；且

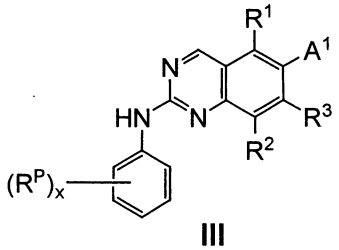
A^1為烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、

經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基、經取代之烷硫基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基或經取代之雜環基。

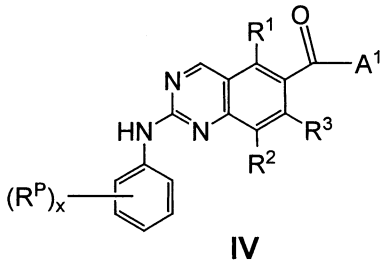
根據一些具體實施例，本發明化合物具有式II-VII：



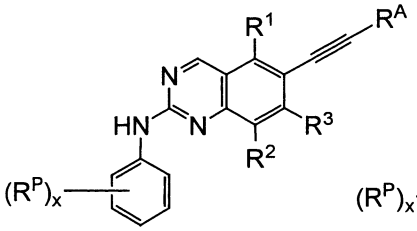
II



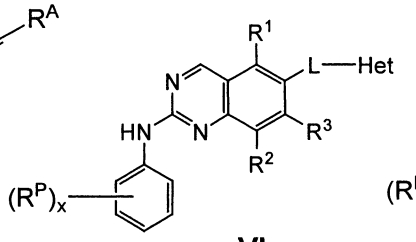
III



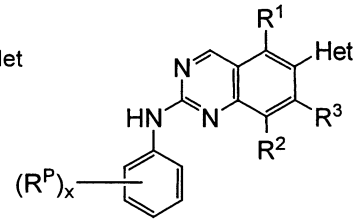
IV



V



VI



VII

其中R^P係獨立選自包括烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、

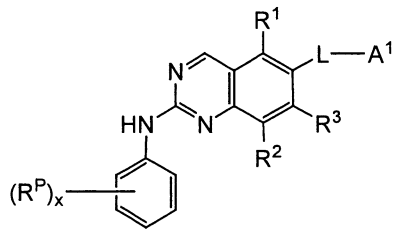
芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^A係選自包括H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基；

Het係選自包括雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基；及

x為1, 2, 3, 4或5。

根據一些具體實施例，本發明化合物具有式II：



II

其中R^P係獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、

胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何前述"經取代之芳基"內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基；

x為1, 2, 3, 4或5；且

R^1, R^2, R^3, L及A^1均如上文定義。

在式II之一些具體實施例中，x為1、2或3；且在式II中之經隔離苯環未具有對其所連接之NH為鄰位之取代基。關於此苯環之較佳取代型式包括在3-位置(對NH為"間位")處之單取代；在4-位置(對NH為"對位")處之單取代；及在3與4位置或在3與5位置處之二取代。

在式II化合物之某些具體實施例中，R^1為H。

在式II化合物之某些具體實施例中，R^2為經取代之烷氧基。

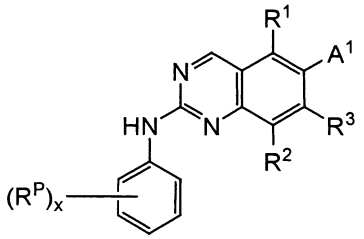
在式II化合物之某些具體實施例中，R^2為經取代之烷氧基、雜環基氧基或雜環基烷氧基。在其他具體實施例中，R^2為H。

在式II之一些具體實施例中，R^3為經取代之烷氧基，譬如雜芳基甲氧基。於此等化合物中之適當雜芳基包括吡唑、咪唑、噻唑、吡啶及吡唑與嘧啶。在其他此種具體實施例中，R^3為雜環基氧基或雜環基取代之烷氧基，譬如雜環基甲氧基。在其他此種具體實施例中，R^3為雜環基取代之烷氧基，譬如雜環基甲氧基。關於此等具體實施例之適當雜環基包括六氫吡啶基、四氫吡咯基、四氫呋喃基等。

在一些具體實施例中，至少一個所存在之R^P包括雜芳基或雜環族基團。在一些具體實施例中，其為雜芳基，其可經取代。適當雜芳基包括吡啶基、咪唑基、吡唑基、嘧啶基、噻唑基、三唑基、四唑基、唔唑基、噻唑基及噻二唑基。在其他具體實施例中，R^P為式 $-O-CH_2-C(O)-NR'R''$ 之基團，其中R'與R"係獨立為H、烷基或經取代之烷基，且R'

與R"可接合在一起，以形成雜環。在其他具體實施例中，R^P為雜環基，譬如六氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基，或R^P為雜環基取代之烷基，譬如六氫吡咯基甲基、嗎福啉基甲基、二氫哌唑基甲基等。在一些具體實施例中，R^P為雜環基或雜芳基，其係經過-O-或$-OCH_2-$或$-OCH_2-CH_2-$連結至式II之苯環。

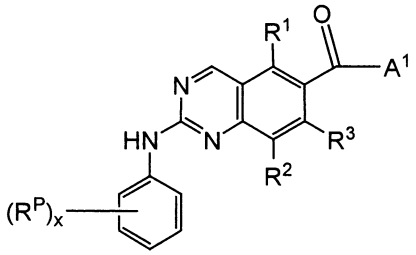
根據一些具體實施例，本發明化合物具有式III：



III

其中R^1, R^2, R^3, A^1, R^P及x均如上文定義。此等係相應於其中L為鍵結之化合物。典型上，在此等具體實施例中，R^1、R^2及R^3之至少一個為H以外之基團。經常情況是，R^1為H或鹵基，且R^2或R^3之任一個為H，然而R^2與R^3之另一個為一種基團，選自烷氧基、經取代之烷氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基及經取代之雜環基氧基。

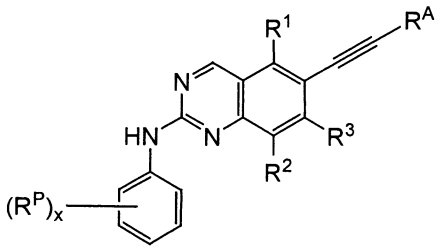
根據一些具體實施例，本發明化合物具有式IV：



IV

其中R^1, R^2, R^3, A^1, R^P及x均如上文定義。

根據一些具體實施例，本發明化合物具有式V：

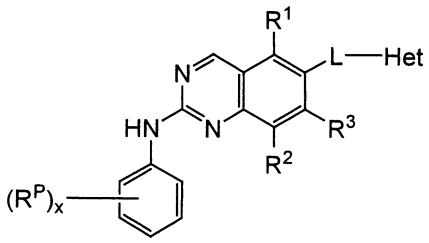


V

其中R^1, R^2, R^3, R^P及x均如上文定義；且

R^A係選自包括H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基。經常情況是，R^A係選自H、甲基、羥甲基、甲氧基甲基及其他烷氧基甲基。經常於此等化合物中，R^1, R^2, R^3, R^P及x均如關於上文式II化合物所述。

根據一些具體實施例，本發明化合物具有式VI：

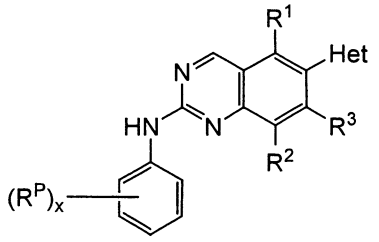


VI

其中R^1, R^2, R^3, L, R^P及x均如上文定義；且

Het係選自包括雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基。經常於此等化合物中，R^1, R^2, R^3, R^P及x均如關於上文式II化合物所述。在一些此等具體實施例中，L為鍵結、-O-、-OCH_2-、胺基、胺基羰基或羰基胺基。

根據一些具體實施例，本發明化合物具有式VII：



VII

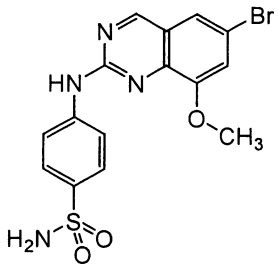
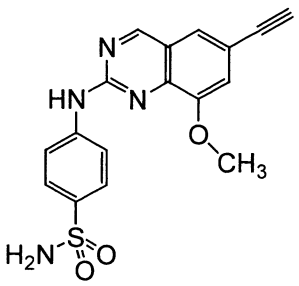
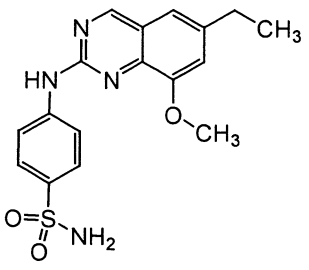
其中R^1, R^2, R^3, R^P, x及Het均如上文定義。經常於此等化合物中，R^1, R^2, R^3, R^P及x均如關於上文式II化合物所述。在此等化合物中之Het可為任何雜環族或雜芳基，且有時其係選自噻唑、噁唑、異噻唑、異噁唑、吡唑、吡啶、三唑及呋喃。

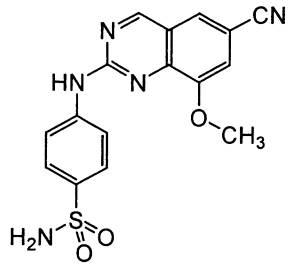
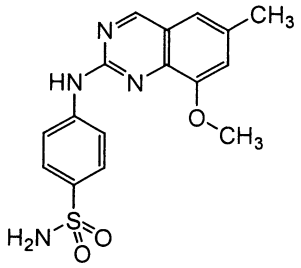
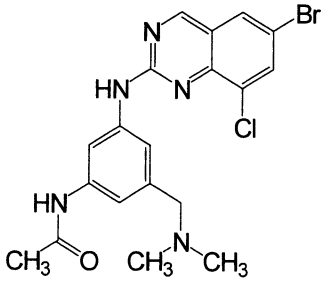
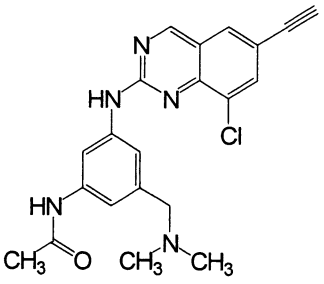
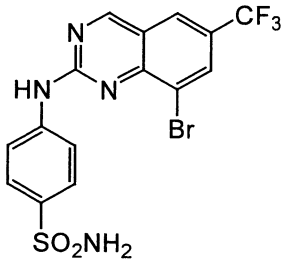
進一步明瞭的是，本發明之某些特徵，為清楚起見其係被描述於個別具體實施例之內文中，其亦可以組合被提供於單一具體實施例中。反之，本發明之各種特徵，為簡略起見其係被描述於單一具體實施例之內文中，其亦可個別地或在任何適當亞組合中提供。

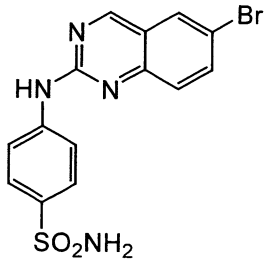
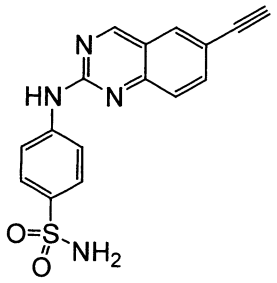
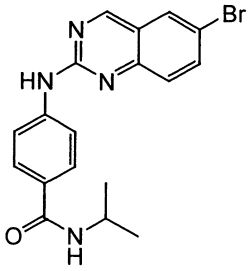
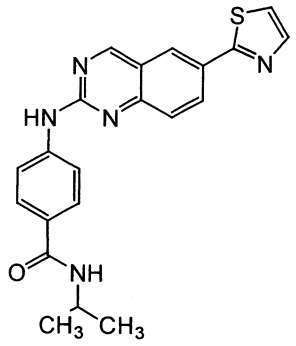
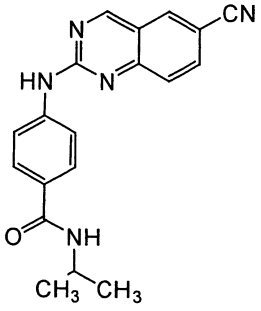
本發明之一些化合物包括下表1中者。在表1中之化合物係按標記為"製備實例#"之欄位中所指示製備，且某些舉例合成程序之細節係提供於本文中。物理數據係提供於對每一種化合物標示為"MS (M+1)..."之欄位中，滯留時間數據亦然。此物理數據係使用兩種方法(方法A與方法B)之一獲取，其係提供於本文實例中。方法B係用於關於實例36, 19, 110及111所收集之數據，而方法A係用以收集表1中之所有其餘物理數據。其他本發明化合物係被包含在表2與表3中。關於製備得自表2與3之代表性化合物之方法係提供於本文中，其實例係經編號，以相應於表中化合物之編號。

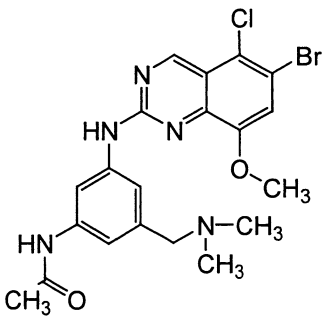
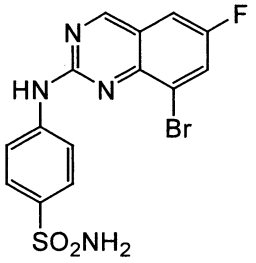
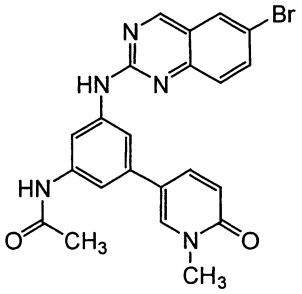
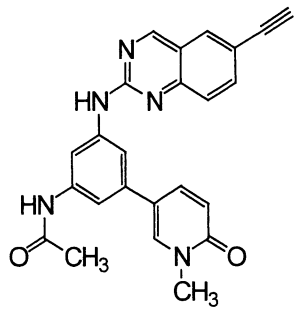
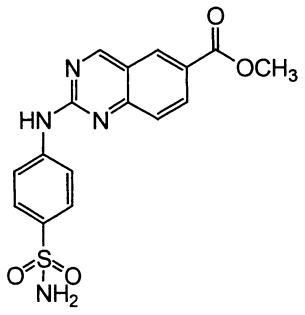
經標示為"活性"之欄位係表示在下文所述PDK1激酶Alpha Screen檢測中之化合物活性。符號"+"表示IC_{50}值為25 μM或較大(或化合物未經評估)，符號"++"表示IC_{50}值在小於25 μM與大於10 μM之間，符號"+++"表示IC_{50}值為10 μM或較小且大於5 μM，及符號"++++"表示IC_{50}值小於5 μM。因此，如表I中所示，已証實131種實例化合物或約75%之實例化合物係展現IC_{50}值小於5 μM。

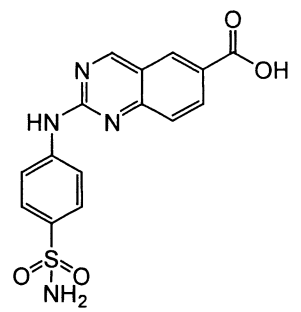
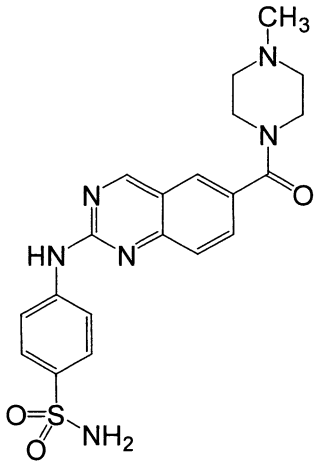
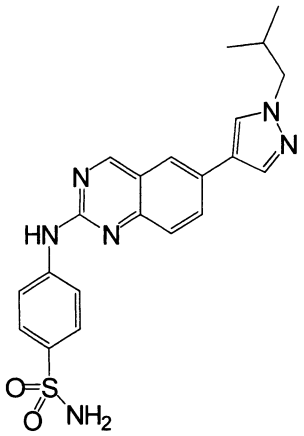
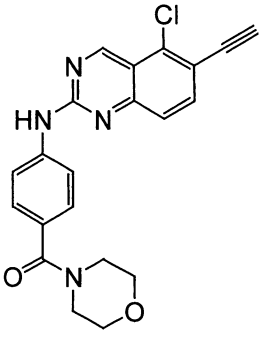
表1

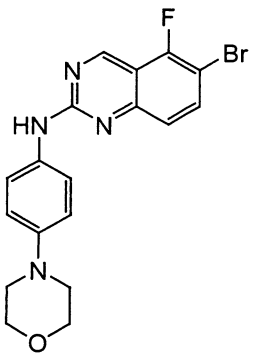
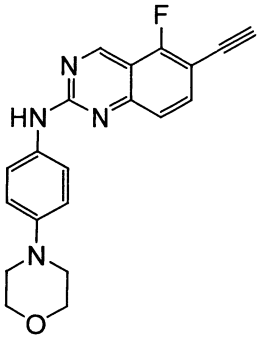
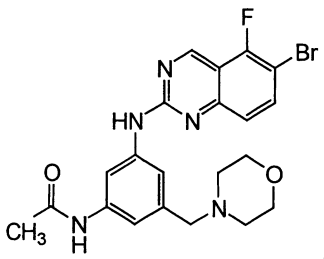
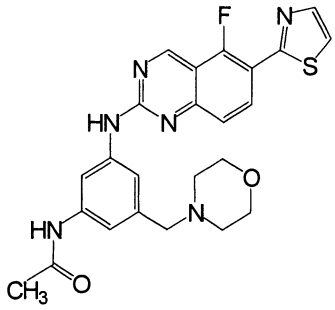
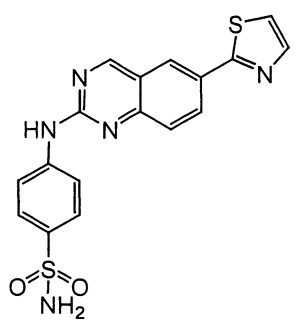
實例#	結構	名稱	MS (M+1) m/z Rt (分鐘)	活性	製備實例#
1		4-(6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	409/411 2.60	++++	1
2		4-(6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	355 2.45	++++	2
3		4-(6-乙基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	359 2.50	++++	3

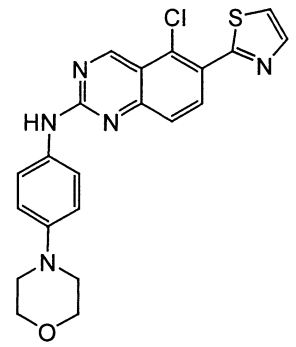
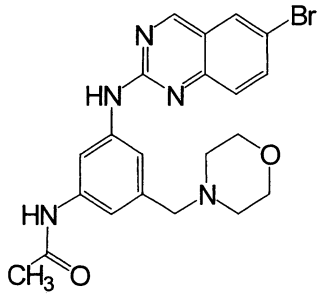
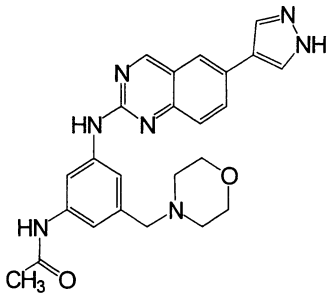
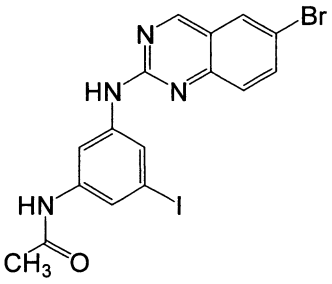
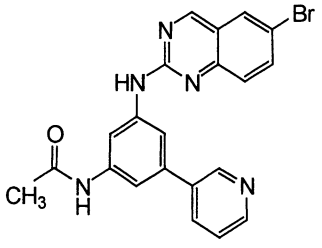
4		4-(6-氰基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	356 2.20	++++	4
5		4-(8-甲氧基-6-甲基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	345 2.35	++++	5
6		N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)-苯基)乙醯胺	448/450 2.30	++++	6
7		N-(3-(8-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)-苯基)乙醯胺	394 2.13	++++	7
8		4-(8-溴基-6-(三氟甲基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	447/449	+	8

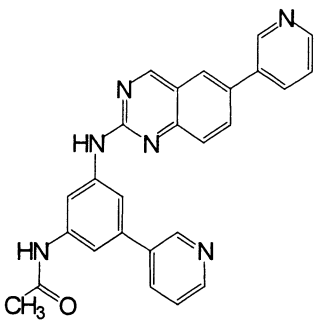
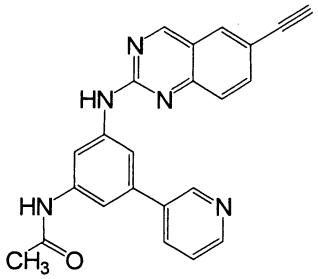
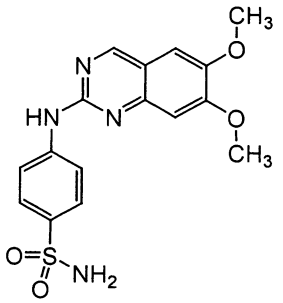
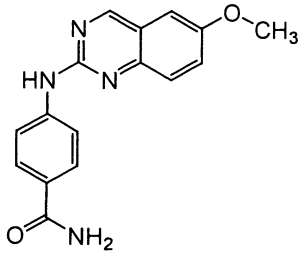
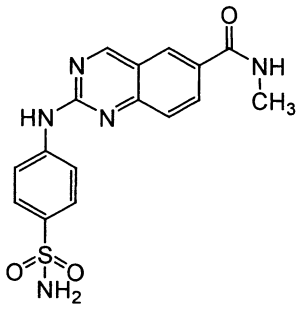
9		4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	379/381	+	9
10		4-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	325.1 2.44	++++	10
11		4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	385/387	+	11
12		N-異丙基-4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺	390.1 2.71	++++	12
13		4-(6-氰基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	332.1 2.51	++++	13

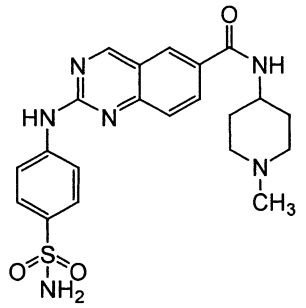
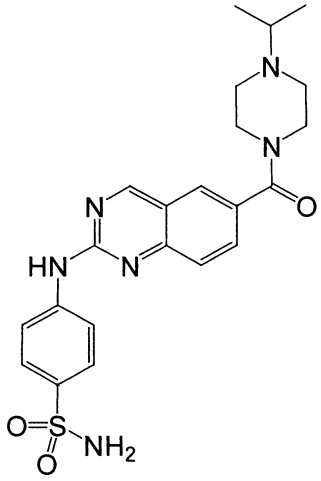
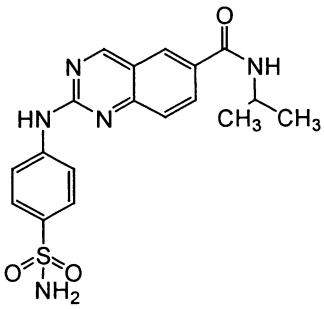
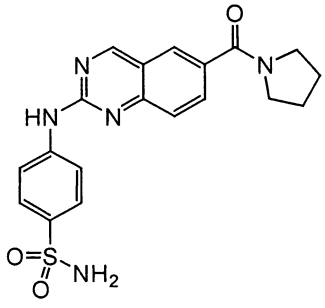
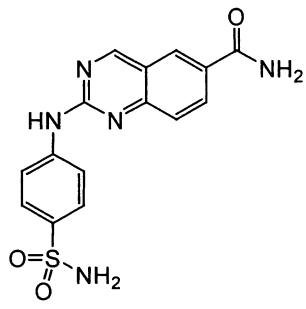
14		N-(3-(6-溴基-5-氯基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)乙醯胺	480.0 2.36	++++	14
15		4-(8-溴基-6-氟基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	397/399	+	15
16		N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙醯胺	464/466 3.10	+	16
17		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙醯胺	410 2.76	+	17
18		2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸甲酯	359	+	18

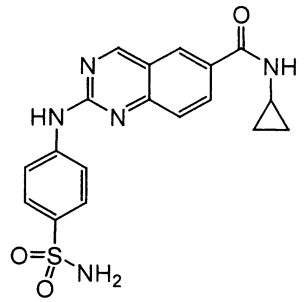
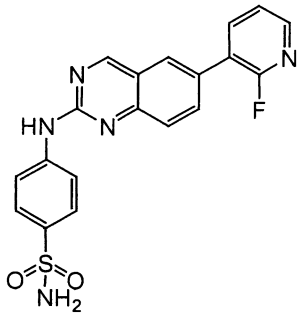
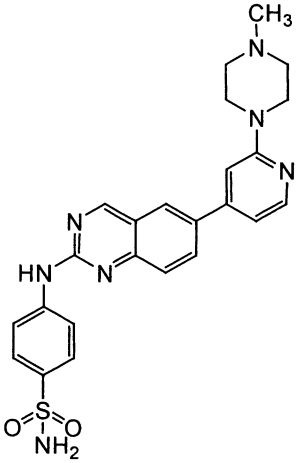
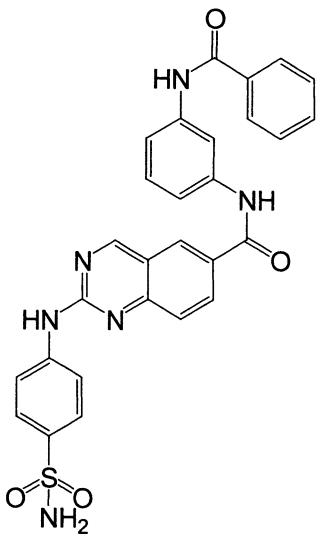
19		2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸	345 2.2	++++	19
20		4-(6-(4-甲基六氫吡啡-1-羰基)喹唑啉-2-基胺基)-苯磺醯胺	427.1 1.54	+	20
21		4-(6-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	423.1 3.37	+	21
22		(4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)-甲酮	393.1 3.7	++++	22

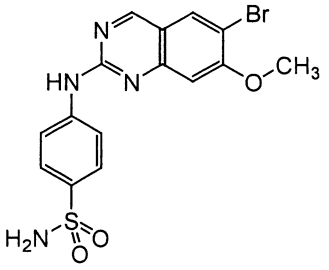
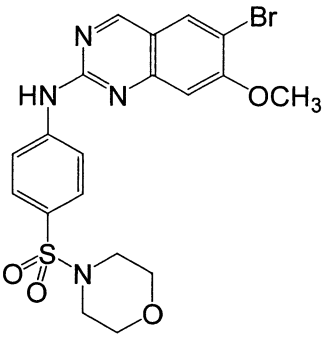
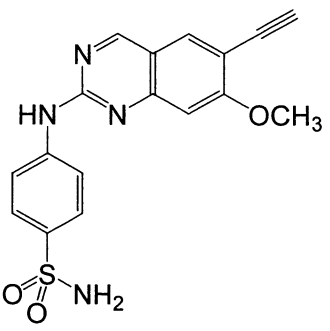
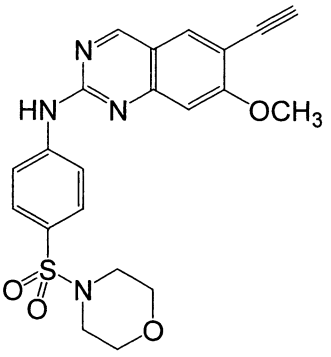
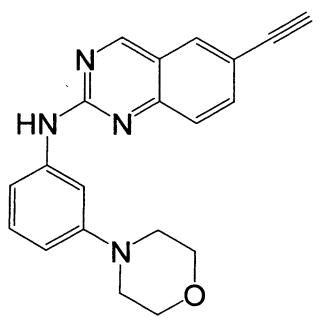
23		6-溴基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺	403.1 3.39	++++	23
24		6-乙炔基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺	349.1 2.93	++++	24
25		N-(3-(6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺		+	25
26		N-(3-(5-氟基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-乙醯胺	479.2 2.5	+	26
27		4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	384 3.2	++++	27

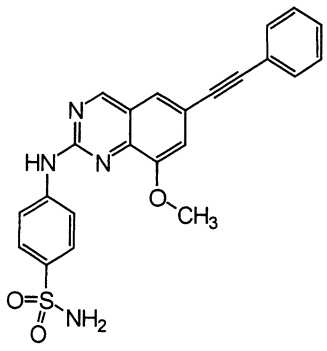
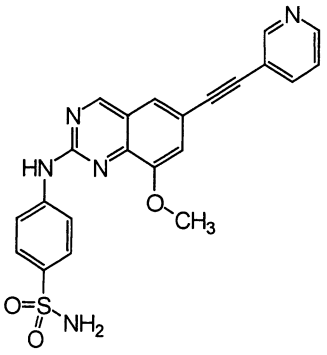
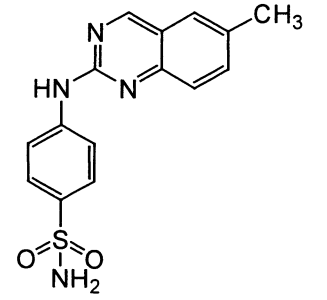
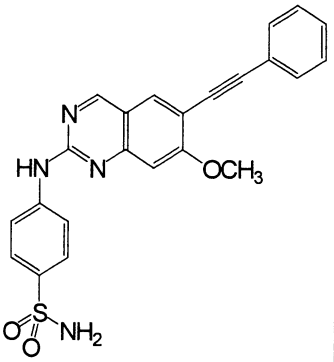
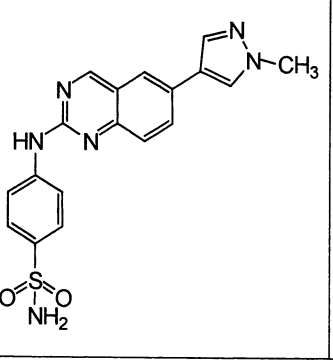
28		5-氯 -N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑 -2-基)喹唑啉 -2-胺	473	+	28
29		N-(3-(6-溴基喹唑啉 -2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)乙醯胺	456/458 2.14	++++	29
30		N-(3-(6-(1H-吡唑 -4-基)喹唑啉 -2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-乙醯胺	444.3 1.73	++++	30
31		N-(3-(6-溴基喹唑啉 -2-基胺基)-5-碘苯基)乙醯胺	483.0/485.0 3.19	++++	31
32		N-(3-(6-溴基喹唑啉 -2-基胺基)-5-(吡啶 -3-基)苯基)-乙醯胺	434.1/436.1 2.21	++++	32

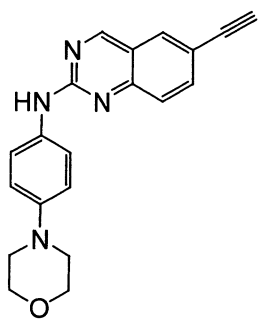
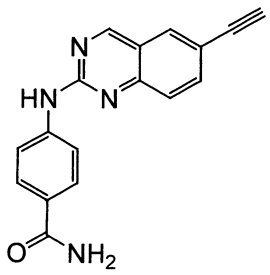
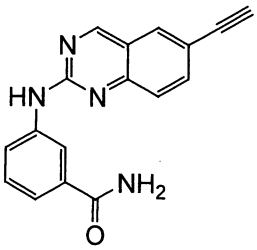
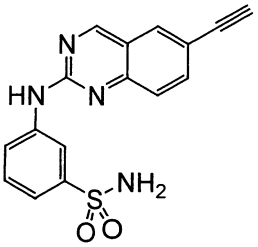
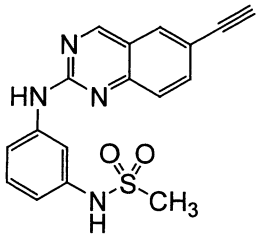
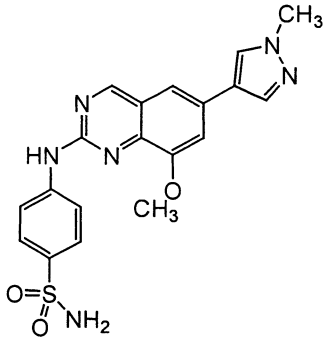
33		N-(3-(吡啶-3-基)-5-(6-(吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	433.2 1.66	+	33
34		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基)乙醯胺	433.2 2.08	++++	34
35		4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	361.0 2.01	++++	35
36		4-(6-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺	295.1	++++	21
37		N-甲基-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧醯胺	358 2.0	+++	18, 19, 20

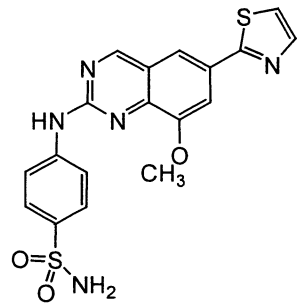
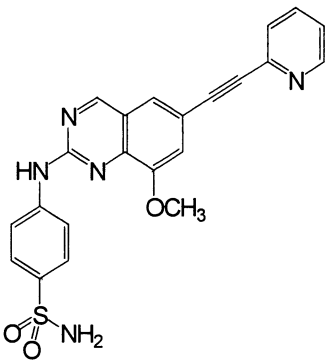
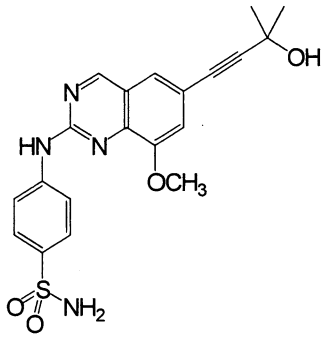
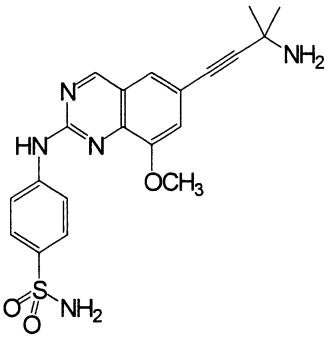
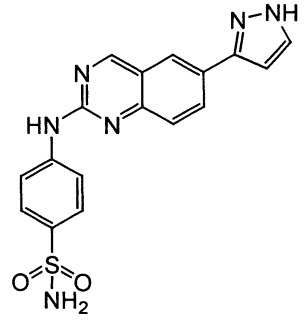
38		N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧醯胺	441 1.71	+	18, 19, 20
39		4-(6-(4-異丙基六氫吡哄-1-羰基)喹唑啉-2-基胺基)-苯磺醯胺	427.1 1.54	+	18, 19, 20
40		N-異丙基-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧醯胺	386 2.5	+	18, 19, 20
41		4-(6-(四氫吡咯-1-羰基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	398.1 2.07	+	18, 19 20
42		2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧醯胺	344.0 1.68	++++	18, 19, 20

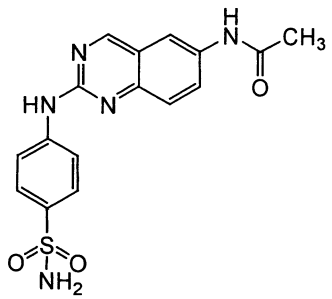
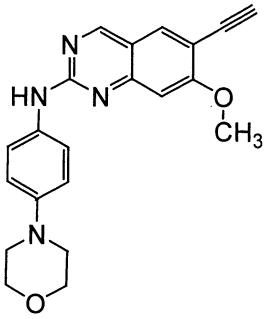
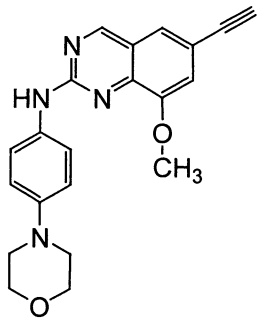
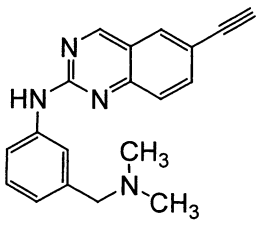
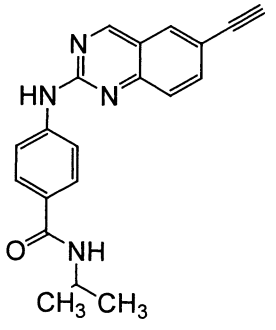
43		N-環丙基-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧醯胺	384.0 1.97	++++	18, 19, 20
44		4-(6-(2-氟基吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	396 3.08	++++	21
45		4-(6-(2-(4-甲基六氫吡咔-1-基)吡啶-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-苯磺醯胺	476.1 1.75	++++	21
46		N-(3-苯甲醯胺基苯基)-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)-喹唑啉-6-羧醯胺	539.1 3.42	+	18, 19, 20

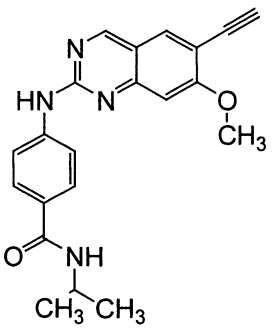
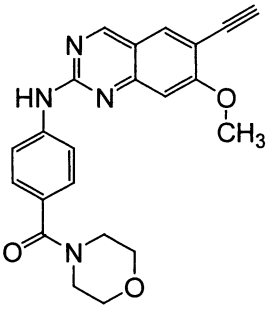
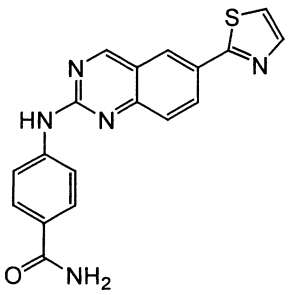
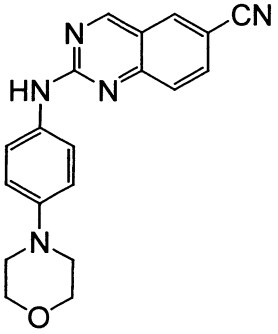
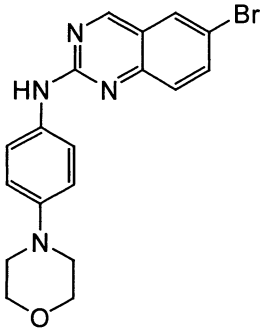
47		4-(6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	409/411 2.62	++++	47
48		6-溴基-7-甲氧基-N-(4-(嗎福啉基磺醯基)苯基)-喹唑啉-2-胺	479/481 3.07	++++	47
49		4-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	355 2.35	++++	47, 2
50		6-乙炔基-7-甲氧基-N-(4-(嗎福啉基磺醯基)苯基)-喹唑啉-2-胺	425 2.85	++++	47, 2
51		6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	331.1 2.50	++++	9, 10

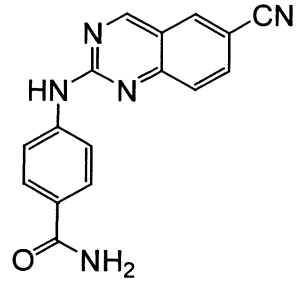
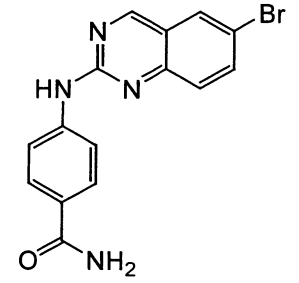
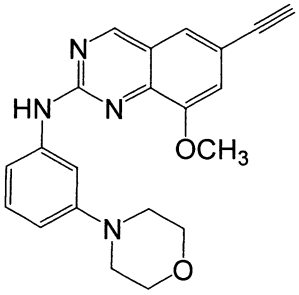
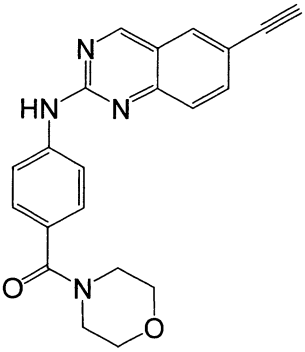
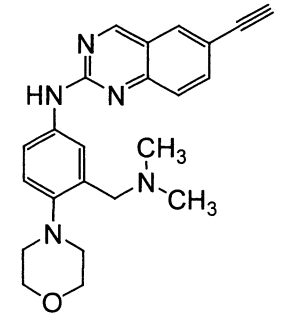
52		4-(8-甲氧基-6-(苯基乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	431.0 3.08	+	9, 10
53		4-(8-甲氧基-6-(吡啶-3-基乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	432.0 2.10	++	9, 10
54		4-(6-甲基喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	315 2.7	++++	21
55		4-(7-甲氧基-6-(苯基乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	431 3.05	+	47, 2
56		4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	381.1 2.54	++++	21

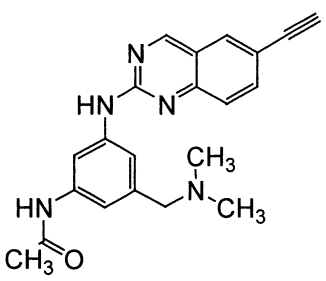
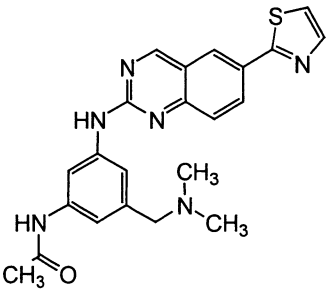
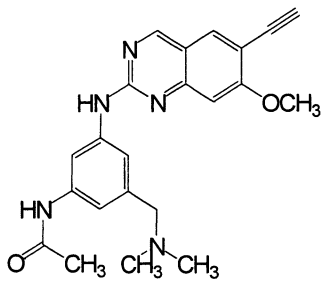
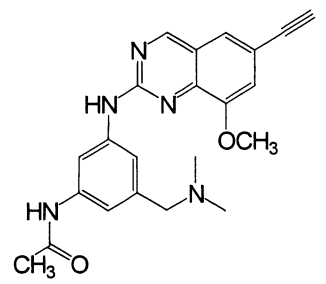
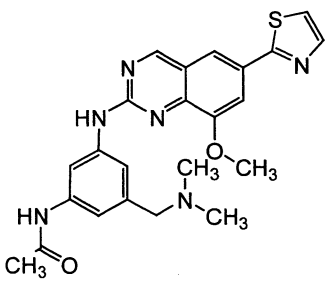
57		6-乙炔基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	331.1 2.24	++++	9, 10
58		4-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺	289 2.25	++++	9, 10
59		3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺	289 2.22	++++	9, 10
60		3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	325.1 2.42	++++	9, 10
61		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)甲烷-磺醯胺	339.0 2.55	++++	9, 10
62		4-(8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	411 2.56	++++	1, 30

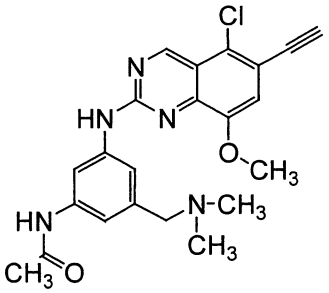
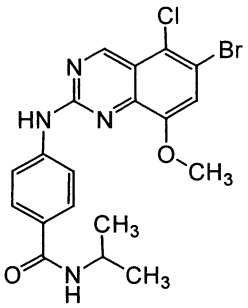
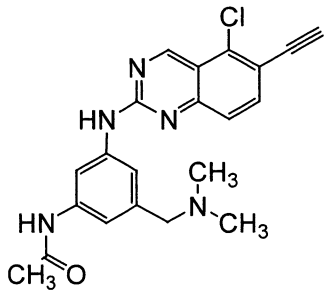
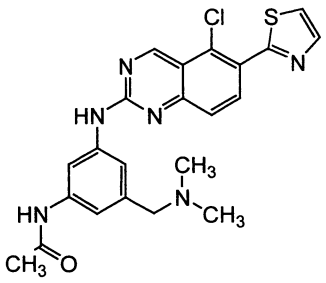
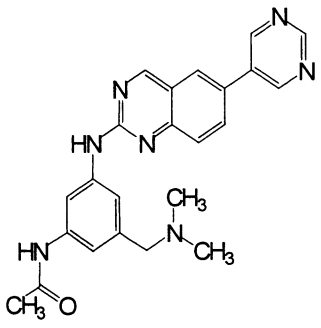
63		4-(8-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-苯磺醯胺	414 3.07	++++	1, 30
64		4-(8-甲氧基-6-(吡啶-2-基乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺	432 2.22	+	2
65		4-(6-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	413 2.33	++++	2
66		4-(6-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	412 1.77	++	2
67		4-(6-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺	367 2.4	++++	21

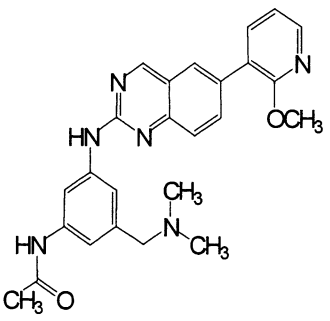
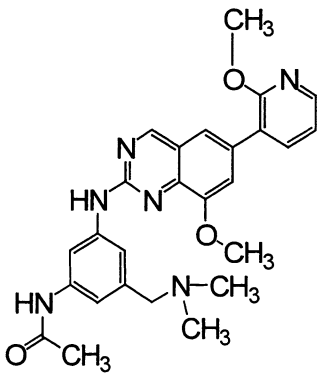
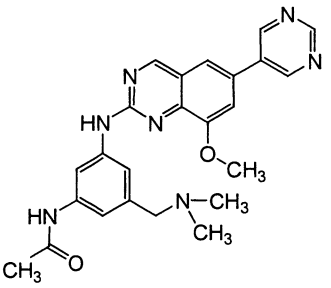
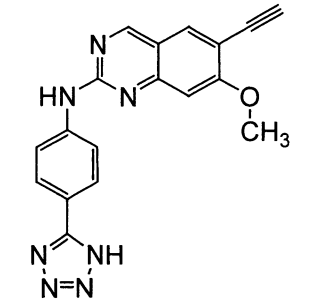
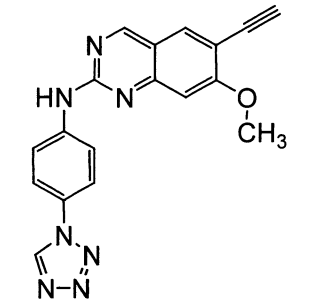
68		N-(2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗒唑啉-6-基)乙醯胺	358 1.9	++++	68
69		6-乙炔基-7-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)嗒唑啉-2-胺	361 2.56	++++	47, 2
70		6-乙炔基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)嗒唑啉-2-胺	361.2 2.6	++++	1, 2
71		N-(3-((二甲胺基)甲基)苯基)-6-乙炔基嗒唑啉-2-胺	303.1 2.11	++++	9, 10
72		4-(6-乙炔基嗒唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	331.2 2.75	++++	9, 10

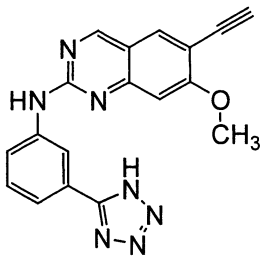
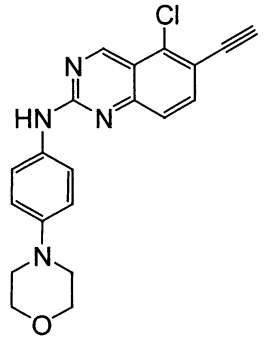
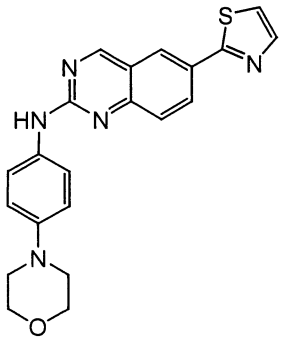
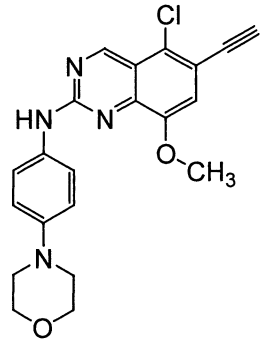
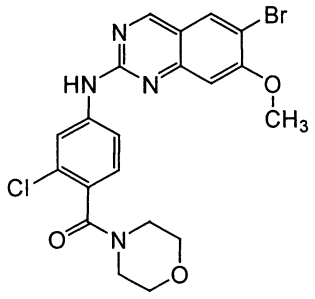
73		4-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	361 3.38	++++	47, 2
74		(4-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)-甲酮	389 3.00	++++	47, 2
75		4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺	348.1 2.27	++++	12
76		2-(4-嗎福啉基苯基胺基)喹唑啉-6-甲腈	332.1 2.21	++++	13
77		6-溴-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	385/387 2.51	++++	9

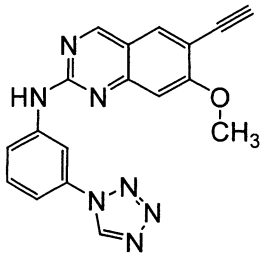
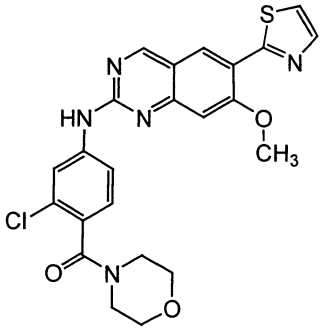
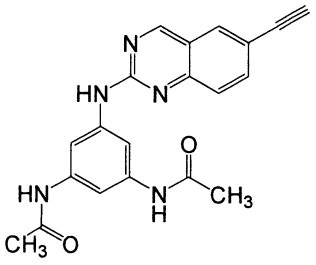
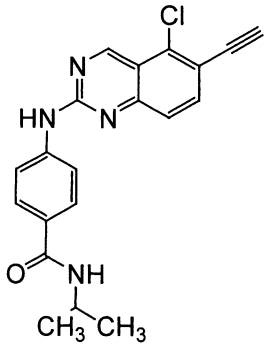
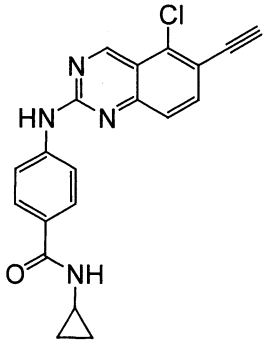
78		4-(6-氰基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺	290.1 2.06	++++	13
79		4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺	343/345 2.46	++++	9
80		6-乙炔基-8-甲氧基-N-(3-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	361.1 2.76	++++	9, 10
81		(4-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮	359.1 2.52	++++	9, 10
82		N-(3-((二甲胺基)甲基)-4-嗎福啉基苯基)-6-乙炔基-喹唑啉-2-胺	388.2 2.25	++++	9, 10

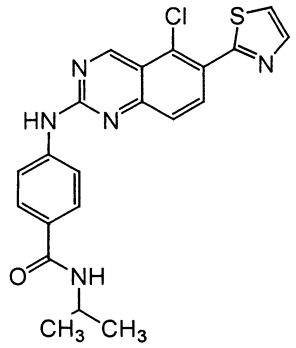
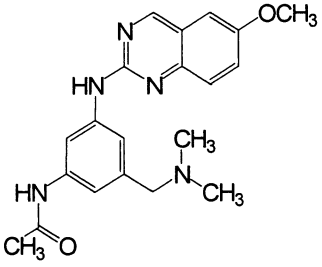
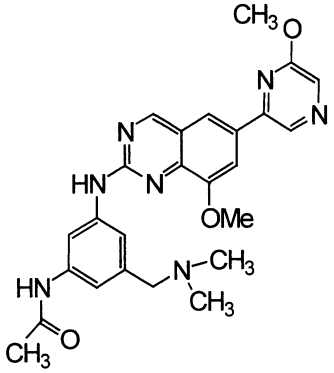
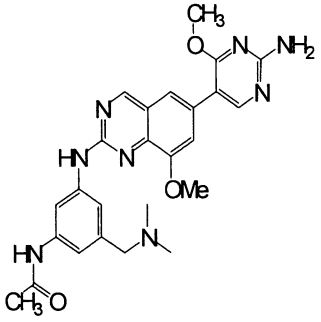
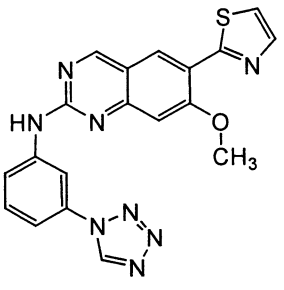
83		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-苯基)乙醯胺	360.1 2.00	++++	9, 10
84		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	419.3 2.00	++++	12
85		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	390 2.21	++++	47, 2
86		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	390.2 2.05	++++	1, 2
87		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(8-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	449.1 2.04	++++	12

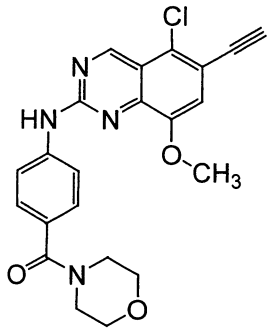
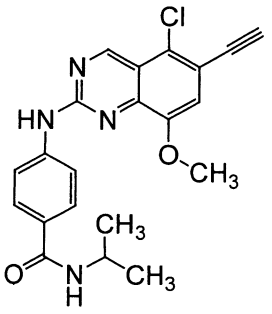
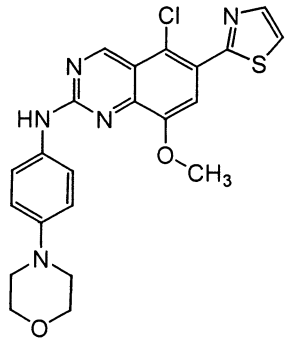
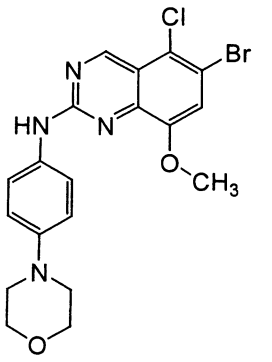
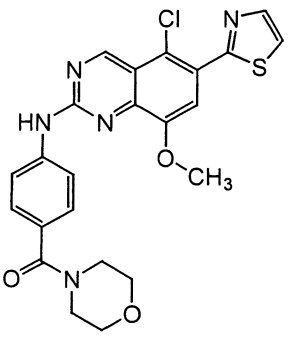
88		N-(3-(5-氯基-6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)乙醯胺	424.1 2.25	++++	14, 9, 10
89		4-(6-溴基-5-氯基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基-苯甲醯胺	451.0 3.16	++++	14
90		N-(3-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)-苯基)乙醯胺	394.1 2.25	++++	22
91		N-(3-(5-氯基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)乙醯胺	453.1 2.27	++++	28
92		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	414.2 183	++++	9, 21

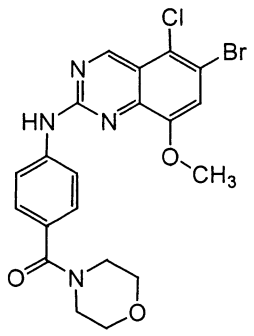
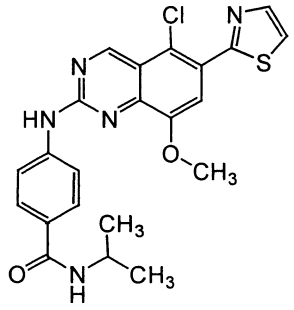
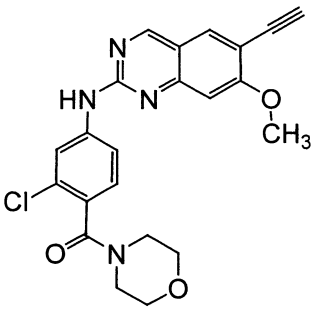
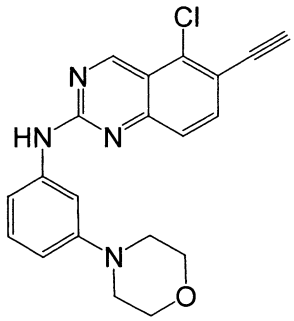
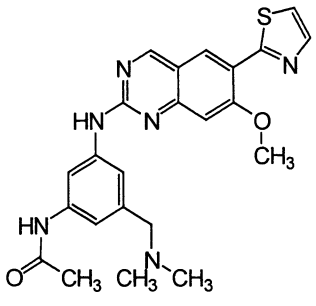
93		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-(2-甲氧基吡啶-3-基)-喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	443.2 2.38	+++	9, 21
94		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(8-甲氧基-6-(2-甲氧基-吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	473.2 2.41	+++	21
95		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(8-甲氧基-6-(嘧啶-5-基)-喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	444.2 1.9	++++	21
96		N-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺	344 3.11	++++	47, 2
97		N-(4-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺	344 3.39	++++	47, 2

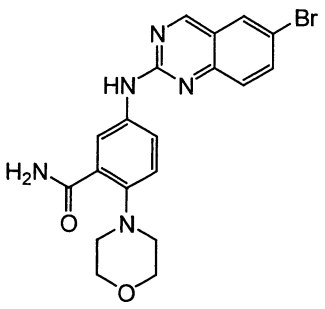
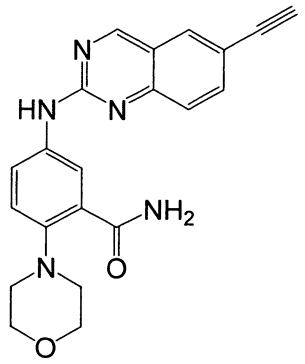
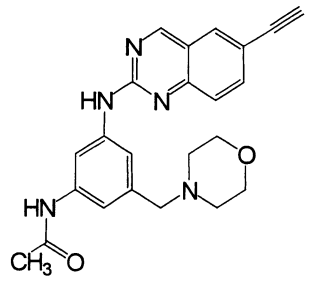
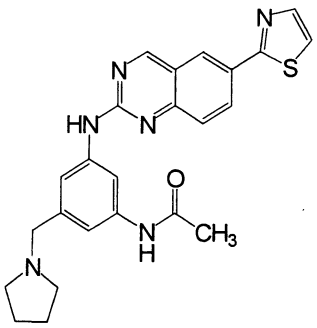
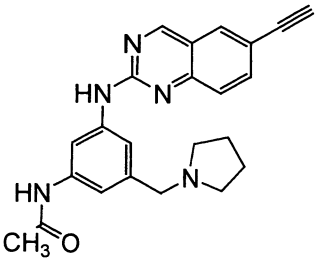
98		N-(3-(1H-四唑-5-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺	344 3.04	++++	47, 2
99		5-氯基-6-乙炔基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	365.1 2.56	++++	22
100		N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺	390.1 2.32	++++	12
101		5-氯基-6-乙炔基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	480.2 2.5	++++	14, 2
102		(4-(6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-2-氯苯基)(嗎福啉基)-甲酮	477/479 3.83	++++	47

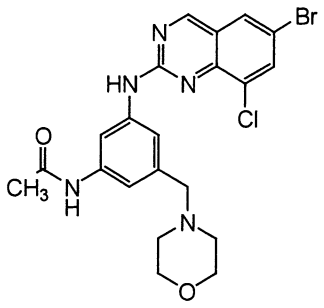
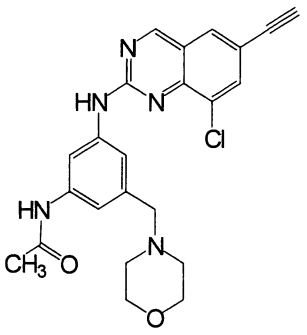
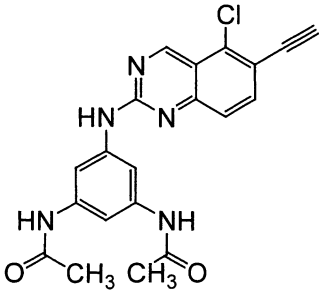
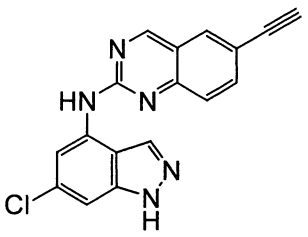
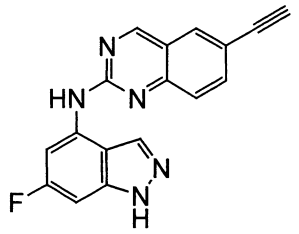
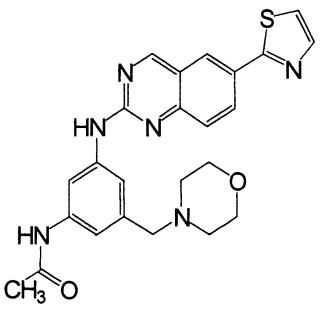
103		N-(3-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺	344 3.48	++++	47, 2
104		(2-氯基-4-(7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)-甲酮	482 3.46	++++	47, 12
105		N,N'-(5-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-1,3-次苯基)-二乙醯胺	360.1 2.14	++++	9, 10
106		4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	365.1 3.05	++++	22
107		4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-N-環丙基苯甲醯胺	363.1 2.88	++++	22

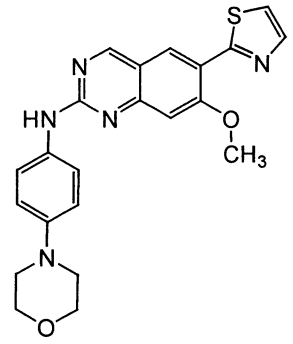
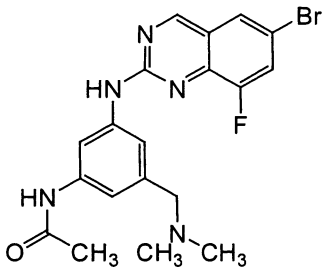
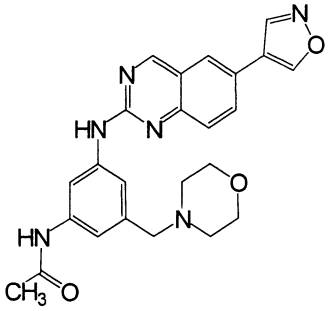
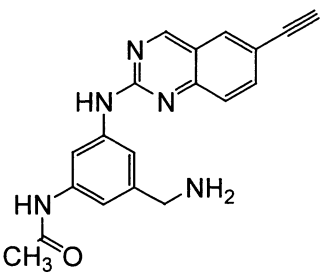
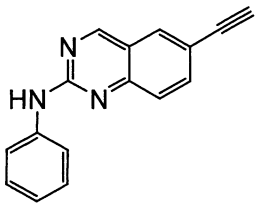
108		4-(5-氯基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	424.1 3.08	+	28
109		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	367.1	++++	21
110		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(8-甲氧基-6-(6-甲氧基-吡咔-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	473.1	++++	21
111		N-(3-(6-(2-胺基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-8-甲氧基-喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)-苯基)乙醯胺	489.1	+++	21
112		N-(3-(1H-四唑-1-基)苯基)-7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺	375 3.28	++++	1, 12

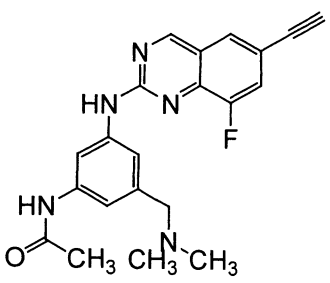
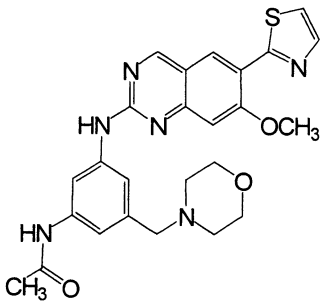
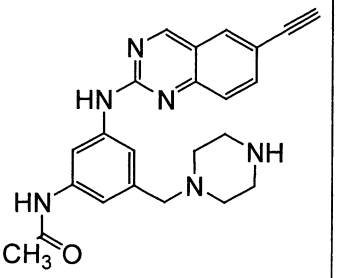
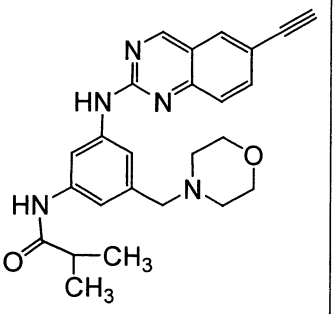
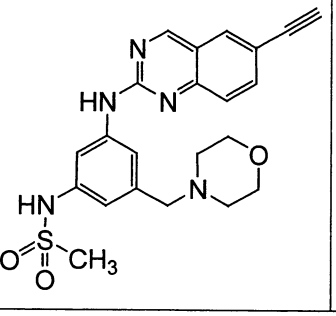
113		(4-(5-氯基-6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)-(嗎福啉基)甲酮	423.2 2.77	++++	14, 2
114		4-(5-氯基-6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基-苯甲醯胺	395.2 3.01	++++	14, 2
115		5-氯基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺	454.1 2.59	++++	14, 12
116		6-溴基-5-氯基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	451.0 2.68	++++	14
117		(4-(5-氯基-8-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)-(嗎福啉基)-甲酮	482.1 2.80	++++	14, 12

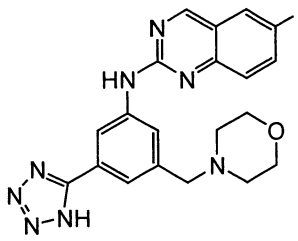
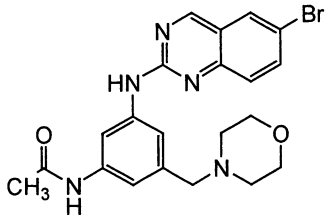
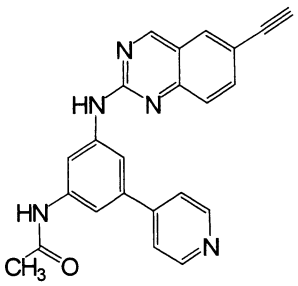
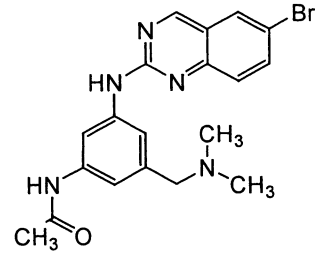
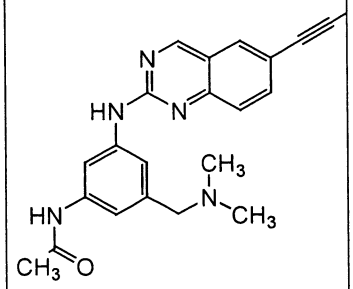
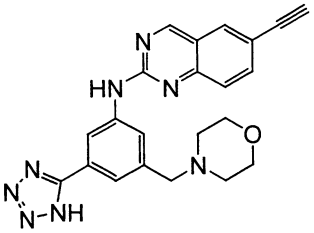
118		(4-(6-溴基-5-氯基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)-(嗎福啉基)-甲酮	479.0 2.93	++++	14
119		4-(5-氯基-8-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	454.1 3.04	++++	14, 12
120		(2-氯基-4-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)-(嗎福啉基)甲酮	423 3.40	++++	1, 2
121		5-氯基-6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺	365.1 2.90	++++	22
122		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	449 2.27	++++	1, 12

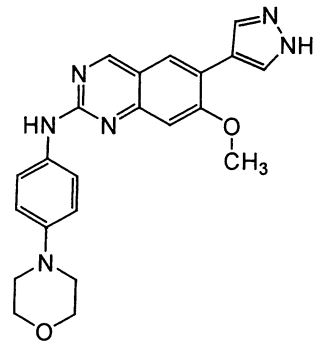
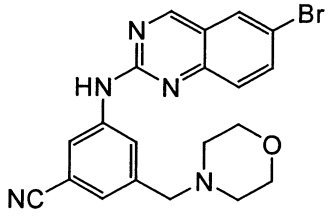
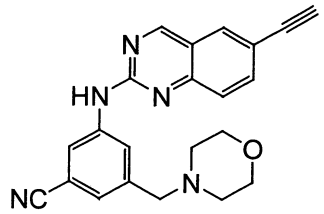
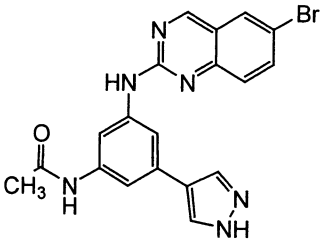
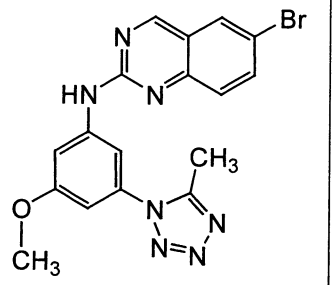
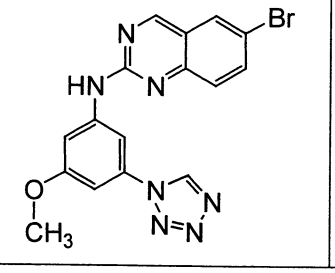
123		5-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-2-嗎福啉基苯甲醯胺	428/430 2.37	+++	9, 10
124		5-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-2-嗎福啉基苯甲醯胺	374 2.20	++++	9, 10
125		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基-甲基)苯基)乙醯胺	402.2 2.07	++++	9, 10
126		N-(3-(四氫吡咯-1-基甲基)-5-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	445.2 2.32	++++	21
127		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基)乙醯胺	386.2 2.34	++++	9, 10

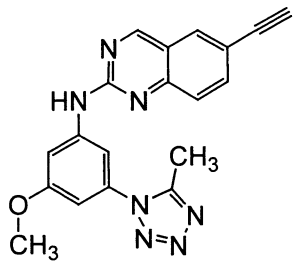
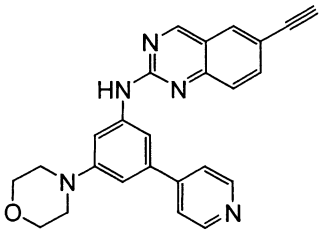
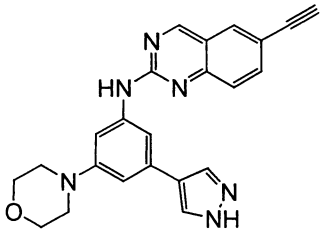
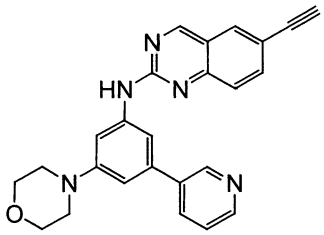
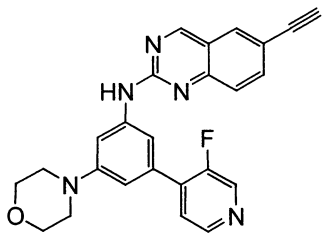
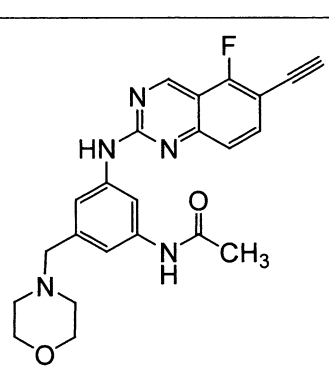
128		N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺	490/492 2.34	++++	6
129		N-(3-(8-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺	436 2.24	++++	6, 7
130		N,N'-(5-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-1,3-次苯基-)二乙醯胺	394.1 2.47	++++	22
131		N-(6-氯基-1H-吲唑-4-基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺	320.1 3.06	+	9, 10
132		6-乙炔基-N-(6-氟基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-2-胺	304.1 2.69	+	9, 10
133		N-(3-(嗎福啉基甲基)-5-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	461.2 2.05	++++	12

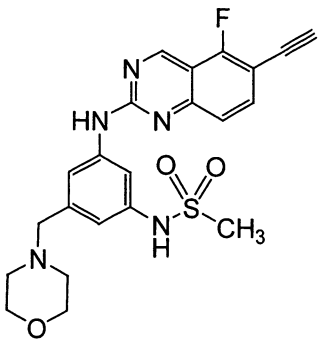
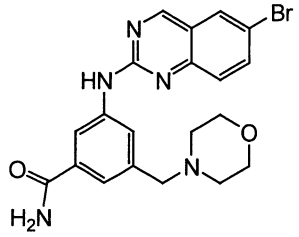
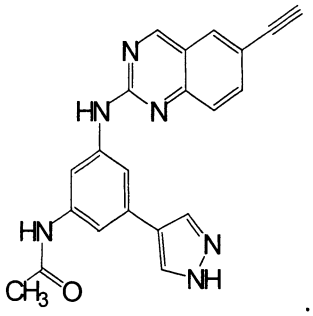
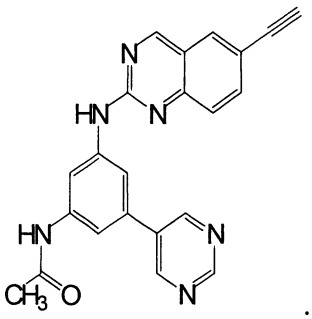
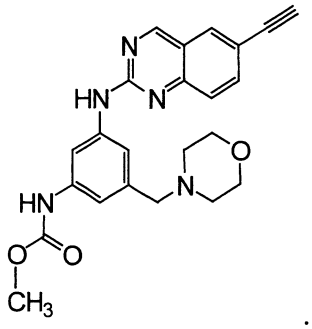
134		7-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺	420.2 2.67	+	47, 12
135		N-(3-(6-溴基-8-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)-苯基)乙醯胺	432/434 2.50	++++	135
136		N-(3-(6-(異噁唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-乙醯胺	445.2 1.84	++++	30
137		N-(3-(胺基甲基)-5-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-苯基)乙醯胺	332.1 1.96	++++	9, 10
138		6-乙炔基-N-苯基喹唑啉-2-胺	246.1 2.98	++++	9, 10

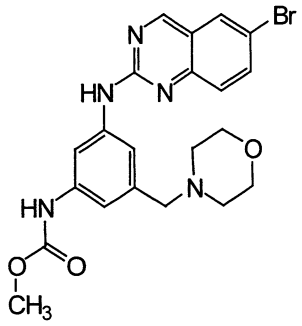
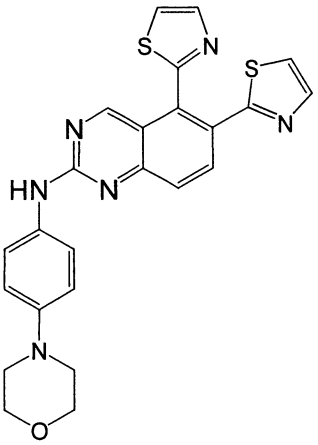
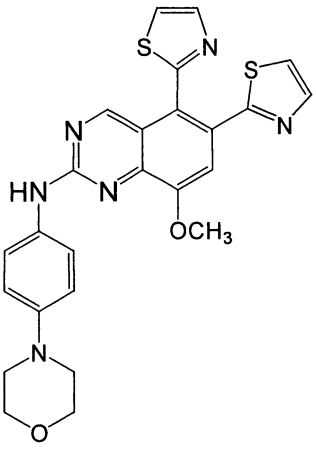
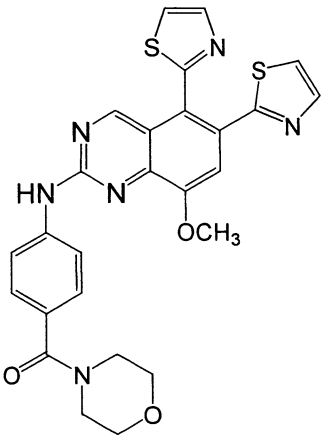
139		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-乙炔基-8-氟基喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺	378 2.38	++++	139
140		N-(3-(7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-乙醯胺	491.2 2.23	++++	47, 12
141		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(六氫吡咔-1-基甲基)苯基)乙醯胺	401.2 1.90	++++	9, 10
142		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基-甲基)苯基)-異丁醯胺	430.2 2.7	++++	9, 10
143		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基-甲基)苯基)甲烷-磺醯胺	438.1 2.4	++++	9, 10

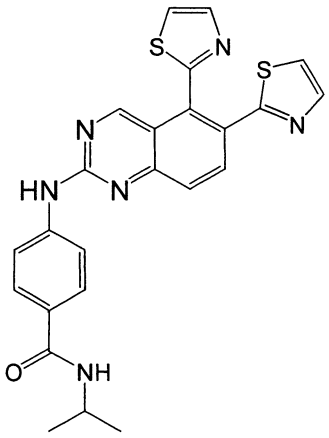
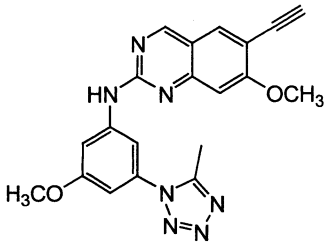
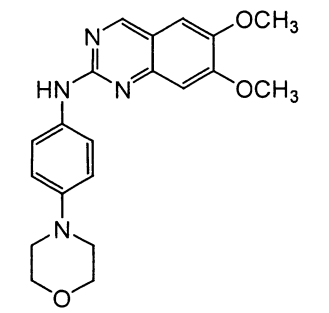
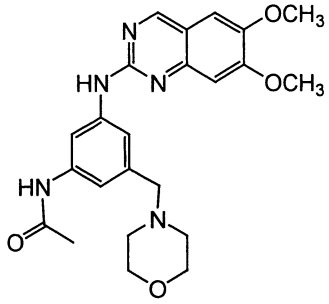
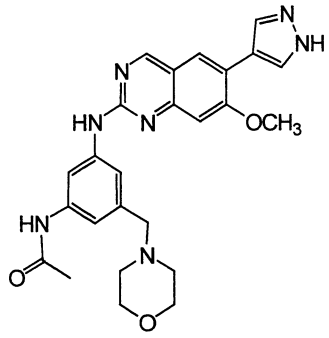
144		6-溴 -N-(3-(嗎福啉基甲基)-5-(1H-四唑 -5-基)苯基)-喹唑啉 -2-胺	467/469 2.18	++++	9
145		N-(3-(6-溴基喹唑啉 -2-基胺基)-5-(嗎福啉基 -甲基) 苯基)乙醯胺	456/458 2.14	++++	9
146		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉 -2-基胺基)-5-(吡啶 -4-基)苯基)-乙醯胺	380.1 2.10	++++	31, 32, 34
147		N-(3-(6-溴基喹唑啉 -2-基胺基)-5-((二甲胺基)-甲基)苯基)乙醯胺	414/416 2.11	++++	9
148		N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-(丙 -1-炔基)-喹唑啉 -2-基胺基)苯基)乙醯胺	374.2 2.13	++++	9, 10
149		6-乙炔基 -N-(3-(嗎福啉基甲基)-5-(1H-四唑 -5-基)苯基)-喹唑啉 -2-胺	413 2.07	++++	9, 10

150		7-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺	403.1 2.09	++++	47, 21
151		3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基-甲基)苯甲腈	424/426 2.37	++++	9
152		3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基-甲基)苯甲腈	370 2.27	++++	9, 10
153		N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙醯胺	423.0/425.0 2.32	++++	31, 32
154		6-溴-N-(3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯基)-喹唑啉-2-胺	412.1/414.1 3.08	+	9
155		6-溴-N-(3-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺	398.0/400.1 3.10	+	9

156		6-乙炔基-N-(3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺	358.1 2.86	++++	9, 10
157		6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基-5-(吡啶-4-基)苯基)喹唑啉-2-胺	408.2 2.77	++++	9, 10
158		6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)-喹唑啉-2-胺	397.2 2.86	++++	9, 10
159		6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基-5-(吡啶-3-基)苯基)喹唑啉-2-胺	408.2 2.72	++++	9, 10
160		6-乙炔基-N-(3-(3-氟基吡啶-4-基)-5-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺	426.2 3.46	++++	9, 10
161		N-(3-(6-乙炔基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺	420.1 2.39	++++	23, 24

162		N-(3-(6-乙炔基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-甲烷磺醯胺	456.1 2.4	++++	23, 24
163		3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯甲醯胺	442/444	+	9
164		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙醯胺	369.1 2.19	+	31, 32, 34
165		N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙醯胺	381.1 2.34	+	31, 32, 34
166		3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基胺基甲酸甲酯	418.2 2.20	+	9, 10

167		3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基胺基甲酸甲酯	472.0/474.0 2.27	+	9
168		N-(4-嗎福啉基苯基)-5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺	473.0 2.31	+	28
169		8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺	503.0 2.28	++++	14, 12
170		(4-(8-甲氧基-5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)-(嗎福啉基)甲酮	531.1 249	+++	14, 12

171		4-(5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺	473.1 2.73	+	14, 12
172		6-乙炔基-7-甲氧基-N-(3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺		+++	
173		6,7-二甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺		+	
174		N-(3-(6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)乙醯胺		++++	
175		N-(3-(7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺		++++	

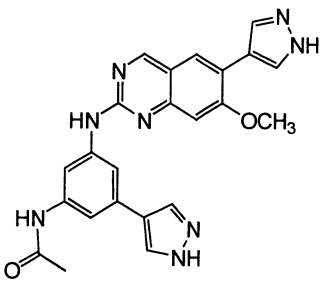
176		N-(3-(7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙醯胺		+	

表1中之化合物係使用化學製圖(ChemDraw) 9.0.1中之結構命名程式，施行IUPAC標準化命名法命名。

其他本發明化合物係列示於表2與表3中。

表1係提供關於實例177-681之化學結構與活性數據。

表3係提供關於實例682-1185之化學結構與活性數據。

於此兩表中，標示為"活性"之欄位表示在PDK1激酶Alpha Screen檢測中之化合物活性；符號"*"表示IC_{50}值大於0.30 μM；符號"**"表示IC_{50}值小於或等於0.30 μM，但大於0.10 μM；符號"***"表示IC_{50}值小於或等於0.10 μM，但大於0.05 μM；及符號"****"表示IC_{50}值小於或等於0.05 μM。

所意欲的是，本發明化合物係為安定的。於本文中使用之"安定"係指一種化合物，其足夠強健而自反應混合物中留存著，單離至有用純度，且較佳為能夠調配成有效治療劑。進一步意欲涵蓋的是，本發明化合物係為可由熟諳此藝者，根據本文所述之方法及任何其他適當方法、例行或其他方式製成者。

進一步提供者為本發明化合物及其混合物，其中任何存在之不對稱碳原子可具有無論是R或S組態。在式I化合物之雙鍵或環上之取代基，可以無論是順式(-Z-)或反式(-E-)

組態存在。因此，該化合物可以異構物、非對映異構物及對掌異構物之混合物存在，或可以純異構物存在。在一些具體實施例中，該化合物為對掌異構上純，其中只有一種對掌異構物存在。在其他具體實施例中，該化合物可以對掌異構物之混合物存在，其包含較多之一種對掌異構物勝過另一種，或外消旋混合物。在絕對立體化學被指示於特殊實例中之情況下，咸認經單離之化合物係實質上相應於所指示之絕對立體化學，但經常含有至少一部份相反立體化學。

進一步意欲涵蓋的是，本發明化合物包括各種固體形式，譬如結晶性、微晶性、毫微結晶性及非晶質形式，以及經水合、經溶劑化合、無水及未經溶劑化合形式。

本發明化合物亦可包括不同原子同位素。同位素包括具有相同原子序，但不同質量數之原子。例如，氫之同位素係包括氘與氚。可被併入本發明化合物中之同位素實例，包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，譬如個別為^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明化合物、其互變異構物、其前體藥物及該化合物與該前體藥物之藥學上可接受鹽，係在本發明之範圍內。某些以同位素方式標識之本發明化合物，例如於其中併入放射性同位素譬如^{3}H與^{14}C者，係可用於藥物及/或受質組織分佈檢測中。經氚化，意即^{3}H，與碳-14，意即^{14}C同位素，係為特佳，因其易於製備與可偵測性。再者，以較重

質同位素譬如氘(意即^2H)之取代，可提供由於較大代謝安定性所造成之某些治療利益，例如增加之活體內半生期或降低之劑量需要量，且因此在一些情況中可能較佳。以同位素方式標識之本發明化合物與其前體藥物通常可以下述方式製成，進行已知或參考之程序，及以容易取得之以同位素方式標識之試劑取代未以同位素方式標識之試劑。

在一些具體實施例中，本發明化合物及其鹽、酯類、互變異構物等係經單離。所謂"經單離"或"實質上經單離"係意謂該化合物係至少部份或實質上自其被形成或發現之環境分離。部份分離可包括例如富含本發明化合物之組合物。實質分離可包括含有至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%、至少約95%及至少約99%重量比之本發明化合物或其鹽之組合物。用於單離化合物與其鹽及其他衍生物之方法，係為此項技藝中所例行。

本發明進一步提供本文中所述化合物之前體藥物。於本文中使用之"前體藥物"，係指任何共價結合之載體，當被投予哺乳動物病患時，其會釋出活性母體藥物。前體藥物可經由使存在於化合物中之官能基改質而製成，其方式係致使該改質物無論是在例行操控中或於活體內，被分裂成母體化合物。前體藥物包括其中羥基、胺基、氫硫基或羧基係結合至任何基團之化合物，當被投予哺乳動物病患時，其會分裂以個別地形成自由態羥基、胺基、氫硫基或羧基。前體藥物之實例包括但不限於本發明化合物中之醇與胺官能基之醋酸鹽、甲酸鹽及苯甲酸鹽衍生物。前體藥

物之製備與利用係被討論於T. Higuchi與V. Stella, "前體藥物作為新穎傳輸系統", A.C.S. 論集系列第14卷，與*藥物設計中之生物可逆載劑*, Edward B. Roche編著，美國醫藥協會與Pergamon出版社，1987中，此兩者均據此以其全文併入供參考。

根據本發明之進一步具體實施例，係提供治療組合物。此種組合物包含治療上有效量之本發明化合物(意即式I化合物)及至少一種藥學上可接受之載劑。

包含本文中所述化合物之醫藥組合物可包含添加劑，譬如藥學上可接受之載劑或賦形劑。適當藥學上可接受之載劑包括處理劑與藥物傳輸改質劑及增強劑，例如磷酸鈣、硬脂酸鎂、滑石、單醣、雙醣、澱粉、明膠、纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、右旋糖、羥丙基-β-環糊精、聚乙烯基四氫吡咯酮、低熔點蠟類、離子交換樹脂等，以及任兩種或多種此等之組合。其他適當藥學上可接受之載劑係描述於Remington：製藥科學與實務, Lippincott Williams & Wilkins；Baltimore, MD, 第21版(2005年5月28日)中，其係據此以其全文且針對所有目的併於本文供參考，猶如完整地於本文中提出一般。

包含本發明化合物之醫藥組合物可呈任何適合所意欲投藥方法之形式，包括例如作成溶液、懸浮液或乳化液。液體載劑典型上係使用於製備溶液、懸浮液及乳化液。意欲使用於實施本發明之液體載劑，包括例如水、鹽水、藥學上可接受之有機溶劑、藥學上可接受之油類或脂肪類等，

以及兩種或多種此等之混合物。液體載劑可包括其他適當藥學上可接受之添加劑，譬如增溶劑、乳化劑、營養物、緩衝劑、防腐劑、懸浮劑、增稠劑、黏度調節劑、安定劑等。適當有機溶劑包括例如單羥醇類，譬如乙醇，與多羥醇類，譬如二醇類。適當油類包括但不限於大豆油、椰子油、橄欖油、紅花油、棉籽油等。對非經腸投藥而言，載劑可為油性酯，譬如油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯等。本發明之組合物亦可呈微粒子、微膠囊等，以及任何兩種或多種此等組合之形式。

本發明之化合物與組合亦可以微脂粒形式投藥。正如此項技藝中所已知，微脂粒通常係衍生自磷脂或其他脂質物質。微脂粒係藉由被分散在水性媒質中之單-或多層狀水合液晶所形成。可使用能夠形成微脂粒之任何無毒性生理學上可接受且可生物代謝之脂質。呈微脂粒形式之本發明組合物，除了本發明化合物以外，可包含安定劑、防腐劑、賦形劑等。較佳脂質包括磷脂與磷脂醯膽鹼(卵磷脂)，天然與合成兩者。形成微脂粒之方法係為此項技藝中已知。參閱，例如Prescott編著，*細胞生物學上之方法*，第XIV卷，大學出版社，New York, N.W.，第33頁及其後文(1976)。

亦可使用受控釋出傳輸系統，譬如擴散控制基質系統或可侵蝕系統，例如在：Lee,"擴散控制基質系統"，第155-198頁與Ron與Langer,"可侵蝕系統"，第199-224頁，"關於受控藥物傳輸之論述", A. Kydonieus編著，Marcel Dekker公司，New York 1992中所述者。基質可為例如生物可降解之物質，其可當

場且在活體內自發性地降解，例如藉由水解作用或酵素分裂，例如藉由蛋白酶。傳輸系統可為例如天然生成或合成之聚合體或共聚物，例如呈水凝膠形式。具有可分裂鏈結之舉例聚合體包括聚酯、聚原酸酯、聚酐、多醣、聚(磷醯酯)、聚醯胺、聚胺基甲酸酯、聚(醯亞胺基碳酸酯)及聚(磷腈)。

本發明化合物可以經腸方式、口服方式、非經腸方式、舌下方式、藉由吸入噴霧、直腸方式或局部方式，以包含習用無毒性藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑之劑量單位配方投藥，按需要而定。例如，適當投藥模式包括口腔、皮下、經皮、經黏膜、離子電滲、靜脈內、肌內、腹膜腔內、鼻內、皮下、直腸等。局部投藥亦可包括使用經皮投藥，譬如經皮貼藥或離子電泳裝置。於本文中使用之非經腸一詞，係包括皮下注射，靜脈內、肌內、胸骨內注射，或灌注技術。

可注射製劑，例如無菌可注射水性或油性懸浮液，可根據已知技藝，使用適當分散或潤濕劑與懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為無菌可注射溶液或懸浮液，在無毒性非經腸上可接受之稀釋劑或溶劑中，例如在1,3-丙二醇中作成溶液。其中可採用之可接受媒劑與溶劑，係為水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，習用上係採用無菌不揮發油作為溶劑或懸浮媒質。對此項目的而言，任何溫和之不揮發油均可採用，包括合成單或二酸甘油酯。此外，脂肪酸類，譬如油酸，已發現可用於可注射劑之製備上。

供藥物直腸投藥之栓劑可經由將藥物與適當無刺激性賦形劑譬如可可豆脂與聚乙二醇混合而製成，其在一般溫度下為固體，但在直腸溫度下為液體，因此將在直腸中熔解，並釋出藥物。

供口服投藥之固體劑型可包括膠囊、片劑、丸劑、粉末及顆粒。在此種固體劑型中，可將活性化合物與至少一種惰性稀釋劑混合，譬如蔗糖、乳糖或澱粉。如同正常實施一般，此種劑型亦可包含惰性稀釋劑以外之其他物質，例如潤滑劑，譬如硬脂酸鎂。在膠囊、片劑及丸劑之情況中，劑型亦可包含緩衝劑。片劑與丸劑可另外被製成具有腸溶性塗層。

供口服投藥之液體劑型可包括藥學上可接受之乳化液、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑，含有常用於此項技藝中之惰性稀釋劑，譬如水。此種組合物亦可包含佐劑，譬如潤濕劑、乳化與懸浮劑、環糊精，以及增甜、矯味及芳香劑。

可與載劑物質合併以產生單一劑型之活性成份量，係依經治療之宿主及特定投藥模式而改變。但是，應明瞭的是，對任何特定病患之特定劑量程度係依多種因素而定，包括所採用特定化合物之活性，年齡、體重、一般健康狀態、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑、排泄速率、藥物組合，及接受治療之特定疾病之嚴重性。對特定狀況之治療上有效量可容易地藉由例行實驗術測定，且係在一般臨床家之技術與判斷範圍內。

在一些具體實施例中，本發明化合物可併用一或多種其

他藥劑一起投予病患。不同藥劑之投藥可個別地施行，無論是相繼或同時，或藥劑可在單一組合物中一起投藥。舉例之其他藥劑包括抗癌藥物，包括化學治療劑及其他激酶抑制化合物。

"芳基"係指6至14個碳原子之單價芳族碳環狀基團，具有單環或多重縮合環。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基、蒽基等。

"經取代之芳基"係指被1至5個，或1至3個，或1至2個取代基取代之芳基，取代基選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基-羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基-氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何前述"經取代之芳基"內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰

基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基；且其中該取代基均定義於本文中。

"芳氧基"係指基團-O-芳基，其中芳基係如本文定義，舉例言之，其係包括苯氧基與萘氧基。

"經取代之芳氧基"係指基團-O-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

"芳基硫基"係指基團-S-芳基，其中芳基係如本文定義。

"經取代之芳基硫基"係指基團-S-(經取代之芳基)，其中經取代之芳基係如本文定義。

"烷基"係指單價飽和脂族烴基，具有1至10個碳原子或1至6個碳原子。舉例言之，此術語包括線性與分枝狀烴基，譬如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正-丙基($CH_3CH_2CH_2$-)、異丙基($(CH_3)_2CH$-)、正-丁基($CH_3CH_2CH_2CH_2$-)、異丁基($(CH_3)_2CHCH_2$-)、第二-丁基($(CH_3)(CH_3CH_2)CH$-)、第三-丁基($(CH_3)_3C$-)、正-戊基($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$-)及新戊基($(CH_3)_3CCH_2$-)。

"經取代之烷基"係指烷基，具有1至5個，或1至3個，或

1至2個取代基，取代基選自包括烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫基羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何前述"經取代之烷基"內之烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基；且其中該取代基均定義於本文中。

"烷氧基"係指基團-O-烷基，其中烷基係定義於本文中。舉例言之，烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、第三-丁氧基、第二-丁氧基及正-戊氧基。

"經取代之烷氧基"係指基團-O-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係定義於本文中。

"醯基"係指基團H-C(O)-、烷基-C(O)-、經取代之烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、經取代之烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、經取代之炔基-C(O)-、環烷基-C(O)-、經取代之環烷基-C(O)-、環烯基-C(O)-、經取代之環烯基-C(O)-、芳基-C(O)-、經取代之芳基-C(O)-、雜芳基-C(O)-、經取代之雜芳基-C(O)-、雜環族-C(O)-及經取代之雜環族-C(O)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。醯基包括"乙醯基" $CH_3C(O)$-。

"醯基胺基"係指基團-NRC(O)烷基、-NRC(O)取代之烷基、-NRC(O)環烷基、-NRC(O)取代之環烷基、-NRC(O)環烯基、-NRC(O)取代之環烯基、-NRC(O)烯基、-NRC(O)取代之烯基、-NRC(O)炔基、-NRC(O)取代之炔基、-NRC(O)芳基、-NRC(O)取代之芳基、-NRC(O)雜芳基、-NRC(O)取代之雜芳基、-NRC(O)雜環族及-NRC(O)取代之雜環族，其中R為氫或烷基，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳

基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"醯氧基"係指基團烷基-C(O)O-、經取代之烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、經取代之烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、經取代之炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、經取代之芳基-C(O)O-、環烷基-C(O)O-、經取代之環烷基-C(O)O-、環烯基-C(O)O-、經取代之環烯基-C(O)O-、雜芳基-C(O)O-、經取代之雜芳基-C(O)O-、雜環族-C(O)O-及經取代之雜環族-C(O)O-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基"係指基團$-NH_2$。

"經取代之胺基"係指基團-NR'R"，其中R'與R"係獨立選自包括氫、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜芳基、雜環族、$-SO_2$-烷基、$-SO_2$-烯基、$-SO_2$-環烷基、$-SO_2$-環烯基、$-SO_2$-芳基、$-SO_2$-雜芳基及$-SO_2$-雜環族，其中R'與R"係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，其條件是R'與R"兩者皆不為氫；

其中被包含在任何前述"經取代之胺基"內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧

基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

且其中該取代基均定義於本文中。

當R'為氫，且R"為烷基時，經取代之胺基於本文中有時係被稱為烷胺基。當R'與R"為烷基時，經取代之胺基於本文中有時係被稱為二烷胺基。當指稱經單取代之胺基時，係意謂無論是R'或R"為氫，但非兩者皆是。當指稱經二取代之胺基時，係意謂既非R'亦非R"為氫。

"胺基羰基"係指基團$-C(O)NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基硫代羰基"係指基團-C(S)NR^{10}R^{11}，其中R^{10}與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基羰基胺基"係指基團-NRC(O)NR^{10}R^{11}，其中R為氫或烷基，且R^{10}與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基硫代羰基胺基"係指基團-NRC(S)NR^{10}R^{11}，其中R為氫或烷基，且R^{10}與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代

之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基羰基氧基"係指基團-O-C(O)$NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基磺醯基"係指基團-$SO_2NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經

取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基磺醯基氧基"係指基團$-O-SO_2NR^{10}R^{11}$，其中R^{10}及與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"胺基磺醯基胺基"係指基團$-NR-SO_2NR^{10}R^{11}$，其中R為氫或烷基，且R^{10}與R^{11}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接

合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"甲脒基"係指基團 -C(=NR^{12})R^{10}R^{11}，其中R^{10}、R^{11}及R^{12}係獨立選自包括氫、烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、芳基、經取代之芳基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族，且其中R^{10}與R^{11}係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，而其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"烯基"係指具有2至6個碳原子，或2至4個碳原子，且具有至少1個，而在一些具體實施例中為1至2個烯基不飽和位置之烯基。此種基團之實例為例如乙烯基、烯丙基及丁-3-烯-1-基。

"經取代之烯基"係指具有1至3個取代基，或1至2個取代基之烯基，取代基選自包括烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基-硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基

磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基-胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、硫醯基、硫醇及烷硫基，

其中被包含在任何前述"經取代之烯基"內之烷基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；其中該取代基均定義於本文中，且其附帶條件是任何羥基取代並未連接至乙烯基(不飽和)碳原子。

"炔基"係指具有2至6個碳原子，或2至3個碳原子，且具有至少1個，而在一些具體實施例中為1至2個炔基不飽和位

置之炔基。

"經取代之炔基"係指具有1至3個取代基，而在一些具體實施例中為1至2個取代基之炔基，取代基選自包括烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基，

其中被包含在任何前述"經取代之炔基"內之烷基、芳基、環烷基、環烯基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、

硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；其中該取代基均定義於本文中，且其附帶條件是任何羥基取代並未連接至乙炔性碳原子。S

"羰基"係指二價基團-C(O)-，其係相當於-C(=O)-。

"羧基"或"羧"係指-COOH或其鹽。

"羧基酯"或"羧酯"係指基團-C(O)O-烷基、-C(O)O-取代之烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-取代之烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-取代之炔基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-取代之芳基、-C(O)O-環烷基、-C(O)O-取代之環烷基、-C(O)O-環烯基、-C(O)O-取代之環烯基、-C(O)O-雜芳基、-C(O)O-取代之雜芳基、-C(O)O-雜環族及-C(O)O-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"(羧基酯)胺基"係指基團-NR-C(O)O-烷基、經取代之-NR-C(O)O-烷基、-NR-C(O)O-烯基、-NR-C(O)O-取代之烯基、-NR-C(O)O-炔基、-NR-C(O)O-取代之炔基、-NR-C(O)O-芳基、-NR-C(O)O-取代之芳基、-NR-C(O)O-環烷基、-NR-C(O)O-取代之環烷基、-NR-C(O)O-環烯基、-NR-C(O)O-取代之環烯基、-NR-C(O)O-雜芳基、-NR-C(O)O-取代之雜芳基、-NR-C(O)O-雜環族及-NR-C(O)O-取代之雜環族，其中R為烷基或氫，且其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之

環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"(羧基酯)氧基"係指基團-O-C(O)O-烷基、經取代之-O-C(O)O-烷基、-O-C(O)O-烯基、-O-C(O)O-取代之烯基、-O-C(O)O-炔基、-O-C(O)O-取代之炔基、-O-C(O)O-芳基、-O-C(O)O-取代之芳基、-O-C(O)O-環烷基、-O-C(O)O-取代之環烷基、-O-C(O)O-環烯基、-O-C(O)O-取代之環烯基、-O-C(O)O-雜芳基、-O-C(O)O-取代之雜芳基、-O-C(O)O-雜環族及-O-C(O)O-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"氰基"係指基團-CN。

"環烷基"係指3至10個碳原子之環烷基，具有單一或多重環狀環，包括稠合、橋接及螺環系統。可包括環烷基。亦被包含在環烷基之定義中者係為具有一或多個芳族環，經稠合(意即具有一個共用之鍵結)至環烷基環之部份基團，例如環戊烷、環戊烯、環己烷等之苯并衍生物。具有一或多個稠合芳族環之環烷基可經過無論是芳族或非芳族部份連接。環烷基之一或多個可形成環之碳原子可被氧化，例如具有酮基或硫離子基取代基。適當環烷基之實例包括例如金剛烷基、環丙基、環丁基、環戊基及環辛基。

"環烯基"係指3至10個碳原子之非芳族環烷基，具有單一或多重環狀環，且具有至少一個>C=C<環不飽和性，而

在一些具體實施例中為1至2個>C=C<環不飽和位置。

"經取代之環烷基"與"經取代之環烯基"係指環烷基或環烯基，具有1至5個，而在一些具體實施例中為1至3個取代基，取代基選自包括酮基、硫酮、烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基-磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何前述"經取代之環烷基"或"經取代之環烯基"內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基、環烷基氧基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、

環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基；且其中該取代基均定義於本文中。

"環烷基氧基"係指-O-環烷基。

"經取代之環烷基氧基"係指-O-(經取代之環烷基)。

"環烷基硫基"係指-S-環烷基。

"經取代之環烷基硫基"係指-S-(經取代之環烷基)。

"環烯基氧基"係指-O-環烯基。

"經取代之環烯基氧基"係指-O-(經取代之環烯基)。

"環烯基硫基"係指-S-環烯基。

"經取代之環烯基硫基"係指-S-(經取代之環烯基)。

"胍基"係指基團$-NHC(=NH)NH_2$。

"經取代之胍基"係指$-NR^{13}C(=NR^{13})N(R^{13})_2$，其中各$R^{13}$係獨立選自包括氫、烷基、芳基、雜芳基、雜環族，且經連接至共同胍基氮原子之兩個R^{13}基團係視情況與結合於其上之氮接合在一起，以形成雜環族或經取代之雜環族基團，其條件是至少一個R^{13}不為氫；

其中被包含在任何前述"經取代之胍基"內之烷基、芳基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基

磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基-磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基。

"鹵基"或"鹵素"係指氟基、氯基、溴基及碘基。

"羥"或"羥基"係指基團-OH。

"雜芳基"係指芳族基團，在環內具有1至10個碳原子與1至4個選自包括氧、氮及硫之雜原子。此種雜芳基可為單環狀，意即具有單環(例如吡啶基或呋喃基)，或多環狀，意即具有多重縮合環(例如吲哚基或苯并噻吩基)，其中縮合環可為或可不為芳族，及/或含有雜原子，其條件是連接點係經過芳族雜芳基之原子。在一項具體實施例中，雜芳基之氮及/或硫環原子係視情況被氧化，以提供N-氧化物(N→O)、亞磺醯基或磺醯基部份基團。單環狀雜芳基係包括但不限於吡咯基、呋喃基、硫苯基(噻吩基)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡哢基、嘧啶基、嗒哢基、三哢基等。多環狀雜芳基係包括但不限於吲哚基、異吲哚基、苯并咪唑基、苯并硫苯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑基、喹唑啉基、啡啉基、喋啶、咔唑、咔啉、菲

啶、吖啶、二氮菲、呔呫、萘基吡啶、啡呫、嘌呤等。

"經取代之雜芳基"係指被1至5個，且在一些具體實施例中為1至3個，而在一些具體實施例中為1至2個取代基取代之雜芳基，取代基選自包括關於經取代芳基所定義取代基之相同組群。

"雜芳基氧基"係指-O-雜芳基。

"經取代之雜芳基氧基"係指基團-O-(經取代之雜芳基)。

"雜芳基硫基"係指基團-S-雜芳基。

"經取代之雜芳基硫基"係指基團-S-(經取代之雜芳基)。

"雜環"或"雜環族"或"雜環烷基"或"雜環基"係指非芳族雜環，其中一或多個可形成環之原子為雜原子，譬如O、N或S原子。雜環烷基可包括單-或多環狀(例如具有2、3或4個稠合環)環系統，以及螺環。舉例之"雜環烷基"包括嗎福啉基、硫代嗎福啉基、六氫吡呫基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、2,3-二氫苯并呋喃基、1,3-苯并二氧伍圜烯、苯并-1,4-二氧陸圜、六氫吡啶基、四氫吡咯基、異四氫喎唑基、異噻唑啶基、四氫吡唑基、四氫喎唑基、噻唑啶基、四氫咪唑基等。亦被包含在雜環烷基之定義中者為具有一或多個芳族環，經稠合(意即具有一個共用之鍵結)至非芳族雜環狀環之部份基團，例如鄰苯二甲醯亞胺基、萘二甲醯亞胺基及雜環之苯并衍生物，譬如吲哚與異吲哚基團。具有一或多個稠合芳族環之雜環烷基可經過無論是芳族或非芳族部份連接。在一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約20個碳原子，而在進一步具體實施例中為約3至約20個碳原

子。在一些具體實施例中，雜環烷基含有3至約20個，3至約14個，3至約7個，或5至6個可形成環之原子。在一些具體實施例中，雜環烷基具有1至約4個，1至約3個，或1至2個雜原子。在一些具體實施例中，雜環烷基含有0至3個雙鍵。在一些具體實施例中，雜環烷基含有0至2個參鍵。在一些具體實施例中，雜環族基團之氮及/或硫原子係視情況被氧化，以提供N-氧化物、亞碸及碸部份基團。

"經取代之雜環族"或"經取代之雜環烷基"或"經取代之雜環基"係指被1至5個，而在一些具體實施例中為1至3個如關於經取代環烷基所定義之相同取代基取代之雜環基。

"雜環基氧基"係指基團-O-雜環基。

"經取代之雜環基氧基"係指基團-O-(經取代之雜環基)。

"雜環基硫基"係指基團-S-雜環基。

"經取代之雜環基硫基"係指基團-S-(經取代之雜環基)。

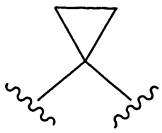
雜環之實例包括但不限於一氮四圜、吲哄、二氫吲哚、吲唑、喹哄、異噻唑、異噁唑、啡噁哄、酚噻哄、四氫咪唑、二氫咪唑、六氫吡啶、六氫吡哄、二氫吲哚、鄰苯二甲醯亞胺、1,2,3,4-四氫異喹啉、4,5,6,7-四氫苯并[b]噻吩、噻唑啶、嗎福啉基、硫代嗎福啉基(亦被稱為硫基嗎福啉基)、1,1-二酮基硫代嗎福啉基、六氫吡啶基、四氫吡咯、四氫呋喃基等。

"硝基"係指基團$-NO_2$。

"酮基"係指原子(=O)或(-O-)。

"螺環烷基"係指二價環狀基團，3至10個碳原子，具有

一個具螺接(由單一原子所形成之連接，該單一原子為環之唯一共用成員)之環烷基環，如以下列結構為例：



。

"磺醯基"或"碸"係指二價基團-$S(O)_2$-。

"經取代之磺醯基"係指基團-SO_2-烷基、-SO_2-取代之烷基、-SO_2-烯基、-SO_2-取代之烯基、-SO_2-環烷基、-SO_2-取代之環烷基、-SO_2-環烯基、-SO_2-取代之環烯基、-SO_2-芳基、-SO_2-取代之芳基、-SO_2-雜芳基、-SO_2-取代之雜芳基、-SO_2-雜環族、-SO_2-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。經取代之磺醯基包括一些基團，譬如甲基-SO_2-、苯基-SO_2-及4-甲基苯基-SO_2-。

"磺醯氧基"係指基團-OSO_2-烷基、-OSO_2-取代之烷基、-OSO_2-烯基、-OSO_2-取代之烯基、-OSO_2-環烷基、-OSO_2-取代之環烷基、-OSO_2-環烯基、-OSO_2-取代之環烯基、-OSO_2-芳基、-OSO_2-取代之芳基、-OSO_2-雜芳基、-OSO_2-取代之雜芳基、-OSO_2-雜環族、-OSO_2-取代之雜環族，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"硫醯基"係指基團H-C(S)-、烷基-C(S)-、經取代之烷基-C(S)-、烯基-C(S)-、經取代之烯基-C(S)-、炔基-C(S)-、經取代之炔基-C(S)-、環烷基-C(S)-、經取代之環烷基-C(S)-、環烯基-C(S)-、經取代之環烯基-C(S)-、芳基-C(S)-、經取代之芳基-C(S)-、雜芳基-C(S)-、經取代之雜芳基-C(S)-、雜環族-C(S)-及經取代之雜環族-C(S)-，其中烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環族及經取代之雜環族均如本文定義。

"硫醇"係指基團-SH。

"硫代羰基"係指二價基團-C(S)-，其係相當於-C(=S)-。

"硫酮"係指原子(=S)。

"烷硫基"係指基團-S-烷基，其中烷基係如本文定義。

"經取代之烷硫基"係指基團-S-(經取代之烷基)，其中經取代之烷基係如本文定義。

"被-O-、-S-、-SO-、-SO_2-、-NH-、羰基、羰基胺基或胺基羰基插入之烷基"措辭係指烷基，其中一個二價碳單位，意即在烷基中之亞甲基(-CH_2-)，係被所列示二價部份基團之一置換。

於本專利說明書中之不同位置，本發明化合物之取代基係以組群或範圍揭示。明確地意欲涵蓋的是，本發明係包括此種組群與範圍之成員之每一個與各個別亞組合。例如，"C_{1-6}烷基"一詞係明確地意欲個別地揭示甲基、乙基、

C_3烷基(丙基與異丙基)、C_4烷基、C_5烷基及C_6烷基。

除非另有指明，否則於本文中並未明確地定義之取代基之命名法，係藉由指稱官能基之末端部份，接著為朝向連接點之相鄰官能基而達成。例如，取代基"芳烷基氧基羰基"係指基團(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

"藥學上可接受"之措辭係被採用於本文中，以指稱此等化合物、物質、組合物及/或劑型，其係在安全可靠醫學判斷之範圍內，適用於與人類及動物之組織接觸，而無過度毒性、刺激性、過敏性回應或其他問題或併發症，伴隨著合理利益/風險比。

於本文中使用之"藥學上可接受之鹽"係指所揭示化合物之衍生物，其中母體化合物係經由使存在之酸或鹼部份基團轉化成其鹽形式而被改質。藥學上可接受鹽之實例，包括但不限於鹼性殘基譬如胺類之礦酸或有機酸鹽；酸性殘基譬如羧酸類之鹼或有機鹽；及其類似物。本發明之藥學上可接受鹽係包括自例如無毒性無機或有機酸類形成之母體化合物之習用無毒性鹽。本發明之藥學上可接受鹽可自含有鹼性或酸性部份基團之母體化合物，藉習用化學方法合成而得。一般而言，此種鹽可經由使此等化合物之自由態酸或鹼形式與化學計量之適當鹼或酸，在水中或在有機溶劑中，或在此兩者之混合物中反應而製成；一般而言，非水性媒質為較佳，例如醚、醋酸乙酯、乙醇、異丙醇或ACN。適當鹽之清單可參閱*Remington氏醫藥科學*，第17版，Mack出版公司(Easton, PA.), 1985, 第1418頁與*醫藥科學期刊*，

66, 2 (1977)，其每一件均以其全文併於本文供參考。

於本文中使用之"互變異構物"或"其互變異構物"術語係意欲指稱本發明化合物之任何互變異構形式。互變異構形式係由於單鍵與相鄰雙鍵之交換，伴隨著質子之共同潛移所造成。互變異構形式包括質子移變互變異構物，其係為異構質子化狀態，具有相同實驗式與總電荷。舉例之質子移變互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-醯亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-醯亞胺酸對、烯胺-亞胺對，及環狀形式，其中一個質子可佔據雜環系統之兩個或多個位置，例如1H-與3H-咪唑、1H-, 2H-及4H-1,2,4-三唑、1H-與2H-異吲哚及1H-與2H-吡唑。互變異構形式可呈平衡，或藉由適當取代，於立體上閉鎖成一種形式。

於本文中使用之"酯"或"藥學上可接受之酯"術語係指酯類，其係於活體內水解，且包括易在人類體中分解，而留下母體化合物或其鹽者。適當酯基包括例如衍生自藥學上可接受之脂族羧酸類者，特別是烷酸、烯酸、環烷酸及烷二酸，其中各烷基或烯基部份基團係有利地具有不超過6個碳原子。特定酯類之代表性實例包括但不限於甲酸酯、醋酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基琥珀酸酯。

於本文中使用之"進行治療"或"治療作業"術語係指(1)抑制疾病；例如在正經歷或表現出疾病、症狀或病症之病理學或徵候學之個體中抑制疾病、症狀或病症；(2)預防疾病；例如在可能易罹患疾病、症狀或病症，但尚未經歷或顯示該疾病之病理學或徵候學之個體中預防疾病、症狀或

病症；(3)延遲疾病之復發，例如增加增生病症譬如癌症之緩解期之延續時間；或(4)改正疾病；例如在正經歷或表現出疾病、症狀或病症之病理學或徵候學之個體中改正疾病、症狀或病症。病患之治療典型上係藉由以藥學上有效量對病患投予本發明化合物而進行。

"病患"、"個體"或"患者"係意欲描述人類或脊椎動物，包括例如狗、貓、馬、乳牛、豬、綿羊、山羊、猴子、貓頭鷹、大白鼠及老鼠。在一些具體實施例中，"病患"、"個體"或"患者"為人類。在進一步具體實施例中，"病患"、"個體"或"患者"係需要治療，意即病患可患有，多半患有，或可能患有可藉由投予本發明化合物或其藥學上可接受鹽、酯或互變異構物或包含彼等之組合物治療之疾病。

於本文中使用之"治療上有效量"措辭，係指活性化合物或藥劑之量，其會在組織、系統、動物、個體或人類中，引出研究人員、獸醫、醫生或其他臨床家所正在尋求之生物學或醫藥回應，譬如預防或抑制特定疾病或醫學病症。

本發明化合物可用於人類或獸醫用途，其中例如PDK1之抑制或PDK1變種之抑制，係為譬如在治療與異常PDK1發出訊息及/或PDK1（或其變種）之上游或下游異常發出訊息有關聯之各種疾病中所需要，譬如與一或多種受體酪胺酸激酶、Ras、PI3K、PDK1、AKT、RSK、PKC、70S6K或SGK之向上調節活性有關聯者。在一些具體實施例中，本發明化合物可用於抑制PDK1變種，其中野生型PDK1係含有一或多個點突變、插入或缺失。舉例之PDK1變種包括$PDK1^{T354M}$

與 $PDK1^{D527E}$ 。

"PDK1" 一詞係意欲指稱野生型 PDK1 。"PDK1 變種" 或 "PDK1 之變種" 係意欲指稱具有至少一個點突變、插入或缺失之 PDK1 。

本發明化合物可用於治療特徵為 "異常細胞增生" 之疾病。"異常細胞增生" 一詞包括例如特徵為過度或病理學上提高細胞生長之任何疾病或病症，譬如係為各種癌症與非癌症增生病症之特徵。

舉例之癌症包括例如肺癌、枝氣管癌症、前列腺癌、乳癌、胰癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肝癌、肝內膽管癌症、肝細胞癌、胃癌、神經膠質瘤/神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、黑色素瘤、腎臟癌、腎骨盆癌、膀胱癌；子宮體癌；子宮之子宮頸癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤、食管癌、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球白血病、髓樣白血病、腦癌、口腔癌與咽癌症、喉癌、小腸癌症、非 Hodgkin 氏淋巴瘤及絨毛結腸腺瘤。

舉例之非癌症增生病症包括神經纖維瘤病、動脈粥瘤硬化、肺纖維變性、關節炎、牛皮癬、絲球體性腎炎、再狹窄、增生性糖尿病患者之視網膜病 (PDR)、肥大傷疤形成、炎性腸疾病、移植排斥、血管生成及內毒素休克。

在一些具體實施例中，本發明化合物係用以治療前列腺、肺臟、結腸及乳房之癌症。

本發明進一步提供在病患中抑制腫瘤生長之方法，其方式是投予本發明之化合物或其鹽、酯或互變異構物。在一

些具體實施例中，腫瘤之特徵為提高之受體酪胺酸激酶、Ras、PI3K、PDK1、AKT、RSK、PKC、70S6K或SGK活性。

本發明進一步提供在病患中治療癌症之方法，其方式是對該病患投予治療上有效量之本發明之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。在一些具體實施例中，癌症之特徵為PDK1之活性。在一些具體實施例中，癌症之特徵為PDK1變種之活性，譬如$PDK1^{T354M}$或$PDK1^{D527E}$。

在進一步具體實施例中，本發明係提供抑制Cdk1及/或Cdk2之方法。另一項具體實施例係提供一種治療疾病之方法，譬如癌症，其係對抑制Cdk1及/或Cdk2具回應性，其方式是對病患投予本發明之化合物。

在進一步具體實施例中，本發明係提供抑制Akt之磷醯化作用之方法，其方式是對有需要之人類投予本發明之化合物。另一項具體實施例係提供一種治療疾病之方法，譬如癌症，其係對抑制Akt之磷醯化作用具回應性，其方式是對病患投予本發明之化合物。另一項具體實施例係提供一種抑制Akt之磷醯化作用之方法，其包括使細胞與本發明之化合物接觸。

前文係參考下述實例進一步說明，其並非意欲限制本發明概念之範圍。實例化合物及其類似物可由熟諳此藝者自本文中所述，以及在本文所列示專利或專利申請案中之程序合成而得，其全部均據此以其全文且針對所有目的併入供參考，猶如完整地於本文中提出一般。

【實施方式】

實例

參考下文實例，代表特殊具體實施例之化合物係使用本文中所述之方法，或此項技藝中已知之其他方法合成而得。

化合物及/或中間物係藉由高性能液相層析法(HPLC)，使用具有2695分離模組之Waters Millenium層析系統(Milford, MA)作特徵鑒定。分析管柱為逆相Phenomenex Luna C18 - 5 μ，4.6 x 50毫米，得自Alltech (Deerfield, IL)。使用梯度溶離(流量2.5毫升/分鐘)，典型上以5%乙腈/95%水開始，並進展至100%乙腈，歷經10分鐘期間。所有溶劑均含有0.1%三氟醋酸(TFA)。化合物係在無論是220或254毫微米下，藉由紫外光(UV)吸收偵測。HPLC溶劑係得自Burdick與Jackson (Muskegan, MI)或Fisher Scientific (Pittsburgh, PA)。

於一些情況中，純度係藉由薄層層析法(TLC)，使用玻璃或塑膠背襯之矽膠板評估，例如Baker-Flex矽膠1B2-F可撓性薄片。TLC結果係容易地於紫外光下，或藉由採用習知碘蒸氣及其他各種染色技術，以目視方式偵測。

質譜分析係根據兩種不同液相層析/質量光譜(LCMS)方法進行。方法A係採用Waters系統(供LCMS儀器用之Alliance HT HPLC與Micromass ZQ質譜儀，供層析管柱用之Eclipse XDB-C18，2.1 x 50毫米，及溶劑系統為乙腈在具有0.05% TFA之水中之5-95%梯度液，歷經4分鐘期間(流率0.8毫升/分鐘，分子量範圍200-1500；圓錐體電壓20 V；柱溫40℃)。方法B係採用Hewlett Packard系統(供LCMS儀器用之系列1100 HPLC與Micromass ZQ質譜儀，供層析管柱用之Eclipse XDB-C18

，2.1 x 50 毫米，及溶劑系統為乙腈在具有 0.05% TFA 之水中之 5-95% 梯度液，歷經 4 分鐘期間 (流率 0.8 毫升 / 分鐘，分子量範圍 150-850；圓錐體電壓 50 V；柱溫 30℃)。所有質量均以質子化母離子作報告。

氣相層析 / 質量光譜 (GCMS) 分析係於 Hewlett Packard 儀器 (具有質量選擇性偵測器 5973 之 HP6890 系列氣相層析儀；注射器體積：1 微升；最初柱溫：50℃；最後柱溫：250℃；爬升時間：20 分鐘；氣體流率：1 毫升 / 分鐘；管柱：5% 苯基甲基矽氧烷，型號 HP 190915-443，尺寸：30.0m x 25m x 0.25m) 上進行。

核磁共振 (NMR) 分析係於一些化合物上，以 Varian 300 MHz NMR (Palo Alto, CA) 進行。光譜參考物為無論是四甲基矽烷 (TMS) 或溶劑之已知化學位移。一些化合物試樣係在高溫 (例如 75℃) 下操作，以促進增加之試樣溶解度。

一些化合物之純度係藉由元素分析 (Desert Analytics, Tucson, AZ) 評估。

熔點係於實驗室裝置 Mel-Temp 設置 (Holliston, MA) 上測定。

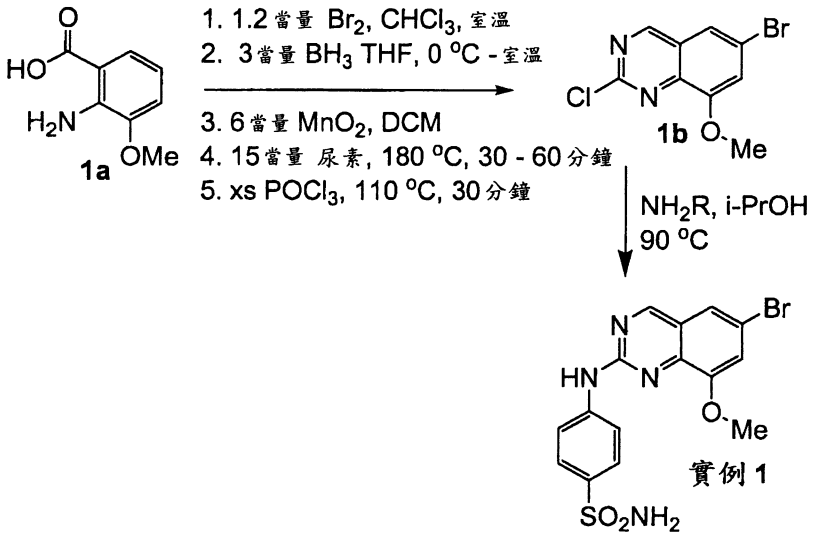
製備分離係使用急驟式 40 層析系統與 KP-Sil，60A (Biotage, Charlottesville, VA)，或藉急驟式管柱層析，使用矽膠 (230-400 網目) 填充材料，或藉 HPLC，使用 Waters 2767 試樣處理器，C-18 逆相管柱，30 x 50 毫米，流量 75 毫升 / 分鐘進行。急驟式 40 Biotage 系統與急驟式管柱層析所採用之典型溶劑為二氯甲烷 (DCM)、甲醇 (MeOH)、醋酸乙酯 (EtOAc)、己烷 (hex)、丙酮、氨水 (或氫氧化銨) 及三乙胺 (TFA)。逆相 HPLC 所採用

之典型溶劑為不同濃度之具有0.1%三氟醋酸(TFA)之乙腈(ACN)與水。

實例1：4-(6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式1製成：

圖式1



步驟1：2-胺基-5-溴基-3-甲氧基苯甲酸

於2-胺基-3-甲氧基苯甲酸(**4**，11.87克，71.7毫莫耳)之0.24M氯仿溶液中，在0℃下，逐滴添加氯仿中之溴(1.08當量，0.31M)。使混合物溫熱至室溫(RT)，並在氬氣下攪拌16小時。形成沉澱物，並藉過濾收集，且以氯仿充分洗滌。使粗製物質在真空中乾燥，獲得標題物，為氫溴酸鹽(HBr)鹽，99%產率。ES/MS m/z 248/250 (MH^+)。

步驟2：(2-胺基-5-溴基-3-甲氧苯基)甲醇

於2-胺基-5-溴基-3-甲氧基苯甲酸**1a** (71.7毫莫耳)之0.24M四氫呋喃(THF)懸浮液中，在0℃下，添加硼烷THF溶液(1M，220毫升，220毫莫耳)。將混合物在氬氣及室溫下攪拌66小時。在0℃下，藉由添加乙醇(15毫升)使反應淬滅，並攪拌

15分鐘。將混合物倒入水中，並以DCM萃取。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，獲得粗製物質，為白色固體(10.16克，62%產率)。ES/MS m/z 230/232 (MH^+)。

步驟3：2-胺基-5-溴基-3-甲氧基苯甲醛

於(2-胺基-5-溴基-3-甲氧苯基)甲醇(10.16克，43.96毫莫耳)之0.15M氯仿溶液中，添加二氧化錳(19.9克，280.5毫莫耳)。將混合物在氬氣及室溫下攪拌16小時。然後，經過矽藻土過濾混合物，並以DCM洗滌。使濾液濃縮至乾涸，且使用於下一步驟。ES/MS m/z 228/230 (MH^+)。

步驟4：6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-醇 ***1a***

將2-胺基-5-溴基-3-甲氧基苯甲醛(43.96毫莫耳，得自步驟3之粗製物質)與得自先前步驟之尿素(35克，583毫莫耳)之混合物在氬氣下加熱至180℃，歷經1小時。於冷卻至室溫後，添加水(300毫升)。形成固體沉澱物，並藉過濾收集，且風乾，獲得12.45克粉末。ES/MS m/z 254/256 (MH^+)。

步驟5：6-溴基-2-氯基-8-甲氧基喹唑啉 ***1b***

將6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-醇 **1a** (43.96毫莫耳)在$POCl_3$(120毫升)中之懸浮液加熱至110℃，歷經30分鐘。使混合物冷卻至室溫，蒸發$POCl_3$，並於水與DCM之間作分液處理。濃縮有機部份，而得粗製物質，使其藉管柱層析純化(矽膠，以在DCM中之2% MeOH溶離)，產生純物質，為黃色固體，30%產率(3個步驟，3.62克)。ES/MS m/z 272/274 (MH^+)。

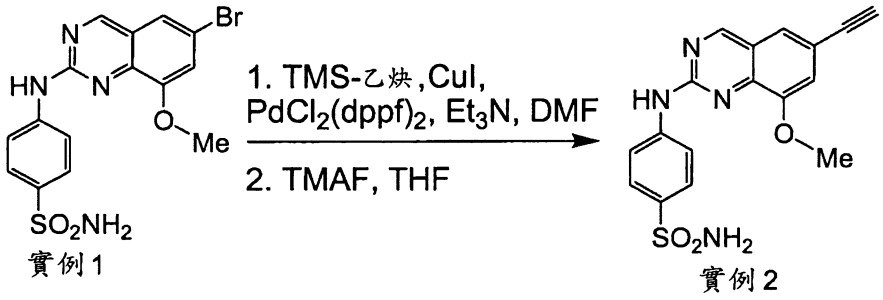
步驟6：4-(6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

於50毫克**1b**在2-丙醇中之溶液(1毫升)內，添加對胺基苯磺醯胺(1.0當量)。將反應物在90℃下攪拌18小時。藉真空過濾收集其鹽酸鹽，且風乾，獲得粗製物質(80毫克)，其可使用於進一步化學改質。藉HPLC純化獲得純物質。ES/MS m/z 409/411 (MH^+)。

實例2：4-(6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式2製成：

圖式2



實例1　　實例2

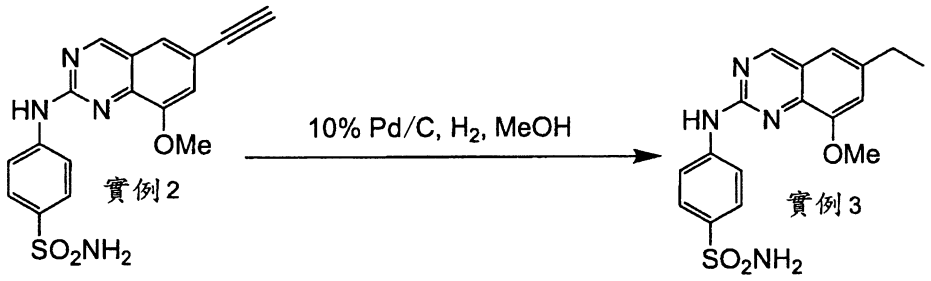
步驟1與步驟2係在單鍋中進行。將起始物質(4-(6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；按照實例1合成，67毫克)、乙炔基三甲基矽烷(0.12毫升)、碘化銅(I)(6毫克)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈀(II)(12毫克)、TEA(0.8毫升)及DMF (0.8毫升)之混合物在120℃下微波6分鐘。LC/MS顯示起始物質之完全轉化成4-(8-甲氧基-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺。於此中間物中，添加THF(0.8毫升)與四甲基氟化銨(60毫克)。將所形成之混合物在室溫下攪拌16小時。然後以水稀釋混合物，並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得粗製物質，使其藉HPLC純化，產生標題化合物4-(6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯

胺。ES/MS m/z 355 (MH^+)。

實例3：4-(6-乙基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式3製成：

圖式3

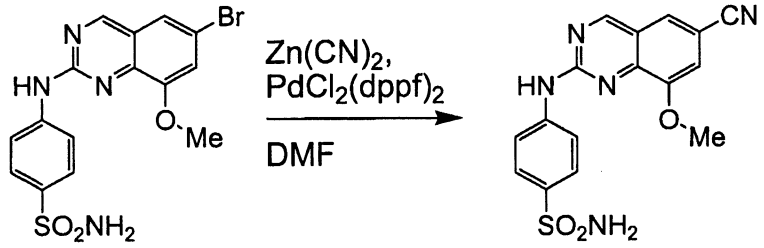


於實例2之產物(1.0當量)在MeOH中之0.015M溶液內，添加10%鈀/碳(20%質量)。將反應容器抽氣，並以氫氣沖洗。將所形成之混合物在環境溫度下攪拌14小時，然後經過矽藻土過濾，及濃縮。使粗產物藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之化合物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 359 (MH^+)。

實例4：4-(6-氰基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式4製成：

圖式4



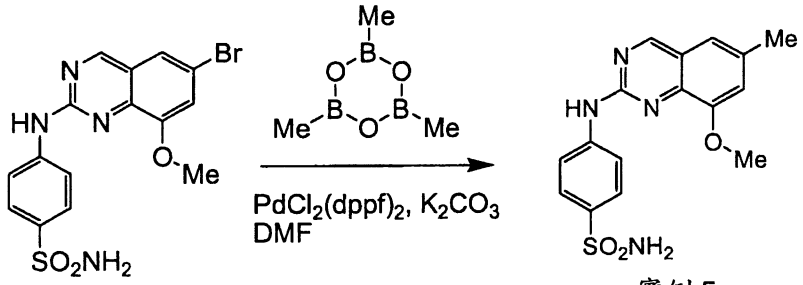
將4-(6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺(按照實例1合成，36毫克)、氰化鋅(II)(36毫克)、1,1'-雙(二苯基-膦基)二環戊二烯鐵二氯鈀(II) (12毫克)及DMF (1毫升)之混合物在120℃下微波22分鐘。以醋酸乙酯稀釋所形成之混合

物，以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質藉HPLC純化，獲得純標題化合物4-(6-氰基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺。ES/MS m/z 356 (MH^+)。

實例5：4-(8-甲氧基-6-甲基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式5製成：

圖式5



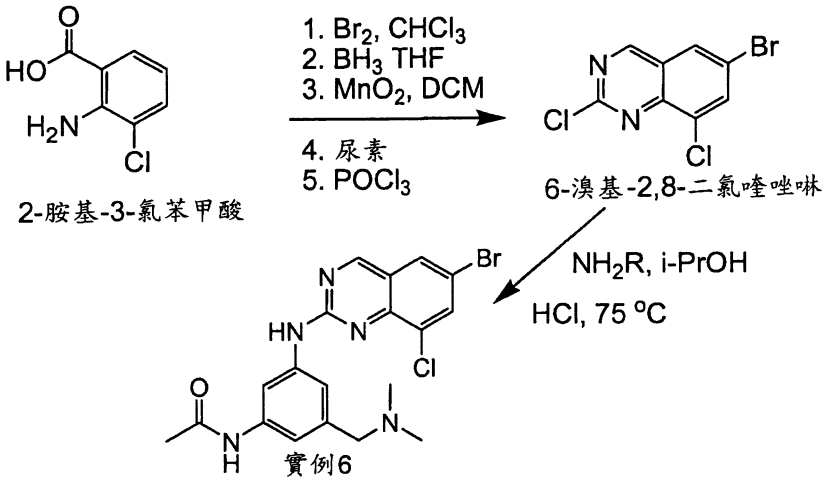
實例1　　實例5

將4-(6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺(按照實例1合成，20毫克)、三甲基環硼氧烷(20微升)、1,1'-雙(二苯基-膦基)二環戊二烯鐵二氯鈀(II)(12毫克)、碳酸鉀(0.6毫升2M水溶液)及DMF (1.2毫升)之混合物在130℃下微波10分鐘。以醋酸乙酯稀釋所形成之混合物，以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。使粗製物質藉HPLC純化，獲得純標題化合物4-(8-甲氧基-6-甲基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺。ES/MS m/z 345 (MH^+)。

實例6：N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)-甲基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式6製成：

圖式6



步驟1：

於2-胺基-3-氯苯甲酸(2克，11.6毫莫耳)在氯仿(120毫升)中之懸浮液內，逐滴添加溴(1.1當量)在氯仿(12毫升)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌16小時。藉過濾收集所形成之白色固體，並以DCM充分洗滌，直到濾液為無色為止。使固體風乾，獲得3.35克白色粉末，為2-胺基-5-溴基-3-氯苯甲酸之HBr鹽(87%產率)。ES/MS m/z 250/252 (MH^+)。

步驟2：

於THF(40毫升)中之上述中間物(3.35克，10.1毫莫耳)內，在0℃下，添加硼烷-THF複合物溶液(1M，在THF中，40毫升，4當量)。將混合物在室溫下攪拌18小時。添加另外之硼烷-THF (20毫升)，並再持續反應24小時，直到起始物質完全轉化為止。於真空中移除溶劑，並藉由慢慢添加乙醇(20毫升)使過量試劑淬滅。添加水，且藉由添加碳酸氫鈉(飽和水溶液)將pH (~3)調整至pH 7。以DCM萃取所形成之混合物。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得粗製物質，為白色固體。ES/MS m/z 236/238 (MH^+)。

步驟3：

於DCM (80毫升)中之上述中間物(10.1毫莫耳)內，添加二氧化錳(MnO_2，6克，70毫莫耳)。將混合物在室溫及氬氣下攪拌40小時。添加另外之二氧化錳(6克)，並使反應再持續20小時，直到起始物質完全轉化為止。經過矽藻土過濾混合物，並以DCM充分洗滌。使濾液在真空中濃縮，而得粗產物(2-胺基-5-溴基-3-氯苯基)甲醇(3.3克，橘色固體)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。ES/MS m/z 234/236 (MH^+)。

步驟4：

將(2-胺基-5-溴基-3-氯苯基)甲醇(3.3克，得自步驟3)與尿素(10.5克，15當量)之混合物加熱至180℃，並激烈攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫，並添加水。藉過濾收集固體。使已過濾之固體風乾，而得2-羥基喹唑啉，為黃色粉末(2.18克，粗製)。ES/MS m/z 259/261 (MH^+)。

步驟5：6-溴基-2,8-二氯喹唑啉

於上述粗製物質中，添加氯化磷醯($POCl_3$，25毫升)，並加熱至130℃，歷經30分鐘。使所形成之混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮至幾乎乾涸。添加冰水，並使用碳酸氫鈉將pH值調整至~8。以DCM萃取混合物，並使萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，產生所要之產物6-溴基-2,8-二氯喹唑啉，為褐色泡沫物(1.4克)。將此物質使用於下列步驟及其他化學改質中，無需進一步純化。

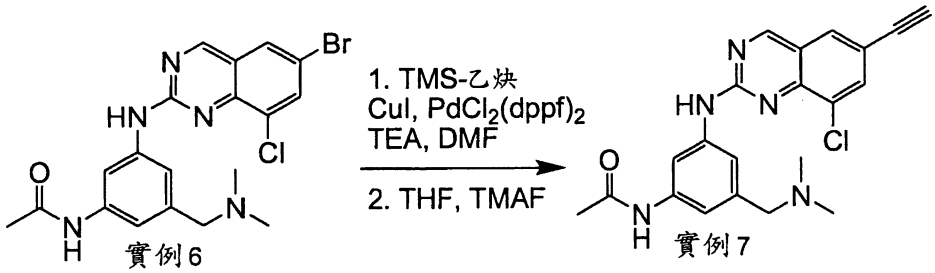
步驟6：N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)-乙醯胺

將6-溴基-2,8-二氯喹唑啉(0.175克)、N-(3-胺基-5-((二甲基-胺基)甲基)苯基)乙醯胺(1當量)及二氧陸圜中之HCl(1當量)在異丙醇(2.5毫升)中之混合物加熱至75℃，歷經16小時。以水稀釋所形成之混合物，以醋酸乙酯洗滌，以移除有機不純物，以碳酸氫鈉(水溶液)鹼化含水部份至pH 9，然後添加鹽水。以氯仿萃取(3x)已鹼化之水溶液。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得粗製物質，將其使用於下一步驟。藉HPLC純化，於是產生純N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)乙醯胺。ES/MS m/z 448/450 (MH^+)。

實例7：N-(3-(8-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5((二甲胺基)甲基)-苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式7製成：

圖式7



步驟1：

將N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)-甲基)苯基)乙醯胺(63毫克，得自實例6)、乙炔基三甲基矽烷(0.063毫升)、碘化銅(I)(6毫克)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈀(II)(12毫克)、TEA(0.8毫升)及DMF(0.8毫升)之混合物在120℃下微波8分鐘。以醋酸乙酯稀釋所形成之

混合物，以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得深褐色殘留物。

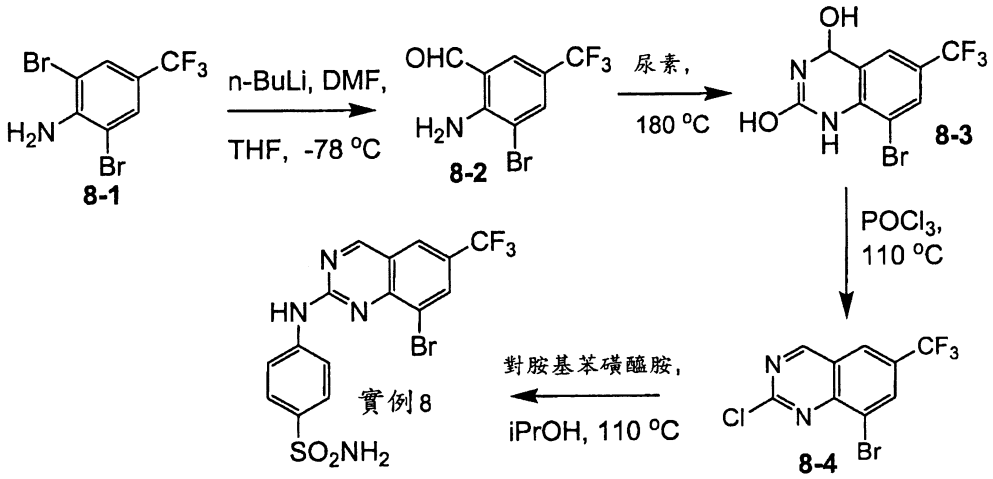
步驟2：N-(3-(8-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)-乙醯胺

於得自步驟1之中間物中，添加THF (3毫升)、2-丙醇(0.4毫升)及四甲基氟化銨(18毫克)。將混合物在室溫下攪拌20分鐘。以水稀釋所形成之混合物，並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得粗製物質，使其藉HPLC純化，產生標題化合物N-(3-(8-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)乙醯胺。ES/MS m/z 394 (MH^+)。

實例8：4-(8-溴基-6-(三氟甲基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式8製成：

圖式8



步驟1：2-胺基-3-溴基-5-(三氟甲基)苯甲醛 ***8-2***

使2,6-二溴基-4-(三氟甲基)苯胺 **8-1** (3.19克，10.0毫莫耳，1.00當量)溶於THF (50毫升)中，並冷卻至-78℃。逐滴添加正-丁基鋰在己烷中之2.5M溶液(8.40毫升，21.0毫莫耳，2.10

當量)，歷經15分鐘。將混合物在-78℃下攪拌1小時。添加DMF (1.03毫升，14.0毫莫耳，1.40當量)在THF (5毫升)中之溶液，並將混合物在-78℃下再攪拌1小時。使反應物來到-15℃，歷經30分鐘，然後，以鹽水使反應淬滅。以醋酸乙酯稀釋混合物，相繼以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得1.74克所要之產物，為淡黃色結晶性固體。ES/MS m/z 268, 270 (MH^+)。

步驟2：8-溴基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫喹唑啉-2,4-二醇 ***8-3***

將2-胺基-3-溴基-5-(三氟甲基)苯甲醛 **8-2** (1.74克，6.49毫莫耳，1.00當量)與尿素(5.85克，97.4毫莫耳，15.0當量)在190℃下攪拌3小時。使所形成之固體回復至環境溫度，在水(60毫升)中攪拌20分鐘，及過濾。將其重複總共三次洗滌。使固體在乾燥器中乾燥，獲得3.79克所要之產物，為灰白色固體。ES/MS m/z 311, 313 (MH^+)。

步驟3：8-溴基-2-氯基-6-(三氟甲基)喹唑啉 ***8-4***

將8-溴基-6-(三氟甲基)-1,4-二氫喹唑啉-2,4-二醇 **8-3** (3.79克，6.49毫莫耳，1.00當量)與氯化磷醯(20毫升)在110℃下一起攪拌1.5小時。在減壓下移除揮發性物質。添加冰水，並使用氫氧化鈉水溶液與碳酸氫鈉調整pH值至6-7。濾出沉澱物，以水沖洗，並在高真空下乾燥。以THF研製粗製物質。使母液濃縮，而產生332毫克所要之產物，為橘色結晶性固體。ES/MS m/z 313 (MH^+)。

步驟4：4-(8-溴基-6-(三氟甲基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

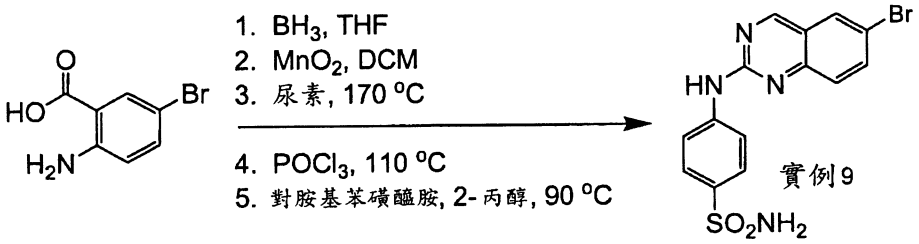
於8-溴基-2-氯基-6-(三氟甲基)喹唑啉 **8-4** 在2-丙醇中之

0.30M溶液內，添加對胺基苯磺醯胺(1.0當量)。將反應物在110℃下攪拌14小時。藉真空過濾收集其鹽酸鹽，然後在碳酸氫鈉水溶液中攪拌。藉真空過濾收集固體，並以水沖洗。使淡黃色固體在乾燥器中乾燥，而得343毫克所要之產物。ES/MS m/z 447, 449 (MH^+)。

實例9：4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式9製成：

圖式9



步驟1：2-胺基-5-溴基苄醇

於2-胺基-5-溴苯甲酸(1.0當量)在THF中之0.50M溶液內，在0℃下，逐滴添加硼烷-THF複合物在THF中之1.0M溶液(2.0當量)，歷經15分鐘。將混合物在環境溫度下攪拌2天。藉由相繼添加乙醇(6.0當量)與水使反應淬滅。以醋酸乙酯萃取混合物。將合併之萃液以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮，而得所要之產物。ES/MS m/z 202, 204 (MH^+)。

步驟2：2-胺基-5-溴基苯甲醛

將氧化錳(IV)(6.0當量)添加至2-胺基-5-溴基苄醇(1.0當量)在DCM中之0.20M溶液內，將混合物在環境溫度下攪拌16小時，然後經過矽藻土過濾。使濾液濃縮，而得所要之產物，為橘褐色結晶性固體。ES/MS m/z 200, 202 (MH^+)。

步驟3：6-溴基-2-羥基喹唑啉

將2-胺基-5-溴基苯甲醛(1.0當量)與尿素(8.0當量)在170℃下攪拌1小時。使所形成之固體回復至環境溫度，在水中攪拌20分鐘，及過濾。將其重複總共三次洗滌。使固體在乾燥器中乾燥，而得所要之產物，為灰白色固體。ES/MS m/z 225, 227 (MH^+)。

步驟4：6-溴基-2-氯基喹唑啉

將6-溴基-2-氫喹唑啉在氯化磷醯中之0.50M溶液於110℃下攪拌1.5小時。在減壓下移除揮發性物質。添加冰水，並使用氫氧化鈉水溶液與碳酸氫鈉調整pH值至6-7。濾出沉澱物，以水沖洗，並在高真空下乾燥，而產生所要之產物，為黃色固體。ES/MS m/z 245 (MH^+)。

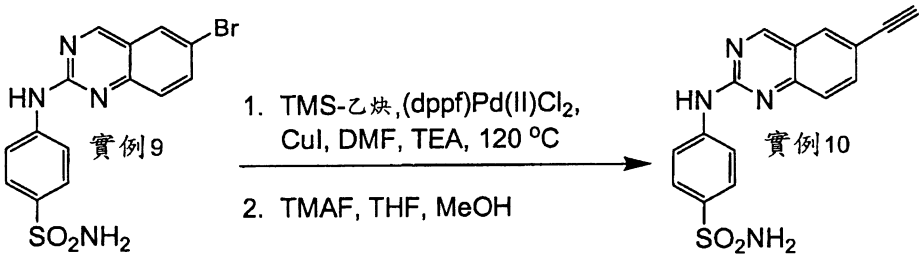
步驟5：4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

於6-溴基-2-氯基喹唑啉在2-丙醇中之0.50M溶液內，添加對胺基苯磺醯胺(1.0當量)。將反應物在90℃下攪拌14小時。藉真空過濾收集其鹽酸鹽，且使用之而無需進一步純化。或者，使粗製反應混合物濃縮，藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之化合物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 379, 381 (MH^+)。

實例10：4-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式10製成：

圖式10



步驟1：

於實例9之產物在1：1 DMF：TEA中之0.15M溶液內，添加三甲基矽烷基乙炔(TMS-乙炔) (4.0當量)；碘化銅(I) (0.10當量)及與DCM之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.050當量)。將反應物在120℃下微波10分鐘。以醋酸乙酯稀釋混合物，並經過矽膠墊片過濾。使濾液濃縮，且使用之而無需進一步純化。ES/MS m/z 397 (MH^+)。

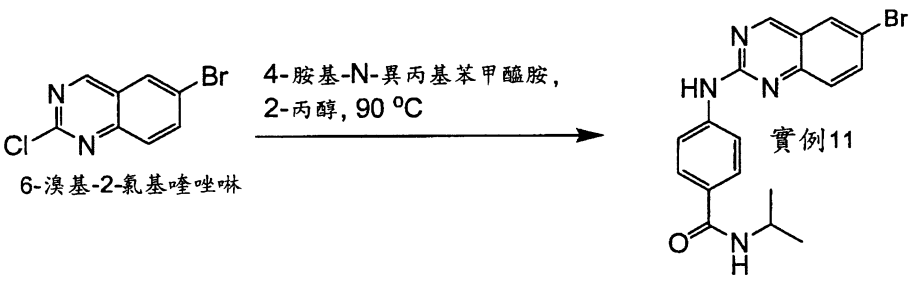
步驟2：4-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

於步驟1之產物在1：1 THF：MeOH中之0.10M溶液內，添加四甲基氟化銨(1.5當量)。將反應物在環境溫度下攪拌30分鐘。在減壓下移除揮發性物質，並使殘留物於醋酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之間作分液處理。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及濃縮。使粗製物質藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之化合物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 325 (MH^+)。

實例11：4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式11製成：

圖式11

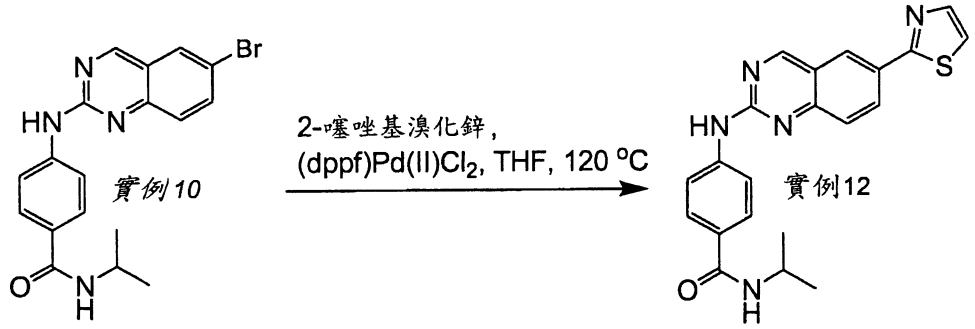


此程序係類似實例9步驟5，使用4-胺基-N-異丙基-苯甲醯胺取代對胺基苯磺醯胺。ES/MS m/z 385, 387 (MH^+)。

實例12：N-異丙基-4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式12製成：

圖式12

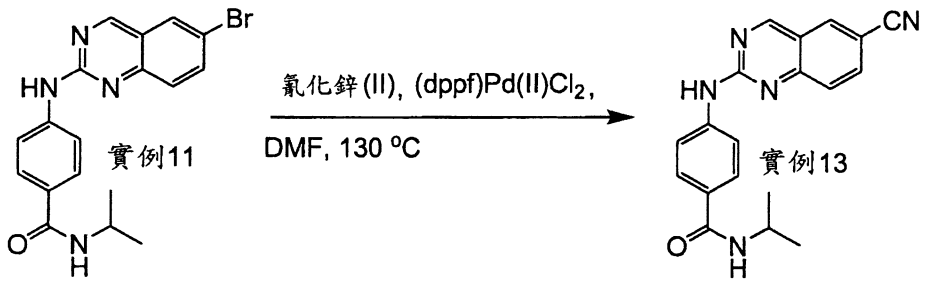


於實例10之產物中，添加與DCM之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]-二氯鈀(II)複合物(0.10當量)及2-噻唑基溴化鋅在THF中之0.5M溶液(3.0當量)。將反應物在120℃下微波10分鐘。然後，以醋酸乙酯稀釋混合物，並以含水EDTA pH~9緩衝劑洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，藉逆相HPLC純化，及凍乾，而得所要之化合物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 390 (MH^+)。

實例13：4-(6-氟基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式13製成：

圖式13

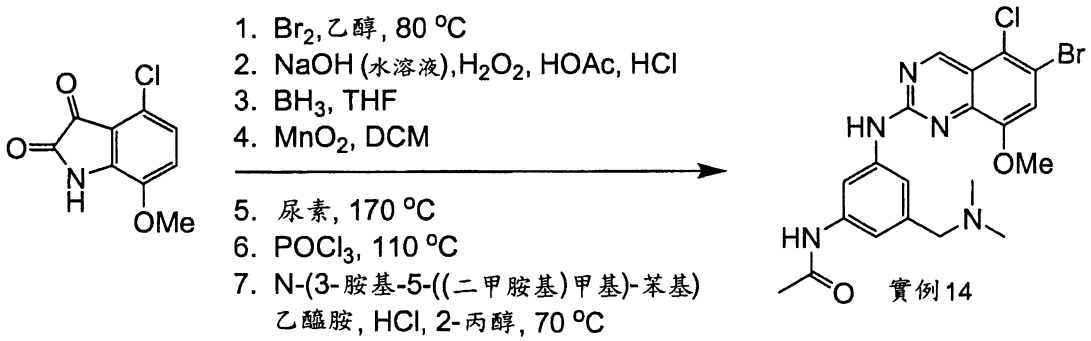


於實例11之產物在DMF中之0.10M溶液內，添加氰化鋅(II)(4.0當量)及與DCM之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.10當量)。將反應物在130℃下微波10分鐘。以醋酸乙酯稀釋混合物，並以含水EDTA pH~9緩衝劑洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之化合物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 332 (MH^+)。

實例14：N-(3-(6-溴基-5-氯基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲基-胺基)甲基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式14製成：

圖式14



步驟1：5-溴基-4-氯基-7-甲氧基吲唑醌

於4-氯基-7-甲氧基吲唑醌(1.0當量)在乙醇中之0.50M溶液內，在80℃下，添加溴之1.0M含乙醇溶液(2.0當量)，歷經45分鐘。將反應物在70℃下攪拌14小時，然後濃縮。使殘留

物再溶解，以製成10：1丙酮：水中之0.20M溶液，並攪拌45分鐘。使混合物濃縮，獲得所要之產物，為深紅色固體。ES/MS m/z 292 (MH^+)。

步驟2：2-胺基-5-溴基-6-氯基-3-甲氧基苯甲酸

使5-溴基-4-氯基-7-甲氧基吲哚醌(1.0當量)懸浮於1.0N氫氧化鈉水溶液(10當量)中。添加過氧化氫在水中之30%溶液(4.0當量)，並將反應物在環境溫度下攪拌20分鐘。使混合物冷卻至0℃。添加冰醋酸(10當量)與3.0N鹽酸水溶液(10當量)。藉真空過濾收集固體，並在真空乾燥器中乾燥，而得所要之產物。ES/MS m/z 282 (MH^+)。

步驟3：2-胺基-5-溴基-6-氯基-3-甲氧基苯甲醇

類似實例9步驟1，使用2-胺基-5-溴基-6-氯基-3-甲氧基苯甲酸取代2-胺基-5-溴苯甲酸。ES/MS m/z 268 (MH^+)。

步驟4：2-胺基-5-溴基-6-氯基-3-甲氧基苯甲醛

類似實例9步驟2，使用2-胺基-5-溴基-6-氯基-3-甲氧基苯甲醇取代2-胺基-5-溴基苄醇。ES/MS m/z 266 (MH^+)。

步驟5：6-溴基-5-氯基-2-羥基-8-甲氧基喹唑啉

類似實例9步驟3，使用2-胺基-5-溴基-6-氯基-3-甲氧基苯甲醛取代2-胺基-5-溴基苯甲醛。ES/MS m/z 291 (MH^+)。

步驟6：6-溴基-2,5-二氯-8-甲氧基喹唑啉

類似實例9步驟4，使用6-溴基-5-氯基-2-羥基-8-甲氧基喹唑啉取代6-溴基-2-羥基喹唑啉。ES/MS m/z 309 (MH^+)。

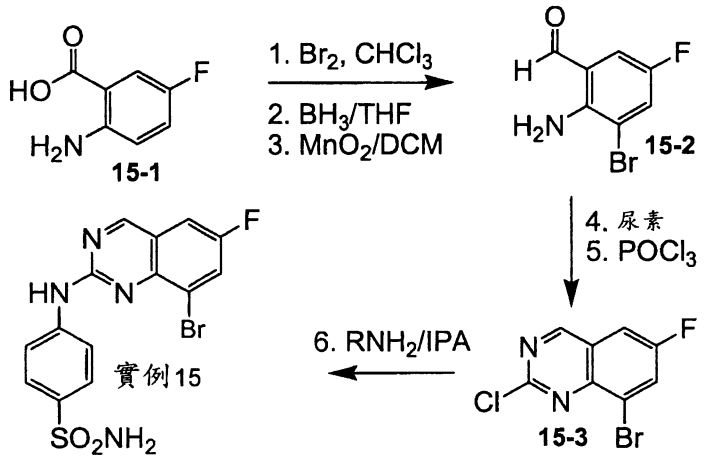
步驟7：N-(3-(6-溴基-5-氯基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)-甲基)苯基)乙醯胺

於6-溴基-2,5-二氯-8-甲氧基喹唑啉在2-丙醇中之0.25M溶液內，添加N-(3-胺基-5-((二甲胺基)甲基)苯基)乙醯胺(1.0當量)與二氧陸圜中之4.0M HCl (1.2當量)。將反應物在70℃下攪拌14小時。然後濃縮混合物，並使用所形成之殘留物，無需進一步純化。或者，使粗製物質藉逆相HPLC純化，並凍乾，而產生所要之產物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 480 (MH^+)。

實例15：4-(8-溴基-6-氟基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式15製成：

圖式15



步驟1：

於氯仿(90毫升)中之2-胺基-5-氟苯甲酸**15-1** (5克，32.2毫莫耳)內，經由添液漏斗逐滴添加溴(1.82毫升，35.4毫莫耳)在氯仿(10毫升)中溶液。將混合物在室溫下攪拌16小時。且LC/MS顯示起始物質之約50%轉化率。將另外之溴(1.8毫升)添加至反應物中，並再持續攪拌24小時。藉過濾收集所形成之白色沉澱物，以DCM充分洗滌，並風乾，獲得2-胺基-3-溴基-5-氟苯甲酸，為其HBr鹽。ES/MS m/z 234/236 (MH^+)。

步驟2：(2-胺基-3-溴基-5-氟苯基)甲醇

在冰浴中，於2-胺基-3-溴基-5-氟苯甲酸在THF中之0.5M懸浮液內，慢慢添加硼烷(1.0M/THF，3當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌24小時。使混合物再冷卻至0℃，並以MeOH使反應淬滅，且濃縮，以移除溶劑。將殘留物帶至醋酸乙酯中，並以水、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌有機相，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，獲得黃色固體，90%產率。ES/MS m/z 220/222 (MH^+)。

步驟3：2-胺基-3-溴基-5-氟基苯甲醛 ***15-2***

將氧化錳(IV)(5當量)添加至(2-胺基-3-溴基-5-氟苯基)甲醇在DCM中之0.2M溶液內。將所形成之懸浮液在環境溫度及氬氣下攪拌12小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，並以DCM洗滌濾餅。使合併之濾液濃縮，而得褐色固體。ES/MS m/z 218/220 (MH^+)。

步驟4：8-溴基-6-氟基喹唑啉-2-醇

將固體8-溴基-6-氟基喹唑啉-2-醇(1當量)與尿素(14當量)在圓底燒瓶中一起充分混合。將混合物在油浴中加熱至180℃，歷經2.5小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並將水添加至燒瓶中。過濾獲得黃色固體，將其以醚沖洗，及風乾。產率：62%。ES/MS m/z 243/245 (MH^+)。

步驟5：8-溴基-2-氯基-6-氟基喹唑啉 ***15-3***

將8-溴基-6-氟基喹唑啉-2-醇在氯化磷醯中之0.5M懸浮液於油浴中加熱至110℃。在20分鐘內，使此懸浮液轉變成褐色溶液。1小時後，LCMS數據顯示反應已完成。藉由濃縮

移除氯化磷醯。將殘留物與冰水混合，並藉由添加碳酸氫鈉調整pH至7。以醋酸乙酯萃取反應混合物。將合併之有機相以水、鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，獲得所要之產物，89%產率。ES/MS m/z 261/263 (MH^+)。

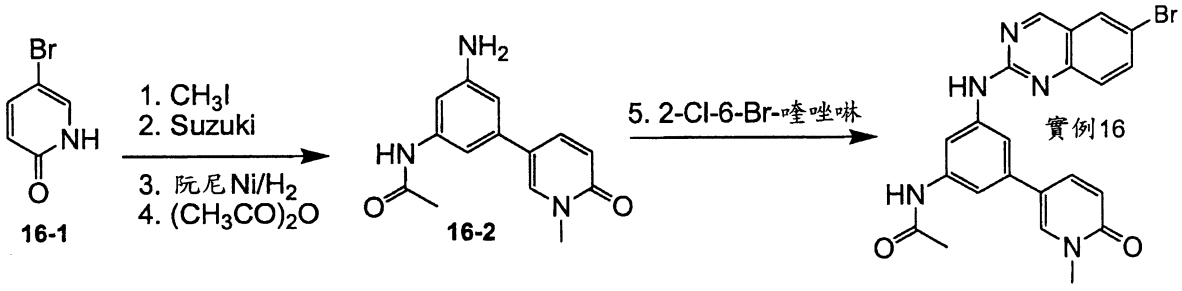
步驟6：4-(8-溴基-6-氟基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

於8-溴基-2-氯基-6-氟基喹唑啉**15-3**在異丙醇中之0.4M懸浮液內，添加4-胺基苯磺醯胺(1當量)。將反應混合物在油浴中加熱至120℃，歷經2天。LCMS顯示在此條件下反應已完成。將醋酸乙酯添加至反應燒瓶中，並將此懸浮液在環境溫度下攪拌30分鐘，且過濾。以己烷沖洗濾餅，及在真空中乾燥，獲得產物，81%產率。ES/MS m/z 397/399 (MH^+)。

實例16：N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式16製成：

圖式16



步驟1：5-溴基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

在冰浴中，於5-溴基-2(1H)-吡啶酮在THF中之0.3M懸浮液內，添加氫化鈉(2.0當量)。在0℃下攪拌5分鐘後，添加碘甲烷(4.0當量)。將反應混合物在環境溫度下攪拌15小時。於減壓下移除溶劑。以醋酸乙酯稀釋殘留物，並以水、鹽

水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。將粗製化合物以己烷研製，並濾出，收集所要之產物，72%產率。ES/MS m/z 188/190 (MH^+)。

步驟2：2-(3,5-二硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜

於1-碘基-3,5-二硝基苯在二氧陸圜中之0.2M溶液內，添加雙(品吶可酸酯)二硼(1.5當量)、$Pd(dppf)_2Cl_2CH_2Cl_2$(0.2當量)及經火焰乾燥之碳酸鉀(2.0當量)。將混合物以氬滌氣10分鐘，並在油浴中加熱至120℃，歷經12小時。使反應混合物經過矽藻土過濾，並以二氧陸圜沖洗濾餅。使合併之濾液濃縮，以提供殘留物。將粗製殘留物藉由Biotage，使用己烷中之20%醋酸乙酯純化，獲得所要之產物。結構係藉^1H NMR光譜確認。

步驟3：5-(3,5-二硝基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮

將5-溴基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.0當量)、2-(3,5-二硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜(3.0當量)、$Pd(dppf)_2Cl_2CH_2Cl_2$(0.1當量)、2.0M碳酸鉀(1當量)在DME中之0.2M混合物於120℃下微波15分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並以水、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將殘留物藉由Biotage，使用二氯甲烷(DCM)中之5% MeOH純化。產物為褐色固體，38%產率。ES/MS m/z 276 (MH^+)。

步驟4：N-(3-胺基-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙醯胺

於冰浴中，將醋酸酐(1.0當量)添加至5-(3,5-二胺基苯基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.0當量)、TEA(1.2當量)在THF中之0.06M

溶液內。反應係藉LCMS監測，且在1小時內已完成。於減壓下移除溶劑，並使殘留物藉RP HPLC純化。凍乾獲得產物，為TFA鹽。ES/MS m/z 258 (MH^+)。

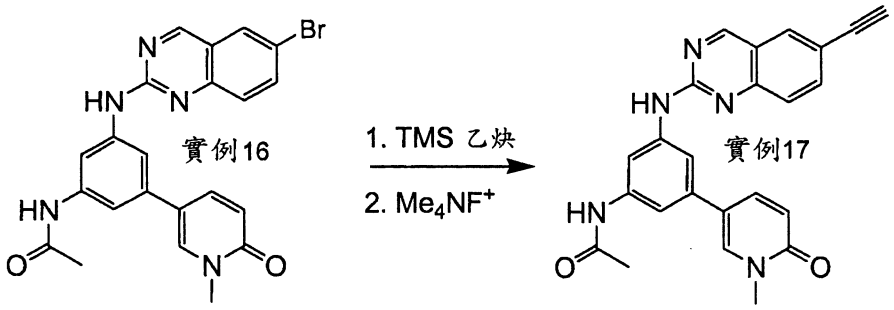
步驟5：N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)-苯基)乙醯胺

將6-溴基-2-氯基喹唑啉(1.0當量)、N-(3-胺基-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙醯胺(1.0當量)在異丙醇中之0.08M懸浮液於油浴中加熱至120℃，歷經15小時。LCMS顯示在此條件下轉化已完成。在減壓下移除溶劑，並使殘留物藉RP HPLC純化，獲得所要之產物，為TFA鹽。ES/MS m/z 464/466 (MH^+)。

實例17：N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫-吡啶-3-基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式17製成：

圖式17



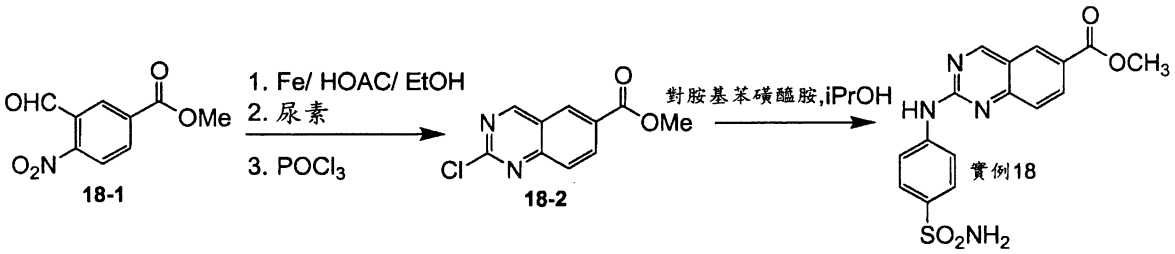
於N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙醯胺(得自實例16) (0.08毫莫耳)、TEA (0.4毫升)、Pd(dppf)2Cl_2 CH_2Cl_2 (0.1當量)、碘化銅(I) (0.1當量)在DMF中之0.04M混合物內，添加三甲基矽烷基乙炔(10當量)。將此懸浮液在120℃下微波20分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應混

合物，並以水、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。將油狀殘留物以四甲基氟化銨(1.0當量)在THF/MeOH (1：1，0.02M)中，於環境溫度下處理1小時。於減壓下移除溶劑，並以醋酸乙酯稀釋殘留物。將有機相以水、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉RP HPLC純化。凍乾獲得所要之產物。ES/MS m/z 410 (MH^+)。

實例18：2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸甲酯

主題化合物係根據下文一般圖式18製成：

圖式18



步驟1：3-甲醯基-4-胺基苯甲酸甲酯 ***18-1***

於乙醇與醋酸之1：1混合物中，添加3-甲醯基-4-硝基苯甲酸甲酯(1當量)，並分次添加Fe粉(3當量)。還原作用係在1小時內完成。過濾反應混合物，然後濃縮，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以飽和碳酸氫鈉洗滌有機層，且乾燥，及濃縮，獲得3-甲醯基-4-胺基苯甲酸甲酯，85%產率。ES/MS m/z 180 (MH^+)。

步驟2：2-羥基喹唑啉-6-羧酸甲酯

於3-甲醯基-4-胺基苯甲酸甲酯**18-1**(1當量)中，添加尿素(5當量)，並將混合物加熱至145℃，歷經16小時。於粗製物中添加水，並過濾已沉澱之固體，獲得2-羥基喹唑啉-6-羧酸

甲酯，定量產率。ES/MS m/z 205 (MH^+)。

步驟3：2-氯基喹唑啉-6-羧酸甲酯 ***18-2***

於2-羥基喹唑啉-7-羧酸酯中，添加$POCL_3$，且當反應進行至完成時，將混合物加熱至100℃，歷經20分鐘。於反應混合物中添加冰與水，並過濾已沉澱之固體，及在高真空下乾燥過夜，獲得2-氯基喹唑啉-7-羧酸甲酯，60%產率。ES/MS m/z 223 (MH^+)。

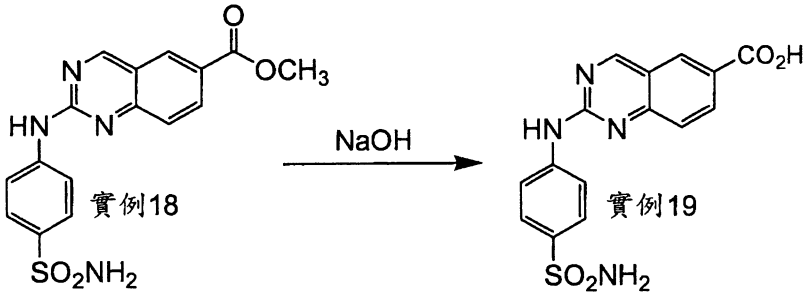
步驟4：2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸甲酯

於2-氯基喹唑啉-6-羧酸甲酯(1當量)中，添加對胺基苯磺醯胺(1當量)與異丙醇，並將混合物加熱至90℃，歷經2小時。反應進行至完成。使反應混合物冷卻至室溫，並過濾，獲得2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-7-羧酸甲酯，定量產率。ES/MS m/z 359 (MH^+)。

實例19：甲基2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸

主題化合物係根據下文一般圖式19製成：

圖式19



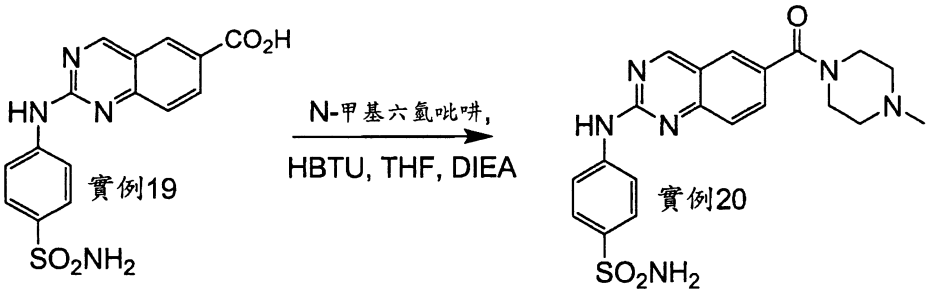
於2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-7-羧酸甲酯(實例18之化合物)中，添加2N氫氧化鈉(4當量)與MeOH，並將所形成之混合物加熱至80℃，歷經10分鐘。皂化作用進行至完成。使反應混合物濃縮，並添加1N HCl，以使甲基2-(4-胺磺醯基

苯基胺基)-喹唑啉-7-羧酸沉澱，為HCl鹽，定量產率。ES/MS m/z 344 (MH^+)。

實例20：4-(6-(4-甲基六氫吡呾-1-羰基)喹唑啉-2-基胺基-苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式20製成：

圖式20

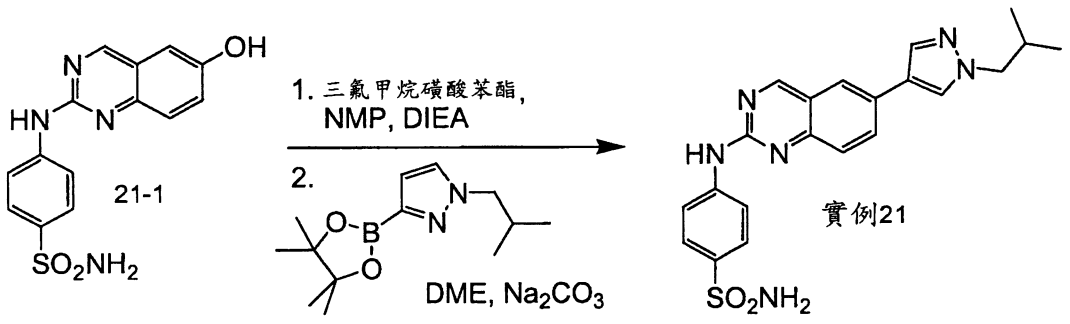


於2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸(得自實例19) (1當量)中，添加N-甲基六氫吡呾、THF與二異丙基乙胺(DIEA) (4當量)及HBTU (2當量)，並將混合物在室溫下攪拌過夜。偶合進行至完成，並使混合物濃縮，且於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層濃縮，並在預備HPLC上純化，獲得4-(6-(4-甲基六氫吡呾-1-羰基)喹唑啉-2-基胺基-苯磺醯胺，50%產率。ES/MS m/z 427 (MH^+)。

實例21：4-(6-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式21製成：

圖式21



步驟1：三氟甲烷磺酸2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗪唑啉-6-基酯

於4-(6-羥基嗪唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺**21-1** (1當量)在NMP中之溶液內，添加三氟甲烷磺酸苯酯(1.2當量)與DIEA (2.5當量)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層，並乾燥，及濃縮。於粗製物中，添加DCM與數滴MeOH。將因此所形成之白色固體過濾，獲得三氟甲烷磺酸2-(4-胺磺醯基苯基-胺基)嗪唑啉-6-基酯，80%產率。ES/MS m/z 447 (MH^+)。

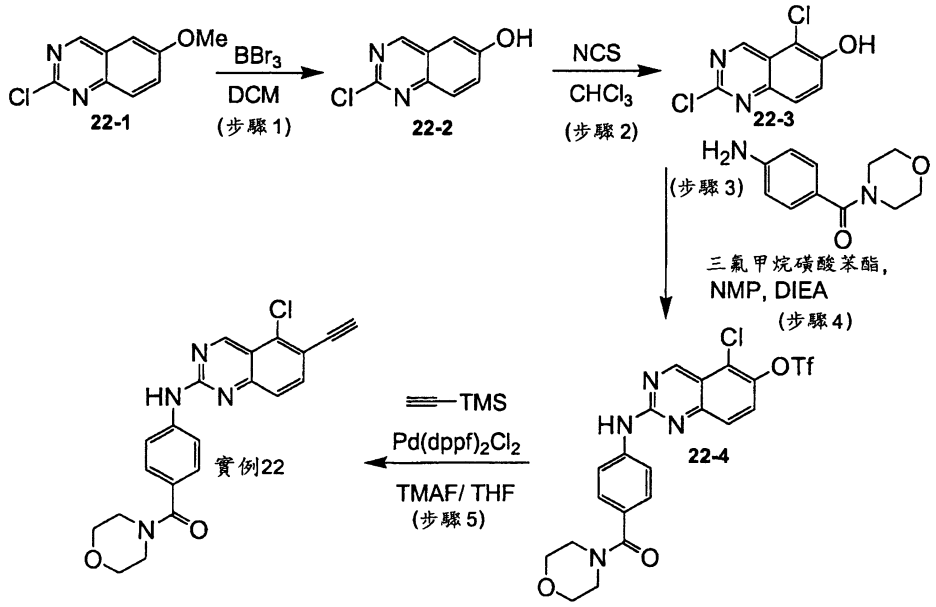
步驟2：4-(6-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)嗪唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

於三氟甲烷磺酸2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗪唑啉-7-基酯(1當量)在DME中之溶液內，添加2M碳酸鈉溶液與1-異丁基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(3當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.05當量)，並將混合物在120℃下微波10分鐘。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。濃縮有機層，而產生4-(6-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)嗪唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺。ES/MS m/z 423 (MH^+)。

實例22：(4-(5-氯基-6-乙炔基嗪唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮

主題化合物係根據下文一般圖式22製成：

圖式22



步驟1：2-氯基喹唑啉-6-醇 ***22-2***

於DCM中之2-氯基-6-甲氧基喹唑啉**22-1**內，添加三溴化硼(2當量)，並將混合物在40℃下加熱16小時。藉LC/MS，甲基醚之去除保護進行至完成。使混合物濃縮，並將固體過濾，且以冰/水洗滌，及使固體在高真空下乾燥，獲得2-氯基喹唑啉-6-醇。ES/MS m/z 181 (MH^+)。

步驟2：2,5-二氯喹唑啉-6-醇 ***22-3***

於氯仿中之2-氯基喹唑啉-6-醇**22-2**(1當量)內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(1當量)，並將混合物加熱至40℃，歷經16小時。反應進行至完成，獲得2,5-二氯喹唑啉-6-醇，其係藉LC/MS發現，且結構係藉^{1}H NMR確認。使混合物濃縮，及於矽膠上純化，獲得產物。ES/MS m/z 215 (MH^+)。

步驟3：2-氯基5-溴基喹唑啉-6-醇

於氯仿中之2-氯基喹唑啉-6-醇**22-2**(1當量)內，添加N-溴基琥珀醯亞胺(1當量)，並將混合物在環境溫度下攪拌1小

時。反應進行至完成，獲得2-氯基5-溴基喹唑啉-6-醇，其係藉LC/MS發現，且結構係藉^{1}H NMR確認。使混合物濃縮，並通過矽膠填充柱，獲得產物，定量產率。ES/MS m/z 260 (MH^+)。

步驟4：(4-(5-氯基-6-羥基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮

於異丙醇中之2,5-二氯喹唑啉-6-醇**22-3**(1當量)內，添加(4-胺基-苯基)(嗎福啉基)甲酮(1當量)，並將反應混合物加熱至90℃，歷經1小時。藉LC/MS，反應進行至完成。然後濃縮混合物，且使用之而無需進一步純化。ES/MS m/z 386 (MH^+)。

*步驟5：三氟甲烷磺酸5-氯基-2-(4-(嗎福啉-4-羰基)苯基胺基)喹唑啉-6-基酯**22-4***

於(4-(5-氯基-6-羥基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮(1當量)在NMP中之溶液內，添加三氟甲烷磺酸苯酯(1.2當量)與DIEA(2.5當量)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層，且乾燥，及濃縮。於粗製物中，添加二氯甲烷與數滴MeOH。將因此所形成之白色固體過濾，獲得三氟甲烷-磺酸5-氯基-2-(4-(嗎福啉-4-羰基)苯基胺基)喹唑啉-6-基酯，80%產率。ES/MS m/z 517 (MH^+)。

步驟6：(4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮

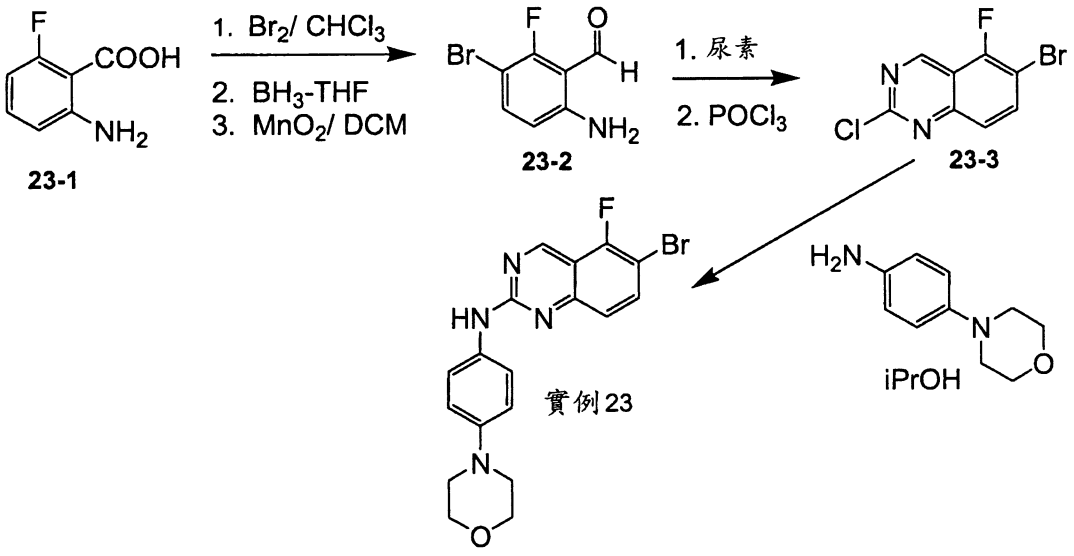
於4：1 DMF與TEA中之三氟-甲烷磺酸5-氯基-2-(4-(嗎福啉-4-羰基)苯基胺基)喹唑啉-6-基酯**22-4**(1當量)內，添加TMS乙炔(4當量)與碘化銅(0.2當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.2當量)，

並將混合物在120℃下微波10分鐘。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。濃縮有機層，而產生(4-(5-氯基-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮。ES/MS m/z 465 (MH^+)。於粗製物中，添加THF與四甲基氟化銨(1當量)，並將混合物在環境溫度下攪拌1小時。然後，使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理，及濃縮有機層，並在預備HPLC上純化，獲得(4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮。ES/MS m/z 393 (MH^+)。

實例23：6-溴基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式23製成：

圖式23



步驟1：6-胺基-3-溴基-2-氟苯甲酸

於氯仿中之2-胺基-6-氟苯甲酸**23-1**(1當量)內，在0℃下，逐滴添加溴(1.2當量)，並將混合物在環境溫度下攪拌16小時。6-胺基-3-溴基-2-氟苯甲酸(47%)之形成係藉LC/MS發現，伴隨著2-胺基-3-溴基-6-氟苯甲酸(22%)與20% 2-胺基-3,5-二溴基-6-氟苯甲酸及9%起始物質殘留。異構物之結構係藉^1H

NMR確認。使反應混合物濃縮，並過濾，且以氯仿洗滌固體，獲得灰白色固體。將粗製混合物帶至下一步驟無需純化。ES/MS m/z 235 (MH^+)。

步驟2：(6-胺基-3-溴基-2-氟苯基)甲醇

在火焰乾燥之燒瓶中，於THF中之得自步驟1之粗製混合物內，在0℃下，逐滴添加硼烷-THF複合物(4當量)。使混合物升溫至環境溫度，並攪拌16小時。(6-胺基-3-溴基-2-氟苯基)甲醇之形成係藉LC/MS發現。使反應混合物濃縮，並使粗製物於水與醋酸乙酯之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，及脫水乾燥(Na_2SO_4)。使粗製黃色油於矽膠上純化，且(6-胺基-3-溴基-2-氟苯基)甲醇之形成係藉^1H NMR確認。ES/MS m/z 218 (MH^+)。

步驟3：6-胺基-3-溴基-2-氟基苯甲醛 ***23-2***

於二氯甲烷中之(6-胺基-3-溴基-2-氟苯基)甲醇(1當量)內，添加二氧化錳(8當量)，並將混合物在環境溫度下攪拌16小時。6-胺基-3-溴基-2-氟基苯甲醛之形成係藉LC/MS確認。然後過濾混合物，並使濾液濃縮，而得6-胺基-3-溴基-2-氟基苯甲醛。ES/MS m/z 218 (MH^+)。

步驟4：6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-醇

於甲基6-胺基-3-溴基-2-氟基苯甲醛 **23-2** (1當量)中，添加尿素(8當量)，並將混合物加熱至180℃，歷經1小時。於粗製物中，添加水，且過濾已沉澱之固體，及在真空下乾燥，而得6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-醇。ES/MS m/z 242 (MH^+)。

步驟5：6-溴基-2-氯基-5-氟基喹唑啉 ***23-3***

於6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-醇中，添加$POCl_3$，且當反應進行至完成時，將混合物加熱至100℃，歷經2小時。於反應混合物中添加冰與水，且過濾已沉澱之固體，及在高真空下乾燥過夜，獲得6-溴基-2-氯基-5-氟基喹唑啉。ES/MS m/z 260 (MH^+)。

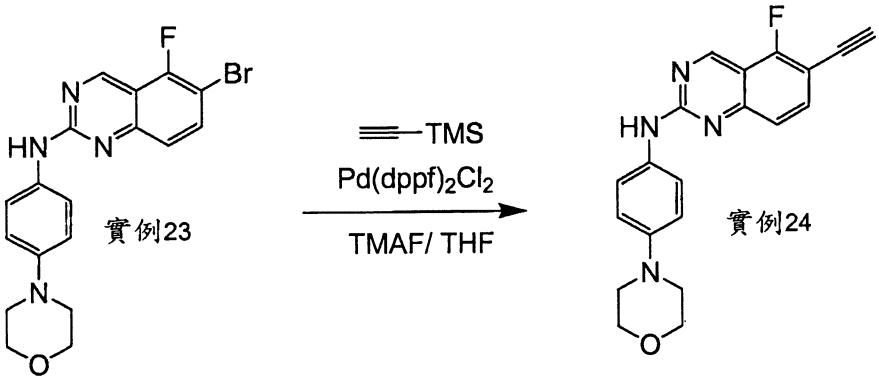
步驟6：6-溴基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺

於6-溴基-2-氯基-5-氟基喹唑啉**23-3** (1當量)在異丙醇中之溶液內，添加4-嗎福啉基苯胺(1當量)，並將混合物在密封管中加熱至90℃，歷經1小時。藉LC/MS，此SNAR係進行至完成，並在預備HPLC上純化，產生6-溴基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺，定量產率。ES/MS m/z 403 (MH^+)。

實例24：6-乙炔基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式24製成：

圖式24



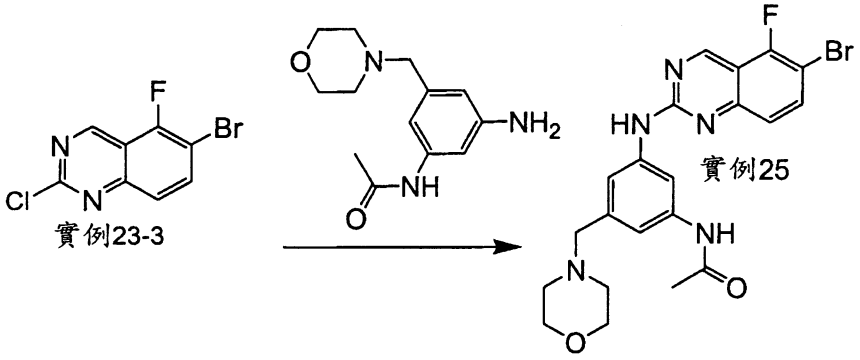
於4：1 DMF與TEA中之6-溴基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺(實例20之化合物)(1當量)內，添加TMS乙炔(4當量)與碘化銅(0.2當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.2當量)，並將混合物在120℃下微波10分鐘。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。濃縮有機層，而產生6-乙炔基-5-

氟-N-(4-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺 ES/MS m/z 420 (MH^+)。於粗製物中，添加THF與四甲基氟化銨(1當量)，並將混合物在環境溫度下攪拌1小時。然後，使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理，且濃縮有機層，及使所形成之殘留物在預備HPLC上純化，獲得(4-(5-氟基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮。ES/MS m/z 349 (MH^+)。

實例25：N-(3-(6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式25製成：

圖式25

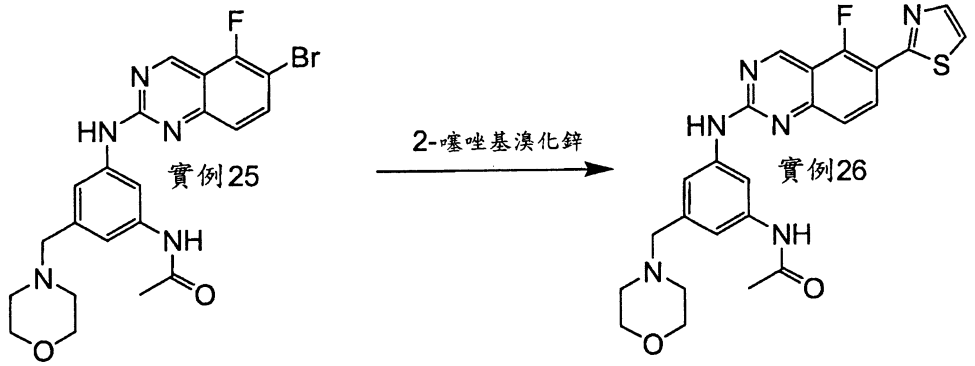


化合物N-(3-(6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)乙醯胺係經由類似實例23之程序製成。

實例26：N-(3-(5-氟基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基-甲基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式26製成：

圖式26

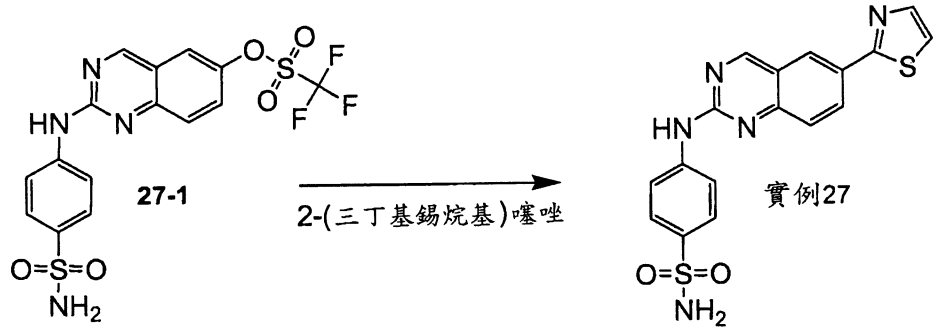


於N-(3-(6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺(得自實例25) (1當量)中，添加THF中之2-噻唑基溴化鋅溶液，並將混合物在120℃下微波10分鐘。N-(3-(5-氟基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺之形成係藉LC/MS確認。然後使其濃縮，並在預備HPLC上純化，獲得產物。ES/MS m/z 479 (MH^+)。

實例27：4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式27製成：

圖式27



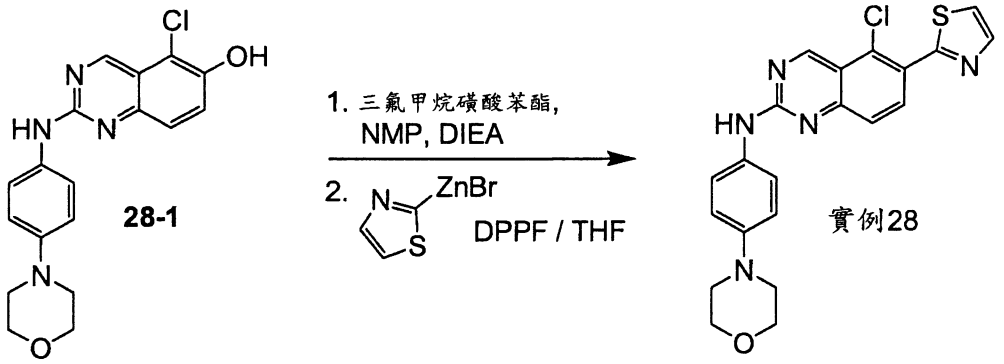
於DMF中之三氟甲烷磺酸2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-基酯(藉由按照實例18步驟1製成) (1當量)內，添加2-(三丁基錫烷基)噻唑(3當量)與TEA (6當量)。將混合物在120℃下微波10分鐘。LC/MS顯示4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺之形成。在處理後，接著使粗製混合物在預備

HPLC 上純化，獲得 4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺。ES/MS m/z 384 (MH^+)。

實例 28：5-氯-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式 28 製成：

圖式 28



步驟 1：三氟甲烷磺酸 5-氯基-2-(4-(嗎福啉基苯基胺基)喹唑啉-6-基酯

關於合成，參閱實例 22。ES/MS m/z 489.1 (MH^+)。

步驟 2：5-氯-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺

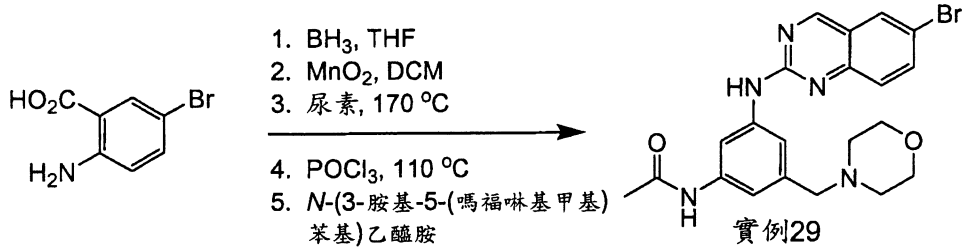
將三氟-甲烷磺酸 5-氯基-2-(4-(嗎福啉基苯基胺基)喹唑啉-6-基酯(1 當量)、2-噻唑基溴化鋅(5 當量，在 THF 中之 0.5M 溶液)及 $Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.2 當量)在 THF 中之混合物於 120℃下微波 20 分鐘。LC-MS 顯示兩種產物以 1：1 比例形成。使反應混合物濃縮，並藉半預備 HPLC 純化，提供 5-氯-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺，25% 產率。ES/MS m/z 424.1 (MH^+)。

反應之第二種產物係經確認為：N-(4-嗎福啉基苯基)-5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺。ES/MS m/z 473.0 (MH^+)。

實例29：*N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺*

主題化合物係根據下文一般圖式29製成：

圖式29

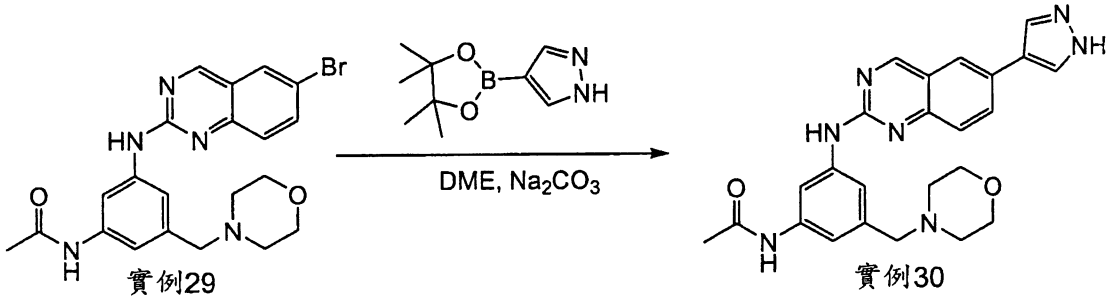


化合物N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺係經由類似實例9中所使用之合成而製成。ES/MS m/z 456.0 (MH^+)。

實例30：N-(3-(6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式30製成：

圖式30



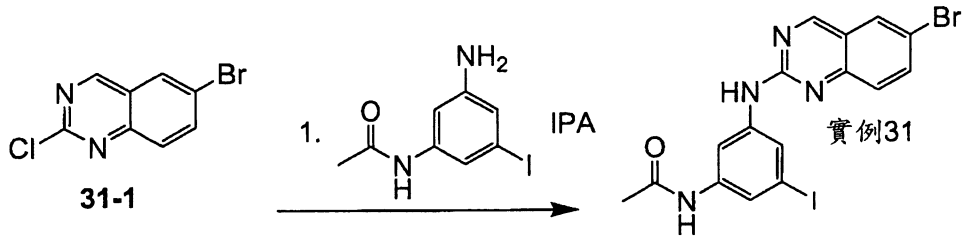
於N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺(得自實例29)(1當量)在DME中之溶液內，添加2M碳酸鈉溶液與4-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(3當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.05當量)，並將混合物在120℃下微波10分鐘。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，脫水乾燥，濃縮，及藉半

預備HPLC純化，以提供N-(3-(6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺；25%產率。ES/MS m/z 444.3 (MH^+)。N-(3-(嗎福啉基甲基)-5-(喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺係被單離成副產物。ES/MS m/z 378.2 (MH^+)。

實例31：N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-碘苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式31製成：

圖式31



將6-溴基-2-氯基喹唑啉**31-1**（1當量）與N-(3-胺基-5-碘苯基)乙醯胺(1當量)在2-丙醇中之混合物於110℃下加熱過夜。使產物在反應混合物中沉澱。過濾沉澱物，洗滌，及在真空下乾燥，提供純產物，為黃色固體，99%產率。ES/MS m/z 482.9 (MH^+)。

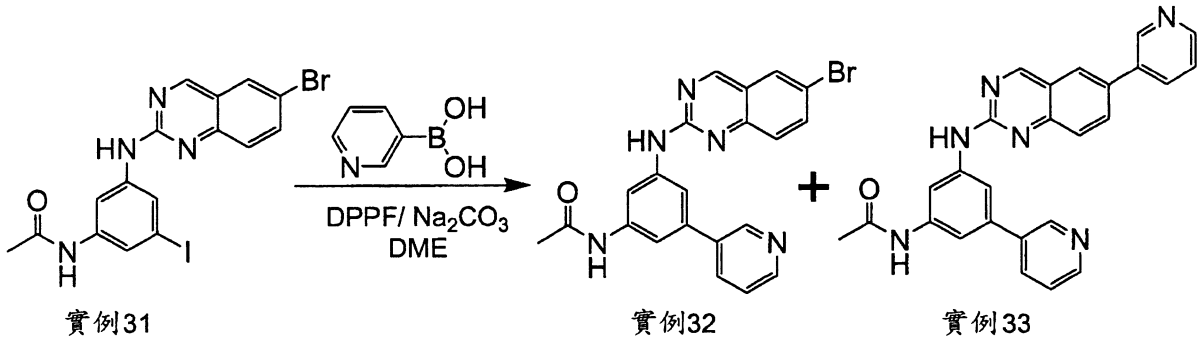
實例32：N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基)乙醯胺；

與

實例33：N-(3-(吡啶-3-基)-5-(6-(吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式32/33製成：

圖式 32/33



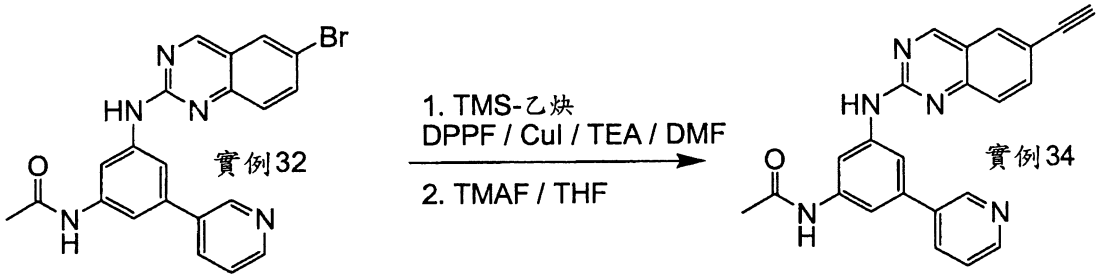
於DME中之實例26化合物(1當量)內，添加2M碳酸鈉溶液、3-吡啶基二羥基硼烷(2當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.05當量)，並將混合物在120℃下微波10分鐘。LC-MS顯示兩種產物之形成。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，脫水乾燥，濃縮，及藉半預備HPLC純化，以提供N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基)乙醯胺，60%產率。ES/MS m/z 434.1 (MH^+)。

此反應之第二種產物(實例33)係經確認為：N-(3-(吡啶-3-基)-5-(6-(吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺。ES/MS m/z 433.2 (MH^+)。

實例34：N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式34製成：

圖式 34



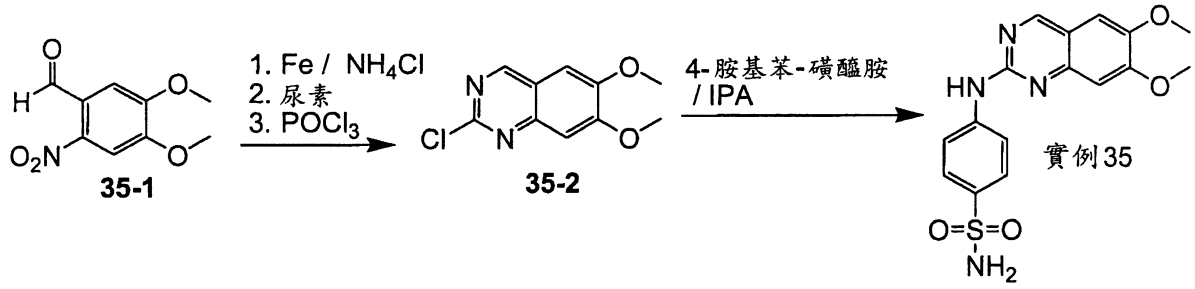
於4：1 DMF與TEA中之N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡

啶-3-基)苯基)乙醯胺(1當量)內，添加TMS乙炔(4當量)與碘化銅(0.2當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.2當量)，並將混合物在120℃下微波10分鐘。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。濃縮有機層，而產生N-(3-(吡啶-3-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺。ES/MS m/z 452.1 (MH^+)。於粗製物中，添加THF與四甲基氟化銨(1當量)，並將混合物在環境溫度下攪拌1小時。然後，使其在醋酸乙酯與水之間作分液處理，且濃縮有機層，及藉半預備HPLC純化，以提供N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基)乙醯胺。ES/MS m/z 380.1 (MH^+)。

實例35：4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式35製成：

圖式35



步驟1：2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲醛

於4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲醛(1當量)在乙醇與水(2：1)中之溶液內，添加氯化銨(10當量)。將溶液在90℃下加熱，接著分次添加鐵粉(4當量)。將反應混合物在90℃下加熱30分鐘。冷卻，以DCM稀釋，並經過矽藻土過濾。將有機層自水溶液層分離，以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，濃縮，及在真空下乾燥，以提供產物，93%產率。ES/MS m/z

182.1 (MH^+)。

步驟2：6,7-二甲氧基喹唑啉-2-醇

將2-胺基-4,5-二甲氧基苯甲醛(1當量)(得自步驟1)與尿素(15當量)之混合物加熱至175℃，並激烈攪拌2小時。使反應物冷卻至室溫，並添加水。形成固體沉澱物，並藉過濾收集，及風乾，獲得6,7-二甲氧基喹唑啉-2-醇，為褐色固體，40%產率。ES/MS m/z 207.0 (MH^+)。

步驟3：2-氯基-6,7-二甲氧基喹唑啉 ***35-2***

將粗製6,7-二甲氧基喹唑啉-2-醇在不含溶劑之氯化磷醯($POCl_3$)中，於110℃下加熱2小時。使所形成之混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮至幾乎乾涸。添加冰水，並使用碳酸氫鈉調整pH值至~6。以DCM萃取，接著以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，產生2-氯基-6,7-二甲氧基喹唑啉，為褐色固體。ES/MS m/z 225.0 (MH^+)。

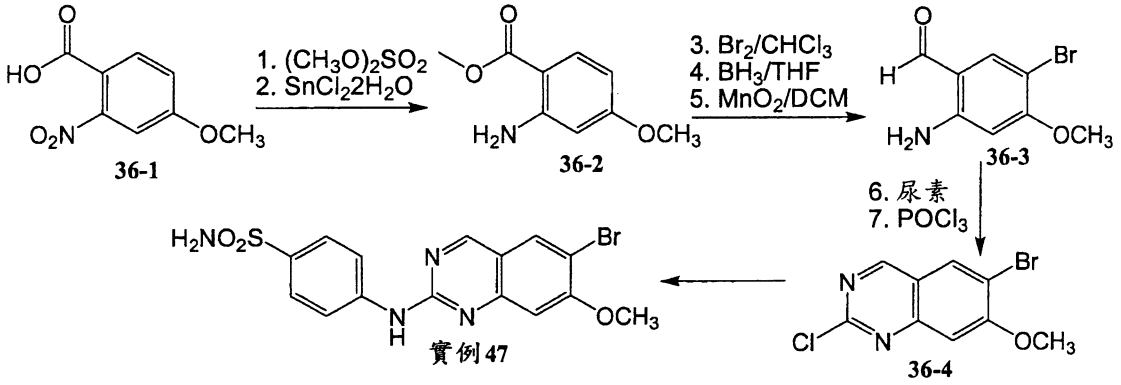
步驟4：4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

將2-氯基-6,7-二甲氧基喹唑啉(1當量)與4-胺基苯碸基-醯胺(1當量)在異丙醇中之混合物於90℃下加熱16小時。在反應混合物中產物係沉澱，並藉過濾分離，洗滌，及乾燥，以提供純產物，為黃色固體，87%產率。ES/MS m/z 361.0 (MH^+)。

實例47：4-(6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式36製成：

圖式36



步驟1：4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯

於4-甲氧基-2-硝基苯甲酸**36-1**在THF中之冰冷0.4M溶液內，添加TEA (6.0當量)，接著添加硫酸二甲酯(4.0當量)。將所形成之混合物在0℃下攪拌1小時，然後於環境溫度下過夜。LCMS顯示約90%轉化成產物。於減壓下移除溶劑。以醋酸乙酯稀釋所形成之殘留物，接著相繼以飽和碳酸氫鈉與鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥。濃縮已脫水乾燥之溶液，提供所要之產物，為灰白色固體，94%產率。產物之結構係藉質子NMR光譜確認。

步驟2：2-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯36-2

在冰浴中，於4-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯在DMF中之0.4M溶液內，添加氯化錫(II)二水合物(7.0當量)。將混合物在環境溫度下攪拌過夜，然後以醋酸乙酯(對各mM之硝基化合物，40毫升醋酸乙酯)稀釋。添加TEA (14當量)，並將所形成之白色懸浮液攪拌1小時，接著過濾。以醋酸乙酯沖洗濾餅。將合併之有機相以水，然後以鹽水洗滌，接著以硫酸鈉脫水乾燥。濃縮已乾燥之有機相，提供所要之產物，95%產率。ES/MS m/z 182 (MH^+)。

步驟3：2-胺基-5-溴基-4-甲氧基苯甲酸甲酯

於2-胺基-4-甲氧基苯甲酸甲酯**36-2**在氯仿中之0.06M溶液內，經由添液漏斗添加溴(1.0當量，在氯仿中作成0.05M溶液)。將所形成之混合物在室溫下攪拌3小時。LCMS數據顯示溴化反應已進行至約72%轉化。藉過濾收集所形成之白色沉澱物，以DCM充分洗滌，然後風乾，以提供2-胺基-5-溴基-4-甲氧基苯甲酸甲酯，為其HBr鹽。產率：70%。ES/MS m/z 260/262 (MH^+)。

步驟4：(2-胺基-5-溴基-4-甲氧苯基)甲醇

在冰浴中，於2-胺基-5-溴基-4-甲氧基苯甲酸甲酯在THF中之0.25M懸浮液內，慢慢添加硼烷(4.5當量，作成1.0M THF溶液)。將反應混合物在環境溫度下攪拌48小時。然後，使混合物再冷卻至0℃，以MeOH使反應淬滅，及濃縮，以移除溶劑。使所形成之殘留物溶於醋酸乙酯中，並將所形成之有機相以水，接著以鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，提供(2-胺基-5-溴基-4-甲氧苯基)-甲醇，為褐色油。ES/MS m/z 214/216 (MH^+)。

步驟5：2-胺基-5-溴基-4-甲氧基苯甲醛36-3

將氧化錳(IV)(8當量)添加至(2-胺基-5-溴基-4-甲氧苯基)甲醇在DCM中之0.22M溶液內。將所形成之懸浮液在環境溫度及氬氣下攪拌12小時。然後經過矽藻土過濾反應混合物，並以DCM洗滌所形成之濾餅。使合併之濾液濃縮，提供產物，為褐色固體，67%產率。ES/MS m/z 230/232 (MH^+)。

步驟6：6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-醇

將2-胺基-5-溴基-4-甲氧基苯甲醛**36-3** (1當量)與尿素(14當量)之混合物在氬氣下，於油浴中加熱至180℃，歷經2小時。於冷卻至環境溫度後，添加水。藉過濾收集固體，並風乾，獲得產物，90%產率。ES/MS m/z 255/257 (MH^+)。

步驟7：6-溴基-2-氯基-7-甲氧基喹唑啉36-4

將6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-醇在氯化磷醯中之0.5M懸浮液於油浴中加熱至110℃，歷經3小時。然後，使混合物冷卻至室溫。在減壓下移除揮發性物質。以冰水研製所形成之殘留物。藉過濾收集所形成之固體，並風乾，提供產物，55%產率。ES/MS m/z 273/275 (MH^+)。

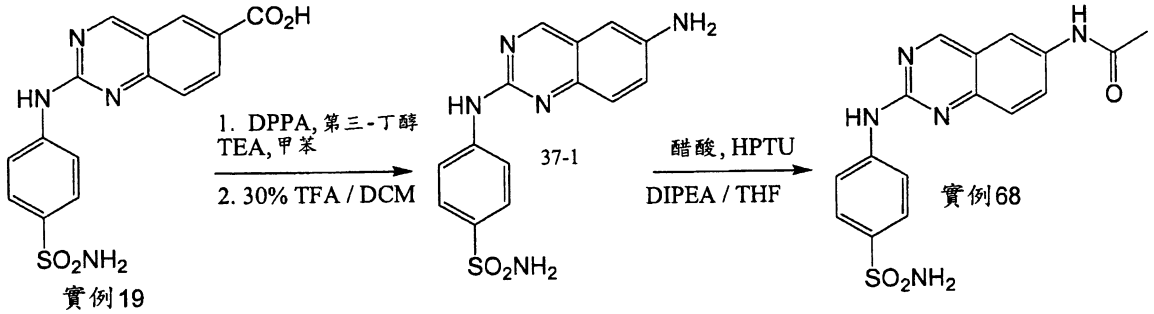
步驟8：4-(6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

於50毫克**36-4**在2-丙醇中之溶液(1毫升)內，添加對胺基苯磺醯胺(1.0當量)。將反應物在90℃下攪拌18小時。藉真空過濾收集其鹽酸鹽，並風乾，獲得粗製物質，其可使用於進一步化學改質。藉HPLC純化獲得純物質。ES/MS m/z 409/411 (MH^+)。

實例68：N-(2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式37製成：

圖式37



步驟1：2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-基胺基甲酸第三-

丁酯

於甲苯中之2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗪唑啉-6-羧酸(1當量)(按實例19製成)內，添加疊氮化二苯基磷醯(DPPA) (1.2當量)、第三-丁醇(10當量)及TEA (2當量)。將所形成之混合物加熱至70℃，歷經30分鐘，然後再加熱至100℃，並在100℃下保持過夜。然後濃縮反應混合物，並使所形成之殘留物藉半預備HPLC純化，以提供純產物。

步驟2：4-(6-胺基嗪唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺37-1

將2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗪唑啉-6-基胺基甲酸第三-丁酯在30% TFA/DCM中之溶液於室溫下攪拌30分鐘。然後蒸發溶劑，並使所形成之粗製殘留物藉半預備HPLC純化，以提供產物。

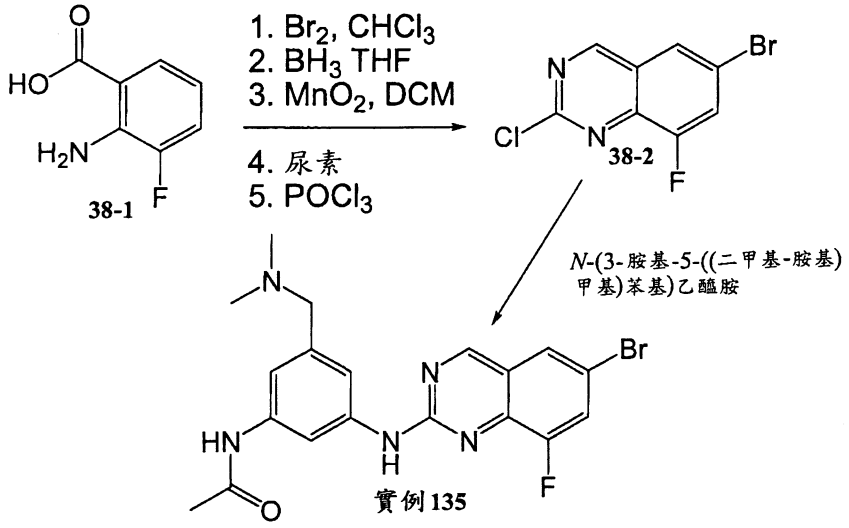
步驟3：N-(2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗪唑啉-6-基)乙醯胺

於4-(6-胺基嗪唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺**37-1** (1當量)在THF中之溶液內，添加醋酸(5當量)、HBTU (4當量)及DIEA (10當量)。將所形成之混合物在室溫下攪拌48小時。反應並未進行至完成。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並將所形成之經稀釋混合物以水，接著以鹽水洗滌，然後以硫酸鈉脫水乾燥。過濾已脫水乾燥之混合物，接著濃縮。使濃縮物藉半預備HPLC純化，以提供N-(2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗪唑啉-6-基)乙醯胺。

實例135：N-(3-(6-溴基-8-氟基嗪唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)-甲基)苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式38製成：

圖式38



步驟1：2-胺基-5-溴基-3-氟苯甲酸

於2-胺基-3-氟苯甲酸**38-1** (5克，32.2毫莫耳)在氯仿(200毫升)中之懸浮液內，逐滴添加溴(1.1當量)在氯仿(125毫升)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌16小時。藉過濾收集所形成之白色固體，並以DCM充分洗滌，直到濾液為無色止。使固體風乾，獲得9.6克白色粉末，為2-胺基-5-溴基-3-氟苯甲酸之HBr鹽(95%產率)。ES/MS m/z 234/236 (MH^+)。

步驟2：

於THF (100毫升)中之上述中間物(30.6毫莫耳)內，在0℃下，添加硼-THF複合物溶液(1M，在THF中，29毫升，4當量)。將所形成之混合物在室溫下攪拌40小時。於真空中移除溶劑，並藉由添加水(30毫升)使過量試劑慢慢地淬滅。藉由添加碳酸氫鈉(飽和水溶液)，將經淬滅之混合物之pH (~3)調整至pH 7。然後以DCM萃取混合物。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，提供粗製物質，為白色固體。ES/MS m/z 220/222 (MH^+)。

步驟3：2-胺基-5-溴基-3-氟苯基)甲醇

於DCM (450毫升)中之上述中間物(30.6毫莫耳)內，添加二氧化錳(MnO_2，22克，258毫莫耳)。將所形成之混合物在室溫及氬氣下攪拌18小時。然後經過矽藻土過濾混合物，並以DCM充分洗滌。接著，使濾液在真空中濃縮，以提供粗產物(2-胺基-5-溴基-3-氟苯基)甲醇(5.6克)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。ES/MS m/z 218/220 (MH^+)。

步驟4：2-羥基喹唑啉

將(2-胺基-5-溴基-3-氟苯基)甲醇(5.6克，23.7毫莫耳，得自步驟3)與尿素(21克，15當量)之混合物加熱至175℃，並激烈攪拌15分鐘。然後，使反應物冷卻至室溫，並添加水。形成固體沉澱物，並藉過濾收集，及風乾，以提供2-羥基喹唑啉，為淡褐色固體。

步驟5：6-溴基-2-氯基-8-氟基喹唑啉38-2

於上述粗製物質中，添加氯化磷醯($POCl_3$，20毫升)，並將此混合物加熱至110℃，歷經30分鐘。然後，使混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮至幾乎乾涸。將冰水添加至濃縮物中，且使用碳酸氫鈉，將所形成混合物之pH值調整至~6。以DCM萃取經調整pH之混合物。使萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮，提供所要之產物6-溴基-2-氯基-8-氟基喹唑啉，為淡褐色粉末(1.63克)。

步驟6：N-(3-(6-溴基-8-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)-乙醯胺

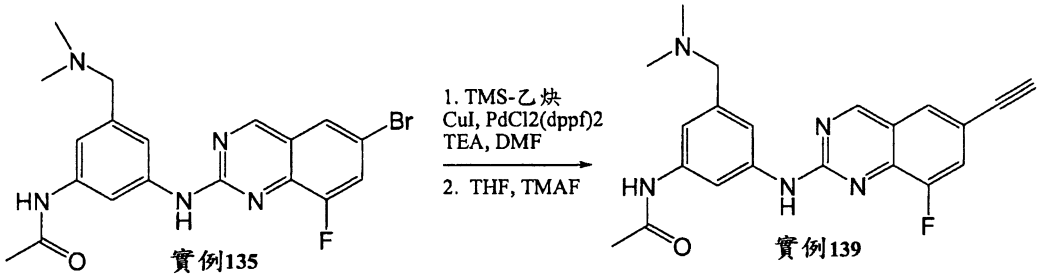
將6-溴基-2-氯基-8-氟基喹唑啉**38-2**、N-(3-胺基-5-((二甲基-

胺基)甲基)苯基)乙醯胺(1當量)及二氧陸圜中之HCl(1當量)在異丙醇(2.5毫升)中之混合物加熱至75℃，歷經16小時。以水稀釋所形成之混合物，以醋酸乙酯洗滌，以移除有機不純物，以碳酸氫鈉(水溶液)鹼化含水部份至pH 9，然後添加鹽水。以氯仿萃取(3x)經鹼化之水溶液。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得粗製物質，使其藉HPLC純化。

實例139：N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-乙炔基-8-氟基喹唑啉-2-基胺基)-苯基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式39製成：

圖式39



步驟1：

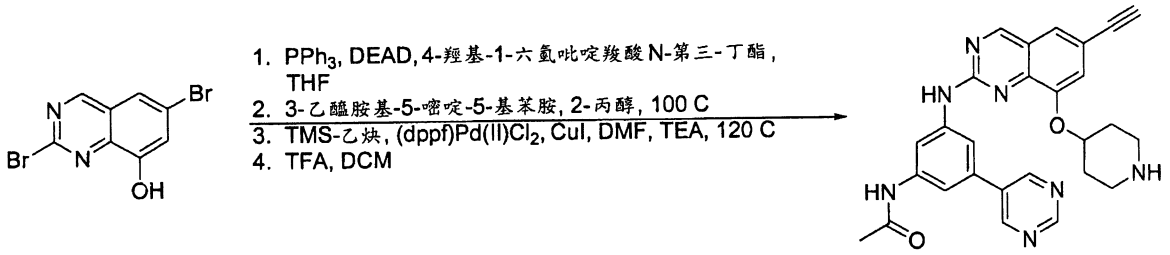
將根據如實例7步驟1反應中所採用之相同化學計量法所製成之N-(3-(6-溴基-8-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)-甲基)苯基)乙醯胺(得自實例135)、乙炔基三甲基矽烷、碘化銅(I)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈀(II)、TEA及DMF之混合物在120℃下微波8分鐘。以醋酸乙酯稀釋所形成之混合物，以水與鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，以提供粗製殘留物。

步驟2：N-(3-(8-氟基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)

甲基)苯基)-乙醯胺(實例139)

根據如實例7步驟2反應中所採用之相同化學計量法，於得自步驟1之中間物中，添加THF、2-丙醇及四甲基氟化銨，將混合物在室溫下攪拌20分鐘。以水稀釋所形成之混合物，並以醋酸乙酯萃取(3x)。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，以提供粗製物質，使其藉HPLC純化，產生標題化合物。

實例216：N-(3-(6-乙炔基-8-(六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙醯胺



步驟1.　2,6-二溴基-8-(N-Boc-六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉之製備

於三苯膦(2.0當量)在THF中之0.30M溶液內，添加偶氮二羧酸二乙酯(2.0當量)。將混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。添加4-羥基-1-六氫吡啶羧酸N-第三-丁酯(4.0當量)。將混合物在環境溫度下攪拌15分鐘。添加2,6-二溴基-8-羥基喹唑啉(1.0當量)。將混合物再攪拌24小時。濃縮粗製混合物，藉急驟式層析純化(2：1己烷：EtOAc)，及濃縮，而得所要之產物。

步驟2.　置換

於2,6-二溴基-8-(N-Boc-六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉在2-丙醇中之0.30M溶液內，添加3-乙醯胺基-5-嘧啶-5-基苯胺(1.0當

量)。將反應物在100℃下攪拌14小時。濃縮粗製混合物，且使用之而無需進一步純化。

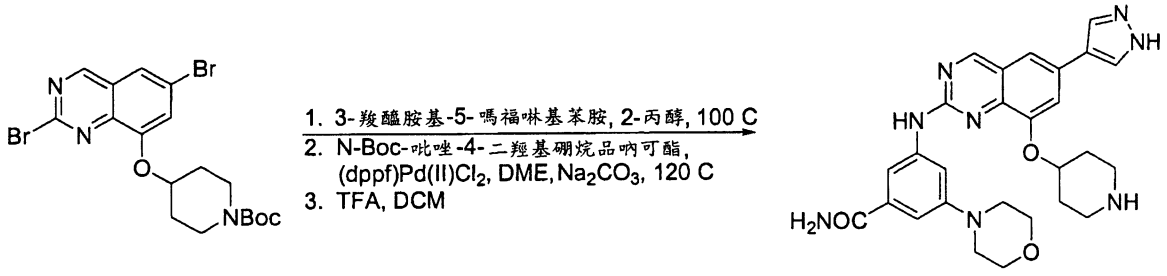
步驟3.　Sonogashira & 脫矽烷化作用

得自步驟2之產物係類似實例281步驟2進行處理，並帶至步驟4無需純化。

步驟4.　去除保護

使得自步驟3之產物溶於足夠1：1 DCM：TFA中，以製成0.20M溶液。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，並濃縮。使粗產物藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之產物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 480 (MH^+)。

實例220：3-嗎福啉基-5-(8-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺



步驟1.　置換

於得自實例283步驟1之產物在2-丙醇中之0.30M溶液內，添加3-羧醯胺基-5-嗎福啉基苯胺(1.0當量)。將反應物在100℃下攪拌14小時。濃縮粗製混合物，且使用之而無需進一步純化。

步驟2.　Suzuki

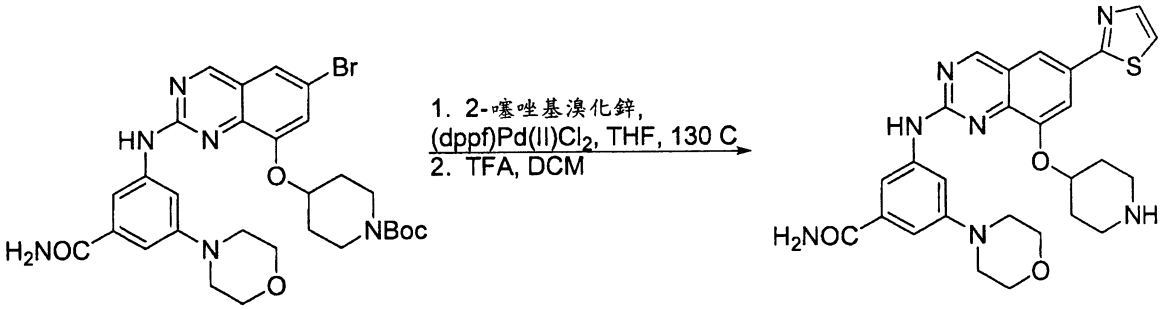
於得自步驟1之產物(1.0當量)在DME中之0.10M溶液內，添加N-Boc-吡唑-4-二羥基硼烷品吶可酯(4.0當量)、與DCM之

[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.10當量)及2.0M碳酸鈉水溶液(5.0當量)。將反應物在120℃下微波10分鐘。以THF稀釋混合物，過濾，濃縮，並帶至步驟4無需純化。

步驟3.　去除保護

使得自步驟2之產物溶於足夠1：1 DCM：TFA中，以製成0.20M溶液。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，並濃縮。使粗產物藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之產物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 515 (MH^+)。

實例229：3-嗎福啉基-5-(8-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺



步驟1.　Negishi

於實例284步驟1之產物中，添加氯化鋅(II)(4.0當量)及與DCM之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.10當量)。將反應物在130℃下微波10分鐘。以醋酸乙酯稀釋混合物，並以含水EDTA pH~9緩衝劑洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得所要之產物。

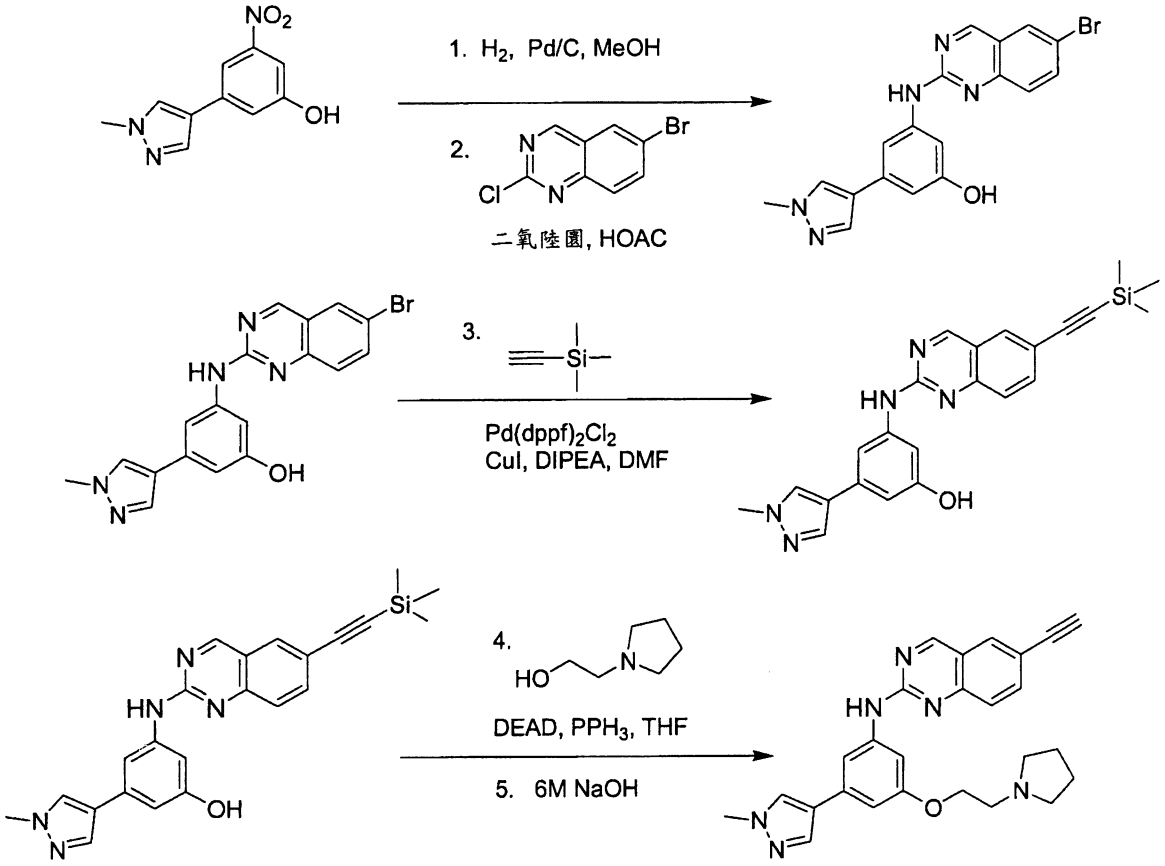
步驟2.　去除保護

使得自步驟1之產物溶於足夠1：1 DCM：TFA中，以製成0.20M溶液。將混合物在環境溫度下攪拌30分鐘，並濃縮。

使粗產物藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之產物，為其三氟醋酸鹽。ES/MS m/z 532 (MH^+)。

實例459：6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)酚

於起始粗製物質3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基酚(7.04克，32毫莫耳)中，在氬氣下，添加10% Pd/碳(2.1克，30%重量)。於氬氣下使用注射器小心添加95毫升甲醇。於此反應混合物中，添加氫氣瓶，並抽氣，且再充填6次。將反應物在室溫下攪拌22小時，或直到藉LC完成為止。於反應混合物中，添加醋酸乙酯，並於氬氣下經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯與甲醇之1：1溶液洗滌。使濾液在減壓下濃縮，而

得3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)酚，為粗製物質(8.0克)。ES/MS m/z 190 (MH^+)。

步驟2：3-(6-溴基萘-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)酚

於3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)酚(2.6克，13.68毫莫耳)在20毫升二氧陸圜中之反應混合物內，添加6-溴基-2-氯基喹唑啉(1.75克，7.20毫莫耳)與醋酸(1.73毫升，28.8毫莫耳)。將反應溶液在95-100℃下攪拌60小時，或直到完成為止，藉LCMS。於粗製反應混合物中，添加30毫升二氧陸圜，使其冷卻，濾出固體，及濃縮濾液(產物)。使粗製殘留物藉矽膠管柱層析純化，並在真空中濃縮，獲得3-(6-溴基萘-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)酚(1.13克)。ES/MS m/z 396/398 (MH^+)。另外之純化可藉預備HPLC完成，並凍乾，以製成TFA鹽。

步驟3：3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)酚

於3-(6-溴基萘-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)酚(1.13克，2.85毫莫耳)在7毫升DMF中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(232毫克，0.28毫莫耳)、CuI(119毫克，0.622毫莫耳)、乙炔基三甲基矽烷(838毫克，8.55毫莫耳)，及最後添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(DIPEA)(1.5毫升，8.55毫莫耳)。將此反應混合物在95℃下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。濃縮出大部份DMF，添加350毫升醋酸乙酯、75毫升飽和碳酸氫鈉，並短暫地攪拌。混合物形成乳化液，將其經過矽藻土過濾，並以100毫升醋酸乙酯沖洗。萃取有機層，並以水、

飽和NaCl洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，經過2" x 3"矽膠填充柱過濾，以醋酸乙酯沖洗，及在真空中濃縮，獲得3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)酚(1.20克)。ES/MS m/z 414 (MH^+)。

步驟4：N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺

於三苯膦(32毫克，0.12毫莫耳)在0.5毫升THF中之反應混合物內，添加2-(四氫吡咯-1-基)乙醇(17.3毫克，0.15毫莫耳)，然後添加DEAD (21毫克，0.12毫莫耳)，並在室溫下攪拌10分鐘。將上述反應混合物添加至3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)酚(24.8毫克，0.06毫莫耳)中，並在室溫下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。使反應混合物在減壓下濃縮，獲得N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺，為粗製殘留物，使用於下一步驟。ES/MS m/z 511 (MH^+)。

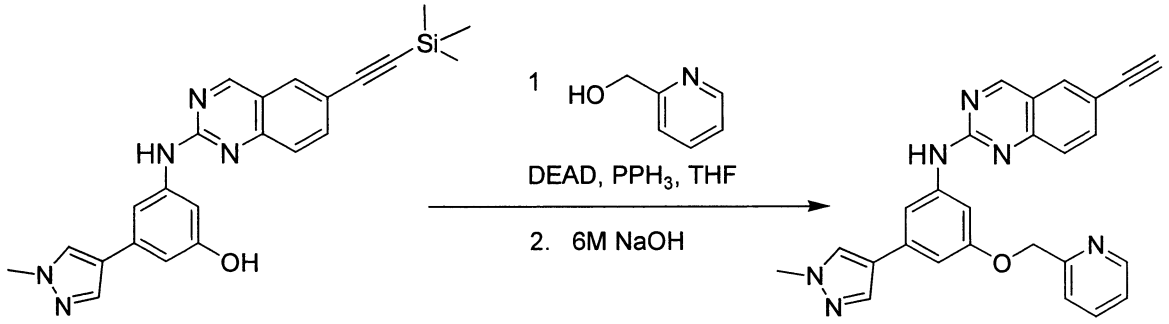
步驟5：6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯基)喹唑啉-2-胺

於N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(0.06毫莫耳)在1毫升DMF中之粗製反應混合物內，添加6M NaOH (0.06毫升，0.36毫莫耳)，並在室溫下攪拌10分鐘，且藉LCMS查核。若去除保護為不完全，則添加更多6M NaOH，並在10分鐘內再查核。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍

乾，獲得6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫吡咯-1-基)乙氧基)苯基)喹唑啉-2-胺，為TFA鹽(4.4毫克)。ES/MS m/z 439 (MH^+)。

實例536：6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺

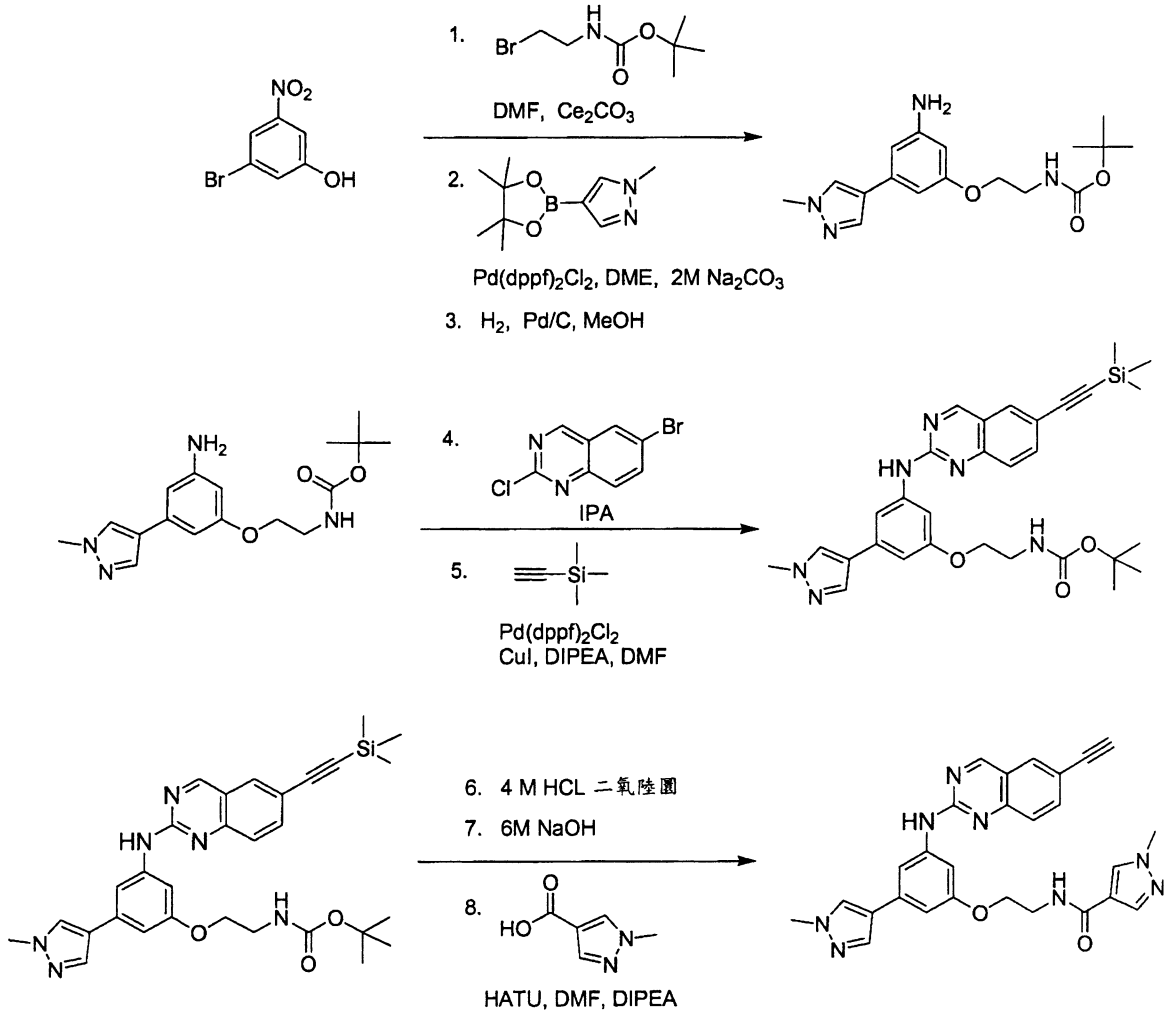
於3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)酚(24.8毫克，0.06毫莫耳)在0.4毫升THF中之反應混合物內，添加吡啶-2-基甲醇(165毫克，0.15毫莫耳)、三苯膦(32毫克，0.12毫莫耳)，接著最後為DEAD(21毫克，0.12毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。若反應並未完成，則添加更多DEAD(10.5毫克，0.06莫耳)，並在室溫下攪拌1至2小時。使反應混合物在減壓下濃縮，獲得N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺，為粗製殘留物，使用於下一步驟。ES/MS m/z 505 (MH^+)。

步驟2：6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)喹唑啉-2-胺

於 N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺 (0.06 毫莫耳) 在 1.2 毫升 DMF 中之粗製反應混合物內，添加 6M NaOH (0.125 毫升，0.75 毫莫耳)，並在室溫下攪拌 10 分鐘，且藉 LCMS 查核。若去除保護為不完全，則添加更多 6M NaOH，並在 10 分鐘內再查核。過濾粗製反應混合物，在預備 HPLC 上純化，及凍乾，獲得 6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)喹唑啉-2-胺，為 TFA 鹽 (5.6 毫克)。ES/MS m/z 433 (MH^+)。

實例 469：N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯

於3-溴基-5-硝基酚(4.0克，18.35毫莫耳)在40毫升DMF中之反應混合物內，添加碳酸銫(12.0克，367.毫莫耳)，並在室溫下攪拌，歷經30分鐘。於上述反應混合物中，添加2-溴基乙基胺基甲酸第三-丁酯(6.16克，27.5毫莫耳)，以氬氣瓶加蓋，並在40℃下攪拌18小時，或直到完成為止，藉LCMS。濃縮出約一半DMF，添加500毫升醋酸乙酯，以1M NaOH (3x)、水、飽和NaCl洗滌有機層，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得粗製2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(6.6克)，使用於下一反應。

步驟2：2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯

於上述粗製2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(6.6克，18.28毫莫耳)在125毫升DME中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(1.2克，1.46毫莫耳)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(5.7克，27.4毫莫耳)，及最後添加2M Na_2CO_3(41.3毫升，82.5毫莫耳)。將此反應混合物在100℃下攪拌2小時，或直到完成為止，藉LCMS。濃縮出大部份DME，添加600毫升醋酸乙酯、100毫升水，並短暫地攪拌。混合物形成乳化液，將其過濾。萃取有機層，及以1M NaOH (2x)、水、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥Na_2SO_4，過濾，及在真空中濃縮，獲得2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(6.2克)。ES/MS m/z 363 (MH^+)。

步驟3：2-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基胺基甲

酸第三-丁酯

類似實例459步驟1，但使用2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯作為起始物質。ES/MS m/z 333 (MH^+)。

步驟4：2-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯

在玻璃彈形容器中，於2-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(5.53克，16.66毫莫耳)在50毫升IPA中之反應混合物內，添加6-溴基-2-氯基喹唑啉(3.9克，16.66毫莫耳)，並加蓋。將反應溶液在95-100℃下攪拌22小時，或直到完成為止，藉LCMS。於粗製反應混合物中，添加20毫升IPA，使其冷卻，收集固體(產物)，以2 x IPA洗滌。使粗製固體在真空中乾燥，獲得2-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(6.88克)。ES/MS m/z 539/541 (MH^+)。另外之純化可藉預備HPLC完成，並凍乾，以製成TFA鹽。

步驟5：2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯

於2-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(6.0克，11.13毫莫耳)在38毫升DMF中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(1.09克，1.36毫莫耳)、CuI(529毫克，2.78毫莫耳)、乙炔基三甲基矽烷(3.3克，33.4毫莫耳)，及最後添加DIPEA (5.81毫升，33.4毫莫耳)。將此反應混合物在95℃下攪拌1小時，或直到完成為止，藉

LCMS。BOC基團可能部份脫離，若如此則添加二碳酸二-第三-丁酯(1.5克，6.88毫莫耳)，並在室溫下攪拌30分鐘，再查核LCMS，若需要則添加更多。濃縮出大部份DMF，添加750毫升醋酸乙酯、200毫升飽和碳酸氫鈉，並振盪。混合物形成乳化液，按需要將其過濾。萃取有機層，且以水(2x)、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥Na_2SO_4，經過3.5" x 3" 矽膠填充柱過濾，以醋酸乙酯沖洗，及在真空中濃縮，獲得2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(5.45克)。ES/MS m/z 557 (MH^+)。

步驟6：N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺

於2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基胺基甲酸第三-丁酯(1.3克，2.3毫莫耳)之反應混合物中，添加過量之二氧陸圜中之4M HCl(20毫升，80毫莫耳)。將此反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS，及在真空中濃縮，獲得粗製N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(1.49克)。ES/MS m/z 457 (MH^+)。

步驟7：N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺

於N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(2.33毫莫耳)在20毫升THF與12毫升MeOH中之上述粗製反應混合物內，添加6M NaOH

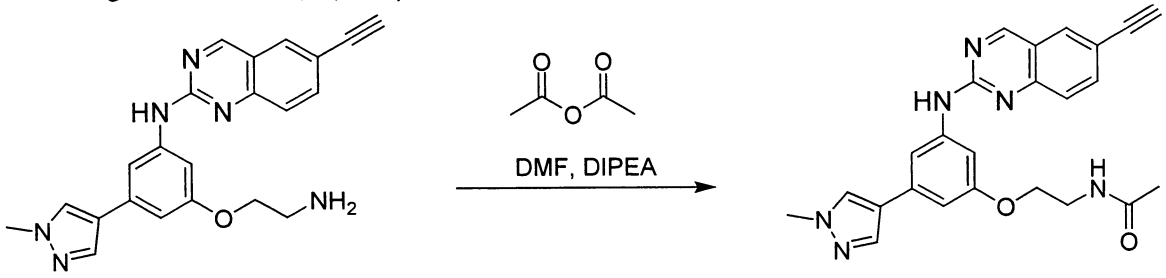
(1.16 毫升，6.99 毫莫耳)，在室溫下攪拌 15 分鐘，或直到完成為止，藉 LCMS，若必要則添加更多 6M NaOH。使反應混合物在真空中濃縮，直到乾燥為止，而得粗製 N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺 (1.72 克)。ES/MS m/z 385 (MH^+)。

步驟 8：N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧醯胺

於 1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (11 毫克，0.0875 毫莫耳) 在 0.65 毫升 NMP 中之反應混合物內，添加 HATU (40 毫克，0.105 毫莫耳)、DIPEA (0.031 毫升，0.175 毫莫耳)，並在室溫下攪拌約 3 分鐘。於上述反應混合物中，添加 N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺 (22.4 毫克，0.058 毫莫耳)，並在室溫下攪拌 2 小時，或直到完成為止，藉 LCMS。過濾粗製反應混合物，在預備 HPLC 上純化，及凍乾，獲得 N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-1-甲基-1H-吡唑-4-羧醯胺，為 TFA 鹽 (2.9 毫克)。ES/MS m/z 493 (MH^+)。

實例 400：N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)乙醯胺

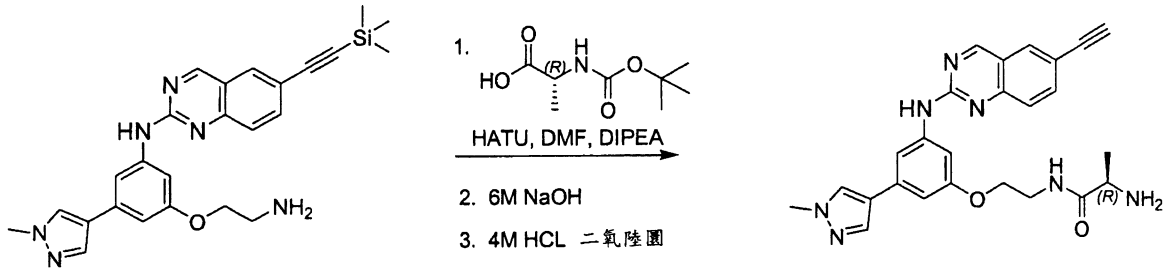
主題化合物係根據下文一般圖式製成：



於N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺(21毫克，0.055毫莫耳)在0.65毫升DMF中之反應混合物內，添加DIPEA(0.035毫升，0.195毫莫耳)與醋酸酐(11.3毫克，0.111毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌約90分鐘，或直到完成為止，藉LCMS。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)乙醯胺，為TFA鹽(4.3毫克)。ES/MS m/z 427 (MH^+)。

實例491：(R)-2-胺基-N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)丙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：(R)-1-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙胺基)-1-酮基丙烷-2-基胺基甲酸第三-丁酯

於(R)-2-(第三-丁氧羰基胺基)丙酸(25.5毫克，0.135毫莫耳)在0.15毫升DMF中之反應混合物內，添加HATU(55毫克，0.144毫莫耳)、DIPEA(0.028毫升，0.16毫莫耳)，並在室溫下攪拌約10分鐘。於上述反應混合物中，添加N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(41毫克，0.09毫莫耳)在具有DIPEA(0.028毫

升，0.16毫莫耳)之0.5毫升DMF中之溶液，並在室溫下攪拌18小時，或直到完成為止，藉LCMS。將粗製反應溶液與產物(R)-1-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙胺基)-1-酮基丙烷-2-基胺基甲酸第三-丁酯使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 628 (MH^+)。

步驟2：(R)-1-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙胺基)-1-酮基丙烷-2-基胺基甲酸第三-丁酯

於上述粗製物質(R)-1-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙胺基)-1-酮基丙烷-2-基胺基甲酸第三-丁酯(0.09毫莫耳)中，添加6M NaOH (0.120毫升，0.72毫莫耳)，並在室溫下攪拌10分鐘，或直到完成為止，藉LCMS。若反應並未完成，則按需要而定，添加更多6M NaOH。將具有產物(R)-1-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙胺基)-1-酮基丙烷-2-基胺基甲酸第三-丁酯之粗製反應混合物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 556 (MH^+)。

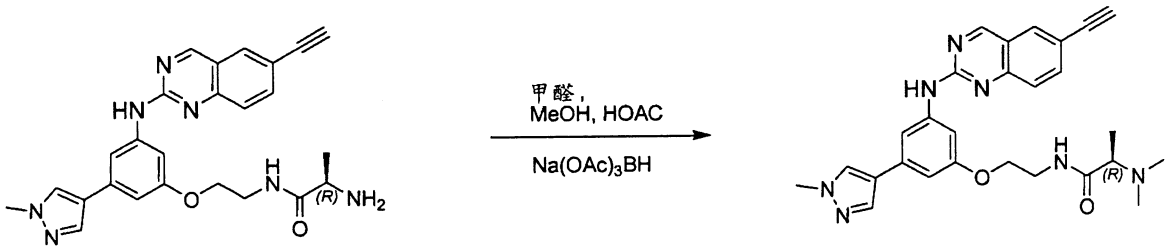
步驟3：(R)-2-胺基-N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)丙醯胺

於上述粗製物質(R)-1-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙胺基)-1-酮基丙烷-2-基胺基甲酸第三-丁酯(0.09毫莫耳)中，添加二氧陸圜中之4M HCl (3毫升，12毫莫耳)，並在室溫下攪拌1小時。使反應混合物濃縮，添加1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍

乾，獲得(R)-2-胺基-N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)丙醯胺，為TFA鹽(14.1毫克)。ES/MS m/z 456 (MH^+)。

實例495：(R)-2-(二甲胺基)-N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)丙醯胺

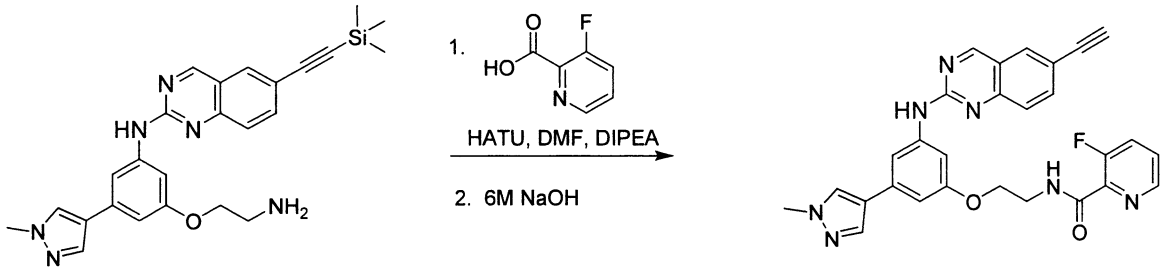
主題化合物係根據下文一般圖式製成：



於(R)-2-胺基-N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)丙醯胺(12毫克，0.026毫莫耳)在1.2毫升甲醇中之反應混合物內，添加醋酸(0.08毫升，1.3毫莫耳)與水中之37%甲醛溶液(0.034毫升，0.39毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌約20分鐘。於此反應溶液中，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(44毫克，0.208毫莫耳)，並在室溫下攪拌1-2小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(R)-2-(二甲胺基)-N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)丙醯胺，為TFA鹽(1.1毫克)。ES/MS m/z 484 (MH^+)。

實例523：N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-3-氟基甲基吡啶醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：3-氟-N-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基)甲基吡啶醯胺

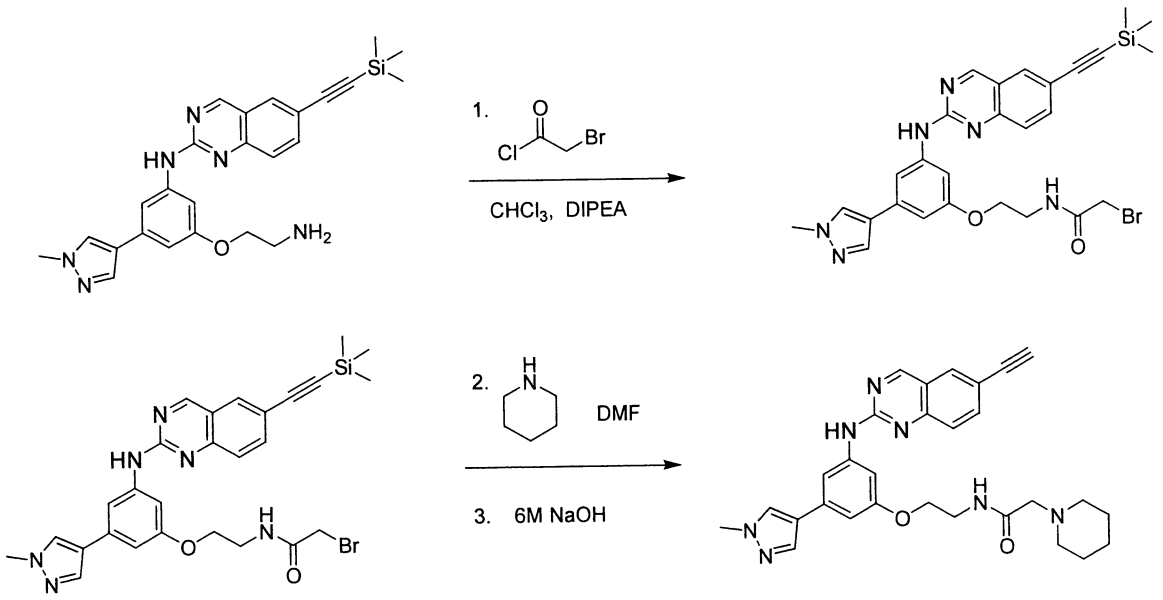
類似實例114步驟1，但使用3-氟基吡啶羧酸作為起始物質。ES/MS m/z 457 (MH^+)。

步驟2：N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-3-氟基甲基吡啶醯胺

於上述得自步驟1之粗產物(0.048毫莫耳)中，添加6M NaOH (0.100毫升，0.60毫莫耳)，並在室溫下攪拌10分鐘，或直到完成為止，藉LCMS。若反應並未完成，則按需要而定，添加更多6M NaOH。粗製反應混合物係藉由添加DMF約0.7毫升純化，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-3-氟基甲基吡啶醯胺，為TFA鹽(6.3毫克)。ES/MS m/z 508 (MH^+)。

實例506：N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：2-溴-N-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基)乙醯胺

於N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(295毫克，0.646毫莫耳)在9毫升氯仿中之反應混合物內，添加DIPEA (0.394毫升，2.26毫莫耳)，並冷卻至(-5℃)，且攪拌。於上述反應混合物中，在(-5℃)下，逐滴添加氯化2-溴乙醯(122.5毫克，0.775毫莫耳)在2毫升氯仿中之溶液。將此反應混合物在(-5℃)下攪拌20分鐘，然後，使其溫熱至室溫，歷經70分鐘，或直到完成為止，藉LCMS。濃縮出氯仿，添加300毫升醋酸乙酯，以飽和$NaHCO_3$、水、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及濃縮成殘留物。使粗製殘留物藉矽膠管柱層析純化，及在真空中濃縮，獲得2-溴-N-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基)乙醯胺(155毫克)。ES/MS m/z 577/579 (MH^+)。

步驟2：N-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔

基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基)-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯胺

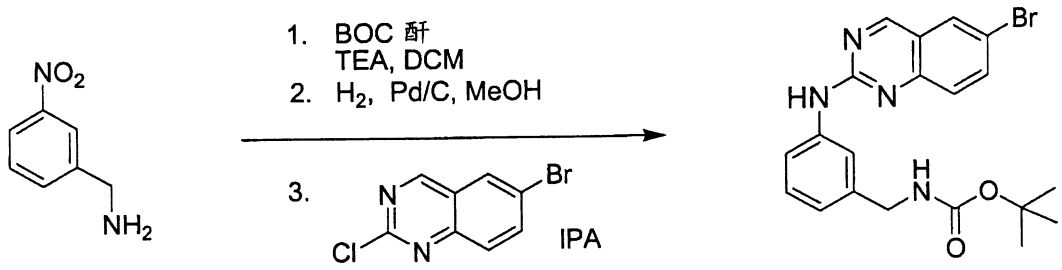
於2-溴-N-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基)乙醯胺(10.3毫克，0.0178毫莫耳)在0.4毫升DMF中之反應混合物內，添加六氫吡啶(6毫克，0.0712毫莫耳)，並在室溫下攪拌4.5小時，或直到完成為止，藉LCMS。將具有產物N-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基)-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯胺之粗製反應混合物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 582 (MH^+)。

步驟3：N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯胺

於上述粗製物質N-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙基)-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯胺(0.0178毫莫耳)中，添加6M NaOH (0.03毫升，0.18毫莫耳)，並在室溫下攪拌10分鐘，或直到完成為止，藉LCMS。若反應並未完成，則按需要而定，添加更多6M NaOH。使粗製反應混合物藉由添加0.5毫升DMF純化，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得N-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙基)-2-(六氫吡啶-1-基)乙醯胺，為TFA鹽(6.9毫克)。ES/MS m/z 510 (MH^+)。

實例379：3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苄基胺基甲酸第三-丁酯

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：3-硝基苄基胺基甲酸第三-丁酯

於(3-硝基苯基)甲胺HCl (2.00克，10.6毫莫耳)在15毫升DCM中之反應混合物內，添加TEA (3.7毫升，26.5毫莫耳)與二碳酸二-第三-丁酯(2.78克，12.72毫莫耳)。將反應物在室溫下攪拌90分鐘，或直到完成為止，藉LC。濃縮大部份DCM，添加200毫升醋酸乙酯，並以飽和$NaHCO_3$ (2x)、水(2x)、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得3-硝基苄基胺基甲酸第三-丁酯，為粗製物質(2.96克)，使用於下一步驟。ES/MS m/z 253 (MH^+)。

步驟2：3-胺基苄基胺基甲酸第三-丁酯

於起始粗製物質3-硝基苄基胺基甲酸第三-丁酯(2.96克粗製，10.6毫莫耳)中，在氬氣下，添加10% Pd/碳(444毫克，15%重量)。於氬氣下使用注射器小心添加19毫升甲醇。於此反應混合物中，添加氫氣瓶，並抽氣，且再充填5次。將反應物在室溫下攪拌18小時，或直到完成為止，藉LC。於反應混合物中，添加醋酸乙酯，並於氬氣下經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯與甲醇之1：1溶液洗滌。使濾液濃縮成殘留物。於殘留物中，添加150毫升醋酸乙酯，並以飽和$NaHCO_3$ (2x)、水(2x)、鹽水洗滌，以Na_2SO_4脫水乾燥，過濾，及在真空中濃縮，獲得3-胺基苄基胺基甲酸第三-丁酯，為

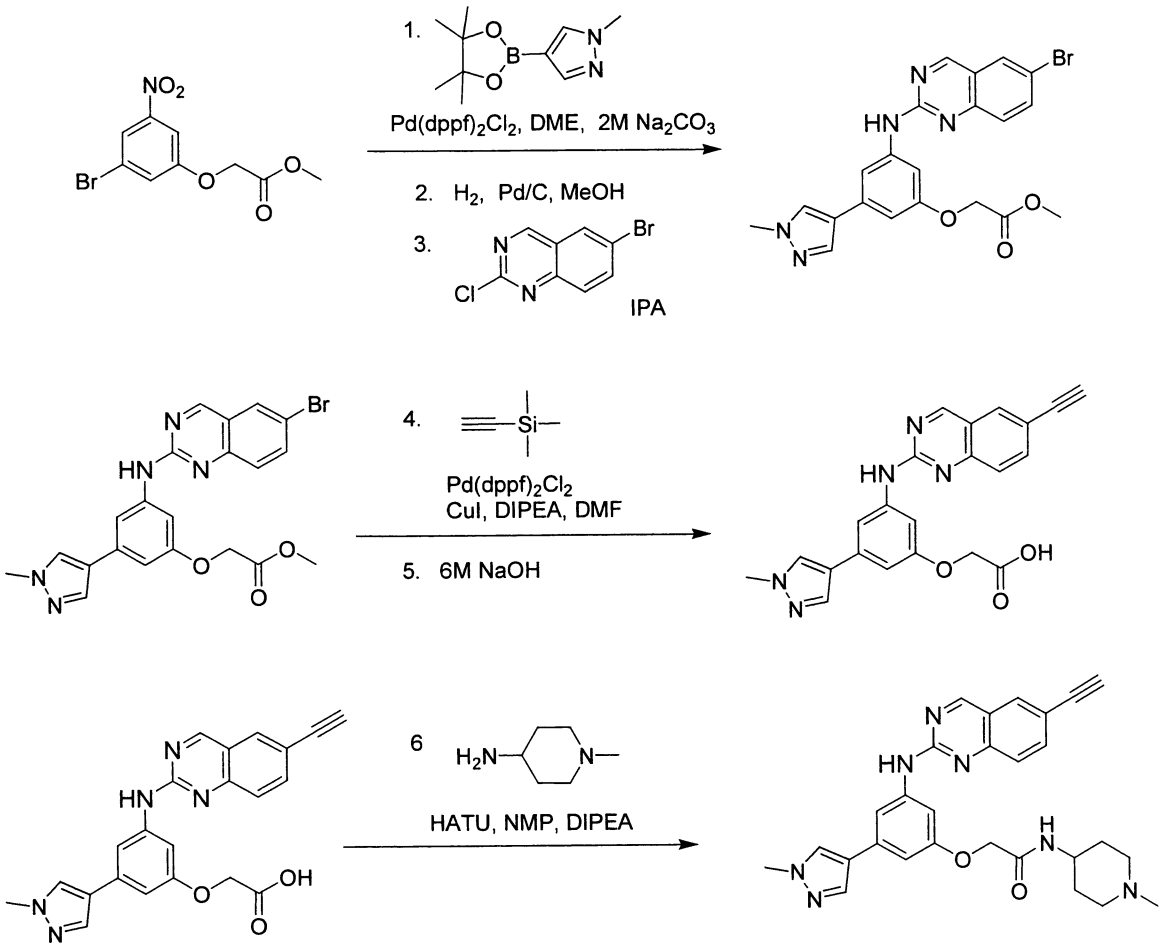
粗製物質(2.45克)，使用於下一步驟。ES/MS m/z 223 (MH^+)。

步驟3：3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苄基胺基甲酸第三-丁酯

在玻璃彈形容器中，於3-胺基苄基胺基甲酸第三-丁酯(840毫克，3.76毫莫耳)在6毫升IPA中之反應混合物內，添加6-溴基-2-氯基喹唑啉(750毫克，3.08毫莫耳)，並加蓋。將反應溶液在95℃下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。於粗製反應混合物中，添加6毫升IPA，濾出固體，及濃縮濾液(產物)。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，及在真空中濃縮，獲得3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苄基胺基甲酸第三-丁酯(860毫克)。ES/MS m/z 429/431 (MH^+)，另外之純化可藉預備HPLC完成，凍乾，及轉化成TFA銨鹽。

實例340：2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)醋酸甲酯

於2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)醋酸甲酯(1.65克，5.69毫莫耳)在35毫升DME中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(465毫克，0.569毫莫耳)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(2.4克，11.4毫莫耳)，及最後添加2M Na_2CO_3(11.4毫升，22.8毫莫耳)。將此反應混合物在85℃下攪拌90分鐘，或直到完成為止，藉LCMS。濃縮出約一半DME，添加350毫升醋酸乙酯與50毫升水。萃取有機層，並以飽和Na_2CO_3、水(2x)、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥Na_2SO_4，過濾，及濃縮成殘留物。使粗製物質藉矽膠管柱層析純化，及在真空中濃縮，獲得2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)醋酸甲酯(480毫克)。ES/MS m/z 292 (MH^+)。

步驟2：2-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)醋酸甲酯

類似實例459步驟1，但使用2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)醋酸甲酯作為起始物質。ES/MS m/z 262 (MH^+)。

步驟3：2-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)醋酸甲酯

類似實例112步驟4，但使用2-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)醋酸甲酯作為起始物質。ES/MS m/z 468/470 (MH^+)。

步驟4：2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)醋酸甲酯

類似實例459步驟3，但使用2-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)醋酸甲酯作為起始物質。ES/MS m/z 486 (MH^+)。

步驟5：2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)醋酸

於2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)醋酸甲酯(740毫克，1.52毫莫耳)在6毫升THF與3毫升MeOH中之反應混合物內，添加6M NaOH (0.75毫升，4.52毫莫耳)，在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS，若必要則添加更多6M NaOH。使反應混合物在真空中濃縮，直到乾燥為止，而得粗製殘留物。於此殘留物中，添加6M HCl水溶液(0.91毫升，5.48毫莫耳)，短暫地攪拌，及在真空中濃縮，直到乾燥為止，而得2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)醋酸，為粗製固體(840毫克)，使用於下一步驟。ES/MS m/z 400

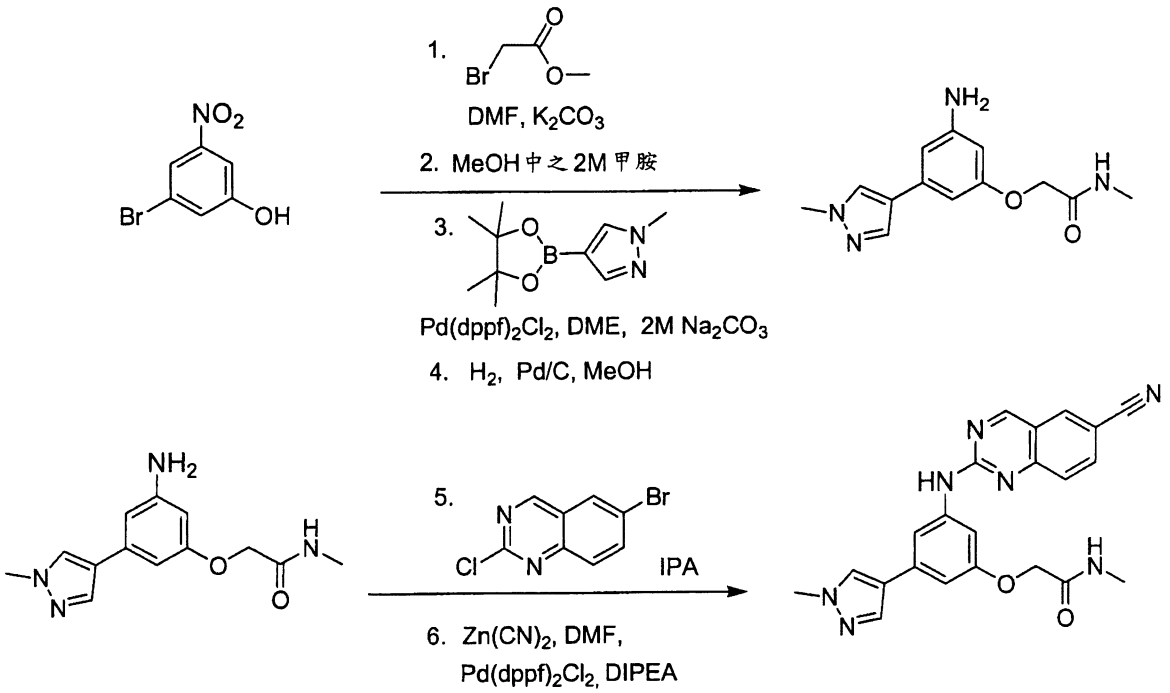
(MH^+)。

步驟6：2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙醯胺

於2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)醋酸(24毫克，0.060毫莫耳)在0.5毫升NMP中之反應混合物內，添加HATU (39毫克，0.102毫莫耳)、DIPEA (0.023毫升，0.132毫莫耳)，並在室溫下攪拌約3分鐘。於上述反應混合物中，添加1-甲基六氫吡啶-4-胺(27毫克，0.24毫莫耳)，並在室溫下攪拌4小時，或直到完成為止，藉LCMS。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)乙醯胺，為TFA鹽(7.6毫克)。ES/MS m/z 496 (MH^+)。

實例356：2-(3-(6-氰基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)醋酸甲酯

於3-溴基-5-硝基酚(7.0克，32.1毫莫耳)在30毫升DMF中之反應混合物內，添加K_2CO_3(9.8克，70.6毫莫耳)，並攪拌3-5分鐘。於反應混合物中，添加2-溴基醋酸甲酯(5.4克，35.3毫莫耳)，並在室溫下攪拌18小時，或直到完成為止，藉LC。於粗製反應物中，添加450毫升醋酸乙酯，並以飽和Na_2CO_3、水(3x)、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥Na_2SO_4，過濾，及在真空中濃縮，獲得粗製2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)醋酸甲酯(9.0克)。

步驟2：2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)-N-甲基乙醯胺

於得自步驟1之粗產物2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)醋酸甲酯(1.75克，6.0毫莫耳)中，添加甲醇中之2M甲胺(18毫升，36毫莫耳)，並在室溫下攪拌24小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物在真空中濃縮，獲得粗製2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)-N-甲基乙醯胺(1.74克)。ES/MS m/z 289/291 (MH^+)。

步驟3：N-甲基-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)乙醯胺

於2-(3-溴基-5-硝基苯氧基)-N-甲基乙醯胺(800毫克，2.77毫莫耳)在17毫升DME中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(226毫克，0.277毫莫耳)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(1.04克，5.0毫莫耳)，及最後添加2M Na_2CO_3(5.5毫升，11毫莫耳)。將此反應混合物在85-90℃下攪拌18小時，或直到完成為止，藉LCMS。濃縮出大部份DME，添加約200毫升醋酸乙酯與50毫升水，並攪拌。藉過濾收集固體(產物)，以水洗滌(1x)，並在真空下乾燥，獲得粗製N-甲基-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)乙醯胺(660毫克)。ES/MS m/z 291 (MH^+)。

步驟4：2-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺

於起始粗製物質N-甲基-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)乙醯胺(660毫克，2.27毫莫耳)中，在氬氣下，添加10% Pd/碳(132毫克，20%重量)。於氬氣下使用注射器小心添加5毫升甲醇。於此反應混合物中，添加氫氣瓶，並抽氣，且再充填5次。將反應物在室溫下攪拌22小時，或直到完成為止，藉LC。於反應混合物中，添加醋酸乙酯，並於氬氣下經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯與甲醇之1：1溶液洗滌。使濾液在真空中濃縮，獲得2-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺，為粗製物質(565毫克)，使用於下一步驟。ES/MS m/z 261 (MH^+)。

步驟5：2-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺

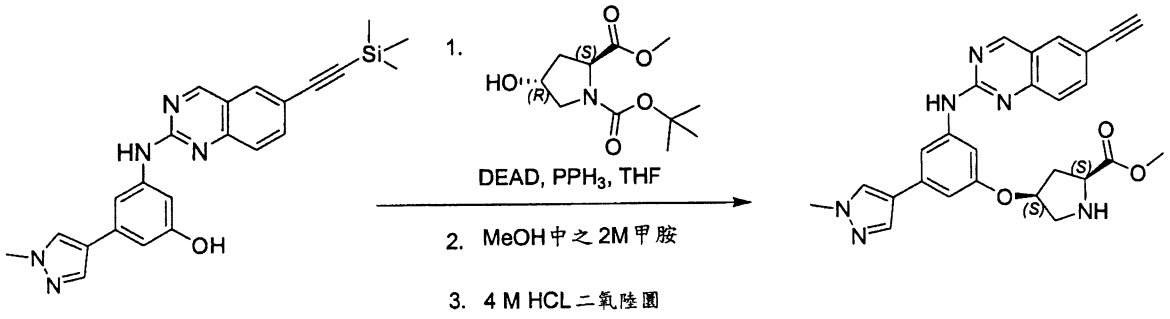
類似實例112步驟4，但使用2-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺作為起始物質。ES/MS m/z 467/469 (MH^+)。

步驟6：2-(3-(6-氰基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺

於2-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺(30毫克，0.064毫莫耳)在0.6毫升DMF中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(10.5毫克，0.0128毫莫耳)、$Zn(CN)_2$(30毫克，0.256毫莫耳)及DIPEA (34微升，0.192毫莫耳)。將此反應混合物在170℃下微波800秒，然後再一次於210℃下800秒。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得2-(3-(6-氰基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基乙醯胺，為TFA鹽(8.2毫克)。ES/MS m/z 414 (MH^+)。

實例543：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸甲酯

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：(2S,4S)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯

類似實例459步驟4，但使用(2S,4R)-4-羥基四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯作為起始物質(醇)。ES/MS m/z 641 (MH^+)。

步驟2：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯

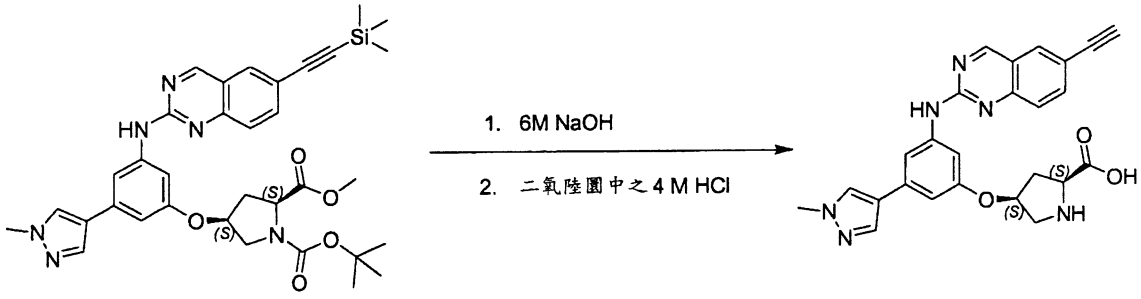
於(2S,4S)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯(38毫克，0.06毫莫耳)在0.375毫升THF中之反應混合物內，添加MeOH中之2M甲胺(2.0毫升，4.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物在真空中濃縮，直到乾燥為止，獲得使用於下一步驟之粗產物(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯。ES/MS m/z 569 (MH^+)。

步驟3：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸甲酯

於(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯(0.06毫莫耳)之反應混合物中，添加二氧陸圜中之4M HCl(3.5毫升，14.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸甲酯，為TFA鹽(3.7毫克)。ES/MS m/z 469 (MH^+)。

實例555：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸

於(2S,4S)-4-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)四氫吡咯-1,2-二羧酸1-第三-丁基2-甲酯(115毫克，0.18毫莫耳)在0.75毫升THF中之反應混合物內，添加6M NaOH (0.9毫升，5.4毫莫耳)與1毫升甲醇。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物在真空中濃縮，直到成為固體止，添加2毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸，為TFA鹽(45毫克)。ES/MS m/z 555 (MH^+)。

步驟2：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸

於(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸(15毫克，0.027毫莫耳)之反應混合物中，添加二氧陸圜中之4M HCl

(1.5毫升，6.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸，為TFA鹽(3.2毫克)。ES/MS m/z 455 (MH^+)。

實例557：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基四氫吡咯-2-羧醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(甲基胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯

於(2S,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)四氫吡咯-2-羧酸(15毫克，0.027毫莫耳)在0.5毫升DMF中之反應混合物內，添加HATU(31毫克，0.081毫莫耳)、DIPEA(0.014毫升，0.081毫莫耳)，並在室溫下攪拌約3-5分鐘。於上述反應混合物中，添加THF中之2M甲胺(0.081毫升，0.162毫莫耳)，並在室溫下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。將具有產物(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(甲基胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯之粗製反應混合

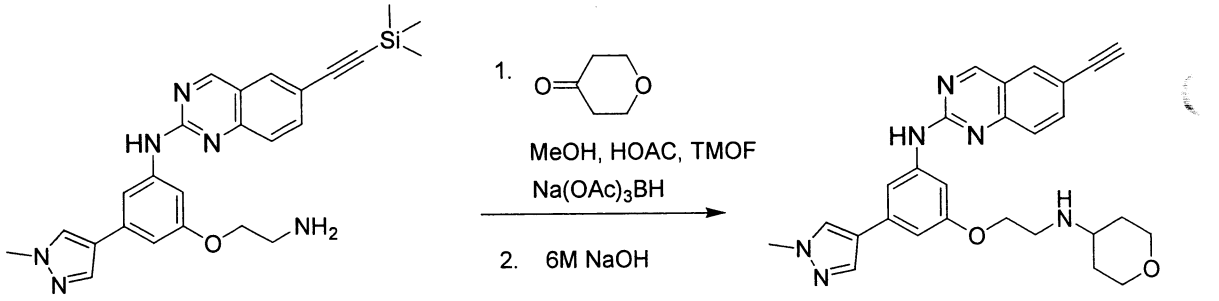
物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 568 (MH^+)。

步驟2：(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基四氫吡咯-2-羧醯胺

於(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-2-(甲基胺甲醯基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.027毫莫耳)之反應混合物中，添加二氧陸圜中之4M HCl (2.0毫升，8.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(2S,4S)-4-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)-N-甲基四氫吡咯-2-羧醯胺，為TFA鹽(5.0毫克)。ES/MS m/z 468 (MH^+)。

實例552：6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)乙氧基)苯基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)乙氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺

於N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(41毫克，0.09毫莫耳)在0.75毫升甲醇中之反應混合物內，添加醋酸(0.162毫升，2.7毫莫

耳)、二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(90毫克，0.9毫莫耳)及原甲酸三甲酯(TMOF)(57毫克，0.54毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌約4小時。於此反應溶液中，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(76毫克，0.36毫莫耳)，並在室溫下攪拌20小時。於粗製反應混合物中，添加更多三乙醯氧基硼氫化鈉(38毫克，0.18毫莫耳)，並於室溫下再攪拌26小時。將具有產物N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)乙氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺之粗製反應混合物濃縮成固體，並使用於下一步驟無需純化。ES/MS m/z 541 (MH^+)。

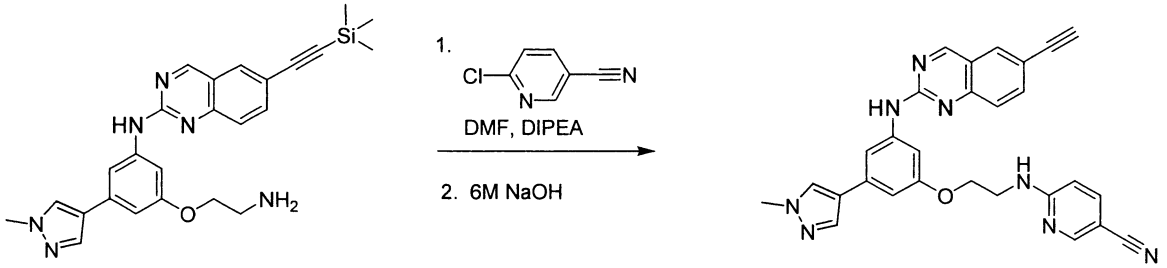
步驟2：6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)乙氧基)苯基)喹唑啉-2-胺

於N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)乙氧基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(0.09毫莫耳)在2毫升甲醇中之粗製反應混合物內，添加6M NaOH(2.0毫升，12.0毫莫耳)，並在室溫下攪拌10分鐘，且藉LCMS查核。若去除保護為不完全，則添加更多6M NaOH，並在10分鐘內再查核。於粗製反應物中，添加100毫升醋酸乙酯，並以水(2x)、飽和NaCl洗滌，脫水乾燥Na_2SO_4，過濾，及濃縮成殘留物。於粗製殘留物中，添加DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得6-乙炔基-N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)乙氧基)苯基)喹唑啉-2-胺，為TFA鹽(2.0毫克)。ES/MS m/z 469 (MH^+)。

實例530：6-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑

-4-基)苯氧基)乙胺基)菸鹼腈

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：6-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙胺基)菸鹼腈

於N-(3-(2-胺基乙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(26.7毫克，0.0479毫莫耳)在DMF中之反應混合物內，添加6-氯基菸鹼腈(13.2毫克，0.096)與DIPEA (0.025毫升，0.144毫莫耳)。將此反應混合物在105℃下攪拌20小時。將具有產物6-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙胺基)菸鹼腈之粗製反應混合物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 559 (MH^+)。

步驟2：6-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙胺基)菸鹼腈

於6-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)乙胺基)菸鹼腈(0.0479毫莫耳)之粗製反應混合物中，添加6M NaOH (0.08毫升，0.48毫莫耳)，並在室溫下攪拌10分鐘，且藉LCMS查核。若去除保護為不完全，則添加更多6M NaOH，並在10分鐘內再查核。於粗製反應混合物中，添加DMF，過濾，在預備HPLC上純

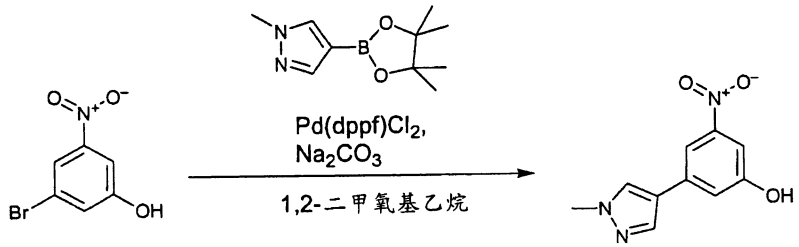
化，及凍乾，獲得6-(2-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)乙胺基)菸鹼腈，為TFA鹽(1.7毫克)。ES/MS m/z 487 (MH^+)。

實例606：(R)-2-(二甲胺基)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)乙醯胺

3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基酚

主題化合物係根據下文一般圖式製成：





步驟1：3-溴基-5-硝基酚之製備

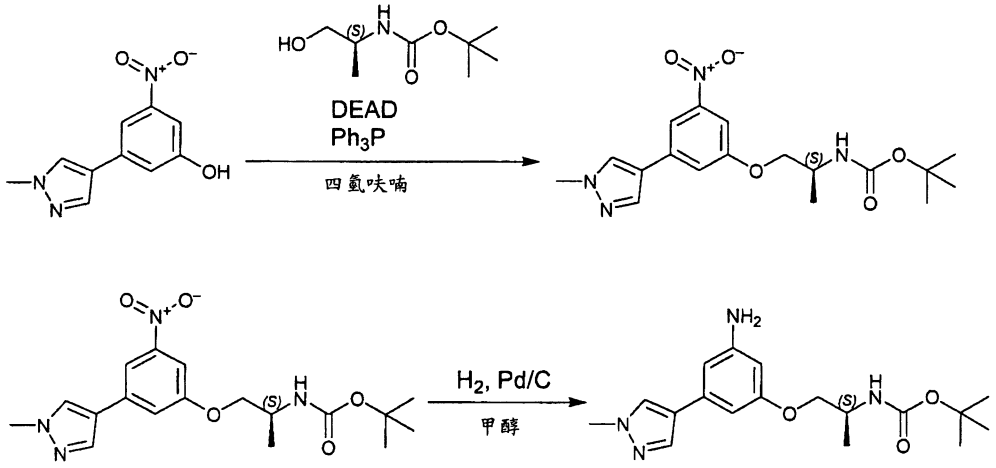
於1-溴基-3-甲氧基-5-硝基苯(13.5克，58.2毫莫耳)在50毫升二氯甲烷中之溶液內，在0℃下，慢慢添加三溴化硼(163毫升，163毫莫耳)在二氯甲烷中之1M溶液，歷經10分鐘。將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘，接著在室溫下48小時。甲基醚之去除保護係進行至完成，並藉LC/MS監測。在真空中移除所有溶劑，然後在0℃下，以水與稀$NaHCO_3$溶液使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取水相，且使合併之有機萃液以Na_2SO_4脫水乾燥，接著在真空中移除醋酸乙酯，產生所要之產物，使其在真空下乾燥，獲得12.3克3-溴基-5-硝基酚，為紫色固體。

步驟2：3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基酚之製備

於3-溴基-5-硝基酚(2.2克，10毫莫耳)與1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1H-吡唑(2.7克，13毫莫耳)在37.5毫升1,2-二甲氧基乙烷中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)Cl_2$(660毫克，0.8毫莫耳)與2M Na_2CO_3水溶液(12.5毫升，25毫莫耳)。將反應混合物在85℃下攪拌24小時，或直到完成為止，藉LC。以250毫升丙酮稀釋反應混合物，並經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯與甲醇之1：1溶液洗滌。使合併之有機濾液在真空中蒸發，獲得褐色固體(4克)，將其藉矽膠管柱填充柱純化，以醋酸乙酯溶離，獲得3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基酚，為黃褐色粉末(1.87克)。ES/MS m/z 220.0 (MH^+)。

(S)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：(S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基酚(700毫克，3.2毫莫耳)

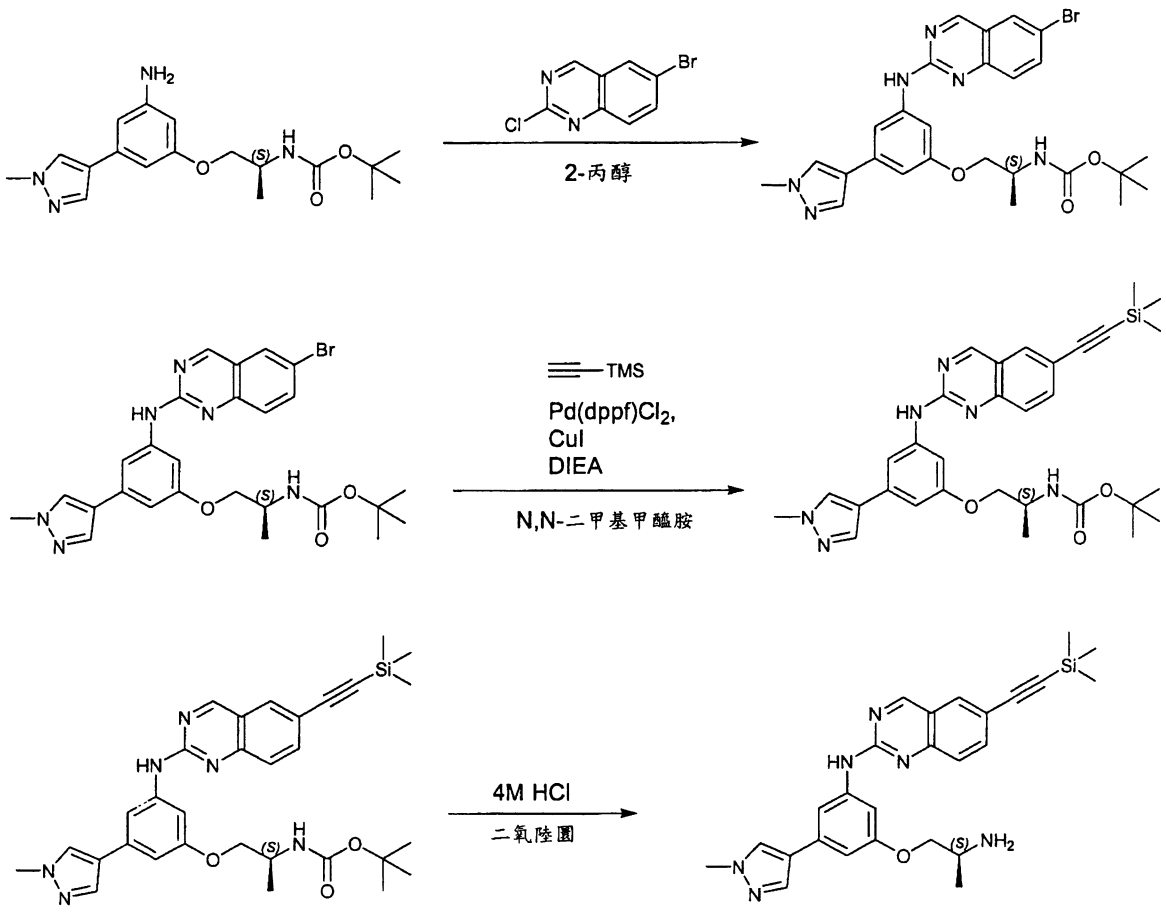
與三苯膦(1.26克，4.84毫莫耳)在26毫升四氫呋喃中之反應溶液內，添加(S)-1-羥丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(848毫克，4.84毫莫耳)與偶氮二羧酸二乙酯(860微升5.46毫莫耳)。將所形成之溶液在65℃下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。使反應溶液在減壓下濃縮，獲得深褐色膠質(4克)，為粗產物，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(60： 40)純化，獲得1.08克(S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色固體。ES/MS m/z 377.2 (MH^+)。

步驟2：(S)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於起始粗製物質(S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(1.09克，2.89毫莫耳)中，在氬氣下，添加10% Pd/碳(1.02克，0.96毫莫耳，30%重量)。於氬氣下使用注射器小心添加11毫升甲醇。於此反應混合物中，添加氫氣瓶，並抽氣，且再充填6次。將反應混合物在室溫下攪拌22小時，或直到完成為止，藉LC。於反應混合物中，添加醋酸乙酯，並於氬氣下經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯與甲醇之1：1溶液洗滌。使濾液在減壓下濃縮，而得(S)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯，為粉末(945毫克)。ES/MS m/z 347.1 (MH^+)。

(S)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成



步驟1：(S)-1-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

在玻璃彈形容器中，於(S)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(945毫克，2.73毫莫耳)在25毫升異丙醇中之反應混合物內，添加6-溴基-2-氯基喹唑啉(665毫克，2.73毫莫耳)，並密封。將反應溶液在95℃下攪拌22小時，或直到完成為止，藉LCMS。使反應溶液在減壓下濃縮，獲得紅褐色油，然後，將其以160毫升醋酸乙酯稀釋。以飽和$NaHCO_3$溶液(2 x 60毫升)、水(30毫升)及鹽水(50毫升)洗滌有機相，接著以$MgSO_4$脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得紅褐色固體。將粗製固體於矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(70：30)純化，獲得(S)-1-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基

胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(131毫克)，為黃色固體。ES/MS m/z 553.1/555.1 (MH^+)。

步驟2：(S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於(S)-1-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(131毫克，237微莫耳)、$Pd(dppf)Cl_2$(20毫克，24微莫耳)、CuI (10毫克，47.4微莫耳)及DIPEA (200微升，1.15毫莫耳)在2毫升N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，添加三甲基矽烷基乙炔(99微升，710微莫耳)。將反應混合物在60℃下攪拌2小時。使粗製反應混合物於80毫升醋酸乙酯與20毫升飽和$NaHCO_3$溶液之間作分液處理。將有機層以水(30毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色固體，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(50：50)純化，獲得(S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(73毫克)，為黃色固體。ES/MS m/z 571.3 (MH^+)。

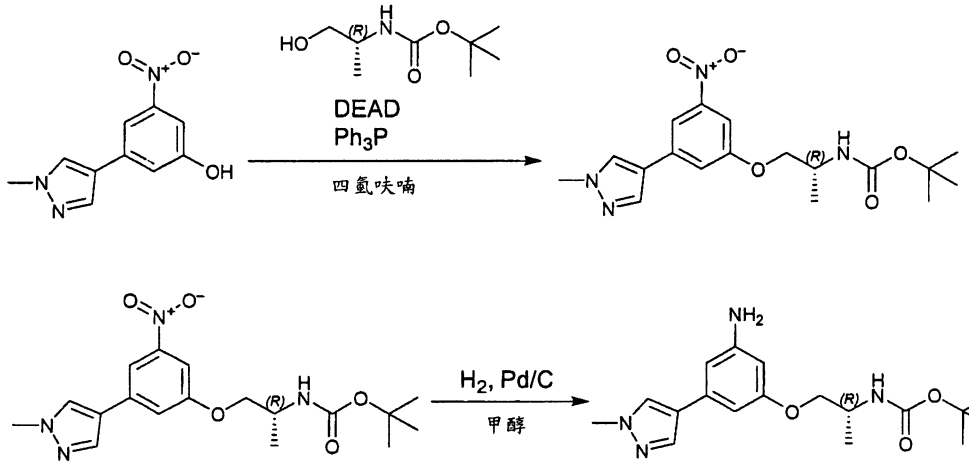
步驟3：(S)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺之製備

於(S)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(73毫克，0.13毫莫耳)之反應混合物中，添加過量之二氧陸圜中之4M HCl (4毫升，16毫莫耳)。將此反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS，及在真空中濃縮，

獲得黃色固體，使其以60毫升醋酸乙酯溶解。將有機相以1N NaOH溶液(10毫升)、水(10毫升)及鹽水溶液(20毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得(S)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)噠唑啉-2-胺，為黃褐色粉末(60毫克)。ES/MS m/z 471.2 (MH^+)。

(R)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：(R)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基酚(700毫克，3.2毫莫耳)與三苯膦(1.26克，4.84毫莫耳)在26毫升四氫呋喃中之反應溶液內，添加(R)-1-羥丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(848毫克，4.84毫莫耳)與偶氮二羧酸二乙酯(790微升，5毫莫耳)。將所形成之溶液在65℃下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。使反應溶液在減壓下濃縮，獲得褐色膠質(4克)，為粗產物，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己

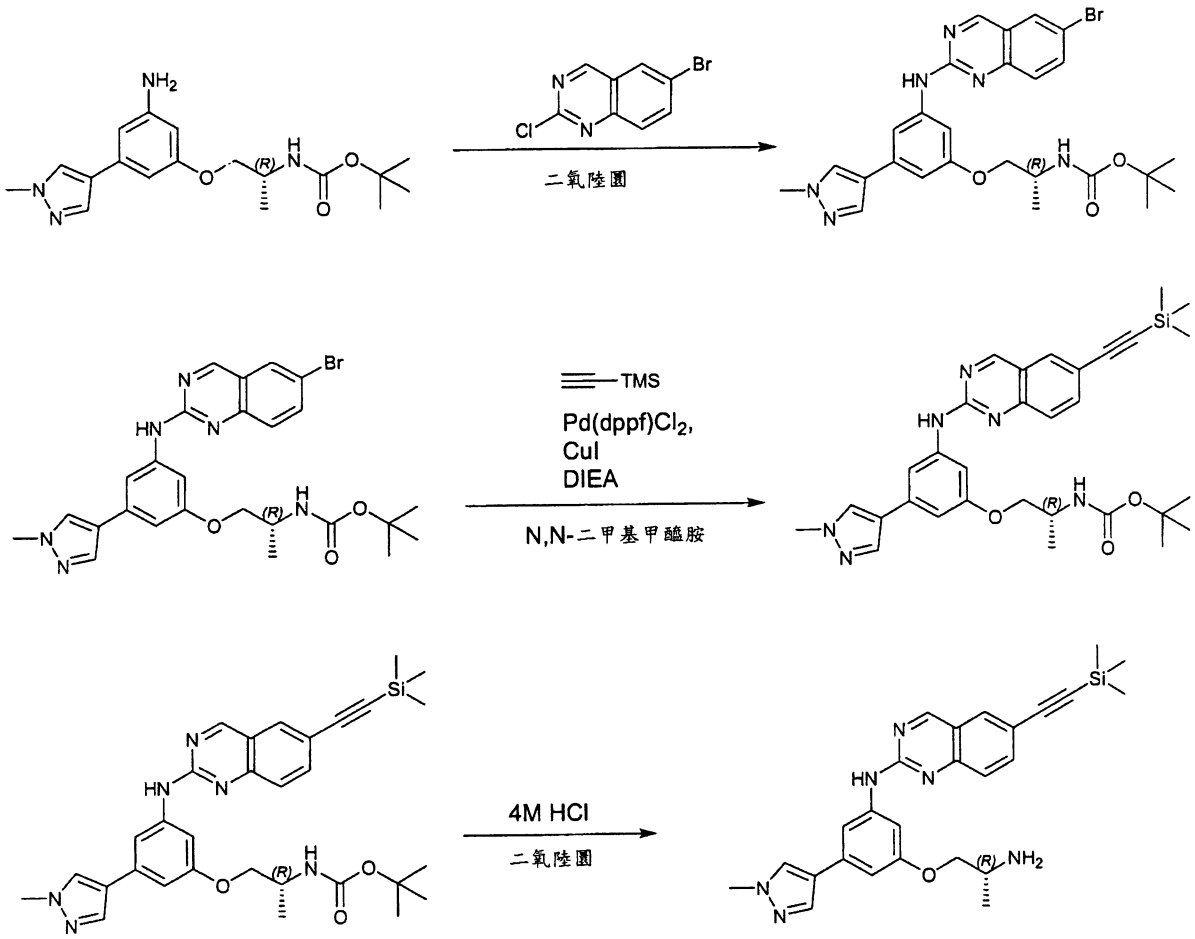
烷(60：40)純化，獲得1.03克(R)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯，為黃色膠質。ES/MS m/z 377.1 (MH^+)。

步驟2：(R)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於起始粗製物質(R)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(1.03克，2.73毫莫耳)中，在氬氣下，添加10% Pd/碳(968毫克，0.91毫莫耳，30%重量)。於氬氣下使用注射器小心添加11毫升甲醇。於此反應混合物中，添加氫氣瓶，並抽氣，且再充填6次。將反應混合物在室溫下攪拌22小時，或直到完成為止，藉LC。於反應混合物中，添加醋酸乙酯，並於氬氣下經過矽藻土過濾，且以醋酸乙酯與甲醇之1：1溶液洗滌。使濾液在減壓下濃縮，而得(R)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯，為粉末(905毫克)。ES/MS m/z 347.2 (MH^+)。

(R)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成



步驟1：(R)-1-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

在玻璃彈形容器中，於(R)-1-(3-胺基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(905毫克，2.35毫莫耳)與6-溴基-2-氯基喹唑啉(572毫克，2.35毫莫耳)在11毫升二氧陸圜中之反應混合物內，添加醋酸(350微升)，然後密封。將反應溶液在92℃下攪拌22小時，或直到完成為止，藉LCMS。使反應溶液在減壓下濃縮，獲得褐色固體，接著，將其以180毫升醋酸乙酯稀釋。以飽和$NaHCO_3$溶液(2 x 60毫升)、水(30毫升)及鹽水(50毫升)洗滌有機相，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色固體。將粗製固體於矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(70：30)純化，

獲得(R)-1-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(405毫克)，為黃色固體。ES/MS m/z 553.1/555.1 (MH^+)。

步驟2：(R)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯之製備

於(R)-1-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(408毫克，737微莫耳)、$Pd(dppf)Cl_2$(90毫克，111微莫耳)、CuI (43毫克，222微莫耳)及DIPEA (500微升，2.87毫莫耳)在5毫升N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，添加三甲基矽烷基乙炔(307微升，2.21毫莫耳)。將反應混合物在80℃下攪拌1.5小時。使粗製反應混合物於100毫升醋酸乙酯與40毫升飽和$NaHCO_3$溶液之間作分液處理。將有機層以水(30毫升)與鹽水(50毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色固體，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(60：40)純化，獲得(R)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(370毫克)，為黃色固體。ES/MS m/z 571.3 (MH^+)。

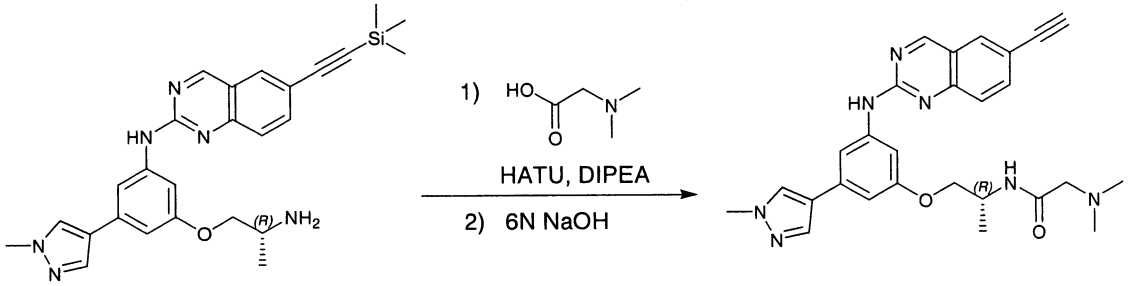
步驟3：(R)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺之製備

於(R)-1-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯氧基)丙-2-基胺基甲酸第三-丁酯(370毫克，0.65毫莫耳)之反應混合物中，添加過量之二氧陸圜中之4M HCl (16毫升，64毫莫耳)。將此反應混合物在室溫

下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS，及在真空中濃縮，獲得黃色固體，使其以100毫升醋酸乙酯溶解。將有機相以1N NaOH溶液(20毫升)、水(30毫升)及鹽水溶液(40毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得(R)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺，為黃褐色粉末(304毫克)。ES/MS m/z 471.2 (MH^+)。

(R)-2-(二甲胺基)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成



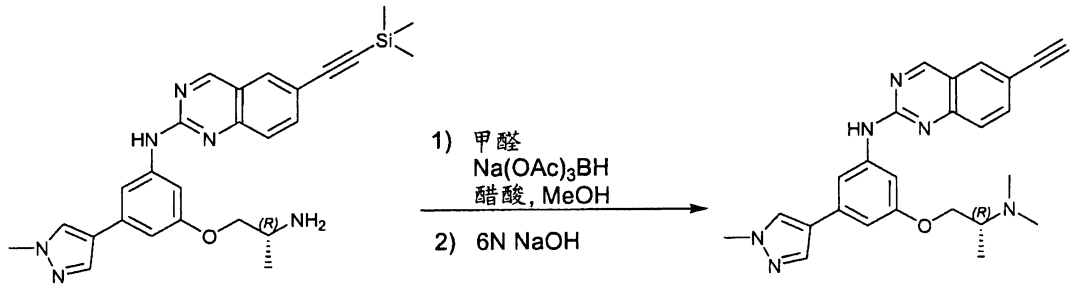
步驟1：(R)-2-(二甲胺基)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)乙醯胺之製備

於2-(二甲胺基)醋酸(11毫克，100微莫耳)在0.7毫升N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，添加HATU(38毫克，100微莫耳)、DIPEA (45微升，250微莫耳)，並在室溫下攪拌約3分鐘。於上述反應混合物中，添加(R)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(19毫克，32微莫耳)，並在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗產物以60微升6N NaOH溶液去除保護5分鐘，然後以60微升醋酸中和。過濾粗製反應

混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(R)-2-(二甲胺基)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)乙醯胺，為TFA鹽(10.3毫克)。ES/MS m/z 483.2 (MH^+)。

實例607：(R)-N-(3-(2-(二甲胺基)丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成



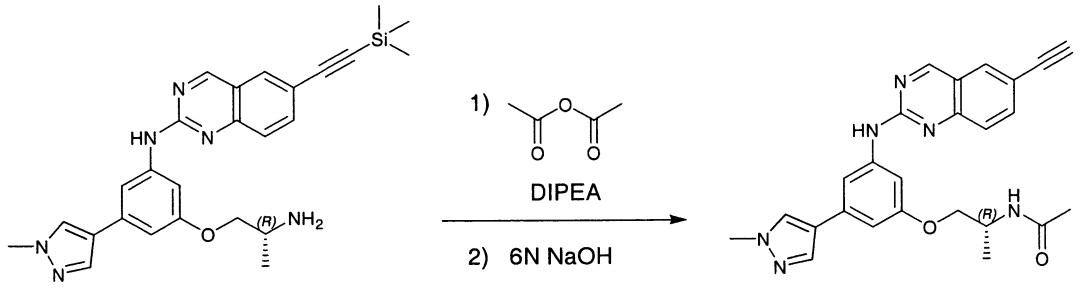
步驟1：(R)-N-(3-(2-(二甲胺基)丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺之製備

於(R)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(18.5毫克，32微莫耳)在0.6毫升甲醇中之反應混合物內，添加醋酸(36微升，600微莫耳)與水中之37%甲醛溶液(26微升，300微莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌約30分鐘。於此反應溶液中，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(51毫克，240微莫耳)，並在室溫下攪拌1-2小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗產物以60微升6N NaOH溶液去除保護5分鐘，然後以60微升醋酸中和。使粗製反應混合物濃縮，添加1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(R)-N-(3-(2-(二甲胺基)丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺，為TFA鹽(8毫

克)。ES/MS m/z 426.2 (MH^+)。

實例618：(R)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)乙醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成

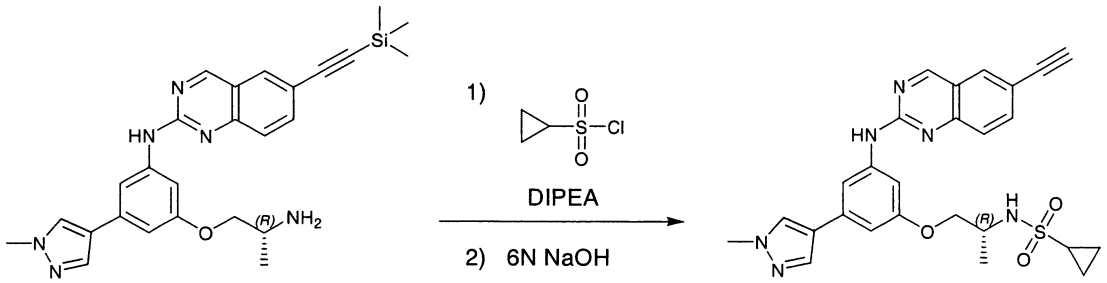


步驟1：(R)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)乙醯胺之製備

於(R)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(15毫克，30微莫耳)在0.5毫升N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，添加醋酸酐(9微升，90微莫耳)與DIPEA(17微升，100微莫耳)。將反應溶液在室溫下攪拌約90分鐘，或直到完成為止，藉LCMS。使粗產物以60微升6N NaOH溶液去除保護5分鐘，然後以60微升醋酸中和。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(R)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)乙醯胺，為TFA鹽(4.2毫克)。ES/MS m/z 441.2 (MH^+)。

實例619：(R)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)環丙烷磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成

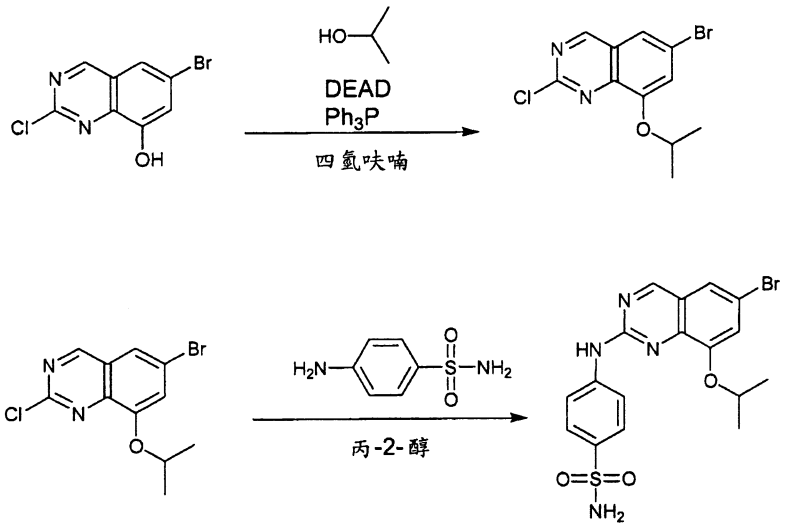


步驟1：(R)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)環丙烷磺醯胺之製備

於(R)-N-(3-(2-胺基丙氧基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉-2-胺(15毫克，30微莫耳)在0.5毫升N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，添加氯化環丙烷磺醯(10微升，98微莫耳)與DIPEA (35微升，200微莫耳)。將反應溶液在室溫下攪拌16小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗產物以60微升6N NaOH溶液去除保護5分鐘，然後以60微升醋酸中和。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(R)-N-(1-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯氧基)丙-2-基)環丙烷磺醯胺TFA鹽(4.3毫克)。ES/MS m/z 503.2 (MH^+)。

實例593：4-(6-溴基-8-異丙氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺與4-(6-乙炔基-8-異丙氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成



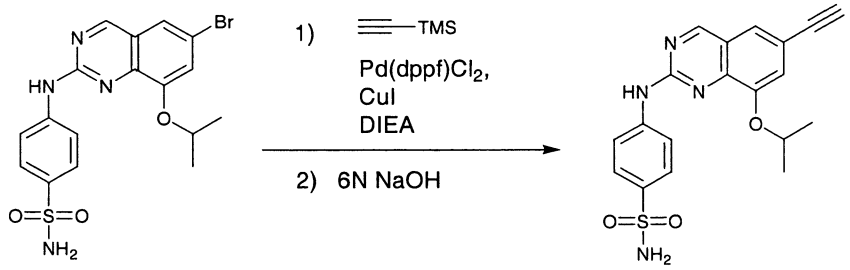
步驟1：6-溴基-2-氯基-8-異丙氧基喹唑啉之製備

於三苯膦(1.91克，7.3毫莫耳)、異丙醇(782微升，10.22毫莫耳)及偶氮二羧酸二乙酯(1.15毫升，7.3毫莫耳)在18毫升四氫呋喃中之反應溶液內，添加20毫升四氫呋喃中之6-溴基-2-氯基喹唑啉-8-醇(928毫克，3.64毫莫耳)。將所形成之溶液在65℃下攪拌24小時，或直到完成為止，藉LCMS。使反應溶液在減壓下濃縮，獲得褐色膠質，為粗產物，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(15：85)純化，獲得587毫克6-溴基-2-氯基-8-異丙氧基喹唑啉，為黃色固體。ES/MS m/z 300.9/302.9 (MH^+)。

步驟2：4-(6-溴基-8-異丙氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺之製備

於6-溴基-2-氯基-8-異丙氧基喹唑啉(45毫克，150微莫耳)在0.8毫升異丙醇中之反應混合物內，添加4-胺基苯磺醯胺(51毫克，300微莫耳)，並在82℃下攪拌20小時，或直到完成為止，藉LCMS。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得4-(6-溴基-8-異丙氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺，為TFA鹽(57毫克)。ES/MS m/z 437.0/439.0 (MH^+)。

乙炔基化合物係根據下文一般圖式製成

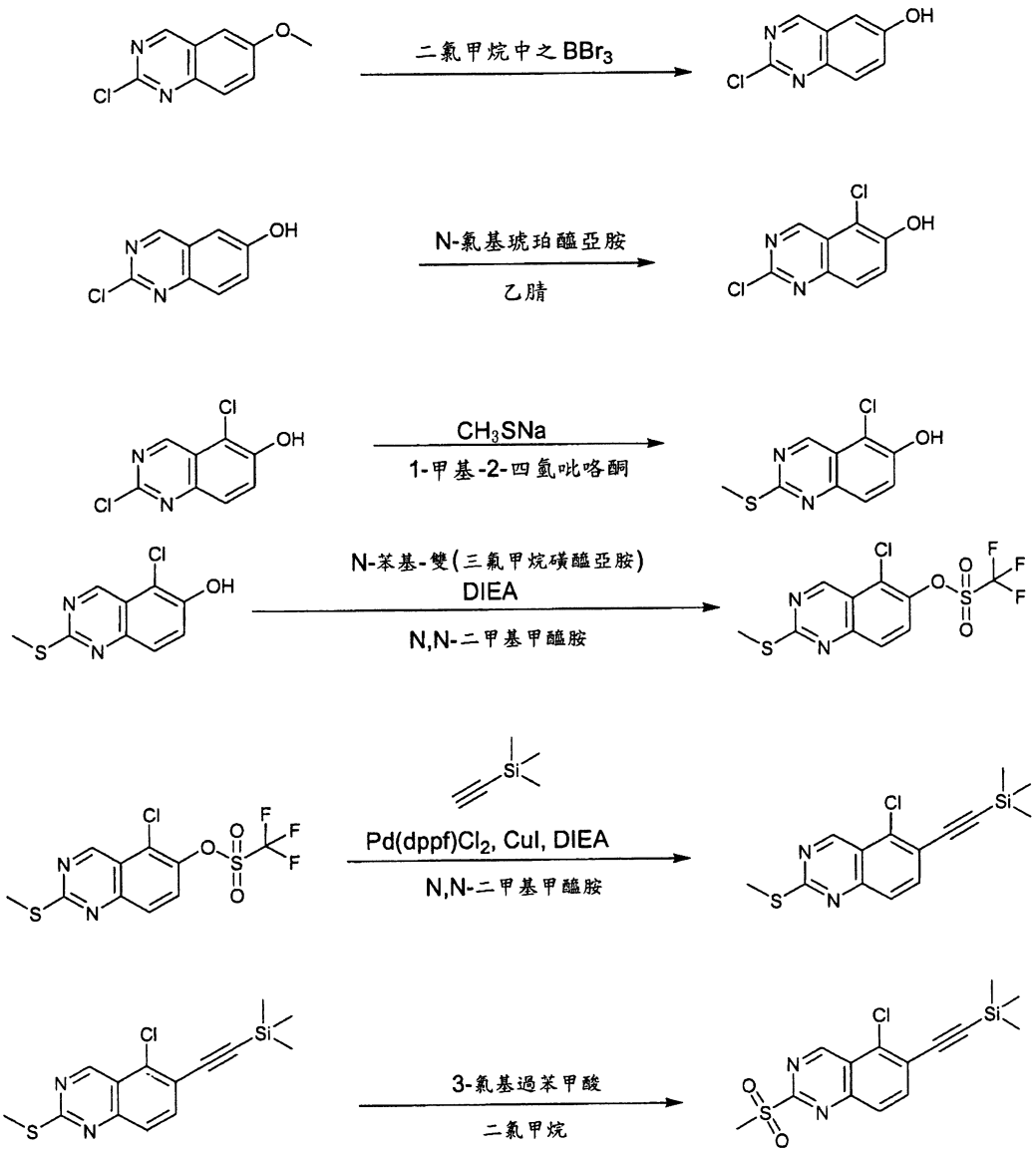


步驟1：4-(6-乙炔基-8-異丙氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺之製備

於4-(6-溴基-8-異丙氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺(57毫克，130微莫耳)、$Pd(dppf)Cl_2$(11毫克，13微莫耳)、CuI (5毫克，26微莫耳)及DIPEA (80微升，460微莫耳)在0.8毫升N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，添加三甲基矽烷基乙炔(55微升，390微莫耳)。將反應混合物在55℃下攪拌2小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗產物以50微升6N NaOH溶液去除保護5分鐘，然後以60微升醋酸中和。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得4-(6-乙炔基-8-異丙氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺，為TFA鹽(22毫克)。ES/MS m/z 383.1 (MH^+)。

關於5-氯基化合物之中間物：5-氯基-2-(甲磺醯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉

主題化合物係根據下文一般圖式製成



步驟1：2-氯基喹唑啉-6-醇之製備

於2-氯基-6-甲氧基喹唑啉(1當量)在二氯甲烷中之溶液內，在0℃下，慢慢添加1M三溴化硼(2當量)在二氯甲烷中之溶液，歷經3分鐘。將反應混合物在0℃下攪拌20分鐘，並在40℃下加熱16小時。甲基醚之去除保護係進行至完成，並藉LC/MS監測。在真空中移除所有溶劑，然後在0℃下，以水與稀$NaHCO_3$溶液使反應淬滅，並以醋酸乙酯萃取水相，且使合併之有機萃液以Na_2SO_4脫水乾燥，接著在真空中移除醋酸乙酯，產生所要之產物，使其在真空下乾燥，獲得

2-氯基喹唑啉-6-醇，為褐色固體。ES/MS m/z 181.0 (MH^+)。

步驟2：2,5-二氯喹唑啉-6-醇之製備

於2-氯基喹唑啉-6-醇(3.61克，20毫莫耳)在乙腈中之溶液內，添加N-氯基琥珀醯亞胺(2.67克，20毫莫耳)，並將混合物在室溫下攪拌，且變成深褐色反應溶液。在30分鐘內，反應進行至完成，獲得2,5-二氯喹唑啉-6-醇(85%所要之異構物)，其係藉LC/MS發現，且結構係藉^{1}H NMR確認。濃縮反應溶液，接著溶於300毫升醋酸乙酯中。將有機相以稀鹽酸(2 x 70毫升)、水(2 x 50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色固體(3.1克)，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(30：70)純化，獲得黃色粉末，為2,5-二氯喹唑啉-6-醇(1.92克)。ES/MS m/z 215.0 (MH^+)。

步驟3：5-氯基-2-(甲硫基)喹唑啉-6-醇之製備

於2,5-二氯喹唑啉-6-醇(1.75克，7.41毫莫耳)在23毫升N-甲基-2-四氫吡咯酮中之溶液內，添加硫代甲醇鈉(1.5克，22.23毫莫耳)。將反應混合物在60℃下攪拌過夜。將反應混合物倒入100毫升飽和$NaHCO_3$溶液中，並以醋酸乙酯(2 x 150毫升)萃取。將合併之有機層以稀$NaHCO_3$溶液(80毫升)、水(2 x 30毫升)及鹽水(40毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色膠質，使其在己烷/二氯甲烷中再結晶，獲得5-氯基-2-(甲硫基)喹唑啉-6-醇，為褐色固體。ES/MS m/z 227.0 (MH^+)。

步驟4：三氟甲烷磺酸5-氯基-2-(甲硫基)喹唑啉-6-基酯之製備

於5-氯基-2-(甲硫基)嗪唑啉-6-醇(1.98克，7.93毫莫耳)在30毫升N,N-二甲基甲醯胺中之溶液內，在0℃下，添加N-苯基-雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(2.55克，7.13毫莫耳)與DIPEA(2.76毫升，15.86毫莫耳)。將所形成之溶液在室溫下攪拌2.5小時，且變成深褐色反應溶液。使反應溶液於250毫升醋酸乙酯與80毫升稀鹽酸之間作分液處理。將有機層以稀鹽酸(60毫升)、水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色固體(4.72克)，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(10：90)純化，獲得米黃色固體，為三氟甲烷磺酸5-氯基-2-(甲硫基)嗪唑啉-6-基酯(2.8克)。ES/MS m/z 358.8 (MH^+)。

步驟5：5-氯基-2-(甲硫基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)嗪唑啉之製備

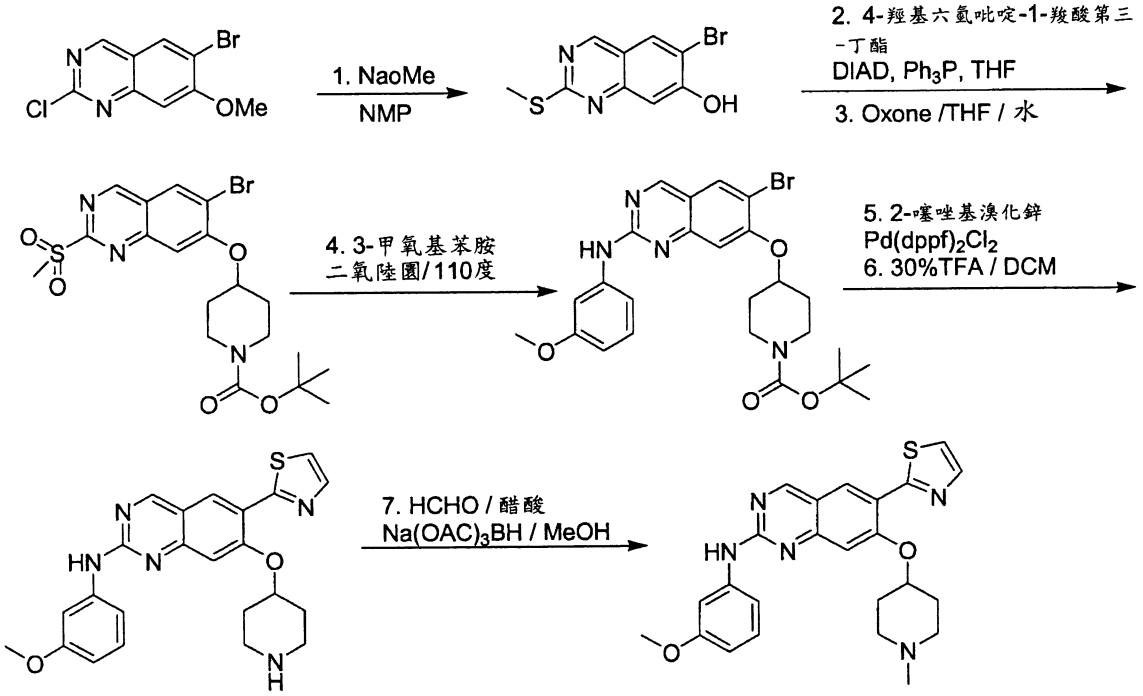
於三氟甲烷磺酸5-氯基-2-(甲硫基)嗪唑啉-6-基酯(2.05克，5.39毫莫耳)、Pd(dppf)Cl_2(440毫克，0.539毫莫耳)、CuI(220毫克，1.15毫莫耳)及DIPEA(3.6毫升，20.7毫莫耳)在36毫升N,N-二甲基甲醯胺中之反應混合物內，添加三甲基矽烷基乙炔(2.2毫升，16.2毫莫耳)。將反應混合物在100℃下攪拌1.5小時。使粗製反應混合物於300毫升醋酸乙酯與80毫升稀鹽酸之間作分液處理。將有機層以稀鹽酸(60毫升)、水(50毫升)及鹽水(50毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得褐色膠質(~2.5克)，將其在矽膠上藉管柱層析，使用醋酸乙酯：己烷(10：90)純化，獲得5-氯基-2-(甲硫基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)嗪唑啉(723毫克)，為黃色固體。

ES/MS m/z 351.0 (MH^+)。

步驟6：5-氯基-2-(甲磺醯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉之製備

於5-氯基-2-(甲硫基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉(723毫克，2.2毫莫耳)在20毫升二氯甲烷中之溶液內，在0℃下，添加3-氯基過苯甲酸(~77%純，926毫克，4.13毫莫耳)在10毫升二氯甲烷中之溶液。將反應溶液在室溫下攪拌過夜，並藉LC/MS監測。於完成後，以200毫升二氯甲烷稀釋反應溶液。將有機相以飽和$NaHCO_3$溶液(2 x 60毫升)、水(30毫升)及鹽水(50毫升)洗滌，然後以Na_2SO_4脫水乾燥，及在真空中蒸發，而得5-氯基-2-(甲磺醯基)-6-((三甲基矽烷基)乙炔基)喹唑啉，為帶黃色褐色粉末(732毫克)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。ES/MS m/z 339.0 (MH^+)。

實例1020：N-(3-甲氧苯基)-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺



步驟1.　6-溴基-2-(甲硫基)喹唑啉-7-醇之製備

於6-溴基-2-氯基-7-甲氧基喹唑啉(1當量)(參閱實例11)在NMP(5毫升)中之溶液內，添加NaOMe(2當量)。將反應混合物在80℃下加熱2小時。以水稀釋反應混合物，並以1N HCl調整pH值至5.5。過濾沉澱物，洗滌，及在真空下乾燥，以提供標題產物，為黃色固體(產率，60%)。ES/MS m/z 271.0/273.0 (MH^+)。

形成2,6-雙(甲硫基)喹唑啉-7-醇，為副產物(40%)

步驟2.　4-(6-溴基-2-(甲硫基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

於三苯膦(2當量)在THF中之溶液內，添加偶氮二羧酸二乙酯(2當量)。將混合物在環境溫度及氮大氣下攪拌15分鐘，於其中添加4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(3當量)。將混合物在環境溫度下攪拌15分鐘，接著添加6-溴基-2-(甲硫基)喹唑啉-7-醇(1當量)。將混合物在環境溫度下攪拌過夜。使反應混合物濃縮，並藉急驟式管柱層析純化(10% EtOAc/己烷)，以提供產物，為白色固體，70%產率。ES/MS m/z 454.0/456.0 (MH^+)。

步驟3.　4-(6-溴基-2-(甲磺醯基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

於4-(6-溴基-2-(甲硫基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量)在THF(10毫升)中之溶液內，在0℃下，添加生氧劑(oxone)在水中之溶液(10毫升)。將反應混合物在0℃下攪拌30分鐘，然後溫熱至室溫，並攪拌過夜。使反應

物冷卻至0℃，並以飽和硫代硫酸鈉溶液使反應淬滅。在醋酸乙酯中萃取產物。將醋酸乙酯萃液一起合併，以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及在真空下乾燥，以提供產物，90%產率。ES/MS m/z 486.0/488.0 (MH^+)。使用於下一步驟，無需進一步純化。

步驟4. 4-(6-溴基-2-(3-甲氧苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

將4-(6-溴基-2-(甲磺醯基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量)與3-甲氧基苯胺(2當量)在二氧陸圜中之溶液於密封管中，在110℃下加熱24小時。使產物藉半預備HPLC純化，並凍乾，以提供純產物，為黃色固體，50%產率。ES/MS m/z 529.0/531.0 (MH^+)。

步驟5. 4-(2-(3-甲氧苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

將4-(6-溴基-2-(3-甲氧苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量)、2-噻唑基溴化鋅(5當量，在THF中之0.5M溶液)及$Pd(dppf)_2Cl_2$(0.1當量)之混合物於微波中，在120℃下加熱10分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並以水與鹽水洗滌。以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，蒸發，以提供粗產物，定量產率。ES/MS m/z 534.2 (MH^+)。

步驟6. N-(3-甲氧苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備

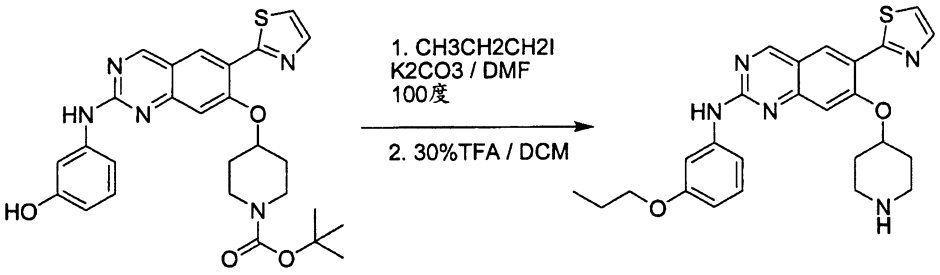
將粗製4-(2-(3-甲氧苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯在30% TFA/DCM中之溶液於室

溫下攪拌30分鐘。蒸發溶劑，並使粗製物藉半預備HPLC純化，以提供純產物，40%產率。ES/MS m/z 434.2 (MH^+)。

步驟7. N-(3-甲氧苯基)-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備

於N-(3-甲氧苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺(1當量)在甲醇中之溶液內，添加HCHO (10當量)與一滴醋酸。在室溫下攪拌10分鐘，接著添加$Na(OAc)_3BH$ (4當量)。將反應混合物攪拌1小時/室溫。藉半預備HPLC純化，以提供產物，為黃色固體，70%產率。ES/MS m/z 448.2 (MH^+)。

實例1075：7-(六氫吡啶-4-基氧基)-N-(3-丙氧基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之合成



步驟1. 4-(2-(3-丙氧基苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

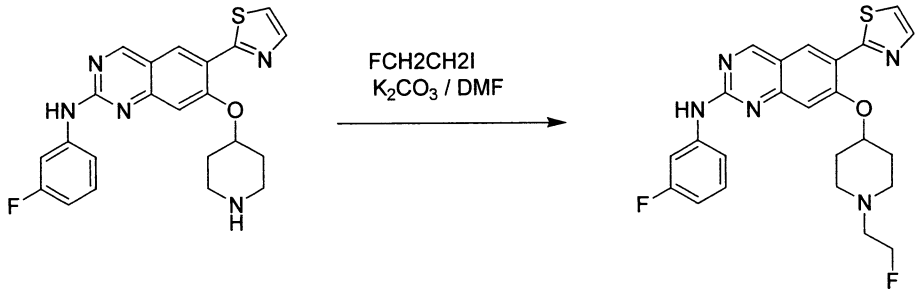
於DMF (2毫升)中之4-(2-(3-羥苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量)(關於合成，參閱實例21)內，添加K_2CO_3 (5當量)與碘化丙烷(3當量)。將反應混合物在100℃下加熱48小時。

使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離醋酸乙酯層，並以水、鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，及蒸發，以提供粗產物。ES/MS m/z 562.2 (MH^+)。

步驟2.　7-(六氫吡啶-4-基氧基)-N-(3-丙氧基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備

關於合成，參閱實例1020步驟6。ES/MS m/z 462.2 (MH^+)。

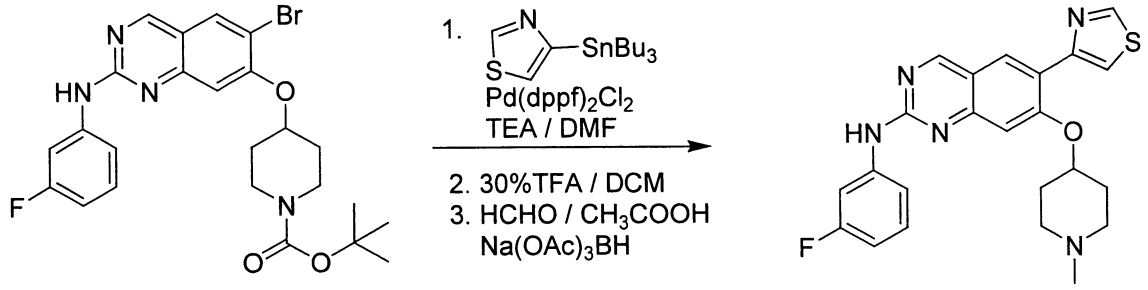
實例1082：7-(1-(2-氟基甲基六氫吡啶-4-基氧基)-N-(3-氟苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺



於DMF中之N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺(1當量)(關於合成，參閱實例11)內，添加K_2CO_3(5當量)與1-氟基-3-碘化乙烷(1.2當量)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使產物藉半預備HPLC純化。ES/MS m/z 468.2 (MH^+)。

實例1084

N-(3-氟苯基)-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)--6-(噻唑-4-基)喹唑啉-2-胺之合成



步驟1.　4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-4-基)喹唑啉-7-基氧基)

六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

將4-(6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)嗏唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量，關於合成，參閱實例11)、4-三丁基錫噻唑(3當量)、TEA(3.5當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2$(0.1當量)在DMF(1.5毫升)中之混合物於微波中，在120℃下加熱10分鐘。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離醋酸乙酯層，並以水、鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及藉半預備HPLC純化，以提供純產物，50%產率ES/MS m/z 522.1 (MH^+)。

步驟2. N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-4-基)嗏唑啉-2-胺之製備

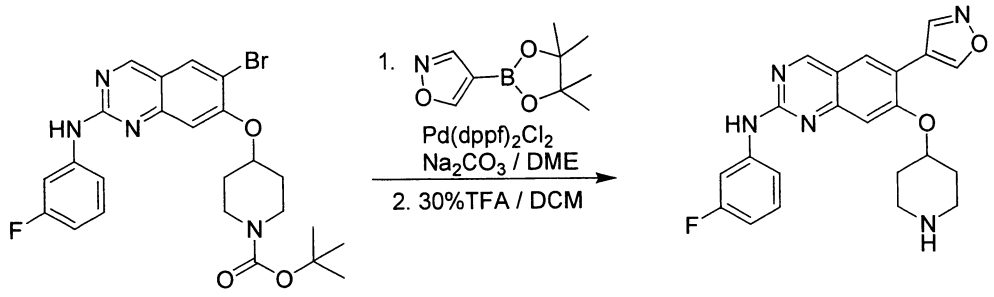
關於合成，參閱實例21步驟6。ES/MS m/z 422.1 (MH^+)。

步驟3. N-(3-氟苯基)-7-(1-甲基六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-4-基)嗏唑啉-2-胺之製備

關於合成，參閱實例1020步驟7。ES/MS m/z 436.1 (MH^+)。

實例1066

N-(3-氟苯基)-6-(異噁唑-4-基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)嗏唑啉-2-胺之合成



步驟1.　4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(異噁唑-4-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

將4-(6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量，關於合成，參閱實例11)、4-異噁唑二羥基硼烷酯(3當量)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈀(II) (0.1當量)、碳酸鈉(0.5毫升2M水溶液)在DME (2毫升)中之混合物於微波中，在120℃下加熱10分鐘。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離醋酸乙酯層，並以水、鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及藉半預備HPLC純化，以提供純產物，50%產率ES/MS m/z 506.1 (MH^+)。

註：於上述反應中亦發現一部份脫溴化產物

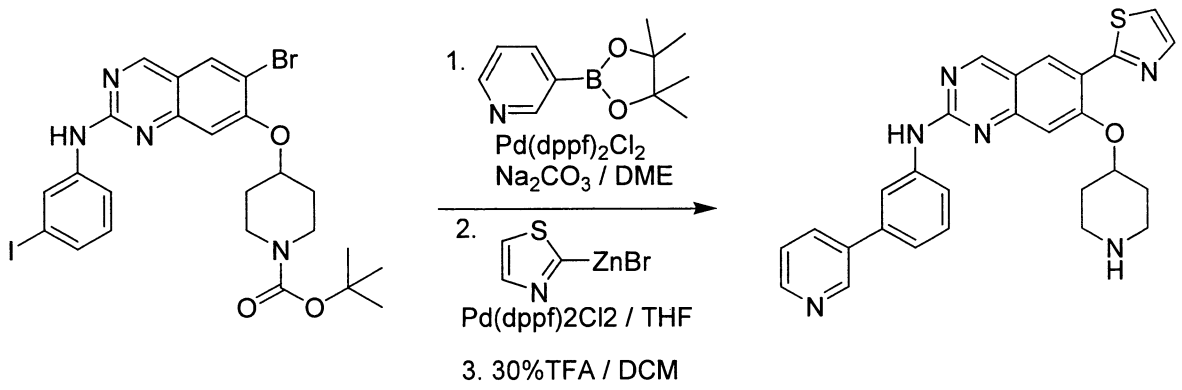
步驟2.　N-(3-氟苯基)-6-(異噁唑-4-基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉-2-胺之製備

關於合成，參閱實例1020步驟6。ES/MS m/z 406.1 (MH^+)。

實例1135

7-(六氫吡啶-4-基氧基)-N-(3-(吡啶-3-基)苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之合成

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟 1.　4-(6-溴基-2-(3-(吡啶-3-基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

將 4-(6-溴基-2-(3-碘苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1 當量，關於合成，參閱實例 11)、3-吡啶二羥基硼烷酯(1.2 當量)、1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵二氯鈀(II) (0.1 當量)、碳酸鈉(0.5 毫升 2M 水溶液)在 DME (2 毫升)中之混合物，於微波中，在 120℃下加熱 10 分鐘。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離醋酸乙酯層，並以水、鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及藉半預備 HPLC 純化，以提供純產物，50%產率，ES/MS m/z 576.2/578.2.1 (MH^+)。

註：於上述反應中亦單離一部份雙取代之產物

步驟 2.　4-(2-(3-(吡啶-3-基)苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

關於合成，參閱實例 1020 步驟 5。ES/MSm /z 581.2 (MH^+)。

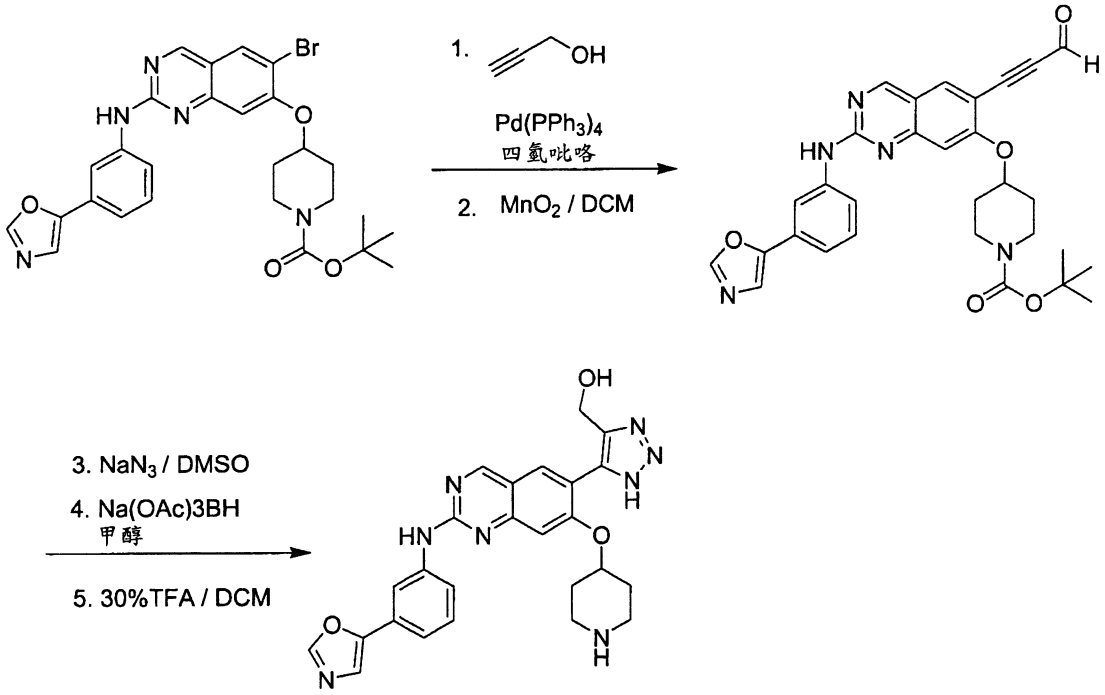
步驟 3.　7-(六氫吡啶-4-基氧基)-N-(3-(吡啶-3-基)苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備

關於合成，參閱實例 1020 步驟 6。ES/MS m/z 481.2 (MH^+)。

實例 1117

(5-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基(7-(六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇之合成

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1.　4-(6-(3-羥丙-1-炔基)-2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

於四氫吡咯(1.5毫升)中之4-(6-溴基-2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量)與肆(PPH_3)Pd(0) (0.02當量)內，在室溫下，添加炔丙醇(2當量，在1毫升四氫吡咯中)。將反應混合物在密封管中，於80℃下加熱1小時。以飽和NH_4Cl使反應淬滅，並以乙醚萃取產物。以鹽水洗滌醚萃液，以硫酸鈉脫水乾燥，過濾，及蒸發。藉半預備HPLC純化，以提供純產物，為黃色固體，40%產率。ES/MS m/z 542.2 (MH^+)。

步驟2.　4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)-6-(3-酮基丙-1-炔基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

將4-(6-(3-羥丙-1-炔基)-2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量)與MnO_2(5當量)在DCM(5毫升)中之混合物於室溫下攪拌過夜。經過矽藻土過濾產物，並蒸發溶劑，以提供純產物，90%產率。ES/MS m/z 540.3 (MH^+)。

步驟3. 4-(6-(4-甲醯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

在冰水浴中，於疊氮化鈉(1.2當量)在DMSO (2毫升)中之經攪拌溶液內，添加DMSO (1毫升)中之4-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)-6-(3-酮基丙-1-炔基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯。將反應混合物在室溫下攪拌30分鐘，然後傾倒至5% KH_2PO_4與乙醚之經激烈攪拌之兩相溶液中。分離醚層，以鹽水洗滌，並以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及在真空下乾燥，以提供產物，為白色固體，70%產率。ES/MS m/z 583.31 (MH^+)。

步驟4. 4-(6-(4-(羥甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

於甲醇中之4-(6-(4-甲醯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1當量)內，添加$Na(OAc)_3BH$ (5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。藉半預備HPLC純化，以提供純產物，為黃色固體，40%產率。ES/MS m/z 584.2 (MH^+)。

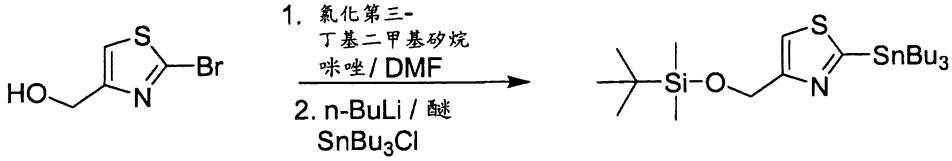
步驟5. (5-(2-(3-(噁唑-5-基)苯基胺基(7-(六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉-6-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇之製備

關於合成，參閱實例1020步驟6。ES/MS m/z 484.2 (MH^+)。

實例1140：(2R,4S)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-2-羧醯胺

4-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-2-(三丁基錫烷基)噻唑之合成

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1.　2-溴基-4-(第三-丁基矽烷基氧基)甲基)噻唑之製備

將2-溴基噻唑-4-基)甲醇(1當量)、咪唑(4當量)及氯化第三-丁基-二甲基矽烷(2當量)在DMF (10毫升)中之混合物於室溫下攪拌2小時。使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。分離醋酸乙酯層，並以水、鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及藉急驟式層析純化(10% EtOAc/己烷)，以提供純產物，為無色液體，95%產率ES/MS m/z 307.9/309.9 (MH^+)。

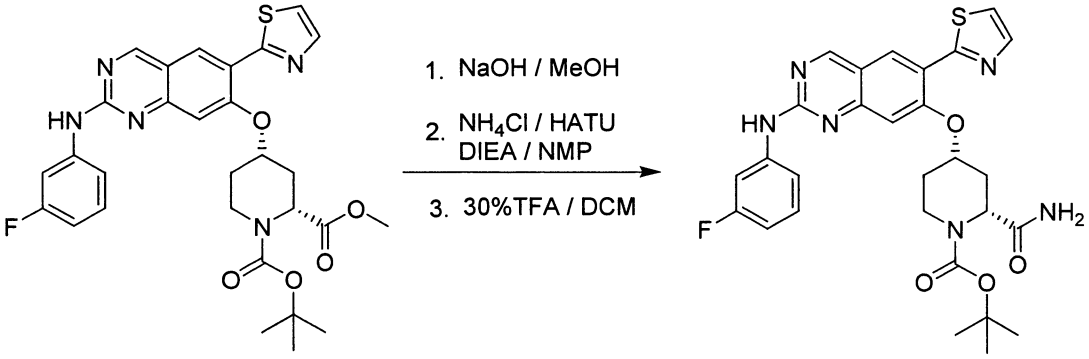
步驟2.　4-((第三-丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)-2-(三丁基錫烷基)噻唑之製備

於經火焰乾燥之燒瓶中，在氮氣及-78℃下，添加無水醚(10毫升)與正-丁基鋰(1.5當量，在己烷中之2.5M溶液)，接著添加醚中之2-溴基-4-(第三-丁基矽烷基氧基)甲基)噻唑溶液(1當量，3毫升)。於-78℃下攪拌1小時。然後，逐滴添加氯化三丁基錫在醚中之溶液(1.5當量，1毫升)。在此溫度下再攪拌1小時。以飽和碳酸氫鈉使反應混合物淬滅，並在醚

中萃取化合物。合併醚萃液，以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及在真空下乾燥，以提供產物，為淡黃色液體。使用之而無需進一步純化。

(2R,4S)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-2-羧醯胺之合成

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1.　(2R,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-2-羧酸之製備

於甲醇(3毫升)中之(2R,4S)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1,2-二羧酸1-第三-丁基-2-甲酯(1當量)內，添加氫氧化鈉水溶液(5當量)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。蒸發溶劑；使殘留物溶於水中，並以1N HCl使其呈酸性。在醋酸乙酯中萃取產物。合併萃液，以鹽水洗滌，且以硫酸鈉脫水乾燥。過濾，蒸發，及在真空下乾燥，以提供產物，為淡褐色固體，70%產率。ES/MS m/z 566.1 (MH^+)。

步驟2.　(2R,4S)-2-胺甲醯基-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

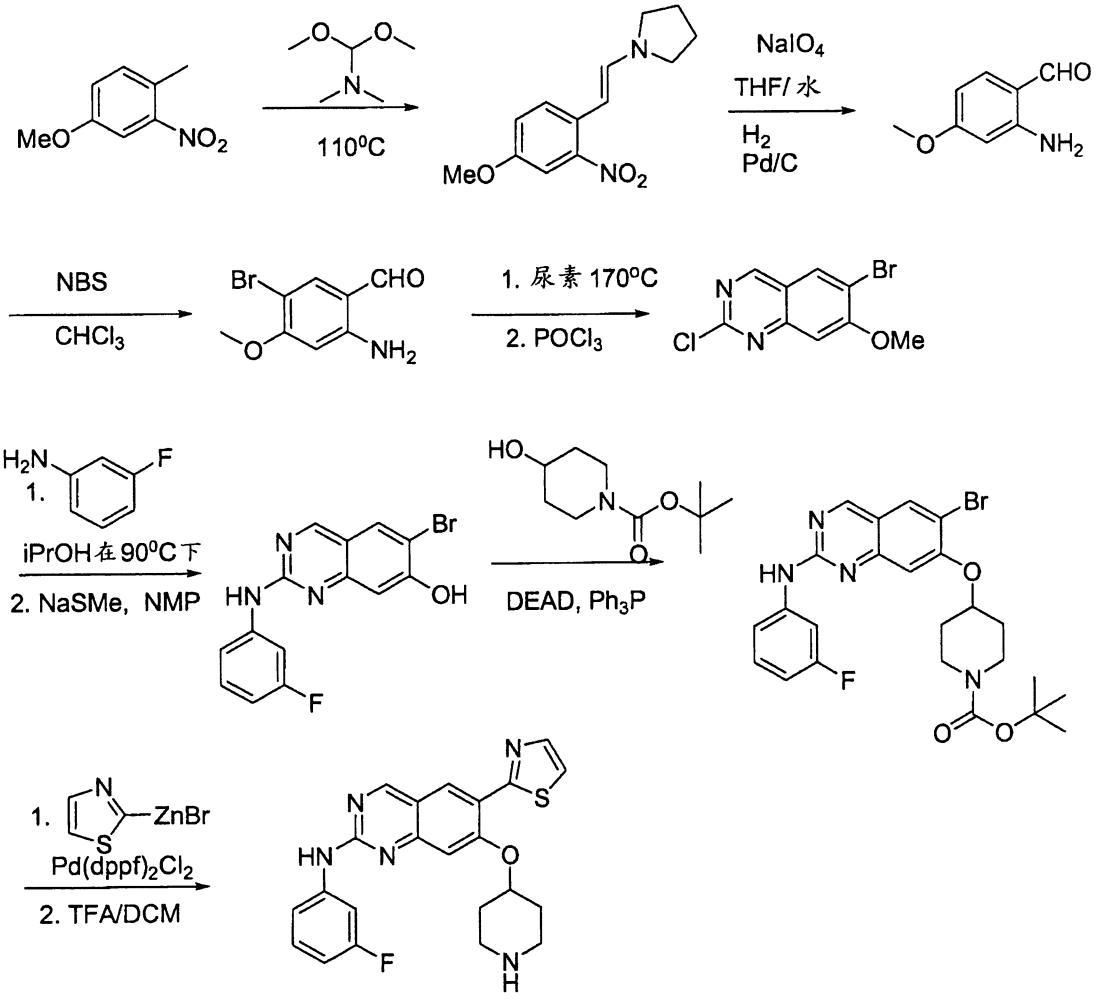
將(2R,4S)-1-(第三-丁氧羰基)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-

基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-2-羧酸(1當量)、NH_4Cl (10當量)、HATU (1.75當量)及DIEA (5當量)在NMP (2毫升)中之混合物於室溫下攪拌過夜。使產物藉半預備HPLC純化。ES/MS m/z 565.1 (MH^+)。

步驟3. (2R,4S)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-2-羧醯胺之製備

關於合成，參閱實例21步驟6。ES/MS m/z 465.1 (MH^+)。

實例997：N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備



A. 4-甲氧基-2-胺基苯甲醛之製備

於4-甲基-3-硝基苯甲醚在四氫吡咯中之混合物(1.9當量)

內，添加N,N-二甲基甲醯胺甲基縮醛，並將混合物加熱至120℃，歷經16小時。烯胺酮之形成係藉TLC確認。使混合物冷卻至室溫，並倒入冰中，然後以醋酸乙酯萃取，脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。於THF中之粗製烯胺酮內，添加已溶於水中之$NaIO_4$(2.5當量)，同時以冰/水浴保持反應溫度在40℃下。於添加後，將淡黃色懸浮液在35℃下攪拌16小時。接著濃縮反應混合物，然後以醋酸乙酯萃取水相，脫水乾燥(Na_2SO_4)，並獲得粗製4-甲氧基-2-硝基苯甲醛，為褐色固體。使粗製褐色固體於矽膠上純化，以獲得產物。使因此獲得之4-甲氧基-2-硝基苯甲醛在甲醇中，以催化量之10% Pd/C氫化，獲得4-甲氧基-2-胺基苯甲醛，定量產率。ES/MS m/z 152 (MH^+)。

B. 5-溴基-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛之製備

於氯仿中之4-甲氧基-2-胺基苯甲醛內，添加NBS (1當量)，且反應進行至完成，藉LC/MS與^1H NMR。於反應混合物中，添加二氯甲烷與水，並使已分離之有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮，而得5-溴基-4-甲氧基-2-硝基苯甲醛。ES/MS m/z 229/231 (MH^+)。

C. 2-氯基-6-溴基-7-甲氧基喹唑啉之製備

將5-溴基-4-甲氧基-2-胺基苯甲醛(1.0當量)與尿素(8.0當量)在170℃下攪拌1小時。使所形成之固體回復至環境溫度，在水中攪拌20分鐘，及過濾。將其重複總共三次洗滌。使固體在乾燥器中乾燥，而得6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-醇，為所要之產物。將6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-醇在氯化磷醯中

之0.50M溶液於110℃下攪拌1.5小時。在減壓下移除揮發性物質。添加冰水，並濾出沉澱物，以水沖洗，及在高真空下乾燥，而產生2-氯基-6-溴基-7-甲氧基喹唑啉，為黃色固體。ES/MS m/z 272/274 (MH^+)。

D. 6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-醇之製備

於2-氯基-6-溴基-7-甲氧基喹唑啉在異丙醇中之溶液內，添加3-氟苯胺(1.0當量)。將反應物在90℃下攪拌18小時。藉真空過濾收集其鹽酸鹽，且風乾，獲得粗製物質，其可使用於進一步化學改質。藉HPLC純化，獲得純物質。於粗產物中添加NMP與NaSMe (4當量)，並將混合物加熱至80℃，歷經2小時。藉LC/MS發現轉化成酚。使反應混合物冷卻，並於其中添加醋酸乙酯與1N HCl，以使其成中性pH。6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-醇猛然析出，為固體，將其過濾，及在高真空下乾燥，獲得產物，定量產率。ES/MS m/z 333/335 (MH^+)。

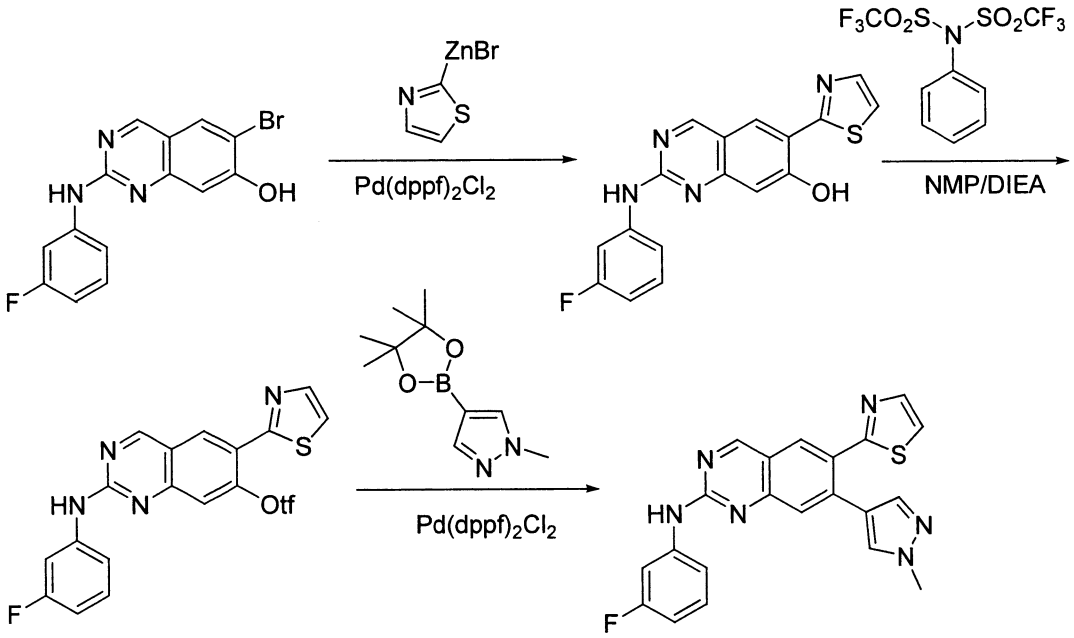
E. 4-(6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之製備

於DEAD (2當量)與三苯膦(2當量)之混合物中，添加4-羥基六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(4當量)，並於所形成之混合物中，添加6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-醇，且在室溫下攪拌16小時。於LC/MS上發現產物之形成。然後濃縮混合物，及於矽膠上純化，獲得4-(6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，為產物。ES/MS m/z 517/519 (MH^+)。

F. N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備

於4-(6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(50毫克)中，添加0.5M 2-噻唑基溴化鋅，並將混合物在120℃下微波10分鐘。藉LC/MS觀察到產物之完全轉化。使混合物濃縮，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，且單離產物。於粗產物中添加30% TFA/DCM，並攪拌2小時，供第三-丁基之去除保護。N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之形成係藉LC/MS發現。然後，使其藉預備層析法純化，獲得產物。ES/MS m/z 421 (MH^+)。

實例889：N-(3-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備



A. 2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-醇之製備

於6-溴基-2-(3-氟苯基胺基)喹唑啉-7-醇中，添加0.5M 2-噻唑基溴化鋅，並將混合物在120℃下微波10分鐘。藉LC/MS觀

察到產物之完全轉化。使混合物濃縮，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，並單離產物。ES/MS m/z 330 (MH^+)。

B. 三氟甲烷磺酸2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基酯之製備

於2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-醇(1當量)在NMP中之溶液內，添加三氟甲烷磺酸苯酯(1.2當量)與DIEA(2.5當量)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌過夜。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以飽和氯化鈉洗滌有機層，並乾燥，及濃縮。於粗製物中，添加二氯甲烷與數滴甲醇。過濾因此形成之白色固體，獲得三氟甲烷磺酸2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基酯，80%產率。ES/MS m/z 471 (MH^+)。

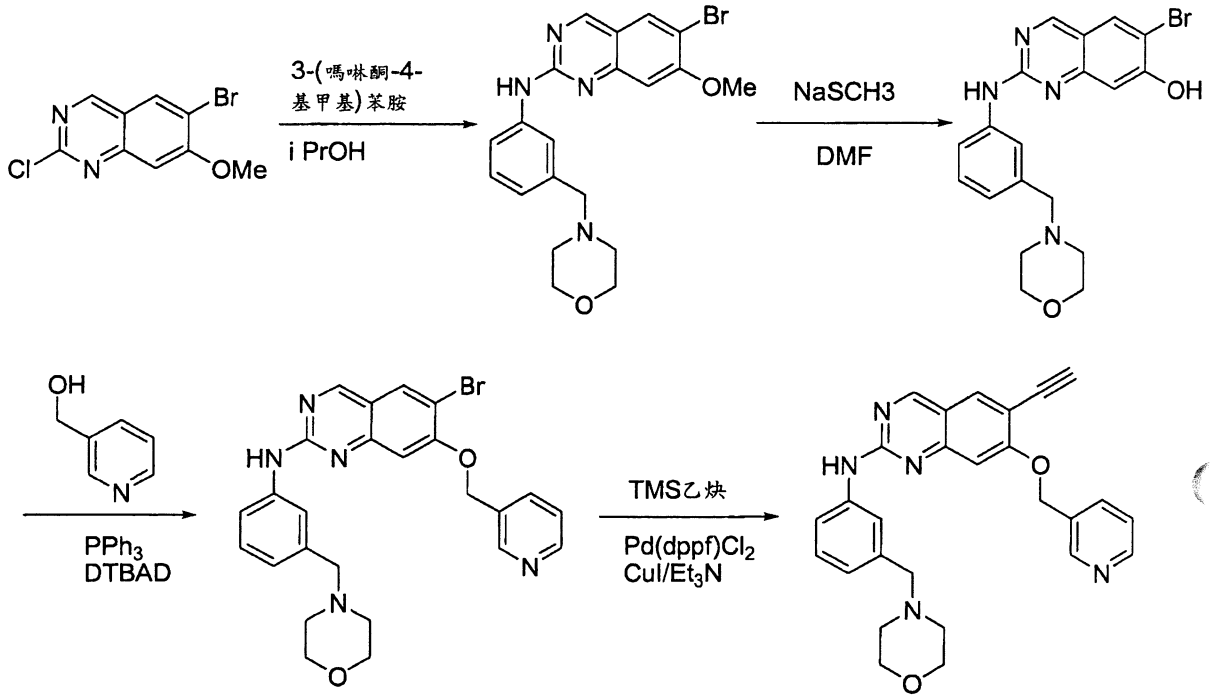
C. N-(3-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備

於三氟甲烷磺酸2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基酯(1當量)在DME中之溶液內，添加2M碳酸鈉溶液與4-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)-1-甲基-吡唑(3當量)及$Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$(0.05當量)，並將混合物在120℃下微波10分鐘。然後，使反應混合物於醋酸乙酯與水之間作分液處理。以鹽水洗滌有機層，脫水乾燥，濃縮，及藉半預備HPLC純化，以提供N-(3-氟苯基)-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺ES/MS m/z 402 (MH^+)。

實例804：6-乙炔基-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)-7-(吡啶-3-基甲

氧基)喹唑啉-2-胺之製備

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



A. 6-溴基-7-甲氧基-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)喹唑啉-2-胺之製備

於6-溴基-2-氯基-7-甲氧基喹唑啉在異丙醇中之0.25M懸浮液內，添加3-(嗎福啉-4-基甲基)苯胺(1.1當量)與1,4-二氧陸圜中之4.0M氯化氫(0.5當量)。將反應混合物在油浴中加熱至95℃，歷經15小時。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並過濾，以收集所要之產物。ES/MS m/z 429/431 (MH^+)。

B. 6-溴基-2-(3-(嗎福啉基甲基)苯基胺基)喹唑啉-7-醇之製備

將6-溴基-7-甲氧基-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)喹唑啉-2-胺(1.0當量)與硫代甲醇鈉(4.0當量)在DMF中之0.2M懸浮液於油浴中加熱至90℃，歷經10小時。使混合物在醋酸乙酯與水之間作分液處理。藉由添加飽和銨鹽酸鹽，將水相之pH

值調整至4。以醋酸乙酯萃取水相，並將合併之有機相以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，濃縮，而得所要之產物。ES/MS m/z 415/417 (MH^+)。

C. 6-溴-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)-7-(吡啶-3-基甲氧基)喹唑啉-2-胺之製備

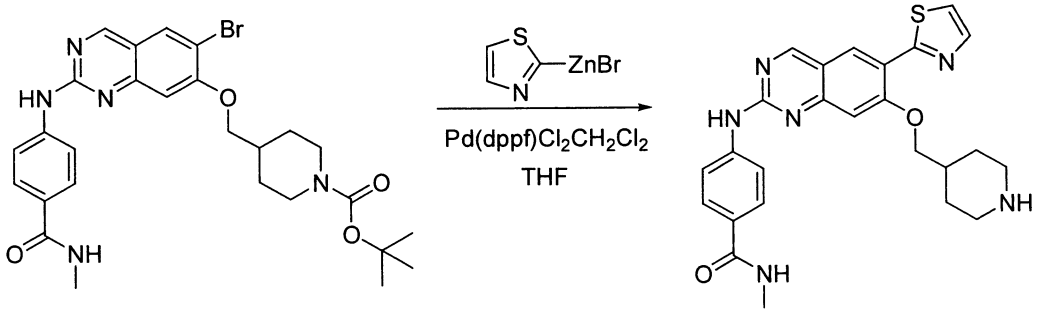
於三苯膦(3.0當量)在THF中之0.55M溶液內，添加偶氮二羧酸二-第三-丁酯(3.0當量)。將混合物在環境溫度下攪拌20分鐘。添加3-吡啶基甲醇(3.0當量)，並將反應混合物在環境溫度下再攪拌30分鐘。然後，將6-溴基-2-(3-(嗎福啉基甲基)苯基胺基)喹唑啉-7-醇(1.0當量)添加至反應燒瓶中。將混合物在環境溫度下再攪拌14小時。在減壓下移除溶劑，且以醋酸乙酯研製殘留物，及過濾。以冷醋酸乙酯沖洗濾餅，並風乾，獲得6-溴-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)-7-(吡啶-3-基甲氧基)喹唑啉-2-胺。ES/MS m/z 506/508 (MH^+)。

D. 6-乙炔基-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)-7-(吡啶-3-基甲氧基)喹唑啉-2-胺之製備

於6-溴-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)-7-(吡啶-3-基甲氧基)喹唑啉-2-胺(0.1毫莫耳)、三乙胺(0.4毫升)、$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$(0.1當量)、碘化銅(I) (0.1當量)在DMF中之0.05M混合物內，添加三甲基矽烷基乙炔(10當量)。將混合物在120℃下微波15分鐘。以醋酸乙酯稀釋反應混合物，並以水、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。無需進一步純化，將粗製化合物以四甲基氟化銨(2.0當量)在THF/異丙醇(10：1，0.02M)中，於環境溫度下處理15分鐘。於減壓下移除溶劑。將殘留物帶至

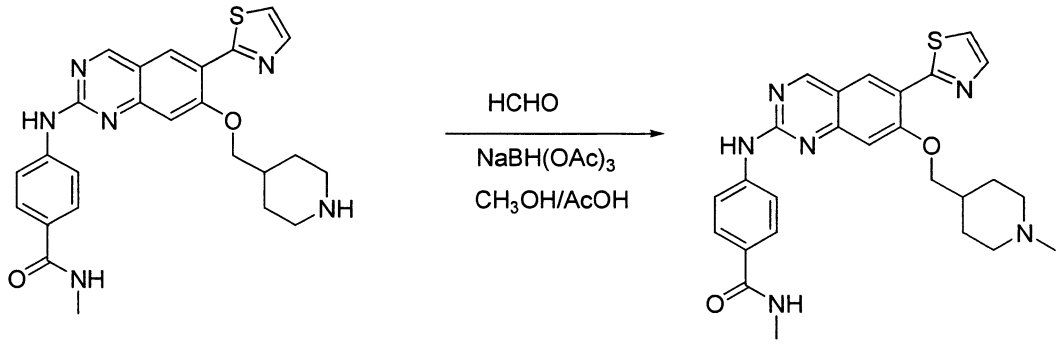
醋酸乙酯中，並以水、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。使粗產物藉RP HPLC純化。凍乾獲得所要之產物6-乙炔基-N-(3-(嗎福啉基甲基)苯基)-7-(吡啶-3-基甲氧基)喹唑啉-2-胺。ES/MS m/z 452 (MH^+)。

實例724：N-甲基-4-(7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺之製備



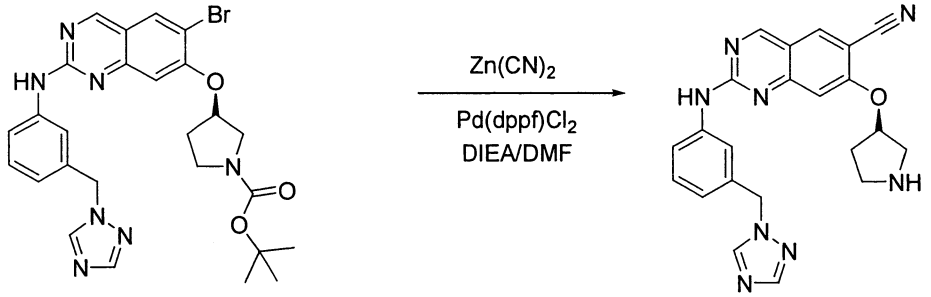
於4-((6-溴基-2-(4-(甲基胺甲醯基)苯基胺基)喹唑啉-7-基氧基)甲基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.12毫莫耳)在THF中之0.05M溶液內，添加0.5M 2-噻唑基溴化鋅(3.0當量)、Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(0.2當量)。將混合物在120℃下微波15分鐘。藉LC/MS觀察到產物之完全轉化。使混合物濃縮，並於醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。將殘留物以50% TFA/DCM處理，並攪拌10分鐘，以移除羧酸第三-丁酯基團。然後，使粗製化合物藉RP HPLC純化，獲得所要之產物N-甲基-4-(7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺。ES/MS m/z 475 (MH^+)。

實例729：N-甲基-4-(7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺之製備



將N-甲基-4-(7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺(0.05毫莫耳)、甲醛(10當量)、甲醇中之催化量醋酸(2.0毫升)之溶液在環境溫度下攪拌1小時。然後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(2.0當量)，並將反應混合物在環境溫度下攪拌2小時。LCMS數據顯示反應已完成。於減壓下移除溶劑。將殘留物帶至醋酸乙酯中，並以水、鹽水洗滌，脫水乾燥，及濃縮。藉RP HPLC純化，獲得所要之產物N-甲基-4-(7-(六氫吡啶-4-基甲氧基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺。ES/MS m/z 489 (MH^+)。

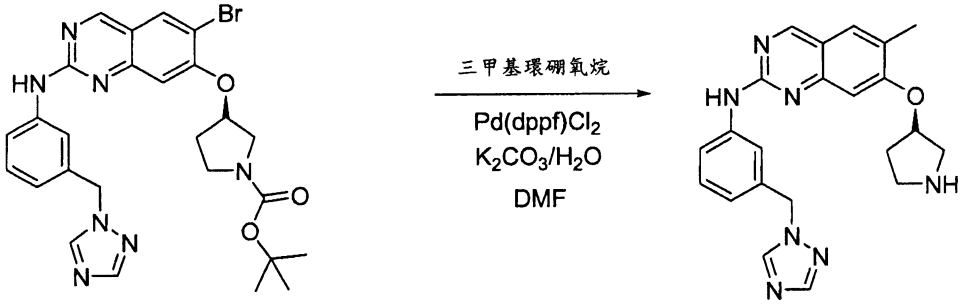
實例767：(S)-2-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基胺基)-7-(四氫吡咯-3-基氧基)喹唑啉-6-甲腈之製備



於(S)-3-(2-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基胺基)-6-溴基喹

唑啉-7-基氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.18毫莫耳)在DMF中之0.1M溶液內，添加氰化鋅(5.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2 CH_2 Cl_2$(0.2當量)及二異丙基乙胺(1.5當量)。將混合物在150℃下微波20分鐘。藉LC/MS觀察到產物之完全轉化。使混合物在醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥($Na_2 SO_4$)，及濃縮。將殘留物以50% TFA/DCM處理，並攪拌10分鐘，以移除羧酸第三-丁酯基團。然後，使粗製化合物藉RP HPLC純化，獲得所要之產物(S)-2-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基胺基)-7-(四氫吡咯-3-基氧基)喹唑啉-6-甲腈。ES/MS m/z 413 (MH^+)。

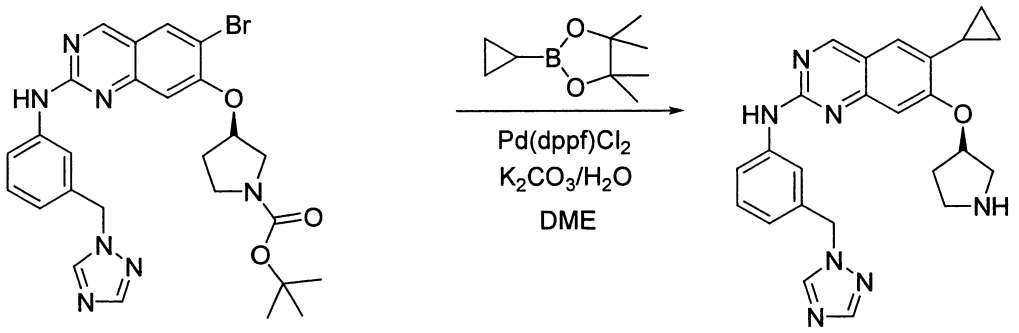
實例765：(S)-N-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-7-(四氫吡咯-3-基氧基)喹唑啉-2-胺之製備



於(S)-3-(2-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基胺基)-6-溴基喹唑啉-7-基氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.11毫莫耳)在DMF中之0.06M溶液內，添加三甲基環硼氧烷(4.0當量)、$Pd(dppf)Cl_2 CH_2 Cl_2$(0.1當量)及2.0M碳酸鉀水溶液(4.0當量)。將混合物在120℃下微波20分鐘。藉LC/MS觀察到產物之完全轉化。使混合物在醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥($Na_2 SO_4$)，及濃縮。將殘留物以50% TFA/DCM處理，並攪拌10分鐘，以移除羧酸第三-丁酯基團。然後，使

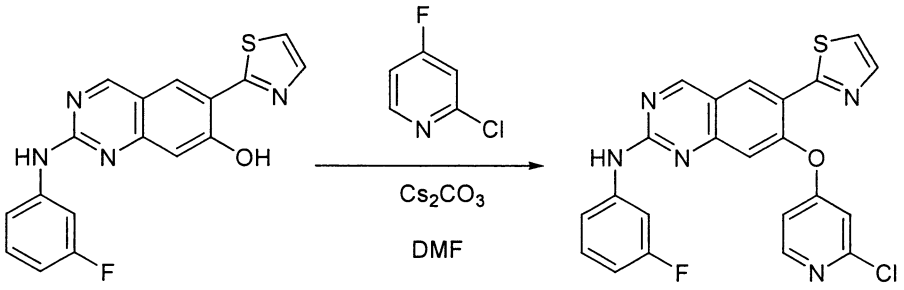
粗製化合物藉RP HPLC純化，獲得所要之產物(S)-N-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-7-(四氫吡咯-3-基氧基)喹唑啉-2-胺。ES/MS m/z 402 (MH^+)。

實例764：(S)-N-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基)-6-環丙基-7-(四氫吡咯-3-基氧基)喹唑啉-2-胺之製備



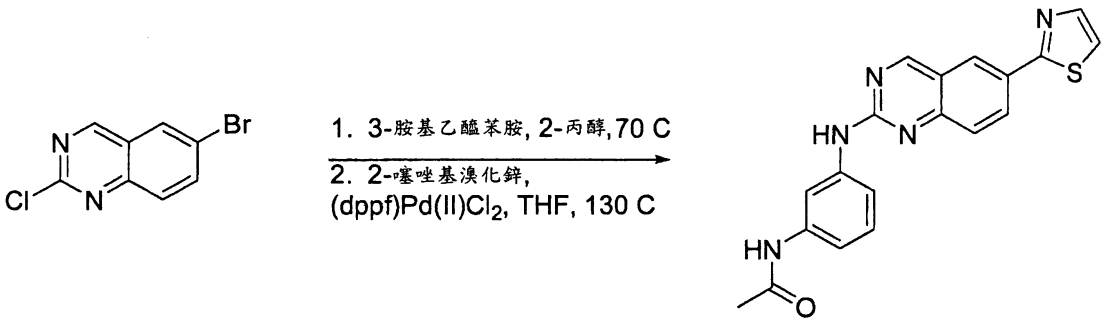
於(S)-3-(2-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基胺基)-6-溴基喹唑啉-7-基氧基)四氫吡咯-1-羧酸第三-丁酯(0.13毫莫耳)在DME中之0.06M溶液內，添加2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜(10當量)、Pd(dppf)Cl_2 CH_2Cl_2(0.2當量)及2.0M碳酸鉀水溶液(4.0當量)。將混合物在120℃下微波20分鐘。產物之完全轉化係藉LC/MS確認。使混合物在醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。將殘留物以50% TFA/DCM處理，並攪拌10分鐘，以移除羧酸第三-丁酯基團。然後，使粗製化合物藉RP HPLC純化，獲得所要之產物(S)-N-(3-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苯基)-6-環丙基-7-(四氫吡咯-3-基氧基)喹唑啉-2-胺。ES/MS m/z 428 (MH^+)。

實例797：7-(2-氯基吡啶-4-基氧基)-N-(3-氟苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺之製備



將2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-醇(0.15毫莫耳)、2-氯基-4-氟基吡啶(1.5當量)、碳酸銫(3.0當量)在DMF中之0.1M懸浮液於油浴中加熱至95℃，歷經18小時。LCMS數據顯示所要之產物形成。使混合物在醋酸乙酯與水之間作分液處理。使有機層脫水乾燥(Na_2SO_4)，及濃縮。然後，使粗製化合物藉RP HPLC純化，獲得所要之產物7-(2-氯基吡啶-4-基氧基)-N-(3-氟苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺。ES/MS m/z 450 (MH^+)。

實例902：N-(3-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺



步驟1.　置換

將6-溴基-2-氯基喹唑啉(1當量)與3-胺基乙醯苯胺(0.9當量)在2-丙醇中之混合物加熱至70℃，歷經16小時，並濃縮，而得粗產物，使用之而無需進一步純化。

步驟2.　Negishi

於步驟1之產物中，添加2-噻唑基溴化鋅之0.5M THF溶液(4.0當量)及與DCM之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二

氯鈀(II)複合物(0.10當量)。將反應物在130℃下微波10分鐘。以醋酸乙酯稀釋混合物，並以含水EDTA pH~9緩衝劑洗滌。使有機相以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮。藉逆相HPLC純化，且凍乾獲得所要之產物，為其TFA鹽。ES/MS m/z 392 (MH^+)。

6-溴基-2,7-二氯喹唑啉



步驟1：溴化

於2-胺基-4-氯苯甲酸(2克，11.6毫莫耳)在氯仿(120毫升)中之懸浮液內，逐滴添加溴(1.1當量)在氯仿(12毫升)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌16小時。藉過濾收集所形成之白色固體，並以DCM充分洗滌，直到濾液為無色止。使固體風乾，獲得3.35克白色粉末，為2-胺基-5-溴基-4-氯苯甲酸之HBr鹽(87%產率)。ES/MS m/z 250/252 (MH^+)。

步驟2：還原作用

於THF(40毫升)中之上述中間物(3.35克，10.1毫莫耳)內，在0℃下，添加硼烷-THF複合物溶液(1M，在THF，40毫升，4當量)。將混合物在室溫下攪拌18小時。藉由添加乙醇(20毫升)使過量試劑慢慢地淬滅。添加水，並藉由添加碳酸氫鈉(飽和水溶液)調整pH (~3)至pH 7。在減壓下移除揮發性物質。以DCM萃取所形成之混合物。合併有機萃液，以鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水乾燥，及濃縮，而得粗產物，為白色固體。ES/MS m/z 236/238 (MH^+)

步驟3：氧化作用

於DCM (80毫升)中之上述中間物(10.1毫莫耳)內，添加氧化錳(IV)(MnO_2，6克，70毫莫耳)。將混合物在室溫及氬氣下攪拌40小時。經過矽藻土過濾混合物，並以DCM充分洗滌。使濾液在真空中濃縮，而得粗製2-胺基-5-溴基-4-氯苯甲醇(3.3克，橘色固體)，將其使用於下一步驟，無需進一步純化。ES/MS m/z 234/236 (MH^+)。

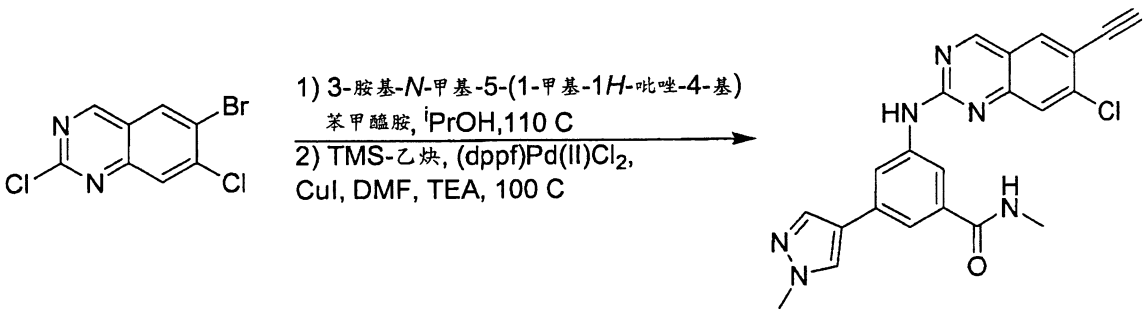
步驟4：環化作用

將粗製2-胺基-5-溴基-4-氯苯甲醇(3.3克，得自步驟3)與尿素(10.5克，15當量)之混合物加熱至170℃，並激烈攪拌1小時。使反應物冷卻至室溫，並添加水。藉過濾收集固體。使已過濾之固體風乾，而得粗產物，為黃色粉末(2.18克，粗製)。ES/MS m/z 259/261 (MH^+)。

步驟5：氯化作用

於上述粗製物質中，添加氯化磷醯($POCl_3$，25毫升)，並加熱至110℃，歷經30分鐘。使所形成之混合物冷卻至室溫，及在真空中濃縮至幾乎乾涸。添加冰水，並使用碳酸氫鈉，將pH值調整至~8。以DCM萃取混合物，且使萃液以硫酸鈉脫水乾燥，及在真空中濃縮。使粗製6-溴基-2,7-二氯喹唑啉於矽膠上藉急驟式層析純化，以2：1己烷：醋酸乙酯溶離。ES/MS m/z 279 (MH^+)。

實例904：3-(7-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-N-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



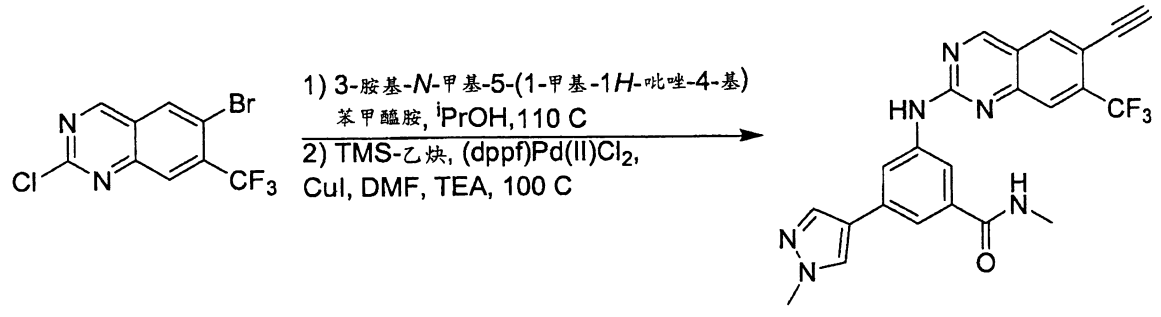
步驟1.　置換

將6-溴基-2,7-二氯喹唑啉(1當量)與3-胺基-N-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺(1當量)在2-丙醇中之混合物加熱至110℃，歷經16小時，並濃縮，而得粗產物，使用之而無需進一步純化。

步驟2.　Sonogashira與脫矽烷化

於步驟1之產物在經脫氣之1：1 DMF：TEA中之0.15M溶液內，添加TMS-乙炔(4.0當量)；碘化銅(I)(0.10當量)及與DCM之[1,1'-雙(二苯基膦基)二環戊二烯鐵]二氯鈀(II)複合物(0.050當量)。將反應物在100℃下攪拌40分鐘。使混合物濃縮，並再溶於3：2四氫呋喃：甲醇中，以製成0.15M溶液。添加6M氫氧化鈉水溶液(2.5當量)，並將混合物攪拌20分鐘。在減壓下移除揮發性物質。使殘留物藉逆相HPLC純化，並凍乾，而得所要之產物，為其TFA鹽。ES/MS m/z 417.1 (MH^+)。

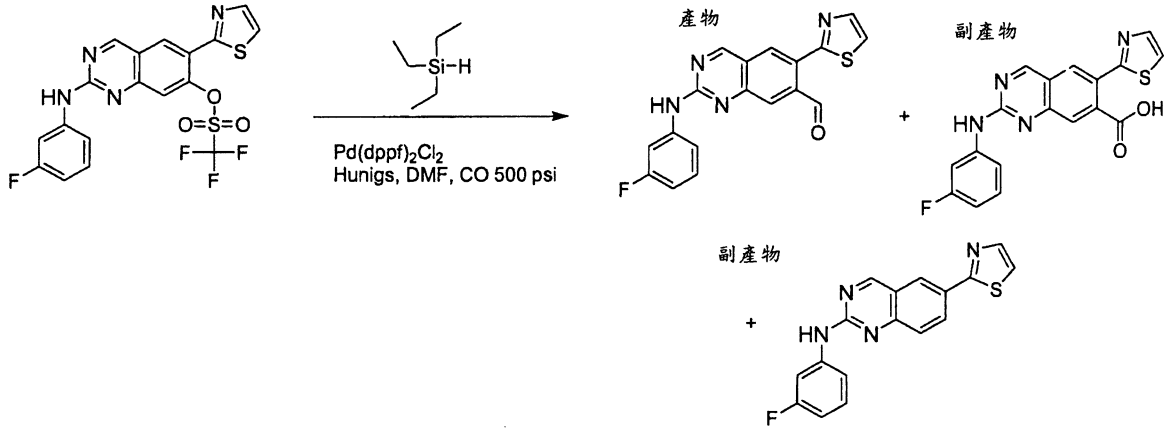
實例905：3-(6-乙炔基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基胺基)-N-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺



3-(6-乙炔基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2-基胺基)-N-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯胺係按照實例62與63製成。ES/MS m/z 451.0 (MH^+)。

實例907：2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羧甲醛

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羧甲醛

在鋼彈形容器中，於三氟甲烷磺酸2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基酯(50毫克，0.106毫莫耳)在1.4毫升DMF中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(8.7毫克，0.0106毫莫耳)、三乙基矽烷(37毫克，0.318毫莫耳)及TEA(0.037毫升，0.265毫莫耳)。將鋼彈形容器密封，並將CO小心地添加至500 psi，且慢慢釋出(在通風櫥中3x)，然後再充填至500 psi，並在50-55℃下攪拌18小時。使此反應混合物冷卻，並在通風櫥中抽氣。過濾粗製反應混合物，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羧甲醛，為TFA鹽(6.0毫克)。ES/MS m/z 351 (MH^+)。

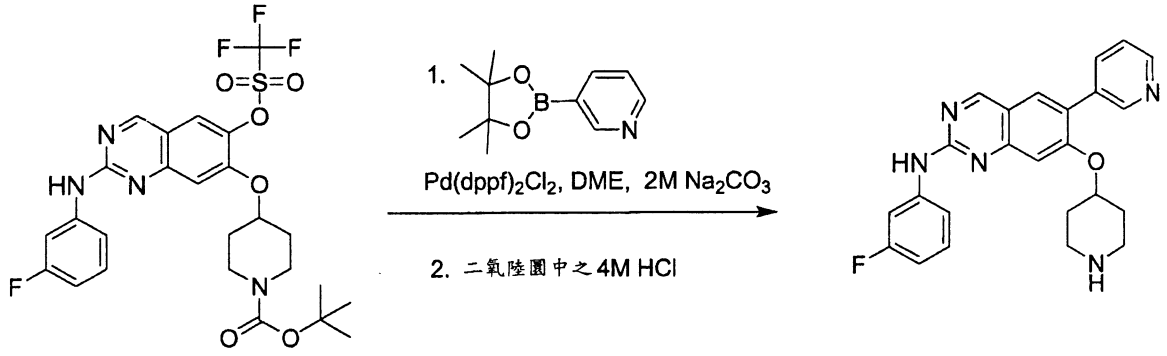
副產物

此外，亦在預備HPLC上收集兩種副產物，並凍乾，獲得

2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羧酸，為TFA鹽(8.0毫克) ES/MS m/z 367 (MH^+)，與N-(3-氟苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺，為TFA鹽(3.3毫克) ES/MS m/z 323 (MH^+)。

實例916：N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(三氟甲基磺醯氧基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(30毫克，0.058毫莫耳)在0.7毫升DME中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(9.5毫克，0.0116毫莫耳)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼伍圜-2-基)吡啶(36毫克，0.174毫莫耳)，及最後添加2M Na_2CO_3(0.2毫升，0.4毫莫耳)。將此反應混合物在100℃下攪拌3小時，或直到完成為止，藉LCMS。於粗製反應混合物中，添加1.5毫升甲醇，轉移反應物，並濃縮成固體，獲得粗產物4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，使用於下一步驟無需純化。ES/MS m/z 516 (MH^+)。

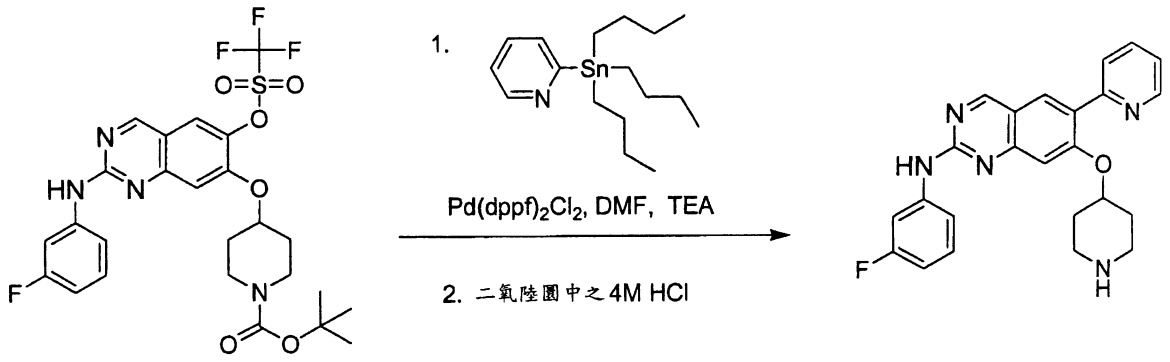
步驟2：N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑

啉-2-胺

於4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.058毫莫耳)之粗製反應混合物中，添加二氧陸圜中之4M HCl (4.0毫升，16.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺，為TFA鹽(8.3毫克)。ES/MS m/z 416 (MH^+)。

實例913：N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(吡啶-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

於4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(三氟甲基磺醯氧基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(30毫克，0.058毫莫耳)在0.5毫升DMF中之反應混合物內，添加$Pd(dppf)_2Cl_2$(9.5毫克，0.0116毫莫耳)、2-(三丁基錫烷基)吡啶(66毫克，0.174毫莫耳)，及最後添加TEA (0.021毫升，0.145毫莫耳)。將此反應

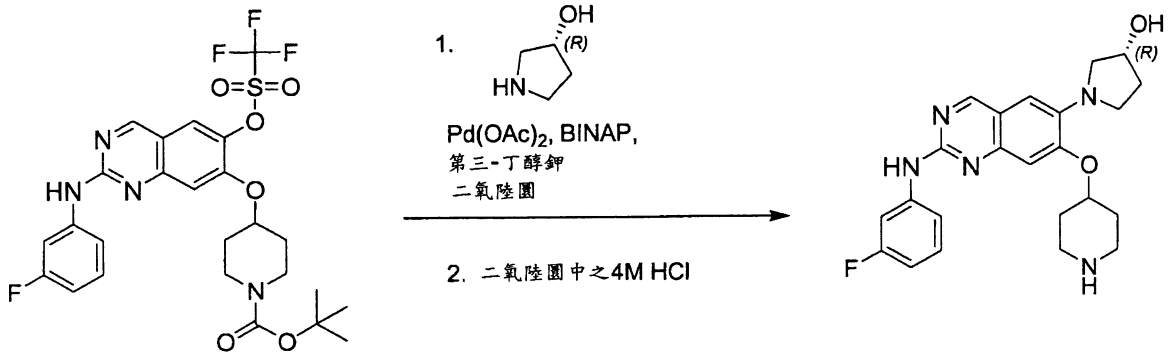
混合物在105℃下攪拌1小時，或在120℃下微波800秒，直到完成為止，藉LCMS。將具有產物4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(吡啶-2-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之粗製反應混合物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 516 (MH^+)。

步驟2：N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺

於4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(吡啶-3-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(0.058毫莫耳)之粗製反應混合物中，添加二氧陸圜中之4M HCl (3.0毫升，12.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)-6-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺，為TFA鹽(4.6毫克)。ES/MS m/z 416 (MH^+)。

實例920：(R)-1-(2-(3-氟苯基胺基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉-6-基)四氫吡咯-3-醇

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：(R)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(3-羥基四氫吡咯-1-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

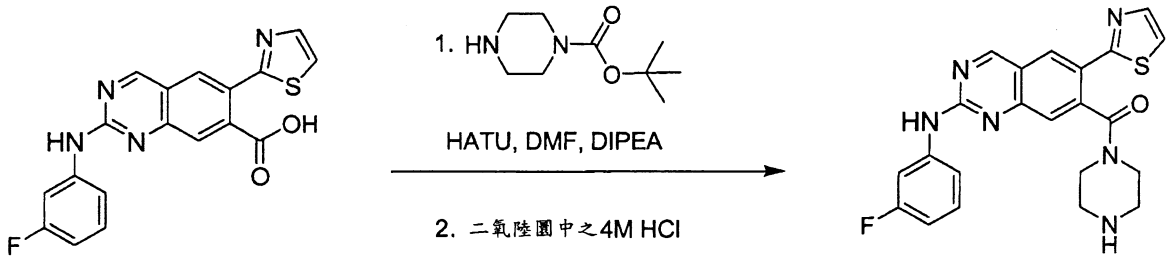
於 $Pd(OAc)_2$ (9.5 毫克，0.0116 毫莫耳) 與 BINAP (10.8 毫克，0.0174 毫莫耳) 之反應混合物中，添加 0.5 毫升二氧陸圜，並在室溫下攪拌 3-5 分鐘。於此反應混合物中，添加 4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(三氟甲基磺醯氧基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (30 毫克，0.058 毫莫耳)、(R)-四氫吡咯-3-醇 (20 毫克，0.232 毫莫耳)，接著最後添加第三-丁醇鉀 (19.5 毫克，0.174 毫莫耳)。將此反應混合物在 90℃ 下攪拌 5 小時，或直到完成為止，藉 LCMS。將具有產物 (R)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(3-羥基四氫吡咯-1-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯之粗製反應混合物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 524 (MH^+)。

步驟 2：(R)-1-(2-(3-氟苯基胺基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉-6-基)四氫吡咯-3-醇

於 (R)-4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(3-羥基四氫吡咯-1-基)喹唑啉-7-基氧基)六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.058 毫莫耳) 之粗製反應混合物中，添加二氧陸圜中之 4M HCl (3.0 毫升，12.0 毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時，或直到完成為止，藉 LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約 1 毫升 DMF (若需要則添加約 0.2 毫升水)，過濾，在預備 HPLC 上純化，及凍乾，獲得 (R)-1-(2-(3-氟苯基胺基)-7-(六氫吡啶-4-基氧基)喹唑啉-6-基)四氫吡咯-3-醇，為 TFA 鹽 (1.1 毫克)。ES/MS m/z 424 (MH^+)。

實例 909：(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基)(六氫吡咯-1-基)甲酮

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羰基)六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯

於2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羧酸(7毫克，0.019毫莫耳)在0.4毫升DMF中之反應混合物內，添加HATU(18.2毫克，0.048毫莫耳)、DIPEA(0.014毫升，0.076毫莫耳)，並在室溫下攪拌約3-5分鐘。於上述反應混合物中，添加六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯(14毫克，0.076毫莫耳)，並在室溫下攪拌2小時，或直到完成為止，藉LCMS。將具有產物4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羰基)六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯之粗製反應混合物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 535 (MH^+)。

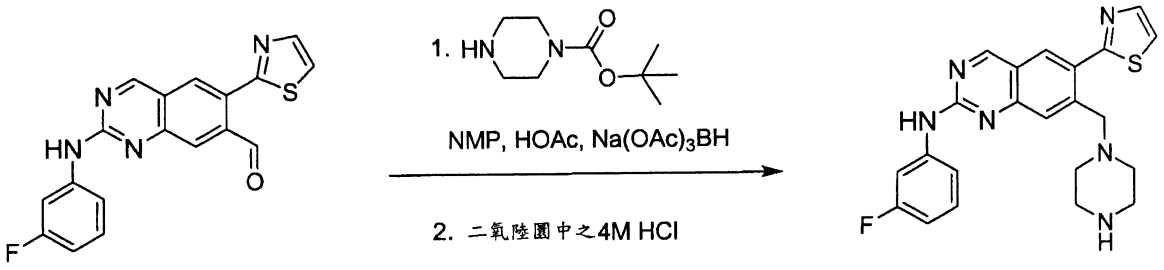
步驟2：(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基)(六氫吡啡-1-基)甲酮

於4-(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羰基)六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯(0.019毫莫耳)之粗製反應混合物中，添加二氧陸圜中之4M HCl(2.0毫升，8.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得(2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉

-7-基)(六氫吡啡-1-基)甲酮，為TFA鹽(2.1毫克)。ES/MS m/z 435 (MH^+)。

實例908：N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啡-1-基甲基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：4-((2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基)甲基)六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯

於2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-羧甲醛(12毫克，0.034毫莫耳)在0.75毫升NMP中之反應混合物內，添加醋酸(0.070毫升，1.02毫莫耳)與六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯(65毫克，0.35毫莫耳)。將此反應混合物在室溫下攪拌約16小時。於此反應溶液中，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(18毫克，0.085毫莫耳)，並在室溫下攪拌2小時，或直到完成為止，藉LCMS。將具有產物4-((2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基)甲基)六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯之粗製反應混合物使用於下一步驟，無需純化。ES/MS m/z 521 (MH^+)。

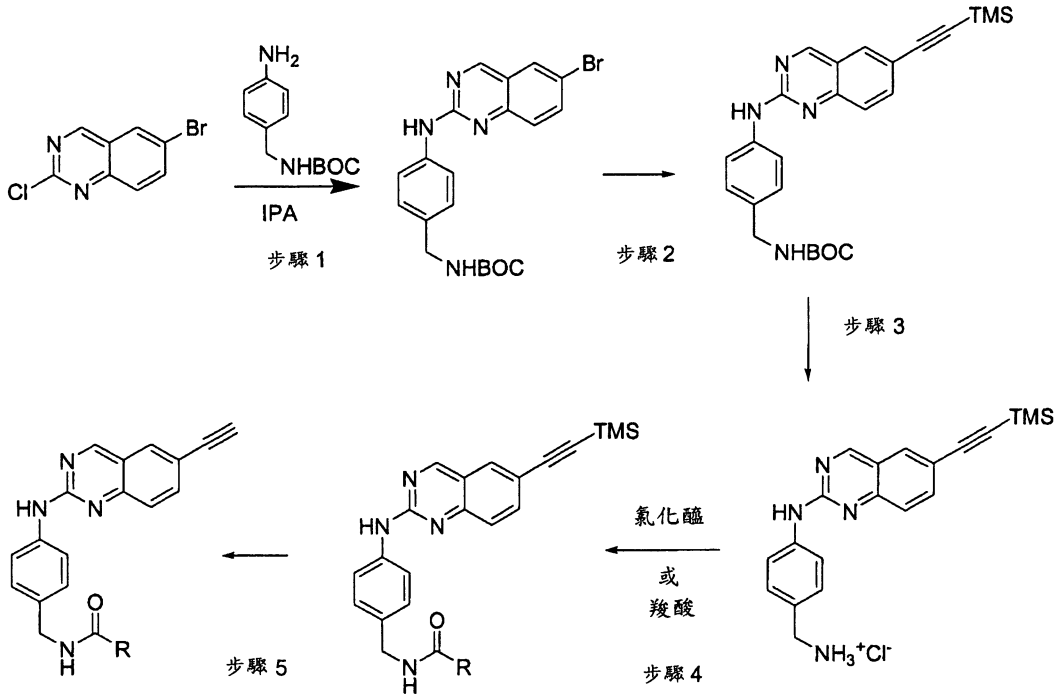
步驟2：N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡啡-1-基甲基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺

於4-((2-(3-氟苯基胺基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-7-基)甲基)六氫吡啡-1-羧酸第三-丁酯(0.034毫莫耳)之粗製反應混合物中，

添加二氧陸圜中之4M HCl (4.0毫升，16.0毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌1小時，或直到完成為止，藉LCMS。使粗製反應混合物濃縮，添加約1毫升DMF，過濾，在預備HPLC上純化，及凍乾，獲得N-(3-氟苯基)-7-(六氫吡咔-1-基甲基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺，為TFA鹽(1.7毫克)。ES/MS m/z 421 (MH^+)。

實例1161、1165-1171及1174

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：

此反應係以類似實例9步驟5中所述之方式進行。

步驟2：

此反應係以類似實例10步驟1中所述之方式進行。

步驟3：

使Boc胺溶於二氧陸圜中，並以4M HCl/二氧陸圜(20當量)處理。將反應物在室溫下攪拌2小時。使反應物濃縮成白色

固體，經確認為所要之產物。

步驟4：

方法A

於室溫下，使胺溶於DMF與Et_3N(3當量)中，並以適當氯化醯(1.5當量)處理。將反應物在室溫下攪拌10小時，並藉RP HPLC直接純化，而產生所要之化合物。

方法B

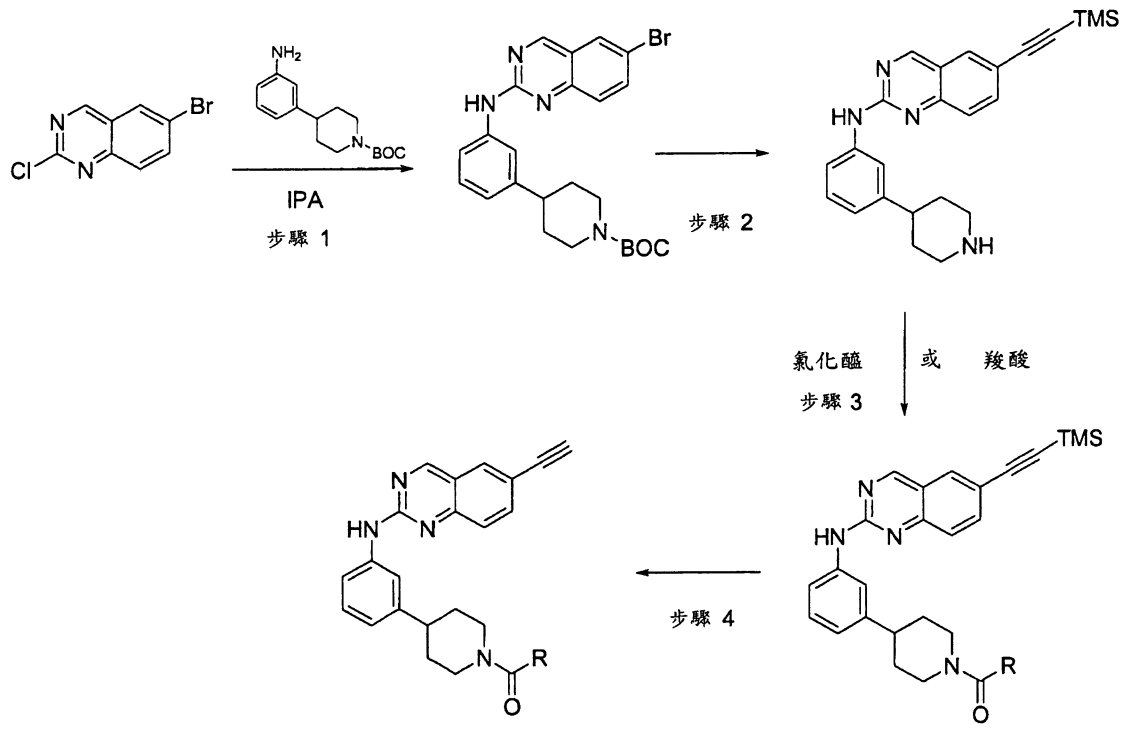
將胺HOAT (1.5當量)、HATU (1.5當量)及Et_3N (3.0當量)在DMF中合併。添加相應之羧酸(1.2當量)，並將反應物在室溫下攪拌10小時，及藉RP HPLC直接純化，而產生所要之化合物。

步驟5：

此反應係以類似實例10步驟2中所述之方式進行。

實例1153-1155、1157、1158、1160、1162-1164、1172及1173

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟 1：

此反應係以類似實例 9 步驟 5 中所述之方式進行。

步驟 2：

此反應係以類似實例 10 步驟 1 中所述之方式進行。

步驟 3：

方法 A

於室溫下，使胺溶於 DMF 與 Et_3N (3 當量) 中，並以適當氯化醯 (1.5 當量) 處理。將反應物在室溫下攪拌 10 小時，及藉 RP HPLC 直接純化，而產生所要之化合物。

方法 B

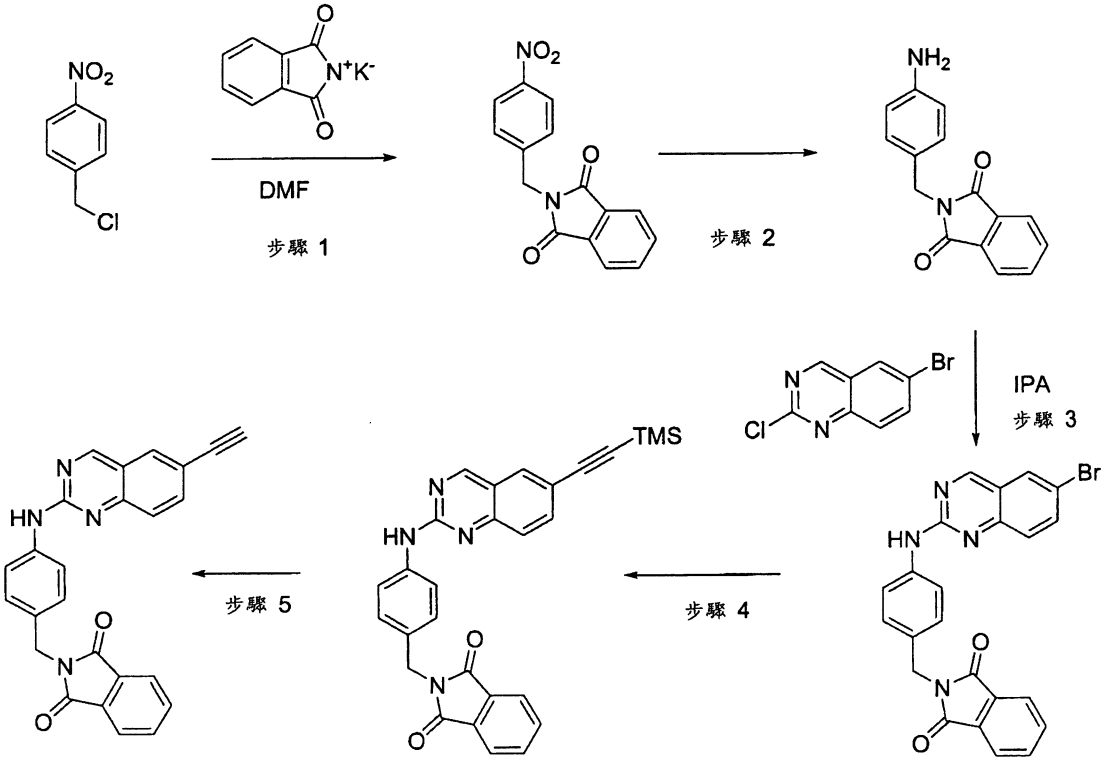
將胺 HOAT (1.5 當量)、HATU (1.5 當量) 及 Et_3N (3.0 當量) 在 DMF 中合併。添加相應之羧酸 (1.2 當量)，並將反應物在室溫下攪拌 10 小時，及藉 RP HPLC 直接純化，而產生所要之化合物。

步驟4：

此反應係以類似實例10步驟2中所述之方式進行。

實例1156與1159

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：

將氯化物與鄰苯二甲醯胺鉀(1.5當量)在DMF中合併，並在微波中，於120℃下加熱10分鐘。使反應物濃縮，及於矽膠上，使用0至100% EtOAc/己烷梯度液純化，以提供所要之化合物，為白色固體。

步驟2：

此反應係以類似實例459步驟1中所述之方式進行。

步驟3：

此反應係以類似實例9步驟5中所述之方式進行。

步驟4：

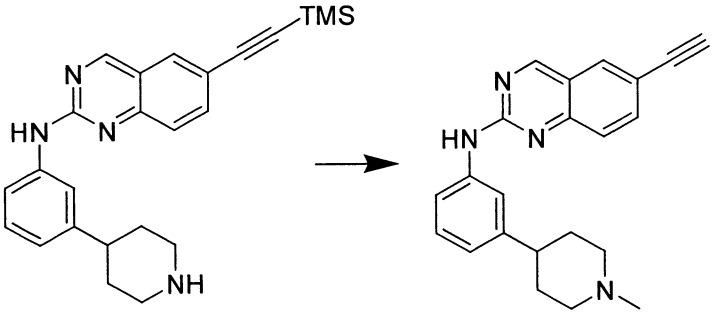
此反應係以類似實例10步驟1中所述之方式進行。

步驟5：

此反應係以類似實例10步驟2中所述之方式進行。

實例1175

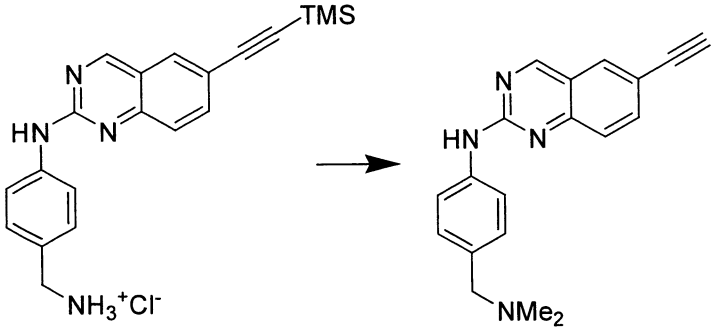
主題化合物係根據下文一般圖式製成：



使胺(得自實例1153或1154)與甲醛(5.0當量37%水溶液)在室溫下懸浮於CH_2Cl_2中。立即添加三乙醯氧基硼氫化鈉，並將反應物攪拌10小時。在此段時間後，藉由添加水使反應淬滅，接著濃縮，並藉RP HPLC純化。合併經純化之溶離份，且依照實例10步驟2處理，產生所要之化合物。

實例1176

主題化合物係根據下文一般圖式製成：

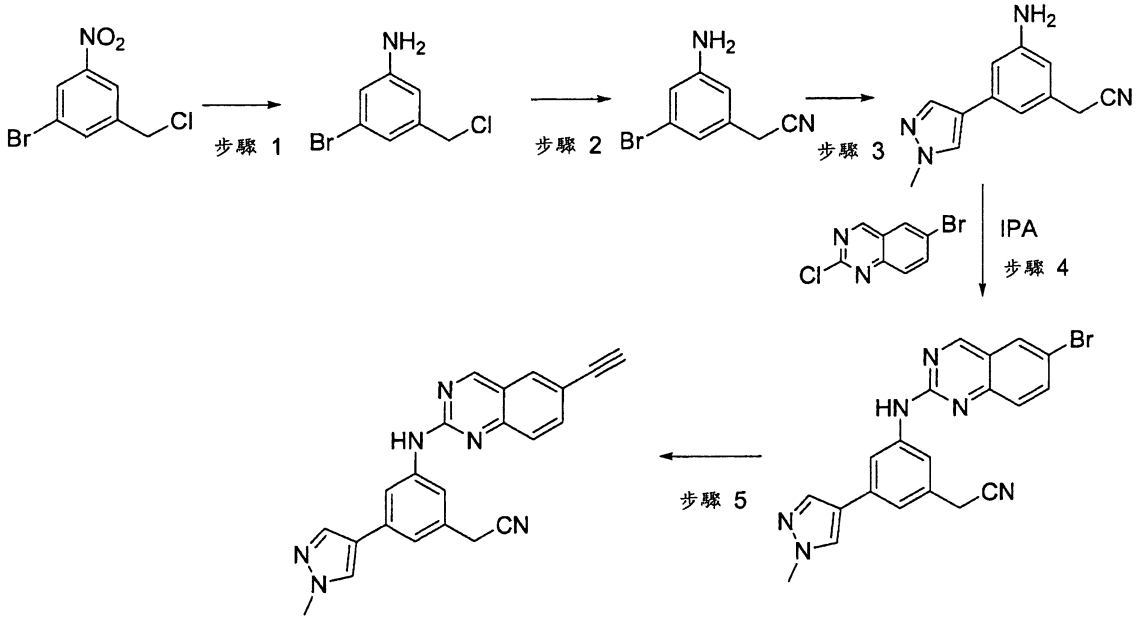


使胺(得自實例1161或1165)與甲醛(5.0當量37%水溶液)在室溫下懸浮於CH_2Cl_2中。立即添加三乙醯氧基硼氫化鈉，並將反應物攪拌10小時。在此段時間後，藉由添加水使反應淬滅，接著濃縮，並藉RP HPLC純化。合併經純化之溶離

份，且依照實例10步驟2處理，產生所要之化合物。

實例1151

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：

將硝基與$SnCl_2$-$(H_2O)_2$(10當量)在異丙醇與12N HCl之溶液中合併。將反應物在110℃下加熱2小時，並濃縮至25%原先體積。使所形成之懸浮液溶於EtOAc：CH_2Cl_2之3：1混合物中，且以$NaHCO_3$(飽和水溶液)慢慢中和至pH 7。使所形成之混合物經過矽藻土填充柱過濾，並分離有機層。將水層以CH_2Cl_2萃取3x，且使合併之有機物質脫水乾燥，及濃縮，提供5.7克黃色固體，使用之而無需進一步純化。

步驟2：

於胺在DMSO中之溶液內，在室溫下，添加NaCN (2.0當量)。將反應物攪拌1小時，並以水使反應淬滅，且以EtOAc萃取2x。使合併之有機物質以$MgSO_4$脫水乾燥，及濃縮成黃色油。以0至80%梯度液之矽膠純化，提供所要之產物，為

白色固體。

步驟3：

此反應係以類似實例469步驟2中所述之方式進行。

步驟4：

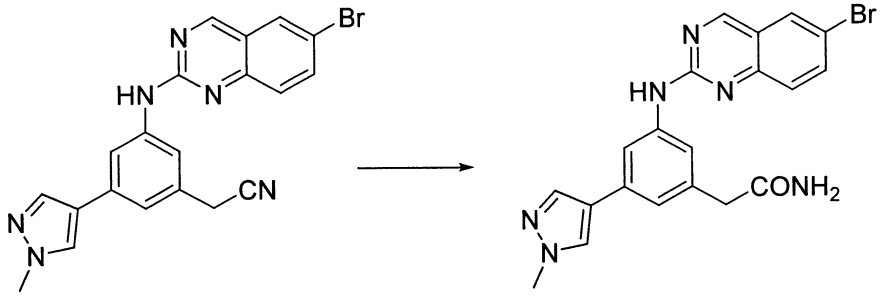
此反應係以類似實例9步驟5中所述之方式進行。

步驟5：

此轉化係以類似實例10步驟1與步驟2中所述之方式達成。

實例1177

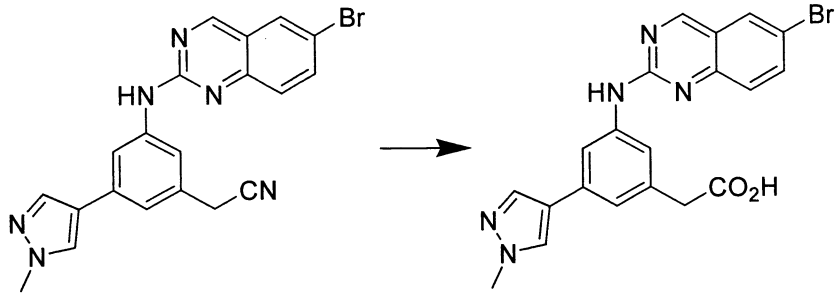
主題化合物係根據下文一般圖式製成：



將腈(得自實例1151)以1N NaOH (10當量)在微波中，於120℃下處理10分鐘。使反應物藉RP HPLC直接純化，以提供所要之產物。

實例1178

主題化合物係根據下文一般圖式製成：

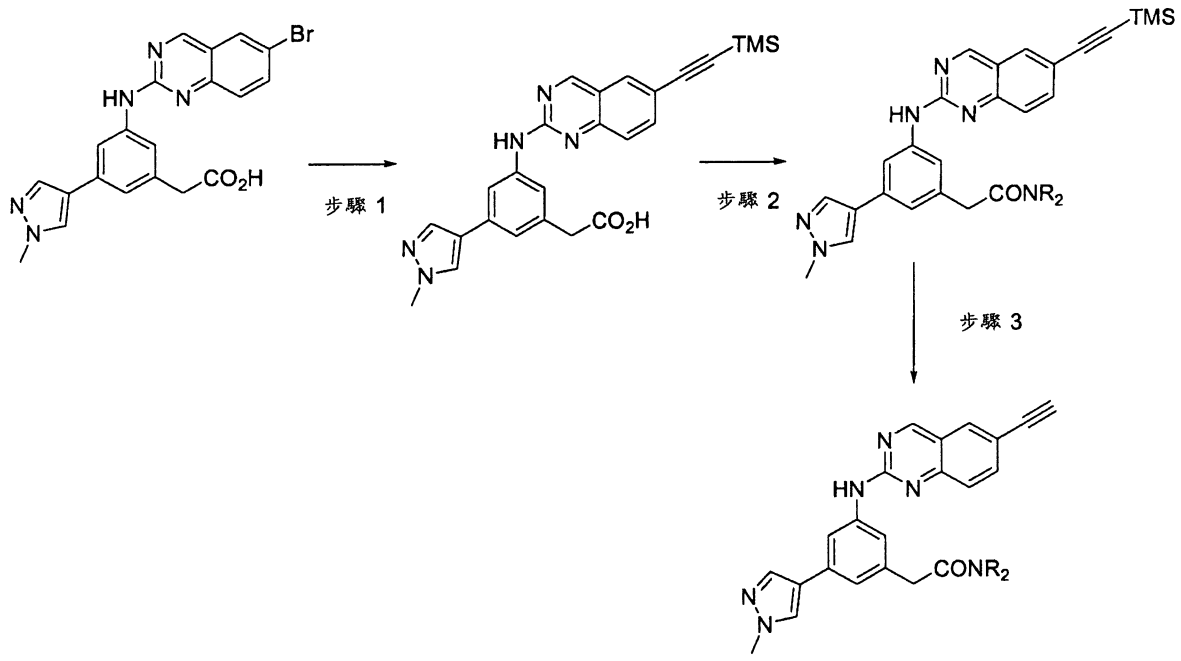


將腈(得自實例1151)以1N NaOH (10當量)在密封玻璃彈形

容器中，於110℃下處理12小時。使反應物冷卻至室溫，並濃縮至20%原先體積。添加1N HCl至pH 7，並收集所形成之黃色固體，且乾燥，以提供所要之產物。

實例1179-1184

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：

此反應係以類似實例10步驟1中所述之方式，使用得自實例1178之酸進行。

步驟2：

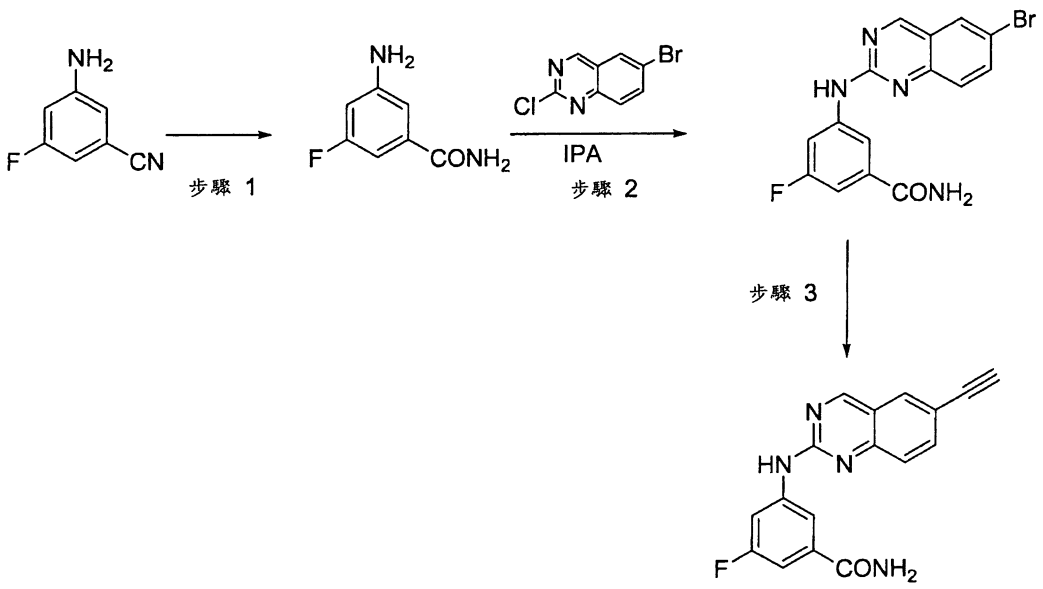
將酸、HOAT (1.5當量)、HATU (1.5當量)及Et_3N (3.0當量)在DMF中合併。添加相應之胺，並將反應物在室溫下攪拌10小時，及藉RP HPLC直接純化，而產生所要之化合物。

步驟3：

此反應係以類似實例10步驟2中所述之方式進行。

實例1150

主題化合物係根據下文一般圖式製成：



步驟1：

使胺懸浮於NH_4OH中，並在微波中，於130℃下加熱15分鐘。使反應物濃縮成黃色固體，使用之而無需進一步純化。

步驟2：

此反應係以類似實例9步驟5中所述之方式進行。

步驟3：

此轉化係以類似實例10步驟1與步驟2中所述之方式達成。

實例1144-1149及1152

主題化合物係使用市購可得之胺類，根據實例9步驟5及實例10步驟1與步驟2中所述之一般程序製成。

生物學實例

I. PDK1激酶Alpha Screen檢測

試劑/濃度：PDK1-4肽受質，生物素-GGGGRTWTLCG-NH_2(順序識別碼：1)，係購自Tufts大學核心設備。PDK1-4肽受質之

最後濃度為50 nM。ATP受質(腺苷-5'-三磷酸鹽)係購自Roche Diagnostics。ATP受質之最後濃度為10 μM。磷醯基-(Ser/Thr) PKA受質抗體係購自細胞發出訊息技術。抗體之最後濃度為0.3毫克/毫升。含有供體與受體珠粒之Alpha Screen蛋白質A偵測套件係購自PerkinElmer生命科學。供體與受體珠粒兩者之最後濃度為25微克/毫升。Alpha Screen係用於偵測。生物素化-PDK1-4肽係藉由PDK1激酶，使用ATP受質而被磷醯基化。生物素化-PDK1-4肽受質係被結合至經鏈黴胺基酸塗覆之供體珠粒。抗體係被結合至經蛋白質A塗覆之受體珠粒。經結合至生物素化PDK-1肽受質之磷醯基化形式之抗體，係使供體與受體珠粒產生緊密接近。供體珠粒在680毫微米下之雷射照射係產生短暫存活單態氧分子之流動。當供體與受體珠粒緊密接近時，藉由照射供體珠粒所產生之反應性氧會引發受體珠粒中之發光/螢光階式反應。此程序會導致高度地放大之信號，具有在530-620毫微米範圍內之輸出。檢測係在50 mM Tris, pH=7.5, 10 mM $MgCl_2$, 0.1% BSA, 0.01% Tween-20, 2 mM二硫基蘇糖醇, 2.5%二甲亞碸中進行。藉由添加50 mM Tris, pH=7.5, 90 mM EDTA, 0.1% BSA, 0.01% Tween-20使反應停止。

程序：於10微升PDK1-4肽中，添加0.5微升在二甲亞碸中之待測化合物。將PDK1激酶與ATP混合，並添加10微升PDK1激酶/ATP混合物，以使反應開始。使反應進行3-18小時。然後，藉由添加10微升含EDTA之終止緩衝劑使反應停止。將珠粒與抗體混合，接著將25微升珠粒/抗體混合物添加至已

停止之反應物中。將板於室溫下培養過夜，以允許在被讀取前之偵測發展。檢測係在384-井格式板中操作。

結果：如本文表1中所示，在該表之實例化合物中，有140種化合物在上述篩檢中展現IC_{50}小於25 μM，且其中，有131種化合物展現IC_{50}小於5 μM。

II. CDK1 (CDC2)激酶抑制活體外篩檢檢測

試劑/濃度：人類全長Cdk1係購自Upstate (#14-450)，為具有環素A之共純化物。在檢測中之最後酵素濃度為0.8 nM。組織蛋白H1肽受質係購自研究遺傳學公司。此肽具有順序lc生物素-GGCGPKTPKKAKKL[$CONH_2$](順序識別碼：2)，將其在最後濃度0.5 μM下使用於檢測中。ATP受質(腺苷-5'-三磷酸鹽)係購自Roche Diagnostics。ATP受質之最後濃度為1 μM。P^{33} γ-ATP係購自NEN。生物素化肽受質係於不同濃度之化合物存在下，使用ATP受質，被Cdk1/環素B酵素磷醯基化。在反應物中之一部份ATP係經放射性標識，以提供可偵測之磷醯化作用信號。藉由添加25 mM EDTA，使磷醯化反應停止。然後，將溶液轉移至購自Thermo電子公司之白色BioBind鏈黴胺基酸塗覆之檢測板。於洗滌後，將購自Perkin Elmer之Microscint 20閃爍流體添加至各井中，並使用Packard TopCount Microscintillation計數器度量每分鐘之計數(cpm)。所度量之最高cpm係顯示在此檢測條件下可能之受質最高磷醯化作用。無酵素存在之反應操作係獲得顯示酵素完全抑制之cpm。化合物之每一濃度係自以此等數值為基礎之最高信號產生可度量抑制百分比。檢測係在50 mM Tris-HCl pH 7.5, 10

mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 1 mM EGTA, 25 mM β-磷酸甘油酯, 1 mM NaF, 0.01% BSA/PBS, 0.5 μM肽受質及0.8 nM Cdk1中進行。

程序：將含有50 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% BSA/PBS, 1.5 mM DTT, 1.5 mM EGTA, 37.5 mM β-磷酸甘油酯, 1.5 mM NaF, 0.75 μM肽受質及1.2 nM Cdk1之反應緩衝劑(100微升)分配至各井。100%抑制對照井未含有Cdk1。將欲被測試之化合物以所要之10X濃度添加至具有10% DMSO, 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$及0.01% BSA/PBS之井中。反應係藉由添加在10 μM下濃縮之15微升ATP而引發，使用在<10 nM下之P^{33} γ-ATP作為標識物。使反應於室溫下持續四小時，並振盪。將經鏈黴胺基酸塗覆之板以PBS中之1% BSA阻斷一小時。將EDTA (100微升，50 mM)添加至各鏈黴胺基酸井中。將一液份(100微升)之各檢測溶液轉移至其相應含有EDTA之鏈黴胺基酸井。然後，經由將板在室溫下振盪一小時，進行經放射性標識受質之捕獲。於結合後，將井以PBS洗滌4次，將200微升Microscint 20添加至各井中，並度量cpm。檢測係在96-井格式中操作。

結果：表1中所列示之許多化合物係根據上述方法篩檢，且顯示關於Cdk1抑制之IC_{50}值小於或等於25 μM。此外，許多化合物顯示IC_{50}小於10 μM，或小於1 μM，或小於0.1 μM。

III. CDK2激酶抑制活體外篩檢檢測

試劑/濃度：人類全長Cdk2係購自Upstate (#14-407)，為具有環素A之共純化物。在檢測中之最後酵素濃度為5 nM。組織蛋白H1肽受質係購自研究遺傳學公司。此肽具有順序

lc生物素-GGCGPKTPKKAKKL[$CONH_2$](順序識別碼：2)，在最後濃度0.5 μM下使用於檢測中。ATP受質(腺苷-5'-三磷酸鹽)係購自Roche Diagnostics。ATP受質之最後濃度為1 μM。P^{33}γ-ATP係購自NEN。生物素化肽受質係於不同濃度之化合物存在下，使用ATP受質，被Cdk2/環素A酵素磷醯基化。在反應物中之一部份ATP係經放射性標識，以提供可偵測之磷醯化作用信號。藉由添加25 mM EDTA，使磷醯化反應停止。然後，將溶液轉移至購自Thermo電子公司之白色BioBind鏈黴胺基酸塗覆之檢測板。於洗滌後，將購自Perkin Elmer之Microscint 20閃爍流體添加至各井中，並使用Packard TopCount Microscintillation計數器度量每分鐘之計數(cpm)。所度量之最高cpm係顯示在此檢測條件下可能之受質最高磷醯化作用。無酵素存在之反應操作係獲得顯示酵素完全抑制之cpm。化合物之每一濃度係自以此等數值為基礎之最高信號產生可度量抑制百分比。檢測係在50 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 1 mM EGTA, 25 mM β-磷酸甘油酯, 1 mM NaF, 0.01% BSA/PBS, 0.5 μM肽受質及5 nM Cdk1中進行。

程序：將含有50 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$, 0.01% BSA/PBS, 1.5 mM DTT, 1.5 mM EGTA, 37.5 mM β-磷酸甘油酯, 1.5 mM NaF, 0.75 μM肽受質及7.5 nM Cdk2之反應緩衝劑(100微升)分配至各井。100%抑制對照井未含有Cdk2。將欲被測試之化合物以所要之10X濃度添加至具有10% DMSO, 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM $MgCl_2$及0.01% BSA/PBS之井中。反應係藉由添加在10 μM下濃縮之15微升ATP而引發，使用在<10

nM下之P^{33} γ-ATP作為標識物。使反應於室溫下進行四小時，並振盪。將經鏈黴胺基酸塗覆之板以PBS中之1% BSA阻斷一小時。將EDTA (100微升，50 mM)添加至各鏈黴胺基酸井中。將一液份(100微升)之各檢測溶液轉移至相應含有EDTA之鏈黴胺基酸井。經放射性標識之受質係經由將板在室溫下振盪一小時被捕獲。於結合後，將井以PBS洗滌4次，將200微升Microscint 20添加至各井中，並度量cpm。檢測係在96-井格式板中操作。

結果：表1中所列示之許多化合物係根據上述方法篩檢，且顯示關於Cdk2抑制之IC_{50}值小於或等於25 μM。此外，許多化合物顯示IC_{50}小於10 μM，或小於1 μM，或小於0.1 μM。關於其他化合物之IC_{50}值係提供於表2與3中。

IV.細胞增生檢測擬案：PC-3細胞系之A2780

將A2780或PC-3細胞在1000個細胞/井下，接種於96-井板中之100微升/井(10,000個細胞/毫升)生長培養基內。使細胞在37℃，5% CO_2培養器中黏附至板之底部，歷經3-5小時。使化合物溶於DMSO中，接著轉移至細胞板。將細胞在37℃，5% CO_2培養器中，以化合物培養3天。然後，將含有化合物之生長培養基自細胞移除，並添加新培養基，接著為100微升細胞滴定Glo檢測試劑(Promega)。將此混合物振盪1分鐘，然後培養10分鐘，無需振盪。化合物之活性測定係藉由在Trilux儀器上之偵測施行。在表1之實例化合物中，有101種化合物展現IC_{50}小於10 μM，且其中，有87種化合物展現IC_{50}小於5 μM。

V. 細胞增生檢測擬案：PC-3細胞系

將PC-3細胞在1000個細胞/井下，伴隨著生長培養基，於100微升/井(10,000個細胞/毫升)中，接種於黑色壁、透明底部96-井板內。使細胞在37℃，5% CO_2培養器中黏附至板之底部，歷經3-5小時。

將待測化合物在DMSO中稀釋至500x。將六種化合物之DMSO溶液轉移至96井圓底板，第2行，第B-F列中之細胞。

進行各化合物之1：3連續稀釋。此連續稀釋包括將20微升DMSO添加至含有化合物之井中，並進行第2-10行之橫越板之1:3稀釋。第11行僅含有DMSO。連續稀釋係使用BioMek 2000擬案"使用250微升尖端之CP連續稀釋"或"增生化合物"(若使用20微升尖端時)進行。

於96深井區塊，第2-11行，第B-F列中，轉移500微升生長培養基。使用FX擬案"HH_CellAssay_2微升至500微升"，將2微升得自化合物板之各細胞之化合物轉移至含有500微升生長培養基之96深井區塊中之相應細胞。將儀器程式化，以使化合物在生長培養基中稀釋，然後將100微升該混合物轉移至含有細胞之細胞板。

將其中已添加待測化合物之細胞板在37℃下培養3天。在培養之後，移除培養基，並以新培養基置換。將細胞滴定Glo(100微升)添加至各井中，並將板振盪1分鐘，接著培養10分鐘，無需振盪。然後，將板使用Trilux儀器讀取。

VI. $pAkt^{T308}$ ECL檢測擬案

在第1天，將PC-3細胞於15,000個細胞/井下，於100微升/

井(10,000個細胞/毫升)生長培養基中，接種於黑色壁、透明底部、經聚-L-離胺酸塗覆之板內。將細胞在37℃，5% CO_2培養器中培養過夜。

在第2天，將MSD ECL板以每井150微升3% MSD阻斷劑A阻斷兩小時。

將待測化合物在DMSO中稀釋至500x，然後使用BioMek 2000儀器，使其接受進一步連續稀釋。接著，將經DMSO稀釋之化合物稀釋於生長培養基中，然後添加至細胞板中。

將細胞板在37℃，5% CO_2培養器中，以化合物培養六小時，然後移除生長培養基，並將55微升MSD溶胞緩衝劑添加至冰上之細胞板中。使板在冰上溶解，歷經五分鐘，接著於4℃下，在板振盪器上激烈振盪15分鐘。將經阻斷之MSD檢測板以1x MSD洗滌緩衝劑洗滌兩次，接著按下述添加細胞溶胞產物：將30微升細胞溶胞產物添加至pAkt308板中，並將13微升溶胞產物+ 12微升溶胞緩衝劑添加至tAkt板中。然後，將板密封，並於4℃下振盪過夜。

在第3天，將MSD板以1x MSD洗滌緩衝劑洗滌四次，然後將25微升/井之MSD SULFO-TAG抗體於1%阻斷劑中稀釋至10 nM最後濃度。將緩衝劑添加至抗體稀釋劑中，將其添加至檢測板中。接著將板密封，並在室溫下培養1.5小時。然後，將板以1x MSD洗滌緩衝劑洗滌兩次，接著添加150微升/井之1.5x MSD讀取緩衝劑。將板於添加讀取緩衝劑後，使用Trilux儀器立即讀取。

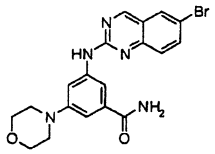
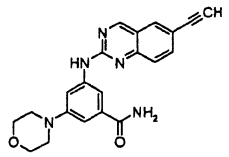
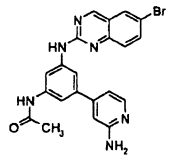
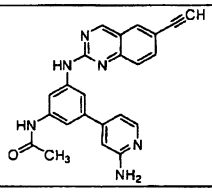
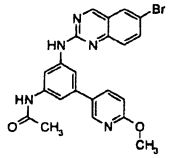
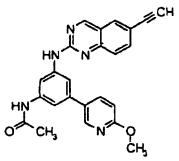
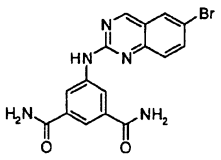
在表1之實例化合物中，有62種化合物展現IC_{50}小於10 μM，

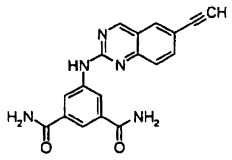
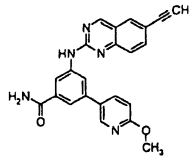
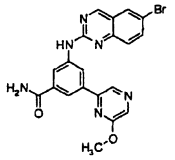
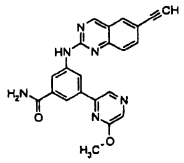
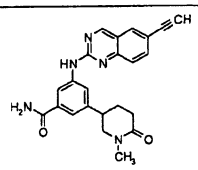
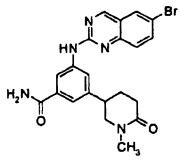
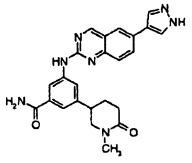
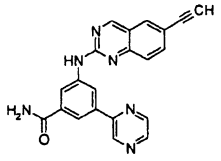
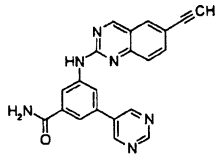
且其中有57種化合物展現IC_{50}小於5 μM。關於代表性化合物之特定IC_{50}值亦提供於表2與3中。

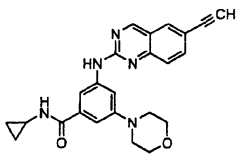
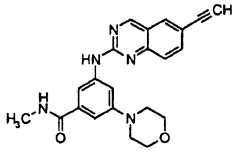
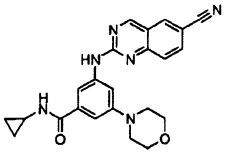
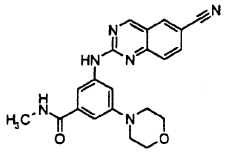
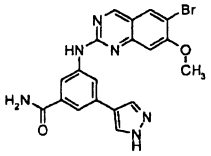
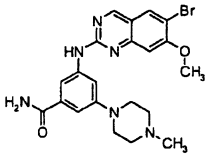
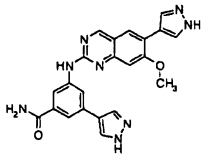
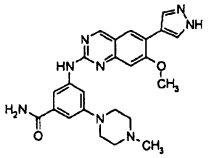
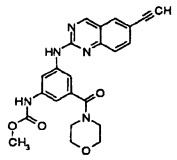
上文引述之各專利、專利申請案及期刊論文之內容均據此且針對所有目的併於本文供參考，猶如以其全文完整地提出一般。

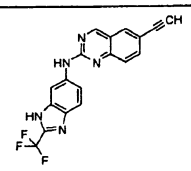
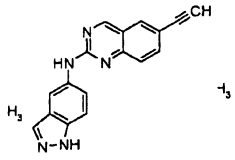
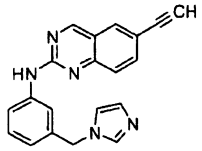
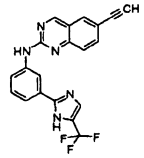
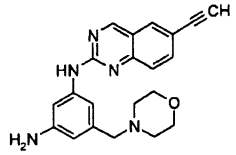
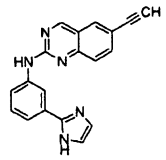
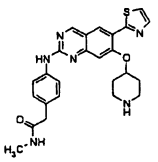
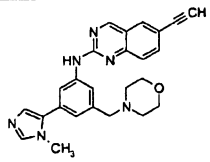
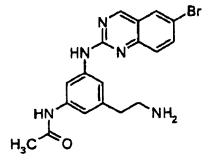
許多本發明之具體實施例已被描述。但是，應明瞭的是，各種修正可在未偏離本發明之精神與範圍下施行。因此，其他具體實施例均在下述請求項之範圍內。

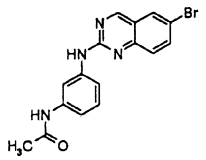
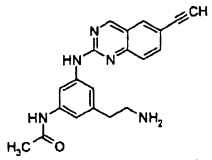
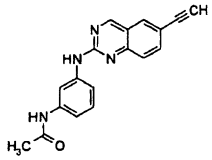
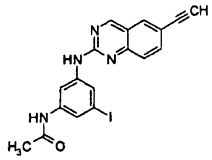
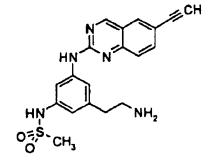
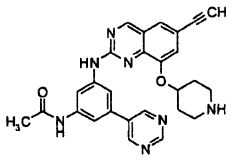
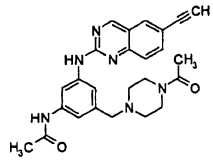
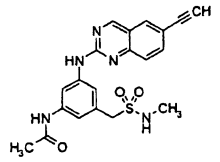
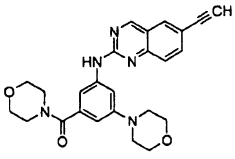
表 2

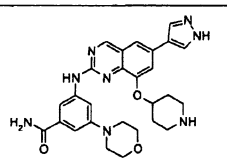
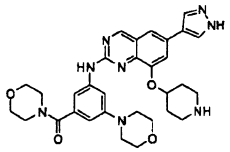
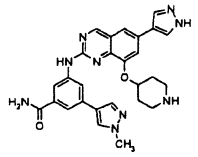
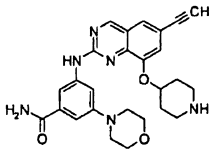
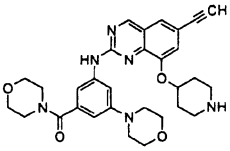
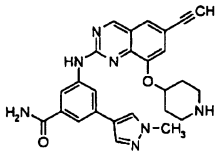
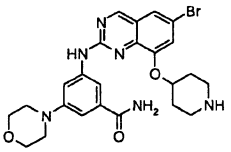
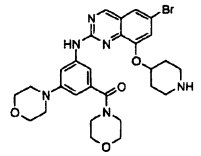
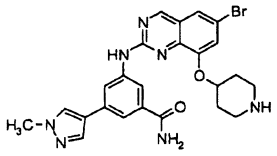
實例	結構	活性	分子量	LC/MS (4.5分鐘操作) MS (M+1) m/z Rt (分鐘)	LC/MS (1.5分鐘操作) MS (M+1) m/z Rt (分鐘)
177		*	428.2882	428/430 3.84	
178		***	373.4141	374.1 3.51	
179		**	449.3103	249/251 3.66	
180		***	394.4362	395.1 3.39	
181		*	464.3212	464/466 4.92	
182		***	409.4471	410.1 4.57	
183		*	386.2078	386/388 3.16	

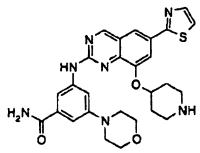
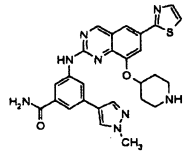
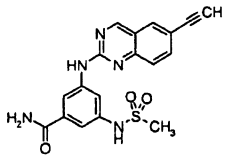
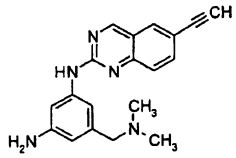
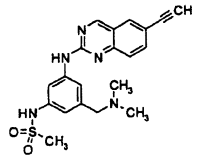
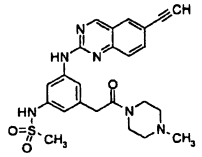
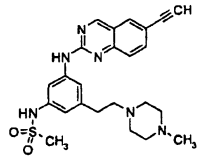
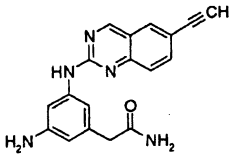
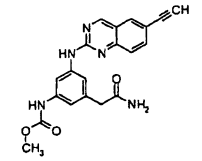
184		**	331.3337	332.1 2.88	
185		*	395.4203	396.1 4.32	
186		*	451.2825	451/453 4.82	
187		*	396.4084	397.1 4.44	
188		****	399.4519	400.1 3.35	
189		**	454.326	454/456 3.64	
190		****	441.4927	442.1 2.51	
191		*	366.3826	367.1 3.77	
192		*	366.3826	367.1 3.56	

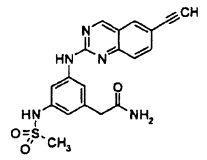
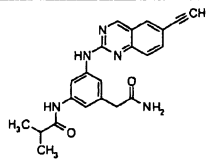
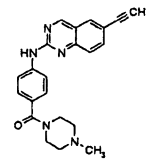
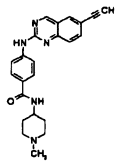
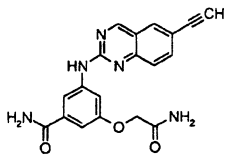
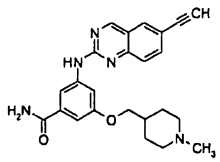
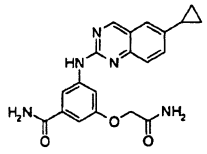
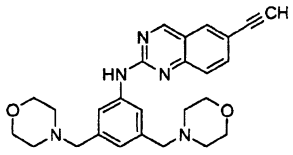
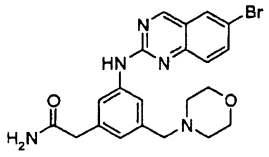
193		**	413.4787	414.1 4.14	
194		**	387.4409	388.1 3.74	
195		*	414.4668	415.1 3.94	
196		*	388.429	389.1 3.49	
197		*	439.2715	438.9/441 2.2	
198		*	471.3567	471/473 1.9	
199		***	426.4382	427.1 1.7	
200		**	458.5234	459.1 1.6	
201		**	431.4499	432.1 2.4	

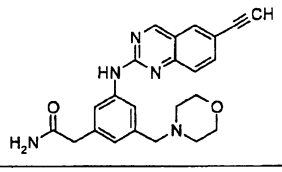
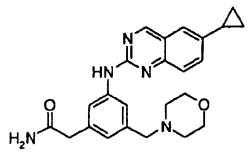
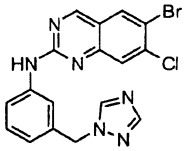
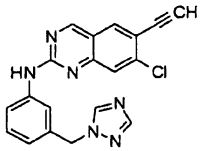
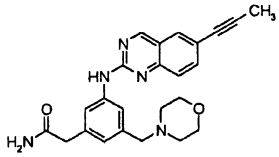
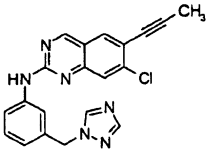
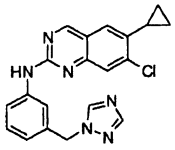
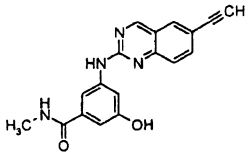
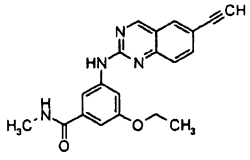
202		**	353.306	354.1 2.6	
203		**	285.3089	286.2 2.18	
204		*	325.3735	326.1 1.89	
205		*	379.3438	380.1 2.9	
206		****	359.4309	360.1 1.87	
207		*	311.3467	312 2.1	
208		****	474.5864	475.2 1.8	
209		*	424.5056	425.2 1.89	
210		***	400.2782	400/402 2.03	

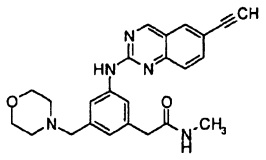
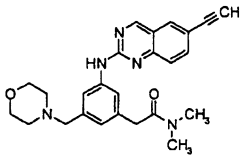
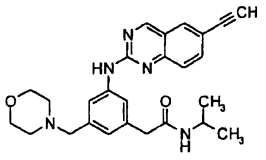
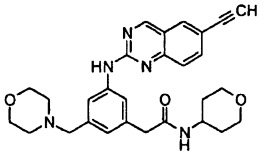
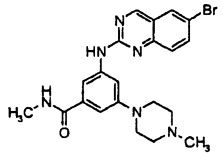
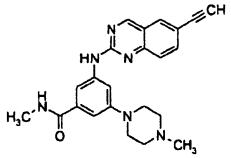
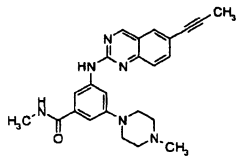
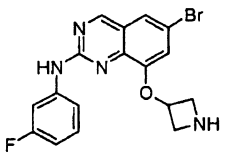
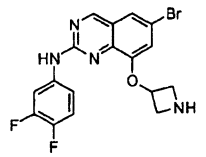
211		***	357.2097	357/359 2.53	
212		****	345.4041	346 1.94	
213		****	302.3356	303 2.38	
214		***	428.2277	428.8 2.94	
215		****	381.4581	381.9 2.03	
216		****	479.5415	480.0 2.05	
217		***	442.5204	443 1.98	
218		*	409.4681	410 2.26	
219		*	443.5045	444 2.42	

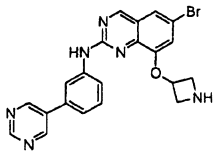
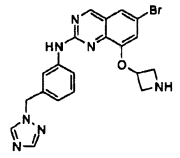
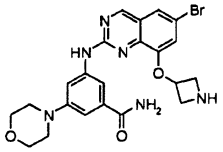
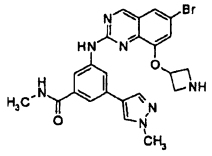
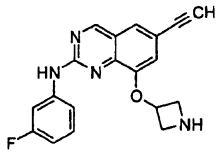
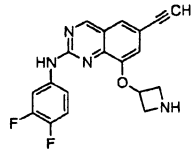
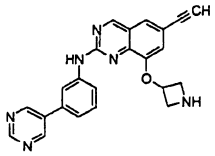
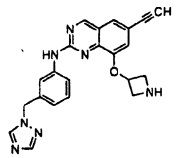
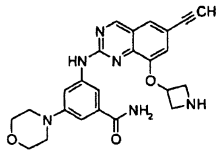
220		**	514.587	515 1.79	
221		**	584.6774	585 1.90	
222		**	509.5713	510 1.83	
223		***	472.5462	473 1.98	
224		*	542.6366	543 2.11	
225		****	467.5305	468 2.01	
226		*	527.4203	527/529 2.03	
227		*	597.5107	597/599 2.16	
228		**	522.4046	522/524 2.07	

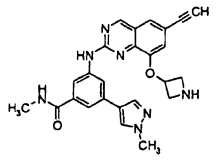
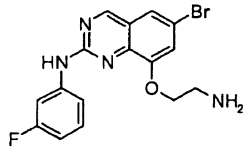
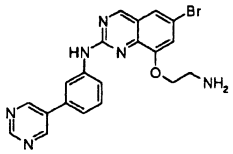
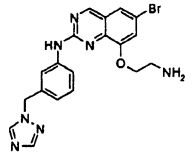
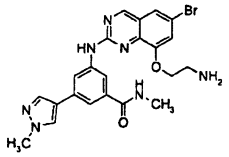
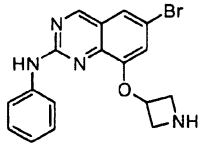
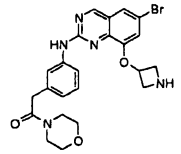
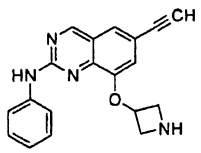
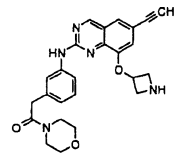
229		*	531.6381	532 2.09	
230		*	526.6224	527 2.13	
231		**	381.4145	381.9 2.18	
232		****	317.3941	318.1 1.74	
233		***	395.4849	396 2.03	
234		***	478.5744	479 2.01	
235		***	464.5912	465.0 1.96	
236		****	317.3505	318 0.61	
237		****	375.3863	376 0.61	

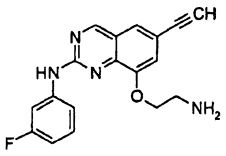
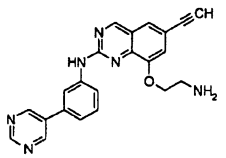
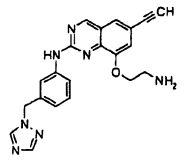
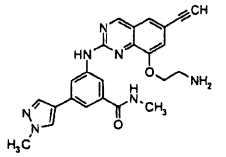
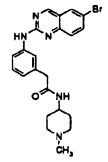
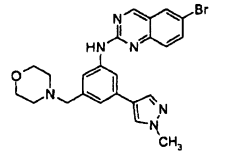
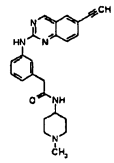
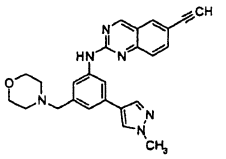
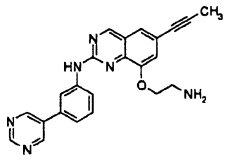
238		****	395.4413	396 0.60	
239		****	387.4409	388 0.60	
240		*	371.4419	372 2.03	
241		**	385.4687	386.1 2.11	
242		****	361.3595	362.1 2.14	
243		**	415.4945	416.0 2.16	
244		**	377.4021	378.1 2.07	
245		**	443.5481	444.0 0.51	
246		**	456.3418	456/458 0.78	

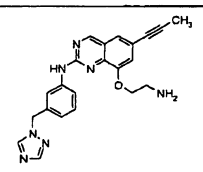
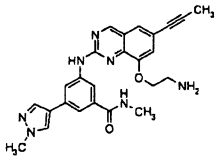
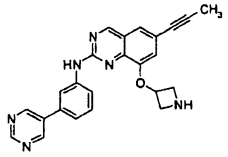
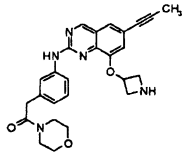
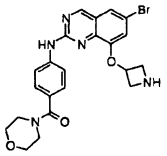
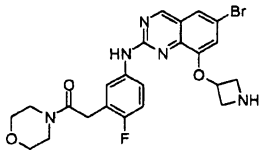
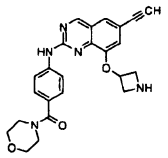
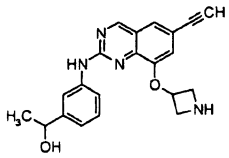
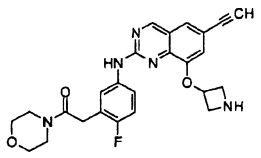
247		****	401.4677	402.1 0.57	
248		*	417.5103	418.2 0.59	
249		*	415.6808	416.9 0.92	
250		***	360.8067	361.0 0.84	
251		****	415.4945	416.1 0.70	
252		**	374.8335	375.0 1.02	
253		*	376.8493	377.1 1.03	
254		***	318.3346	319.2 2.16	
255		**	346.3882	347.2 2.72	

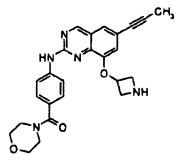
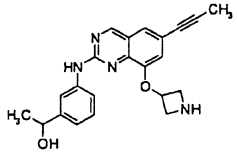
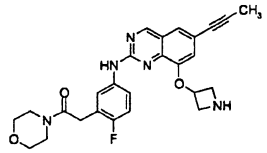
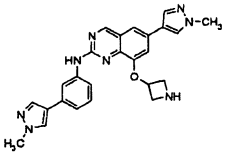
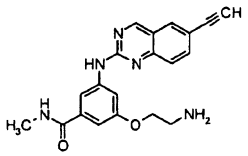
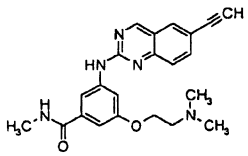
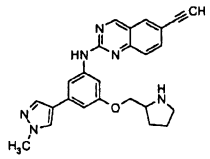
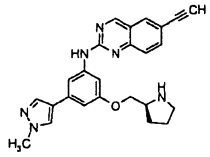
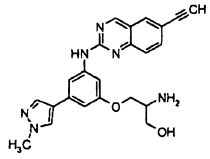
256		***	415.4945	416.2 2.01	
257		***	429.5213	430.2 2.17	
258		***	443.5481	444.1 2.27	
259		***	485.5849	486.2 2.14	
260		**	455.3577	455/457 0.61	
261		****	400.4836	401.2 0.56	
262		***	414.5104	415.2 0.61	
263		*	389.2266	389/391 0.71	
264		*	407.2167	407/409 0.73	

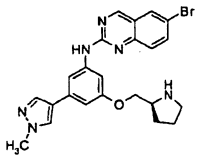
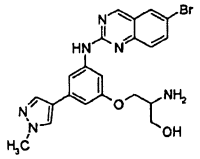
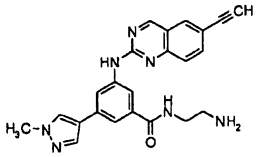
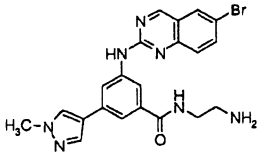
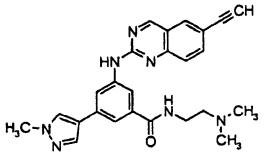
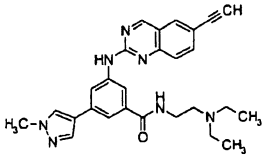
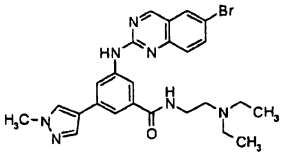
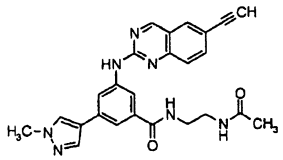
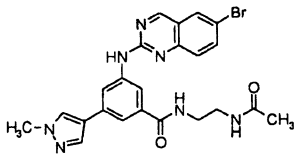
265		*	449.3103	449/451 0.63	
266		**	452.3142	452/454 0.58	
267		*	499.3667	499/501 0.56	
268		*	508.3778	508/510 0.60	
269		***	334.3525	335.1 0.67	
270		**	352.3426	353.1 0.69	
271		**	394.4362	395.1 0.60	
272		***	397.4401	398.2 0.54	
273		**	444.4926	445.2 0.52	

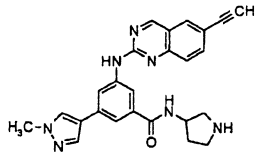
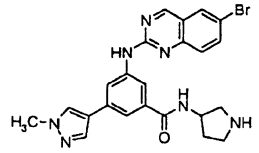
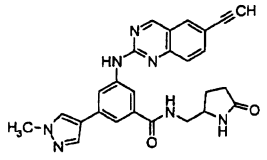
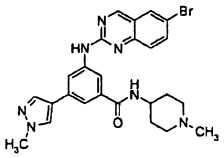
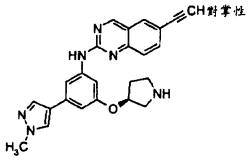
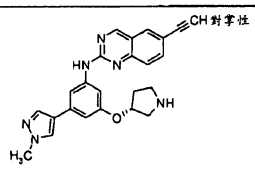
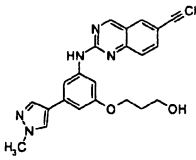
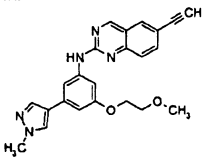
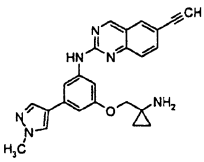
274		**	453.5037	454.2 0.57	
275		*	377.2156	377/379 0.73	
276		*	437.2993	437/439 0.66	
277		**	440.3032	440/442 0.60	
278		*	496.3668	496/498 0.62	
279		*	371.2365	371/373 0.70	
280		**	498.3786	498/500 0.62	
281		**	316.3624	317.1 0.67	
282		***	443.5045	444.1 0.61	

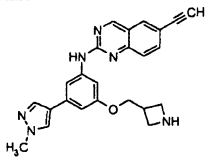
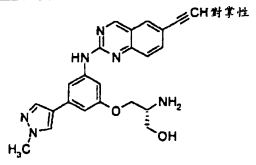
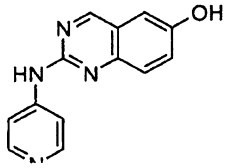
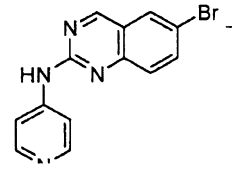
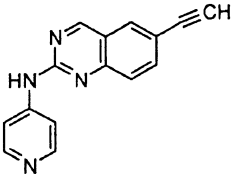
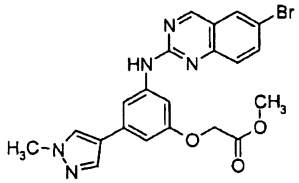
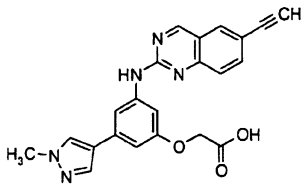
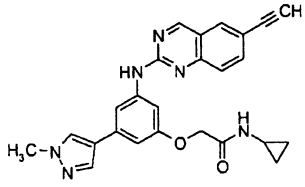
283		**	322.3415	323.1 0.70	
284		**	382.4252	383.1 0.63	
285		***	385.4291	386.1 0.58	
286		**	441.4927	442.1 0.60	
287		*	454.3696	454/456 0.71	
288		**	479.3797	479/481 0.75	
289		*	399.4955	400.1 0.65	
290		***	424.5056	425.1 0.69	
291		*	396.452	397.1 0.71	

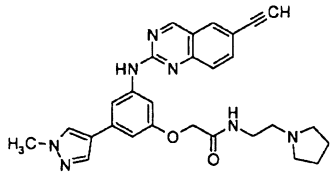
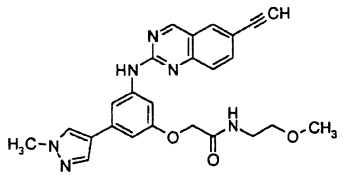
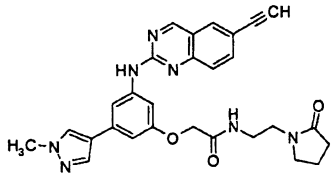
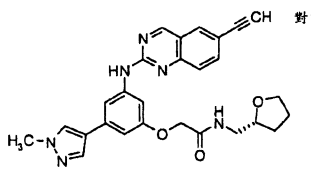
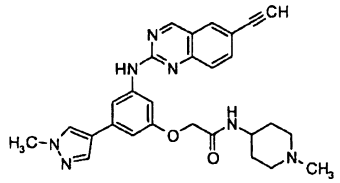
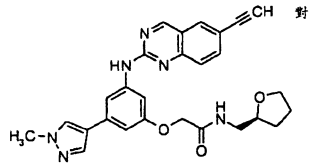
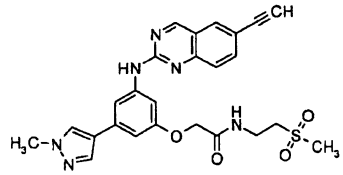
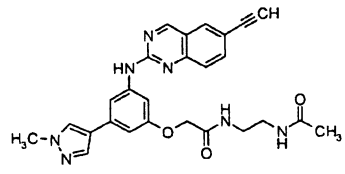
292		**	399.4559	400.1 0.65	
293		*	455.5195	456.1 0.67	
294		**	408.463	409.1 0.68	
295		**	457.5313	458.1 0.65	
296		**	484.3518	484/486 0.66	
297		**	516.3687	516/518 0.68	
298		***	429.4777	430.1 0.60	
299		**	360.415	361.1 0.61	
300		***	461.4946	462.1 0.63	

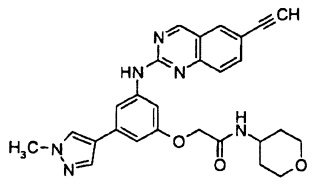
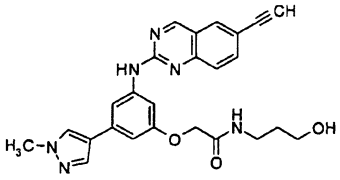
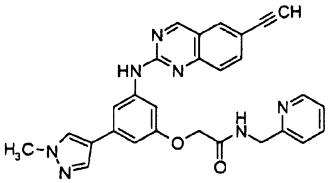
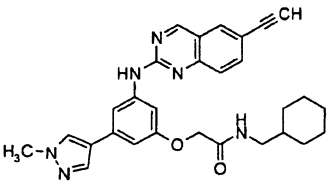
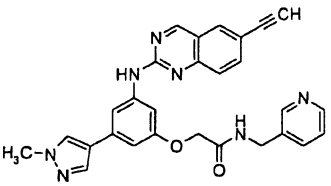
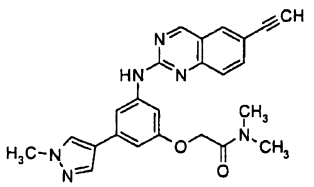
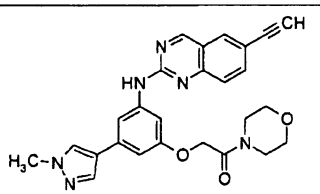
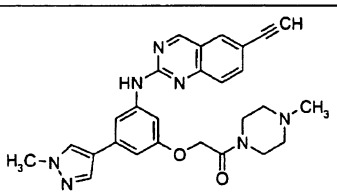
301		**	443.5045	444.1 0.63	
302		N/A	374.4418	375.2 0.66	
303		**	475.5214	476.1 0.67	
304		*	452.5196	453.1 0.66	
305		***	361.4031	362.0 0.59	
306		**	389.4567	390.1 0.60	
307		N/A	424.5056		
308		****	424.5056	425.1 0.68	
309		****	414.4668	415.1 0.62	

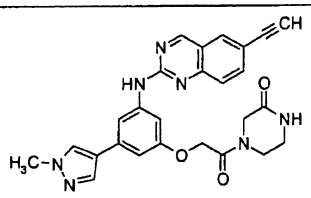
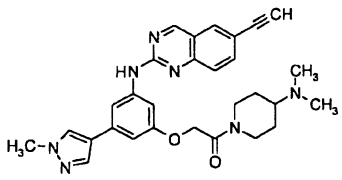
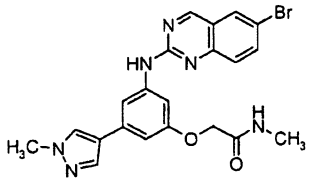
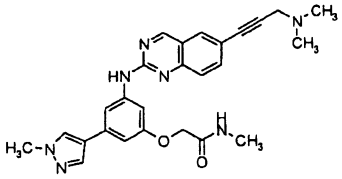
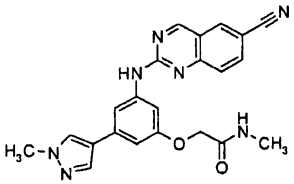
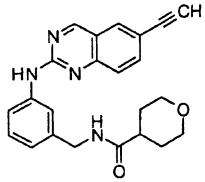
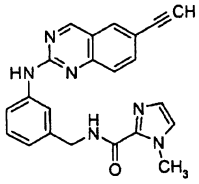
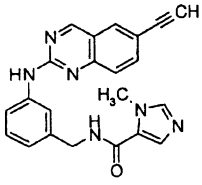
310		***	479.3797	479/481 0.73	
311		****	469.3409	469/471 0.68	
312		***	411.4669	412.1 0.62	
313		*	466.341	466/468 0.68	
314		****	439.5205	440.1 0.64	
315		***	467.5741	468.2 0.68	
316		*	522.4482	522/524 0.73	
317		**	453.5037	454.1 0.68	
318		*	508.3778	508/510 0.74	

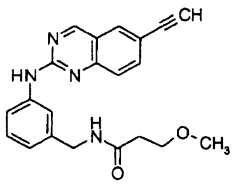
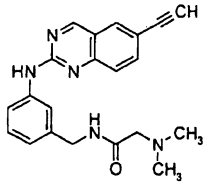
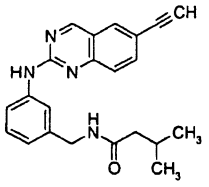
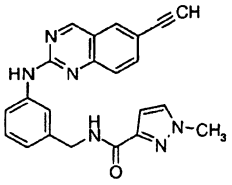
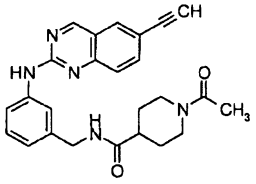
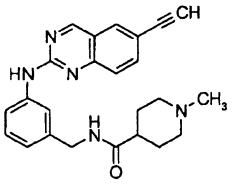
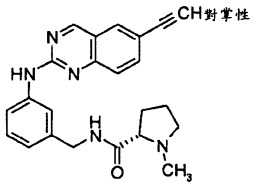
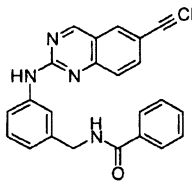
319		**	437.5047	438.1 0.64	
320		*	492.3788	492/494 0.69	
321		**	465.5147	466.2 0.68	
322		*	520.4324	520/522 0.70	
323		****	410.4788	411.1 0.67	
324		****	410.4788	411.1 0.67	
325		**	399.4519	400.1 0.78	
326		**	399.4519	400.0 0.88	
327		****	410.4788	411.1 0.67	

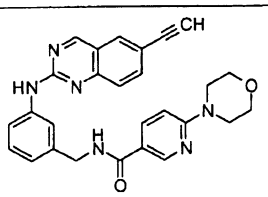
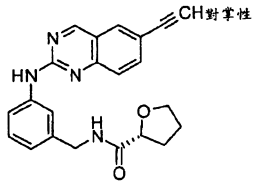
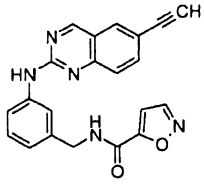
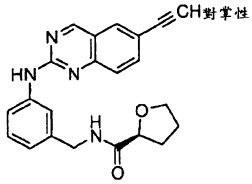
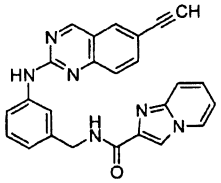
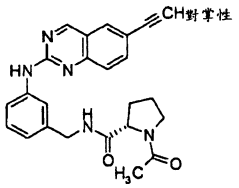
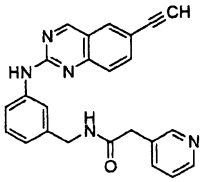
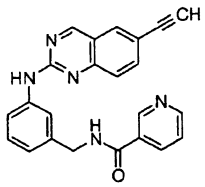
328		****	410.4788	411.1 0.67	
329		****	414.4668	415.1 0.62	
330		*	238.249	239.0 1.69	
331		*	301.1461	300.9/302.9 2.11	
332		*	246.272	247.1 2.03	
333		*	468.3092	468.0/470.0 3.00	
334		**	399.4083	400.1 2.48	
335		***	438.4888	439.2 2.62	

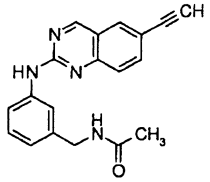
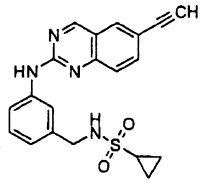
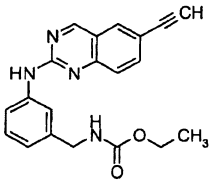
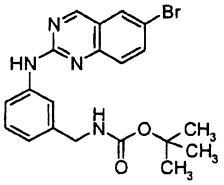
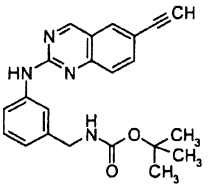
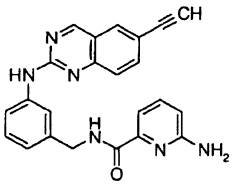
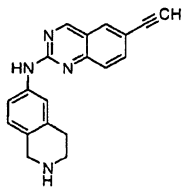
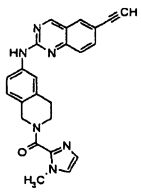
336		****	495.5841	496.2 2.28	
337		***	456.5036	457.2 2.54	
338		***	509.5673	510.2 2.39	
339		***	482.5414	483.2 2.63	
340		***	495.5841	496.2 2.22	
341		**	482.5414	483.2 2.62	
342		***	504.5686	505.2 2.41	
343		****	483.5295	484.2 2.30	

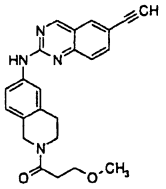
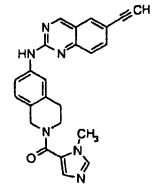
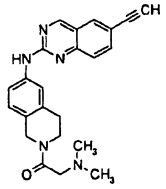
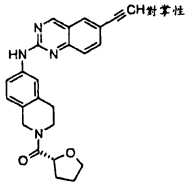
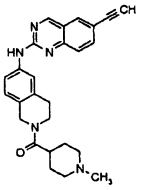
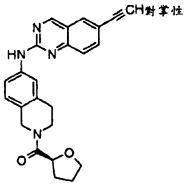
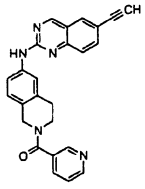
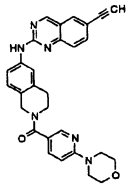
344		**	482.5414	483.2 2.53	
345		**	456.5036	457.2 2.36	
346		****	489.5367	490.2 2.26	
347		*	494.596	495.2 3.14	
348		****	489.5367	490.2 2.25	
349		**	426.4778	427.2 2.47	
350		**	468.5146	469.2 2.47	
351		*	481.5573	482.2 2.18	

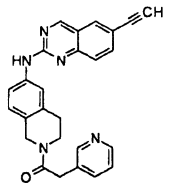
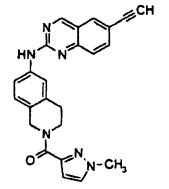
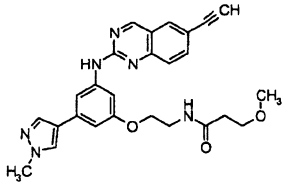
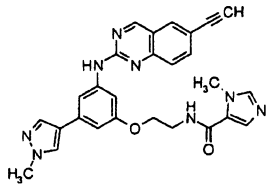
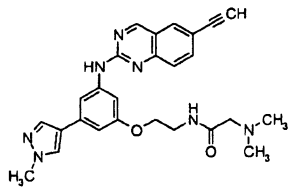
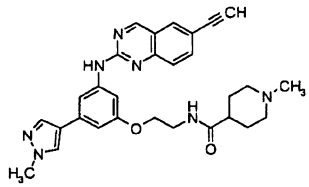
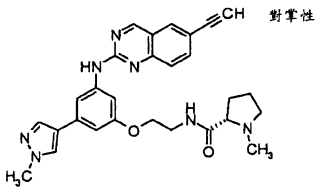
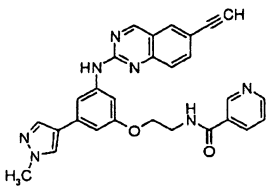
352		***	481.5137	482.2 2.23	
353		*	509.6109	510.3 2.21	
354		***	467.3251	467.1/469.1 2.61	
355		*	469.5463	470.2 1.96	
356		**	413.4391	414.2 2.33	
357		***	386.4528	387.2 2.41	
358		**	382.4252	383.2 2.34	
359		****	382.4252	383.2 2.21	

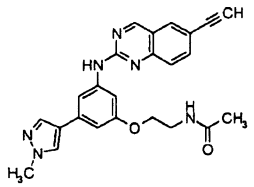
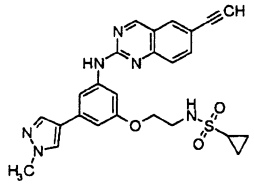
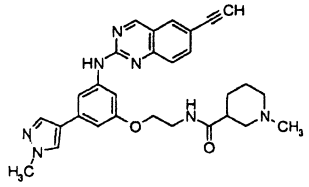
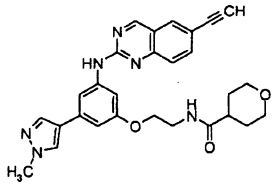
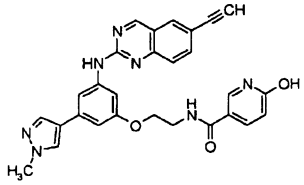
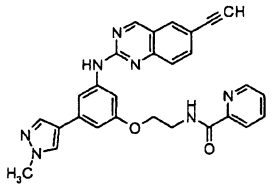
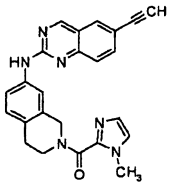
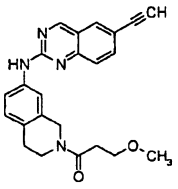
360		***	360.415	361.2 2.38	
361		****	359.4309	360.2 2.13	
362		**	358.4428	359.3 2.75	
363		**	382.4252	383.2 2.52	
364		***	427.5055	428.3 2.29	
365		**	399.4955	400.3 2.15	
366		***	385.4687	386.3 2.19	
367		**	378.4332	379.2 2.83	

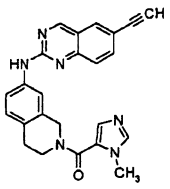
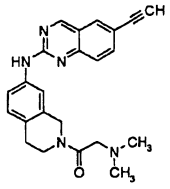
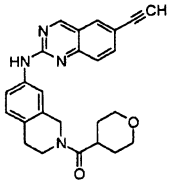
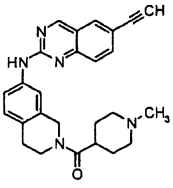
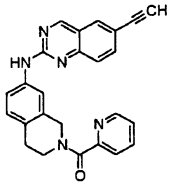
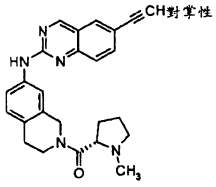
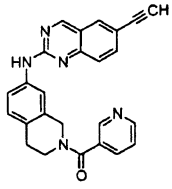
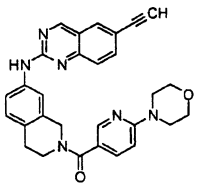
368		****	464.5266	465.2 2.30	
369		***	372.426	373.2 2.56	
370		***	369.3825	370.2 2.60	
371		**	372.426	373.2 2.55	
372		****	418.4582	419.2 2.31	
373		**	413.4787	414.2 2.30	
374		**	393.4481	394.2 2.17	
375		***	379.4213	380.2 2.26	

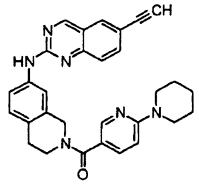
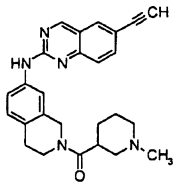
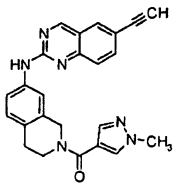
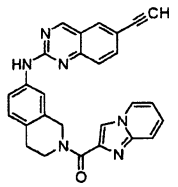
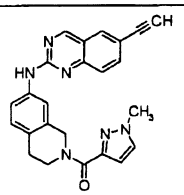
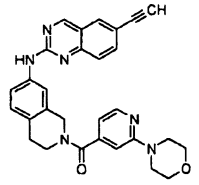
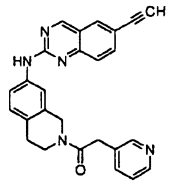
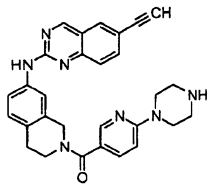
376		***	316.3624	317.2 2.29	
377		***	378.4542	379.2 2.71	
378		***	346.3882	347.1 2.78	
379		*	429.3159	429.1/431.2 3.41	
380		**	374.4418	375.2 3.20	
381		*	394.4362	395.2 2.36	
382		**	300.3634	301.2 2.05	
383		***	408.463	409.2 2.26	

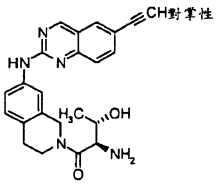
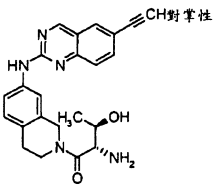
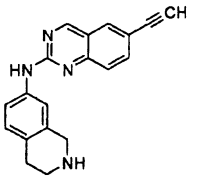
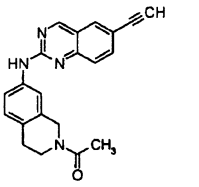
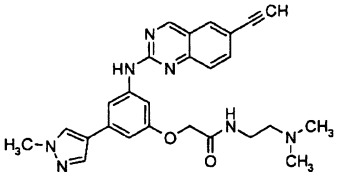
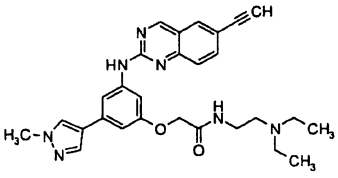
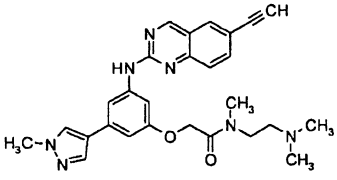
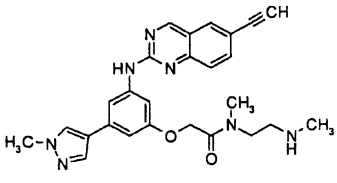
384		***	386.4528	387.3 2.56	
385		**	408.463	409.2 2.24	
386		**	385.4687	386.3 2.17	
387		****	398.4638	399.2 2.61	
388		**	425.5333	426.3 2.20	
389		**	398.4638	399.2 2.61	
390		***	405.4591	406.2 2.27	
391		**	490.5644	491.2 2.37	

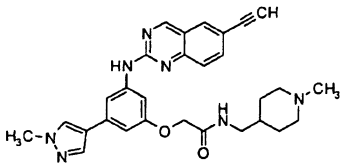
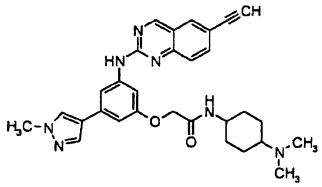
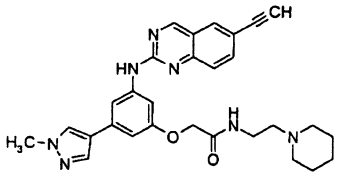
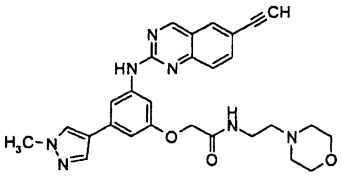
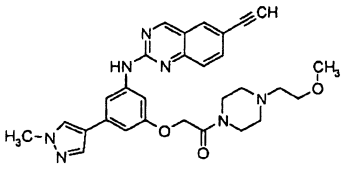
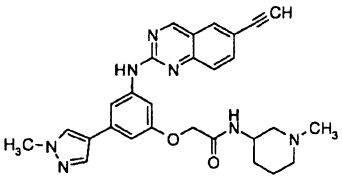
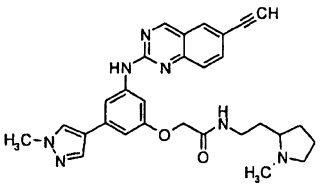
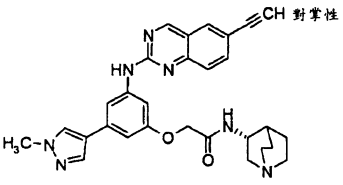
392		***	419.4859	420.2 2.21	
393		***	408.463	409.2 2.60	
394		***	470.5304	471.3 2.48	
395		***	492.5406	493.2 2.29	
396		***	469.5463	470.3 2.24	
397		****	509.6109	510.3 2.24	
398	 對掌性	***	495.5841	496.3 2.28	
399		***	489.5367	490.2 2.32	

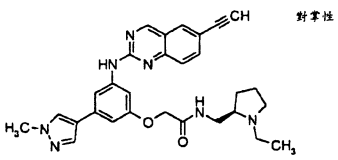
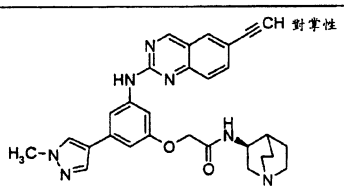
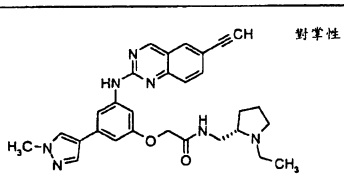
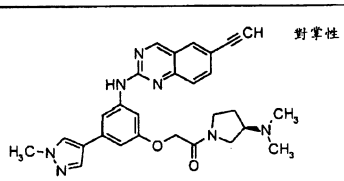
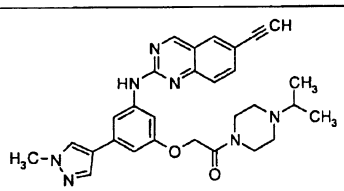
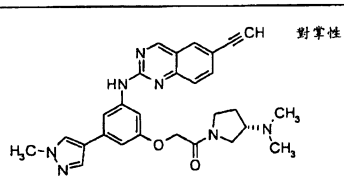
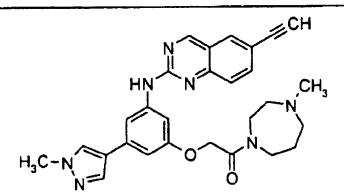
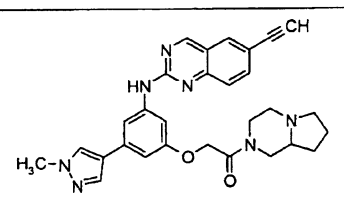
400		****	426.4778	427.3 2.42	
401		***	488.5696	489.2 2.72	
402		***	509.6109		510.3 0.66
403		***	496.5682		497.2 0.73
404		****	505.5357		506.1 0.67
405		***	489.5367		490.2 0.83
406		**	408.463		409.1 0.69
407		**	386.4528		387.2 0.81

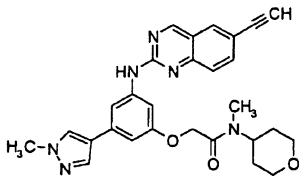
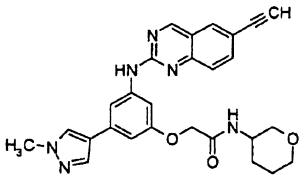
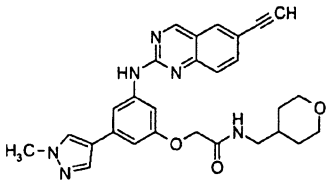
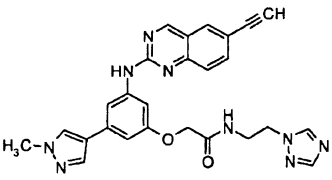
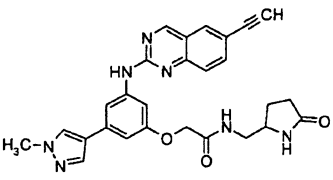
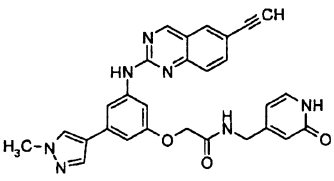
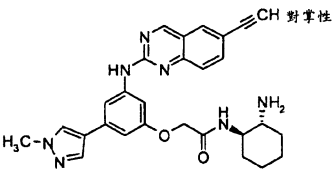
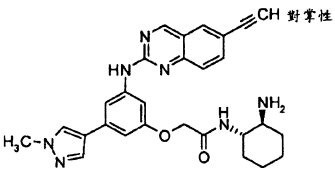
408		**	408.463		409.2 0.68
409		**	385.4687		386.2 0.66
410		**	412.4906		413.2 0.82
411		**	425.5333		426.2 0.68
412		**	405.4591		406.1 0.80
413		**	411.5065		412.1 0.69
414		**	405.4591		406.1 0.69
415		*	490.5644		491.1 0.73

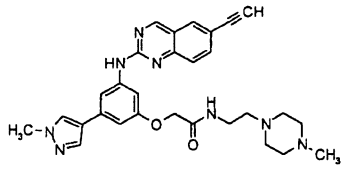
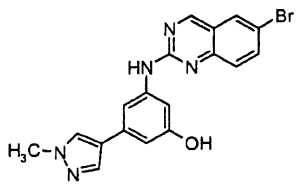
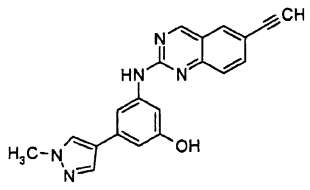
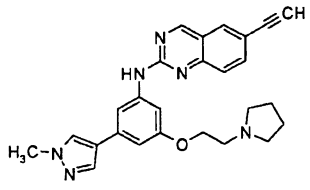
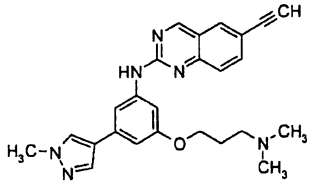
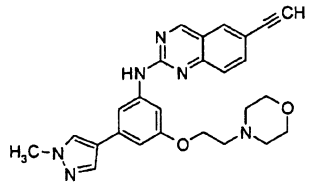
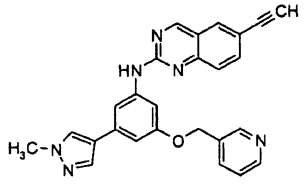
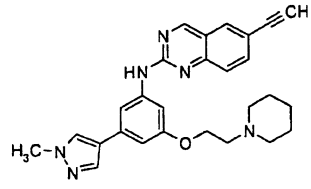
416		*	488.5922		489.1 0.77
417		**	425.5333		426.2 0.70
418		***	408.463		409.1 0.77
419		**	444.496		445.1 0.70
420		**	408.463		409.1 0.82
421		*	490.5644		491.1 0.72
422		***	419.4859		420.1 0.68
423		**	489.5803		490.2 0.68

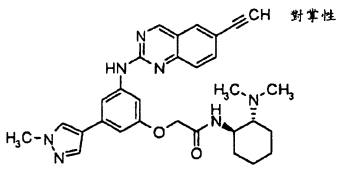
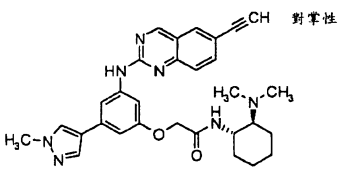
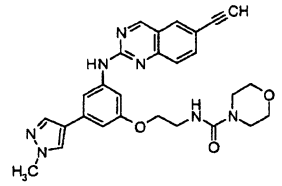
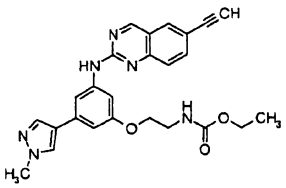
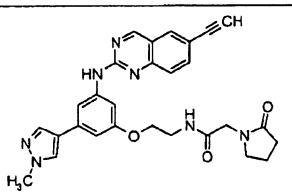
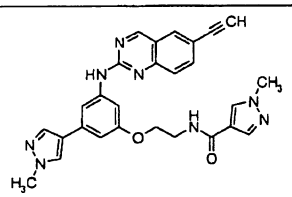
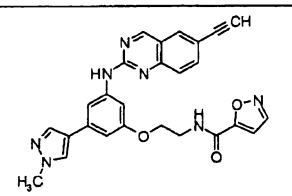
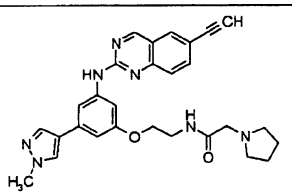
424		**	401.4677		402.2 0.64
425		**	401.4677		402.2 0.64
426		**	300.3634		301.1 0.59
427		**	342.4002		343.1 0.75
428		***	469.5463		470.2 0.68
429		***	497.5999		498.3 0.71
430		**	483.5731		484.3 0.68
431		**	469.5463		470.2 0.67

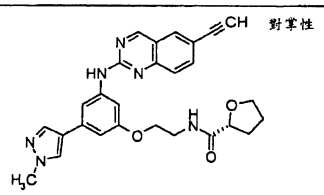
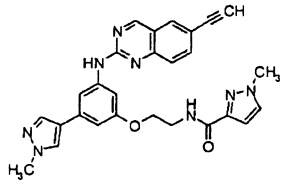
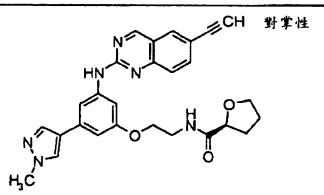
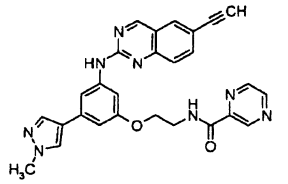
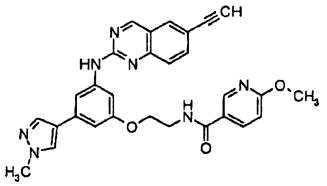
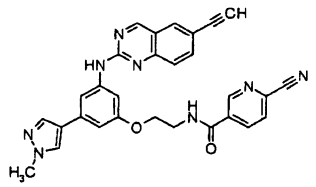
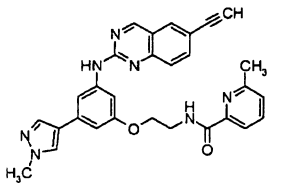
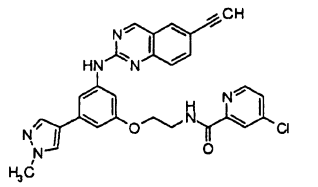
432		***	509.6109		510.3 0.69
433		**	523.6377		524.3 0.70
434		***	509.6109		510.3 0.72
435		***	511.5831		512.3 0.69
436		*	525.6099		526.3 0.69
437		**	495.5841		496.2 0.69
438		**	509.6109		510.3 0.70
439	 對掌性	**	507.5951		508.3 0.69

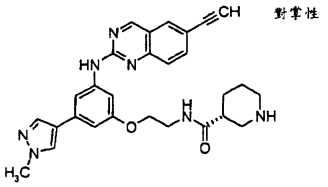
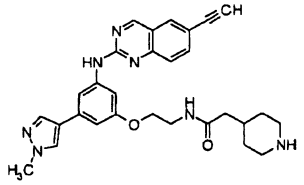
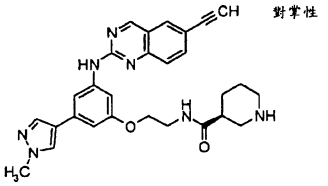
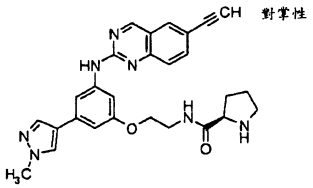
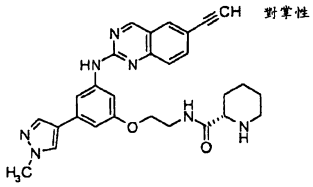
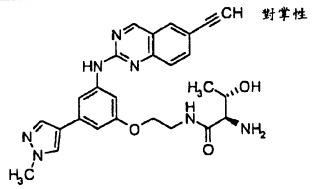
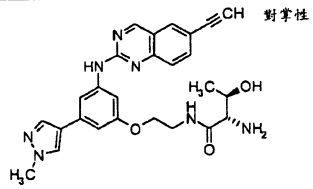
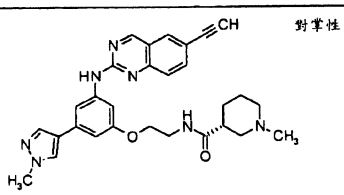
440		***	509.6109		510.3 0.72
441		**	507.5951		508.3 0.69
442		***	509.6109		510.3 0.72
443		*	495.5841		496.2 0.66
444		*	509.6109		510.3 0.70
445		*	495.5841		496.3 0.66
446		*	495.5841		496.2 0.67
447		*	507.5951		508.3 0.69

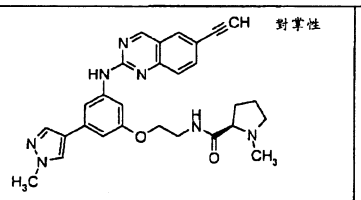
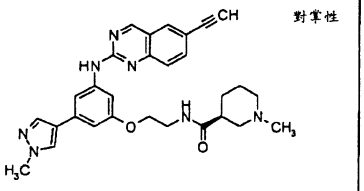
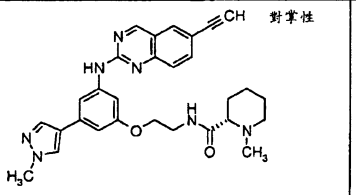
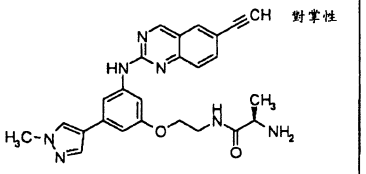
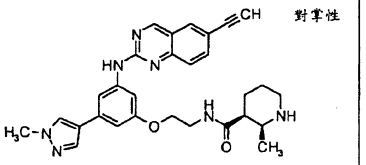
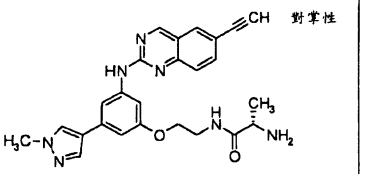
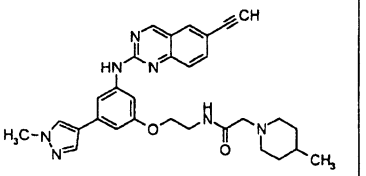
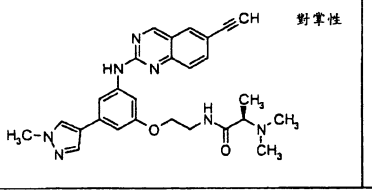
448		*	496.5682		497.2 0.81
449		**	482.5414		483.2 0.83
450		***	496.5682		497.2 0.81
451		***	493.5287		494.2 0.71
452		****	495.5405		496.2 0.71
453		****	505.5357		506.2 0.70
454		****	495.5841		496.2 0.73
455		**	495.5841		496.2 0.73

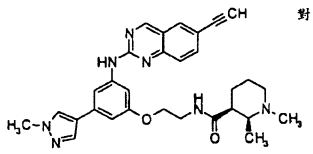
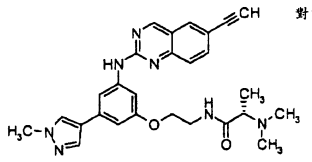
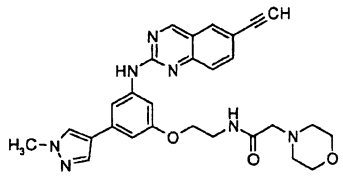
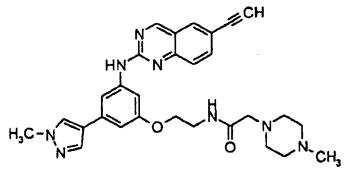
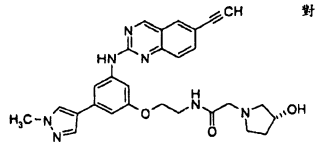
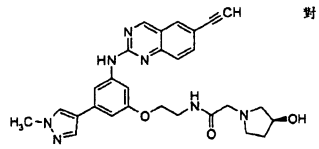
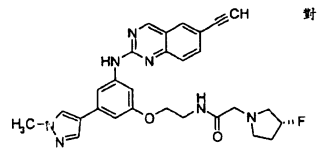
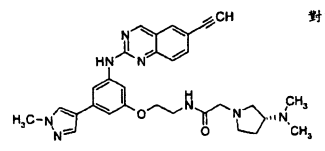
456		***	524.6258		525.3 0.66
457		**	396.2466		396.0/398.0 1.01
458		***	341.3725		342.1 0.72
459		****	438.5324		439.2 0.69
460		***	426.5214		427.2 0.68
461		**	454.5314		455.2 0.67
462		**	432.485		433.2 0.70
463		***	452.5592		453.2 0.71

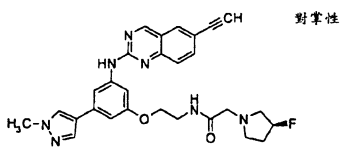
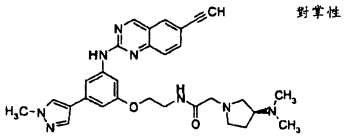
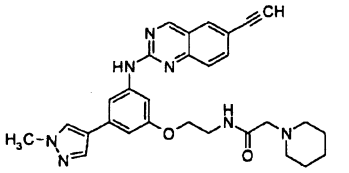
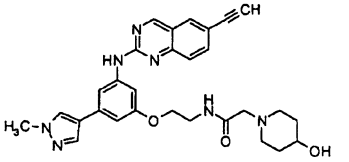
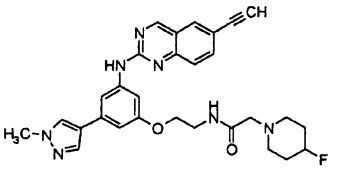
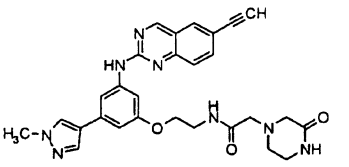
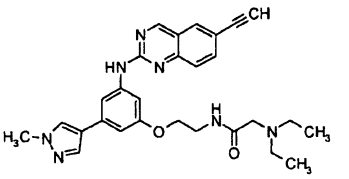
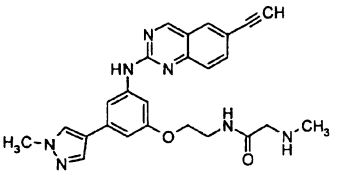
464		****	523.6377		524.3 0.73
465		**	523.6377		524.3 0.73
466		**	497.5563		498.3 0.75
467		**	456.5036		457.2 0.87
468		***	509.5673		510.3 0.72
469		***	492.5406		493.2 0.74
470		***	479.4979		480.2 0.80
471		***	495.5841		496.3 0.68

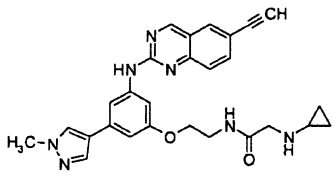
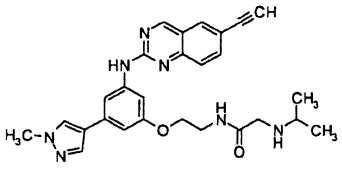
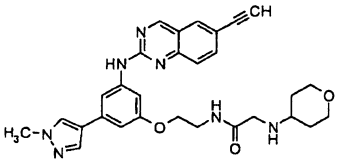
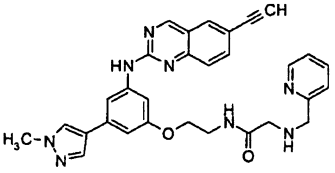
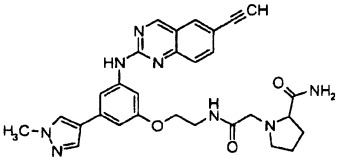
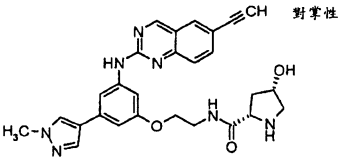
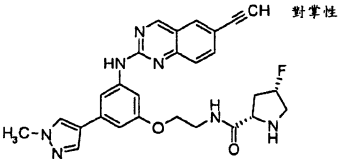
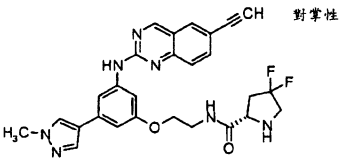
472		**	482.5414		483.1 0.81
473		**	492.5406		493.1 0.80
474		**	482.5414		483.1 0.81
475		**	490.5248		491.1 0.81
476		*	519.5625		520.2 0.84
477		***	514.5468		515.2 0.84
478		*	503.5635		504.2 0.88
479		*	523.9818		524.2 0.96

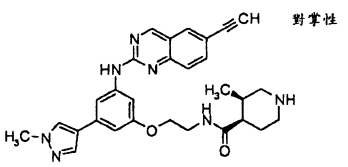
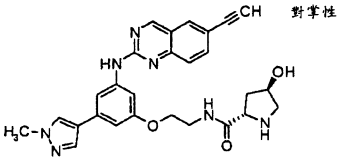
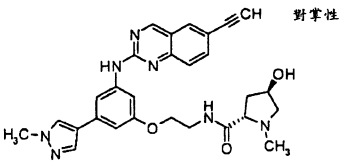
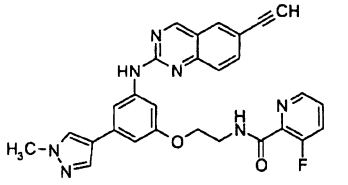
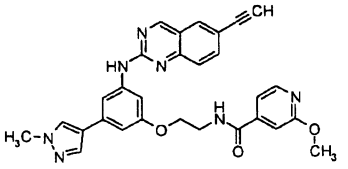
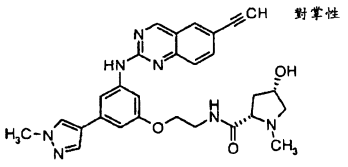
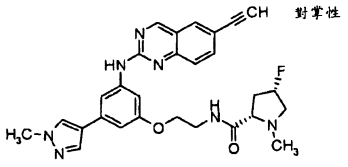
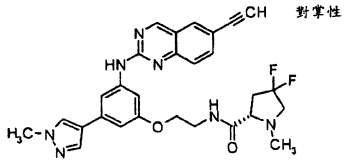
480		***	495.5841		496.2 0.69
481		***	509.6109		510.3 0.68
482		***	495.5841		496.2 0.69
483		***	481.5573		482.2 0.69
484		***	495.5841		496.2 0.70
485		***	485.5453		486.3 0.66
486		**	485.5453		486.3 0.66
487		***	509.6109		510.3 0.69

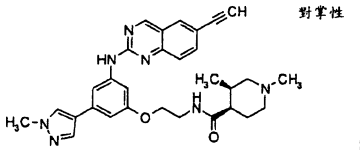
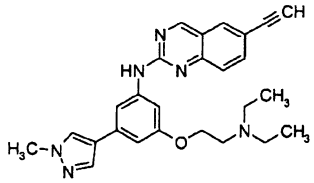
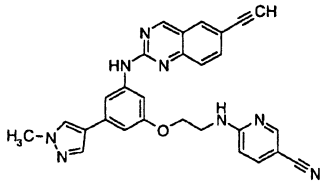
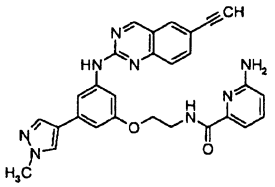
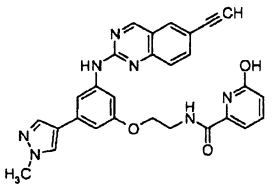
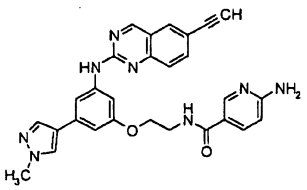
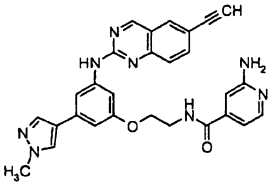
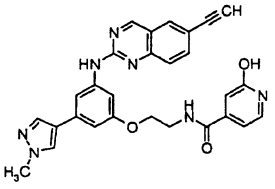
488		***	495.5841		496.2 0.69
489		***	509.6109		510.3 0.69
490		***	509.6109		510.3 0.70
491		***	455.5195		456.1 0.65
492		****	509.6109		510.2 0.68
493		***	455.5195		456.0 0.65
494		***	523.6377		524.2 0.72
495		**	483.5731		484.2 0.66

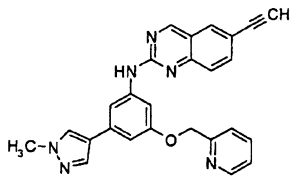
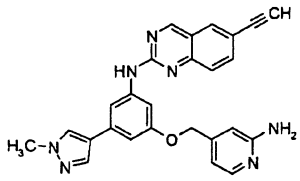
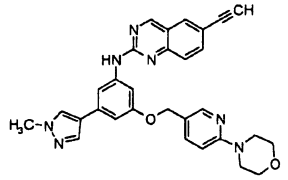
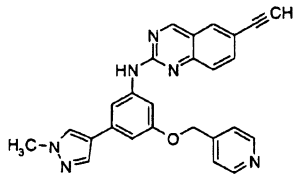
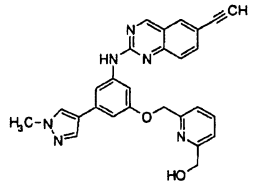
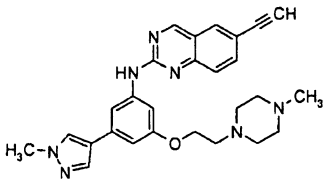
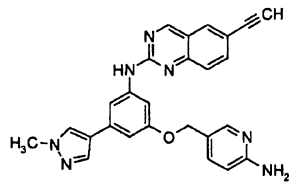
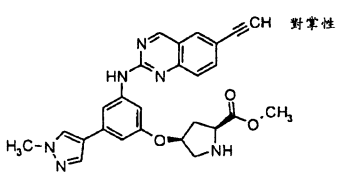
496	 對掌性	***	523.6377		524.3 0.67
497	 對掌性	***	483.5731		484.2 0.66
498		***	511.5831		512.3 0.65
499		**	524.6258		525.3 0.64
500	 對掌性	***	511.5831		512.2 0.64
501	 對掌性	***	511.5831		512.2 0.64
502	 對掌性	***	513.5742		514.2 0.66
503	 對掌性	**	538.6526		539.3 0.61

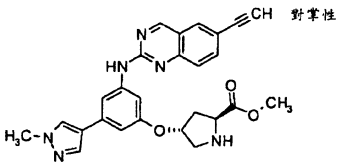
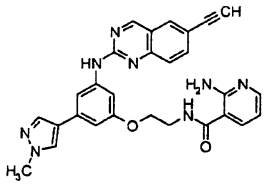
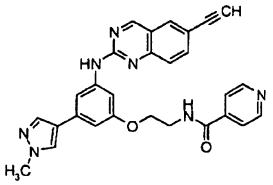
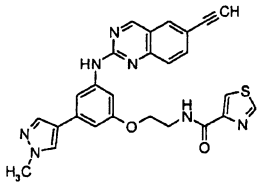
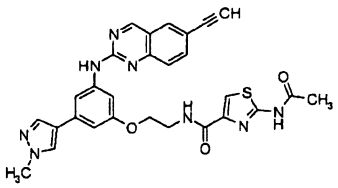
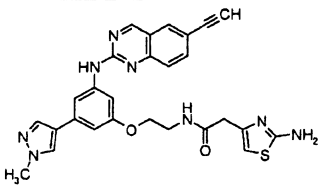
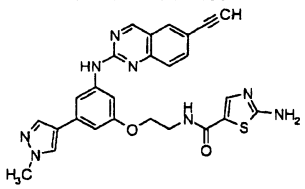
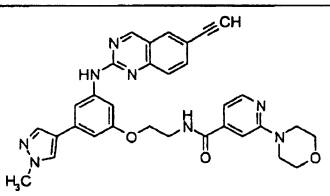
504	 對掌性	***	513.5742		514.3 0.66
505	 對掌性	***	538.6526		539.3 0.61
506		***	509.6109		510.3 0.68
507		***	525.6099		526.3 0.63
508		***	527.601		528.3 0.68
509		***	524.5822		525.3 0.62
510		***	497.5999		498.3 0.67
511		***	455.5195		456.2 0.63

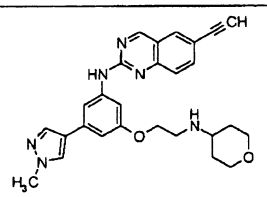
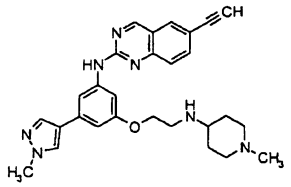
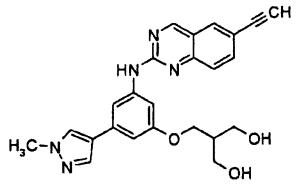
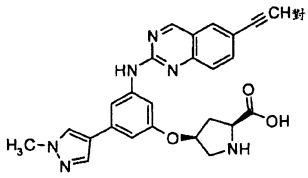
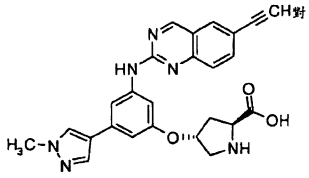
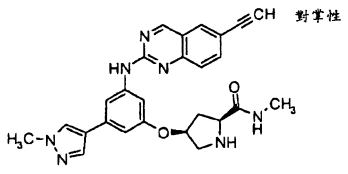
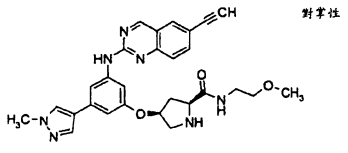
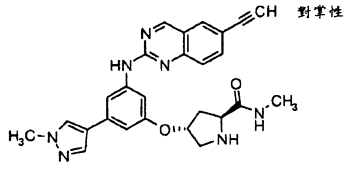
512		***	481.5573		482.2 0.66
513		***	483.5731		484.2 0.66
514		***	525.6099		526.3 0.65
515		***	532.6052		533.3 0.67
516		***	538.609		539.3 0.64
517		***	497.5563		498.2 0.63
518		***	499.5474		500.2 0.66
519		***	517.5375		518.2 0.68

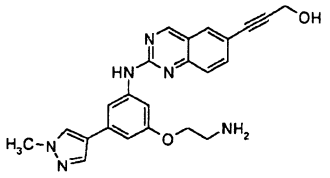
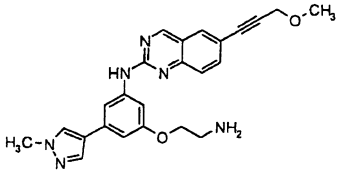
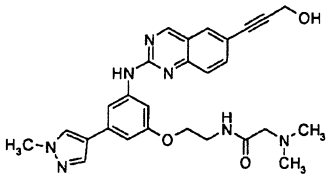
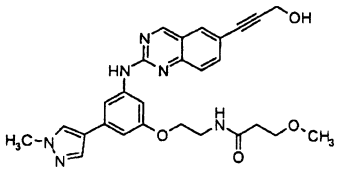
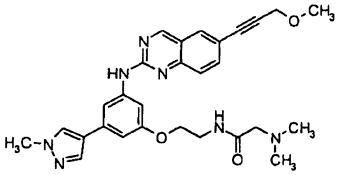
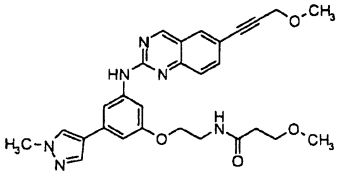
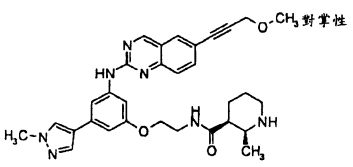
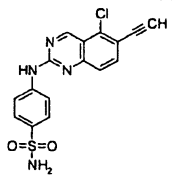
520		***	509.6109		510.3 0.66
521		****	497.5563		498.3 0.63
522		****	511.5831		512.3 0.64
523		***	507.5268		508.2 0.81
524		**	519.5625		520.2 0.81
525		***	511.5831		512.3 0.63
526		**	513.5742		514.3 0.66
527		**	531.5643		532.3 0.71

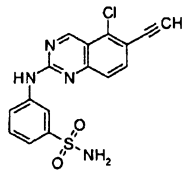
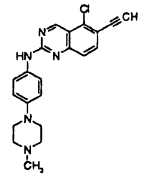
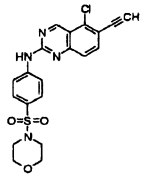
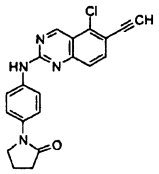
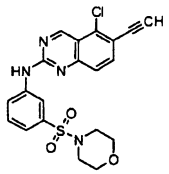
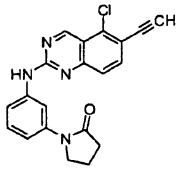
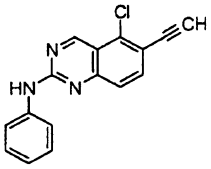
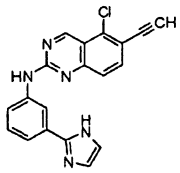
528	 對掌性	**	523.6377		524.4 0.68
529		***	440.5482		441.3 0.69
530		**	486.5368		487.2 0.82
531		**	504.5516		505.2 0.68
532		**	505.5357		506.2 0.71
533		***	504.5516		505.2 0.66
534		****	504.5516		505.2 0.67
535		***	505.5357		506.2 0.68

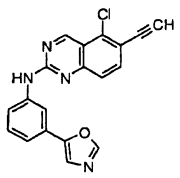
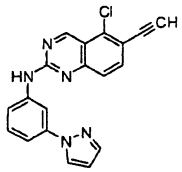
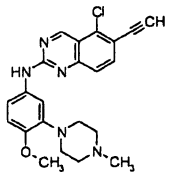
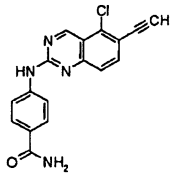
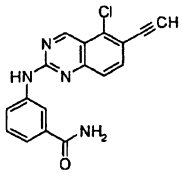
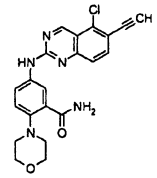
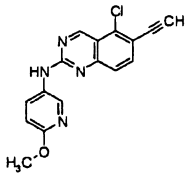
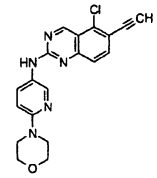
536		**	432.485		433.2 0.70
537		**	447.4999		448.2 0.70
538		*	517.5903		518.2 0.75
539		**	432.485		433.1 0.70
540		**	462.5108		463.1 0.71
541		***	467.5741		468.2 0.62
542		**	447.4999		448.2 0.69
543		**	468.5146		469.2 0.68

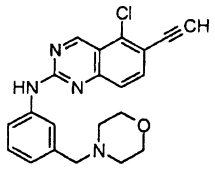
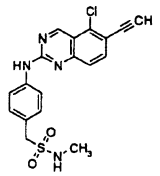
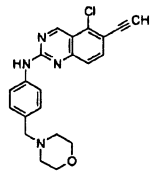
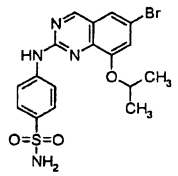
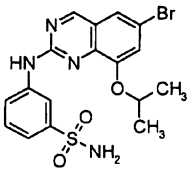
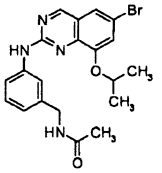
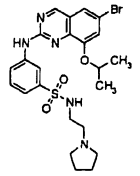
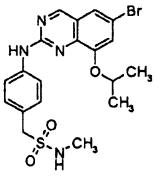
544		***	468.5146		496.2 0.68
545		***	504.5516		505.1 0.71
546		****	489.5367		490.1 0.70
547		***	495.5649		496.1 0.83
548		***	552.6166		553.2 0.76
549		***	524.6066		525.1 0.69
550		****	510.5798		511.1 0.71
551		*	574.642		575.2 0.73

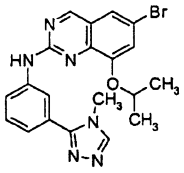
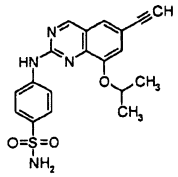
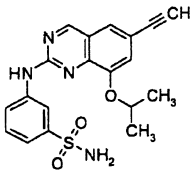
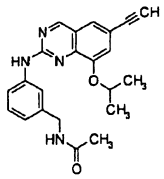
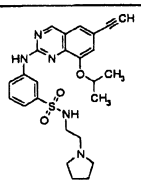
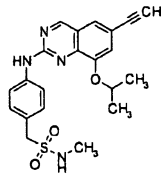
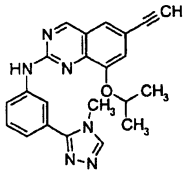
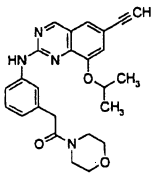
552		****	468.5582		469.1 0.67
553		****	481.6009		482.1 0.61
554		***	429.4777		430.0 0.69
555		N/A	454.4878		455.2 0.62
556		N/A	454.4878		455.2 0.63
557		N/A	467.5305		468.2 0.64
558		N/A	511.5831		512.2 0.66
559		N/A	467.5305		468.2 0.64

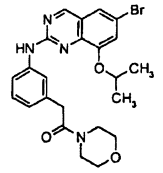
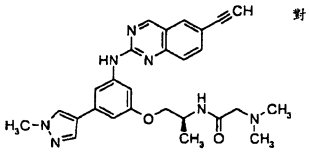
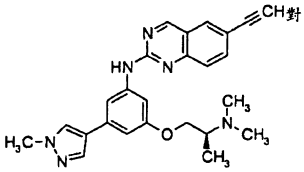
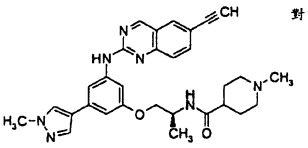
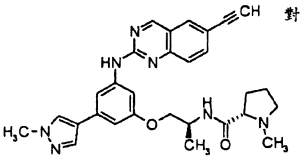
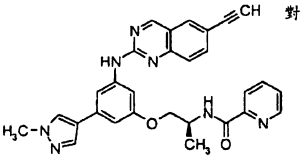
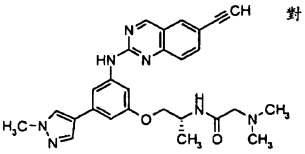
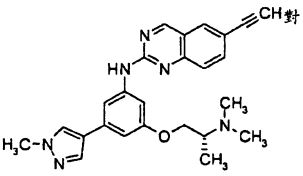
560		N/A	414.4668		415.2 0.52
561		N/A	428.4936		429.2 0.65
562		N/A	499.5721		500.3 0.55
563		N/A	500.5562		501.3 0.61
564		N/A	513.5989		514.3 0.67
565		N/A	514.583		515.3 0.75
566		N/A	553.6635		554.3 0.69
567		**	358.8079	359.0 2.58	

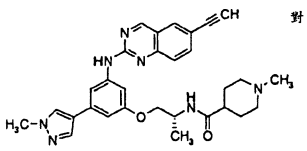
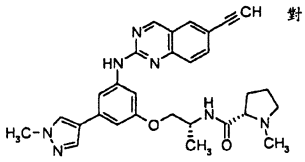
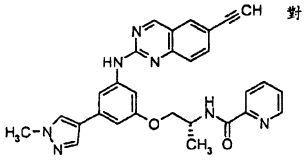
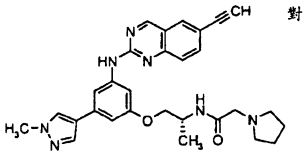
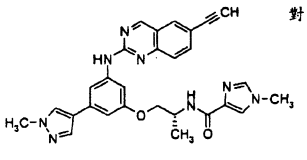
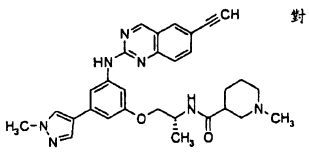
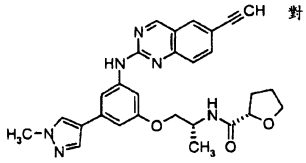
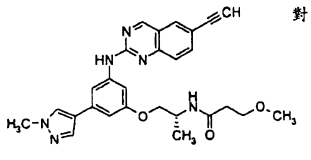
568		****	358.8079	359.0 2.59	
569		***	377.877	378.1 2.22	
570		*	428.8983	429.1 3.04	
571		***	362.8185	363.1 2.81	
572		*	428.8983	429.1 3.05	
573		****	362.8185	363.1 2.88	
574		*	279.729	280.0 3.28	
575		*	345.7918		

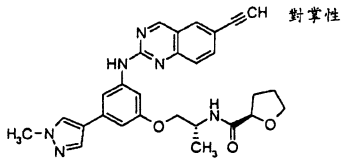
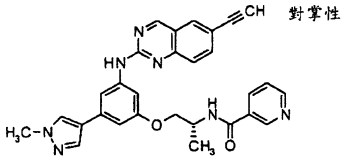
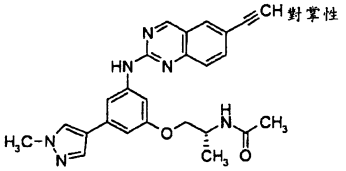
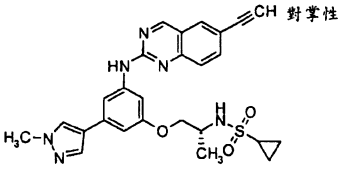
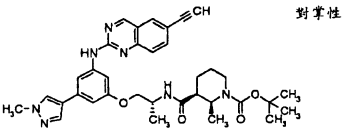
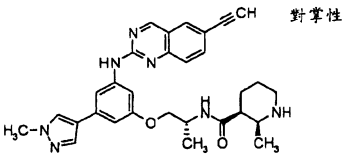
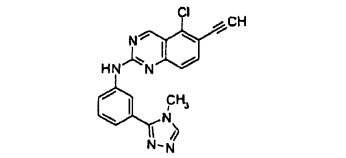
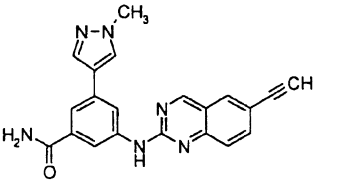
576		*	346.7759	347.1 3.12	
577		*	345.7918	346.1 3.21	346.0 0.71
578		****	407.9028	408.1 2.26	
579		***	322.7539	323.1 2.45	
580		**	322.7539	323.1 2.45	
581		*	407.8592	408.1 2.33	
582		*	310.7429	311.01 2.73	
583		***	365.8224	366.0 2.19	

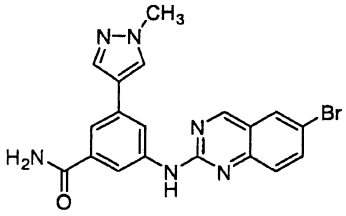
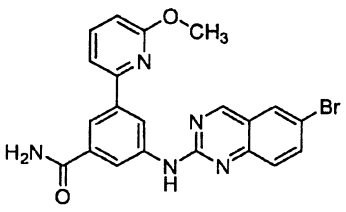
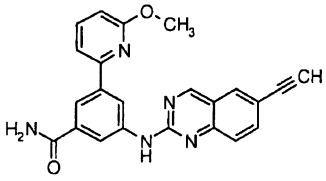
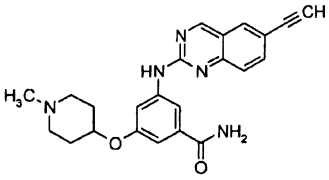
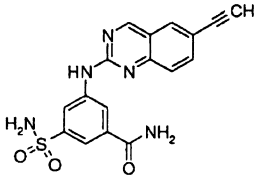
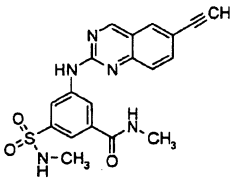
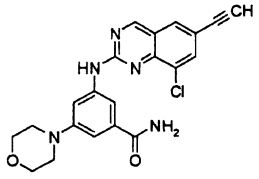
584		***	378.8611	379.1 2.25	
585		****	386.8615	387.1 2.79	
586		**	378.8611	379.1 2.41	
587		**	437.3163	437.0/439.0 2.89	
588		*	437.3163	437.0/439.0 2.88	
589		**	429.3159	429.1/431.1 2.90	
590		*	534.4762	534.1/536.1 2.75	
591		**	465.3699	465.0/467.0 3.13	

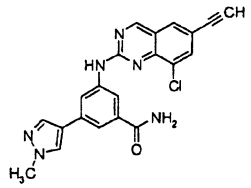
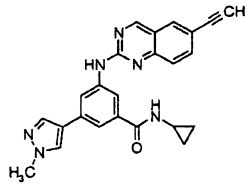
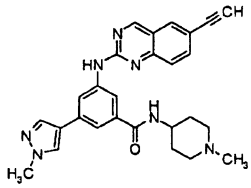
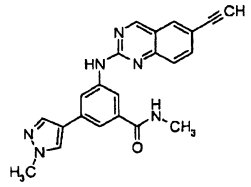
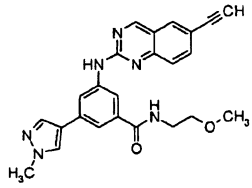
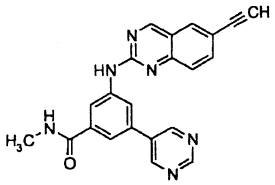
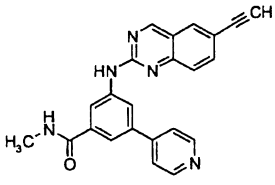
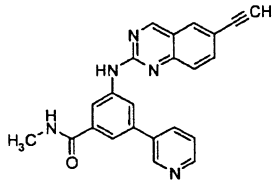
592		*	439.3151	439.1/441.1 2.68	
593		****	382.4422	383.1 2.57	
594		***	382.4422	383.1 2.57	
595		***	374.4418		375.2 0.79
596		*	479.6021		480.2 0.77
597		***	410.4958		411.2 0.86
598		*	384.441		385.2 0.74
599		**	430.5054		431.2 0.85

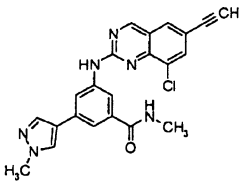
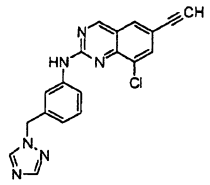
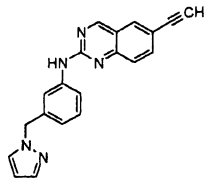
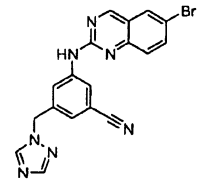
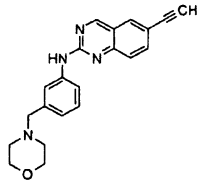
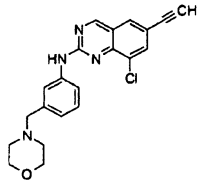
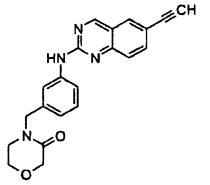
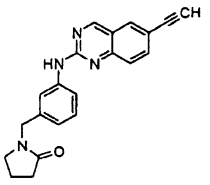
600		*	485.3795		485.1/487.2 0.92
601		**	483.5731	484.2 2.1	
602		****	426.5214	427.2 2.07	
603		**	523.6377	524.3 2.15	
604		**	509.6109	510.2 2.17	
605		*	503.5635	504.2 2.75	
606		***	483.5731		484.3 0.67
607		****	426.5214		427.2 0.66

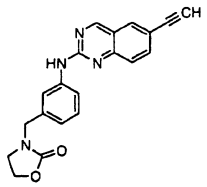
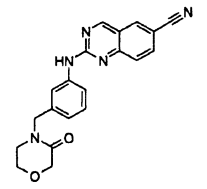
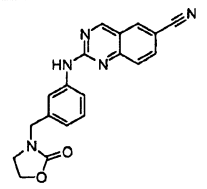
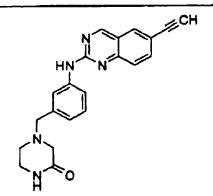
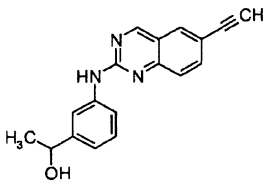
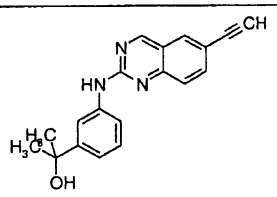
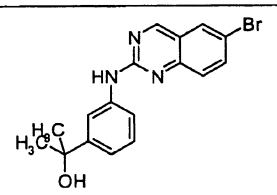
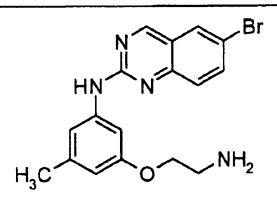
608	 對掌性	***	523.6377		524.2 0.69
609	 對掌性	***	509.6109		510.2 0.71
610	 對掌性	***	503.5635		504.2 0.90
611	 對掌性	***	509.6109		510.2 0.70
612	 對掌性	***	506.5674		507.2 0.70
613	 對掌性	***	523.6377		524.2 0.70
614	 對掌性	***	496.5682	497.2 2.48	
615	 對掌性	***	484.5572	485.2 2.36	

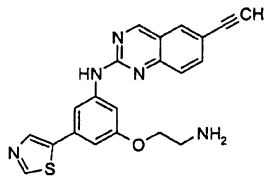
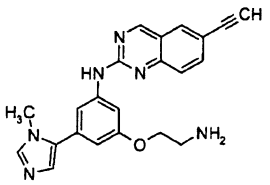
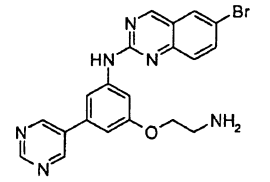
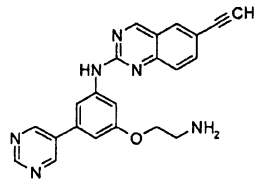
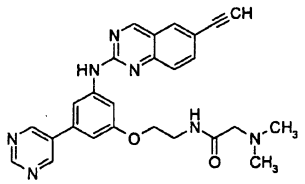
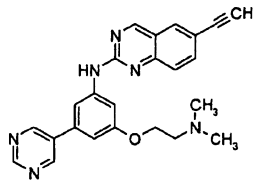
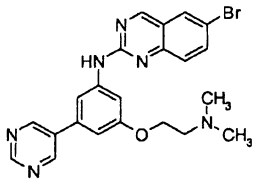
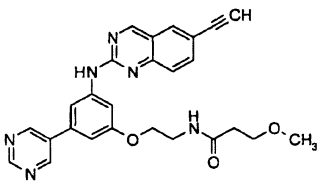
616	 對掌性	****	496.5682		497.2 0.82
617	 對掌性	****	503.5635		504.2 0.71
618	 對掌性	****	440.5046		441.2 0.75
619	 對掌性	***	502.5964		503.2 0.86
620	 對掌性	**	623.7539	624.3 2.98	
621	 對掌性	****	523.6377		524.3 0.69
622		****	360.8067	361.1 2.290	
623		***	368.3984	369	

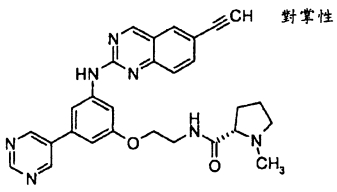
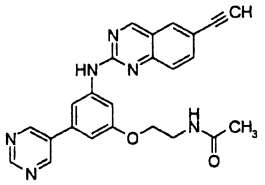
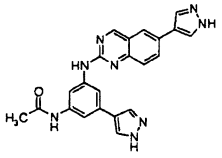
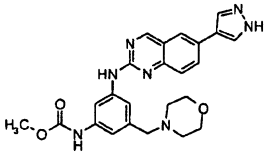
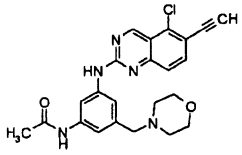
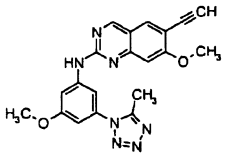
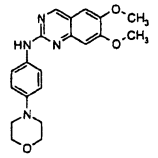
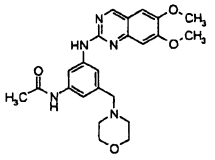
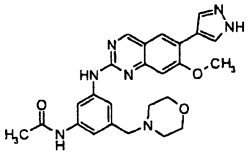
624		*	423.2725	424	
625		*	450.2944	451	
626		*	395.4203	396	
627		**	401.4677	402	
628		**	367.3877	368	
629		*	395.4413	396	
630		***	407.8592	409	

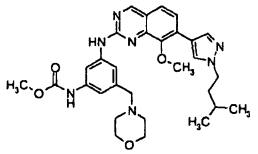
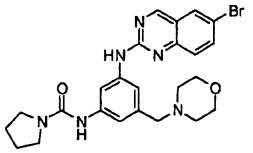
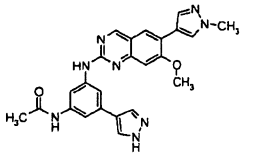
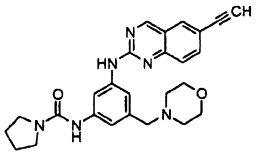
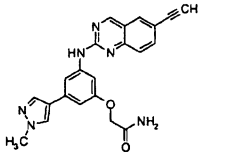
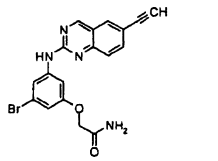
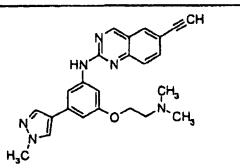
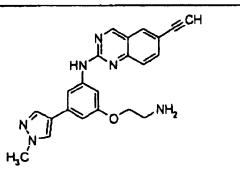
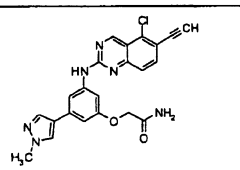
631		***	402.8435	404	
632		**	408.463	409	
633		*	465.5583	466	
634		***	382.4252	383	
635		**	426.4778	427	
636		*	380.4094	381	
637		*	379.4213	380	
638		*	379.4213	380	

639		***	416.8703	418	
640		****	360.8067	362	
641		***	325.3735	326	
642		*	406.2458	407	
643		**	344.416	345	
644		****	378.8611	380	
645		****	358.3992	359	
646		****	342.4002	343	

647		***	344.3724	345	
648		*	359.3873	360	
649		*	345.3605	346	
650		**	357.4151	358	
651		**	289.3365	290	
652		*	303.3633	304	
653		*	358.2374	359	
654		*	373.2523	374	

655		****	387.4653	388	
656		***	384.441	385	
657		**	437.2993	438	
658		***	382.4252	383	
659		***	467.5305	468	
660		**	410.4788	411	
661		**	465.3529	465/467	
662		**	468.5146	469	

663	 對掌性	**	493.5683	494	
664		***	424.462	425	
665		****	410.4392	411.1 1.77	
666		***	459.5075	460.2 1.83	
667		****	435.9128	436.1 2.23	
668		*	387.4013	388.1 2.75	
669		*	366.4188	367.1 1.92	
670		*	437.4973	438.1 1.73	
671		****	473.5343	474.2 1.72	

672		****	559.6673	560.2 2.51	
673		**	511.4213	511.1 / 513.1 2.29	
674		**	454.4918	455.1 1.94	
675		***	456.5472	457.1 2.18	
676		****	398.4242	399.0 2.34	
677		**	397.2307	396.9 / 398.9 2.77	
678		****	412.4946	413.1 2.21	
679		***	384.441	385.1 2.16	
680		***	432.8693	433.0 2.62	

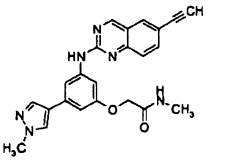
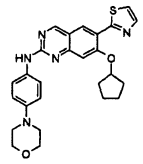
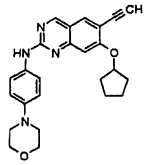
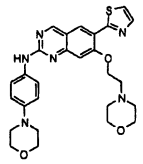
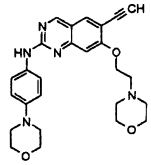
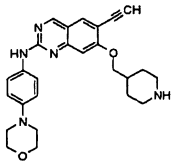
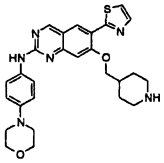
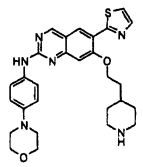
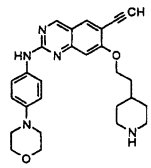
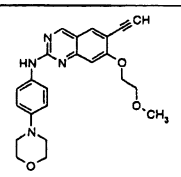
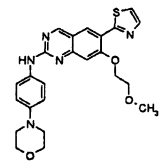
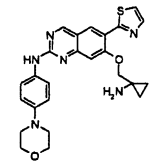
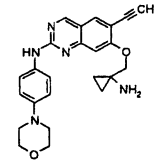
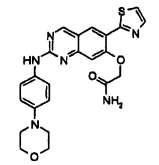
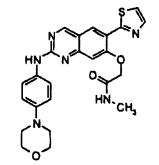
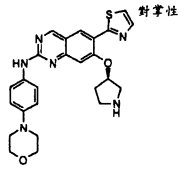
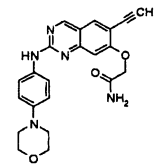
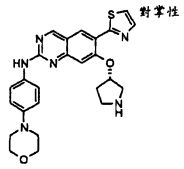
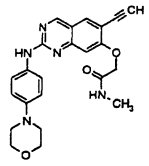
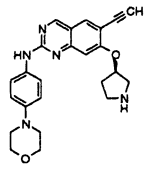
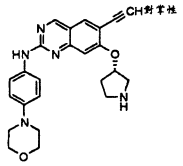
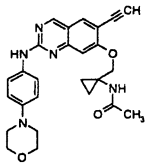
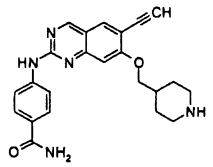
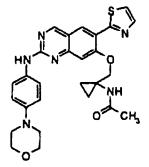
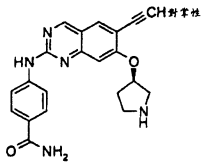
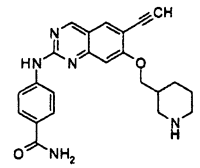
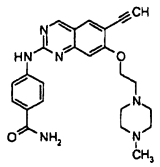
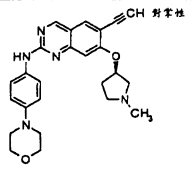
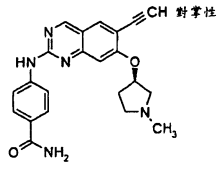
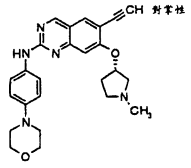
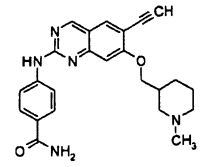
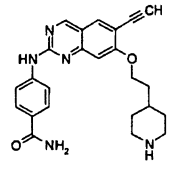
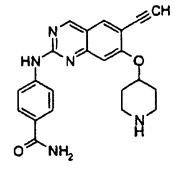
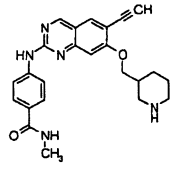
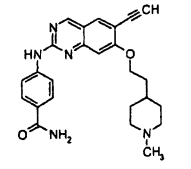
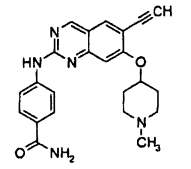
681		****	412.451	413.1 2.47	

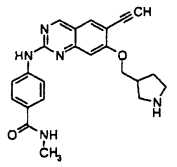
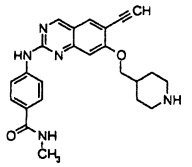
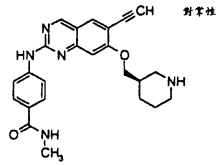
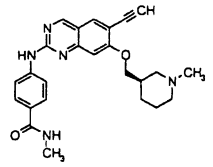
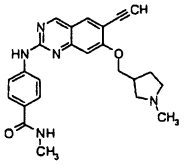
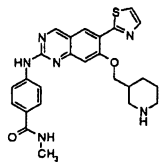
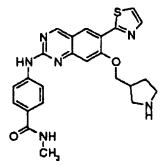
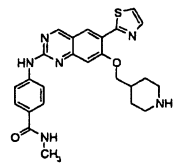
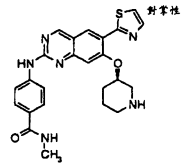
表3

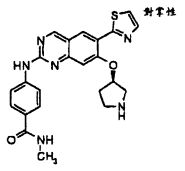
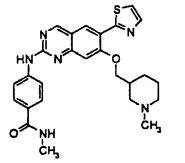
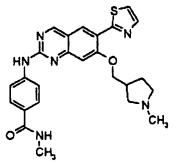
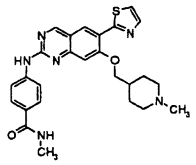
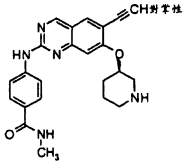
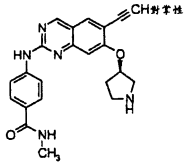
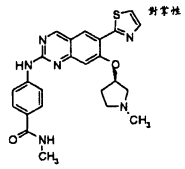
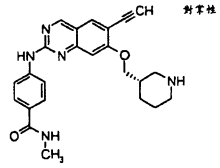
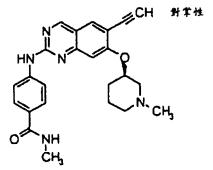
實例	結構	活性	LC/MS (4.5分鐘操作) MS (M+1) m/z Rt (分鐘)	LC/MS (1.5分鐘操作) MS (M+1) m/z Rt (分鐘)
682		*	474.1 4.82	
683		***	415.0 4.71	
684		*	519.0 2.78	
685		***	460.1 2.68	
686		****	444.0 2.90	
687		***	503.1 2.96	
688		***	517.1 3.16	
689		***	458.1 3.06	

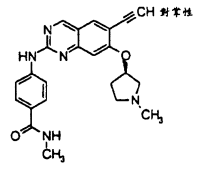
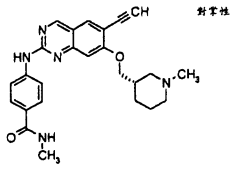
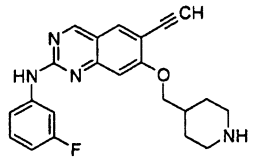
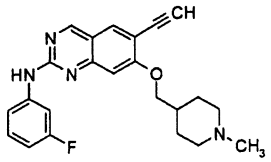
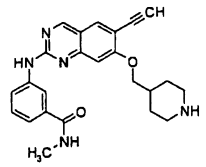
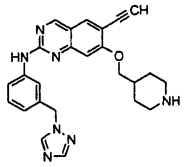
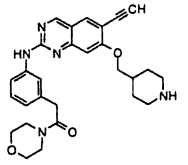
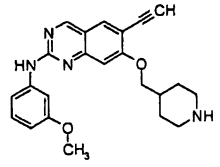
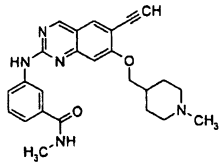
690		****	405.1 3.57	
691		*	464.0 3.69	
692		**	475.0 2.91	
693		***	416.1 2.73	
694		*	463.1 2.93	
695		*	477.0 0.60	
696		****	475.1 2.80	
697		**	404.1 2.86	
698		***	475.0 2.78	

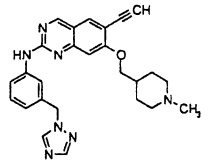
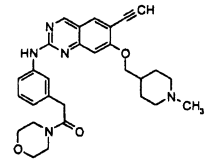
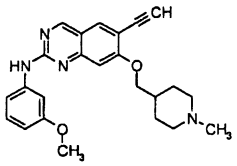
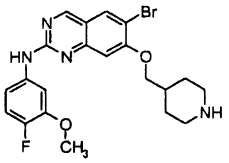
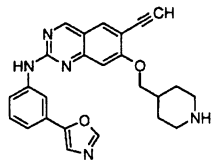
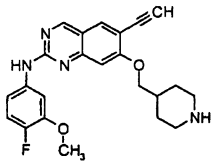
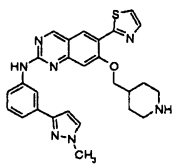
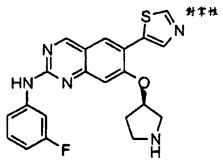
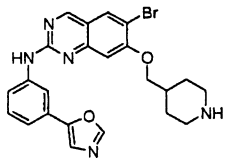
699		**	418.1 3.05	
700		****	416.2 2.63	
701		****	416.1 1.83	
702		***	458.1 3.20	
703		****	402.0 2.85	
704		**	517.0 3.31	
705		****	374.0 2.59	
706		****	402.1 2.88	
707		**	431.0 2.44	

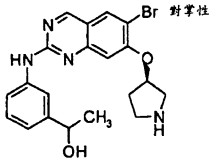
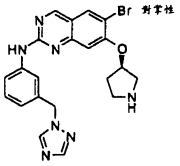
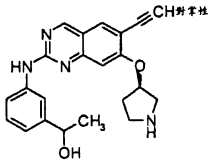
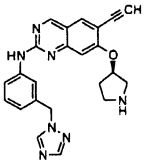
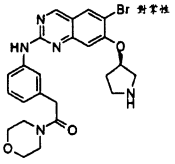
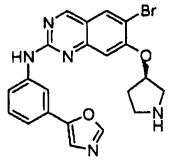
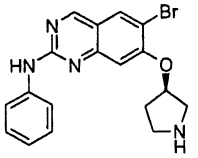
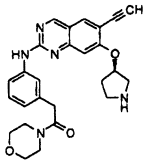
708		***	430.1 2.68	
709		****	388. 2.66	
710		***	430.1 2.64	
711		****	416.0 2.90	
712		****	416.0 3.01	
713		****	388.0 2.76	
714		****	416.0 3.07	
715		***	430.1 3.12	
716		****	402.1 2.83	

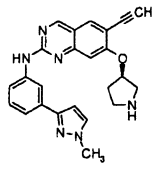
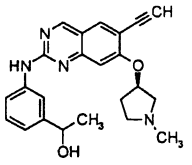
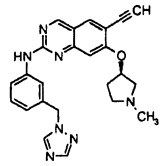
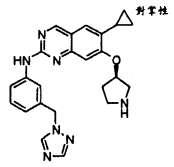
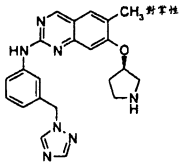
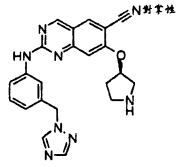
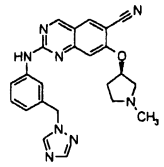
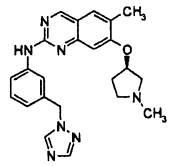
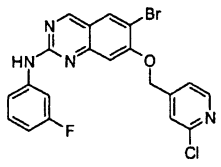
717		****	402.2 2.94	
718		****	416.0 3.12	
719		****	416.0 2.96	
720		***	430.3 2.99	
721		***	416.0 2.86	
722		****	475.1 3.05	
723		****	461.0 2.92	
724		****	475.0 3.01	
725		**	461.0 3.10	

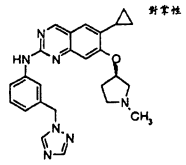
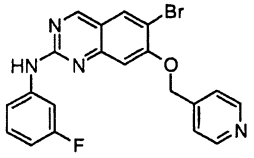
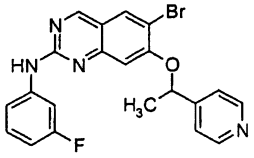
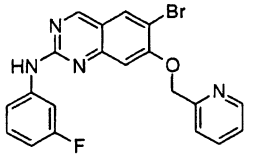
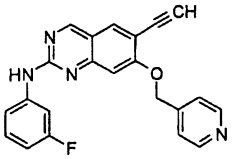
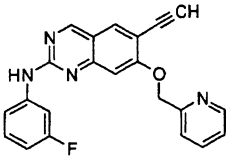
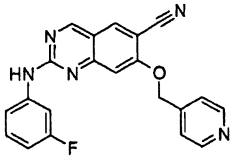
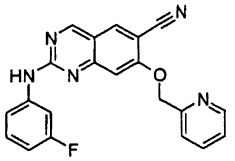
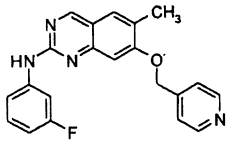
726		****	447.2 2.85	
727		**	489.2 3.09	
728		**	475.2 2.98	
729		**	489.2 3.03	
730		**	402.2 2.90	
731		****	388.0 2.72	
732		***	461.2 2.88	
733		****	416.2 0.54	
734		**	416.2 0.52	

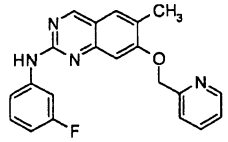
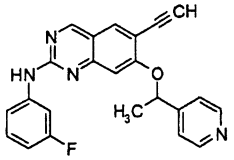
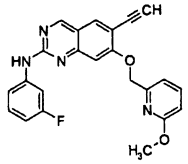
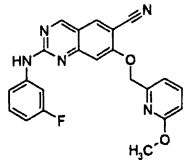
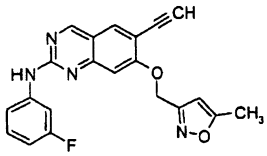
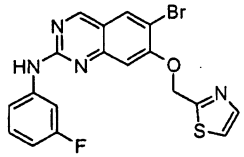
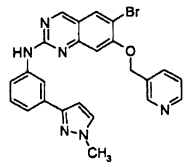
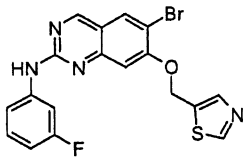
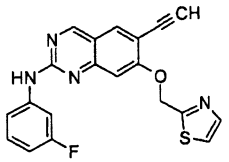
735		****	402.2 0.50	
736		***	430.2 0.55	
737		***	377.1 0.74	
738		**	391.2 0.73	
739		***	416.2 0.54	
740		****	440.2 0.57	
741		****	486.3 0.58	
742		****	389.0 0.69	
743		**	430.2 0.57	

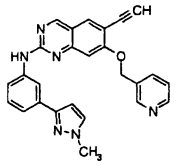
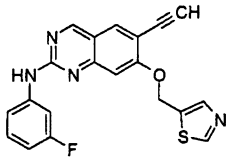
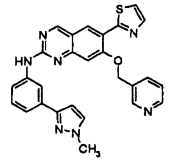
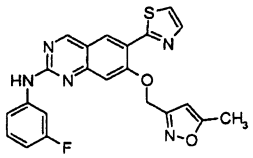
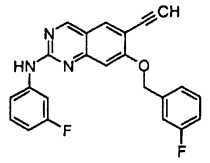
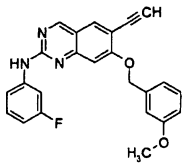
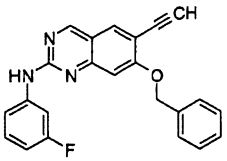
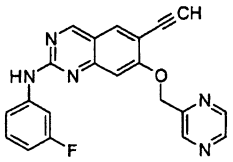
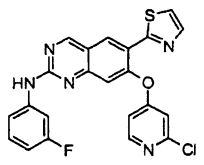
744		***	454.2 0.59	
745		***	500.3 0.59	
746		**	403.2 0.70	
747		***	461/463 0.76	
748		**	426.2 0.69	
749		****	407.2 0.71	
750		**	498.3 0.69	
751		*	408.1 0.68	
752		**	480/482 0.75	

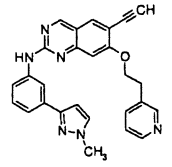
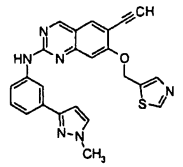
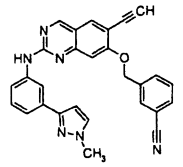
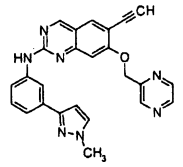
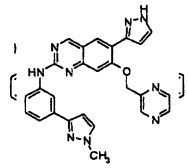
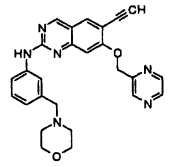
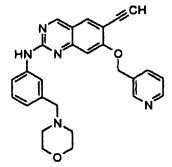
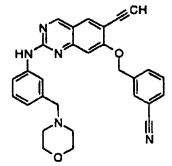
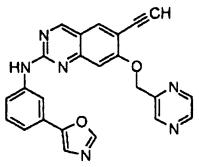
753		**	443/445 0.75	
754		**	429/431 0.71	
755		***	466/468 0.69	
756		****	375.2 0.54	
757		****	412.2 0.53	
758		***	512/514 0.56	
759		**	452/454 0.67	
760		**	385/387 0.65	
761		****	458.2 0.56	

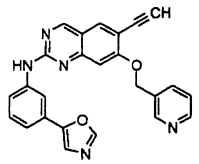
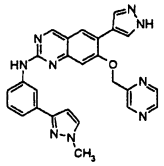
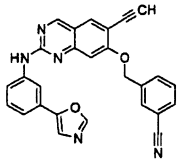
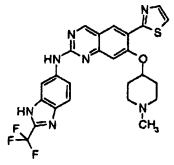
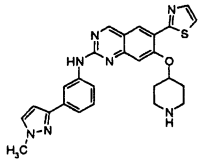
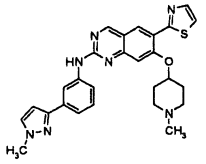
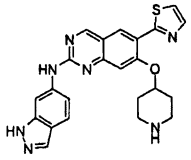
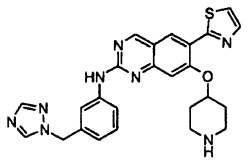
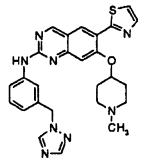
762		****	411.2 0.65	
763		***	389.2 0.57	
764		****	426.1 0.56	
765		*	428.2 0.54	
766		**	402.2 0.47	
767		****	413.1 0.51	
768		***	427.1 0.52	
769		**	416.1 0.48	
770		*	459/461 1.17	

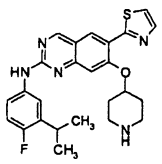
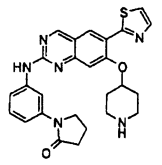
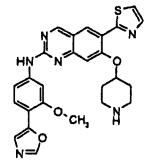
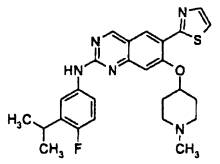
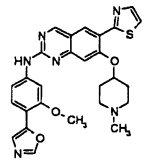
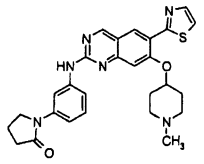
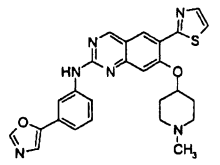
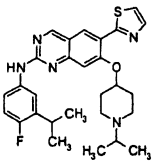
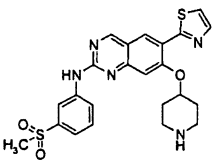
771		*	442.2 0.54	
772		*	425/427 0.76	
773		*	439/441 0.79	
774		*	425/427 0.87	
775		**	371.0 0.74	
776		**	371.0 0.80	
777		**	372.0 0.69	
778		*	372.0 0.77	
779		*	361.1 0.68	

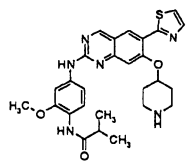
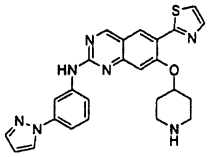
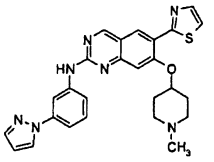
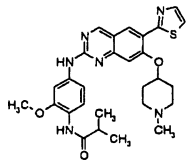
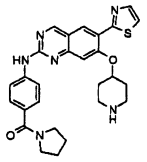
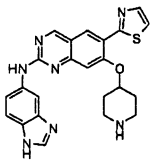
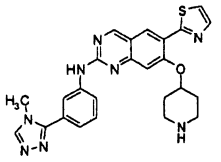
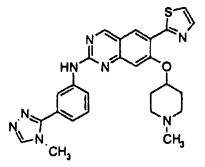
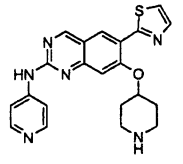
780		*	361.1 0.75	
781		**	385.2 0.74	
782		*	401.1 1.14	
783		*	402.1 1.12	
784		*	375.1 1.02	
785		*	431/433 1.06	
786		**	487/489 0.69	
787		*	431/433 0.97	
788		**	377.0 0.98	

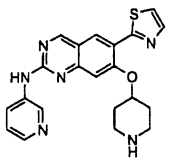
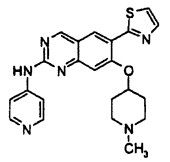
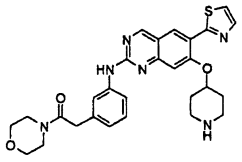
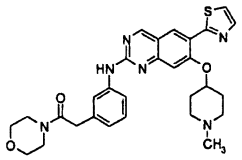
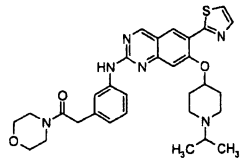
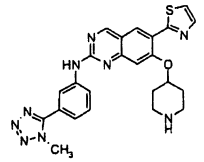
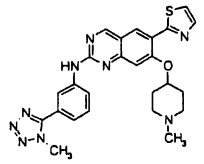
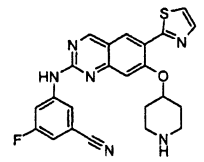
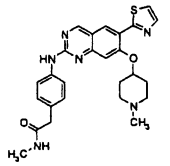
789		****	433.1 0.68	
790		***	377.0 0.93	
791		*	492.1 0.67	
792		*	434.1 1.03	
793		*	388.0 1.18	
794		*	400.1 1.15	
795		*	370.1 1.16	
796		****	372.0 0.93	
797		*	450.0 1.14	

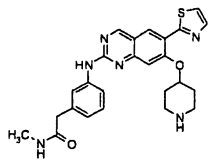
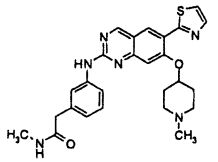
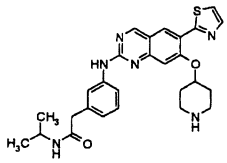
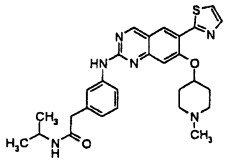
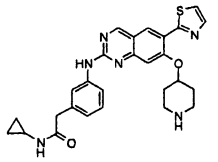
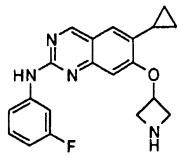
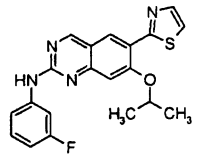
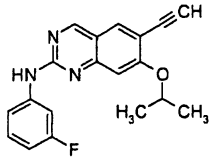
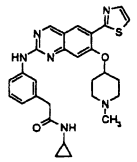
798		**	447.1 0.70	
799		***	439.1 0.81	
800		***	457.1 0.97	
801		*	434.1 0.81	
802		***	476.2 0.68	
803		***	453.1 0.62	
804		****	452.1 0.49	
805		****	476.1 0.78	
806		***	421.0 0.84	

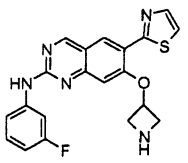
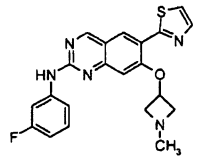
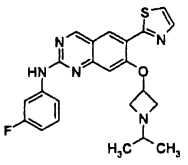
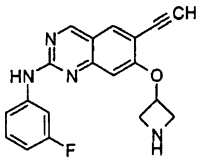
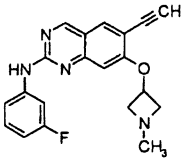
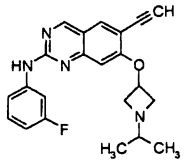
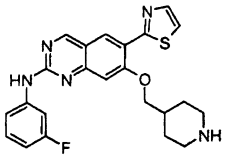
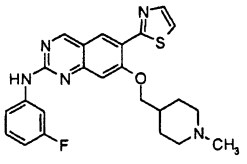
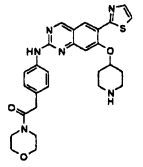
807		****	420.0 0.68	
808		****	476.0 0.64	
809		***	444.0 1.01	
810		**	526.1 2.16	
811		****	484.1 2.2	
812		***	498.1 2.2	
813		****	444.1 1.92	
814		****	485.2 1.9	
815		****	499.2 1.9	

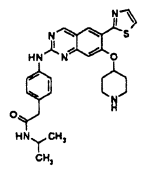
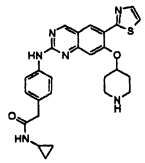
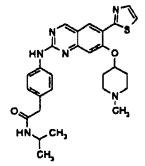
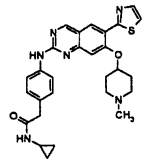
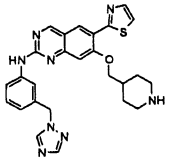
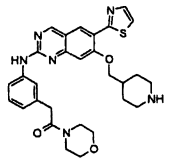
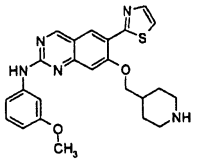
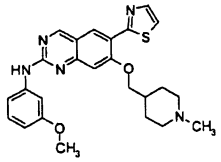
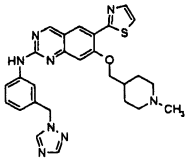
816		****		464.1 0.78
817		****		487.2 0.5
818		****		501.2 0.6
819		***		478.2 0.81
820		****		515.2 0.69
821		****		501.2 0.61
822		***	485.1 2.2	
823		*	506.2 3.3	
824		**		482.2 0.6

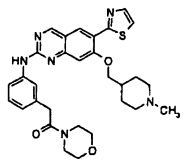
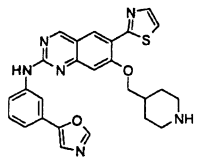
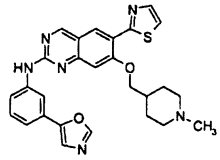
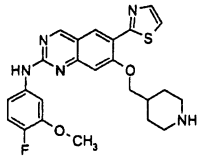
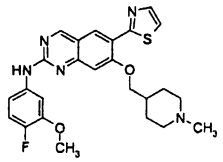
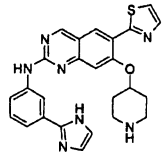
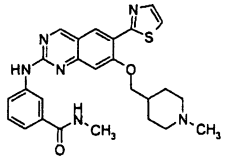
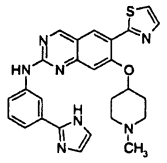
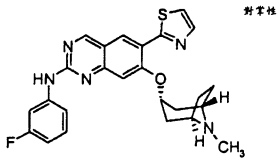
825		****		519.2 0.58
826		****		470.2 0.6
827		****		484.2 0.6
828		****	533.2 2.2	
829		****		501.1 0.56
830		****	444.1 1.7	
831		****	485.1 1.9	
832		***	499.2 1.9	
833		*	405.2 1.7	

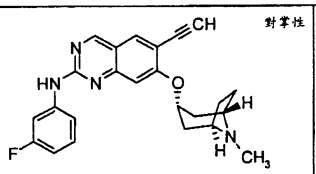
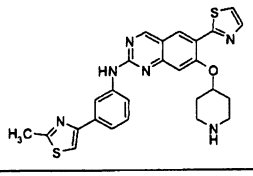
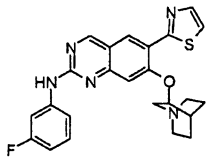
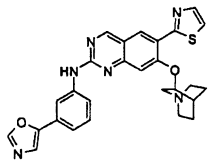
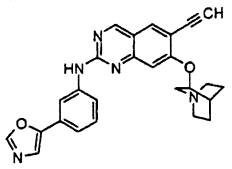
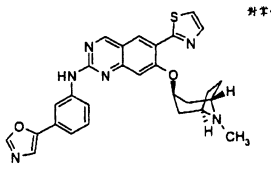
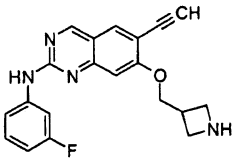
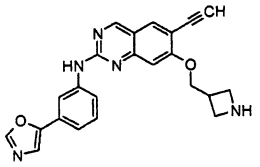
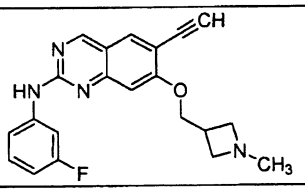
834		*	405.2 1.7	
835		*	419.2 1.79	
836		****	531.2 1.97	
837		****	545.2 1.9	
838		***	573.2 2.1	
839		****	486.2 2.1	
840		***	500.2 2.1	
841		***	447.2 2.35	
842		***	489.2 2.01	

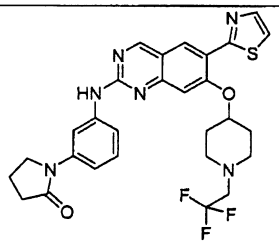
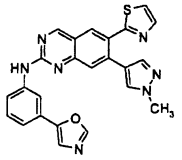
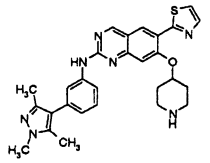
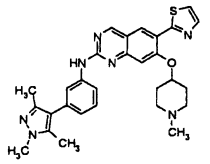
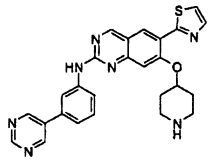
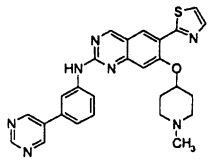
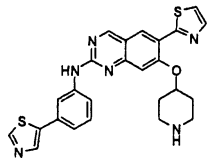
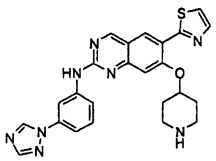
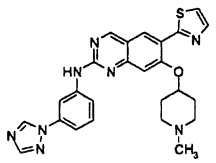
843		****	475.1 1.86	
844		****	489.2 1.9	
845		****	503.3 2.01	
846		****	517.3 2.07	
847		****	501.3 1.95	
848		*		351.1 0.66
849		*	381.1 1.07	
850		*	322.1 1.04	
851		****	515.2 1.99	

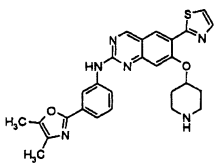
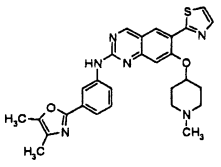
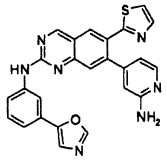
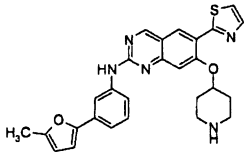
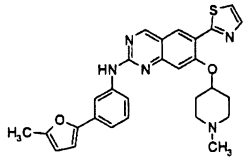
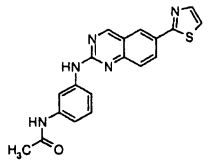
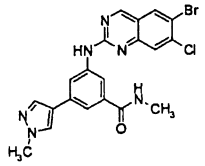
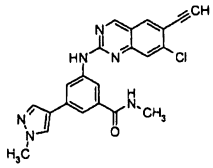
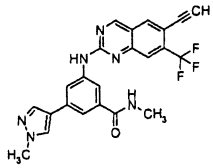
852		*		394 0.64
853		*		408.1 0.65
854		*		436.1 0.7
855		****		335.2 0.64
856		***	349.2 2.7	
857		*		377.2 0.73
858		**		436.1 0.73
859		*		450.2 0.72
860		****		531.3 0.54

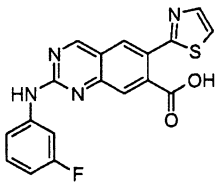
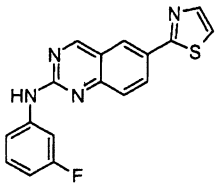
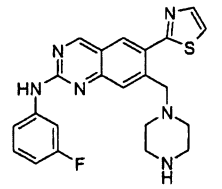
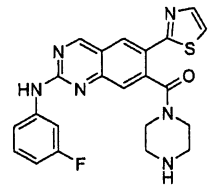
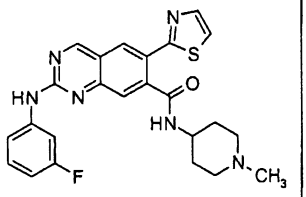
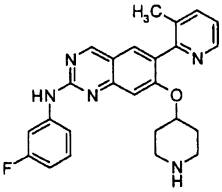
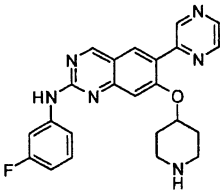
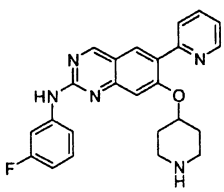
861		****		503.2 0.57
862		****		501.2 0.55
863		***		517.2 0.58
864		**		515.2 0.55
865		***		499.2 0.57
866		***		545.3 0.57
867		**		448.2 0.68
868		**		462.2 0.69
869		**		513.3 0.59

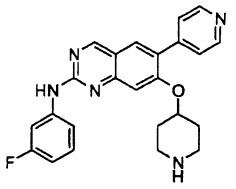
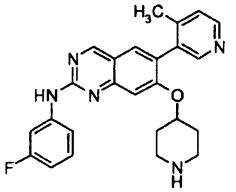
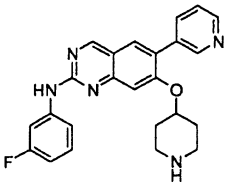
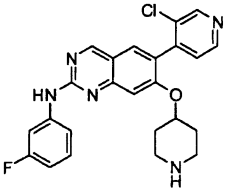
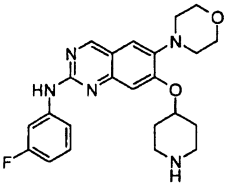
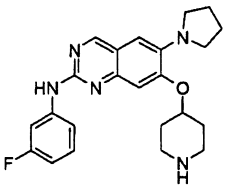
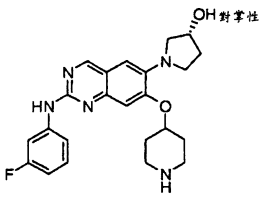
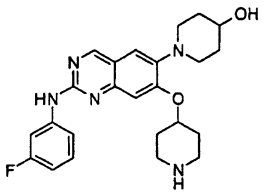
870		**		559.3 0.59
871		*	485.2 2.5	
872		*	499.2 2.69	
873		**		466.2 0.7
874		**		480.2 0.73
875		****		470.2 0.53
876		*	489.2 2.1	
877		***		484.2 0.56
878		****		462.3 0.74

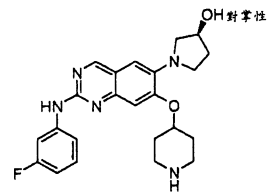
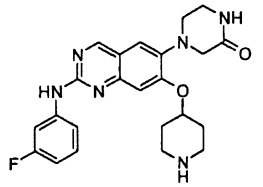
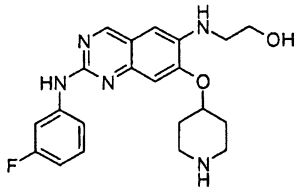
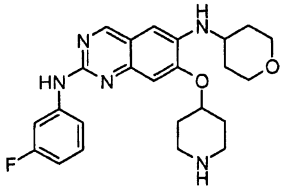
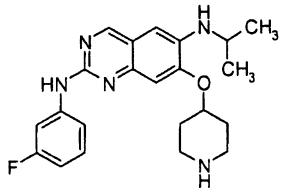
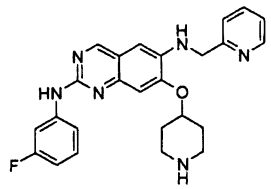
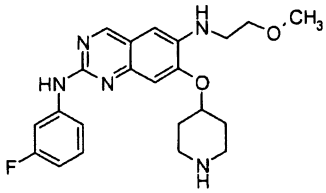
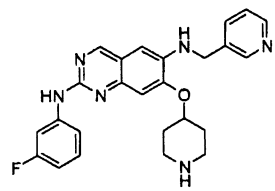
879		****		403.2 0.73
880		***		501.2 0.74
881		*		448.2 0.74
882		*		497.2 0.69
883		*		438.2 0.71
884		*		511.2 0.83
885		**		349.1 0.70
886		**		398.2 0.64
887		*		363.1 0.73

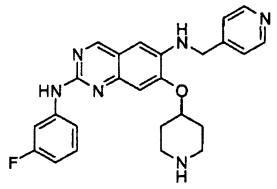
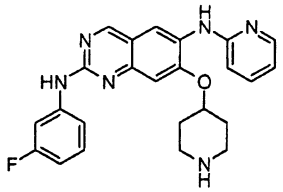
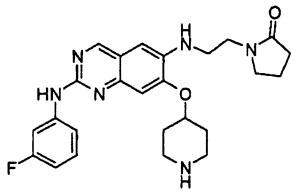
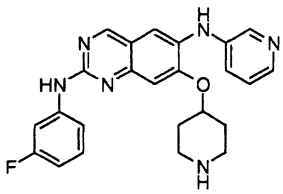
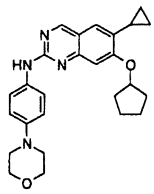
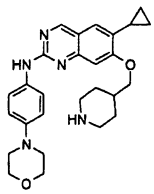
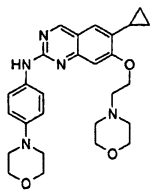
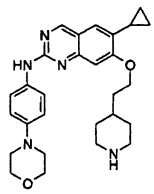
888		*		569.2 0.79
889		*		452.1 0.76
890		***		512.2 0.61
891		***		526.2 0.6
892		****		482.2 0.58
893		****		496.2 0.6
894		**		487.2 0.66
895		****		471.2 0.57
896		***		485.2 0.59

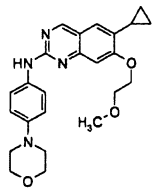
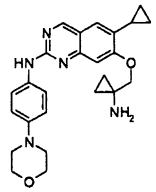
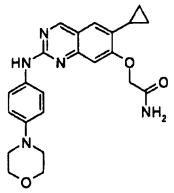
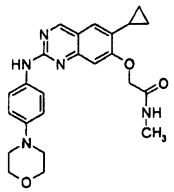
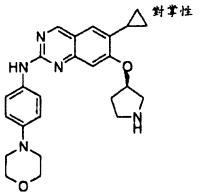
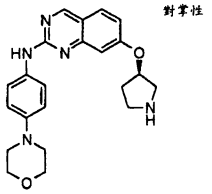
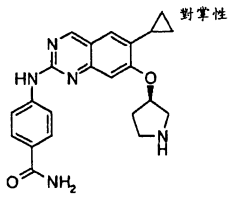
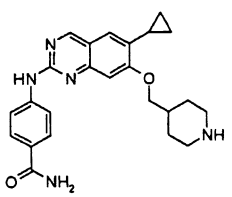
897		**		499.2 0.72
898		*		513.3 0.72
899		*		464.2 0.64
900		**		484.2 0.85
901		*		496.2 0.82
902		**	392 2.31	
903		*	472.8 0.89	
904		**	417.1 0.80	
905		*	451.0 0.86	

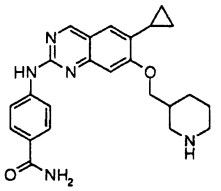
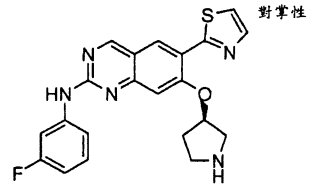
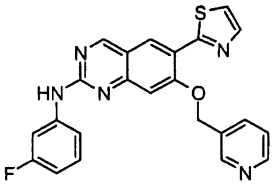
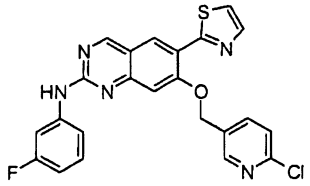
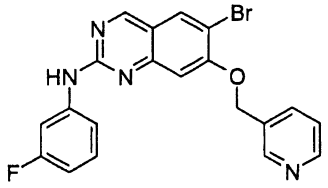
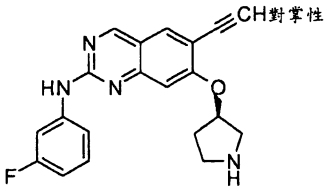
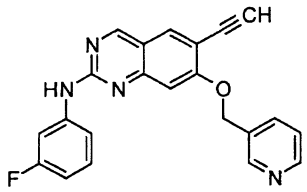
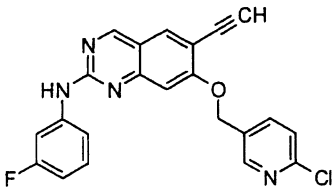
906		N/A		367.1 0.78
907		N/A		323.1 1.01
908		N/A		421.1 0.61
909		N/A		435.0 0.65
910		N/A		463.1 0.64
911		N/A		430.1 0.57
912		N/A		417.1 0.65
913		N/A		416.1 0.55

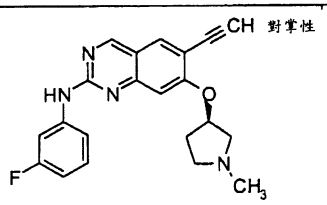
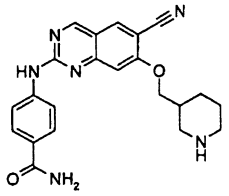
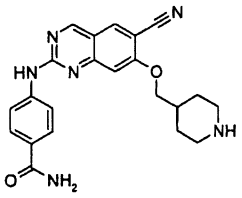
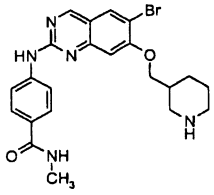
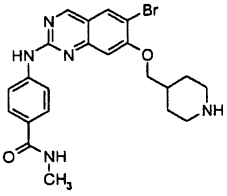
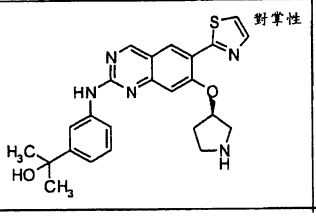
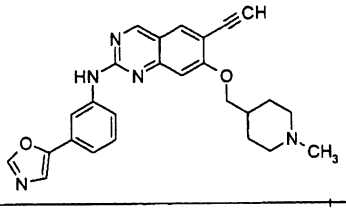
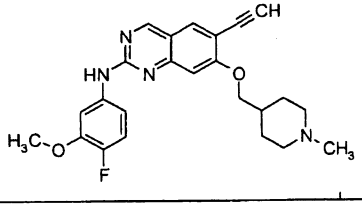
914		N/A		416.1 0.56
915		N/A		430.2 0.57
916		N/A		416.2 0.55
917		N/A		450.1 0.71
918		N/A		424.1 0.61
919		N/A		408.1 0.57
920		N/A		424.1 0.56
921		N/A		438.1 0.53

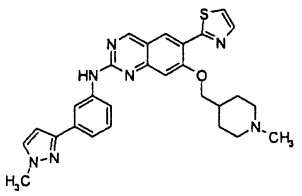
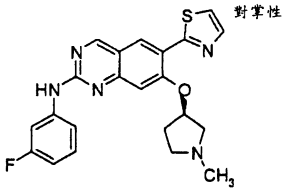
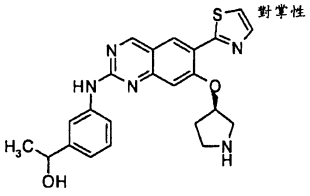
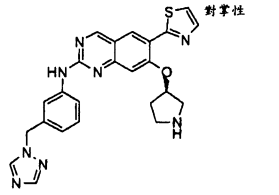
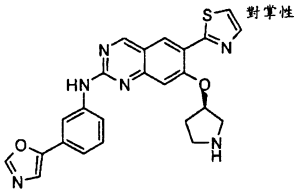
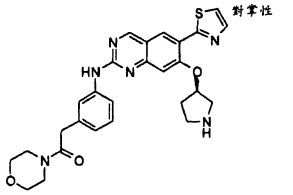
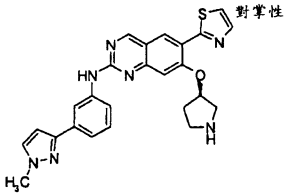
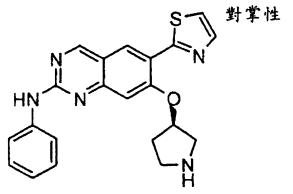
922		N/A		424.1 0.55
923		N/A		437.1 0.55
924		N/A		398.1 0.55
925		N/A		438.1 0.63
926		N/A		396.1 0.64
927		N/A		445.1 0.52
928		N/A		412.1 0.62
929		N/A		445.2 0.51

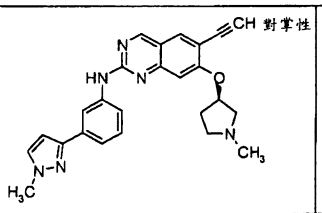
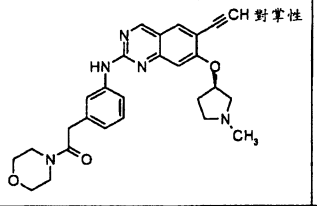
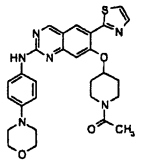
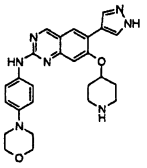
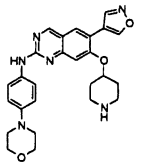
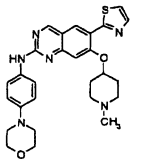
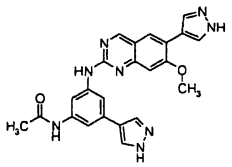
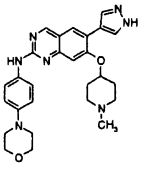
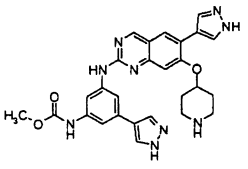
930		N/A		445.1 0.51
931		N/A		431.1 0.54
932		N/A		465.1 0.60
933		N/A		431.1 0.53
934		*	431	
935		**	460	
936		*	476	
937		*	474	

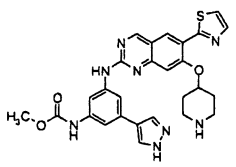
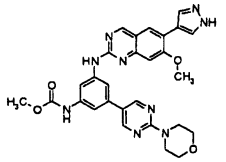
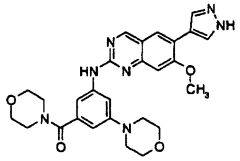
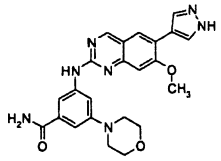
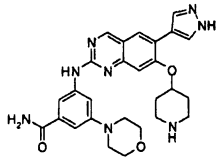
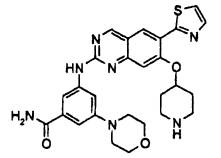
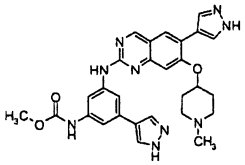
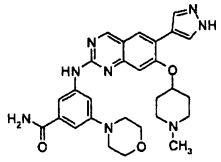
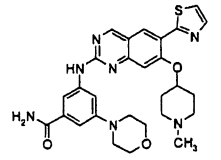
938		*	421	
939		*	432	
940		*	420	
941		*	434	
942		*	432	
943		**	392	
944		**	390	
945		**	418	

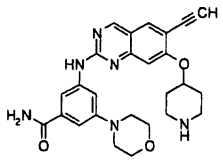
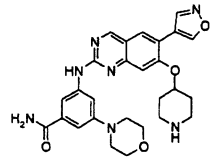
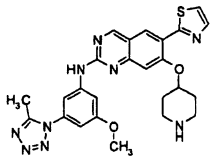
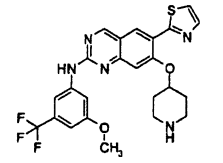
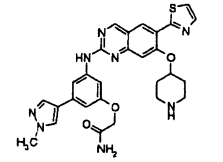
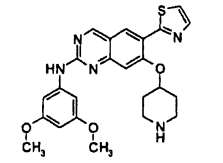
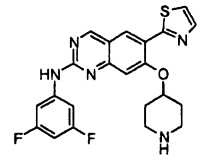
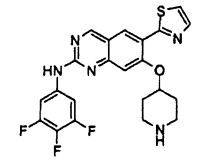
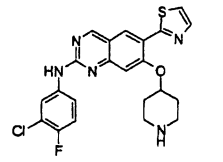
946		**	418	
947		***	408	
948		*	430	
949		*	465	
950		**	426	
951		***	349	
952		***	371	
953		***	405	

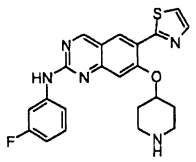
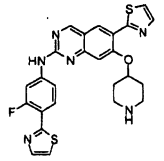
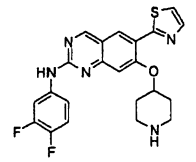
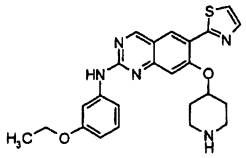
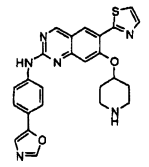
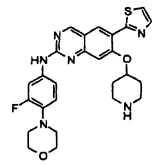
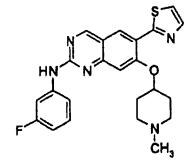
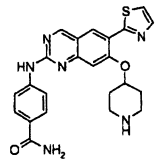
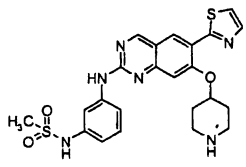
954		**	363	
955		****	403	
956		****	403	
957		****	470/472	
958		****	470/472	
959		**	448	
960		**	440	
961		***	421	

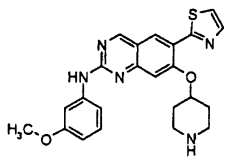
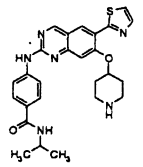
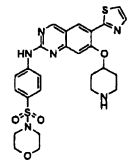
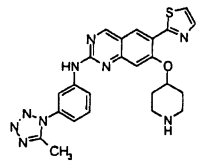
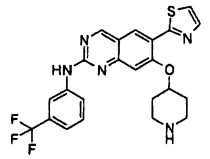
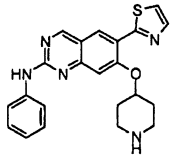
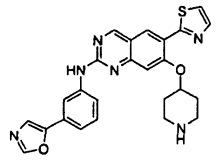
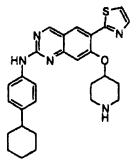
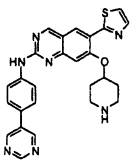
962		*	512	
963		**	422	
964		***	434	
965		****	471	
966		***	457	
967		****	518	
968		****	470	
969		****	390	

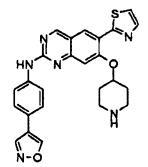
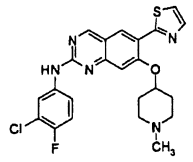
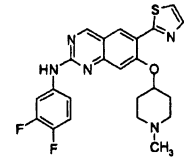
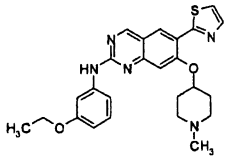
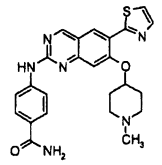
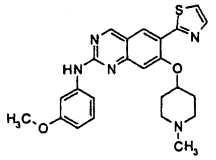
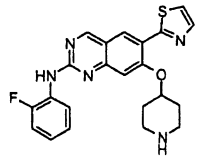
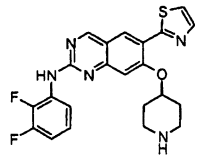
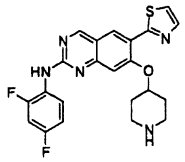
970		***	425	
971		****	472	
972		*	531.1 2.18	
973		****	472.1 1.55	
974		****	473.1 1.68	
975		****	503.1 1.97	
976		****	441.1 1.79	
977		****	486.1 1.73	
978		****	526.1 1.79	

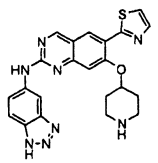
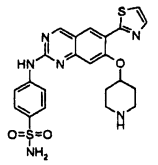
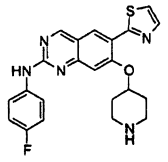
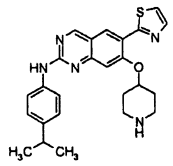
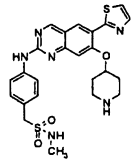
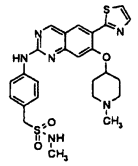
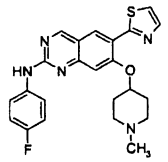
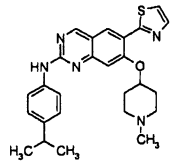
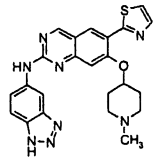
979		****	543.2 2.03	
980		*	554.1 2.27	
981		**	516.1 1.94	
982		**	446.0 1.81	
983		****	515.2 1.77	
984		****	532.2 1.94	
985		****	540.1 1.83	
986		***	529.2 1.71	
987		***	546.1 1.90	

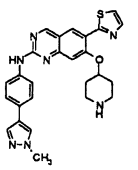
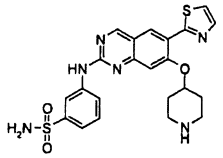
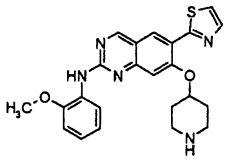
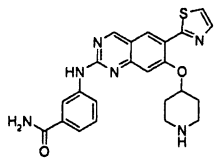
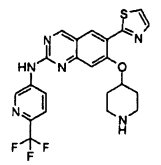
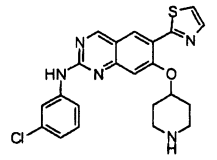
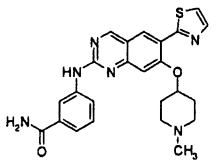
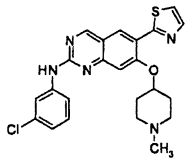
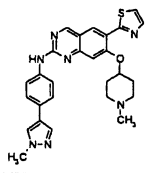
988		****	473.0 1.86	
989		***	516.1 1.84	
990		****	516.1 2.21	
991		**	502.0 2.58	
992		****	557.0 1.99	
993		*	464.3 2.11	
994		***	440.0 2.42	
995		***	458.0 2.47	
996		****	456.1 2.47	

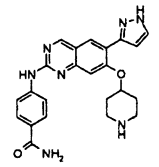
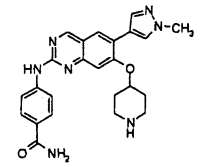
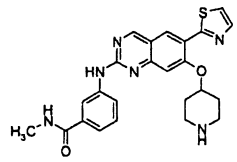
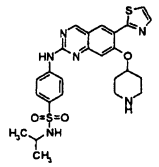
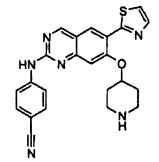
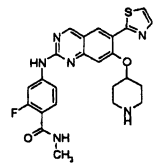
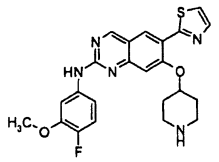
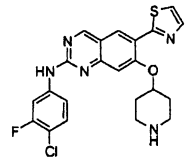
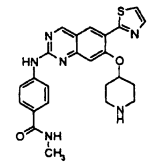
997		****	422.1 2.34	
998		****	505.2 2.36	
999		****	440.1 2.40	
1000		****	448.1 2.38	
1001		****	471.1 2.19	
1002		****	507.2 2.18	
1003		****	436.1 2.32	
1004		****	447.1 1.90	
1005		****	497.1 2.05	

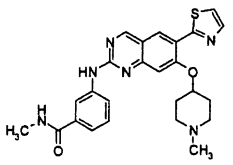
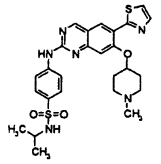
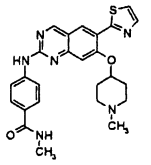
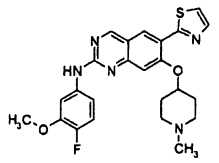
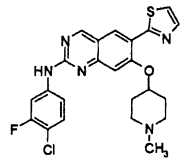
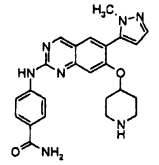
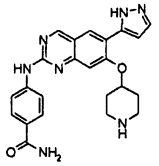
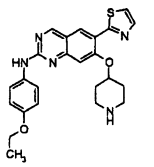
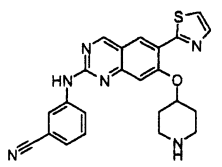
1006		****	434.2 2.21	
1007		****	489.3 2.14	
1008		****	553.2 2.23	
1009		****	486.1 2.14	
1010		***	472.1 2.56	
1011		****	404.1 2.16	
1012		****	471.1 2.19	
1013		*	486.1 2.80	
1014		****	482.1 2.08	

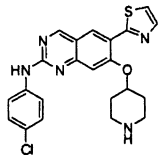
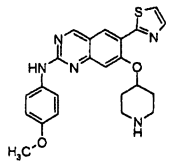
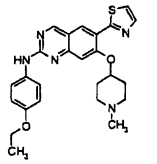
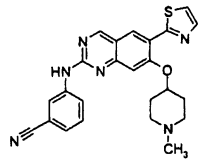
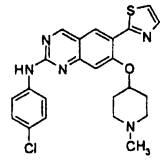
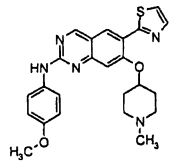
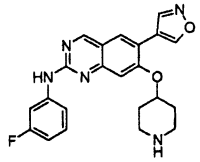
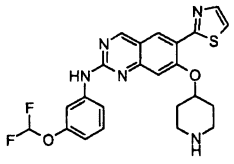
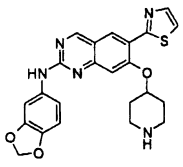
1015		****	471.1 2.25	
1016		***	470.0 2.47	
1017		***	454.1 2.38	
1018		**	462.2 2.34	
1019		****	461.1 1.92	
1020		****	448.1 2.23	
1021		*	422.1 2.23	
1022		*	440.0 2.34	
1023		*	440.0 2.25	

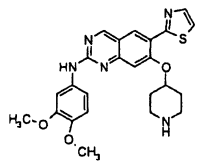
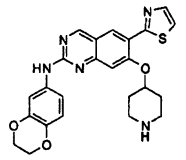
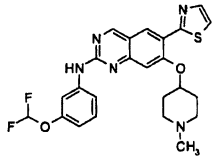
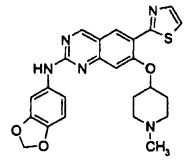
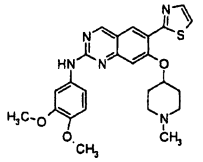
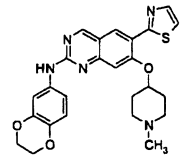
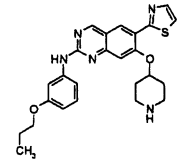
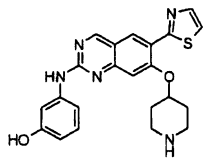
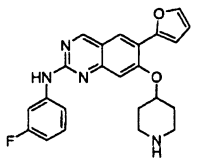
1024		****	445.1 1.94	
1025		****	483.1 1.95	
1026		****	422.1 2.18	
1027		****	446.1 2.49	
1028		****	511.1 2.01	
1029		****	525.1 2.03	
1030		****	436.2 2.21	
1031		****	460.2 2.53	
1032		****	459.1 1.94	

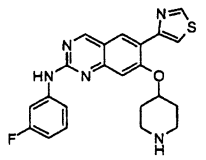
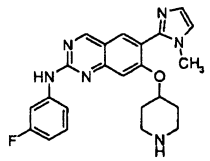
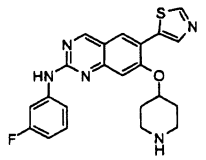
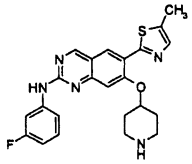
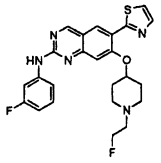
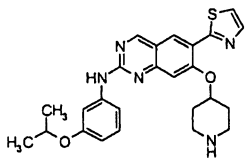
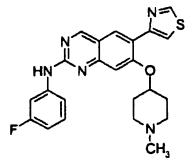
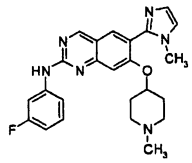
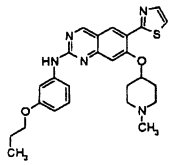
1033		****	484.1 2.12	
1034		****	483.1 1.97	
1035		*	434.2 2.19	
1036		****	447.2 1.88	
1037		****	473.0 2.32	
1038		****	438.2 2.40	
1039		****	461.2 1.90	
1040		**	452.1 2.47	
1041		****	498.2 2.16	

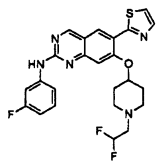
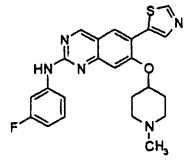
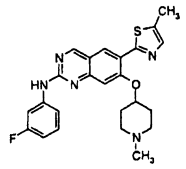
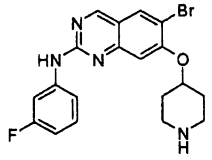
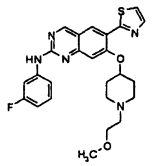
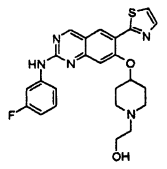
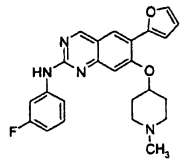
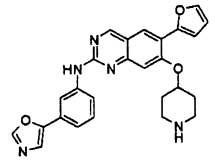
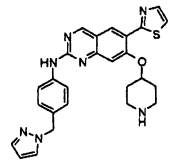
1042		****	430.2 1.72	
1043		***	444.2 1.77	
1044		****	461.1 1.94	
1045		****	525.1 2.27	
1046		****	429.1 2.25	
1047		****	479.2 2.07	
1048		****	452.1 2.21	
1049		****	456.1 2.51	
1050		****	461.2 2.01	

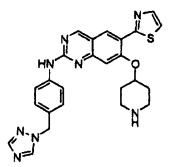
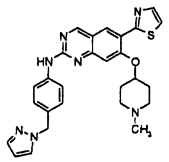
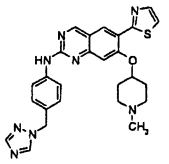
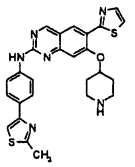
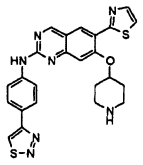
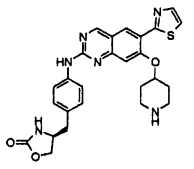
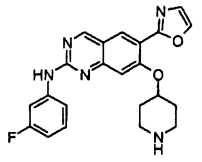
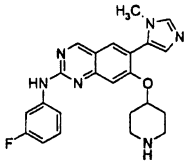
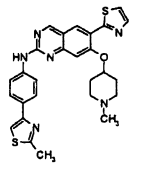
1051		***	475.2 2.03	
1052		****	539.2 2.38	
1053		****	475.2 2.05	
1054		****	466.2 2.34	
1055		**	470.1 2.64	
1056		*	444.2 1.81	
1057		****	430.2 1.73	
1058		****	448.2 2.19	
1059		****	429.2 2.23	

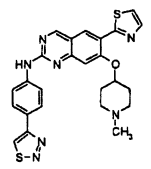
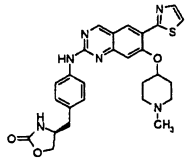
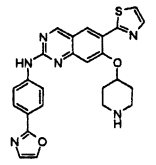
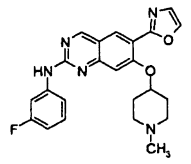
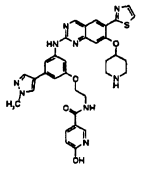
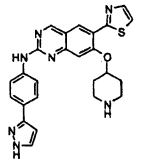
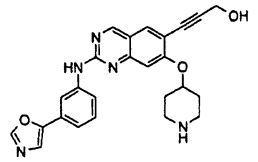
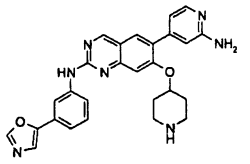
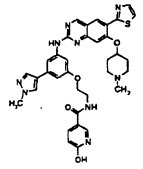
1060		****	438.2 2.38	
1061		****	434.2 2.07	
1062		****	462.2 2.27	
1063		**	443.2 2.32	
1064		***	452.2 2.47	
1065		***	448.2 2.14	
1066		***	406.2 2.25	
1067		****	470.1 2.38	
1068		****	448.2 2.07	

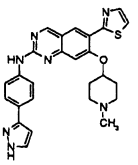
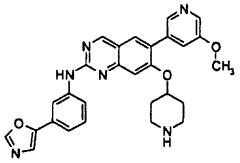
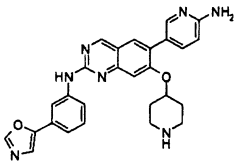
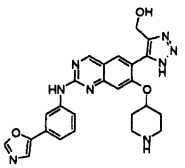
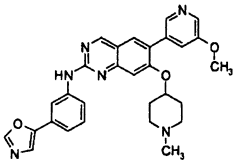
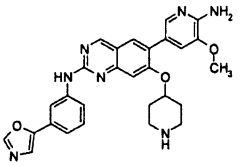
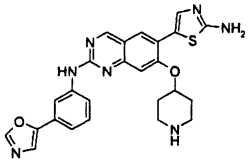
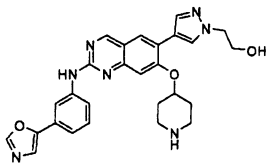
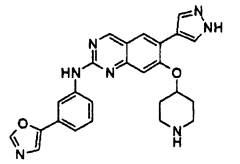
1069		****	464.2 2.015	
1070		****	462.2 2.08	
1071		***	484.2 0.711	
1072		***	462.1 0.58	
1073		****	478.2 0.55	
1074		**	476.2 0.59	
1075		****	462.2 0.75	
1076		****	420.2 0.55	
1077		****	405.2 0.76	

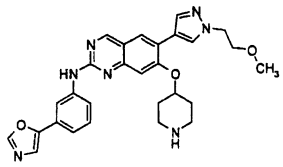
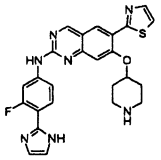
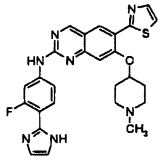
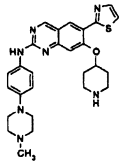
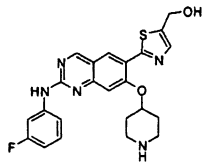
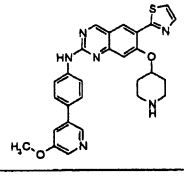
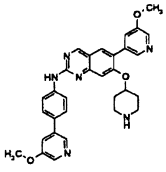
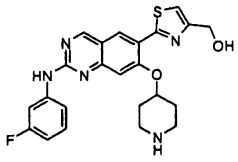
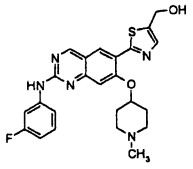
1078		****	422.1 0.68	
1079		*	419.2 0.55	
1080		***	422.1 0.67	
1081		*	436.1 0.73	
1082		**	468.2 0.73	
1083		***	462.2 0.75	
1084		**	436.2 0.69	
1085		*	433.2 0.55	
1086		***	476.2 0.76	

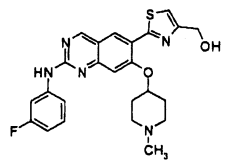
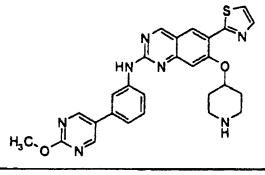
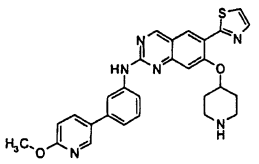
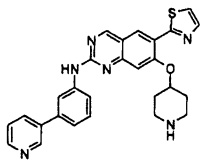
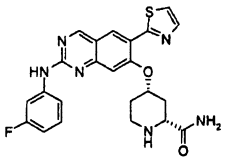
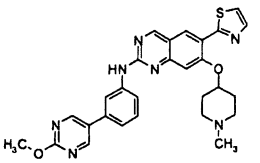
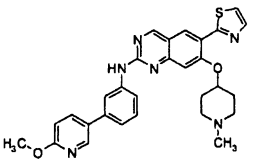
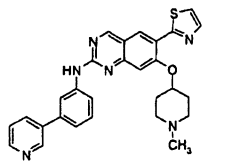
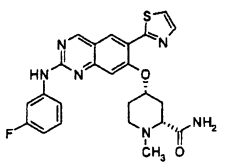
1087		*	486.1 0.74	
1088		*	436.1 0.66	
1089		*	450.1 0.73	
1090		***	417.1 / 419.1 0.72	
1091		*	480.2, 0.79	
1092		***	466.2 0.73	
1093		****	419.2 0.82	
1094		****	454.2 0.76	
1095		****	484.1 0.64	

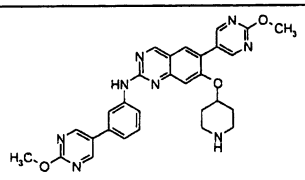
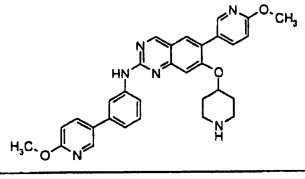
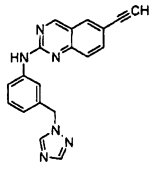
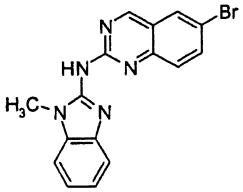
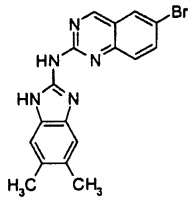
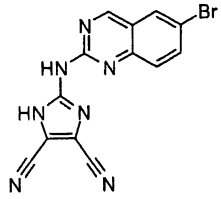
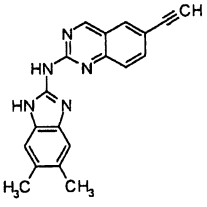
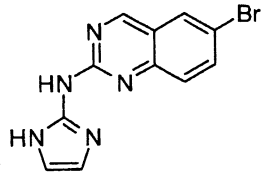
1096		****	485.0 0.56	
1097		****	498.2 0.63	
1098		***	499.1 0.54	
1099		****	501.0 0.68	
1100		****	488.0 0.68	
1101		****	503.0 0.55	
1102		***	406.1 0.68	
1103		*	419.1 0.55	
1104		**	515.1 0.70	

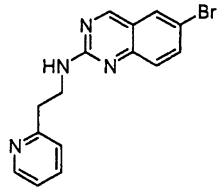
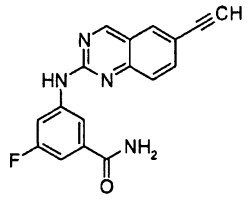
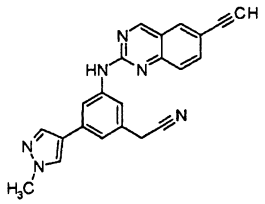
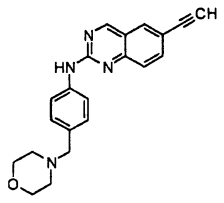
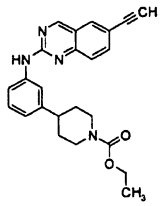
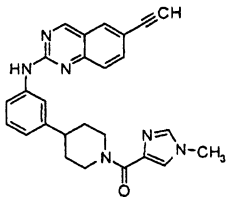
1105		****	502.1 0.71	
1106		****	517.1 0.56	
1107		****	471.1 0.67	
1108		**	420.0 0.69	
1109		****	664.2 0.55	
1110		****	470.1 0.59	
1111		****	442.1 0.60	
1112		*	480.0 0.54	
1113		***	678.3 0.56	

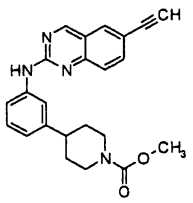
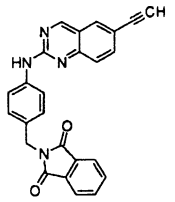
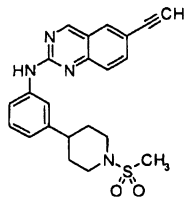
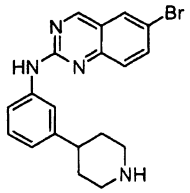
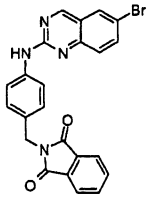
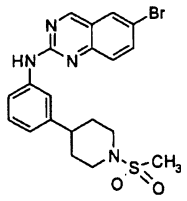
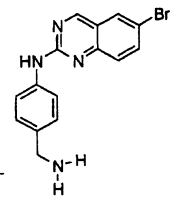
1114		****	484.1 0.59	
1115		*	495.0 0.55	
1116		*	480.0 0.53	
1117		*	485.2 0.52	
1118		*	509.2 0.58	
1119		*	510.2 0.55	
1120		***	486.1 0.55	
1121		**	498.2 0.57	
1122		****	454.1 0.57	

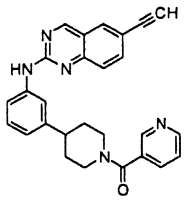
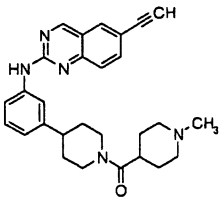
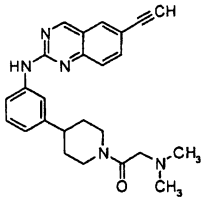
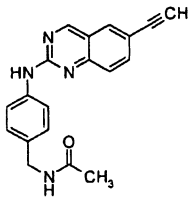
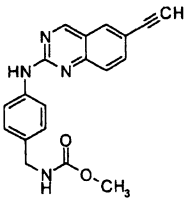
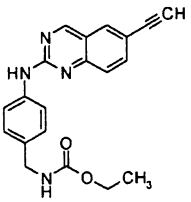
1123		*	512.2 0.62	
1124		****	488.1 0.50	
1125		***	502.1 0.52	
1126		****	502.1 0.48	
1127		**	452.1 0.65	
1128		****	511.0 0.57	
1129		**	535.1 0.48	
1130		***	452.1 0.64	
1131		**	466.1 0.66	

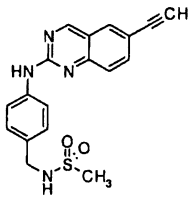
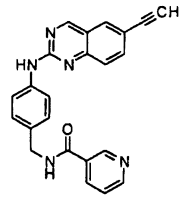
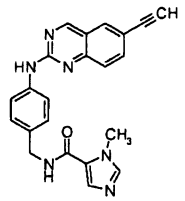
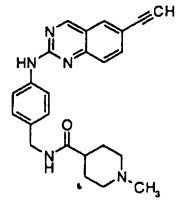
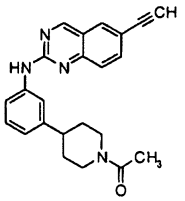
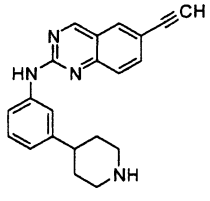
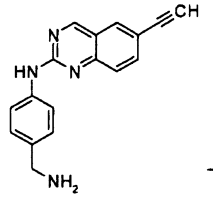
1132		**	466.1 0.65	
1133		****	512.1 0.68	
1134		***	511.1 0.73	
1135		****	481.1 0.53	
1136		*	465.1 0.66	
1137		***	526.1 0.69	
1138		**	525.1 0.75	
1139		****	495.1 0.54	
1140		*	479.0 0.68	

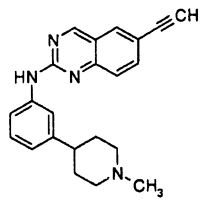
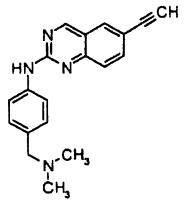
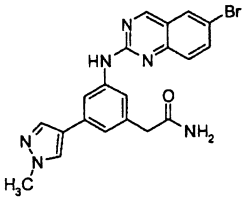
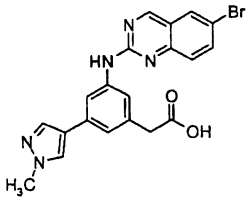
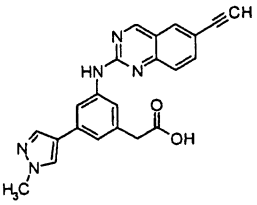
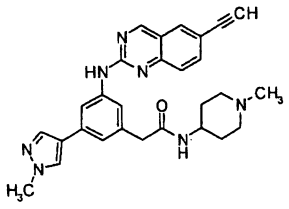
1141		*	537.0 0.66	
1142		*	535.1 0.74	
1143		****	327.1	
1144		*	354.9 2.57	
1145		*	368.9 2.86	
1146		*	339.9 2.94	
1147		*	314.0 2.63	
1148		*	289.9 2.20	

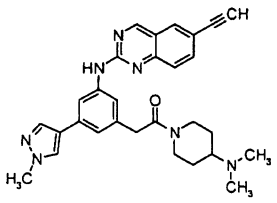
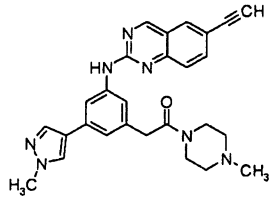
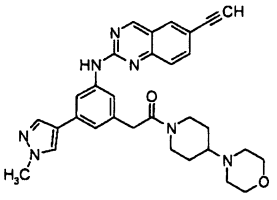
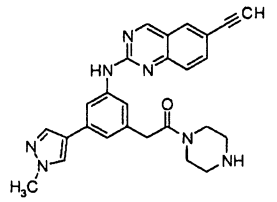
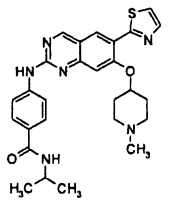
1149		*	328.9 1.78	
1150		**	307.0 2.58	
1151		***	365.3 0.84	
1152		*	345.2 2.15	
1153		*	387.1 0.98	
1154		**	437.2 0.72	

1155		*	387.2 0.99	
1156		**	405.1 0.98	
1157		**	407.1 0.91	
1158		**	383.1 0.73	
1159		*	459.1 1.08	
1160		*	461.0 1.00	
1161		*	329.1 0.63	

1162		**	434.2 0.73	
1163		*	454.1 0.72	
1164		*	414.2 0.71	
1165		**	317.1 0.69	
1166		*	333.2 0.69	
1167		*	347.2 0.86	

1168		**	353.1 0.76	
1169		*	380.1 0.65	
1170		*	383.1 0.66	
1171		*	400.1 0.62	
1172		*	371.1 0.86	
1173		**	329.2 0.71	
1174		*	275.2 0.62	

1175		**	343.2 0.82	
1176		*	303.2 0.76	
1177		**	436.9 0.68	
1178		*	437.9 0.78	
1179		*	384.2 0.70	
1180		**	480.2 0.63	

1181		**	494.3 0.63	
1182		****	466.3 0.62	
1183		**	536.4 0.63	
1184		***	452.1 0.63	
1185		****	503.2 0.57	

序列表

<110> 美商諾華疫苗診斷公司

<120> 用於抑制PDK1之喹唑啉

<130> 20366-161WO1

<140> 096149570
<141> 2007-12-21

<150> 60/876,972；60/999,170
<151> 2006-12-22；2007-10-15

<160> 2

<170> FastSEQ Windows 4.0版

<210> 1
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造順序

<220>
<223> 以合成方式產生之肽

<400> 1
Gly Gly Gly Gly Arg Thr Trp Thr Leu Cys Gly
1 5 10

<210> 2
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造順序

<220>
<223> 以合成方式產生之肽

<400> 2
Gly Gly Cys Gly Pro Lys Thr Pro Lys Lys Ala Lys Lys Leu
1 5 10

五、中文發明摘要：

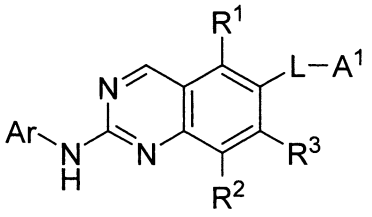
本發明係提供作為PDK1抑制劑之新穎化合物。亦提供包含該化合物之醫藥組合物，及以該化合物或組合物治療增生疾病(譬如癌症)之方法。

六、英文發明摘要：

The invention provides novel compounds that are inhibitors of PDK1. Also provided are pharmaceutical compositions including the compounds, and methods of treating proliferative diseases, such as cancers, with the compounds or compositions.

十、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物：



I

或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中：

Ar為芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；

R^1為H、C_{1-3}烷基、鹵基、氰基、硝基、CF_3、咪唑基、噻唑基、噁唑基或胺基；

R^2係選自包括H、烷氧基、經取代之烷氧基、烷基、經取代之烷基、CN、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基及鹵基；

R^3係選自包括H、鹵基、CN、羧基、烷基、經取代之烷基、烷氧基、經取代之烷氧基、芳氧基、經取代之芳氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、雜環基烷氧基、經取代之雜環基烷氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳烷基氧基、經取代之雜芳烷基氧基、芳烷基氧基、經取代之芳烷基氧基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基、經取代之雜環基、雜芳烷基、經取代之雜芳烷基、雜環基烷基及經取代之雜環基烷基；

L為共價鍵、羰基、羰基胺基、胺基羰基、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、-NH-、C_{1-3}烷基、經取代之C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{2-3}炔基，或被-O-、-S-、-SO-或$-SO_2-$插入之烷基；

A^1為烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、鹵基、羥基、硝基、SO_3H、磺醯基、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基、經取代之烷硫基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基或經取代之雜環基；

其附帶條件是：

a) 當R^1、R^2及R^3各為H，且L為共價鍵時，則A^1不為芳基或經取代之芳基；

b) 當R^1、R^2及R^3各為H，L為共價鍵，且A^1為Br、經取代之苯基或經取代之吡啶基時，則Ar不為苯基，被六氫吡咔基或雜環基烷氧基取代之苯基，或吡啶基；

c) 當R^1、R^2及R^3各為H，L為共價鍵，且A^1為羥基或烷氧基時，則Ar不為被一或多個烷基或鹵基取代之苯基；及

d) 當R^1、R^2及R^3各為H，且L為O時，則A^1不為吡啶基或經取代之吡啶基。

2. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中L為共價鍵。

3. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中L為羰基。

4. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中L為-NH-。

5. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中L為胺基羰基或羰基胺基。

6. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中L為-O-。

7. 如請求項1-6中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為烷基。

8. 如請求項1-6中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為炔基。

9. 如請求項8之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為乙炔基、丙炔基、苯基乙炔基或吡啶基乙炔基。

10. 如請求項1-6中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為芳基或經取代之芳基。

11. 如請求項1-6中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為經取代之苯基。

12. 如請求項1-6中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為雜芳基或經取代之雜芳基。

13. 如請求項12之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中該雜芳基或經取代之雜芳基係選自包括吡啶基、吡唑基、噻唑基、嘧啶基、嗒吡基、噁唑基、異噁唑

基、經取代之吡啶基、經取代之吡唑基、經取代之噻唑基、經取代之嘧啶基、經取代之嗒吡基、經取代之噁唑基及經取代之異噁唑基。

14. 如請求項1-6中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為雜環基或經取代之雜環基。

15. 如請求項14之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中該雜環基或經取代之雜環基係選自包括六氫吡啶基、六氫吡吡基、四氫吡咯基、四氫呋喃基、四氫硫苯基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基、經取代之六氫吡啶基、經取代之六氫吡吡基、經取代之四氫吡咯基、經取代之四氫呋喃基、經取代之四氫硫苯基、經取代之嗎福啉基及經取代之硫代嗎福啉基。

16. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為鹵基。

17. 如請求項2之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中A^1為氰基。

18. 如請求項1至6、16及17中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中R^1為H或鹵基。

19. 如請求項18之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中R^2與R^3係獨立選自包括H、鹵基及烷氧基。

20. 如請求項19之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中R^2與R^3係獨立選自包括H與甲氧基。

21. 如請求項20之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中R^2與R^3之至少一個為H。

22. 如請求項19之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中R^2與R^3均為H。

23. 如請求項1至6、16及17中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中R^2與R^3之一為H，而R^2與R^3之另一個為烷氧基、經取代之烷氧基、芳氧基、經取代之芳氧基、環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、雜環基烷氧基、經取代之雜環基烷氧基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳烷基氧基、經取代之雜芳烷基氧基、芳烷基氧基或經取代之芳烷基氧基。

24. 如請求項1至6、16及17中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中Ar為經取代之芳基或經取代之雜芳基。

25. 如請求項24之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中Ar為芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇

及烷硫基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

26. 如請求項25之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中Ar為芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括胺基磺醯基、胺基羰基、芳基、雜芳基、雜環基、胺基、經取代之胺基、烷基、鹵基及氰基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、芳基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、

甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

27. 如請求項25之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中Ar為經取代之苯基。

28. 如請求項24之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中Ar為雜芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇及烷硫基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、環烯基、雜環基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選

自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

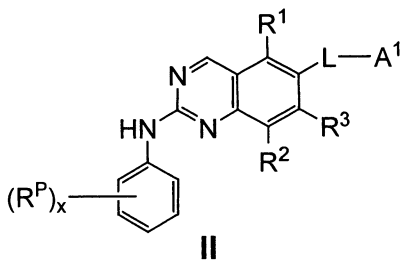
29. 如請求項28之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中Ar為雜芳基，被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括胺基磺醯基、胺基羰基、芳基、雜芳基、雜環基、胺基、經取代之胺基、烷基、鹵基及氰基；

其中被包含在任何所列示經取代芳基內之烷基、芳基及雜芳基部份基團係視情況被1, 2, 3, 4或5個取代基取代，取代基獨立選自包括烯基、炔基、烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、環烷基氧基、環烷基硫基、環烯基、環烯基氧基、環烯基硫基、胍基、鹵基、羥基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基硫基、雜環族、

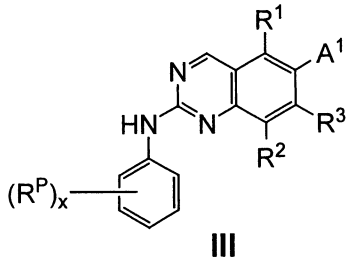
雜環基氧基、雜環基硫基、硝基、SO_3H、磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及烷硫基。

30. 如請求項29之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中Ar係選自包括經取代之吡啶基、經取代之吡唑基、經取代之噻唑基、經取代之嘧啶基、經取代之嗒吡基、經取代之喔唑基及經取代之異喔唑基。

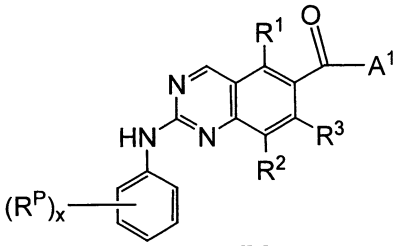
31. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中式I化合物為根據式II-VII之一之化合物：



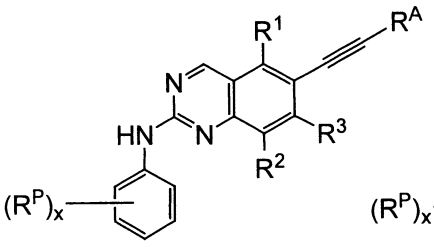
II



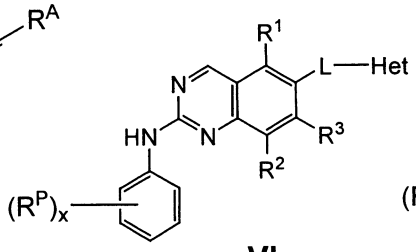
III



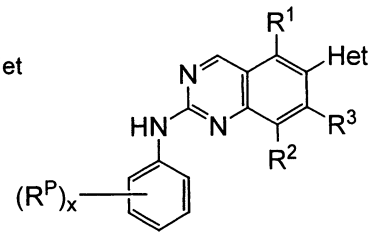
IV



V



VI



VII

其中R^P係獨立選自包括烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、炔基、經取代之炔基、烷氧基、經取代之烷氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、胺基硫代羰基、胺基羰基胺基、胺基硫代羰基胺基、胺基羰基氧基、胺基磺醯基、胺基磺醯基氧基、胺基磺醯基胺基、甲脒基、芳基、芳氧基、經取代之芳氧基、芳基硫基、經取代之芳基硫基、羧基、羧基酯、(羧基酯)胺基、(羧基酯)氧基、氰基、環烷基、經取代之環烷基、

環烷基氧基、經取代之環烷基氧基、環烷基硫基、經取代之環烷基硫基、環烯基、經取代之環烯基、環烯基氧基、經取代之環烯基氧基、環烯基硫基、經取代之環烯基硫基、胍基、經取代之胍基、鹵基、羥基、雜芳基、經取代之雜芳基、雜芳基氧基、經取代之雜芳基氧基、雜芳基硫基、經取代之雜芳基硫基、雜環族、經取代之雜環族、雜環基氧基、經取代之雜環基氧基、雜環基硫基、經取代之雜環基硫基、硝基、SO_3H、經取代之磺醯基、磺醯氧基、磺醯基胺基、硫醯基、硫醇、烷硫基及經取代之烷硫基；

R^A係選自包括H、烷基、經取代之烷基、芳基、經取代之芳基、雜芳基、經取代之雜芳基、環烷基、經取代之環烷基、雜環基及經取代之雜環基；

Het係選自包括雜芳基、經取代之雜芳基、雜環基及經取代之雜環基；且

x為1, 2, 3, 4或5。

32. 如請求項27之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其中該經取代之苯基係被1、2或3個基團取代，該基團並未連接至對式I之NH為鄰位之苯基。

33. 如請求項1之化合物，其係選自包括：

4-(6-溴基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-乙基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-氰基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(8-甲氧基-6-甲基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)-乙醯胺；

N-(3-(8-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)-乙醯胺；

4-(8-溴基-6-(三氟甲基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

N-異丙基-4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺；

4-(6-氰基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

N-(3-(6-溴基-5-氯基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)-甲基)苯基)乙醯胺；

4-(8-溴基-6-氟基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1-甲基-6-酮基-1,6-二氫吡啶-3-基)苯基)乙醯胺；

2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸甲酯；

2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧酸；

4-(6-(4-甲基六氫吡呯-1-羰基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-(1-異丁基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

(4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮；

6-溴基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-5-氟-N-(4-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺；

N-(3-(6-溴基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺；

N-(3-(5-氟基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-乙醯胺；

4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

5-氯-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺；

N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-乙醯胺；

N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-碘苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(吡啶-3-基)-5-(6-(吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-3-基)苯基)乙醯胺；

4-(6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺；

N-甲基-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧醯胺；

N-(1-甲基六氫吡啶-4-基)-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-羧醯胺；

4-(6-(4-異丙基六氫吡咯-1-羰基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

N-異丙基-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗏唑啉-6-羧醯胺；

4-(6-(四氫吡咯-1-羰基)嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗏唑啉-6-羧醯胺；

N-環丙基-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)嗏唑啉-6-羧醯胺；

4-(6-(2-氟基吡啶-3-基)嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-(2-(4-甲基六氫吡呯-1-基)吡啶-4-基)嗏唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺；

N-(3-苯甲醯胺基苯基)-2-(4-胺磺醯基苯基胺基)-嗏唑啉-6-羧醯胺；

4-(6-溴基-7-甲氧基嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

6-溴基-7-甲氧基-N-(4-(嗎福啉基磺醯基)苯基)-嗏唑啉-2-胺；

4-(6-乙炔基-7-甲氧基嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

6-乙炔基-7-甲氧基-N-(4-(嗎福啉基磺醯基)苯基)-嗏唑啉-2-胺；

6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基苯基)嗏唑啉-2-胺；

4-(8-甲氧基-6-(苯基乙炔基)嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(8-甲氧基-6-(吡啶-3-基乙炔基)嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-甲基嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(7-甲氧基-6-(苯基乙炔基)嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嗏唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

6-乙炔基-N-(4-嗎福啉基苯基)嗏唑啉-2-胺；

4-(6-乙炔基嗏唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺；

3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺；

3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)甲烷磺醯胺；

4-(8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺；

4-(8-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(8-甲氧基-6-(吡啶-2-基乙炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

4-(6-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺；

4-(6-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯-磺醯胺；

4-(6-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯磺醯胺；

N-(2-(4-胺磺醯基苯基胺基)喹唑啉-6-基)乙醯胺；

6-乙炔基-7-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)苯基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺；

4-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

4-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

(4-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)甲酮；

4-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯甲醯胺；

2-(4-嗎福啉基苯基胺基)喹唑啉-6-甲腈；

6-溴 -N-(4-嗎 福 啉 基 苯 基)喹 唑 啉 -2-胺 ；

4-(6-氰 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)苯 甲 醯 胺 ；

4-(6-溴 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)苯 甲 醯 胺 ；

6-乙 炔 基 -8-甲 氧 基 -N-(3-嗎 福 啉 基 苯 基)喹 唑 啉 -2-胺 ；

(4-(6-乙 炔 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)苯 基)(嗎 福 啉 基)甲 酮 ；

N-(3-((二 甲 胺 基)甲 基)-4-嗎 福 啉 基 苯 基)-6-乙 炔 基 喹 唑 啉 -2-胺 ；

N-(3-((二 甲 胺 基)甲 基)-5-(6-乙 炔 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)苯 基) 乙 醯 胺 ；

N-(3-((二 甲 胺 基)甲 基)-5-(6-(噻 唑 -2-基)喹 唑 啉 -2-基 胺 基)苯 基)-乙 醯 胺 ；

N-(3-((二 甲 胺 基)甲 基)-5-(6-乙 炔 基 -7-甲 氧 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)-苯 基)乙 醯 胺 ；

N-(3-((二 甲 胺 基)甲 基)-5-(6-乙 炔 基 -8-甲 氧 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)-苯 基)乙 醯 胺 ；

N-(3-((二 甲 胺 基)甲 基)-5-(8-甲 氧 基 -6-(噻 唑 -2-基)喹 唑 啉 -2-基 胺 基)-苯 基)乙 醯 胺 ；

N-(3-(5-氯 基 -6-乙 炔 基 -8-甲 氧 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)-5-((二 甲 胺 基)-甲 基)苯 基)乙 醯 胺 ；

4-(6-溴 基 -5-氯 基 -8-甲 氧 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)-N-異 丙 基 苯 甲 醯 胺 ；

N-(3-(5-氯 基 -6-乙 炔 基 喹 唑 啉 -2-基 胺 基)-5-((二 甲 胺 基)甲 基)-苯 基)-乙 醯 胺 ；

N-(3-(5-氯 基 -6-(噻 唑 -2-基)喹 唑 啉 -2-基 胺 基)-5-((二 甲 胺 基)

甲基)-苯基)乙醯胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)-乙醯胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-(2-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)-苯基)乙醯胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(8-甲氧基-6-(2-甲氧基吡啶-3-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(8-甲氧基-6-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺；

N-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺；

N-(4-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺；

N-(3-(1H-四唑-5-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺；

5-氯基-6-乙炔基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺；

N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺；

5-氯基-6-乙炔基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺；

(4-(6-溴基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-2-氯苯基)(嗎福啉基)-甲酮；

N-(3-(1H-四唑-1-基)苯基)-6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-胺；

(2-氯基-4-(7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)-甲酮；

N,N'-(5-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-1,3-次苯基)二乙醯胺；

4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

4-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-N-環丙基苯甲醯胺；

4-(5-氯基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(8-甲氧基-6-(6-甲氧基吡啡-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-(2-胺基-4-甲氧基嘧啶-5-基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)-苯基)乙醯胺；

N-(3-(1H-四唑-1-基)苯基)-7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺；

(4-(5-氯基-6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)-甲酮；

4-(5-氯基-6-乙炔基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

5-氯基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺；

6-溴基-5-氯基-8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺；

(4-(5-氯基-8-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)-(嗎福啉基)-甲酮；

(4-(6-溴基-5-氯基-8-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)-(嗎福啉基)-甲酮；

4-(5-氯基-8-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

(2-氯基-4-(6-乙炔基-7-甲氧基喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福

啉基)-甲酮；

5-氯基-6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-苯基)乙醯胺；

5-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-2-嗎福啉基苯甲醯胺；

5-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-2-嗎福啉基苯甲醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(四氫吡咯-1-基甲基)-5-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)-乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(四氫吡咯-1-基甲基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-溴基-8-氯基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺；

N-(3-(8-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺；

N,N'-(5-(5-氯基-6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-1,3-次苯基)二乙醯胺；

N-(6-氯基-1H-吲唑-4-基)-6-乙炔基喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-N-(6-氟基-1H-吲唑-4-基)喹唑啉-2-胺；

N-(3-(嗎福啉基甲基)-5-(6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺；

7-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺；

N-(3-(6-溴基-8-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)-

苯基)-乙醯胺；

N-(3-(6-(異噁唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-乙醯胺；

N-(3-(胺基甲基)-5-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)苯基)乙醯胺；

6-乙炔基-N-苯基喹唑啉-2-胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-乙炔基-8-氟基喹唑啉-2-基胺基)苯基)-乙醯胺；

N-(3-(7-甲氧基-6-(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(六氫吡咯-1-基甲基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)-異丁醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)甲烷-磺醯胺；

6-溴-N-(3-(嗎福啉基甲基)-5-(1H-四唑-5-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(吡啶-4-基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-((二甲胺基)甲基)苯基)乙醯胺；

N-(3-((二甲胺基)甲基)-5-(6-(丙-1-炔基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)-乙醯胺；

6-乙炔基-N-(3-(嗎福啉基甲基)-5-(1H-四唑-5-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

7-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-胺；

3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯甲腈；

3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯甲腈；

N-(3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙醯胺；

6-溴-N-(3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

6-溴-N-(3-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-N-(3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基-5-(吡啶-4-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-N-(3-嗎福啉基-5-(吡啶-3-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

6-乙炔基-N-(3-(3-氟基吡啶-4-基)-5-嗎福啉基苯基)喹唑啉-2-胺；

N-(3-(6-乙炔基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)-乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基-5-氟基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲

基)-苯基)-甲烷磺醯胺；

3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯甲醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(1H-吡唑-4-基)苯基)乙醯胺；

N-(3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嘧啶-5-基)苯基)乙醯胺；

3-(6-乙炔基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基胺基甲酸甲酯；

3-(6-溴基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)苯基胺基甲酸甲酯；

N-(4-嗎福啉基苯基)-5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺；

8-甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-胺；

(4-(8-甲氧基-5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)苯基)(嗎福啉基)-甲酮；

4-(5,6-二(噻唑-2-基)喹唑啉-2-基胺基)-N-異丙基苯甲醯胺；

6-乙炔基-7-甲氧基-N-(3-甲氧基-5-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺；

6,7-二甲氧基-N-(4-嗎福啉基苯基)-喹唑啉-2-胺；

N-(3-(6,7-二甲氧基喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)乙醯胺；

N-(3-(7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(嗎福啉基甲基)-苯基)乙醯胺；及

N-(3-(7-甲氧基-6-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2-基胺基)-5-(1H-吡

唑-4-基)苯基)乙醯胺；

或此等化合物之一之藥學上可接受鹽、酯或互變異構物。

34. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其係選自表2中之化合物。

35. 如請求項1之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物，其係選自表3中之化合物。

36. 一種醫藥組合物，其包含藥學上可接受之載劑，及至少一種如請求項1至35中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

37. 一種在病患中抑制PDK1或PDK1變種之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之如請求項1至31中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

38. 如請求項37之方法，其包括抑制PDK1之方法。

39. 如請求項37之方法，其包括抑制PDK1變種之方法。

40. 如請求項37之方法，其中該PDK1變種為$PDK1^{T354M}$或$PDK1^{D527E}$。

41. 一種在病患中治療特徵為異常細胞增生之疾病之方法，其包括對該病患投予治療上有效量之如請求項1至35中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

42. 如請求項41之方法，其中異常細胞增生係藉由PDK1所媒介。

43. 如請求項41之方法，其中疾病為癌症。

44. 如請求項43之方法，其中癌症係選自包括：肺癌、枝氣管

癌、前列腺癌、乳癌、胰癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、甲狀腺癌、肝癌、肝內膽管癌、肝細胞癌、胃癌、神經膠質瘤/神經膠質母細胞瘤、子宮內膜癌、黑色素瘤、腎臟癌、腎骨盆癌、膀胱癌；子宮體癌；子宮之子宮頸癌、卵巢癌、多發性骨髓瘤、食管癌、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、淋巴球白血病、髓樣白血病、腦癌、口腔癌與咽癌、喉癌、小腸癌、非Hodgkin氏淋巴瘤及絨毛結腸腺瘤。

45. 如請求項44之方法，其中癌症係選自包括前列腺、肺臟、結腸及乳房之癌症。

46. 如請求項41之方法，其中疾病為非癌症增生病症。

47. 如請求項46之方法，其中疾病係選自包括神經纖維瘤病、動脈粥瘤硬化、肺纖維變性、關節炎、牛皮癬、絲球體性腎炎、再狹窄、增生性糖尿病患者之視網膜病、肥大傷疤形成、炎性腸疾病、移植排斥、血管生成及內毒素休克。

48. 一種在病患中抑制腫瘤生長之方法，此方法包括對該病患投予治療上有效量之如請求項1至31中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

49. 如請求項48之方法，其中該腫瘤之特徵為提高之受體酪胺酸激酶、Ras、PI3K、PDK1、AKT、RSK、PKC、70S6K或SGK活性。

50. 一種在病患中治療癌症之方法，此方法包括對該病患投予治療上有效量之如請求項1至31中任一項之化合物或其藥學上可接受之鹽、酯或互變異構物。

51. 如請求項50之方法，其中該癌症之特徵為增加之PDK1活性。

52. 如請求項49之方法，其中該癌症之特徵為PDK1變種之活性。

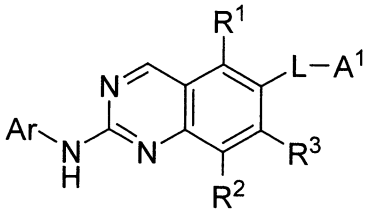
53. 如請求項52之方法，其中該PDK1變種為$PDK1^{T354M}$或$PDK1^{D527E}$。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I