

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

C07D405/04 C07D409/04

A61K 31/4704



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01815371.2

[43] 公开日 2004 年 3 月 17 日

[11] 公开号 CN 1483028A

[22] 申请日 2001.9.11 [21] 申请号 01815371.2

[30] 优先权

[32] 2000. 9. 11 [33] US [31] 60/232,159

[86] 国际申请 PCT/US01/42131 2001.9.11

[87] 国际公布 WO02/22598 英 2002.3.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.10

[71] 申请人 希龙公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 P·伦豪 S·佩奇

T·马查朱斯基 C·谢弗

C·泰勒 B·麦克克里

C·麦克布里奇 E·加赞

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 陈文青

权利要求书 22 页 说明书 112 页

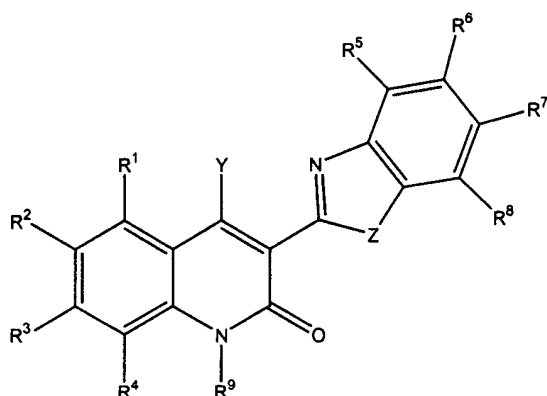
[54] 发明名称 作为酪氨酸激酶抑制剂的喹啉酮衍生物

[57] 摘要

提供了有 I 结构和 II 结构的有机化合物，其中的变量有这里所描述的值。可以通过将该有机化合物或该有机化合物的药学上可接受的盐与载体和水混合以制造含有该有机化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物制剂。一种治疗患者的方法，包括向有此需要的患者施用如本发明所述的药物制剂。

ISSN 1008-4274

1. 一种有 I 结构的化合物, 该化合物的互变异构体, 该化合物的药学上可接受的盐或该互变异构体的药学上可接受的盐



I

其中,

Y 选自 $-OR^{10}$ 基团, $-C(=O)-R^{11}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的饱和的杂环基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 和取代或未取代的芳氧基烷基基团;

Z 选自 O, S, 和 NR^{14} 基团;

R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{15}$ 基团, $-NR^{16}R^{17}$ 基团, 取代或未取代的脒基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团, 和 $-C(=O)R^{18}$ 基团;

R^5 , R^6 , R^7 , 和 R^8 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{19}$ 基团, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{22}$ 基团, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$ 基团, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$ 基团, $-\text{CN}$, 取代或未取代的脞基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ 基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^9 和 R^{14} 可以是相同或不同的并独立选自 H, $-\text{OH}$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, $-\text{NH}_2$, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基基团, 和 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基基团;

R^{10} 选自取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基基团, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -芳基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (烷基)基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (芳基)基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)₂基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (芳基)₂基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)(芳基)基团, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (烷基)基团, $-\text{NH}$ (芳基)基团, $-\text{N}$ (烷基)₂基团, $-\text{N}$ (烷基)(芳基)基团, $-\text{N}$ (芳基)₂基团, $-\text{NH}$ (杂环基)基团, $-\text{N}$ (杂环基)₂基团, $-\text{N}$ (烷基)(杂环基)基团, $-\text{N}$ (芳基)(杂环基), $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (杂环基)基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (杂环基)₂基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)(杂环基)基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (芳基)(杂环基)基团, 和取代或未取代的杂环基烷基基团;

R^{11} 选自 H, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}$ (烷基)基团, $-\text{NH}$ (芳基)基团, $-\text{N}$ (烷基)₂基团, $-\text{N}$ (芳基)₂基团, $-\text{N}$ (烷基)(芳基)基团, $-\text{NH}$ (杂环基)基团, $-\text{N}$ (杂环基)₂基团, $-\text{N}$ (烷基)(杂环基)基团, $-\text{N}$ (芳基)(杂环基)基团, $-\text{O}$ -烷基基团, O -芳基基团, 杂环氧基烷基基团, 和取代或未取代的芳基基团;

R¹² 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R¹³ 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, -OH, 烷氧基基团, 芳氧基基团, -NH₂, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, -C(=O)-芳基基团, -C(=O)O-烷基基团, -C(=O)O-芳基基团, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(烷基)基团, -C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, -C(=O)-杂环基基团, -C(=O)-O-杂环基基团, -C(=O)NH(杂环基)基团, -C(=O)-N(杂环基)₂基团, -C(=O)N(芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 和-C(=O)-N(烷基)(杂环基)基团;

R¹⁵ 和 R¹⁹ 可以是相同或不同的并独立选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, -C(=O)-芳基基团, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(烷基)基团, -C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, -NH(杂环基)基团, -N(杂环基)₂基团, -N(烷基)(杂环基)基团, -N(芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R¹⁶ 和 R²⁰ 可以是相同或不同的并独立选自 H, 取代或未取代的烷基基团,

取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R^{17} 和 R^{21} 可以是相同或不同的并独立选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, $-C(=O)-$ 杂环基基团, $-C(=O)-O-$ 杂环基基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)N$ (杂环基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 和 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基团;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 和 R^{25} 可以是相同或不同的并独立选自 H, $-NH_2$, $-NH$ (烷基)基团, $-NH$ (芳基)基团, $-N$ (烷基)₂基团, $-N$ (芳基)₂基团, $-N$ (烷基)(芳基)基团, $-NH$ (杂环基)基团, $-N$ (杂环基)(烷基)基团, $-N$ (杂环基)(芳基)基团, $-N$ (杂环基)₂基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-OH$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, 杂环氧基基团, $-NHOH$, $-N$ (烷基)OH基团, $-N$ (芳基)OH基团, $-N$ (烷基)O-烷基基团, $-N$ (芳基)O-烷基基团, $-N$ (烷基)O-芳基基团, 和 $-N$ (芳基)O-芳基基团; 和

R^{22} 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团.

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y 选自 $-OR^{10}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, 和取代或未取代的炔基基团.

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 是 $-NR^{14}$ 基团.

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 选自 $-H$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基基团, 和取代或未取代的杂环基基团.

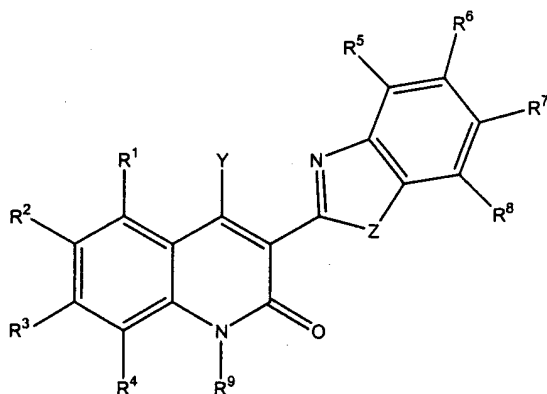
5. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 选自 H, F, Cl, $-NO_2$, 取代或

未取代的杂环氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环基基团.

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 烷基基团.

7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 $-OR^{19}$ 基团 和 R^{19} 是 烷基基团, 芳基基团, 杂环基基团, 或杂环基烷基基团.

8. 一种有 I 结构的化合物, 该化合物的互变异构体, 该化合物的药学上可接受的盐或该互变异构体的药学上可接受的盐



I

其中,

Y 选自 $-OR^{10}$ 基团, $-C(=O)-R^{11}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, 取代或未取代的 炔基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷 基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基 烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷 基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未 取代的饱和的杂环基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未 取代的羟烷基基团, 和取代或未取代的芳氧基烷基基团;

Z 选自 O, S, 和 NR^{14} 基团;

R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{15}$ 基团, $-NR^{16}R^{17}$ 基团, 取代或未取代的脒基基团, 取代或 未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的 芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未 取代的杂环基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基 氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳 基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的 (烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 和 $-C(=O)R^{18}$ 基团;

R^5 , R^6 , R^7 , 和 R^8 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{19}$ 基团, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 基团, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^{22}$ 基团, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$ 基团, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$ 基团, $-\text{CN}$, 取代或未取代的脒基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ 基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^9 选自 $-\text{OH}$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, $-\text{NH}_2$, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基基团, 和 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基基团;

R^{10} 选自取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基基团, $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -芳基基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 基团, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{烷基})$ 基团, $-\text{NH}(\text{芳基})$ 基团, $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 基团, $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 基团, $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{杂环基})$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{杂环基})_2$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 基团, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})(\text{杂环基})$ 基团, 和取代或未取代的杂环基烷基基团;

R^{11} 选自 H, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{烷基})$ 基团, $-\text{NH}(\text{芳基})$ 基团, $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 基团, $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 基团, $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 基团, $-\text{NH}(\text{杂环基})$ 基团, $-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 基团, $-\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 基团, $-\text{O}$ -烷基基团, O -芳基基团, 取代或未取代的烷基基团, 和取代或未取代的芳基基团;

R^{12} 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R^{13} 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-\text{OH}$, 烷氧基基团, 芳氧基基团, $-\text{NH}_2$, 取代或未

取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, $-C(=O)-$ 杂环基基团, $-C(=O)-O-$ 杂环基基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (杂环基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{14} 选自 H , $-OH$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, $-NH_2$, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, 和 $-C(=O)-$ 芳基基团;

R^{15} 和 R^{19} 可以是相同或不同的并独立选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{16} 和 R^{20} 可以是相同或不同的并独立选自 H , 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R^{17} 和 R^{21} 可以是相同或不同的并独立选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基) $_2$ 基团, $-C(=O)N$ (芳基) $_2$ 基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, $-C(=O)-$ 杂环基基团, $-C(=O)-O-$ 杂环基基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (杂环基) $_2$ 基团, $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 和 R^{25} 可以是相同或不同的并独立选自 H, $-NH_2$, $-NH$ (烷基)基团, $-NH$ (芳基)基团, $-N$ (烷基) $_2$ 基团, $-N$ (芳基) $_2$ 基团, $-N$ (烷基)(芳基)基团, $-NH$ (杂环基)基团, $-N$ (杂环基)(烷基)基团, $-N$ (杂环基)(芳基)基团, $-N$ (杂环基) $_2$ 基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-OH$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, $-NHOH$, $-N$ (烷基)OH基团, $-N$ (芳基)OH基团, $-N$ (烷基)O-烷基基团, $-N$ (芳基)O-烷基基团, $-N$ (烷基)O-芳基基团, 和 $-N$ (芳基)O-芳基基团; 和

R^{22} 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团.

9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 Y 选自 $-OR^{10}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, 和取代或未取代的炔基基团.

10. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 Z 是 $-NR^{14}$ 基团.

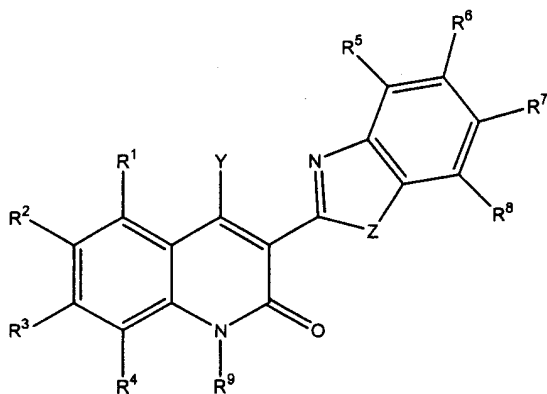
11. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 R^1 选自 $-H$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基基团, 和取代或未取代的杂环基基团.

12. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 R^2 选自 H, F, Cl, $-NO_2$, 取代或未取代的杂环基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团.

13. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是烷基基团.

14. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 $-OR^{19}$ 基团 和 R^{19} 是烷基基团, 芳基基团, 杂环基基团, 或杂环基烷基基团.

15. 一种有 I 结构的化合物, 一种该化合物的互变异构体, 一种该化合物的药学上可接受的盐或该互变异构体的药学上可接受的盐



I

其中,

Y 选自 $-OH$, SH , 烷硫基基团, 芳硫基基团, $-OR^{10}$ 基团, $-C(=O)-R^{11}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, $-CN$, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的芳烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 和取代或未取代的芳氧基烷基基团;

Z 选自 O , S , 和 NR^{14} 基团;

R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 可以是相同或不同的并独立选自 H , Cl , Br , F , I , $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{15}$ 基团, $-NR^{16}R^{17}$ 基团, 取代或未取代的脒基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 和-

$C(=O)R^{18}$ 基团;

R^5 , R^6 , R^7 , 和 R^8 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^{19}$ 基团, $-NR^{20}R^{21}$ 基团, $-SH$, $-SR^{22}$ 基团, $-S(=O)R^{23}$ 基团, $-S(=O)_2R^{24}$ 基团, $-CN$, 取代或未取代的脞基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-C(=O)R^{25}$ 基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^9 和 R^{14} 可以是相同或不同的并独立选自 H, $-OH$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, $-NH_2$, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, 和 $-C(=O)-$ 芳基基团;

R^{10} 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, $-NH_2$, $-NH$ (烷基)基团, $-NH$ (芳基)基团, $-N$ (烷基)₂基团, $-N$ (烷基)(芳基)基团, $-N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)N$ (杂环基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)基团, 和 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基团;

R^{11} 选自 H, $-OH$, 烷氧基基团, 芳氧基基团, $-NH_2$, $-NH$ (烷基)基团, $-NH$ (芳基)基团, $-N$ (烷基)₂基团, $-N$ (芳基)₂基团, $-N$ (烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的烷基基团, $-NH$ (杂环基)基团, $-N$ (杂环基)₂基团, $-N$ (烷基)(杂环基)基团, 和取代或未取代的芳基基团;

R^{12} 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R^{13} 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-OH$, 烷氧基基团, 芳氧基基团, $-NH_2$, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, $-C(=O)-$ 杂环基基团, $-C(=O)-O-$ 杂环基基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (杂环基)₂基团, $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{15} 和 R^{19} 可以是相同或不同的并独立选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{16} 和 R^{20} 可以是相同或不同的并独立选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R^{17} 和 R^{21} 可以是相同或不同的并独立选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团,

-C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, -C(=O)O-烷基基团, -C(=O)O-芳基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, -C(=O)-杂环基基团, -C(=O)-O-杂环基基团, -C(=O)NH(杂环基)基团, -C(=O)-N(杂环基)₂基团, -C(=O)-N(烷基)(杂环基)基团, -C(=O)-N(芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R¹⁸, R²³, R²⁴, 和 R²⁵ 可以是相同或不同的并独立选自 H, -NH₂, -NH(烷基)基团, -NH(芳基)基团, -N(烷基)₂基团, -N(芳基)₂基团, -N(烷基)(芳基)基团, -NH(杂环基)基团, -N(杂环基)(烷基)基团, -N(杂环基)(芳基)基团, -N(杂环基)₂基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, -OH, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, 取代或未取代的杂环基基团, -NHOH, -N(烷基)OH基团, -N(芳基)OH基团, -N(烷基)O-烷基基团, -N(芳基)O-烷基基团, -N(烷基)O-芳基基团, 和 -N(芳基)O-芳基基团; 和

R²² 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

且进一步的, 其中 R⁵, R⁶, R⁷, 或 R⁸ 中至少一个选自取代或未取代的脒基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的饱和的杂环基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团; -OR¹⁹基团 其中 R¹⁹ 选自取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, -C(=O)H, -C(=O)-芳基基团, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(烷基)基团, -C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代

的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团; $-NR^{20}R^{21}$ 基团 其中 R^{20} 选自取代或未取代的杂环基基团; $-NR^{20}R^{21}$ 基团 其中 R^{21} 选自取代或未取代的杂环基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(烷基)$ 基团, $-C(=O)NH(芳基)$ 基团, $-C(=O)N(烷基)_2$ 基团, $-C(=O)N(芳基)_2$ 基团, $-C(=O)N(烷基)(芳基)$ 基团, $-C(=O)O-烷基$ 基团, $-C(=O)O-芳基$ 基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团; 和 $-C(=O)R^{25}$ 基团 其中 R^{25} 选自 H , $-NH_2$, $-NH(烷基)$ 基团, $-NH(芳基)$ 基团, $-N(烷基)_2$ 基团, $-N(芳基)_2$ 基团, $-N(烷基)(芳基)$ 基团, $-NH(杂环基)$ 基团, $-N(杂环基)(烷基)$ 基团, $-N(杂环基)(芳基)$ 基团, $-N(杂环基)_2$ 基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, 和取代或未取代的杂环基基团。

16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 Y 选自 $-OR^{10}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, 和取代或未取代的炔基基团。

17. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 Z 是 $-NR^{14}$ 基团。

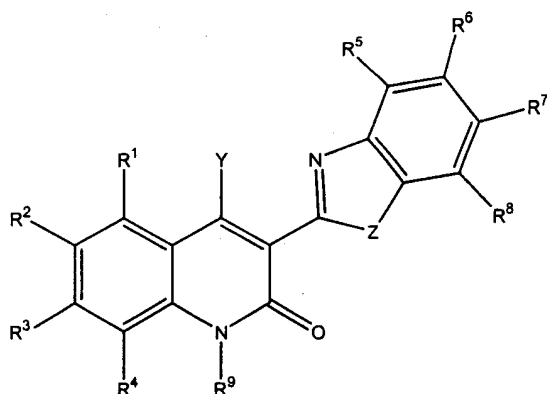
18. 如权利要求 40-43 任一所述的化合物, 其中 R^1 选自 $-H$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基基团, 和取代或未取代的杂环基基团。

19. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 R^2 选自 H , F , Cl , $-NO_2$, 取代或未取代的杂环基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团。

20. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 烷基基团。

21. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 $-OR^{19}$ 基团 和 R^{19} 是 烷基基团, 芳基基团, 杂环基基团, 或杂环基烷基基团。

22. 一种有 I 结构的化合物, 该化合物的互变异构体, 该化合物的药学上可接受的盐或该互变异构体的药学上可接受的盐



I

其中,

Y 选自 -OH, SH, 烷硫基基团, 芳硫基基团, $-OR^{10}$ 基团, $-C(=O)-R^{11}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, -CN, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的芳烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 和取代或未取代的芳氧基烷基基团;

Z 选自 O, S, 和 NR^{14} 基团;

R^1 , R^2 , R^3 , 和 R^4 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{15}$ 基团, $-NR^{16}R^{17}$ 基团, 取代或未取代的脞基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 和 $-C(=O)R^{18}$ 基团;

R^5 , R^6 , R^7 , 和 R^8 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, $-NO_2$,

-OH, -OR¹⁹ 基团, -NR²⁰R²¹ 基团, -SH, -SR²² 基团, -S(=O)R²³ 基团, -S(=O)₂R²⁴ 基团, -CN, 取代或未取代的脞基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, -C(=O)R²⁵ 基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R⁹ 和 R¹⁴ 可以是相同或不同的并独立选自 H, -OH, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, -NH₂, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, 和-C(=O)-芳基基团;

R¹⁰ 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, -C(=O)-芳基基团, -C(=O)O-烷基基团, -C(=O)O-芳基基团, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(烷基)基团, -C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, -NH₂, -NH(烷基)基团, -NH(芳基)基团, -N(烷基)₂基团, -N(烷基)(芳基)基团, -N(芳基)₂基团, -C(=O)NH(杂环基)基团, -C(=O)N(杂环基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(杂环基)基团, 和-C(=O)N(芳基)(杂环基)基团;

R¹¹ 选自 H, -OH, 烷氧基基团, 芳氧基基团, -NH₂, -NH(烷基)基团, -NH(芳基)基团, -N(烷基)₂基团, -N(芳基)₂基团, -N(烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的烷基基团, -NH(杂环基)基团, -N(杂环基)₂基团, -N(烷基)(杂环基)基团, 和取代或未取代的芳基基团;

R¹² 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R¹³ 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, -OH, 烷氧基基团, 芳氧基基团, -NH₂, 取代或未

取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, $-C(=O)-$ 杂环基基团, $-C(=O)-O-$ 杂环基基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (杂环基)₂基团, $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{15} 和 R^{19} 可以是相同或不同的并独立选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{16} 和 R^{20} 可以是相同或不同的并独立选自H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R^{17} 和 R^{21} 可以是相同或不同的并独立选自H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, 取代

或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, $-C(=O)$ -杂环基基团, $-C(=O)$ -O-杂环基基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (杂环基)₂基团, $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{18} , R^{23} , R^{24} , 和 R^{25} 可以是相同或不同的并独立选自 H, $-NH_2$, $-NH$ (烷基)基团, $-NH$ (芳基)基团, $-N$ (烷基)₂基团, $-N$ (芳基)₂基团, $-N$ (烷基)(芳基)基团, $-NH$ (杂环基)基团, $-N$ (杂环基)(烷基)基团, $-N$ (杂环基)(芳基)基团, $-N$ (杂环基)₂基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-OH$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-NHOH$, $-N$ (烷基)OH基团, $-N$ (芳基)OH基团, $-N$ (烷基)O-烷基基团, $-N$ (芳基)O-烷基基团, $-N$ (烷基)O-芳基基团, 和 $-N$ (芳基)O-芳基基团; 和

R^{22} 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团,

且进一步的, 其中, R^1 , R^2 , R^3 , 或 R^4 中至少一个是 $-OR^{15}$ 基团 和 R^{15} 选自取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 和取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团.

23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{15}$ 基团 和 R^{15} 选自取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团,

基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 和取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团.

24. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 Z 是 $-NR^{10}$ 基团.

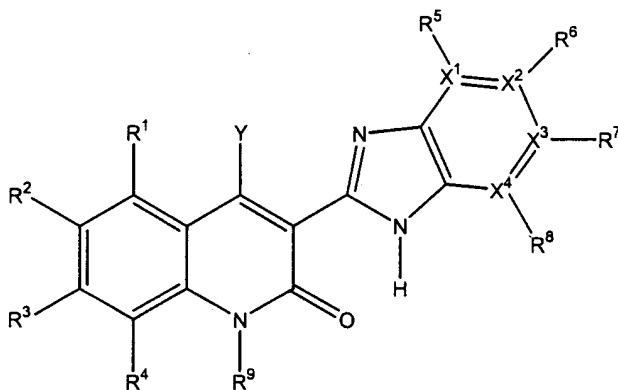
25. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^1 选自 $-H$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基基团, 和取代或未取代的杂环基基团.

26. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^2 选自 H , F , Cl , $-NO_2$, 取代或未取代的杂环基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团.

27. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 烷基基团.

28. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 $-OR^{19}$ 基团 和 R^{19} 是 烷基基团, 芳基基团, 杂环基基团, 或杂环基烷基基团.

29. 一种有 II 结构的化合物, 一种该化合物的互变异构体, 一种该化合物的药学上可接受的盐或该互变异构体的药学上可接受的盐



II

其中,

Y 选自 H , $-OH$, $-OR^{10}$ 基团, $-SH$, $-SR^{11}$ 基团, $-NR^{12}R^{13}$ 基团, $-CN$, $-C(=O)-R^{14}$ 基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的芳烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

X1, X2, X3, 和 X4 选自 C 和 N, 其中 X1, X2, X3, 或 X4 中至少一个是 N;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, 和 R⁸ 可以是相同或不同的并独立选自 H, Cl, Br, F, I, -NO₂, -CN, -OH, -OR¹⁵ 基团, -NR¹⁶R¹⁷ 基团, -C(=O)R¹⁸ 基团, -SH, -SR¹⁹ 基团, -S(=O)R²⁰ 基团, S(=O)₂R²¹ 基团, 取代或未取代的脒基基团, 取代或未取代的胍基基团, 取代或未取代的伯、仲和叔烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的烯基基团, 取代或未取代的炔基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团; R⁵ 不存在或者如果 X1 是 N 则为 H; R⁶ 不存在或者如果 X2 是 N 则为 H; R⁷ 不存在或者如果 X3 是 N 则为 H; R⁸ 不存在或者如果 X8 是 N 则为 H;

R⁹ 选自 H, -OH, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, -NH₂, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, 和 -C(=O)-芳基基团;

R¹⁰ 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, -C(=O)-芳基基团, -C(=O)O-烷基基团, -C(=O)O-芳基基团, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(烷基)基团, -C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, -NH₂, -NH(烷基)基团, -NH(芳基)基团, -N(烷基)₂基团, -N(烷基)(芳基)基团, -N(芳基)₂基团, -C(=O)NH(杂环基)基团, -C(=O)N(杂环基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(杂环基)基团, 和 -C(=O)N(芳基)(杂环基)基团;

R¹¹ 和 R¹⁹ 可以是相同或不同的并独立选自取代或未取代的烷基基团, 和取代或未取代的芳基基团;

R¹² 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R¹³ 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, -OH, 烷氧基基团, 芳氧基基团, -NH₂, 取代或未取代的杂环基烷基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基基团, 取代或未取代的芳基氨基基团, 取代或未取代的二烷基氨基基团, 取代或未取代的二芳基氨基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, -C(=O)-芳基基团, -C(=O)O-烷基基团, -C(=O)O-芳基基团, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(烷基)基团, -C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, -C(=O)-杂环基基团, -C(=O)-O-杂环基基团, -C(=O)NH(杂环基)基团, -C(=O)-N(杂环基)₂基团, -C(=O)-N(烷基)(杂环基)基团, -C(=O)-N(芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R¹⁴ 选自 H, -OH, 烷氧基基团, 芳氧基基团, -NH₂, -NH(烷基)基团, -NH(芳基)基团, -N(烷基)₂基团, -N(芳基)₂基团, -N(烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, -NH(杂环基)基团, -N(杂环基)₂基团, -N(烷基)(杂环基)基团, 和-N(芳基)(杂环基)基团;

R¹² 和 R¹³ 可以并在一起形成 5-7 元饱和的或不饱和的, 取代或未取代的含有 N 的环;

R¹⁵ 选自取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, -C(=O)H, -C(=O)-烷基基团, -C(=O)-芳基基团, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(烷基)基团, -C(=O)NH(芳基)基团, -C(=O)N(烷基)₂基团, -C(=O)N(芳基)₂基团, -C(=O)N(烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未

取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{16} 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 和取代或未取代的杂环基基团;

R^{17} 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, 取代或未取代的杂环基基团, OH, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, $-NH_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-$ 烷基基团, $-C(=O)-$ 芳基基团, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (烷基)基团, $-C(=O)NH$ (芳基)基团, $-C(=O)N$ (烷基)₂基团, $-C(=O)N$ (芳基)₂基团, $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基团, $-C(=O)O-$ 烷基基团, $-C(=O)O-$ 芳基基团, 取代或未取代的氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(芳基)(烷基)氨基烷基基团, 取代或未取代的杂环基烷基基团, $-C(=O)-$ 杂环基基团, $-C(=O)-O$ 杂环基基团, $-C(=O)NH$ (杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (杂环基)₂基团, $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基团, $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)基团, 取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 取代或未取代的羟烷基基团, 取代或未取代的烷氧基烷基基团, 取代或未取代的芳氧基烷基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团;

R^{16} 和 R^{17} 可以并在一起形成 5-7 元饱和的或不饱和的, 取代或未取代的含有 N 的环; 和

R^{18} , R^{20} , 和 R^{21} 可以是相同或不同的并独立选自 H, $-NH_2$, $-NH$ (烷基)基团, $-NH$ (芳基)基团, $-N$ (烷基)₂基团, $-N$ (芳基)₂基团, $-N$ (烷基)(芳基)基团, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的芳基基团, $-OH$, 取代或未取代的烷氧基基团, 取代或未取代的芳氧基基团, 取代或未取代的杂环基基团, $-NHOH$, $-N$ (烷基)OH 基团, $-N$ (芳基)OH 基团, $-N$ (烷基)O-烷基基团, $-N$ (芳基)O-烷基基团, $-N$ (烷基)O-芳基基团, 和 $-N$ (芳基)O-芳基基团.

30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 Y 选自 H, $-OH$, $-OR^{10}$ 基团, 和 $-NR^{12}R^{13}$ 基团.

31. 如权利要求 29 所述的化合物, X_1 , X_2 , X_3 , 和 X_4 中至少两个是 C 且相应的取代基 R^5 , R^6 , R^7 , 和 R^8 是氢, 和 X_1 , X_2 , X_3 , 和 X_4 中至少一个是 N.

32. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是烷基基团.

33. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^7 是 $-OR^{15}$ 基团 和 R^{15}

是 烷基, 芳基, 杂环基, 或 杂环基烷基基团.

34. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 R^1 选自 H, 取代或未取代的烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基烷基基团, 取代或未取代的杂环氧基基团, 和取代或未取代的杂环基基团.

35. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中 R^2 选自 H, F, .Cl, $-NO_2$, 取代或未取代的杂环基基团, 和取代或未取代的杂环氧基烷基基团.

36. 一种药物制剂, 它含有与药学上可接受的载体结合的如权利要求 1, 8, 15, 22, 或 29 任一所述的化合物.

37. 一种治疗需要血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的患者的方法, 它包括向有此需要的患者施用有效量的如权利要求 36 所述的药物制剂.

作为酪氨酸激酶抑制剂的喹啉酮衍生物

技术领域

本发明主要涉及治疗以血管发生为特征的疾病，包括癌。更具体地说，本文中描述的本发明涉及治疗以血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的活性为特征的疾病。本发明提供了血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的小分子抑制剂、含有这些抑制剂的药物制剂、用这些药物制剂治疗病人的方法、以及制备这些药物制剂和抑制剂的方法。

背景技术

毛细管进入人体的几乎所有组织并向这些组织提供氧和养分，同时清除废物。在一般的条件下，排列成这些毛细管的内皮细胞不分裂，因此，在成人体内这些毛细管的数量或尺寸通常不增加。但是，在特定的正常条件下，比如组织遭受破坏时，或者在月经周期的特定阶段中，毛细管开始快速增生。此从现存的血管形成新的毛细管的过程称为血管发生或新血管形成。参见 Folkman 的 *Scientific American* 杂志 第 275 期，150—154 页 (1996)。在伤口愈合过程中的血管发生是一个在成人生命过程中病理生理的新血管形成的例子。在伤口愈合的过程中，附加的毛细管提供氧和养分、助长肉芽组织、并有助于废物的清除。在愈合过程终止之后，毛细管正常地退化。Lymboussaki, A 的学术论文“成人胚胎和肿瘤中的血管内皮生长因子及它们的受体”(Helsinki 大学, 分子/癌症生物实验室和病理学部, Haartman 研究院 (1999)) 中有述。

血管发生还对癌细胞的生长起重要的作用。已知一旦癌细胞巢达到一定的尺寸，大体为直径 1—2mm 时，癌细胞必须发展向肿瘤的供血使之长得更大，因为扩散作用将不足以向癌细胞提供足够的氧和养分。因此，就期望抑制血管发生来终止癌细胞的生长。

受体酪氨酸激酶 (RTK) 是跨膜多肽，它可调节发育细胞的生长和分化、成人组织的重建和再生。Mustonen, T 等人的“细胞生物学杂志”第 129 期，895—898 页 (1995)；Van der Geer, P 等人的“细胞生物学年度回顾”第 10 期，251—337 页 (1994) 中有述。已知称为生长因子或细胞因子的多肽配体能激活 RTK。RTK 的信号传导涉及导致其二聚化的配体结合和受体的外部区域内的构象变化。

Lymboussaki, A 的学术论文“成人胚体和肿瘤中的血管内皮生长因子及它们的受体”(Helsinki 大学, 分子/癌症生物实验室和病理学部, Haartman 研究院 (1999)); Ullrich, A 等人的“细胞”第 61 期, 203—212 页 (1990) 中有述。配体与 RTK 的结合导致了在特定的酪氨酸残基处的转磷酸化作用, 以及随后的胞质底物磷酸化作用的催化区域的激活。(同上)。

两个亚族的 RTK 对血管内皮是专一的。它们包括血管内皮生长因子 (VEGF) 亚族和 Tie 受体亚族。第三类 RTK 包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。Shibuya, M 等人的“Oncogene”第 5 期, 519—525 页 (1990); Terman, B 等人的“Oncogene”第六期, 1677—1683 页 (1991); Aprelikova, O 等人的“癌症研究”第 52 期, 746—748 页 (1992) 中有述。

VEGF 亚族的成员被描述为能诱发血管渗透性和内皮细胞增生并进一步被鉴定为血管发生和血管生成的主要诱导剂。Ferrara, N 等人的“Endocrinol. Rev.”第 18 期, 4—25 页 (1997) 中有述。已知 VEGF 专一地与包括 VEGFR-1 和 VEGFR-2 的 RTK 结合。DeVries, C 等人的“科学”第 255 期, 989—991 (1992); Quinn, T 等人的“Proc. Natl. Acad. Sci.”第 90 期, 7533—7537 (1993) 中有述。VEGF 刺激内皮细胞的迁移和增生, 并在活体外和活体内诱发血管发生。Connolly, D 等人的“生物化学杂志”第 264 期, 20017—20024 页 (1989); Connolly, D 等人的“Clin. Invest 杂志”第 84 期, 1470—1478 页 (1989); Ferrara, N 等人的“Endocrino. Rew.”第 18 期, 4—25 页 (1997); Leung, D. 等人的“科学”第 246 期, 1306—1309 页 (1989); Plouet, J. 等人的“EMBO J”第 8 期, 3801—3806 页 (1989) 中有述。

因为已知血管发生对癌的生长是关键性的并被 VEGF 和 VEGF-RTK 控制, 所以已作出相当大的努力以开发作为 VEGF-RTK 的拮抗剂的疗法, 由此抑制或阻止血管发生, 并且有希望干扰或终止肿瘤增生。

较广种类的化学化合物和组合物已被报道对多种 VEGF-RTK 之一具有活性。这些例子包括描述在 WO 98/13350 中的喹啉衍生物、氨基烟酰胺衍生物 (参见例如 WO 01/55114)、反义化合物 (参见例如 WO 01/52904)、肽模拟物 (参见例如 WO 01/52875)、喹啉衍生物 (参见例如美国专利 No. 6, 258, 951), 单克隆抗体 (参见例如 EP 1 086 705 A1)、各种 5, 10, 15, 20-四芳基-吡啶和 5, 10, 15-三芳基-corrole (参见例如 WO 00/27379)、杂环链烷磺酸和链烷羧酸的衍生物 (参见例如 DE19841985)、羟吡啶基喹啉衍生物 (参见例如 WO 99/10349)、1, 4-二氮杂蒽衍生物 (参见例如美国专利 No. 5, 763, 441) 和喹啉衍生物 (参见例如 WO 97/34876)、以及各种吡啶化合物 (参见例如 WO 01/02369 和 WO 01/53268)。

近来, 各种咪唑基取代的化合物公开在 WO 01/29025、WO 01/62251 和 WO 01/62252 中, 各种苯并咪唑基化合物公开在 WO 01/28993 中。据报道, 这些化合物能抑制、调制、和/或调节受体型和非受体型酪氨酸激酶的信号转导。一些公开的化合物含有连结在咪唑基或苯并咪唑基团上的喹诺酮片段。

4-羟基喹诺酮和 4-羟基喹啉衍生物的合成公开在一些参考文献中。例如, Ukrainets 等人公开了 3-(苯并咪唑-2-基)-4-羟基-2-氧化-1,2-二氢喹啉。Ukrainets, I 等人的“Tet. Lett.”第 42 期, 7747-7748 页(1995); Ukrainets, I 等人的“Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii”第 2 期, 239-241 (1992) 中有述。Ukrainets 还公开了其它 4-羟基喹诺酮和硫化类似物如 1H-2-氧化-3-(2-苯并咪唑基)-4-羟基喹啉的合成、抗惊厥和抗甲状腺活性。Ukrainets, I 等人的“Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii”第 1 期, 105-108 (1993); Ukrainets, I 等人的“Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii”第 8 期, 1105-1108(1993); Ukrainets, I 等人的“化学杂环组成”第 33 期, 600-604 页(1997)。

各种喹啉衍生物的合成公开在 WO 97/48694 中。据公开的内容, 这些化合物能与核激素受体结合并可用来刺激成骨细胞增生和骨骼生长。据公开的内容, 这些化合物还可用于治疗或预防与核激素受体家族相关的疾病。

喹诺酮的苯环用硫基团取代的各种喹啉衍生物描述在 WO 92/18483 中。这些化合物可用在药物制剂中并用作药物。

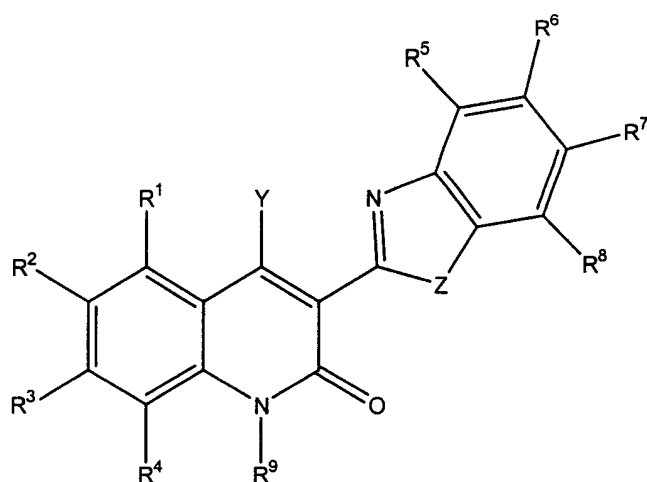
喹诺酮和香豆素的衍生物公开用于各种与医疗和药物制剂无关的应用中。描述用于可光聚的组合物或发光性能的喹诺酮衍生物的制备的参考文献包括: 授予 Okamoto 等人的美国专利 No. 5, 801, 212、JP 8-29973、JP 8-43896、JP 6-9952、JP 63-258903、EP 797376 和 DE 23 63 459。

尽管研究了各种化学物质以提供 VEGF-RTK 拮抗剂疗法, 但是还不断地需要能抑制毛细管增生、抑制肿瘤生长、和/或抑制血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的化合物, 以及含有这些化合物的药物制剂。还需要向由此需要的病人提供施予这些化合物药物制剂的方法。

发明内容

本发明提供了化合物、包括这些化合物的药物制剂、制备这些药物制剂的方法、以及用这些药物制剂和化合物治疗病人的方法。

本发明提供了第一组具有结构 I 的化合物。本发明还提供了这些化合物的互变异构体、这些化合物的药学可接受的盐类、以及这些互变异构体的药学可接受的盐类。结构 I 具有以下通式:



I

其中，在第一组化合物中：

Y 选自 $-OR^{10}$ 基、 $-C(=O)-R^{11}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的饱和杂环基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 或 NR^{14} 基；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{15}$ 基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、或 $-C(=O)R^{18}$ 基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 基、 $-NR^{20}R^{21}$ 基、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 基、 $-S(=O)R^{23}$ 基、 $-S(=O)_2R^{24}$ 基、 $-CN$ 、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)R^{25}$ 基、取代或未取代的氨基烷基、

取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^9 和 R^{14} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、或者 $-C(=O)-$ 芳基；

R^{10} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (芳基) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基) $_2$ 、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基) $_2$ 、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、或者取代或未取代的杂环基烷基；

R^{11} 选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-N$ (芳基) $_2$ 、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基) $_2$ 、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 芳基、杂环基氧基烷基、或者取代或未取代的芳基；

R^{12} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{13} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (芳基) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)$ (杂环基)、 $-C(=O)-O-$ (杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基) $_2$ 、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基

基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、或者 $-C(=O)-N(\text{烷基})$ (杂环基)；

R^{15} 和 R^{19} 可以相同或不同，并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-\text{烷基}$ 、 $-C(=O)-\text{芳基}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(\text{烷基})$ 、 $-C(=O)NH(\text{芳基})$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{芳基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-NH(\text{杂环基})$ 、 $-N(\text{杂环基})_2$ 、 $-N(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 、 $-N(\text{芳基})(\text{杂环基})$ 、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-\text{烷基}$ 、 $-C(=O)-\text{芳基}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(\text{烷基})$ 、 $-C(=O)NH(\text{芳基})$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{芳基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-C(=O)O-\text{烷基}$ 、 $-C(=O)O-\text{芳基}$ 、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-\text{杂环基}$ 、 $-C(=O)-O-\text{杂环基}$ 、 $-C(=O)-NH(\text{杂环基})$ 、 $-C(=O)-N(\text{杂环基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{芳基})(\text{杂环基})$ 、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、或者 $-C(=O)-N(\text{烷基})$ (杂环基)；

R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 、 $-NH(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{芳基})_2$ 、 $-N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-NH(\text{杂环基})$ 、 $-N(\text{杂环基})(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{杂环基})(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{杂环基})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳氧基、杂环基氧基、 $-NHOH$ 、 $-N(\text{烷基})OH$ 基、 $-N(\text{芳基})OH$ 基、 $-N(\text{烷基})O-\text{烷基}$ 、 $-N(\text{芳基})O-\text{烷基}$ 、 $-N(\text{烷基})O-\text{芳基}$ 、或者 $-N(\text{芳基})O-\text{芳基}$ ；以及

R²²选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基。

本发明提供了第二组化合物，包括具有结构 I 的这些化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的药学可接受的盐类、以及这些互变异构体的药学可接受的盐类。

在第二组化合物中：

Y 选自 -OR¹⁰ 基、-C(=O)-R¹¹ 基、-NR¹²R¹³ 基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的饱和杂环基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 或 NR¹⁴ 基；

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-OR¹⁵ 基、-NR¹⁶R¹⁷ 基、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者 -C(=O)R¹⁸ 基；

R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-NO₂、-OH、-OR¹⁹ 基、-NR²⁰R²¹ 基、-SH、-SR²² 基、-S(=O)R²³ 基、-S(=O)₂R²⁴ 基、-CN、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)R²⁵ 基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R⁹ 选自 -OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、-NH₂、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的

烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、或者 $-C(=O)$ -芳基；

R^{10} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 NH (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)₂、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、或者取代或未取代的杂环基烷基；

R^{11} 选自 H 、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)₂、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-O$ -烷基、 $-O$ -芳基、取代或未取代的烷基、或者取代或未取代的芳基；

R^{12} 选自 H 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{13} 选自 H 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-OH$ 、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)$ -(杂环基)、 $-C(=O)-O$ -(杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{14} 选自 H 、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、或者 $-C(=O)$ -芳基；

R^{15} 和 R^{19} 可以相同或不同，并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基

烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳氧基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH 基、 $-N$ (芳基)OH 基、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基、或者 $-N$ (芳基)O-芳基；以及

R^{22} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基。

本发明提供了第三组化合物，包括具有结构 I 的这些化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的药学可接受的盐类、以及这些互变异构体的药学可接受的盐类。

在第三组化合物中：

Y 选自 $-OH$ 、 $-SH$ 、烷硫基、芳硫基、 $-OR^{10}$ 基、 $-C(=O)-R^{11}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、 $-CN$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取

代的芳烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 或 NR^{14} 基；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-OR¹⁵ 基、-NR¹⁶R¹⁷ 基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者 -C(=O)R¹⁸ 基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-NO₂、-OH、-OR¹⁹ 基、-NR²⁰R²¹ 基、-SH、-SR²² 基、-S(=O)R²³ 基、-S(=O)₂R²⁴ 基、-CN、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)R²⁵ 基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^9 和 R^{14} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、-NH₂、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、或者 -C(=O)-芳基；

R^{10} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、

-N(烷基)₂、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)₂、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)₂、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、或者-C(=O)N(芳基)(杂环基)；

R¹¹ 选自 H、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(烷基)(芳基)、取代或未取代的烷基、-NH(杂环基)、-N(杂环基)₂、-N(烷基)(杂环基)、或者取代或未取代的芳基；

R¹² 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R¹³ 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)(杂环基)、-C(=O)-O-(杂环基)、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R¹⁵ 和 R¹⁹ 可以相同或不同，并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R¹⁶ 和 R²⁰ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R¹⁷ 和 R²¹ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、

-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、-C(=O)-杂环基、-C(=O)-O-杂环基、-C(=O)-NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R¹⁸、R²³、R²⁴ 和 R²⁵ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(烷基)(芳基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)(烷基)、-N(杂环基)(芳基)、-N(杂环基)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基、-NHOH、-N(烷基)OH 基、-N(芳基)OH 基、-N(烷基)O-烷基、-N(芳基)O-烷基、-N(烷基)O-芳基、或者 -N(芳基)O-芳基；以及

R²² 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基。

在第三组化合物中，R⁵、R⁶、R⁷ 或 R⁸ 中至少一个选自取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的饱和杂环基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；-OR¹⁹，其中 R¹⁹ 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；-NR²⁰R²¹ 基团，其中 R²⁰ 选自取代或未取代的杂环基；-NR²⁰R²¹ 基团，其中 R²¹ 选自

取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；或 $-C(=O)R^{25}$ 基团，其中 R^{25} 选自H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氧基、或者取代或未取代的杂环基。

本发明提供了第四组具有结构 I 的化合物、这些化合物的互变异构体、这些化合物的药学可接受的盐类、以及这些互变异构体的药学可接受的盐类。

在第四组化合物中：

Y 选自 $-OH$ 、 $-SH$ 、烷硫基、芳硫基、 $-OR^{10}$ 基、 $-C(=O)-R^{11}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、 $-CN$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自O、S或 NR^{14} 基；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，并且独立地选自H、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{15}$ 基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者 $-C(=O)R^{18}$ 基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同，并且独立地选自H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 基、 $-NR^{20}R^{21}$ 基、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 基、 $-S(=O)R^{23}$ 基、 $-S(=O)_2R^{24}$ 基、 $-CN$ 、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取

代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)R^{25}$ 基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^9 和 R^{14} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、或者 $-C(=O)$ -芳基；

R^{10} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)₂、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、或者 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)；

R^{11} 选自 H、-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的烷基、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)₂、 $-N$ (烷基)(杂环基)、或者取代或未取代的芳基；

R^{12} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{13} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)$ (杂环基)、 $-C(=O)-O$ (杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、

取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{15} 和 R^{19} 可以相同或不同，并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)-NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH 基、 $-N$ (芳基)OH 基、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基、或者 $-N$ (芳基)O-芳基；以及

R^{22} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基。

在第四组化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中至少一个是 $-OR^{15}$ 基，且 R^{15} 选自取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、或者取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。

上述第一、第二或第三组中任意一组中的较佳化合物以其中的 Z 为 $-NR^{14}$ 来提供。还提供其中的 Z 为 $-NR^{10}$ 的第四组的较佳化合物。

提供的第一、第二、第三和第四组化合物中的较佳化合物中， Y 是 $-OR^{10}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、或者取代或未取代的炔基。

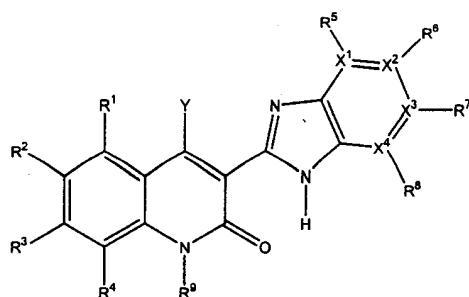
提供的第一、第二、第三和第四组中的其它较佳化合物中， R^1 选自 H、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基烷氧基、取代或未取代的杂环基氧基、或者取代或未取代的杂环基。

还提供第一、第二、第三和第四组中的化合物，其中， R^2 选自包含 H、F、Cl、 $-NO_2$ 的基团、取代或未取代的杂环基烷氧基、以及取代或未取代的杂环基。

还提供第一、第二、第三和第四组中的化合物，其中， R^6 和 R^7 是烷基。还提供第四组的较佳化合物，其中， R^6 和 R^7 是 $-OR^{19}$ 基，且 R^{19} 是烷基、芳基、杂环基、或者杂环基烷基。

在提供的第四组化合物的较佳化合物中， R^1 是 $-OR^{15}$ 基，且 R^{15} 选自取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、或者取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。

本发明还提供了具有结构 II 的化合物。本发明提供了这些化合物的互变异构体、这些化合物的药学可接受的盐类、以及这些互变异构体的药学可接受的盐类。结构 II 具有以下通式：



II

式中：

Y 选自 H、-OH、-OR¹⁰ 基、-SH、-SR¹¹ 基、-NR¹²R¹³ 基、-CN、-C(=O)-R¹⁴ 基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

X1、X2、X3 和 X4 选自 C 或 N，且 X1、X2、X3 和 X4 中至少一个为 N；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-NO₂、-CN、-OH、-OR¹⁵ 基、-NR¹⁶R¹⁷ 基、-C(=O)R¹⁸ 基、-SH、-SR¹⁹ 基、-S(=O)R²⁰ 基、-S(=O)₂R²¹ 基、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；R⁵ 空缺或者是 H（如果 X1 为 N）；R⁶ 空缺或者是 H（如果 X2 为 N）；R⁷ 空缺或者是 H（如果 X3 为 N）；并且 R⁸ 空缺或者是 H（如果 X4 为 N）；

R⁹ 选自 H、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、-NH₂、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、或者 -C(=O)-芳基；

R¹⁰ 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)₂、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)₂、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、或者-C(=O)N(芳基)(杂环基)；

R¹¹ 和 R¹⁹ 可以相同或不同，并且独立地选自取代或未取代的烷基、或者取代或未取代的芳基；

R¹² 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R¹³ 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)(杂环基)、-C(=O)-O-(杂环基)、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R¹⁴ 选自 H、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(烷基)(芳基)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、-NH(杂环基)、-N(杂环基)₂、-N(烷基)(杂环基)、或者-N(芳基)(杂环基)；

R¹² 和 R¹³ 可以结合在一起形成 5-7 元的饱和或不饱和、取代或未取代的含 N 的环；

R¹⁵ 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基

基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{16} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{17} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(芳基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)-NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、或者 $-NH_2$ ；

R^{16} 和 R^{17} 可以结合在一起形成 5—7 元的饱和或不饱和、取代或未取代的含 N 的环；以及

R^{18} 、 R^{20} 和 R^{21} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH 基、 $-N$ (芳基)OH 基、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基、或者 $-N$ (芳基)O-芳基。

也提供了具有结构 II 的较佳化合物，其中，Y 选自 H、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 基、或者 $-NR^{12}R^{13}$ 基。

还提供了其它具有结构 II 的较佳化合物，其中，X1、X2、X3 和 X4 中至少两个是 C，相应的取代基 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢，并且 X1、X2、X3 和 X4 中至少一个是 N，其余的化合物与上述化合物中任一种一致。

还提供了结构 II 的其它更好的化合物，其中， R^6 或 R^7 是烷基，其余的化合物与上述化合物中任一种一致。

还提供了结构 II 的其它化合物，其中， R^6 或 R^7 是 $-OR^{15}$ 基，且 R^{15} 是烷基、芳基、杂环基、或者杂环基烷基，其余的分子与上述化合物中任一种一致。

还提供了具有结构 II 的通式的化合物，其中， R^1 选自 H、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基烷氧基、取代或未取代的杂环基氧基、或者取代或未取代的杂环基。

还提供了其它具有结构 II 的化合物，其中， R^2 选自 H、F、Cl、 $-NO_2$ 、取代或未取代的杂环基、或者取代或未取代的杂环基烷氧基。

提供了本发明的药物制剂，它们包括上述化合物中任一种与药学可接受的载体的组合。

提供了一种需要治疗血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的病人的方法，它包括向需要由此的病人给予有效量的本发明的药物制剂。

以下详细的描述将使本发明的其它目的、特征和优点更加明显。

具体实施方式

本发明提供了用作受体酪氨酸激酶的拮抗剂，更具体地说，是用作 bFGF 和/或 VEGF-RTK 功能的抑制剂的新型化合物。本文中提供的化合物可配制成用于需要 VEGF-RTK 的抑制剂来治疗病人的药物制剂，特别是在具体的实施方式中，可用来提供减少毛细管增生及用于癌症治疗的组合物和方法。

以下缩写和定义在本申请中通用：

“VEGF”是表示血管内皮生长因子的缩写。

“RTK”是受体酪氨酸激酶的缩写。

“VEGF-RTK”是表示血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的缩写。

“Flt-1”是表示 fms 类酪氨酸激酶-1 的缩写，也称为血管内皮生长因子受体-1 或“VEGFR¹”。

“KDR”是表示含有激酶插入域的受体的缩写，也称为血管内皮生长因子受体-2 或“VEGFR²”。

“bFGF”是表示碱性成纤维细胞生长因子的缩写。

“bFGFR”是表示碱性成纤维细胞生长因子受体的缩写。

通常，提及某种元素如氢或 H 时，意味着包括该元素的所有同位素。例如，如果 R 基团定义为包括氢或 H，则它还包括氘和氚。

词组“未取代的烷基”是指不含杂原子的烷基。因此，该词组就包括直链烷基，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。该词组也包括直链烷基的支链异构体，包含但不限于以下例子： $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-C(CH_2CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_2CH_3)_3$ 、

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。该词组还包括环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基，以及用上述直链及支链烷基取代的这些环。该词组还包括多环烷基，比如，但是不限于金刚烷基、降冰片基和双环(2.2.2.)辛基，以及用上述直链及支链烷基取代的这些环。这样，词组“未取代的烷基”包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。未取代的烷基可连结在母体化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子、和/或硫原子上。较佳的未取代的烷基包括具有1—20个碳原子的直链及支链烷基。更好的是这些未取代的烷基具有1—10个碳原子，再好是这些基团具有1—5个碳原子。最好的未取代的烷基包括具有1—3个碳原子的直链和支链烷基，并且包括甲基、乙基、丙基和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

词组“取代的烷基”是指在上述未取代的烷基中，一个或多个与碳或氢键合的键被一个与非氢和非碳原子键合的键取代，这些非氢和非碳原子如，但是不限于：卤化物中的卤原子，如F、Cl、Br和I；各基团如羟基、烷氧基、芳氧基和酯基中的氧原子；各基团如硫醇基、硫化烷基和硫化芳基、砒基、磺酰基和亚砒基中的硫原子；各基团如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺中的氮原子；各基团如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基中的硅原子；以及其它各基团中的其它杂原子。取代的烷基还包括一些基团，其中，一个或多个与碳或氢原子键合的键被一个与杂原子键合的键取代，这些杂原子比如：羰基、羧基和酯基中的氧；各基团如亚胺、胍、脲和脘中的氮。较佳的取代的烷基包括，其中，一个或多个与碳或氢原子键合的键被一个或多个与氟原子键合的键取代的烷基。一个取代的烷基的例子是三氟甲基以及含有三氟甲基的其它烷基。其它烷基包括其中一个或多个与碳或氢原子键合的键被一个与氧原子键合的键取代的那些烷基，使得取代的烷基含有羟基、烷氧基、芳氧基或杂环基氧基。还有其它烷基包括具有胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、(烷基)(芳基)胺、二芳基胺、杂环基胺、(烷基)(杂环基)胺、(芳基)(杂环基)胺、或者二杂环基胺基团。

词组“未取代的芳基”是指不含杂原子的芳基。这样，该词组包括，但不限于以下例子：各基团如苯基、联苯基、萘基、环烷基。虽然该词组“未取代的芳基”包括含有稠环如萘的基团，但是它不包括具有其它基团如与一个环原子结合的烷基或卤素基团的芳基，因为在本文中芳基如甲基苯基被认为是下述的取代的芳基。一种较佳的未取代的芳基是苯基。但是，未取代的芳基可与母体化合物中的

一个或多个碳原子、氧原子、氮原子、和/或硫原子结合。

词组“取代的芳基”就未取代的芳基而言，具有和取代的烷基就未取代的烷基而言相同的意义。可是，取代的芳基还包括其中的一个芳香族碳原子与上述一个非碳或非氢原子结合的芳基，并且还包括其中的芳基的一个或多个芳香族碳原子与本文中所述的取代和/或未取代的烷基、烯基或炔基结合的芳基。这包括各种结合排列，其中，一个芳基的两个碳原子与烷基、烯基或炔基中的两个原子结合以确定稠环体系（例如，二氢萘基或四氢萘基）。这样，该词组“取代的芳基”包括，但是不限于其中的甲基、以及羟苯基。

词组“未取代的烯基”是指直链和支链以及环状基团，如与上述未取代的烷基相关的那些基团，只是在两个碳原子之间存在至少一个双键。它们的例子包括，但不限于其中的乙烯基、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CCH}_3=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CCH}_3=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CCH}_2\text{CH}_3=\text{CH}_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、以及己二烯基。

词组“取代的烯基”就未取代的烯基而言，具有和取代的烷基就未取代的烷基而言相同的意义。取代的烯基包括其中的非碳或非氢原子连结在与另一个碳双键结合的碳上的烯基，以及其中的一个非碳或非氢原子连结在不与另一个碳双键结合的一个碳上的那些烯基。

词组“未取代的炔基”是指直链和支链基团，如上述未取代的烷基所描述的，只是在两个碳原子之间存在至少一个三键。它们的例子包括，但是不限于其中的 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、以及 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ 。

词组“取代的炔基”就未取代的炔基而言，具有和取代的烷基就未取代的烷基而言相同的意义。取代的炔基包括其中的非碳或非氢原子连结在与另一个碳三键结合的碳上的炔基，以及其中的一个非碳或非氢原子连结在不与另一个碳三键结合的碳上的那些炔基。

词组“未取代的芳烷基”是指上述未取代的烷基，其中，未取代的烷基的一个氢或碳键被与上述的一个芳基键取代。例如，甲基（ $-\text{CH}_3$ ）是一个未取代的烷基。如果甲基上的氢原子被连结苯基的键取代，比如如果甲基上的碳与苯上的碳结合，则该化合物是未取代的芳烷基（例如苄基）。这样，该词组包括，但是不限于其中的基团，如苄基、二苯甲基和1-苯乙基（ $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$ ）。

词组“取代的芳烷基”就未取代的芳烷基而言，具有和取代的芳基就未取代的芳基而言相同的意义。但是，取代的芳烷基还包括这些基团：该基团的烷基部分的碳或氢键被与非碳或非氢原子结合的键取代。取代的芳烷基的例子包括，但是不限于其中的 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$ 和 $-\text{CH}_2(2\text{-甲基苯基})$ 。

词组“未取代的杂环基”是指芳香环和非芳香环化合物，包括单环、双环和多环化合物，比如，但是不限于含有3个或更多个环原子的奎宁环基，其中，一个或多个环原子是杂原子如，但是不限于N、O和S。虽然词组“未取代的杂环基”包括稠合的杂环如苯并咪唑基，但是它不包括其它基团如烷基或卤素基连结在一个环原子上的杂环基，因为化合物如2-甲基苯并咪唑基是取代的杂环基。杂环基的例子包括，但是不限于：含有1-4个氮原子的不饱和的3-8元环比如，但是不限于吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基（例如，4H-1,2,4-三唑基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基等）、四唑基（例如，1H-四唑基、2H-四唑基等）；含有1-4个氮原子的饱和的3-8元环比如，但是不限于吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基；含有1-4个氮原子的稠合的不饱和杂环基比如，但是不限于吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吲唑基、苯并三唑基；含有1-2个氧原子和1-3个氮原子的不饱和的3-8元环如，但是不限于噁唑基、异噁唑基、噁二唑基（例如，1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等）；含有1-2个氧原子和1-3个氮原子的饱和的3-8元环如，但是不限于吗啉基；含有1-2个氧原子和1-3个氮原子的不饱和稠合杂环基，例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基（例如，2H-1,4-苯并噁嗪基）；含有1-3个硫原子和1-3个氮原子的不饱和3-8元环如，但是不限于噻唑基、异噻唑基、噻二唑基（例如，1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基）；含有1-2个硫原子和1-3个氮原子的饱和3-8元环如，但是不限于噻唑烷基；含有1-2个硫原子的饱和和不饱和3-8元环比如，但是不限于噻吩基、二氢二噻烯基、二氢二噻酮基、四氢噻吩、四氢噻喃；含有1-2个硫原子和1-3个氮原子的不饱和稠合杂环比如，但是不限于苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻嗪基（例如，2H-1,4-苯并噻嗪基等）、二氢苯并噻嗪基（例如，2H-3,4-二氢苯并噻嗪基等）；含有氧原子的3-8元环如，但是不限于呋喃基；含有1-2个氧原子的不饱和稠合杂环，如苯并间二氧杂环戊烯基（例如1,3-苯并间二氧杂环戊烯基等）；含有1个氧原子和1-2个硫原子的不饱和3-8元环比如，但是不限于氧硫杂环己烯基；含有1-2个氧原子和1-2个硫原子的饱和的3-8元环，比如1,4-氧硫杂环己烷；含有1-2个硫原子的不饱和稠环，如苯并噻吩基、苯并苯并二噻烯基；以及含有1个氧原子和1-2个氧原子的不饱和稠合杂环，如苯并氧硫杂环戊烯基。杂环基还包括上述那些基团，其中，环中的一个或多个S原子以双键连结在一个或两个氧原子上（亚砷和砷）。例如，杂环基包括四氢噻吩、四氢噻吩氧化物和四氢噻吩1,1-二氧化物。较佳的杂环基含有5或6个环原

子。更好的杂环基包括吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、硫代吗啉、硫代吗啉的S原子与一个或多个O原子连结的硫代吗啉、吡咯、高哌嗪、噁唑烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、噁唑、奎宁环、噻唑、异噁唑、呋喃和四氢呋喃。

词组“取代的杂环基”是指上述未取代的杂环基，其中，一个环原子连结在如上述与取代的烷基和取代的芳基所述相同的一个非氢原子上。它们的例子包括，但是不限于其中的2-甲基苯并咪唑基、5-甲基苯并咪唑基、5-氯苯并噻唑基、1-甲基哌嗪基和2-氯吡啶基。

词组“未取代的杂环基烷基”是指上述未取代的烷基，其中，未取代的烷基的一个氢或碳键被与上述杂环基结合的键取代。例如，甲基(-CH₃)是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与杂环基结合的键取代，比如如果甲基中的碳与吡啶的碳2（一个连结在吡啶的N上的碳）或者吡啶的碳3或碳4连结，则该化合物是未取代的杂环基烷基。

词组“取代的杂环基烷基”就未取代的杂环基烷基而言，具有和取代的芳烷基与未取代的芳烷基而言相同的意义。但是，取代的杂环基烷基还包括以下基团：其中一个非氢原子与杂环基烷基的杂环基中的杂原子结合，比如，但是不限于哌啶基烷基的哌啶环中的氮原子。

词组“未取代的烷基氨基烷基”是指上述未取代的烷基，其中，一个碳或氢键被与连结在上述氢原子和未取代的烷基上的氮原子连结的键取代。例如，甲基(-CH₃)是一个未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与连结在氢原子和乙基上的氮原子连结的键取代，则所得的化合物是-CH₂-NHCH₂CH₃，它是未取代的烷基氨基烷基。

词组“取代的烷基氨基烷基”是指上述未取代的烷基氨基烷基，只是其中与一个或两个烷基中的碳或氢原子连结的一个或多个键被如与上述取代的烷基有关（只是与在所有烷基氨基烷基中的氮原子连结的键本身不能使所有的烷基氨基烷基成为被取代的）的与非碳或非氢原子取代的键取代。但是，取代的烷基氨基烷基不包括其中与该基团的氮原子连结的氢原子被非碳或非氢原子取代的那些基团。

词组“未取代的二烷基氨基烷基”是指上述未取代的烷基，其中，碳键或氢键被与连结在上述其它两个类似或不同的未取代的烷基上的氮原子连结的键取代。

词组“取代的二烷基氨基烷基”是指上述未取代的二烷基氨基烷基，其中，一个或多个在一个或多个烷基中与碳或氢原子结合的键被与上述与取代的烷基

相关的非碳或非氢原子取代。与在所有二烷基氨基烷基中的氮原子结合的键本身不能使所有的二烷基氨基烷基成为取代的。

词组“未取代的杂环基氧基烷基”是指上述未取代的烷基，其中，碳键或氢键被与连结在上述未取代杂环基上的氧原子连结的键取代。

词组“取代的杂环基氧基烷基”是指上述未取代的杂环基氧基烷基，其中，与该杂环基氧基烷基的烷基中与碳或氢原子结合的键与上述与取代的烷基相关的非碳和非氢原子连结，或者其中，杂环基氧基烷基的杂环基是上述取代的杂环基。

词组“未取代的芳基氨基烷基”是指上述未取代的烷基，其中，碳键或氢键被与连结在上述至少一个未取代的芳基上氮原子结合的键取代。

词组“取代的芳基氨基烷基”是指上述未取代的芳基氨基烷基，只是该芳基氨基烷基的烷基是上述取代的烷基，或者该芳基氨基烷基的芳基是上述取代的芳基（只是与在所有芳基氨基烷基中的氮原子结合的键本身不能使所有的芳基氨基烷基都成为被取代的）。但是，取代的芳基氨基烷基包括其中与该基团的氮原子连结的氢键被非碳和非氢原子取代的那些基团。

词组“未取代的杂环基氨基烷基”是指上述未取代的烷基，其中，碳或氢键被与连结在上述至少一个未取代的杂环基上的氮原子结合的键取代。

词组“取代的杂环基氨基烷基”是指上述未取代的杂环基氨基烷基，其中，该杂环基是上述取代的杂环基，和/或该烷基是上述取代的芳基。与所有杂环基氨基烷基中的氮原子结合的键本身不能使所有的杂环基氨基烷基都成为被取代的。但是，取代的杂环基氨基烷基包括与该基团的氮原子连结的氢原子被非碳和非氢原子取代的那些基团。

词组“未取代的烷基氨基烷氧基”是指上述未取代的烷基，其中，一个碳或氢原子被与连结在母体化合物上的氧原子结合的键取代，并且其中，未取代烷基的另一个碳或氢键与连结在上述氢原子和未取代烷基上的氮原子连结。

词组“取代的烷基氨基烷氧基”是指上述未取代的烷基氨基烷氧基，其中，和与连结在母体化合物上的氧原子结合的烷基的碳或氢原子连结的键，被一个或多个与上述与取代的烷基有关的非碳和非氢原子结合的键取代，和/或如果连结在氨基上的氢与非碳和非氢原子连结，和/或连结在胺的氮上的烷基与上述有关取代的烷基的非碳和非氢原子连结。在所有的烷基氨基烷氧基中存在胺和烷氧基官能团本身不能使所有这些基团成为取代的烷基氨基烷氧基。

词组“未取代的二烷基氨基烷氧基”是指上述未取代的烷基，其中，一个碳或氢键被与连结在母体化合物上的氧原子结合的键取代，并且其中，该未取代的

烷基的另一个碳或氢键与连结在上述其它两个类似或不同的未取代烷基上的氮原子结合。

词组“取代的二烷基氨基烷氧基”是指上述未取代的二烷基氨基烷氧基，其中，和与连结在母体化合物上的氧原子连结的烷基的碳或氢原子结合的键，被一个或多个与上述与取代的烷基有关的非碳和非氢原子结合的键取代，和/或如果一个或多个连结在胺的氮上的烷基与上述有关取代的烷基的非碳和非氢原子连结。在所有的二烷基氨基烷氧基中存在胺和烷氧基官能团本身不能使所有这些基团成为取代的二烷基氨基烷氧基。

词组“未取代的杂环基氧基”是指羟基(-OH)，其中，与氢原子连结的键被与上述其它未取代的杂环基的环原子结合的键取代。

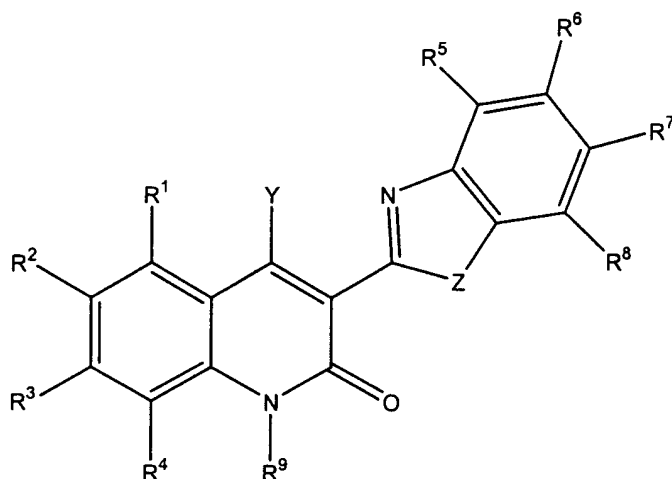
词组“取代的杂环基氧基”是指羟基(-OH)，其中，与氢原子结合的键被与上述其它取代的杂环基的环原子结合的键取代。

与羟基、胺基和巯基有关的术语“保护的”是指这些官能团形式，它们受到现有技术中已知的保护基团的保护（如描述在“有机合成中的保护性基团”，Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, New York, NY (1999 年第三版) 中的那些基团，它们可使用文章中描述的程序添加或除去) 以免发生不需要的反应。保护的羟基的例子包括，但是不限于甲硅烷基醚比如那些通过羟基与以下反应试剂反应得到的，反应试剂例如，但是不限于叔丁基二甲基氯硅烷、三甲基氯硅烷、三异丙基氯硅烷、三乙基氯硅烷；取代的甲基和乙基醚例如，但是不限于甲氧基甲基醚、甲硫基甲基醚、苄氧基甲基醚、叔丁氧基甲基醚、2-甲氧基乙氧基甲基醚、四氢吡喃基醚、1-乙氧基乙基醚、烯丙基醚、苄基醚；酯例如，但是不限于苯甲酰甲酸酯、甲酸酯、乙酸酯、三氯乙酸酯和三氟乙酸酯。保护的胺基的例子包括，但是不限于，酰胺如甲酰胺、乙酰胺、三氟乙酰胺和苯甲酰胺；酰亚胺如邻苯二甲酰亚胺和二硫代丁二酰亚胺；以及其它。保护的巯基的例子包括，但是不限于，硫醚如 S-苄基硫醚和 S-4-吡啶甲基硫醚；取代的 S-甲基衍生物如半硫、二硫和氨基硫乙缩醛；以及其它。

“药学可接受的盐”包括与无机碱、有机碱、无机酸、有机酸、或者碱性或酸性氨基酸的盐。作为无机碱的盐，本发明包括，例如碱金属，如钠或钾；碱土金属，如钙和镁或铝；以及氨。作为有机碱的盐，本发明包括，例如三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺和三乙醇胺。作为无机酸的盐，本发明包括，例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和磷酸。作为有机酸的盐，本发明包括，例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、琥珀酸、苹果酸、甲磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。作为碱性氨基酸的盐，本发明

包括，例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸。酸性氨基酸包括，例如，天冬氨酸和谷氨酸。

概括地说，本发明提供了具有结构 I 的化合物。本发明还提供了这些化合物的互变异构体、这些化合物的药学可接受的盐类、以及这些互变异构体的药学可接受的盐类。结构 I 具有以下通式：



I

具有结构 I 的较佳化合物是在四组之一中的那些化合物。

在第一组化合物中：

Y 选自 $-OR^{10}$ 基、 $-C(=O)-R^{11}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的饱和杂环基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 或 NR^{14} 基；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{15}$ 基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷

基、或 $-C(=O)R^{18}$ 基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 基、 $-NR^{20}R^{21}$ 基、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 基、 $-S(=O)R^{23}$ 基、 $-S(=O)_2R^{24}$ 基、 $-CN$ 、取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)R^{25}$ 基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^9 和 R^{14} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、或者 $-C(=O)-$ 芳基；

R^{10} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)₂、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)₂、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、或者取代或未取代的杂环基烷基；

R^{11} 选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)₂、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、 $-O-$ 烷基、 $-O-$ 芳基、杂环基氧基烷基、或者取代或未取代的芳基；

R^{12} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{13} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-OH$ 、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷

基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)$ (杂环基)、 $-C(=O)-O-$ (杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、或者 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)；

R^{15} 和 R^{19} 可以相同或不同，并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)₂、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)-NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、或者 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)；

R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳氧基、杂环基氧基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH 基、 $-N$ (芳基)OH 基、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基、或者 $-N$ (芳基)O-芳基；以及

R^{22} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基。

在本发明的其它实施方式中，上述通式 I 的化合物包括第二组具有下述取代基的化合物：

Y 选自 $-OR^{10}$ 基、 $-C(=O)-R^{11}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的饱和杂环基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 或 NR^{14} 基；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{15}$ 基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者 $-C(=O)R^{18}$ 基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 基、 $-NR^{20}R^{21}$ 基、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 基、 $-S(=O)R^{23}$ 基、 $-S(=O)_2R^{24}$ 基、 $-CN$ 、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)R^{25}$ 基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环

基氧基烷基；

R^9 选自 -OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、或者 $-C(=O)$ -芳基；

R^{10} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 NH (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)₂、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、或者取代或未取代的杂环基烷基；

R^{11} 选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)₂、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-O$ -烷基、 $-O$ -芳基、取代或未取代的烷基、或者取代或未取代的芳基；

R^{12} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{13} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)$ -(杂环基)、 $-C(=O)$ -O-(杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^{14} 选自 H、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、或者 $-C(=O)$ -芳基；

R^{15} 和 R^{19} 可以相同或不同, 并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基;

R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基;

R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)$ -杂环基、 $-C(=O)-O$ -杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基;

R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳氧基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH 基、 $-N$ (芳基)OH 基、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基、或者 $-N$ (芳基)O-芳基; 以及

R^{22} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基。

在另一个实施方式中, 本发明提供了第三组具有上述通式 I 的化合物, 它们的取代基选自以下基团:

Y 选自 -OH、-SH、烷硫基、芳硫基、-OR¹⁰ 基、-C(=O)-R¹¹ 基、-NR¹²R¹³ 基、-CN、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 或 NR¹⁴ 基；

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO₂、-OH、-OR¹⁵ 基、-NR¹⁶R¹⁷ 基、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者 -C(=O)R¹⁸ 基；

R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、-NO₂、-OH、-OR¹⁹ 基、-NR²⁰R²¹ 基、-SH、-SR²² 基、-S(=O)R²³ 基、-S(=O)₂R²⁴ 基、-CN、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)R²⁵ 基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R⁹ 和 R¹⁴ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、-NH₂、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、或者 -C(=O)-芳基；

R¹⁰ 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-

烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)₂、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)₂、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、或者-C(=O)N(芳基)(杂环基)；

R¹¹ 选自 H、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)₂、-N(芳基)₂、-N(烷基)(芳基)、取代或未取代的烷基、-NH(杂环基)、-N(杂环基)₂、-N(烷基)(杂环基)、或者取代或未取代的芳基；

R¹² 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R¹³ 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH₂、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)(杂环基)、-C(=O)-O-(杂环基)、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)₂、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R¹⁵ 和 R¹⁹ 可以相同或不同，并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)₂、-C(=O)N(芳基)₂、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R¹⁶ 和 R²⁰ 可以相同或不同，并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)$ -杂环基、 $-C(=O)$ -O-杂环基、 $-C(=O)-NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基;

R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH 基、 $-N$ (芳基)OH 基、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基、或者 $-N$ (芳基)O-芳基; 以及

R^{22} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基。

在第三组化合物中, R^5 、 R^6 、 R^7 或 R^8 中至少一个选自取代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的饱和杂环基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基; $-OR^{19}$ 基, 其中 R^{19} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的

烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；
 $-NR^{20}R^{21}$ 基，其中 R^{20} 选自取代或未取代的杂环基； $-NR^{20}R^{21}$ 基，其中 R^{21} 选自取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；或 $-C(=O)R^{25}$ 基，其中 R^{25} 选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)₂、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氧基、或者取代或未取代的杂环基。

在另一个实施方式中，本发明包含通式 I 的化合物，其中，下述取代基确定了第四组化合物：

Y 选自 $-OH$ 、 $-SH$ 、烷硫基、芳硫基、 $-OR^{10}$ 基、 $-C(=O)-R^{11}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、 $-CN$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、或者取代或未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 或 NR^{14} 基；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{15}$ 基、 $-NR^{16}R^{17}$ 基、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、或者 $-C(=O)R^{18}$ 基；

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同，并且独立地选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 基、 $-NR^{20}R^{21}$ 基、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 基、 $-S(=O)R^{23}$ 基、 $-S(=O)_2R^{24}$ 基、 $-CN$ 、取

代或未取代的脒基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯、仲或叔烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)R^{25}$ 基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R^9 和 R^{14} 可以相同或不同，并且独立地选自 H、-OH、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、或者 $-C(=O)$ -芳基；

R^{10} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)₂、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、或者 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)；

R^{11} 选自 H、-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)₂、 $-N$ (芳基)₂、 $-N$ (烷基)(芳基)、取代或未取代的烷基、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)₂、 $-N$ (烷基)(杂环基)、或者取代或未取代的芳基；

R^{12} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基；

R^{13} 选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基、取代或未取代的芳基氨基、取代或未取代的二烷基氨基、取代或未取代的二芳基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基、 $-C(=O)$ -芳基、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)₂、 $-C(=O)N$ (芳基)₂、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)$ (杂环基)、 $-C(=O)-O$ (杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂

环基)、 $-C(=O)-N(\text{杂环基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 、 $-C(=O)N(\text{芳基})(\text{杂环基})$ 、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基;

R^{15} 和 R^{19} 可以相同或不同, 并且独立地选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-\text{烷基}$ 、 $-C(=O)-\text{芳基}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(\text{烷基})$ 、 $-C(=O)NH(\text{芳基})$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{芳基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基;

R^{16} 和 R^{20} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂环基;

R^{17} 和 R^{21} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-\text{烷基}$ 、 $-C(=O)-\text{芳基}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(\text{烷基})$ 、 $-C(=O)NH(\text{芳基})$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{芳基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-C(=O)O-\text{烷基}$ 、 $-C(=O)O-\text{芳基}$ 、取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-\text{杂环基}$ 、 $-C(=O)-O-\text{杂环基}$ 、 $-C(=O)-NH(\text{杂环基})$ 、 $-C(=O)-N(\text{杂环基})_2$ 、 $-C(=O)N(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 、 $-C(=O)-N(\text{芳基})(\text{杂环基})$ 、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基、或者取代或未取代的杂环基氧基烷基;

R^{18} 、 R^{23} 、 R^{24} 和 R^{25} 可以相同或不同, 并且独立地选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 、 $-NH(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{芳基})_2$ 、 $-N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-NH(\text{杂环基})$ 、 $-N(\text{杂环基})(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{杂环基})(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{杂环基})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、取代或未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N(\text{烷基})OH$ 基、 $-N(\text{芳基})OH$ 基、 $-N(\text{烷基})O-\text{烷基}$ 、 $-N(\text{芳基})O-\text{烷基}$ 、 $-N(\text{烷基})O-\text{芳基}$ 、或者 $-N(\text{芳基})O-\text{芳基}$; 以及

R^{22} 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂

环基。

在第四组化合物中, R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中至少一个是 $-OR^{15}$ 基, 且 R^{15} 选自取代或未取代的杂环基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基、取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的杂环基氨基烷基、取代或未取代的二杂环基氨基烷基、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、或者取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。

在第一、第二或第三组化合物中, Z 最好是 $-NR^{14}$ 基、更好是其中 R^{14} 为 H。第四组的较佳化合物包括其中的 Z 是 $-NR^{10}$ 基, 更好是其中 R^{10} 为 H 的那些化合物。

在第一、第二、第三和第四组化合物中, Y 较好是 $-OR^{10}$ 基、 $-NR^{12}R^{13}$ 基、或者取代或未取代的炔基, 或者更好是 $-NR^{12}R^{13}$ 基。在第一组的更好的化合物中, Y 是 $-NR^{12}R^{13}$ 基, 且 R^{12} 是 H。在第二和第三组的更好的化合物中, Y 是 $-NR^{12}R^{13}$ 基, 且 R^{12} 和 R^{13} 中的一个或全部是 H。

第一、第二和第三组的其它较佳化合物包括以下化合物, 其中, Y 选自 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{芳基})_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NHN(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2)_mNH_2$ 、 $-NH(CH_2)_mNH(\text{烷基})$ 、 $-NH(CH_2)_mN(\text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{烷基})(CH_2)_mNH_2$ 、 $-N(\text{烷基})(CH_2)_mNH(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{烷基})(CH_2)_mN(\text{烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2)_n(\text{杂环基})$ 、 $-N(\text{烷基})((CH_2)_n(\text{杂环基}))$ 、 $-NH(CH_2)_mOH$ 、 $-NH(CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NHCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 、 $-NH(2\text{-氨基环己基})$ 、 $-NH(\text{环己基})$ 、 $-NHOCCH_3$ 、 $-NH(N\text{-吗啉基})$ 、 $-NH(2\text{-奎宁环基})$ 、特别是一 $NH(2\text{-奎宁环-3-基})$, 或者其中的 R^{12} 和 R^{13} 结合形成取代或未取代的饱和的 2 或 6 元环含 N 的环的基团, 其中, m 是 2-4 的整数, 如 2、3 或 4, n 是 0-3 的整数, 如 0、1、2 或 3。

第一、第二和第三组的更好的化合物还包括以下化合物, 其中, Y 选自 $-NH(5\text{-苯并咪唑基})$ 、 $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-NH(CH_2)_2(4\text{-咪唑基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(3\text{-咪唑基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(4\text{-吡啶基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(2\text{-吡啶基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(3\text{-吡啶基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(2\text{-四氢呋喃基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(4\text{-哌啶基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(3\text{-哌啶基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(2\text{-}(N\text{-甲基吡咯烷基}))$ 、 $-NH(CH_2)_2(2\text{-吡咯烷基})$ 、 $-NH(CH_2)_2(2\text{-}(N\text{-甲基吡咯烷基}))$ 、 $-NH(CH_2)_2(2\text{-吡咯烷基})$ 、 $-NH(3\text{-哌啶基})$ 或 $-NH(3\text{-吡咯烷基})$ 。

第一和第二组的较佳化合物包括其中的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 都是 H 的那些化合物。第一、第二、第三和第四组的其它较佳化合物包括其中的 R^1 选自 H、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基烷氧基、取代或未取代的

杂环基氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷基-、杂环基-或芳基-氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷氧基、或者取代或未取代的二芳基氨基烷氧基的那些化合物。第一、第二、第三和第四组的其它化合物包括其中的 R^1 选自 F、Cl、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基烷氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷基-、杂环基-或芳基-氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷基、取代或未取代的二芳基氨基烷基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代或未取代的二烷基氨基烷氧基、取代或未取代的二芳基氨基烷氧基、或者取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷氧基、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的烷基-, 杂环基-, 或芳基-氨基烷基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷基基团, 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团, 取代或未取代的烷基氨基烷氧基基团, 取代或未取代的芳基氨基烷氧基基团, 取代或未取代的二烷基氨基烷氧基基团, 取代或未取代的二芳基氨基烷氧基基团, 或取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷氧基基团的那些基团。具体的实施例包括: $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2$ (N-吗啉基), $-N$ -吗啉基, $-N$ -顺-二烷基吗啉基, $-N$ -(4-烷基)哌嗪基, $-OCH_2CH_2N$ (烷基)₂ 基团, $-OCH_2CH_2NH$ (烷基)基团, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH$ (芳基)基团, $-OCH_2CH_2N$ (芳基)₂ 基团, $-OCH_2CH_2N$ (烷基)(芳基)基团, 烷氧基基团, $-O$ (4-哌啶基), $-O$ [4-(1-烷基)哌啶基]基团, $-O$ [3-(1-烷基)哌啶基]基团, $-O$ [3-喹啉环基], $-OCH_2$ (2-吡啶基), $-OCH_2$ (4-吡啶基), $-O$ (3-吡咯烷基), 或 $-O$ [3-(1-烷基)吡咯烷基]基团。

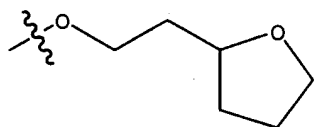
第一、第二、第三和第四组优选的化合物包括那些其中 R^2 选自 F、Cl、 $-NO^2$ 、 $-OCH_3$ 、N-吗啉基、 $-N$ -顺-二烷基吗啉基、 $-N$ -(4-烷基)哌嗪基、或 $-OCH_2$ (2-吡啶基)的化合物。其它优选的第一、第二、第三和第四组化合物包括那些其中 R^2 选自 H、F、Cl、 $-NO^2$ 、取代或未取代的杂环基烷氧基、或取代或未取代的杂环基的化合物。其它优选的第一、第二、第三和第四组化合物包括那些其中 R^2 选自 F、Cl、 $-NO^2$ 、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环基烷氧基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的烷基-、杂环基-和芳基-氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基-和二芳基-氨基烷基基团、取代或未取代的烷基芳基氨基烷基基团、取代或未取代的烷基-和芳基-氨基烷氧基基团、取代或未取代的二烷基-和二芳基-氨基烷氧基基团、或取代或未取代的烷基芳基氨基烷氧基基团的化合物。

第一、第二、第三和第四组优选的化合物包括那些其中 R^6 是有一至四个碳原

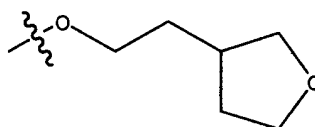
子的烷基的化合物。在其它优选的第一、第二、第三和第四组化合物中， R^7 是有一至四个碳原子的烷基。在其它优选的四组化合物中， R^6 或 R^7 是 $-OR^{19}$ 基团， R^{19} 是烷基、芳基、杂环基或杂环烷基基团。

在其它优选的第一、第二、第三和第四组化合物中， R^6 或 R^7 是 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 基团， q 是 0、1、2、3 或 4，更优选的是， $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 基团中的杂环基选自取代或未取代的吗啉、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吡咯烷、取代或未取代的吡咯、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的吡唑、取代或未取代的 1,2,3-三唑、取代或未取代的 1,2,4-三唑、取代或未取代的四唑、取代或未取代的硫代吗啉、取代或未取代的高哌嗪、取代或未取代的噁唑烷-2-酮、取代或未取代的吡咯烷-2-酮、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的异噁唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的异噻唑、取代或未取代的呋喃、取代或未取代的噻吩、取代或未取代的四氢呋喃、取代或未取代的四氢噻吩、取代或未取代的苯并咪唑、取代或未取代的苯并噁唑、或取代或未取代的苯并噻唑。

在含有杂环基的基团中，杂环基可以各种方式连接。例如，在 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 基团中，杂环基可以通过环的各成员连接到 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 的 $-OCH_2(CH_2)_q$ 基团的亚甲基碳上。通过非限制性实施例，其中 q 是 1，杂环基基团是四氢呋喃，这一基团可以结构式 $-OCH_2CH_2$ (四氢呋喃基) 代表，它与以下两个结构相对应：

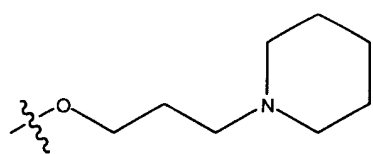


III

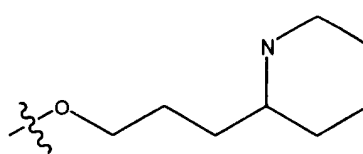


IV

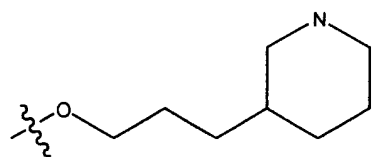
其中结构 III 代表的基团指 $-OCH_2CH_2$ (2-四氢呋喃基) 基团，结构 IV 代表的基团指 $-OCH_2CH_2$ (3-四氢呋喃基) 基团。当杂环基基团是含有 N 的杂环基，如 (但不限于) 哌啶、哌嗪、吗啉或吡咯烷时，杂环基可以通过环上的碳原子或通过含有 N 的杂环基上的氮原子连接到亚甲基碳上。这两者都是优选的。当杂环基基团是哌啶且 q 是 2 时，则对 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基) 基团而言，以下结构是可能且优选的：



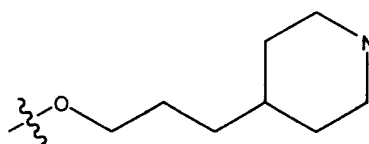
V



VI

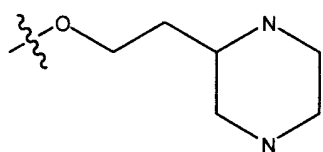


VII

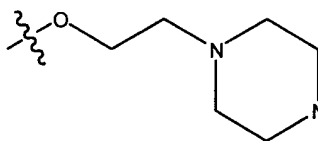


VIII

结构 V 是 $-O(CH_2)_3(N\text{-哌啶基})$ 或 $-O(CH_2)_3(1\text{-哌啶基})$ 的例子。结构 VI 是 $-O(CH_2)_3(2\text{-哌啶基})$ 基团的例子。结构 VII 是 $-O(CH_2)_3(3\text{-哌啶基})$ 基团的例子。结构 VIII 是 $-O(CH_2)_3(4\text{-哌啶基})$ 基团的例子。当杂环基基团是哌啶且 q 是 1 时，则对 $-OCH_2(CH_2)_q(\text{杂环基})$ 基团而言，以下结构是可能且优选的：

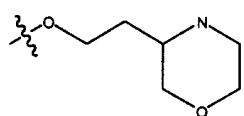


IX

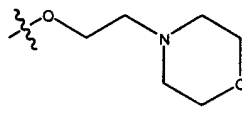


X

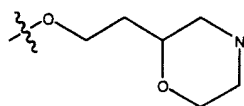
结构 IX 是 $-O(CH_2)_2(2\text{-哌嗪基})$ 的例子，结构 X 是 $-O(CH_2)_2(1\text{-哌嗪基})$ 或 $-O(CH_2)_2(N\text{-哌嗪基})$ 基团的例子。当杂环基基团是吗啉且 q 是 1 时，则对 $-OCH_2(CH_2)_q(\text{杂环基})$ 基团而言，以下结构是可能且优选的：



XI



XII



XIII

结构 XI 是 $-O(CH_2)_2(3\text{-吗啉基})$ 的例子，结构 XII 是 $-O(CH_2)_2(4\text{-吗啉基})$ 或 $-O(CH_2)_2(N\text{-吗啉基})$ 基团的例子，结构 XIII 是 $-O(CH_2)_2(2\text{-吗啉基})$ 的例子。可以观察到，当基团是吡咯烷且 q 是 1 时，存在的结构包括 $-O(CH_2)_2(1\text{-吡咯烷基})$ 或 $-O(CH_2)_2(N\text{-吡咯烷基})$ 、 $-O(CH_2)_2(2\text{-吡咯烷基})$ 和 $-O(CH_2)_2(3\text{-吡咯烷基})$ 。

在其它优选的第一、第二、第三和第四组化合物中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中至少一个是取代或未取代的杂环基、更加具体的是取代或未取代的含有至少一个 O 或 N 原子的杂环基，还要具体的是选自吗啉、哌嗪、哌啶、1, 2, 3-三唑、1, 2, 4-三唑、四唑、吡咯烷、吡唑、吡咯、硫代吗啉、硫代吗啉的 S 原子与一个或多个 O 原子连接的硫代吗啉、高哌嗪、苯并咪唑、噁唑烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、咪唑、异噁唑、噁唑、异噁唑、噻唑、噻吩、呋喃、吡喃、四氢噻吩、四氢呋喃、四氢吡喃或吡啶的杂环基。

在其它优选的第一、第二、第三和第四组化合物中， R^{19} 或 R^{21} 中至少一个是选自取代或未取代的氨基烷基基团、取代或未取代的烷基氨基烷基基团、取代或未取代的芳基氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、(烷基)(芳基)氨基烷基基团、或取代或未取代的杂环基烷基基团，包括 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 基团、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{烷基})$ 基团、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{芳基})$ 基团、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{芳基})_2$ 基团、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 基团或 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{杂环基})$ 基团，其中 p 是从 0-4 的整数且 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{杂环基})$ 基团的杂环基基团是含 N 的杂环、选自取代或未取代的吗啉、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吡咯、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的吡唑、取代或未取代的 1, 2, 3-三唑、取代或未取代的 1, 2, 4-三唑、取代或未取代的四唑、取代或未取代的硫代吗啉、取代或未取代的高哌嗪、取代或未取代的噁唑烷-2-酮、取代或未取代的吡咯烷-2-酮、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的异噁唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的异噻唑、取代或未取代的苯并咪唑、取代或未取代的苯并噁唑或取代或未取代的苯并噻唑的杂环基。

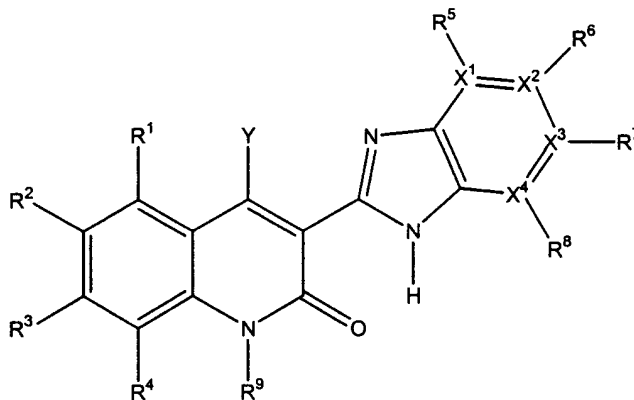
在其它优选的第一、第二、第三和第四组化合物中，其中 R^{25} 选自取代或未取代的芳基基团、取代或未取代的烷基基团、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 基团、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 基团、 $-\text{NH}(\text{芳基})$ 基团、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 基团、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 基团、 $-\text{NH}(\text{杂环基})$ 基团、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{烷基})$ 基团、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{芳基})$ 基团、 $-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 基团或含有 N 的杂环基。此类化合物中，含有 N 的杂环基通过含有 N 的杂环基上的氮原子或碳原子连接到 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{25}$ 的羰基碳上。在提供的更加优选的此类化合物中， R^{25} 基团的含有 N 的杂环基选自取代或未取代的吗啉、取代或未取代的吡咯烷、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吡咯、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的吡唑、取代或未取代的 1, 2, 3-三唑、取代或未取代的 1, 2, 4-三

唑、取代或未取代的四唑、取代或未取代的硫代吗啉、取代或未取代的高哌嗪、取代或未取代的噁唑烷-2-酮、取代或未取代的吡咯烷-2-酮、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的异噁唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的异噻唑、取代或未取代的苯并咪唑、取代或未取代的苯并噁唑或取代或未取代的苯并噻唑。

优选的第一、第二、第三和第四组化合物中， R^9 是 H。

优选的第四组化合物中，其中 R^1 是 $-OR^{15}$ 基团，且 R^{15} 选自取代或未取代的杂环烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的烷基氨基烷基基团、取代或未取代的氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、取代或未取代的芳基氨基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的杂环基氨基烷基基团、取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团。

其它特别优选的 VEGF-RTK 抑制剂是有结构 II 的化合物、此化合物的互变异构体、此化合物的药学上可接受的盐、以及所述互变异构体的药学上可接受的盐。结构 II 有以下结构式：



II

在有结构 II 的化合物中，Y 选自 H、 $-OH$ 、 $-OR^{10}$ 基团、 $-SH$ 、 $-SR^{11}$ 基团、 $-NR^{12}R^{13}$ 基团、 $-CN$ 、 $-C(=O)-R^{14}$ 基团、取代或未取代的烷基基团、取代或未取代的烯基基团、取代或未取代的炔基基团、取代或未取代的芳烷基基团、取代或未取代的杂环烷基基团、取代或未取代的烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的芳基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的杂环基氨基烷基基团、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的芳基基团、取代或未取

代的羟烷基基团、取代或未取代的烷氧基烷基基团、取代或未取代的芳氧基烷基基团或取代或未取代的杂环氧基烷基基团。

在优选的结构 II 的化合物中, Y 选自 H、-OH、-OR⁹ 基团或-NR¹¹R¹² 基团。更加优选的, Y 是-NR¹¹R¹² 基团。还要更加优选的, Y 是-NR¹¹R¹² 基团且 R¹¹ 和 R¹² 是氢。在其它优选的有 II 结构的化合物中, Y 选自-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-N(CH₂CH₃)₂、-NH(芳基)基团、-N(芳基)₂基团、-NHNH₂、-NHN(CH₃)₂、-N(CH₃)NH(CH₃)、-NH(CH₂)_mNH₂基团、-NH(CH₂)_mNH(烷基)基团、-NH(CH₂)_mN(烷基)₂基团、-N(烷基)(CH₂)_mNH₂基团、-N(烷基)(CH₂)_mNH(烷基)基团、-N(烷基)(CH₂)_mN(烷基)₂基团、-NH(CH₂)N(杂环基)基团、-N(烷基)[(CH₂)N(杂环基)]基团、-NH(CH₂)_mOH 基团、-NH(CH₂)_mOCH₃基团、-NHCH₂CH(NH₂)CH(CH₃)₂、-NH(2-氨基环己基)、-NH(环己基)、-NHOCH₃、-NH(N-吗啉基)、-NH(奎宁环基), 尤其是-NH(奎宁环-3-基), 以及其中的 R¹¹ 和 R¹² 合在一起形成取代或未取代的饱和的 5 或 6 元含有 N 的环, 其中 m 是 2、3 或 4, n 是 0、1、2 或 3。在更加优选的这一类型的化合物中, Y 选自-NH(5-苯并咪唑基)、-NH(CH₂)₂N(CH₃)₂、-NH(CH₂)₂OH、-NH(CH₂)₂(4-咪唑基)、-NH(CH₂)₂(3-咪唑基)、-NH(CH₂)₂(4-吡啶基)、-NH(CH₂)₂(2-吡啶基)、-NH(CH₂)₂(3-吡啶基)、-NH(CH₂)₂(2-四氢呋喃基)、-NH(CH₂)₂(4-哌啶基)、-NH(CH₂)₂(3-哌啶基)、-NH(CH₂)₂[2-(N-甲基-吡咯烷基)]、-NH(CH₂)₂(2-吡咯烷基)、-NH(CH₂)₂[2-(N-甲基吡咯烷基)]、-NH(CH₂)₂(2-吡咯烷基)、-NH(3-哌啶基)或-NH(3-吡咯烷基)。

在结构 II 的化合物中, X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 选自 C 或 N, 且 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中至少有一个是 N。一些优选的结构 II 的化合物中, X₁ 是 N、R⁵ 缺失或是 H、且 X₂、X₃ 和 X₄ 都是 C。在其它优选的结构 II 的化合物中, X₂ 是 N、R⁶ 缺失或是 H、且 X₁、X₃ 和 X₄ 都是 C。在其它优选的结构 II 的化合物中, X₃ 是 N、R⁷ 缺失或是 H、且 X₁、X₂ 和 X₄ 都是 C。在其它优选的结构 II 的化合物中, X₄ 是 N、R⁸ 缺失或是 H、且 X₁、X₂ 和 X₃ 都是 C。

在结构 II 的化合物中, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 可以是相同或不同的, 且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-NO₂、-CN、-OH、-OR¹⁵ 基团、-NR¹⁶R¹⁷ 基团、-C(=O)R¹⁸ 基团、-SH、-SR¹⁹ 基团、-S(=O)R²⁰ 基团、-S(=O)₂R²¹ 基团、取代或未取代的脞基、取代或未取代的胍基、取代或未取代的伯烷基、仲烷基或叔烷基基团、取代或未取代的芳基基团、取代或未取代的烯基基团、取代或未取代的炔基基团、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的芳基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基

基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的杂环基烷基基团、取代或未取代的氨基烷基基团、取代或未取代的杂环基氨基烷基基团、取代或未取代的羟烷基基团、取代或未取代的烷氧基烷基基团、取代或未取代的芳氧基烷基基团、或取代或未取代的杂环氧基烷基基团。在结构 II 的化合物中, 如果 X1 是 N 则 R⁵ 缺失或是 H, 如果 X2 是 N 则 R⁶ 缺失或是 H, 如果 X3 是 N 则 R⁷ 缺失或是 H, 如果 X4 是 N 则 R⁸ 缺失或是 H。

一些优选的结构 II 的化合物中, 其中至少 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 中的一个取代或未取代的杂环基基团, 且在更加优选的实施例中, 是选自吗啉、哌嗪、哌啶、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、吡咯烷、吡唑、吡咯、硫代吗啉、高哌嗪、苯并咪唑、噁唑烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、咪唑、异噁唑、噁唑、异噻唑、噻唑、噻吩、呋喃、吡喃、四氢噻吩、四氢呋喃、四氢吡喃或吡啶的取代或未取代的杂环基

在有结构 II 的其它优选的化合物中, 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 都是 H。在一些优选的实施例中, R¹ 选自 H、取代或未取代的烷氧基基团、取代或未取代的杂环基烷氧基基团、取代或未取代的杂环氧基基团、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的烷基-、杂环基-、或芳基-氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的烷基-或芳基-氨基烷氧基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷氧基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷氧基基团。在其它优选的实施例中, R¹ 选自 F、Cl、取代或未取代的烷氧基基团、取代或未取代的杂环基烷氧基基团、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的烷基-、杂环基-、或芳基-氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的烷基氨基烷氧基基团、取代或未取代的芳基氨基烷氧基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷氧基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷氧基基团或取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷氧基基团。具体的例子包括: -OCH₃、-OCH₂CH₂(N-吗啉基)、-N-吗啉基、-N-顺-二甲基吗啉基、-N-(4-烷基)哌嗪基、-OCH₂CH₂N(烷基)₂基团、-OCH₂CH₂NH(烷基)基团、-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂NH(芳基)基团、-OCH₂CH₂N(芳基)₂基团、烷氧基基团、-OCH₂CH₂N(烷基)(芳基)基团、-O(4-哌啶基)、-O[4-(1-烷基)哌啶基]基团、-O[3-(1-烷基)哌啶基]基团、-O[3-奎宁环基]、-OCH₂(2-吡啶基)、-OCH₂(4-吡啶基)、-O(3-吡咯烷基)、-O[3-(1-烷基)

吡咯烷基]或其它的这里没有列出的-O(杂环基)基团。

在其它的有结构 II 的化合物中, R^2 选自 F、Cl、 $-NO_2$ 、 $-OCH_3$ 、-N-吗啉基、-N-顺-二烷基吗啉基、-N-(4-烷基)哌嗪基或 $-OCH_2$ (2-吡啶基)。在其它有结构 II 的化合物中, R^2 选自 H、F、Cl、 $-NO_2$ 、取代或未取代的杂环基烷氧基基团、取代或未取代的杂环基基团。在其它有结构 II 的化合物中, R^2 选自 F、Cl、 $-NO_2$ 、取代或未取代的烷氧基基团、取代或未取代的杂环基烷氧基基团、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的烷基-、杂环基-和芳基-氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基-和二芳基-氨基烷基基团、取代或未取代的烷基芳基氨基烷基基团、取代或未取代的烷基-和芳基-烷基烷氧基基团、取代或未取代的二烷基-和二芳基-氨基烷氧基基团、或取代或未取代的烷基芳基氨基烷氧基基团。

在一些有结构 II 的优选的化合物中, 至少 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的两个是 C, 且相应的取代基 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是氢, 且至少 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个为 N。在其它优选的有结构 II 的化合物中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中的三个是氢, 且 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个为 N。再在其它优选的结构 II 的化合物中, R^6 、 R^7 或 R^6 和 R^7 这两者都是烷基, 比如那些有 1-4 个碳原子的烷基。再在其它优选的结构 II 的化合物中, R^6 、 R^7 是 $-OR^{14}$ 基团, 且 R^{14} 是烷基、芳基、杂环基或杂环基烷基基团。其它还要优选的结构 II 的化合物中, R^6 、 R^7 是 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基)基团, 且 q 是 0、1、2、3 或 4。在更加优选的结构 II 的化合物中, R^6 、 R^7 是 $-OCH_2(CH_2)_q$ -(杂环基)基团, 且 $-OCH_2(CH_2)_n$ -(杂环基)基团的杂环基基团是选自取代或未取代的哌啶、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吡咯烷、取代或未取代的吡咯、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的吡唑、取代或未取代的 1,2,3-三唑、取代或未取代的 1,2,4-三唑、取代或未取代的四唑、取代或未取代的硫代哌啶、取代或未取代的硫代哌啶的 S 原子与一个或多个 O 原子连接的硫代哌啶、取代或未取代的高哌嗪、取代或未取代的噁唑烷-2-酮、取代或未取代的吡咯烷-2-酮、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的异噁唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的异噻唑、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的噻吩、取代或未取代的四氢咪唑、取代或未取代的四氢噻吩、取代或未取代的苯并咪唑、取代或未取代的苯并噁唑、或取代或未取代的苯并噻唑的杂环基。

在结构 II 的化合物中, R^9 选自 H、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基基团、取代或未取代的芳氧基基团、 $-NH_2$ 、取代或未取代的烷基氨基基团、取代或未取代的芳

基氨基基因、取代或未取代的二烷基氨基基因、取代或未取代的二芳基氨基基因、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基因、取代或未取代的烷基基因、取代或未取代的芳基基因、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基基因、或 $-C(=O)$ -芳基基因。一组特别优选的结构 II 的化合物中, 其中 R^9 是氢。

在结构 II 的化合物中, R^{10} 选自取代或未取代的烷基基因、取代或未取代的芳基基因、取代或未取代的杂环基基因、取代或未取代的杂环基烷基基因、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基基因、或 $-C(=O)$ -芳基基因、 $-C(=O)O$ -烷基基因、 $-C(=O)O$ -芳基基因、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)基因、 $-C(=O)NH$ (芳基)基因、 $-C(=O)N$ (烷基)₂基因、 $-C(=O)N$ (芳基)₂基因、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基因、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)基因、 $-NH$ (芳基)基因、 $-N$ (烷基)₂基因、 $-N$ (烷基)(芳基)基因、 $-N$ (芳基)₂基因、 $-C(=O)NH$ (杂环基)基因、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂基因、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)基因、或 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基因;

在结构 II 的化合物中, R^{11} 和 R^{19} 可以是相同或不同的, 且独立选自取代或未取代的烷基基因、或取代或未取代的芳基基因, 而 R^{12} 选自 H、取代或未取代的烷基基因、取代或未取代的芳基基因、或取代或未取代的杂环基基因。

在结构 II 的化合物中, R^{13} 选自 H、取代或未取代的烷基基因、取代或未取代的芳基基因、取代或未取代的杂环基基因、 $-OH$ 、烷氧基基因、芳氧基基因、 $-NH_2$ 、取代或未取代的杂环基烷基基因、取代或未取代的氨基烷基基因、取代或未取代的烷基氨基烷基基因、取代或未取代的二烷基氨基烷基基因、取代或未取代的芳基氨基烷基基因、取代或未取代的二芳基氨基烷基基因、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基因、取代或未取代的烷基氨基基因、取代或未取代的芳基氨基基因、取代或未取代的二烷基氨基基因、取代或未取代的二芳基氨基基因、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基基因、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ -烷基基因、或 $-C(=O)$ -芳基基因、 $-C(=O)O$ -烷基基因、 $-C(=O)O$ -芳基基因、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)基因、 $-C(=O)NH$ (芳基)基因、 $-C(=O)N$ (烷基)₂基因、 $-C(=O)N$ (芳基)₂基因、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)基因、 $-C(=O)$ -杂环基基因、 $-C(=O)O$ -杂环基基因、 $-C(=O)NH$ (杂环基)基因、 $-C(=O)N$ (杂环基)₂基因、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)基因、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基因、取代或未取代的杂环基氨基烷基基因、取代或未取代的羟烷基基因、取代或未取代的烷氧基烷基基因、取代或未取代的芳氧基烷基基因、或取代或未取代的杂环氧基基因。 R^{12} 和 R^{13} 可以合并形成 5-7 元饱和或不饱和的、取代或未取代的含有 N 的环。

在结构 II 的化合物中, R^{14} 选自 H、-OH、烷氧基基团、芳氧基基团、-NH₂、-NH(烷基)基团、-NH(芳基)基团、-N(烷基)₂基团、-N(芳基)₂基团、-N(烷基)(芳基)基团、取代或未取代的烷基基团、取代或未取代的芳基基团、-NH(杂环基)基团、-N(杂环基)₂基团、-N(烷基)(杂环基)基团、或-N(芳基)(杂环基)基团。

在结构 II 的化合物中, R^{15} 选自取代或未取代的烷基基团、取代或未取代的芳基基团、取代或未取代的杂环基基团、取代或未取代的杂环基烷基基团、-C(=O)H、-C(=O)-烷基基团、或-C(=O)-芳基基团、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)基团、-C(=O)NH(芳基)基团、-C(=O)N(烷基)₂基团、-C(=O)N(芳基)₂基团、-C(=O)N(烷基)(芳基)基团、取代或未取代的氨基烷基基团、取代或未取代的烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的芳基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的杂环基氨基烷基基团、取代或未取代的二杂环基氨基烷基基团、取代或未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基基团、取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的烷氧基烷基基团、取代或未取代的芳氧基烷基基团、取代或未取代的羟烷基基团、或取代或未取代的杂环氧基烷基基团。

在结构 II 的化合物中, R^{16} 选自 H、取代或未取代的烷基基团、取代或未取代的芳基基团、取代或未取代的杂环基基团, 而 R^{17} 选自 H、取代或未取代的烷基基团、取代或未取代的芳基基团、取代或未取代的杂环基基团、-C(=O)H、-C(=O)-烷基基团、或-C(=O)-芳基基团、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)基团、-C(=O)NH(芳基)基团、-C(=O)N(烷基)₂基团、-C(=O)N(芳基)₂基团、-C(=O)N(烷基)(芳基)基团、-C(=O)O-烷基基团、-C(=O)O-芳基基团、取代或未取代的氨基烷基基团、取代或未取代的烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的芳基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、取代或未取代的杂环基氨基烷基基团、-C(=O)-杂环基基团、-C(=O)-O-杂环基基团、-C(=O)NH(杂环基)基团、-C(=O)N(杂环基)₂基团、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)基团、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)基团、取代或未取代的杂环基氨基烷基基团、取代或未取代的羟烷基基团、取代或未取代的烷氧基烷基基团、取代或未取代的芳氧基烷基基团、或取代或未取代的杂环氧基烷基基团、-OH、取代或未取代的烷氧基基团、取代或未取代的芳氧基基团、或-NH₂基团。 R^{16} 和 R^{17} 可以合并在一起形成 5-7 元饱和/或不饱和、取代或未取代的含有

N 的环。

最后, 在结构 II 的化合物中, R^{18} 、 R^{20} 和 R^{21} 可以是相同或不同的, 并独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)基团、 $-NH$ (芳基)基团、 $-N$ (烷基)₂基团、 $-N$ (芳基)₂基团、 $-N$ (烷基)(芳基)基团、取代或未取代的烷基基团、取代或未取代的芳基基团、 $-OH$ 、取代或未取代的烷氧基基团、取代或未取代的芳氧基基团、取代或未取代的杂环基基团、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH 基团、 $-N$ (芳基)OH 基团、 $-N$ (烷基)O-烷基基团、 $-N$ (芳基)O-烷基基团、 $-N$ (烷基)O-芳基基团、 $-N$ (芳基)O-芳基基团。

有 II 结构的化合物可以包括以下化合物, 其中 R^{18} 选自取代或未取代的烷基基团、取代或未取代的芳基基团、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)基团、 $-N$ (烷基)₂基团、 $-NH$ (芳基)基团、 $-N$ (芳基)₂基团、 $-N$ (烷基)(芳基)基团、 $-NH$ (杂环基)基团、 $-N$ (杂环基)(烷基)基团、 $-N$ (杂环基)(芳基)基团、 $-N$ (杂环基)₂基团、或含有 N 的杂环基, 且含有 N 的杂环基通过含有 N 的杂环基上的氮原子或碳原子连接到 $-C(=O)-R^{18}$ 基团的羰基碳上。在更加优选的化合物中, R^{18} 是含有 N 的杂环基, R^{18} 基团的含有 N 的杂环基选自取代或未取代的吗啉、取代或未取代的吡咯烷、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吡咯、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的吡唑、取代或未取代的 1, 2, 3-三唑、取代或未取代的 1, 2, 4-三唑、取代或未取代的四唑、取代或未取代的硫代吗啉、取代或未取代的高哌嗪、取代或未取代的噁唑烷-2-酮、取代或未取代的吡咯烷-2-酮、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的异噁唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的异噻唑、取代或未取代的苯并咪唑、取代或未取代的苯并噁唑、取代或未取代的苯并噻唑。

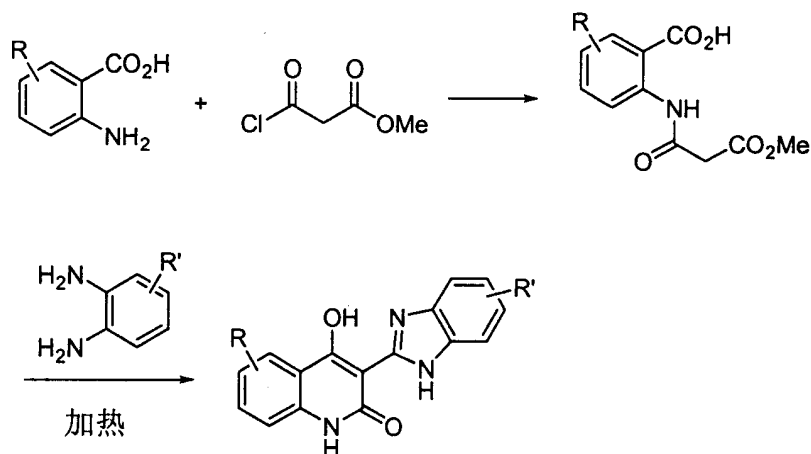
其它优选的有 II 结构的化合物中, R^{15} 或 R^{17} 选自取代或未取代的氨基烷基基团、取代或未取代的烷基氨基烷基基团、取代或未取代的芳基氨基烷基基团、取代或未取代的二烷基氨基烷基基团、取代或未取代的二芳基氨基烷基基团、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基基团、或取代或未取代的杂环基氨基烷基基团, 包括: $-CH_2(CH_2)_pNH_2$ 基团、 $-CH_2(CH_2)_pNH$ (烷基)基团、 $-CH_2(CH_2)_pNH$ (芳基)基团、 $-CH_2(CH_2)_pN$ (烷基)₂基团、 $-CH_2(CH_2)_pN$ (芳基)₂基团、 $-CH_2(CH_2)_pN$ (烷基)(芳基)基团、或 $-CH_2(CH_2)_p$ (杂环基)基团, 其中 p 是从 0-4 的整数且 $-CH_2(CH_2)_p$ (杂环基)基团的杂环基基团是选自取代或未取代的吗啉、取代或未取代的吡咯烷、取代或未取代的哌嗪、取代或未取代的哌啶、取代或未取代的吡咯、取代或未取代的咪唑、取代或未取代的吡唑、取代或未取代的 1, 2, 3-三唑、取代或未取代的 1, 2, 4-

三唑、取代或未取代的四唑、取代或未取代的硫代吗啉、取代或未取代的高哌嗪、取代或未取代的噁唑烷-2-酮、取代或未取代的吡咯烷-2-酮、取代或未取代的吡啶、取代或未取代的噁唑、取代或未取代的异噁唑、取代或未取代的噻唑、取代或未取代的异噻唑、取代或未取代的苯并咪唑、取代或未取代的苯并噁唑或取代或未取代的苯并噻唑的含有 N 的杂环基。

用如以下实施例所示的简单的起始分子容易合成结构 I 的化合物。通常可以用被脞或羧酸基团以及任选的其它基团取代的苯制备结构 I 的化合物。

可以用如流程 1-4 所示以及实施例中例举的简单的起始分子合成结构 I 的化合物。如流程 1 所示，通常可以用被胺或羧酸基团取代的芳族化合物制备结构 I 的化合物。

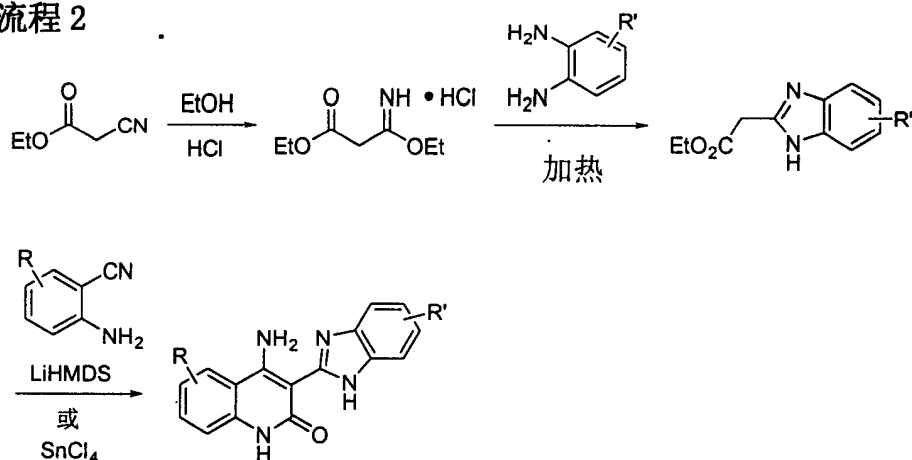
流程 1



如流程 1 所示，取代的芳香族化合物如取代或未取代的 2-氨基苯甲酸可以和酰基卤如 2-(氯羰基)乙酸甲酯反应以制造将和取代或未取代的 1,2-二氨基苯反应的酰胺。得到的产物是结构 I 的 4-羟基取代的化合物。精通此领域的技术人员将认识到，流程 1 列出的方法可以被修饰以制造出各种化合物。

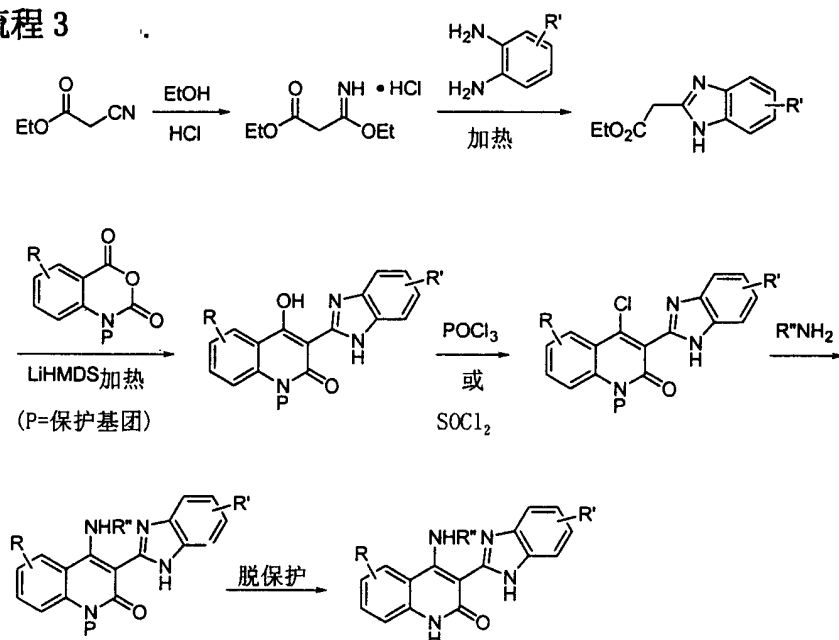
制备结构 I 的 4-氨基取代的化合物的方法列在流程 2 中。如流程 2 所示，用胺和脞基团取代的芳香族化合物可用来合成结构 I 的 4-氨基取代的化合物。2-氰基乙酸乙酯等化合物可以和乙醇反应以制造 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐。然后和取代或未取代的 1,2-苯二胺反应可以制得取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯。取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯和有胺和脞基团的芳香族化合物，如取代或未取代的 2-氨基苄脞与碱(如二(三甲基甲硅烷基)氯化锂)或路易斯酸(如四氯化锡)反应，可以制得结构 I 的取代或未取代的 4-氨基取代的化合物。

流程 2

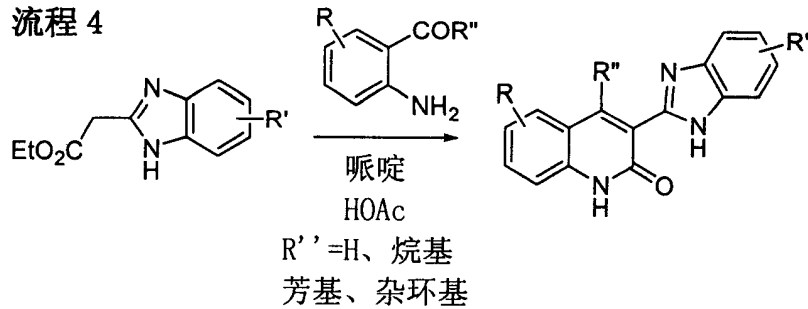


流程 3 显示了可用来合成结构 I 的 4-二烷基氨基和 4-烷基氨基化合物的通用的合成途径。纵观流程 3 可见，通过和氯氧基磷或亚硫酸氯反应可以使结构 I 的 4-羟基取代的化合物转变为 4-氯衍生物。然后使 4-氯衍生物和烷基胺或二烷基胺反应可以制得相应的 4-烷基氨基或 4-二烷基氨基衍生物。去保护后可以得到最终的结构 I 的 4-烷基氨基或 4-二烷基氨基化合物。这一方法中可以和 4-氯衍生物反应的其它基团包括(但不限于)ROH、RSH 和 CuCN。

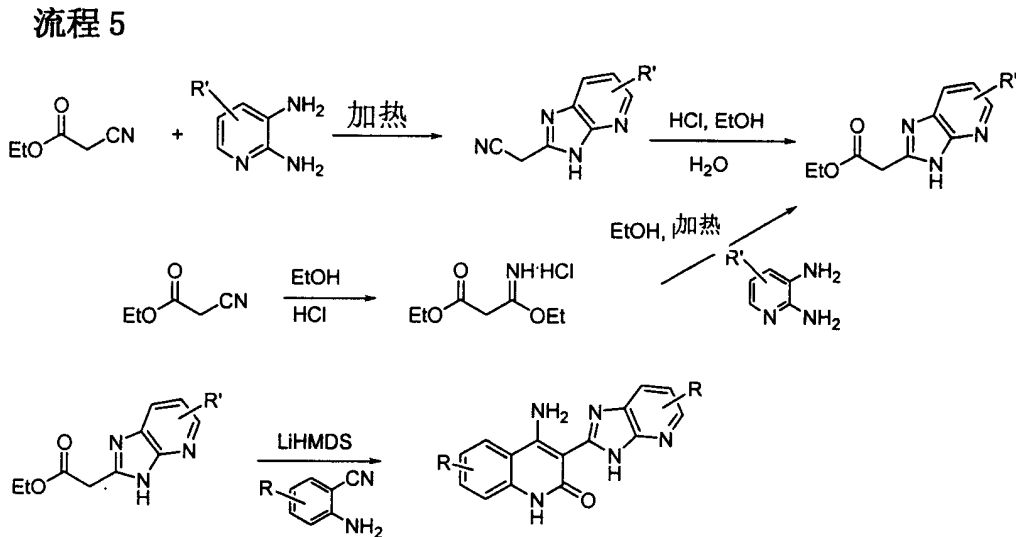
流程 3



如流程 4 所示，在 4 位上有 H、烷基、芳基或杂环基基团的结构 I 的化合物的合成可以通过使用如流程 2 和 3 制得的取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸酯实现。



杂芳二胺可用作结构 II 的化合物的前体。结构 II 的化合物(其中 $\text{Y}=\text{NH}_2$)的合成显示在流程 5 中。



用取代或未取代的含有邻氨基(如取代或未取代的 1,2-二氨基吡啶)可以稠合氰基乙酸乙酯等化合物以得到取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙腈,它随后可以在酸性介质中被水解以制得取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯。作为替换途径,取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯可由 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸酯的盐酸盐和取代或未取代的 1,2-二氨基吡啶等化合物制得。取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯和带有胺和腈基团的芳香族化合物(如取代或未取代的 2-氨基苄腈)与碱(如二(三甲基硅烷基)氯化锂)反应,可制得取代或未取代的结构 II 的化合物。

本发明还提供了可以通过将一种或多种本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其互变异构体与药学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂、稀释剂等混合制造的组合物,以治疗或减轻各种与 VEGF-RTK 的活性有关的各种病症,更具体的说

是与癌症有关的血管生成。有治疗效果的剂量是指足以减轻疾病症状的本发明的一种或多种化合物的量。可以用此领域已知的方法，如常规的造粒、混合、溶解、装入胶囊、冻干、乳化或研磨等方法制造本发明的药物组合物。组合物可以是，例如，颗粒、粉末、片剂、胶囊剂、糖浆、栓剂、注射剂、乳液、酞剂、悬浮剂或溶液的形式。本组合物可被制成供各种途径施用的形式，如口服、跨膜施用、直肠施用或皮下施用以及鞘内、静脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、眼内或心室内注射。本发明的化合物也可以局部施用而不是全身施用，比如以缓释制剂的形式注射。以举例的方式给出了以下剂型，不能理解为它们限制了本发明。

为口服、含服施用和舌下施用，粉剂、悬浮剂、颗粒剂、片剂、丸剂、胶囊剂、胶盖(gelcap)和胶囊药片是可接受的固体剂型。可以通过(例如)将一种或多种本发明的化合物或其药学上可接受的盐或其互变异构体与至少一种像淀粉之类的添加剂或赋形剂或其它的添加剂混合以制造它们。合适的添加剂或赋形剂是蔗糖、乳糖、纤维素糖、甘露醇、麦芽糖醇、葡聚糖、山梨糖醇、淀粉、琼脂、藻酸盐、几丁质、几丁聚糖、果胶、黄蓍胶、阿拉伯胶、明胶、胶原、干酪素、白蛋白、合成或半合成的聚合物或甘油酯、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷。任选的，口服剂型可以含有其它的成分以辅助施用，比如惰性稀释剂、或润滑剂(如硬脂酸镁)、或防腐剂(如羟苯甲酸或山梨酸)、或抗氧化剂(如抗坏血酸、生育酚或半胱氨酸)、崩解剂、粘合剂、增稠剂、缓冲剂、甜味剂、调味剂或香料。此外，还可以加入染料或色素以供辨别。可以用此领域已知的合适的包衣物质进一步处理片剂或丸剂。

供口服的液体剂型可以是药学上可接受的乳剂、糖浆、酞剂、悬浮剂、浆液和溶液，它可以含有惰性稀释剂，如水。用无菌液体，如(但不限于)油、水、乙醇以及它们的结合物可以将药物制剂制成液态悬浮液或溶液。可以加入药学上可接受的表面活性剂、悬浮剂、乳化剂以供口服或肠道外施用。

如上所述，悬浮液可以包括油。这种油包括(但不限于)花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油和橄榄油。悬浮制剂还可以含有脂肪酸的酯如油酸乙酯、豆蔻酸异丙酯、脂肪酸甘油酯和乙酰化的脂肪酸甘油酯。悬浮制剂包括醇，如(但不限于)乙醇、异丙醇、十六烷醇、甘油和丙二醇。在悬浮制剂中还可以使用醚类，如(但不限于)聚(乙二醇)、石油烃，如矿物油和矿脂；以及水。

为鼻内施用，药物制剂可以是含有任何合适溶剂以及任选的其它化合物，如(但不限于)稳定剂、抗微生物剂、抗氧化剂、pH调节剂、表面活性剂、生物利用

率修饰剂以及它们的组合，的喷雾剂或气溶胶。气溶胶制剂的推进剂可以包括压缩空气、氮气、二氧化碳或以碳氢为基础的低沸点溶剂。本发明的化合物可以很方便的以气溶胶喷雾的形式经喷雾器等输送。

可注射的剂型通常包括含水状浮液或油状悬浮液，它可以用合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂来制备。可注射的形式可以是溶液状或悬浮液状，它是和溶剂或稀释剂制备的。可接受的溶剂或载体包括无菌水、林格溶液、或等渗的盐水溶液。或者，也可以用无菌油作为溶剂或悬浮剂。较好的是，油或脂肪酸是非挥发性的，包括天然或合成的油、脂肪酸、单、双或三甘油酯。

为注射，药物制剂可以是适合与上述合适的溶液重建的粉末。它们的例子包括但不限于冻干的、旋转干燥的或喷雾干燥的粉末、无定形粉、颗粒、沉淀物或微粒。为了注射，制剂可以任选的含有稳定剂、pH 修饰剂、表面活性剂、生物利用率修饰剂和它们的组合。化合物可被制成通过注射(如通过快速灌注或连续输注)以供非肠道施用的形式。供注射的单位剂型可置于安瓿或多剂量容器中。

为直肠施用，药物制剂可以是栓剂、软膏剂、灌肠剂、片剂或乳膏的形式，以在肠、乙状结肠和/或直肠中释放化合物。直肠栓剂是通过将一种或多种本发明的化合物或其化合物的药学上可接受的盐或其互变异构体与可接受的载体(例如，可可脂或聚乙二醇，它们在常规储存温度下是固相，在适合在体内(如直肠)释放药物的温度下是液相)混合制得的。在制备软明胶型和栓剂制剂时还可以使用油。在制造悬浮制剂时可以使用水、盐水、葡萄糖水溶液和有关的糖溶液以及甘油，悬浮制剂中还可以含有悬浮剂，如果胶、卡波姆、甲基纤维素、羟丙基纤维素或羧甲基纤维素以及缓冲剂和防腐剂。

除了这里提到的代表性剂型以外，药学上可接受的赋形剂和载体通常是精通此领域的技术人员已知的，并包括在本发明的范围内。除了赋形剂和载体描述在，例如，“Remington's Pharmaceutical Sciences” Mack Pub 公司，新泽西(1991)，在此引入以供参考。

本发明的制剂可以被设计成如下所示的短效的、快速释放、长效的和缓释的。因此，药物制剂也可以被制成供控制释放或缓慢释放的。

本发明组合物可以包括，例如，微胶囊或脂质体，或其它装入胶囊的形式，或可以延迟释放的形式施用以提供延长的储存和/或输送效果。因此，药物制剂可以压在药丸或药筒中并作为缓释注射剂或作为移植物(如支架)通过肌肉内或皮下移植。此类移植物可以采用已知的惰性材料，如硅酮和生物可降解性的聚合

物。

可以根据症状、年龄、体重、通常的健康状况、性别和患者的饮食情况、用药间隔、用药途径、排泄速度和药物的组成等情况调节特定的剂量。任何含有有效量的上述剂型都在常规实验的范围内，因此也在本发明的范围内。

治疗有效剂量可以根据用药途径和剂型改变。优选的化合物或本发明的化合物是有高治疗指数的制剂。治疗指数是毒性作用和治疗作用间的剂量比值，它可以表示为 LD_{50} 和 ED_{50} 之间的比值。 LD_{50} 是使 50% 的人数致死的剂量， ED_{50} 是对 50% 的人数有疗效的剂量。 LD_{50} 和 ED_{50} 是在动物细胞培养物或实验动物中用标准药物方法确定的。

本发明文中的“治疗”是指与病症或疾病有关症状的减轻，或是这些症状进一步发展或恶化的停止，或防止或预防这些疾病或病症。例如，在治疗需要 VEGF-RTK 抑制剂的患者时，成功的治疗包括毛细血管给养肿瘤或病变组织增殖的减少，与癌症生长或肿瘤、毛细血管增殖或坏死组织有关的症状的减轻，毛细血管增殖的停止，或癌症等疾病的发展或癌细胞的生长停止。治疗还可以包括和其它治疗一起施用本发明的药物制剂。例如，可以在外科手术和/或辐射治疗之前、之中或之后施用本发明的化合物或药物制剂。还可以和其它抗癌药物(包括用于反义和基因治疗的那些)结合施用的本发明的化合物。

一种治疗需要血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的患者的方法，包括向有此需要的患者施用有效量的如本发明所示的药物制剂。

一种在患者中抑制肿瘤生长的方法，包括向患有肿瘤的患者施用有效量的化合物或其药学上可接受的盐。

一种在患者中抑制毛细血管增殖的方法，包括向由此需要的患者施用有效量的化合物或其药学上可接受的盐。

一种制备药物制剂的方法，包括将任何上述化合物和药学上可接受的载体以及水或水溶液混合。

通过以下实施例将更容易理解已经一般描述的本发明，提出这些实施例是为了阐述而不是要限制本发明。

实施例

实施例中使用了以下缩写：

ATP: 三磷酸腺苷

BSA:牛血清白蛋白

DMA:N,N-二甲基乙酰胺

DMF:N,N-二甲基甲酰胺

dppf:1,1'-(二苯基膦基)二茂铁

DTT:DL-二硫苏糖醇

EDTA:乙二胺四乙酸

EtOAc: 乙酸乙酯

EtOH:乙醇

HBTU:O-苯并三唑-1-基-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸

IC₅₀值: 使测量活性降低 50%的抑制剂浓度

LiHMDS:双(三甲基硅烷基)氮化锂

MeOH:甲醇

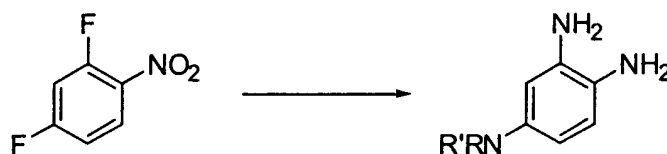
NMP:N-甲基吡咯烷酮

THF:四氢呋喃

化合物是用 CmemInovation 软件公司的 Nomenclator(3.0 版和 5.0 版)和 ACD/Name 4.53 版命名的。

各种用来合成苯并咪唑乙酸酯的芳基二胺原料可从商业来源获得,用精通此领域的技术人员已知的方法制备,或用以下的通用方法 1-15 制备。

方法 1



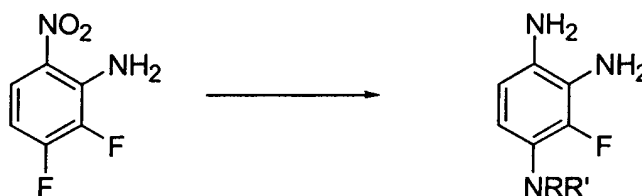
将 2,4-二氟硝基苯(1.0eq)放在带有干冰冷凝器并装有丙酮和干冰的干燥的圆底烧瓶中。将氨冷凝到烧瓶中并将所得溶液回流搅拌 7 小时。在 1 小时内形成了黄色沉淀。7 小时后,除去冷凝器并使液态氨蒸发数小时。在硅胶上进行快速层析以纯化粗产品(85:15 己烷:乙酸乙酯,产物的 R_f=0.32,杂质的 R_f=0.51); GC/MS m/z156.1(M⁺), R_t 11.16 分钟。

将所得 5-氟-2-硝基苯胺(1.0eq)和胺(1.1eq)如 N-甲基哌嗪溶解于 NMP 并加入三乙胺(2.0eq)。将反应混合物在 100℃加热 3 小时。然后将溶液冷却至室温并用水稀释。过滤所得沉淀并在真空下干燥以得到 2-硝基-二氨基产物。或者,可

以在同样的条件下用商业上获得的 5-氯-2-硝基苯胺得到同样的产品，只是要在 130℃ 下加热 1-2 天。一些实施例中，对 5-氟-2-硝基苯胺或 5-氯-2-硝基苯胺的取代可以在纯净的胺 (5eq) 中分别在 100℃ 或 130℃ 下进行。用同样的方法分离产物。LC/MS m/z 237.1 (MH⁺), R_t 1.304 分钟。

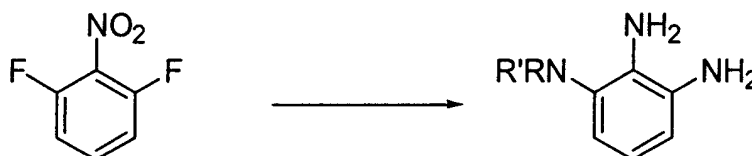
将硝基胺 (1.0eq) 和 10% 的 Pd/C (0.1eq) 悬浮在室温的无水乙醇中。抽出反应烧瓶中的气体并随后用 H₂ 将其充满。然后在氢气下将反应混合物搅拌过夜。通过硅藻土过滤所得溶液并在真空下浓缩以得到无需进一步纯化的粗产品。

方法 2



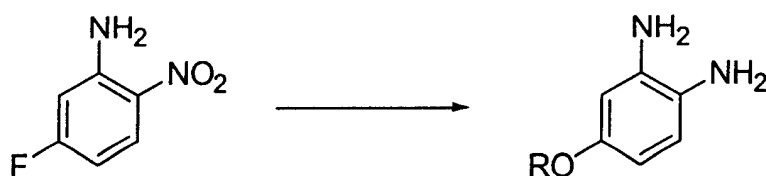
在圆底烧瓶里装入 2,3-二氟-6-硝基苯胺 (1eq) 和足量的 NMP 以产生粘性浆液。在溶液中加入胺 (5eq)，如 N-甲基哌嗪，并加热至 100℃。2 小时后，将溶液冷却并到进水中。从中形成了淡黄色的固体，将其过滤并干燥。如方法 1 还原硝基胺以得到无需进一步纯化的粗产品。LC/MS m/z 225.1 (MH⁺), R_t 0.335 分钟。

方法 3



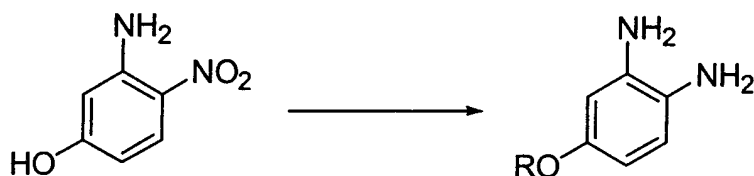
在 0.1M 的 1,3-二氟-2-硝基苯的 DMF 溶液中加入 Et₃N (2eq)，然后加入胺 (1eq)，如吗啉。将化合物搅拌 18 小时然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。LC/MS m/z 227.2 (MH⁺), R_t 2.522 分钟。在 MgSO₄ 上干燥合并的有机层，过滤并浓缩。将氨冷凝进含有粗产品的耐压瓶中。将耐压瓶密封并在 100℃ 下加热 (超过 400psi)。72 小时后使其冷却并使氨蒸发以得到微红的固体。如方法 1 还原硝基胺以得到无需进一步纯化的粗产品。LC/MS m/z 194.1 (MH⁺), R_t 1.199 分钟。

方法 4



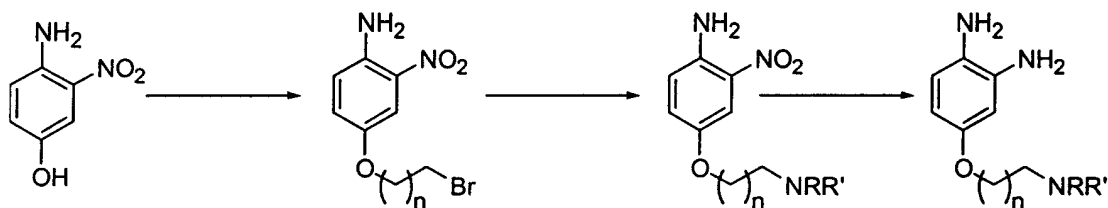
在含有 NaH(1.3eq)的搅拌的 NMP 溶液中加入醇(1.0eq), 如 2-甲基氧乙醇。然后将所得反应混合物搅拌 30 分钟。然后缓慢加入 5-氟-2-硝基苯胺的 NMP 浆液。然后将化合物加热至 100°C。2 小时后, 将反应混合物冷却并加入水。然后过滤混合物并用水洗涤得到的固体, 用硅胶层析(1:1 乙酸乙酯: 己烷)将其纯化。LC/MS m/z 213.2(MH⁺), R_t 2.24 分钟。如方法 1 还原硝基胺以得到无需进一步纯化的粗产品。LC/MS m/z 183.1(MH⁺), R_t 0.984 分钟。

方法 5



0°C下, 在搅拌的 4-氨基-3-硝基苯酚(1.0eq)、三苯基膦(1.1eq)和醇, 如 N-(2-羟乙基)吗啉(1.0eq)的四氢呋喃溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(1.1eq)。让混合物回复到室温并搅拌 18 小时。将溶剂蒸发, 并通过硅胶层析(98:2 CH₂Cl₂: 甲醇)纯化产物以产生深红棕色油状的 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯胺。LC/MS m/z 268.0(MH⁺), R_t 1.01 分钟。如方法 1 还原硝基胺以得到无需进一步纯化的粗产品。LC/MS m/z 238.3(MH⁺), R_t 0.295 分钟。

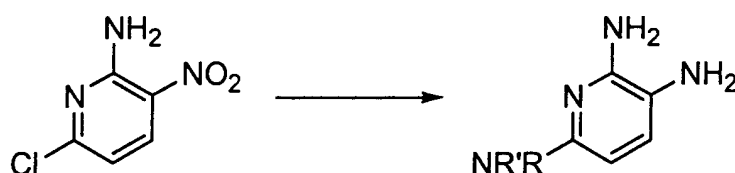
方法 6



在装有 4-氨基-3-硝基苯酚(1eq)、K₂CO₃(2eq)和 2-丁酮的烧瓶中加入烷基二溴化物, 如 1,3-二溴丙烷(1.5eq)。将反应混合物在 80°C加热 18 小时。冷却后, 将混合物过滤、浓缩并用水稀释。然后用 CH₂Cl₂(3×)萃取溶液并将合并的有机层浓缩以得到固体, 然后用戊烷洗涤固体。LCMS m/z 275.1(MH⁺), R_t 2.74 分钟。

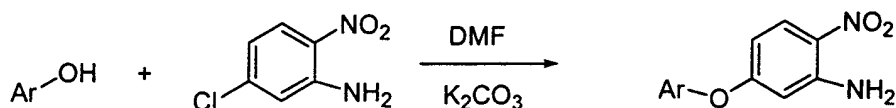
将按上述方法制备的溴化物、胺、如吡咯烷(5eq)、 Cs_2CO_3 (2eq)和 Bu_4NI (0.1eq)的乙腈溶液在 70°C 加热 48 小时。将反应混合物冷却、过滤并浓缩。将残余物溶解在 CH_2Cl_2 中, 用水洗涤并浓缩以得到所需的硝基胺, 2-硝基-4-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)苯胺。LCMS m/z 266.2(MH^+), R_t 1.51 分钟。如方法 1 还原硝基胺以得到无需进一步纯化的粗产品。

方法 7



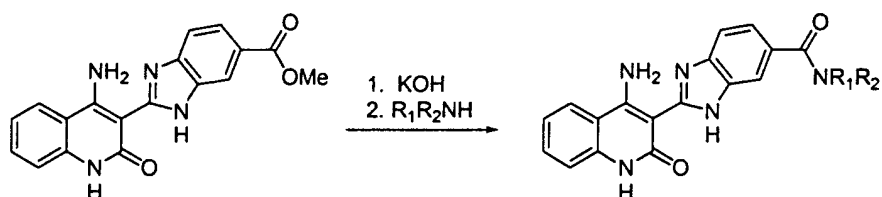
在 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1eq)的乙腈溶液中加入胺, 如吗啉(4eq)。将所得反应混合物在 70°C 搅拌 5 小时。减压蒸发溶剂, 并和乙醚一起研磨残余物以得到所需的淡黄色粉末状的化合物。LC/MS m/z 225.0(MH^+), R_t 1.79 分钟。如方法 1 还原硝基胺以得到无需进一步纯化的粗产品。

方法 8



将苯酚(1 当量)和 5-氯-2-硝基苯胺(1 当量)溶解在 DMF 中, 一次性加入固体 K_2CO_3 (2 当量)。将反应混合物在 120°C 下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 蒸馏掉大部分 DMF, 在残余物中加入水以得到沉淀。将固体干燥并在硅胶上通过层析(2-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)将其纯化以得到所需产品。如方法 1 还原硝基胺以得到无需进一步纯化的粗产品。

方法 9



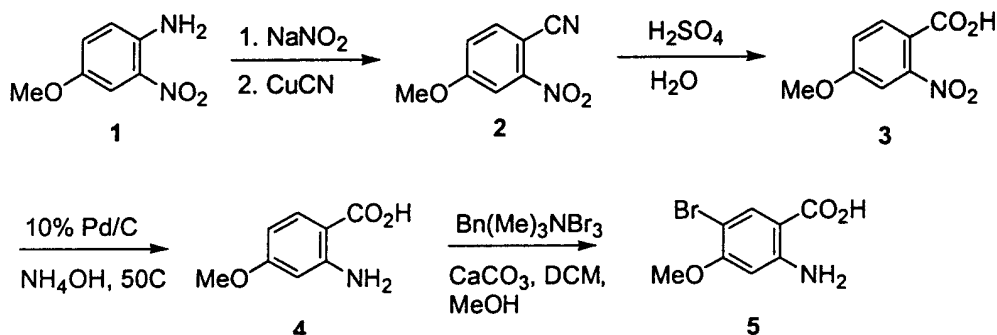
而且, 在苯并咪唑环上引入取代基不必局限在合成的早期阶段, 也可以在喹啉酮环形成后引入。例如, 将如上图所示的粗制的甲基酯溶解在 EtOH 和 30%KOH

水溶液的 1:1 的混合物中并在 70℃ 下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却并用 1N 的 HCl 酸化以得到沉淀。将固体过滤,用水洗涤并干燥以得到棕色固体状的 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸 2-(4-氨基-2-氧代-3-氢喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸。LC/MS m/z 321.1(MH⁺), R_t 2.26 分钟。

在 23℃ 下将 DMF 中 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸(1eq)、胺(1eq)、EDC(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸, 1.2eq)、HOAT(1-羟基-7-氮杂苯并三唑, 1.2eq)和三乙胺(2.5eq)的混合物搅拌 20 小时。让反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4)并浓缩。加水并滤出由此形成的沉淀,将其干燥以得到所需的产品。

各种用来合成靛红酸酐的 2-氨基苯甲酸原料可从商业来源获得,用精通此领域的技术人员已知的方法制备,或用以下的通用方法 10-11 制备。通用的靛红酸酐合成法描述在 *J. Med. Chem.* 1981, 24(6), 735 和 *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12(3), 565 中。

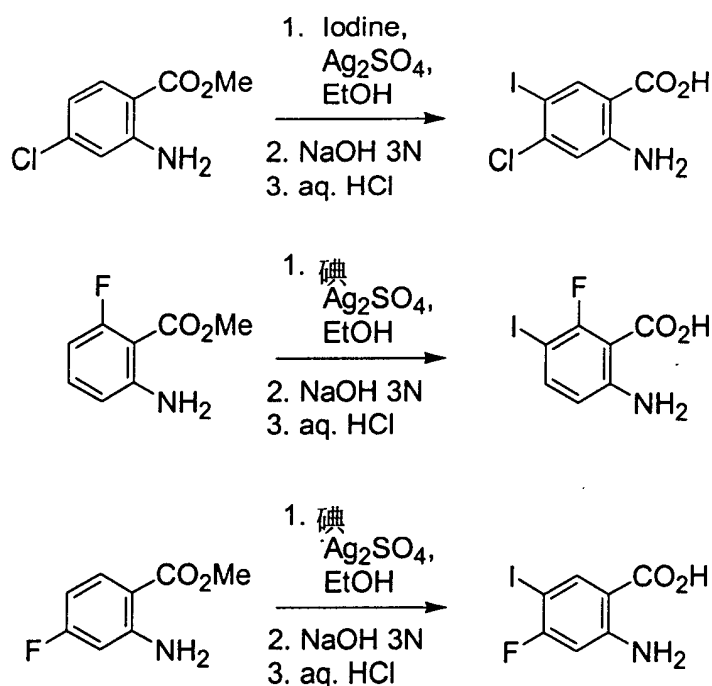
方法 10



用在美国专利 4,287,341 号中发现的类似的流程制造化合物 1-3。用标准氢化条件(即 10% Pd/C)将化合物 3 在 NH_4OH 中于 50℃ 下氢化 48 小时。用冰醋酸中和以沉淀产物,过滤并用水和醚洗涤。产率约为 50%。用类似于美国专利 5,716,993 所揭示的方法制备化合物 5。

方法 11

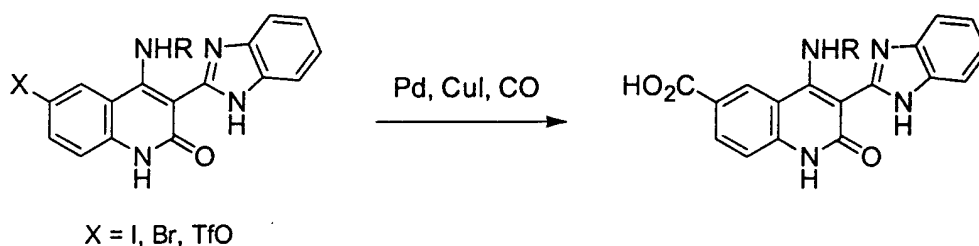
碘



含苯胺的化合物的碘化作用：碘化作用是按与 J. Med. chem. 2001, 44, 6, 917-922 类似的流程完成的。在硫酸银(1 当量)和 I₂(1 当量)的混合物中加入邻氨基苯甲酸酯的 EtOH 溶液。室温下反应通常在 3 小时后完成。通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。将残余物溶于 EtOAc 并用饱和的 NaHCO₃ 溶液(3×)、水(3×)、盐水(1×)洗涤、无水 MgSO₄ 干燥，过滤并浓缩。将粗产品(约 5g)溶解于 MeOH(60-100ml)、NaOH 6N(25ml)和水(250ml)中。70-80°C 下反应通常在 4 小时后完成。用 EtOAc(2×)萃取反应混合物，用 HCl 水溶液中和，过滤以收集固体，并用水洗涤固体产物。将产物在真空中干燥。

各种情况下，也可以如通用方法 12-15 所示，在偶合后再引入喹啉酮环上的取代基。

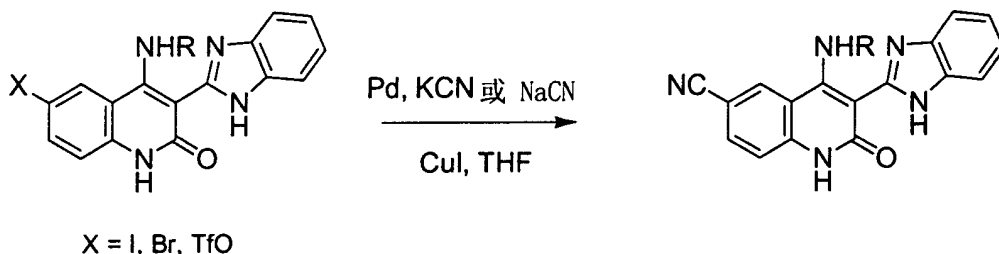
方法 12



C-6 或 C-7 卤化物向酸基的转化是用以下参考资料中的流程完成的：Koga, H. 等，*Tet. Let.*, 1995, 36, 1, 87-90 和 Fukuyama, T. 等，

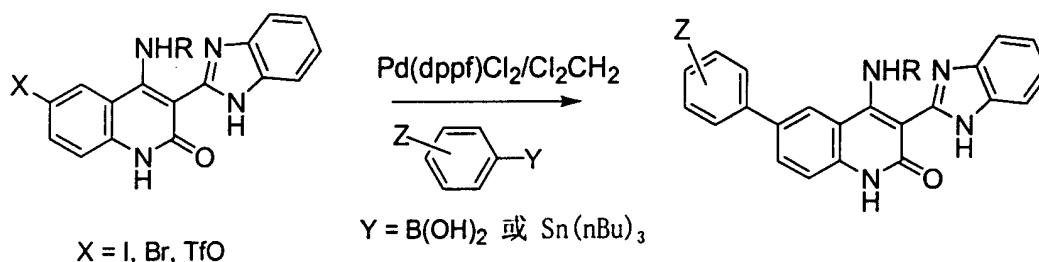
J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3125-3126。

方法 13



C-6 或 C-7 卤化物向氰基的转化是用以下参考资料中的流程完成的：和erson, B. A. ; 等, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8224-828。

方法 14

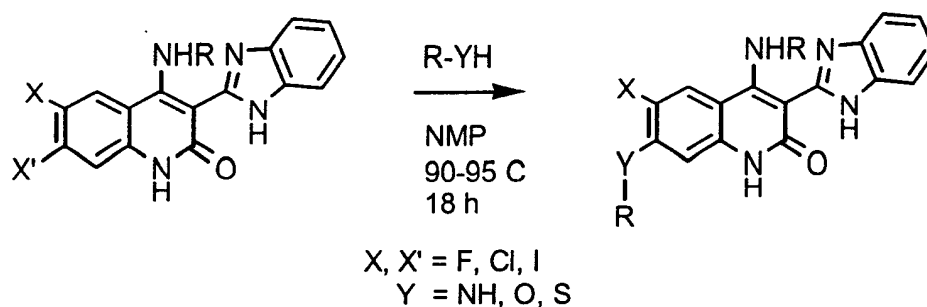


C-6 或 C-7 卤化物向芳基的转化是用如下所示的标准 Suzuki 或 Stille 流程完成。

Suzuki 法：在 1 打兰(4ml)的指管中依次加入喹啉酮(1 当量)、硼酸(1.2-1.5 当量)、Pd(dppf)Cl₂、Cl₂CH₂(0.2 当量)、DMF(0.5-1 当量)和 TEA(4 当量)。在反应物中充入氩气、盖上盖并于 85℃加热 12 小时。反应完成后，将反应物冷却至室温，用针筒式过滤器过滤。然后用 TFA(两滴)中和澄清的溶液并将其直接注射到制备性的 HPLC 中。将产品冻干至无水。

Stille 法：在 1 打兰(4ml)的指管中依次加入喹啉酮(1 当量)、锡试剂(1.8 当量)、Pd(dppf)Cl₂、Cl₂CH₂(0.2 当量)和 DMF(0.5-1 当量)。在反应物中充入氩气、盖上盖并于 60-85℃加热 4 小时。反应完成后，将反应物冷却至室温，用针筒式过滤器过滤。然后用 TFA(两滴)中和澄清的溶液并将其直接注射到制备性的 HPLC 中。将产品冻干至无水。

方法 15



将二卤喹啉酮如二氟喹啉酮(12-15mg)放在1打兰(2ml)指管中。在指管(0.5ml)中加入 NMP(无水并预先通入 5 分钟氩气)。然后加入胺试剂(40-50mg)。如果胺是盐酸盐, 则用 TEA(约 1.2-1.5 当量)中和反应物。再在反应物中通入约 5 秒钟氩气并立即盖上盖子。通常将反应物在 90-95°C 的加热板加热 18 小时。然后用 HPLC 或 LCMS 追踪反应物。为 HPLC 取样后, 向指管中再次通入氩气并盖上盖子。一些偶合对需要 24-48 小时完成反应。某些弱亲核的胺(如吡咯)需要加入强碱以完成反应。这时, 可以在反应物中加入碳酸铯(根据所用的胺需要 2 当量)。反应完成后, 将反应物冷却至室温, 用针筒式过滤器过滤。然后用 TFA(两滴)中和澄清的溶液并将其直接注射到制备性的 HPLC 中。将产品冻干至无水。

实施例 1

2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯

将 1,2-苯二胺(1.0eq)和乙基 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐(1.3eq)的乙醇溶液在 90°C 搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并在真空下除去溶剂。在残余物中加入水和 CH_2Cl_2 。分离有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥并除去溶剂。回收的固体无需进一步纯化就可使用。LC/MS m/z 205.2 (MH⁺), R_t 1.44 分钟。

5-(4-甲基哌嗪基)-2-硝基苯甲腈

将 5-氟-2-硝基苯甲腈(1.02eq)和 N-甲基哌嗪(1.0eq)溶解在 NMP 中。加入三乙胺(2.1eq)并将所得溶液在 100°C 加热 1 小时。将溶液冷却至室温并倒入 H_2O 中。将形成的沉淀过滤以得到绿色固体状的所得产物。LC/MS m/z 247.3 (MH⁺), R_t 1.46 分钟。

2-氨基-5-(4-甲基哌嗪基)苯甲腈

将 5-(4-甲基哌嗪基)-2-硝基苯甲腈(1.0eq)溶解在 EtOAc 中。在烧瓶中充入氩气并加入 10% Pd/C(0.1eq)。将烧瓶抽空并充入三次 H_2 。将反应混合物在室温

下搅拌 3 天。将化合物通过硅藻土过滤并用 EtOAc 洗涤滤饼。在真空下除去溶剂并得到黄色固体，将其通过硅胶层析(5:1:95 MeOH:Et₃N:EtOAc)纯化以得到黄色固体状的所需产物。LC/MS m/z 217.3(MH⁺)，Rt 0.95 分钟。

方法 A

4-氨基-3-苯并咪唑-2-基-6-(4-甲基哌嗪基)氢喹啉-2-酮

将 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯(1.1eq)和 2-氨基-5-(4-甲基哌嗪基)苯甲腈(1.0eq)溶解于 1,2-二氯乙烷，然后加入 SnCl₄。将混合物回流加热过夜。冷却后，在真空下浓缩混合物。在固体中加入 NaOH(3M)并将混合物在 80℃下加热 0.5 小时。过滤固体，随后用 H₂O、CH₂Cl₂ 和丙酮洗涤。LC/MS 表明在丙酮层和固体中都存在产物。合并这些级分并通过硅胶层析(5-10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液，添加 1%Et₃N)纯化以得到所需产物。LC/MS m/z 375.4(MH⁺)，Rt 1.65 分钟。

实施例 2

6-氨基-2-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯甲腈

在 NaH(1.2eq)的 NMP 溶液中加入 4-(羟乙基)吗啉(1.02eq)。10 分钟后，在 NMP 中加入 6-氨基-2-氟苯甲腈(1.0eq)。将所得混合物在 100℃下加热 1 小时。将混合物冷却并倒进 H₂O 中。用 EtOAc 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机层、通过 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在真空下浓缩以得到棕色胶状物。通过硅胶层析(5:1:95 MeOH:Et₃N:EtOAc)纯化粗产物以得到所需产品。LC/MS m/z 248.3(MH⁺)，Rt 1.26 分钟。

4-氨基-3-苯并咪唑-2-基-5-(2-吗啉-4-基乙氧基)氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 1、方法 A 的描述，用 6-氨基-2-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯甲腈合成的。LC/MS m/z 406.4(MH⁺)，Rt 1.67 分钟。

实施例 3

4-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯胺

0℃下，在搅拌的 4-氨基-3-硝基苯酚(1.0eq)、三苯基膦(1.1eq)和 N-(2-羟乙基)吗啉(1.0eq)的 THF 溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(1.1eq)。使混合物回复室温并搅拌 18 小时。蒸发溶剂并用硅胶层析(98:2 CH₂Cl₂: MeOH)纯化产物以

得到暗红色-棕色油状的产物。LC/MS m/z 268.0(MH⁺), R_t 1.01 分钟。

4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯-1,2-二胺

在 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)₂-硝基苯胺(1.0eq) 的 EtOH 溶液中加入 Pd/C(0.1eq)。重复在反应容器中充入氮气,然后在氢气氛(1 atm)下搅拌 18 小时。通过硅藻土塞过滤产物并用 EtOH 洗涤塞子。所得二胺无需纯化就可以使用。LC/MS m/z 238.3(MH⁺), R_t 0.295 分钟。

2-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 1 的描述,用 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯-1,2-二胺合成的。浓缩有机层并通过硅胶层析(10:1:2 CH₂Cl₂: MeOH:EtOAc)纯化残余物以得到暗红棕色油状的产物。LC/MS m/z 334.4(MH⁺), R_t 1.08 分钟。

4-氨基-3-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]-6-硝基氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 1、方法 A 的描述,用 2-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯和 5-硝基氨基苯甲腈合成的。用硅胶层析(5-10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液,添加 1%Et₃N)纯化粗产物以得到所需产物。LC/MS m/z 451.2(MH⁺), R_t 1.89 分钟。

实施例 4

4-氨基-5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-3-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯并咪唑-2-基]氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 1、方法 A 的描述,用 2-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯和 6-氨基-2-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯甲腈合成的。LC/MS m/z 535.4(MH⁺), R_t 1.44 分钟。

实施例 5

2-[(乙氧基羰基)甲基]苯并咪唑-5-羧酸

标题化合物是按实施例 1 的描述,用 3,4-二氨基苯甲酸合成的。用硅胶层析(5:95 MeOH:CH₂Cl₂)纯化粗产物以得到白色至乳白色固体状的所需产物。LC/MS m/z 249.1(MH⁺), R_t 1.35 分钟。

2-[5-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

将 2-[(乙氧基羰基)甲基]苯并咪唑-5-羧酸(1.0eq)溶解在 THF 中。加入 HBTU(1.1eq)和二异丙基乙胺(2.0eq),随后加入二甲胺(2.0M的THF溶液,1.1eq)。将反应物在室温下搅拌过夜然后浓缩,将得到的残余物通过硅胶层析(5:95 MeOH:EtOAc)纯化以得到所需化合物。LC/MS m/z 276.2(MH⁺), Rt 1.18 分钟。

[2-(4-氨基-2-氧代(3-氢喹啉基)苯并咪唑-5-基)-N,N-二甲基甲酰胺

标题化合物是按实施例 1、方法 A 的描述,用乙基 2-[5-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯和氨基苯甲腈合成的。通过过滤收集所得固体并用水和丙酮洗涤以得到白色固体状的所需产物。LC/MS m/z 348.3(MH⁺), Rt 1.87 分钟。

实施例 6

4-氨基-3-[5-(吗啉-4-基羰基)苯并咪唑-2-基]氢喹啉-2-酮

将 2-[(乙氧基羰基)甲基]苯并咪唑-5-羧酸(1.0eq)溶解于 THF。加入 HBTU(1.1eq)和二异丙基乙胺(2.0eq),然后加入吗啉(1.1eq)。将反应混合物在室温下搅拌 3 天,然后浓缩并通过硅胶层析(5-10% 甲醇/二氯甲烷)纯化。浓缩含有产物的级分并将其溶解于无水 1,2-二氯乙烷。加入氨基苯甲腈(1.0eq),然后加入 SnCl₄(5.0eq)并将反应物于 90°C 加热过夜。浓缩反应混合物并将所得残余物溶解于 NaOH(2M)并于 90°C 加热 4 小时。冷却至室温后,收集所得固体并用水和丙酮洗涤以得到所需产物。LC/MS m/z 390.2(MH⁺), Rt 1.95 分钟。

实施例 7

4-溴苯-1,2-二胺

将 4-溴-2-硝基苯胺(1.0eq)和 SnCl₂(2.2eq)的 EtOH 溶液回流搅拌 3 小时。然后将溶液倒进冰中,用 2M 的 NaOH 将 pH 调至 10 并用 Et₂O 萃取。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层并将其浓缩。用硅胶层析(0-50% EtOAc:己烷)纯化所得棕色油状物以得到淡黄色固体。LC/MS m/z 187.1(MH⁺), Rt 1.33 分钟。

2-硝基-4-(2-噻吩基)苯胺

室温下 4-溴-2-硝基苯胺(1.0eq)和 Na_2CO_3 (2.0eq) 溶解于 DMF/ H_2O (5:1)。在反应混合物中通入 5 分钟氮气并加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.1eq)。在 23°C 搅拌大约 10 分钟后, 加入 2-噻吩硼酸(1.1eq) 的 DMF 溶液并将反应物于 90°C 加热 12 小时。然后, 将溶液浓缩并在 EtOAc 和 H_2O 之间分配。将各层分离并用 EtOAc 萃取含水层。通过 MgSO_4 干燥合并的有机层并减压浓缩。用硅胶层析(0-20% EtOAc: 己烷)纯化所得黑色残余物以得到橙色固体。LC/MS m/z 221.1(MH⁺), Rt 2.67 分钟。

2-[5-(2-噻吩基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

室温下将 2-硝基-4-(2-噻吩基)苯胺(1.0eq)和 10% Pd/C(0.1eq) 悬浮于无水 EtOH。排空反应烧瓶随后充满 H_2 。在氢气下将反应混合物搅拌 3 小时。然后加入 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐(2.0eq) 并将所得化合物加热回流 12 小时。然后将溶液通过硅藻土塞子过滤、浓缩、溶解于 50ml 的 2N HCl 并用 CH_2Cl_2 洗涤。将浓缩的 NH_4OH (水)将水层的 pH 调至 12 并用 CH_2Cl_2 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并浓缩以得到棕色油状物, 通过硅胶层析(5:95 MeOH:EtOAc)将其纯化以得到黄色固体。LC/MS m/z 287.1(MH⁺), Rt 1.98 分钟。

4-氨基-3-[5-(2-噻吩基)苯并咪唑-2-基]氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 1、方法 A 的描述, 用 2-[5-(2-噻吩基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯和氨基苯甲腈合成的。LC/MS m/z 359.2(MH⁺), Rt 2.68 分钟。

实施例 8

5-氟-2-硝基苯胺

将 2,4-二氟硝基苯(1.0eq)放在带有干冰冷凝器并装有丙酮和干冰的干燥的圆底烧瓶中。将氨冷凝到烧瓶中并将所得溶液回流搅拌 7 小时。在 1 小时内形成了黄色沉淀。7 小时后, 除去冷凝器并使液态氨蒸发数小时。在硅胶上进行快速层析以纯化粗产品(85:15 己烷: 乙酸乙酯, 产物的 $R_f=0.32$, 杂质的 $R_f=0.51$); GC/MS m/z 156.1(M⁺), Rt 11.16 分钟。

2-硝基-5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯胺

将 5-氟-2-硝基苯胺(1.0eq)、1H-1,2,4-三唑(3.0eq)和 NaH(3.0eq)的 NMP 溶液于 100°C 加热 1 小时。将溶液冷却至室温并缓慢倒进冰水中。将所得沉淀过滤

并在真空下干燥以产生所需产品。使所得固体从 EtOH 中重结晶以得到淡黄色固体状的纯化的产物。LC/MS m/z 206.2 (MH⁺), Rt 1.88 分钟。

2-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述,用 2-硝基-5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯胺合成的。LC/MS m/z 272.1 (MH⁺), Rt 1.19 分钟。

4-氨基-3-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基}氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 1、方法 A 的描述,用 2-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯和氨基苯甲腈合成的。收集粗制固体并通过硅胶层析(92:7:1 CH₂Cl₂: MeOH:Et₃N)纯化。LC/MS m/z 344.3 (MH⁺), Rt 2.01 分钟。

实施例 9

方法 B

N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)乙酰胺

-78°C 下在 2-[5-(吗啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯(1.0eq)的 THF 溶液中加入 LiHMDS(2.5eq)。1 小时后,加入 2-氨基-5-氯苯甲腈(0.82eq)的 THF 溶液。使反应混合物回复 23°C 并搅拌过夜。将所得化合物用 NH₄Cl(饱和水溶液)淬灭并用 EtOAc 萃取。用 H₂O 和溴洗涤合并的有机层、用 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在真空下浓缩以得到棕色固体。用硅胶层析(5:1 EtOAc:己烷)纯化粗物质以得到所需产品。LC/MS m/z 396.1 (MH⁺), Rt 1.79 分钟。

4-氨基-6-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-酮

将 N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)乙酰胺(1.0eq)在 NaOMe(0.5M 的 MeOH 溶液, 18eq)中于 70°C 下加热 2 小时。将所得化合物冷却、过滤所得固体并用水洗涤以得到所需产品。LC/MS m/z 396.4 (MH⁺), Rt 2.13 分钟。

实施例 10

2-硝基-5-哌啶基苯胺

标题化合物是按实施例 8 的描述,用哌啶(3.0eq, 过量以代替 NaH 作为碱)合

成的。得到的所需产品是黄色结晶状的固体。LC/MS m/z 222.2 (MH⁺), Rt 2.53 分钟。

2-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述, 用 2-硝基-5-哌啶基苯胺合成的。得到的所需产物是黄色油状的。LC/MS m/z 288.3 (MH⁺), Rt 1.31 分钟。

4-氨基-3-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 9、方法 B 的描述, 用 2-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯和氨基苯甲腈合成的。在 NaOMe 环化步骤中使用了无环的胺。用硅胶层析 (96.5:3.0:0.5 CH₂Cl₂: MeOH:Et₃N, R_f 0.2) 纯化后得到了所需产物。LC/MS m/z 360.4 (MH⁺), Rt 1.83 分钟。

实施例 11

[1-(3-氨基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]二甲胺

标题化合物是按实施例 8 的描述, 用 3-(二甲氨基)吡咯烷 (3.0eq, 过量的胺作为碱以代替 NaH) 合成的。LC/MS m/z 251.3 (MH⁺), Rt 1.25 分钟。

2-{5-[3-(二甲氨基)吡咯烷基]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述, 用 [1-(3-氨基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基]二甲胺合成的。得到的所需产物是黄色油状的。LC/MS m/z 317.4 (MH⁺), Rt 1.36 分钟。

2-{5-[3-(二甲氨基)吡咯烷基]苯并咪唑-2-基}-N-(4-氯-2-氰基苯基)乙酰胺

标题化合物是按实施例 9、方法 B 的描述, 用 2-{5-[3-(二甲氨基)吡咯烷基]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯合成的。LC/MS m/z 423.4 (MH⁺), Rt 1.67 分钟。

4-氨基-3-{5-[3-(二甲氨基)吡咯烷基]苯并咪唑-2-基}-6-氯氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 9、方法 B 的描述, 用 2-{5-[3-(二甲氨基)吡咯烷基]苯并咪唑-2-基}-N-(4-氯-2-氰基苯基)乙酰胺合成的。LC/MS m/z 423.4 (MH⁺), Rt 1.71 分钟。

实施例 12

2-[5-(二甲氨基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述, 用(3-氨基-4-硝基苯基)二甲胺合成的。通过硅胶层析(5:1:94 MeOH:Et₃N:CH₂Cl₂)纯化得到的棕褐色薄膜以得到所需产物。LC/MS m/z 248.3(MH⁺), Rt 1.24 分钟。

2-[5-(二甲氨基)苯并咪唑-2-基]-N-(2-氰基苯基)乙酰胺

标题化合物是按实施例 9、方法 B 的描述, 用 2-[5-(二甲氨基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯和氨基苯甲腈合成的。LC/MS m/z 320.2(MH⁺), Rt 1.68 分钟。

4-氨基-3-[5-(二甲氨基)苯并咪唑-2-基]氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 9、方法 B 的描述, 用 2-[5-(二甲氨基)苯并咪唑-2-基]-N-(2-氰基苯基)乙酰胺合成的。LC/MS m/z 320.2(MH⁺), Rt 1.72 分钟。

实施例 13

2-(5-氰基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述, 用 4-氨基-3-苄腈合成的。LC/MS m/z 230.2(MH⁺), Rt 1.29 分钟。

2-(4-氨基-2-氧代-3-氢喹啉基)苯并咪唑-5-甲腈

标题化合物是按实施例 9、方法 B 的描述, 用 2-(5-氰基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯和氨基苯甲腈合成的。LC/MS m/z 302.3(MH⁺), Rt 2.62 分钟。

实施例 14

2-(4-氨基-2-氧代-3-氢喹啉基)苯并咪唑-5-甲腈

在冷却至 0℃ 的耐压瓶中放入 2-(4-氨基-2-氧代-3-氢喹啉基)苯并咪唑-5-甲腈(1.0eq)的 EtOH 溶液, 并通入 15 分钟 HCl(g)。然后将耐压瓶密封, 放置在室温下并搅拌过夜。在真空下除去溶剂。将残余物溶解在冷却至 0℃ 的耐压玻璃瓶中的 EtOH 中。通过 15 分钟 NH₃(g), 将耐压瓶密封并于 80℃ 加热 5 小时。在真空下除去溶剂并通过反相 HPLC 纯化粗产品。LC/MS m/z 319.2(MH⁺), Rt 1.70 分钟。

实施例 15

4-氨基-3-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-苯并咪唑-2-基]氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 9、方法 B 的描述，用氨基苯甲腈合成的。无需进一步纯化粗制的无环胺即可将其用于 NaOMe 环化步骤。通过反相 HPLC (DMSO/5% TFA) 纯化粗制的最终产物。LC/MS m/z 406.4 (MH⁺)，R_t 1.56 分钟。

实施例 16

5-吗啉-4-基-2-硝基苯胺

标题化合物是按实施例 8 的描述，用吗啉 (3.0eq, 过量的胺作为碱以替代 NaH) 合成的。LC/MS m/z 224.1 (MH⁺)，R_t 1.89 分钟。

2-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述，用 5-吗啉-4-基-2-硝基苯胺合成的。通过硅胶层析 (89.5:10:0.5 CH₂Cl₂: MeOH:Et₃N) 纯化粗制的黄色油状物以得到所需的黄色固体状的产物。以得到所需化合物。LC/MS m/z 290.3 (MH⁺)，R_t 1.31 分钟。

方法 C

4-羟基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

于 -78°C 在氮气下，在 2-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯 (1.0eq) 的无水 THF 溶液中加入 LiHMDS (1M 的 THF 溶液, 3.1eq) 并将溶液搅拌 1 小时。逐滴加入 1-苄基苯并[d]1,3-oxazaperhydroine-2,4-二酮 (1.05eq) 的无水 THF 溶液并使所得溶液在 1 小时内回复 0°C。用饱和的氯化铵的水溶液将所得混合物淬灭并分离有机层。用 CH₂Cl₂ 萃取水层 (四次)。通过 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层、在真空下浓缩并将粗物质溶解于甲苯并加热回流 16 小时。在真空下除去甲苯，粗产物无需进一步纯化即可使用。得到的产物为白色固体。LC/MS m/z 453.1 (MH⁺)，R_t 2.91 分钟。

4-羟基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-酮

将粗制的 4-羟基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮 (1.0eq) 溶解于三氟甲烷磺酸中并于 40°C 加热 16 小时。用水稀释所得溶液并用 6N

的 NaOH(aq)中和, 由此可形成黄色沉淀。离心分离粗制的固体并通过反相 HPLC 纯化以得到淡黄色固体状的所需产物。LC/MS m/z 363.3(MH⁺), Rt 1.77 分钟。

实施例 17

N-[1-(3-氨基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基](叔-丁氧基)甲酰胺

标题化合物是按实施例 8 的描述, 用 3-(叔-丁氧基羰基氨基)吡咯烷(1.01eq) 和作为碱(替代 NaH)的二异丙基乙胺(2.0eq)合成的。得到的产物是橙色结晶状固体。LC/MS m/z 323.3(MH⁺), Rt 2.53 分钟。

2-(5-{3-[(叔-丁氧基)羰基氨基]吡咯烷基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述, 用 N-[1-(3-氨基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基](叔-丁氧基)甲酰胺合成的。得到的产物是黄色油状的。LC/MS m/z 323.3(MH⁺), Rt 2.53 分钟。

3-[5-(3-氨基吡咯烷基)苯并咪唑-2-基]-4-羟基氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 16、方法 C 描述的方法, 用 2-(5-{3-[(叔-丁氧基)羰基氨基]吡咯烷基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成的。在脱去苄基(见实施例 15 的方法)后得到了黄色固体状的产物。LC/MS m/z 362.3(MH⁺), Rt 1.55 分钟。

实施例 18

(3-氨基-4-硝基苯基)[2-(二甲氨基)乙基]甲胺

标题化合物是按实施例 8 描述, 用 1, 1, 4-三甲基乙二胺(1.01eq)和作为碱(代替 NaH)的二异丙基乙胺(2.0eq)合成的。得到了淡黄色结晶固体状的产物。LC/MS m/z 239.3(MH⁺), Rt 1.29 分钟。

2-(5-{[2-(二甲氨基)乙基]甲氨基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 的描述, 用(3-氨基-4-硝基苯基)[2-(二甲氨基)乙基]甲胺合成的。得到了黄色油状的所需产物。LC/MS m/z 305.2(MH⁺), Rt 1.17 分钟。

3-(5-{[2-(二甲氨基)乙基]甲氨基}苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢化喹啉

-2-酮

标题化合物是按实施例 16、方法 C 的描述,用 2-(5-{{2-(二甲氨基)乙基}甲氨基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成的。得到了浅黄色固体状的产物。LC/MS m/z 468.4(MH⁺), R_t 2.26 分钟。

3-(5-{{2-(二甲氨基)乙基}甲氨基}苯并咪唑-2-基)-4-羟基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 16、方法 C 的描述,用 3-(5-{{2-(二甲氨基)乙基}甲氨基}苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。通过反相 HPLC 纯化粗物质以得到黄色固体状的产物。LC/MS m/z 378.4(MH⁺), R_t 1.99 分钟。

实施例 19

方法 D

4-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

将干燥的圆底烧瓶中的 4-羟基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮(1.0eq)和 POCl₃ 的溶液于 80°C 加热 2 小时。在真空下除去过量的 POCl₃ 并用水将粗物质淬灭。通过过量收集粗产物并通过硅胶层析(1:9 MeOH:CH₂Cl₂)纯化。分离红色固体状的 4-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮。LC/MS m/z 471.4(MH⁺), R_t 2.35 分钟。

4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

室温下,用 2-甲氧基乙基胺(10eq)处理 4-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮(1.0eq)和 EtOH 的溶液。将得到的溶液回流处理 16 小时然后在真空下除去溶剂。粗物质在水中用超声波处理、过滤、在己烷中用超声波处理然后在过滤。粗产物无需进一步处理即可使用。LC/MS m/z 510.4(MH⁺), R_t 2.20 分钟。

4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

用实施例 16 表示的方法使 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化。LC/MS m/z 420.2(MH⁺), R_t 1.57 分钟。4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮作

为副产物产生(见下)。

4-[(2-羟乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在用实施例 16 所描述的方法将 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化时作为副产物得到的,并通过反相 HPLC 将其分离,得到黄色固体。LC/MS m/z 406.2(MH⁺), Rt 1.39 分钟。

实施例 20

4-(甲氧基氨基)-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 O-甲基羟胺合成的。产物无需纯化。

4-(甲氧基氨基)-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将 4-(甲氧基氨基)-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 392.2(MH⁺), Rt 1.82 分钟。

实施例 21

叔-丁基-3-{[3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢化喹啉基]氨基}哌啶羧酸酯

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 1-叔-丁氧基羰基-3-氨基哌啶合成的。产物无需纯化即可使用。

3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-(3-哌啶基氨基)氢化喹啉-2-酮

产物是在按实施例 16 描述的方法将叔-丁基-3-{[3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢化喹啉基]氨基}哌啶羧酸酯去苄基化后作为黄色固体获得的。在反应条件下除去叔-丁氧基羰基基团。LC/MS m/z 445.4(MH⁺), Rt 1.73 分钟。

实施例 22

叔-丁基-3-([3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢化喹啉基]氨基)甲基)哌啶羧酸酯

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用 1-叔-丁氧基羰基-3-氨基哌啶合成的。产物无需纯化即可使用。

3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(3-哌啶基甲基)氨基]-氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将叔-丁基-3-([3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢化喹啉基]氨基)甲基)哌啶羧酸酯去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 459.6(MH⁺)，Rt 1.71 分钟。

实施例 23

4-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用 1,1-二甲基乙二胺合成的。产物无需纯化即可使用。

4-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将 4-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 433.4(MH⁺)，Rt 1.55 分钟。

实施例 24

3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用 2-氨基甲基四氢呋喃合成的。产物无需纯化即可使用。

3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将 3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-

4-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 446.5(MH⁺), R_t 2.19 分钟。

实施例 25

4-[[2-(甲氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 1-叔-丁氧基羰基-1-甲基乙二胺合成的。产物无需纯化即可使用。

4-[[2-(甲氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将 4-[[2-(甲氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 419.4(MH⁺), R_t 1.50 分钟。

实施例 26

叔-丁基-3-[[3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢化喹啉基]氨基]吡咯烷羧酸酯

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 1-叔-丁氧基羰基-3-氨基吡咯烷合成的。产物无需纯化即可使用。

3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯烷-3-基氨基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将叔-丁基-3-[[3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢化喹啉基]氨基]吡咯烷羧酸酯去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 431.4(MH⁺), R_t 1.50 分钟。

实施例 27

4-(((2S)-2-氨基-4-甲基戊基)氨基)-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 (2S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-4-甲基戊胺合成的。产物无需纯化即可使用。

4-[((2S)-2-氨基-4-甲基戊基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将 4-[((2S)-2-氨基-4-甲基戊基)氨基]3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 461.4(MH⁺), R_t 1.78 分钟。

实施例 28

叔-丁氧基羰基保护的 4-[((2S)-2-氨基-4-甲基丁基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用(2S)-2-叔-丁氧基羰基氨基-3-甲基丁胺合成的。产物无需纯化即可使用。

4-[((2S)-2-氨基-4-甲基丁基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将 4-[((2S)-2-氨基-4-甲基丁基)氨基]3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化后作为黄色固体获得的。在反应条件下除去叔-丁氧基羰基基团。LC/MS m/z 447.5(MH⁺), R_t 2.96 分钟。

实施例 29

4-氨基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,在密闭的玻璃管中用氨合成的。产物无需纯化即可使用。

4-氨基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢化喹啉-2-酮

标题化合物是在按实施例 16 描述的方法将 4-氨基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢化喹啉-2-酮去苄基化并用反相 HPLC 纯化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 362.3(MH⁺), R_t 1.61 分钟。

实施例 30

3-苯并咪唑-2-基-4-羟基-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 16、方法 C 的描述，用 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯合成的。产物是作为白色固体获得的且无需纯化即可使用。LC/MS m/z 368.4 (MH⁺), Rt 2.99 分钟。

3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用 3-苯并咪唑-2-基-4-羟基-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。产物无需纯化即可使用。

实施例 31

3-苯并咪唑-2-基-4-(甲氨基)氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用甲胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。产物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 291.3 (MH⁺), Rt 1.64 分钟。

实施例 32

3-苯并咪唑-2-基-4-(乙氨基)氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用乙胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 305.3 (MH⁺), Rt 2.01 分钟。

实施例 33

3-苯并咪唑-2-基-4-[(氧杂环戊烷-2-基甲基)氨基]氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用 2-氨基四氢呋喃和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 361.2 (MH⁺), Rt 1.74 分钟。

实施例 34

3-苯并咪唑-2-基-4-[(哌啶基甲基)氨基]氢化喹啉-2-酮

保护化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述，用 1-叔-丁氧基羰基-4-氨基哌啶和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合

物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 374.3 (MH⁺), Rt 1.29 分钟。

实施例 35

3-苯并咪唑-2-基-4-[(4-氟苯基)氨基]氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述, 用 4-氟苯胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 371.2 (MH⁺), Rt 1.92 分钟。

实施例 36

3-苯并咪唑-2-基-4-(甲氧基氨基)氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述, 用 O-甲基羟胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 307.3 (MH⁺), Rt 1.77 分钟。

实施例 37

3-苯并咪唑-2-基-4-(苯并咪唑-6-基氨基)氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述, 用 5-氨基苯并咪唑和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 393.4 (MH⁺), Rt 1.41 分钟。

实施例 38

3-苯并咪唑-2-基-4-(苯基氨基)氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述, 用苯胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 353.4 (MH⁺), Rt 2.38 分钟。

实施例 39

3-苯并咪唑-2-基-4-(奎宁环-3-基氨基)氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 3-氨基奎宁环和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 386.4(MH⁺), R_t 1.82 分钟。

实施例 40

3-苯并咪唑-2-基-4-[(咪唑-5-基甲基)氨基]氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 4-氨基甲基-1H-咪唑和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 357.4(MH⁺), R_t 1.34 分钟。

实施例 41

3-苯并咪唑-2-基-4-(吗啉-4-基氨基)氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用 4-氨基吗啉和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 362.4(MH⁺), R_t 1.42 分钟。

实施例 42

3-苯并咪唑-2-基-4-胍基氢化喹啉-2-酮

苄基化的标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述,用胍和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是在用实施例 16 描述的方法去苄基化后作为黄色固体获得的。LC/MS m/z 292.3(MH⁺), R_t 1.19 分钟。

实施例 43

3-苯并咪唑-2-基-2-氧代氢化喹啉-4-甲腈

将 3-苯并咪唑-2-基-4-氯-1-苄基氢化喹啉-2-酮(1eq)溶解于 DMA 并一次性加入 CuCN(10eq)。将反应混合物于 90°C 搅拌过夜。让所得混合物冷却至室温,加入水并通过过滤除去橙色沉淀。在 70°C 下用水合的 FeCl₃ 溶液将固体处理 1 小

时。将悬浮液离心并除去溶剂。用 6N 的 HCl(两次)、饱和的 Na_2CO_3 (两次)、水(两次)和洗涤剩下的固体并将其冻干。将得到的粉末溶解于 1mL 三氟甲磺酸并于 60 °C 加热过夜。将得到的混合物冷却至 0 °C 并慢慢加入水中。在悬浮液中逐滴加入饱和的 LiOH 使 pH 至 8, 然后滤出固体并用水洗涤(三次)。通过反相 HPLC 纯化以得到所需产物。LC/MS m/z 287.1(MH⁺), R_t 1.89 分钟。

实施例 44

2-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 1 的描述, 用 4,5-二甲基苯-1,2-二胺合成的。首先通过硅胶层析(96.5:3.0:0.5 CH_2Cl_2 : MeOH:Et₃N)纯化得到粗制的黄色油状物, 然后从甲苯中重结晶以得到淡黄色固体状的标题化合物。LC/MS m/z 233.1(MH⁺), R_t 1.73 分钟。

3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 16、方法 C 的描述, 用 2-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成的。通过硅胶层析(98.5:1.5 CH_2Cl_2 : MeOH)纯化得到黄色固体状的标题化合物。LC/MS m/z 396.2(MH⁺), R_t 3.60 分钟。

3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-氯化-1-苄基氢化喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述, 用 3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢化喹啉-2-酮合成的。标题化合物是橙黄色固体状的。LC/MS m/z 414.2(MH⁺), R_t 2.47 分钟。

3-[[3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢化喹啉基]氨基]哌啶羧酸叔丁酯

标题化合物是按实施例 19、方法 D 的描述, 用 1-叔-丁氧基羰基-3-氨基哌啶合成的。通过硅胶层析(99:1 CH_2Cl_2 : MeOH)纯化以得到黄色固体状的标题化合物。LC/MS m/z 578.5(MH⁺), R_t 3.05 分钟。

3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-(3-哌啶基氨基)氢化喹啉-2-酮

按实施例 16 的描述将 3-[[3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-

4-氢化喹啉基]氨基}哌啶-羧酸叔丁酯去苄基化。通过反相 HPLC 纯化粗物质以得到淡黄色固体状的标题化合物。LC/MS m/z 388.4(MH⁺), R_t 1.61 分钟。

实施例 45

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙腈

将氰基乙酸乙酯(1.5eq)和 2,3-二氨基哌啶(1eq)于 185°C 加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温并和乙醚一起研磨黑色固体。由此可得到深棕色粉末状的所需产物。LC/MS m/z 159.1(MH⁺), R_t 0.44 分钟。

3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙酸乙酯

将 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙腈悬浮在 EtOH 中并通入 3 小时气态的 HCl。悬浮液最初看起来是溶解了,但几乎立即有沉淀开始产生。将反应混合物冷却至 0°C 并小心加入冷的饱和的 NaHCO₃ 溶液。再加入 NaHCO₃ 固体以使 pH 值变为 7.6。然后用 EtOAc 萃取水相,并用无水 Na₂SO₄ 干燥有机提取物。减压蒸发去溶剂后,通过在硅胶(10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液,有 1% Et₃N)上层析纯化残余物,得到淡棕色固体状的所需产物。LC/MS m/z 206.1(MH⁺), R_t 0.97 分钟。

4-氨基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮

-78°C 下在 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙酸乙酯(1.0eq)的 THF 溶液中加入 LiHMDS(3.0eq)。20 分钟后,加入 2-氨基苯甲腈(1.1eq)的 THF 溶液。使所得混合物回复室温,搅拌 3 小时,然后回流过夜。将混合物冷却至 0°C 并用饱和的 NH₄Cl 水溶液淬灭。有沉淀形成,将其滤出并用醚重复洗涤以得到淡棕色固体状的所需化合物。LC/MS m/z 278.2(MH⁺), R_t 1.82 分钟。

实施例 46

6-吗啉-4-基-3-硝基吡啶-2-胺

在 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1eq)的 CH₃CN 溶液中加入吗啉(4eq),然后于 70°C 将反应混合物搅拌 5 小时。减压蒸发去溶剂,并将残余物和乙醚一起研磨以得到所需的亮黄色粉末状的化合物。LC/MS m/z 225.0(MH⁺), R_t 1.79 分钟。

(5-吗啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)乙酸乙酯

在 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1.0eq)的 EtOH 溶液中加入 Pd/C(0.1eq)。在反应容器中反复通入氢气然后在氢气(1atm)下搅拌 18 小时。一次性加入 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐(2.0eq)并将反应混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温、通过硅藻土塞子过滤,然后用 EtOH 洗涤塞子。减压蒸发去溶剂后,通过硅胶层析(5% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液,含 1% Et₃N)纯化残余物以得到所需棕色固体状产物。LC/MS m/z 291.3(MH⁺), Rt 1.71 分钟。

4-氨基-3-(5-吗啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮

标题化合物是按实施例 45、方法 E 的描述,用 2-(5-吗啉-4-基咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基)乙酸乙酯和 2-氨基苯甲腈通过改进过的后处理方法合成的。用饱和的氯化铵溶液淬灭后,将两相分离并用 EtOAc 萃取水相。将沉淀物,深棕色固体,滤出并干燥。通过反向层析纯化以提供微红色固体状的所需产物。LC/MS m/z 363.2(MH⁺), Rt 2.20 分钟。

实施例 47

4-氨基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮

-78℃下在 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙酸乙酯(1.0eq)的 THF 溶液中加入 LiHMDS(3.0eq)。20 分钟后,加入 2-氨基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]苯腈(1.1eq)的 THF 溶液。使反应化合物回复室温,搅拌 2 小时并于 60℃加热过夜。将化合物冷却至 0℃并用饱和的 NH₄Cl 水溶液淬灭。用 CH₂Cl₂ 萃取水相(5 次)并收集有机提取物,干燥(Na₂SO₄)并浓缩。通过 HPLC 纯化粗产物。LC/MS m/z 391.2(MH⁺), Rt 2.35 分钟。

实施例 48

{5-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}乙酸乙酯

将 6-氯-3-硝基-2-氨基吡啶(1.0eq)和 3-(二甲氨基)吡咯烷(1.1eq)溶解于 CH₃CN,并加热二异丙基乙胺(2.0eq)。将反应混合物于 70℃加热过夜。将溶液冷却至室温并蒸发溶剂。与乙醚和水一起研磨残余物并在真空下干燥(LC/MS m/z 252.2(MH⁺), Rt 1.09 分钟)。在室温下将分离的产物(1.0eq)和 10% Pd/C(0.1eq)悬浮于无水 EtOH。将反应烧瓶排空,随后充满 H₂。将所得化合物在氢气下搅拌过

夜。然后加入 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐(2.0eq)并将反应混合物加入回流过夜。然后通过硅藻土过滤溶液并减压蒸发。将残余物悬浮于 CH_2Cl_2 并加入浓 NH_4OH 直至使 pH 变为 11。滤去由此形成的 NH_4Cl 。将两相分离并将有机相干燥 (Na_2SO_4)。将溶剂蒸发并和乙醚一起研磨残余物以得到淡绿色的粉末。LC/MS m/z 318.1 (MH⁺), Rt 1.11 分钟。

4-氨基-3-{5-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}喹啉-2(1H)-酮

-40°C 下在 {5-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 乙酸乙酯(1.0eq) 的 THF 溶液中加入 LiHMDS(3.5eq)。10 分钟后, 加入 2-氨基苯甲腈(1.1eq) 的 THF 溶液。使反应混合物回复室温, 搅拌 1 小时然后于 60°C 加热过夜。将化合物冷却至室温并用 NH_4Cl (aq, 饱和的) 淬灭。用 CH_2Cl_2 萃取有机相(5 次)。在萃取过程中将产物从有机溶剂中析出。减压蒸发去溶剂以得到棕色固体, 将其与 MeOH 和丙酮一起研磨以获得黄绿色粉末。LC/MS m/z 390.2 (MH⁺), Rt 1.48 分钟。

实施例 49

2-(4-乙基哌嗪基)-6-硝基苯甲腈

将 2,6-二硝基苯甲腈(1.0eq) 和乙基哌嗪(3.6eq) 溶解于 DMF。将所得溶液于 90°C 加热 2 小时。将溶液冷却至室温并倒进水中。滤出其中形成的沉淀以得到棕色固体状的所需产物。LC/MS m/z 260.1 (MH⁺), Rt 1.69 分钟。

6-氨基-2-(4-乙基哌嗪基)苯甲腈

将 2-(4-乙基哌嗪基)-6-硝基苯甲腈(1.0eq) 溶解于 EtOH 和 EtOAc。用 N_2 充满烧瓶, 并加入 10% Pd/C(0.1eq)。将烧瓶排空并用 H_2 充满三次。将所得化合物在室温下搅拌过夜。通过硅藻土过滤混合物并用 EtOAc 洗涤滤板。在真空下除去溶剂以得到所需的黄色固体状的产物。LC/MS m/z 231.2 (MH⁺), Rt 1.42 分钟。

4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮

0°C 下, 在 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯(1.0eq) 和 6-氨基-2-(4-乙基哌嗪基)苯甲腈(1.0eq) 的 THF 溶液中加入 t-BuLi(3.1eq)。将反应物搅拌过夜。用 NH_4Cl (aq,

饱和的)淬灭所得混合物并用 EtOAc 萃取。用 H₂O 和溴洗涤合并的有机层, 通过 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在真空下浓缩以得到棕色固体。和 CH₂Cl₂ 及 MeOH 一起研磨粗物质以得到棕褐色的固体。LC/MS m/z 389.1(MH⁺), Rt 1.80 分钟。

实施例 50-154

精通此领域的技术人员可以很容易的知道用来合成实施例 50-154 的 2-氨基苄腈或靛红酸酐原料。它们可以在商业上获得或按上述实施例(例如, 实施例 1, 2 和 49) 合成。按照描述在 *J. Med. Chem.* 1981, 24(6), 735 和 *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12(3), 565 中的通用的靛红酸酐合成法可以合成酸酐 6-氯-1-(苯甲基)-2H-3, 1-苯并咪唑-2, 4(1H)-二酮。

如实施例 1 所示, 使芳基二胺和 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸盐反应可以制得苯并咪唑乙酸酯。精通此领域的技术人员已经知道在这一合成中必需的二胺, 并可以按方法 1-9 合成。用方法 C 和 D 可以使靛红酸酐和苯并咪唑乙酸酯偶合。用方法 B、实施例 49 的偶合方法或下面列出的常规方法可以使 2-氨基苄腈和苯并咪唑乙酸酯偶合。

方法 E

在苯并咪唑乙酸酯 (1.0eq) 的 THF(-78 °C -0 °C 的恒温下) 溶液中加入 LiHMDS(3-4eq)。20 分钟后, 加入 2-氨基苄腈(1.1eq) 的 THF 溶液。使反应混合物回复室温, 搅拌 1-3 小时, 然后加热至约 40 °C-65 °C (1 小时-12 小时)。将混合物冷却至 0 °C 并用 NH₄Cl(aq, 饱和的) 淬灭。用 CH₂Cl₂ 或 EtOAc 萃取水相, 并收集有机提取物, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。减压蒸发溶剂并通过硅胶层析或 HPLC 纯化残余物以得到 4-氨基喹啉酮产物。

实施例	名称	LC/MS m/z (MH ⁺)
50	4-氨基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.4
51	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	420
52	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮	420
53	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮	374.2
54	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮	408.1

55	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-甲基喹啉-2(1H)-酮	403.2
56	4-氨基-3-(6-哌嗪-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	361.2
57	4-氨基-3-[6-(吡啶-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	368.2
58	4-氨基-3-{5-[(3R,5S)-3,5-二甲基-1-哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.4
59	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	375.2
60	4-氨基-3-(6-甲基-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	376
61	4-氨基-3-{5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	390.1
62	4-氨基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基-1-吗啉-4-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	408.2
63	4-氨基-3-{5-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	376.2
64	4-氨基-3-[5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	389.2
65	4-氨基-3-{5-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	389.2
66	4-氨基-6-氯-3-{5-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	423
67	乙基 {4-[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌嗪-1-基}乙酸酯	447.2
68	4-氨基-3-{6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.1
69	3-[6-(4-乙酰哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-氨基喹啉-2(1H)-酮	403.3
70	4-氨基-3-[6-(1,4'-联哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	443.3
71	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸	321.2
72	4-氨基-5-(甲氧基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	405.3
73	4-氨基-3-{6-[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]-	403.3

	1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	
74	{4-[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌嗪-1-基}乙酸	419.2
75	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	386.1
76	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	386.1
77	4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	389.1
78	4-氨基-3-(5-[(2S,5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	433.3
79	4-氨基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	409.2
80	4-氨基-6-氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	423.1
81	4-氨基-5,6-二氯-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	457.2
82	4-氨基-5,6-二氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	443.2
83	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(吡啶-2-基甲基)氧基]喹啉-2(1H)-酮	384.2
84	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基-1-吗啉-4-基]喹啉-2(1H)-酮	390.1
85	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	362.2
86	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]喹啉-2(1H)-酮	390.2
87	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-2-基甲基)氧基]喹啉-2(1H)-酮	384.1
88	4-氨基-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(哌啶-4-基甲基)氧基]喹啉-2(1H)-酮	469.2
89	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	307.1
90	4-氨基-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	321.1

91	4-氨基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基-1-吗啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	420.2
92	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	362.2
93	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基-1-吗啉-4-基]喹啉-2(1H)-酮	390.2
94	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	375.1
95	4-氨基-5,6-二氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	430
96	3-{5-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	391.3
97	4-氨基-3-{5-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	404
98	4-氨基-3-{5-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	420.4
99	4-氨基-6-氟-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	380
100	4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮	407
101	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	295
102	4-氨基-3-(6-氟-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	380
103	4-氨基-3-{5-[(四氢呋喃-2-基甲基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	377
104	4-氨基-6-氟-3-(6-氟-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	398
105	4-氨基-3-[6-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393
106	4-氨基-3-(5-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	351
107	4-氨基-3-[4,6-二氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	411
108	4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮	407.1

109	4-氨基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.1
110	4-氨基-5-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	409.1
111	4-氨基-3-[5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	407.1
112	4-氨基-5-氯-3-[5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	423.1
113	4-氨基-6-氯-3-[5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	441
114	4-氨基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基-1-吗啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	391.2
115	4-氨基-3-(6-硫代吗啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	378.4
116	4-氨基-3-[5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	443.1
117	4-氨基-3-[6-[3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	417.1
118	4-氨基-3-[6-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	438.3
119	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹啉-2(1H)-酮	376.3
120	4-氨基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹啉-2(1H)-酮	410.2
121	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	431.3
122	4-氨基-3-(5-[[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]羰基]-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	431.3
123	4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-硝基喹啉-2(1H)-酮	420.2
124	4-氨基-3-[5-(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	471.1

125	4-氨基-3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.3
126	4-氨基-3-[5-(1-氧化硫代吗啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	394.5
127	3-{5-[(4-乙酰哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-氨基喹啉-2(1H)-酮	431.3
128	4-氨基-3-(5-[[[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	417.4
129	4-氨基-3-(5-[[[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	417.4
130	4-氨基-3-(5-[[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基]-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	431.4
131	2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸甲酯	353.2
132	4-氨基-3-[5-(1,3'-联吡咯烷-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	415.5
133	4-氨基-3-[5-(吡啶-3-基氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	370.2
134	4-氨基-5,6-双(甲氧基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	435.5
135	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	405.3
136	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	417.2
137	4-氨基-3-{5-[(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	415.2
138	4-氨基-3-{5-[(4-环己基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	471.6
139	4-氨基-3-{5-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	403.2
140	4-[[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基]哌啶-1-羧酸乙酯	447.3

141	4-氨基-3-[5-(((5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-3-基)氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	405.2
142	4-氨基-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	383.3
143	4-氨基-3-[5-(哌啶-3-基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	375.2
144	4-氨基-5-氟-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮	401.3
145	4-[[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基]哌啶-1-羧酸乙酯	465.5
146	4-氨基-5-氟-3-[5-(哌啶-3-基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	393.3
147	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴代喹啉-2(1H)-酮	357.1
148	4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴代喹啉-2(1H)-酮	357.1
149	4-氨基-3-(5-溴代-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	357.1
150	N,N-二甲基 1-2-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺	333.1
151	4-氨基-3-(5-噻吩-2-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	359.2
152	2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N,N-二甲基 1-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺	384.1
153	4-氨基-6-碘-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	501.1
154	4-氨基-3-(5-{2-[(二甲基氨基)甲基]-吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	419.2

实施例 155-270

下表中显示的实施例 155-270 是用上述方法(如方法 1-15)和流程中列出的方法以及其它实施例或对于精通此领域的技术人员显见的修饰用商业上获得的原料合成的。

实施例	名称	LC/MS m/z (MH+)
155	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-碘喹啉-2(1H)-酮	547
156	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮	431
157	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
158	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	422
159	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮	421
160	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴代喹啉-2(1H)-酮	465
161	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲腈	411
162	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	404
163	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-双(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	447
164	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯喹啉-2(1H)-酮	455
165	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-甲酰胺	531
166	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-羟丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	478
167	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	448
168	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮	404

169	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-硝基苯基)喹啉-2(1H)-酮	508
170	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮	491
171	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮	471
172	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
173	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	490
174	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6,7-二氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	423
175	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-硝基苯基)喹啉-2(1H)-酮	508
176	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-甲酰胺	531
177	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
178	6-(3-乙酰苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
179	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹啉-2(1H)-酮	421
180	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮	491
181	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(环丙基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮	460
182	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2-	521

	氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	
183	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮	503
184	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	472
185	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	525
186	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-哌啶-1-基喹啉-2(1H)-酮	488
187	6-氯-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	298
188	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯	560
189	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1-苯并噻吩-2-基)喹啉-2(1H)-酮	519
190	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吡咯烷-1-基喹啉-2(1H)-酮	474
191	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	532
192	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	494
193	1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酸乙酯	560
194	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-乙基苯基)喹啉-2(1H)-酮	491
195	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	476

196	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
197	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-(2,4-二氯苯基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	532
198	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	531
199	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	305
200	4-羟基-3-(1H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)喹啉-2(1H)-酮	329
201	4-羟基-3-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮	279
202	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	525
203	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺	524
204	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	538
205	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	525
206	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	525
207	N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺	538
208	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮	511
209	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-甲腈	411
210	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-	417

	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	
211	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酰胺	506
212	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	434
213	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮	464
214	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮	555
215	3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	573
216	4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-7-哌啶-1-基-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸	590
217	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)-6-[4-(甲基磺酰基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	571
218	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮	401
219	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮	422
220	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	374
221	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
222	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493
223	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	396
224	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(吡咯	382

	烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	
225	3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	439
226	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480
227	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
228	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
229	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480
230	6-氯-4-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	468
231	4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
232	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
233	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
234	4-[[1(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	494
235	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	494
236	4-[[2(2S)-2-氨基-3-甲基丁基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	482
237	4-[[4-(氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	516
238	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	480
239	4-[[1(1R)-1-(氨基甲基)丙基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	468
240	4-[[1(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)	530

	喹啉-2(1H)-酮	
241	6-氯-4-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	537
242	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	570
243	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[[3-吗啉-4-基丙基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	524
244	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	508
245	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	488
246	6-氯-4-[[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	505
247	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	488
248	6-氯-4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	454
249	6-氯-4-[[2-(2-甲基-1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	624
250	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	494
251	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	466
252	4-[[[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	507
253	4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	507
254	4-[[4-(氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	529
255	6-氯-4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-	467

	2(1H)-酮	
256	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	550
257	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	583
258	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	507
259	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	479
260	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	493
261	6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	508
262	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	506
263	7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮	480
264	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮	507
265	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(2S)-吡咯烷-2-基甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	493
266	6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮	493
267	6-氯-4-([(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基)氨基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	521
268	6-氯-4-([(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基)氨基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮	521
269	4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮	493

270	6-(3-氨基苯基)-4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮	478
-----	--	-----

测定方法

受体酪氨酸激酶的体外激酶测定

通过提供 ATP 和合适的含有酪氨酸肽或蛋白质的底物，并测定磷酸基因向酪氨酸残基的转移可以测定各种蛋白质酪氨酸激酶的激酶活性。用 Baculovirus 表达系统(InTitrigen)使与 flt-1(VEGFR¹)、KDR(VEGFR²)和 bFGF 受体的胞质域相应的重组蛋白质在 Sf9 昆虫细胞中表达并通过 Glu 抗体相互作用(对 Glu-抗体表位标记的结构)或金属离子层析(对 His₆ 标记的结构)纯化。对于每次测定，将试验化合物连续稀释于 DMSO，然后与合适的激酶反应缓冲液和 ATP 混合。加入激酶蛋白和合适的生物素化的肽底物使最终体积为 100 μL，将反应物在室温下培育 1-2 小时并加入 50 μL 40mM 的 EDTA 和 50mM pH7.5 的 HEPES 反应终止。将停止的反应混合物(75 μL)转移至涂有抗生物素蛋白链菌素微量滴定板(Boehringer Mannheim)并培育 1 小时。用 DELFIA 时间分辨荧光系统(Wallac)测量磷酸化的肽产物，使用经过修饰的 Eu-标记的抗磷酸酪氨酸抗体 PT66，即在 DELFIA 测定缓冲液增加 1mM 的 MgCl₂ 以稀释抗体。在 Wallac 1232 DELFIA 荧光计上读出时间分辨的荧光。用 XL Fit 数据分析软件通过非线性回归计算各个化合物在 50%抑制时的浓度(IC₅₀)。

在 50mM HEPES pH7.0、2mM MgCl₂、10mM MnCl₂、1mM NaF、1mM DTT、1mg/ml BSA、2 μM ATP 和 0.42 μM 生物素-GGGGQDGKDYIVLPI-NH₂ 测定 Flt-1、KDR 和 bFGFR 激酶。分别加入 0.1 μg/mL、0.05 μg/mL 或 0.1 μg/mL Flt-1、KDR 和 bFGFR 激酶。

合成并用上述方法测定了以下化合物：

3-{5-[2-(乙基苯胺基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-羟基-2(1H)-喹啉酮；
 3-[5-(4-氨基苯氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-羟基-2(1H)-喹啉酮；3-{6-[[2-(二甲基氨基)乙基](甲基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-羟基-2(1H)-喹啉酮；
 4-羟基-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮；3-[5-(3-氨基-1-吡咯烷基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-羟基-2(1H)-喹啉酮；N,N-二甲基 1-2-(2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺；3-{5-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹啉酮；3-{5-[3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基]-1H-苯并咪唑-2-基}-2(1H)-喹啉酮；3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢-4-喹啉甲

脞; 4-氨基-3-[5-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[6-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[6-(3-氨基-1-吡咯烷基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-苯并咪唑-5-甲脞; 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-N,N-二甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺; 4-氨基-3-[5-[3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基]-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢-3-喹啉基)-1H-苯并咪唑-6-甲亚胺酸酰胺; 4-氨基-3-[5-(4-吗啉基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-(二甲基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-(1-哌啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-(2-噻吩基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-(3,5-二甲基-1-哌嗪基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-(2,6-二甲基-1-4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-(4-甲基-1-哌嗪基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[羟基(氧化)氨基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-甲基-1-哌嗪基)-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基-3-哌啶基)氧基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-6-氯-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-6-氯-3-[5-[3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基]-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-6-[羟基(氧化)氨基]-3-[5-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-5-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-3-[5-[2-(4-吗啉基)乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(2-吡啶基甲氧基)-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-6-氟-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-氨基-3-[5-[3-(二甲基氨基)-1-吡咯烷基]-1H-苯并咪唑-2-基]-6-氟-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(四氢-2-咪唑基甲基)氨基]-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(甲基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(乙基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[[2-(1-甲基-2-吡咯烷基)乙基]氨基]-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(4-哌啶基甲基)氨基]-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-

基)-4-(4-氟苯胺基)-2(1H)-喹啉酮; 4-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(1H-苯并咪唑-6-基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 4-苯胺基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(甲氧基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(1H-咪唑 1-5-基甲基)氨基]-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(4-吗啉基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-胍基-2(1H)-喹啉酮; 4-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮; 4-(1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2(1H)-喹啉酮; 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[6-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-[(2-羟基乙基)氨基]-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-(甲氧基氨基)-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(3-哌啶基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(3-哌啶基甲基)氨基]-2(1H)-喹啉酮; 4-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(四氢-2-呋喃基甲基)氨基]-2(1H)-喹啉酮; 4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(3-吡咯烷基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 4-[(2-氨基-4-甲基戊基)氨基]-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-[(2-氨基-3-甲基丁基)氨基]-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 3-(5,6-二甲基 1-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(3-哌啶基氨基)-2(1H)-喹啉酮; 4-[(2-氨基环己基)氨基]-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 4-[(2-氨基环己基)氨基]-3-[5-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-2-基]-2(1H)-喹啉酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-羟基苯并[g]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-吗啉-4-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5-[(2R,6S)-2,6-二甲基 1-吗啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3R)-3-(二甲

基氨基)吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-甲基喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(6-哌嗪-1-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[6-(哌啶-4-基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-[(3R, 5S)-3, 5-二甲基-1-哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(6-甲基-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基-1-吗啉-4-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-甲基-1, 4-二氮杂环庚-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-6-氯-3-[5-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; {4-[2-(4-氨基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌嗪-1-基}乙酸乙酯; 4-氨基-3-[6-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 3-[6-(4-乙酰哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-氨基喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[6-(1, 4'-联哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 2-(4-氨基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸; 4-氨基-5-(甲氧基)-3-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[6-[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; {4-[2-(4-氨基-2-氧代-1, 2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基]哌嗪-1-基}乙酸; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-[(2S, 5S)-2-[(二甲基氨基)甲基]-5-甲基吗啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-6-氯-3-[5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5, 6-二氯-3-[5-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5, 6-二氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(吡啶-2-基甲基)氧基]

喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基 1 吗啉-4-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(1-甲基哌啶-3-基)氧基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-2-基甲基)氧基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(哌啶-4-基甲基)氧基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基 1 吗啉-4-基]-1H-苯并咪唑-2-基]-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基 1 吗啉-4-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5, 6-二氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 3-{5-[(2-吗啉-4-基乙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(3-吗啉-4-基丙基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-6-氟-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-6-氟喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(6-氟-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(四氢呋喃-2-基甲基)氧基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-6-氟-3-(6-氟-5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[6-氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[4, 6-二氟-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-5-氟喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5-氯-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-6-氯-3-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基 1 吗啉-4-基]-3-(3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(6-硫

代吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-环己基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{6-[3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[6-(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺; 4-氨基-3-(5-{[4-(1-甲基乙基)哌嗪-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-6-硝基喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(1,4'-联哌啶-1'-基羰基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(1-氧化硫代吗啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 3-{5-[(4-乙酰哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-4-氨基喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-{[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-{[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸甲酯; 4-氨基-3-[5-(1,3'-联吡咯烷-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(吡啶-3-基氧基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5,6-双(甲氧基)-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺; 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺; 4-氨基-3-{5-[5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚基-2-基]羰基}-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(4-环己基哌嗪-1-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-{[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基}哌啶-1-羧酸乙酯; 4-氨基-3-[5-((5R)-5-[(甲氧基)甲基]吡咯烷-3-基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(哌啶-3-基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5-氟-3-{5-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-1H-

苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-[[2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-基]氨基]哌啶-1-羧酸乙酯; 4-氨基-5-氟-3-[5-(哌啶-3-基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴代喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-溴代喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-溴代-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; N,N-二甲基 1-2-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺; 4-氨基-3-(5-噁吩-2-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N,N-二甲基 1-1H-苯并咪唑-5-磺胺; 4-氨基-6-碘-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-{2-[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基}-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-碘喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-硝基喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-溴代喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲腈; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-双(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氯喹啉-2(1H)-酮; 1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-甲酰胺; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(3-羟丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-硝基苯基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-6-氟喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)喹

啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6,7-二氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(3-硝基苯基)喹啉-2(1H)-酮; 1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-氮甲酰; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹啉-2(1H)-酮; 6-(3-乙酰苯基)-4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氯喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氟-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-7-吗啉-4-基喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(环丙基氨基)-6-氟喹啉-2(1H)-酮; N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氟-7-(1H-咪唑-1-基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-哌啶-1-基喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-4-羧酸乙酯; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(1-苯并噁吩-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-吡咯烷-1-基喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮; 1-[4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]哌啶-3-羧酸乙酯; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-

(1H-苯并咪唑-2-基)-6-(4-乙基苯基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-[(2-甲基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-甲基喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-(2,4-二氯苯基)-3-(3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(三氟甲基)苯基]喹啉-2(1H)-酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 4-羟基-3-(1H-咪唑并[4,5-f]喹啉-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-羟基-3-(1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸; 4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酰胺; N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺; 3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸; 4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸; N-{3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-氯-6-(2-甲基苯基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-甲腈; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基]苯甲酰胺; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氟-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-7-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(二甲基氨基)-6-碘喹啉-2(1H)-酮; 3-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(1H-咪唑-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸; 4-[4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-2-氧代-7-哌啶-1-基-1,2-二氢喹啉-6-基]苯甲酸; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)-6-[4-(甲基磺酰基)

苯基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-8-甲基喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟喹啉-2(1H)-酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-甲基-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[2-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[3-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6,7-二氟-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯-4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3R)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[[[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[[[(2S)-2-氨基-3-甲基丁基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-([4-(氨基甲基)苯基]甲基)氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡咯烷-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[[[(1R)-1-(氨基甲基)丙基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[[[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]

基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(哌啶-4-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[2-(甲基-1-哌啶-4-基-1H-苯并咪唑-5-基)甲基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 4-[[1(1R, 2R)-2-氨基环己基]氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(4-氨基环己基)氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[[4-(氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-(哌啶-4-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-[(2-哌啶-2-基乙基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮; 7-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-4-(哌啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[(哌啶-2-基甲基)氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[[2(2S)-吡咯烷-2-基甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-[[2(2R)-吡咯烷-2-基甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[2(2S)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基]氨基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 6-氯-4-[[2(2R)-1-乙基吡咯烷-2-基]甲基]氨基]-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯

并咪唑-2-基)-6-[4-(甲氧基)苯基]喹啉-2(1H)-酮; 和 6-(3-氨基苯基)-4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮.

上述各个化合物对 VEGFR¹、VEGFR² 和 bFGF 显示了小于 10 μM 的 IC₅₀ 值。

应该理解, 根据本发明的有机化合物可以有互变异构现象。即本说明书中的化学结构仅代表一种可能的互变异构体, 应该理解, 本发明包括所提到结构的任何互变异构体。

应该理解, 本发明不限于这里列出以便阐述的实施例, 它还包括以下权利要求范围内所有此类的结构。