

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D417/14

C07D413/14

C07D401/14

A61K 31/47



## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03812909.4

[43] 公开日 2005 年 8 月 24 日

[11] 公开号 CN 1659165A

[22] 申请日 2003.4.4 [21] 申请号 03812909.4

[30] 优先权

[32] 2002. 4. 5 [33] US [31] 10/116,117

[86] 国际申请 PCT/US2003/010463 2003.4.4

[87] 国际公布 WO2003/087095 英 2003.10.23

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.3

[71] 申请人 希龙公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 P·A·任豪 S·佩克西

T·D·马恰朱斯基 C·M·谢弗

C·泰勒 W·R·麦克克里

C·麦克布莱德 E·加赞

C·西斯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

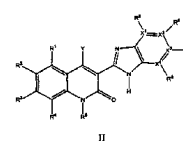
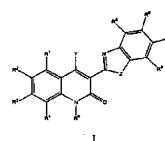
代理人 周承泽

权利要求书 34 页 说明书 109 页

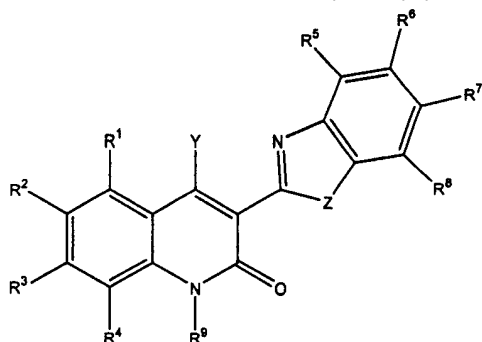
[54] 发明名称 喹啉酮(quinolinone)衍生物

[57] 摘要

提供了具有式 I 和 II 的有机化合物, 其中的变量具有这里所述的值。 药物包含选自与 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药和式(I)或(II)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, 和选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药一起治疗。 该药物可用于治疗癌症。 还提供了式(I)或(II)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在联合选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药治疗癌症中的应用。



1. 一种药物，它包含：选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药和式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐



I

其中，

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

Z 选自 O、S 和  $NR^{14}$  基；

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

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  可以相同或不同，且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-S(=O)R^{23}$ 、 $-S(=O)_2R^{24}$ 、 $-CN$ 、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代

的杂环基烷基、 $-C(=O)R^{25}$ 、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基  
烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未  
取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的  
5 杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷  
基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、  
取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基  
氧基烷基；

$R^9$  和  $R^{14}$  可以相同或不同，且独立选自 H、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代  
和未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、  
10 取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷  
基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$   
烷基和 $-C(=O)-$ 芳基；

$R^{10}$  选自取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷  
基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷  
15 基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳  
基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-NH$ (杂  
环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、  
 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)和取代  
和未取代的杂环基烷基；

20  $R^{11}$  选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳  
基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、 $-O-$ 烷  
基、 $O-$ 芳基、杂环基氧基烷基和取代和未取代的芳基；

$R^{12}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环  
基；

25  $R^{13}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、  
-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基  
烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未  
取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳  
基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取  
30 代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、  
 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=$

0)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、  
-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)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、  
取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、  
5 取代和未取代的杂环基氧基烷基和-C(=O)-N(烷基)(杂环基)基；

R<sup>15</sup>和R<sup>19</sup>可以相同或不同，且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的  
芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-  
烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)  
N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、  
10 -N(烷基)(杂环基)、-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代  
的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、  
取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和  
未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂  
环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代  
15 的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取  
代的杂环基氧基烷基；

R<sup>16</sup>和R<sup>20</sup>可以相同或不同，且独立选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代  
的芳基和取代和未取代的杂环基；

R<sup>17</sup>和R<sup>21</sup>可以相同或不同，且独立选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代  
20 的芳基、取代和未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)  
NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、  
-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、取代和未取代的杂环基  
烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的  
二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、  
25 取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、-C(=O)-杂环基、-C(=O)-O-杂环基、  
-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、取代和未取  
代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环  
基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的  
羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代  
30 的杂环基氧基烷基和-C(=O)-N(烷基)(杂环基)基；

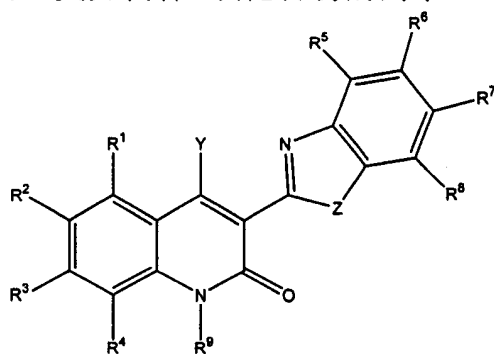
R<sup>18</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>和R<sup>25</sup>可以相同或不同，且独立选自H、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳



基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、  
-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳氧基、  
杂环基氧基、-NHOH、-N(烷基)OH、-N(芳基)OH、-N(烷基)O-烷基、-N(芳基)O-烷  
5 基、-N(烷基)O-芳基和-N(芳基)O-芳基; 和

R<sup>22</sup> 选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基。

2. 一种药物, 它包含: 选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药和式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐



I

10 其中,

Y 选自 -OR<sup>10</sup>、-C(=O)-R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂  
环基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代  
和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷  
基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的饱和的杂  
15 环基、取代和未取代的杂环基氧基烷基、取代和未取代的羟烷基和取代和未取代的  
芳氧基烷基;

Z 选自 O、S 和 NR<sup>14</sup>基;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以相同或不同, 且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、  
-OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代  
20 的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的  
炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨  
基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和  
未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代  
的杂环基烷基和-C(=O)R<sup>18</sup>基;

25 R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可以相同或不同, 且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-NO<sub>2</sub>、-OH、

-OR<sup>19</sup>、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-SH、-SR<sup>22</sup>、-S(=O)R<sup>23</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-CN、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)R<sup>25</sup>、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基  
5 烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

R<sup>9</sup>选自-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未  
10 取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基和-C(=O)-芳基；

R<sup>10</sup>选自取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷  
15 基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、-C(=O)N(芳基)(杂环基)和取代和未取代的杂环基烷基；

R<sup>11</sup>选自H、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳  
20 基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)、-O-烷基、O-芳基、杂环基氧基烷基和取代和未取代的芳基；

R<sup>12</sup>选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

R<sup>13</sup>选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环  
25 基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的杂环基烷基、取  
30 代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和

未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

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

10  $R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同，且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

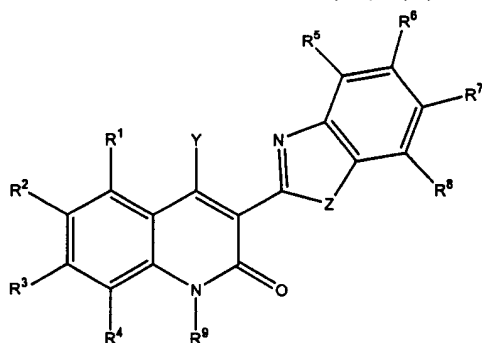
20  $R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基以及取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{N}$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-\text{N}$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-\text{N}$ (烷基)(芳基)、 $-\text{NH}$ (杂环基)、 $-\text{N}$ (杂环基)(烷基)、 $-\text{N}$ (杂环基)(芳基)、 $-\text{N}$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、  
5  $-\text{OH}$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳氧基、  
 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}$ (烷基) $\text{OH}$ 、 $-\text{N}$ (芳基) $\text{OH}$ 、 $-\text{N}$ (烷基) $\text{O}$ -烷基、 $-\text{N}$ (芳基) $\text{O}$ -烷基、 $-\text{N}$ (烷基) $\text{O}$ -芳基和 $-\text{N}$ (芳基) $\text{O}$ -芳基; 和

$R^{22}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基。

3. 一种药物, 它包含: 选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药和式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐



I

其中,

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

Z 选自 O、S 和  $\text{NR}^{14}$ ;

20  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  可以相同或不同, 且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和

未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基和 $-C(=O)R^{18}$ ;

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

- $R^9$ 和 $R^{14}$ 可以相同或不同,且独立选自H、 $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷
- 15 基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基和 $-C(=O)-$ 芳基;

- $R^{10}$ 选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 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)和 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基);
- 20

- $R^{11}$ 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)、取代和未取代的烷基、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基) $_2$ 、 $-N$ (烷基)(杂环基)和取代和未取代的芳基;
- 25

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

- $R^{13}$ 选自H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-OH$ 、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷
- 30

基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

10  $R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同, 且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

20  $R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基;

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、

取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同，且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、  
5  $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、  
 $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、  
 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基和 $-N$ (芳基)O-芳基；和

$R^{22}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

10 且至少  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  或  $R^8$  之一选自取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、  
取代和未取代的饱和的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二  
烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、  
取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取  
代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代  
15 和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基； $-OR^{19}$ ，其中， $R^{19}$  选自  
取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代  
和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基  
20 氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷  
基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和  
未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取  
代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和  
取代和未取代的杂环基氧基烷基； $-NR^{20}R^{21}$ ，其中， $R^{20}$  选自取代和未取代的杂环基；  
25  $-NR^{20}R^{21}$ ，其中， $R^{21}$  选自取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的氨基烷  
基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取  
代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳  
30 基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和  
未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基烷基和

取代和未取代的杂环基氧基烷基；和 $-C(=O)R^{25}$ ，其中， $R^{25}$ 选自H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的芳基、取代和未取代的芳氧基和取代和未取代的杂环基。

5        4. 如权利要求3所述的药物，其中，Y选自 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 和取代和未取代的炔基。

5. 如权利要求3所述的药物，其中，Z是 $-NR^{14}$ 。

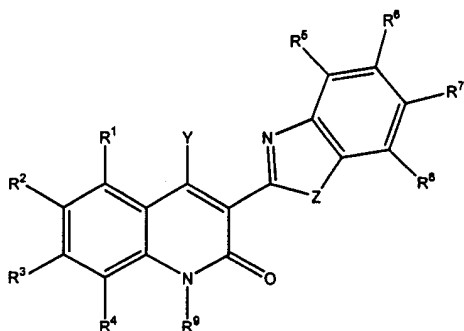
6. 如权利要求3所述的药物，其中， $R^1$ 选自-H、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环烷氧基、取代和未取代的杂环基氧基和取代和未取代的杂环基。

10       7. 如权利要求3所述的药物，其中， $R^2$ 选自H、F、Cl、 $-NO_2$ 、取代和未取代的杂环烷氧基和取代和未取代的杂环基。

8. 如权利要求3所述的药物，其中， $R^6$ 或 $R^7$ 是烷基。

9. 如权利要求3所述的药物，其中， $R^6$ 或 $R^7$ 是 $-OR^{19}$ 和 $R^{19}$ 是烷基，芳基，杂环基或杂环基烷基。

15       10. 一种药物，它包含：选自5-FU或CPT-11的抗癌药和式I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互变异构体的药学上可接受的盐



I

其中，

20       Y选自-OH、SH、烷硫基、芳硫基、 $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-CN$ 、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未



取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基和取代和未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 和  $\text{NR}^{14}$ ；

- $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  可以相同或不同，且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、  
5  $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基和 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ ；

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

- 20  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{14}$  可以相同或不同，且独立选自 H、 $-\text{OH}$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、 $-\text{NH}_2$ 、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基和 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基；

- 25  $\text{R}^{10}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)(芳基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{N}$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-\text{N}$ (烷基)(芳基)、 $-\text{N}$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (杂环基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)(杂环基)和 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (芳基)(杂环基)；

$R^{11}$  选自 H、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、取代和未取代的烷基、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)和取代和未取代的芳基;

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

$R^{13}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)A、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

10

15

$R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同, 且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

20

25

$R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基;

30

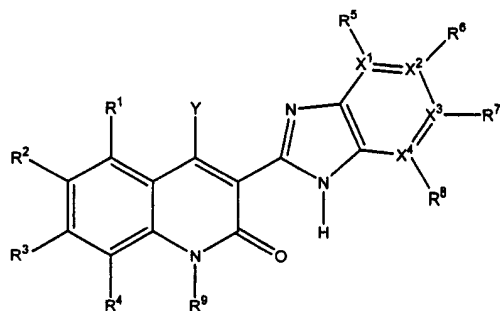
$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基) $OH$ 、 $-N$ (芳基) $OH$ 、 $-N$ (烷基) $O-$ 烷基、 $-N$ (芳基) $O-$ 烷基、 $-N$ (烷基) $O-$ 芳基和 $-N$ (芳基) $O-$ 芳基; 和

$R^{22}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基,

其中, 至少  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  之一是  $-OR^{15}$ ,  $R^{15}$  选自取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基和取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。

11. 一种药物, 它包含: 选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药和式 II 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互变异构体的药学上可接受的盐



II

其中,

Y 选自 H、-OH、-OR<sup>10</sup>、-SH、-SR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CN、-C(=O)-R<sup>14</sup>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

10 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 和 X<sup>4</sup> 选自 C 或 N 和至少 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 和 X<sup>4</sup> 之一是 N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可以相同或不同, 且独立选自 H、Cl、BR、F、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-C(=O)R<sup>18</sup>、-SH、-SR<sup>19</sup>、-S(=O)R<sup>20</sup>、S(=O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基; 如果 X<sup>1</sup> 是 N 则 R<sup>5</sup> 不存在或是 H; 如果 X<sup>2</sup> 是 N 则 R<sup>6</sup> 不存在或是 H; 如果 X<sup>3</sup> 是 N 则 R<sup>7</sup> 不存在或是 H; 和如果 X<sup>4</sup> 是 N 则 R<sup>8</sup> 不存在或是 H;

R<sup>9</sup> 选自 H、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基和-C(=O)-芳基;

$R^{10}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)和 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)；

$R^{11}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同，且独立选自取代和未取代的烷基和取代和未取代的芳基；

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

$R^{13}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-OH$ 、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{14}$  选自 H、 $-OH$ 、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(杂环基)和 $-N$ (芳基)(杂环基)；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  可结合在一起形成一个 5-7 元饱和或未饱和的、取代或未取代的含 N 环；

$R^{15}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=$

0)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的羟烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

$R^{16}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基;

10  $R^{17}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(芳基)(烷基)氨基烷基、取代和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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基

15 烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

$R^{16}$  和  $R^{17}$  可结合在一起形成一个 5-7 元饱和或未饱和的, 取代或未取代的含 N 环; 和

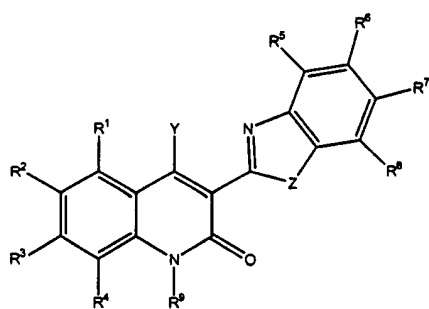
$R^{18}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基和 $-N$ (芳基)O-芳基。

25

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的药物在治疗癌症中的应用。

13. 式 I 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在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症中的应用

30



I

其中，

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

Z 选自 O、S 和  $NR^{14}$ ；

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

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  可以相同或不同，且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-S(=O)R^{23}$ 、 $-S(=O)_2R^{24}$ 、 $-CN$ 、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)R^{25}$ 、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、

取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^9$  和  $R^{14}$  可以相同或不同，且独立选自 H、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、  
5 取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基和-C(=O)-芳基；

$R^{10}$  选自取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、  
10 -C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)<sub>2</sub>、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)、-N(芳基)(杂环基)、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、-C(=O)N(芳基)(杂环基)和取代和未取代的杂环基烷基；

15  $R^{11}$  选自 H、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)、-N(芳基)(杂环基)、-O-烷基、O-芳基、杂环基氧基烷基和取代和未取代的芳基；

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

20  $R^{13}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、  
25 -C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、  
30 取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基氧基烷基和-C(=O)-N(烷基)(杂环基)；



$R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同, 且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

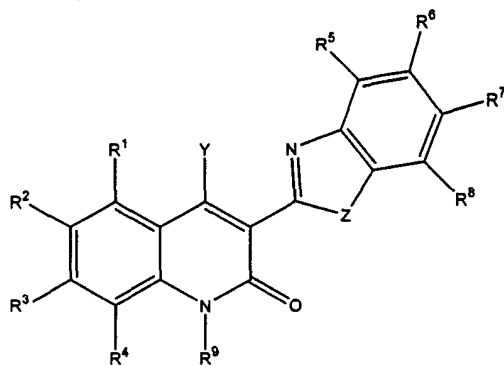
$R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基;

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基氧基烷基和 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基);

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳氧基、杂环基氧基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基和 $-N$ (芳基)O-芳基; 和

$R^{22}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基。

14. 式 I 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在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症中的应用



I

其中,

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

Z 选自 O、S 和  $NR^{14}$ ;

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

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

基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

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

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

- $R^{11}$  选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH(烷基)$ 、 $-NH(芳基)$ 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-N(芳基)_2$ 、 $-N(烷基)(芳基)$ 、 $-NH(杂环基)$ 、 $-N(杂环基)_2$ 、 $-N(烷基)(杂环基)$ 、 $-O-烷基$ 、 $O-芳基$ 、取代和未取代的烷基和取代和未取代的芳基;
- 15

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

- $R^{13}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-烷基$ 、 $-C(=O)-芳基$ 、 $-C(=O)O-烷基$ 、 $-C(=O)O-芳基$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(烷基)$ 、 $-C(=O)NH(芳基)$ 、 $-C(=O)N(烷基)_2$ 、 $-C(=O)N(芳基)_2$ 、 $-C(=O)N(烷基)(芳基)$ 、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-杂环基$ 、 $-C(=O)-O-杂环基$ 、 $-C(=O)NH(杂环基)$ 、 $-C(=O)-N(杂环基)_2$ 、 $-C(=O)N(芳基)(杂环基)$ 、 $-C(=O)-N(烷基)(杂环基)$ 、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和
- 20
- 25
- 30

未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{14}$  选自 H、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基和-C(=O)-芳基；

$R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同，且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

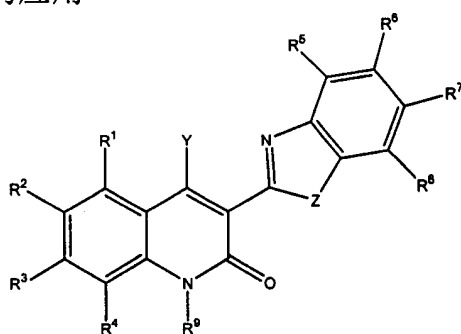
$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、-C(=O)-杂环基、-C(=O)-O-杂环基、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)-N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)(杂环基)、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同，且独立选自 H、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳氧基、-NHOH、-N(烷基)OH、-N(芳基)OH、-N(烷基)O-烷基、-N(芳基)O-烷基、-N(烷基)O-芳基和-N(芳基)O-芳基；和

5  $R^{22}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基。

15. 式 I 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在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症中的应用



I

10 其中，

Y 选自 -OH、SH、烷硫基、芳硫基、-OR<sup>10</sup>、-C(=O)-R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CN、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基和取代和未取代的芳氧基烷基；

Z 选自 O、S 和 NR<sup>14</sup>；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以相同或不同，且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、  
20 -OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基和 -C(=O)R<sup>18</sup>；  
25

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

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

$R^{10}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(烷基)$ 、 $-C(=O)NH(芳基)$ 、 $-C(=O)N(烷基)_2$ 、 $-C(=O)N(芳基)_2$ 、 $-C(=O)N(烷基)(芳基)$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(烷基)$ 、 $-NH(芳基)$ 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-N(烷基)(芳基)$ 、 $-N(芳基)_2$ 、 $-C(=O)NH(杂环基)$ 、 $-C(=O)N(杂环基)_2$ 、 $-C(=O)N(烷基)(杂环基)$ 和 $-C(=O)N(芳基)(杂环基)$ ;

$R^{11}$  选自 H、 $-OH$ 、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(烷基)$ 、 $-NH(芳基)$ 、 $-N(烷基)_2$ 、 $-N(芳基)_2$ 、 $-N(烷基)(芳基)$ 、取代和未取代的烷基、 $-NH(杂环基)$ 、 $-N(杂环基)_2$ 、 $-N(烷基)(杂环基)$ 和取代和未取代的芳基;

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

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

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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同，且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)-$ 杂环基、 $-C(=O)-O-$ 杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同, 且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、  
5  $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、  
 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基和 $-N$ (芳基)O-芳基; 和

$R^{22}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基;

且至少  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  或  $R^8$  之一选自取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、  
取代和未取代的饱和的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二  
10 烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、  
取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的  
杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代  
和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;  $-OR^{19}$ , 其中,  $R^{19}$  选自  
取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、 $-C(=$   
15  $O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代  
和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基  
氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、  
取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和  
20 未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代  
和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和  
取代和未取代的杂环基氧基烷基;  $-NR^{20}R^{21}$ , 其中,  $R^{20}$  选自取代和未取代的杂环基;  
 $-NR^{20}R^{21}$  其中,  $R^{21}$  选自取代和未取代的杂环基、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 芳基、 $-C(=O)NH_2$ 、  
 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=$   
25  $O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O$ -烷基、 $-C(=O)O$ -芳基、取代和未取代的氨基烷基、  
取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的  
芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)  
氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的  
烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的杂环基烷基和取代  
30 和未取代的杂环基氧基烷基; 和 $-C(=O)R^{25}$ , 其中,  $R^{25}$  选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、  
 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷



基)、-N(杂环基)(芳基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的芳基、取代和未取代的芳氧基和取代和未取代的杂环基。

16. 如权利要求 15 所述的应用, 其中, Y 选自-OR<sup>10</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>和取代和未取代的炔基。

5 17. 如权利要求 15 所述的应用, 其中, Z 是-NR<sup>14</sup>。

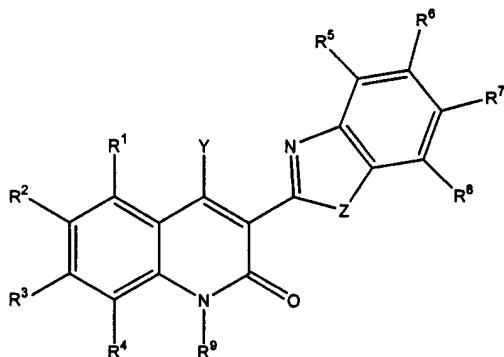
18. 如权利要求 15 所述的应用, 其中, R<sup>1</sup>选自-H、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的杂环烷氧基、取代和未取代的杂环基氧基和取代和未取代的杂环基。

19. 如权利要求 15 所述的应用, 其中, R<sup>2</sup>选自 H、F、Cl、-NO<sub>2</sub>、取代和未取代的杂环烷氧基和取代和未取代的杂环基。

10 20. 如权利要求 15 所述的应用, 其中, R<sup>6</sup>或 R<sup>7</sup>是烷基。

21. 如权利要求 15 所述的应用, 其中, R<sup>6</sup>或 R<sup>7</sup>是-OR<sup>19</sup>和 R<sup>19</sup>是烷基, 芳基, 杂环基或杂环基烷基。

22. 式 I 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在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症  
15 中的应用



I

其中,

Y 选自-OH、SH、烷硫基、芳硫基、-OR<sup>10</sup>、-C(=O)-R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CN、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基和取代和未取代的芳氧基烷基;

25 Z 选自 O、S 和 NR<sup>14</sup>;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 可以相同或不同,且独立选自H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基和-C(=O)R<sup>18</sup>;

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 可以相同或不同,且独立选自H、Cl、Br、F、I、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>19</sup>、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-SH、-SR<sup>22</sup>、-S(=O)R<sup>23</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-CN、取代和未取代的脒基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)R<sup>25</sup>、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

$R^9$ 和 $R^{14}$ 可以相同或不同,且独立选自H、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基和-C(=O)-芳基;

$R^{10}$ 选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(杂环基)和-C(=O)N(芳基)(杂环基);

$R^{11}$ 选自H、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、取代和未取代的烷基、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)和取代和未取代的芳基;

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

$R^{13}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同，且独立选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同，且独立选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、取代和未取代的杂环基

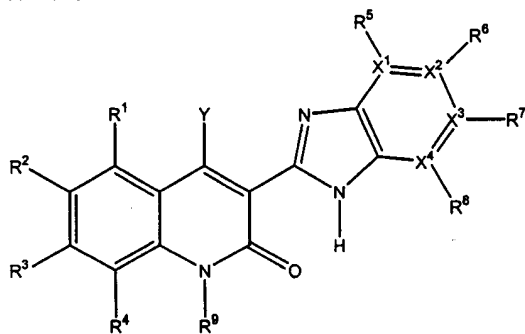
烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-C(=O)$ -杂环基、 $-C(=O)$ -O-杂环基、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 和 $R^{25}$ 可以相同或不同，且独立选自H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基和 $-N$ (芳基)O-芳基；和

$R^{22}$ 选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基，

其中，至少 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 或 $R^4$ 之一是 $-OR^{15}$ ，且 $R^{15}$ 选自取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基和取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。

23. 式II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在与选自5-FU或CPT-11的抗癌药联用治疗癌症中的应用



II

其中，

Y 选自 H、-OH、-OR<sup>10</sup>、-SH、-SR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CN、-C(=O)-R<sup>14</sup>、取代和未取代的烷基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的芳烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基;

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 和 X<sup>4</sup> 选自 C 或 N 和至少 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> 和 X<sup>4</sup> 之一是 N;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可以相同或不同, 且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-C(=O)R<sup>18</sup>、-SH、-SR<sup>19</sup>、-S(=O)R<sup>20</sup>、S(=O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>、取代和未取代的脞基、取代和未取代的胍基、取代和未取代的伯、仲和叔烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的烯基、取代和未取代的炔基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基; 如果 X<sup>1</sup> 是 N 则 R<sup>5</sup> 不存在或是 H; 如果 X<sup>2</sup> 是 N 则 R<sup>6</sup> 不存在或是 H; 如果 X<sup>3</sup> 是 N 则 R<sup>7</sup> 不存在或是 H; 和如果 X<sup>4</sup> 是 N 则 R<sup>8</sup> 不存在或是 H;

R<sup>9</sup> 选自 H、-OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基和-C(=O)-芳基;

R<sup>10</sup> 选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(杂环基)和-C(=O)N(芳基)(杂环基);

R<sup>11</sup> 和 R<sup>19</sup> 可以相同或不同, 且独立选自取代和未取代的烷基和取代和未取代的芳基;

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

$R^{13}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、取代和未取代的杂环基烷基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基、取代和未取代的芳基氨基、取代和未取代的二烷基氨基、取代和未取代的二芳基氨基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)O-烷基、-C(=O)O-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-C(=O)-N(烷基)(杂环基)、-C(=O)-N(芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{14}$  选自 H、-OH、烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)和-N(芳基)(杂环基)；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  可结合在一起形成一个 5-7 元饱和或未饱和的、取代或未取代的含 N 环；

$R^{15}$  选自取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、取代和未取代的杂环基烷基、-C(=O)H、-C(=O)-烷基、-C(=O)-芳基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的二杂环基氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(烷基)氨基烷基、取代和未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基、取代和未取代的羟烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{16}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基和取代和未取代的杂环基；

$R^{17}$  选自 H、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、取代和未取代的杂环基、OH、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)-$ 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代和未取代的氨基烷基、取代和未取代的烷基氨基烷基、取代和未取代的二烷基氨基烷基、取代和未取代的芳基氨基烷基、取代和未取代的二芳基氨基烷基、取代和未取代的(芳基)(烷基)氨基烷基、取代和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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)-N$ (芳基)(杂环基)、取代和未取代的杂环基氨基烷基、取代和未取代的羟烷基、取代和未取代的烷氧基烷基、取代和未取代的芳氧基烷基和取代和未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{16}$  和  $R^{17}$  可结合在一起形成一个 5-7 元饱和或未饱和的，取代或未取代的含 N 环；和

$R^{18}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同，且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、取代和未取代的烷基、取代和未取代的芳基、 $-OH$ 、取代和未取代的烷氧基、取代和未取代的芳氧基、取代和未取代的杂环基、 $-NHOH$ 、 $-N$ (烷基)OH、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基和 $-N$ (芳基)O-芳基。

## 喹啉酮(quinolinone)衍生物

## 5 发明领域

本发明一般涉及疾病治疗,所述疾病以血管发生为特征,包括癌症。更具体地,这里描述的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、含有这种抑制剂的药物制剂、用这种药物制剂治疗患者的方法以及制造这种药物制剂和抑制剂的方法。

## 发明背景

毛细血管到达人体几乎所有的组织并为组织提供氧和营养物质并除去废物。在典型情况下,衬在毛细血管内的内皮细胞不会分裂,因此成人毛细血管的数量和大小一般不会增加。然而,在一些正常情况下,例如当组织受损或月经周期的某些时候,毛细血管开始迅速增生。这种由已经存在的血管形成新的毛细血管的过程称为血管发生或新血管形成。参见 Folkman, J. Scientific American 275, 150-154 (1996)。愈伤期间的血管发生是成年人一生中病理生理性新血管形成的例子。在愈伤期间,增加的毛细血管提供氧和营养物质的供给、促进肉芽组织并帮助排除废物。愈合过程结束后,这些毛细血管通常退化。Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999)。

血管发生在癌细胞生长中也扮演重要角色。已知一旦一组癌细胞巢到达一定尺寸,一般来说直径是 1-2 mm,由于扩散作用已不足以为癌细胞提供足够的氧气和营养物质,癌细胞就必需建立血液供给以使肿瘤长得更大。因此,抑制血管发生就有可能阻止癌细胞的生长。

受体酪氨酸激酶(RTKs)是调节发育细胞生长和分化、重建和再生成人组织的跨膜多肽。Mustonen, T.等, J. Cell Biology 129, 895-898(1995); van der Geer, P.等, Ann Rev. Cell Biol. 10, 251-337(1994)。已知叫做生长因子或细胞因子的



多肽配体可活化 RTK。信号 RTK 包括配体结合和受体外部区域构象的转变,从而导致其二聚。Lymboussaki, A. "Vascular Endothelial Growth Factors and their Receptors in Embryos, Adults and in Tumors" Academic Dissertation, University of Helsinki, Molecular/Cancer Biology Laboratory and Department of Pathology, Haartman Institute, (1999); Ullrich, A. 等, Cell 61, 203-212(1990)。配体结合到 RTK 导致受体在特定的酪氨酸残基上发生转磷酸化,接着导致将胞质底物 Id 磷酸化的催化域的活化。

RTK 的两个亚家族对血管内皮特异。其中包括血管内皮生长因子(VEGF)亚家族和 Tie 受体亚家族。III 类 RTK 包括 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。Shibuya, M. 等, Oncogene 5, 519-525(1990); Terman, B. 等, Oncogene 6, 1677-1683(1991); Aprelikova, O. 等, Cancer Res. 52, 746-748(1992)。

VEGF 亚家族的成员已被描述为能够诱导血管透性和内皮细胞增殖,并被进一步证实为血管发生和血管生成的主要诱导者。Ferrara, N. 等, Endocrinol. Rev. 18, 4-25(1997)。已知 VEGF 特异性结合包括 VEGFR-1 和 VEGFR-2 在内的 RTK。DeVries, C. 等, Science 255, 989-991(1992); Quinn, T. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 7533-7537(1993)。VEGF 同时在体外和体内刺激内皮细胞的迁移和增殖并诱导血管发生。Connolly, D. 等, J. Biol. Chem. 264, 20017-20024(1989); Connolly, D. 等, J. Clin. Invest. 84, 1470-1478(1989); Ferrara, N. 等, Endocrinol. Rev. 18, 4-25(1997); Leung, D. 等, Science 246, 1306-1309(1989); Plouet, J. 等, EMBO J 8, 3801-3806(1989)。

由于已知血管发生对于肿瘤生长意义重大且被 VEGF 和 VEGF-RTK 调控,已经作出了极大的努力来开发治疗剂,这种治疗剂是 VEGF-RTK 的拮抗剂,从而抑制或阻碍血管发生,并且有希望干扰或停止肿瘤增殖。

已经报道了许多具有对抗一种或多种 VEGF-RTK 活性的化学化合物或组合物。例如包括喹啉衍生物,如 WO 98/13350 中所述,氨基尼克酰胺衍生物(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-吡咯(参见例如 WO 00/27379)、杂环链烷硫酸和链烷羧酸衍生物(参见例如 DE19841985)、羟吲哚基喹啉衍生物(参见例如 WO 99/10349),1,4-二氮杂蒽(1,4-diaza-anthracene)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)以及各种吡唑化合物(参见例如 WO 01/02369 和 WO 01/53268)。

最近, WO 01/29025, WO 01/62251 和 WO 01/62252 揭示了各种吡唑基取代的化合物, 同时 WO 01/28993 揭示了各种苯并咪唑基化合物。据报道, 这些化合物能够抑制、调节和/或调控受体类型和非受体类型酪氨酸激酶的信号转导。所揭示的化合物中有一些含有与吡唑基或苯并咪唑基结合的喹诺酮片段。

许多参考资料中揭示了 4-羟基喹诺酮和 4-羟基喹啉衍生物的合成。例如, Ukrainets 等揭示了 3-(苯并咪唑-2-基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉的合成。Ukrainets, I. 等, Tet. Lett. 42, 7747-7748(1995); Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 2, 239-241(1992)。Ukrainets 还揭示了其它 4-羟基喹诺酮及其硫代类似物如 1H-2-氧代-3-(2-苯并咪唑基)-4-羟基喹啉的合成、抗惊厥活性和抗甲状腺活性。Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 1, 105-108(1993); Ukrainets, I. 等, Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinii, 8, 1105-1108(1993); Ukrainets, I. 等, Chem. Heterocyclic Comp. 33, 600-604, (1997)。

各种喹啉衍生物的合成揭示在 WO 97/48694 中。这些化合物被揭示出能够结合核激素受体并被用来刺激成骨细胞增殖和骨骼生长。还揭示这些化合物可用于治疗或预防与核激素受体家族有关的疾病。

WO 92/18483 披露了各种喹啉衍生物, 其中喹诺酮的苯环被硫基团取代。这些化合物被揭示可用作药物制剂和药物。

已知喹诺酮和香豆素衍生物具有许多和药物和药物制剂无关的用途。授予 Okamoto 等的美国专利 No. 5, 801, 212; JP 8-29973; JP 7-43896; JP 6-9952; JP 63-258903; EP 797376 和 DE 23 63 459 描述了用于光可聚合组合物或用于发光特性的喹诺酮衍生物的制备。

尽管开发各种作为 VEGF-RTK-拮抗剂治疗的化学物质, 还需要有抑制毛细血管增殖、抑制肿瘤生长、和/或抑制血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的化合物以及含有这种化合物的药物制剂。还需要有将所述化合物和药物制剂用于有此需要的患者的方法。

### 发明概述

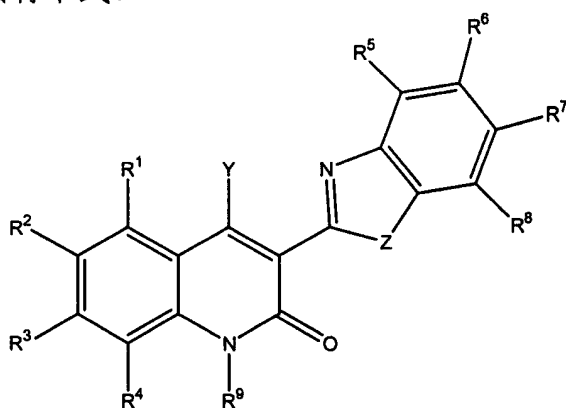
本发明提供了化合物、含有此化合物的药物制剂、制备此药物制剂的方法以及用这种药物制剂和化合物治疗患者的方法。

本发明提供了一种治疗癌症的方法，包括给予患者式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU(5-氟尿嘧啶)或 CPT-11(伊立替康)的抗癌药。式 I 的化合物可选自 1-4 组或这些组的实施方案。

5 本发明还提供了式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症中的应用。式 I 的化合物可选自 1-4 组或这些组的实施方案。

10 本发明还提供了含有式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药的药物。本发明还提供了该药物的用途。式 I 的化合物可选自 1-4 组或这些组的实施方案。

本发明提供了具有结构 I 的第一组化合物。本发明还提供了该化合物的互变异构体、该化合物的药学上可接受的盐和所述互变异构体的药学上可接受的盐。结构 I 具有下式：



I

15 其中，在第一组化合物中：

Y 选自  $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、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的杂环基，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  $R^4$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、

-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、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<sup>18</sup>基;

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>可以相同或不同且独立选自H、Cl、Br、F、I、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>19</sup>、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-SH、-SR<sup>22</sup>、-S(=O)R<sup>23</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-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<sup>25</sup>、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取代或未取代的杂环基氧基烷基;

R<sup>9</sup>和R<sup>14</sup>可以相同或不同且独立选自H、-OH, 取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>, 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-C(=O)-芳基;

R<sup>10</sup>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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)<sub>2</sub>、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)、-N(芳基)(杂环基)、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(杂环基)、-C(=O)N(芳基)(杂环基)或取代或未取代的杂环基烷基;

R<sup>11</sup>选自H、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)

基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)、-N(芳基)(杂环基)、-O-烷基、O-芳基、杂环基氧基烷基或取代或未取代的芳基;

R<sup>12</sup> 选自 H, 取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基;

- 5 R<sup>13</sup> 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<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)(杂环基), 取代或未取代的杂环基氨基烷基、
- 10 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-C(=O)-N(烷基)(杂环基)基;
- 15

- R<sup>15</sup> 和 R<sup>19</sup> 可以相同或不同且独立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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH(杂环基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、-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取代或未取代的杂环基氧基烷基;
- 20
- 25

R<sup>16</sup> 和 R<sup>20</sup> 可以相同或不同且独立选自 H, 取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基;

- 30 R<sup>17</sup> 和 R<sup>21</sup> 可以相同或不同且独立选自 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(=

0)  $\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{芳基}$ 、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、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{杂环基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})(\text{杂环基})$ ，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 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 基；

$\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$ 和 $\text{R}^{25}$ 可以相同或不同且独立选自 $\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-\text{OH}$ ，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、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{O}-\text{芳基}$ 或 $-\text{N}(\text{芳基})\text{O}-\text{芳基}$ ；和

$\text{R}^{22}$ 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基。

本发明提供了第二组化合物，其中包括具有结构 I 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和所述互变异构体的药学上可接受的盐。

在第二组化合物中：

$\text{Y}$ 选自 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、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的杂环基，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取代或未取代的芳氧基烷基；

$\text{Z}$ 选自 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 或 $\text{NR}^{14}$ 基；

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 可以相同或不同且独立选自 $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、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、仲和叔烷基、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 $-C(=O)R^{18}$ 基;

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 可以相同或不同且独立选自H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 、  
5  $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-S(=O)R^{23}$ 、 $-S(=O)_2R^{24}$ 、 $-CN$ , 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、仲和叔烷基、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、 $-C(=O)R^{25}$ 、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 $-C(=O)-$ 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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-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或取代或未取代的杂环基氧基烷基；

- 10 R<sup>14</sup>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<sub>2</sub>，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-C(=O)-芳基；

- R<sup>15</sup>和R<sup>19</sup>可以相同或不同且独立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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

- 20 R<sup>16</sup>和R<sup>20</sup>可以相同或不同且独立选自H，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基；

- R<sup>17</sup>和R<sup>21</sup>可以相同或不同且独立选自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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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或取代或未取代的杂环基氧基烷基；

5  $R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、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、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基或  
10  $-N$ (芳基)O-芳基；和

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

本发明提供了第三组化合物，其中包括具有结构 I 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和所述互变异构体的药学上可接受的盐。

15 在第三组化合物中：

Y 选自  $-OH$ 、 $-SH$ 、烷硫基、芳硫基、 $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-CN$ ，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，  
20 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  $R^4$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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  
30 烷基或  $-C(=O)R^{18}$  基；

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 、

$-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{22}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{CN}$ ，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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ 、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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

$\text{R}^9$  和  $\text{R}^{14}$  可以相同或不同且独立选自  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ ，取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-\text{NH}_2$ ，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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基或 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基；

$\text{R}^{10}$  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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (杂环基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (杂环基) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})(\text{杂环基})$ 基；

$\text{R}^{11}$  选自  $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ ，烷氧基、芳氧基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ ，取代或未取代的烷基、 $-\text{NH}$ (杂环基)、 $-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 或取代或未取代的芳基；

$\text{R}^{12}$  选自  $\text{H}$ ，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基；

$\text{R}^{13}$  选自  $\text{H}$ ，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、 $-\text{OH}$ ，烷氧基、芳氧基、 $-\text{NH}_2$ ，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氨基、取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -

芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -O-杂环基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})(\text{杂环基})$ ，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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

$\text{R}^{15}$  和  $\text{R}^{19}$  可以相同或不同且独立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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ ，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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

$\text{R}^{16}$  和  $\text{R}^{20}$  可以相同或不同且独立选自 H，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基；

$\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{21}$  可以相同或不同且独立选自 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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -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、 $-\text{C}(=\text{O})$ -杂环基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -O-杂环基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})(\text{杂环基})$ ，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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

$\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$  和  $\text{R}^{25}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-\text{OH}$ ，

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、-N(芳基)OH、-N(烷基)O-烷基、-N(芳基)O-烷基、-N(烷基)O-芳基或-N(芳基)O-芳基；和

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

- 5 在第三组化合物中，至少  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  或  $R^8$  之一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取代或未取代的杂环基氧基烷基；-OR<sup>19</sup>，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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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取代或未取代的杂环基氧基烷基；-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>，其中  $R^{20}$  选自取代或未取代的杂环基；-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>，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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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取代或未取代的杂环基氧基烷基；或-C(=O)R<sup>25</sup>，其中  $R^{25}$  选自 H、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氧基或取代或未取代的杂环基。
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

本发明提供了第四组具有结构 I 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和所述互变异构体的药学上可接受的盐。

在第四组化合物中：

Y 选自-OH、SH、烷硫基、芳硫基、-OR<sup>10</sup>、-C(=O)-R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-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取代或未取代的芳氧基烷基；

10 Z 选自 O、S 或 NR<sup>14</sup> 基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、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-C(=O)R<sup>18</sup> 基；

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>19</sup>、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-SH、-SR<sup>22</sup>、-S(=O)R<sup>23</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-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<sup>25</sup>、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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

R<sup>9</sup> 和 R<sup>14</sup> 可以相同或不同且独立选自 H、-OH，取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>，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-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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)或 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基；

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

10  $R^{12}$  选自  $H$ ，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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  $R^{19}$  可以相同或不同且独立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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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  $R^{20}$  可以相同或不同且独立选自 H, 取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基;

- 5  $R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同且独立选自 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (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取代或未取代的杂环基氧基烷基;
- 10 15

- $R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、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、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基或  $-N$ (芳基)O-芳基; 和
- 20

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

- 在第四组化合物中, 至少  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  之一是  $-OR^{15}$  和  $R^{15}$  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)氨基烷基或取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。
- 25

- 提供了上述第一、第二或第三中优选的化合物, 其中 Z 是  $-NR^{14}$ 。还提供了第四组中优选的化合物, 其中 Z 是  $-NR^{10}$ 。
- 30

提供了第一、第二、第三和第四组中优选的化合物, 其中 Y 是  $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$

或取代或未取代的炔基。

提供了第一、第二、第三和第四组中其它优选的化合物，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烷氧基、取代或未取代的杂环基氧基或取代或未取代的杂环基。

- 5 还提供了第一、第二、第三和第四组中的化合物，其中  $R^2$  选自 H、F、Cl、 $-NO_2$ 、取代和未取代的杂环烷氧基和取代和未取代的杂环基。

还提供了第一、第二、第三和第四组中的化合物，其中  $R^6$  或  $R^7$  是烷基。还提供了这四组中的化合物，其中  $R^6$  或  $R^7$  是  $-OR^{19}$  和  $R^{19}$  是烷基，芳基，杂环基或杂环基烷基。

- 10 提供了这四组中优选的化合物，其中  $R^1$  是  $-OR^{15}$  和  $R^{15}$  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)氨基烷基或取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。
- 15

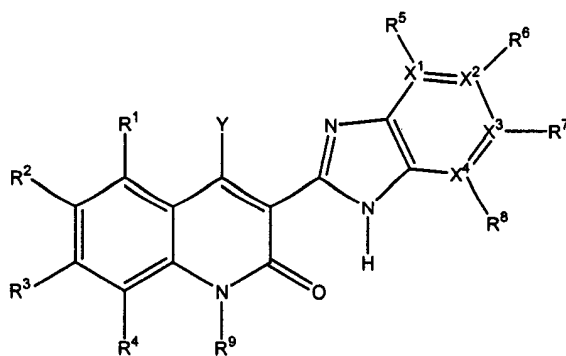
本发明还提供了一种治疗癌症的方法，包括给予患者式 II 的化合物，该化合物的互变异构体，该化合物的药学上可接受的盐或互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药。

- 本发明还提供了式 II 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互变异构体的药学上可接受的盐在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症中的应用。
- 20

本发明还提供了含有式 II 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互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药的药物。本发明还提供了该药物的用途。

- 25 本发明还提供了具有结构 II 的化合物。本发明提供了该化合物的互变异构体、该化合物的药学上可接受的盐和所述互变异构体的药学上可接受的盐。结构 II 具有下式





## II

其中:

Y 选自 H, -OH、-OR<sup>10</sup>、-SH、-SR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CN、-C(=O)-R<sup>14</sup>、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、取代或未取代的烷氧基烷基、取代或未取代的芳氧基烷基或取代或未取代的杂环基氧基烷基;

10 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>和 X<sup>4</sup>选自 C 或 N 和至少 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>和 X<sup>4</sup>之一是 N;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>和 R<sup>8</sup>可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-NO<sub>2</sub>、-CN、-OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、-C(=O)R<sup>18</sup>、-SH、-SR<sup>19</sup>、-S(=O)R<sup>20</sup>、S(=O)<sub>2</sub>R<sup>21</sup>、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, 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取代或未取代的杂环基氧基烷基; 如果 X<sup>1</sup>是 N 则 R<sup>5</sup>不存在或是 H; 如果 X<sup>2</sup>是 N 则 R<sup>6</sup>不存在或是 H; 如果 X<sup>3</sup>是 N 则 R<sup>7</sup>不存在或是 H; 和如果 X<sup>4</sup>是 N 则 R<sup>8</sup>不存在或是 H;

R<sup>9</sup>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<sub>2</sub>, 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-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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)或 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基；

$R^{11}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同且独立选自取代或未取代的烷基或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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

$R^{14}$  选自 H、 $-OH$ ，烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (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)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(杂环基)或 $-N$ (芳基)(杂环基)基；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  可结合在一起形成一个 5-7 元饱和或未饱和的，取代或未取代的含 N 环；

$R^{15}$  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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的羟烷基或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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (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 $-NH_2$ 基;

$R^{16}$  和  $R^{17}$  可结合在一起形成一个 5-7 元饱和或未饱和的, 取代或未取代的含 N 环; 和

$R^{18}$ 、 $R^{20}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (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、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基或 $-N$ (芳基)O-芳基。

提供了优选的具有结构 II 的化合物, 其中 Y 选自 H,  $-OH$ 、 $-OR^{10}$  或 $-NR^{12}R^{13}$ 。

还提供了其它优选的具有结构 II 的化合物, 其中至少  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  和  $X^4$  之二是 C 且相应的取代基  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  是氢以及至少  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  和  $X^4$  之一是 N, 且该化合物的剩余部分与上述任何化合物一致。

还提供了更加优选的具有结构 II 的化合物, 其中  $R^6$  或  $R^7$  是烷基, 且该化合物

的剩余部分与上述任何化合物一致。

还提供了其它结构 II 的化合物，其中  $R^6$  或  $R^7$  是  $-OR^{15}$  和  $R^{15}$  是烷基，芳基，杂环基或杂环基烷基，且该化合物的剩余部分与上述任何化合物一致。

还提供了其它具有结构式 II 的化合物，其中  $R^1$  选自 H，取代或未取代的烷氧基、  
5 取代或未取代的杂环烷氧基、取代或未取代的杂环基氧基或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，在其它具有结构 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或取代或未取代的杂环烷氧基。

提供了本发明的药物制剂，其中包括与药学上可接受的载体结合的上述任何化  
10 合物。

提供了治疗需要血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的患者的方法，所述方法包括给予有此需要的患者有效量的本发明所述的药物制剂。

通过以下详细描述将显见本发明的其它目的、特征和优点。

## 15 发明详述

本发明提供了作为受体酪氨酸激酶拮抗剂的新型化合物，更具体是作为 bFGF 和/或 VEGF-RTK 功能的抑制剂。这里提供的化合物可被制成药物制剂，该药物制剂可用于治疗需要 VEGF-RTK 抑制剂的患者，特别地，在特定的实施方案中，提供了减少毛细血管增殖和治疗癌症的组合物和方法。

20 在本申请中使用了以下缩写和定义：

“VEGF”是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”是血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶的缩写。

“Flt-1”是 fms 样酪氨酸激酶-1 的缩写，也称为血管内皮生长因子受体-1 或  
25 “VEGFR<sup>1</sup>”。

“KDR”是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  
“VEGFR<sup>2</sup>”。

“bFGF”是碱性成纤维生长因子的缩写。

“bFGFR”是碱性成纤维生长因子受体的缩写。

30 通常，当提到某些元素如氢或 H 时意味着包括该元素的所有同位素。例如，如果 R 基团被定义为包括氢或 H，则它还包括氘和氚。

短语“未取代的烷基”是指不含杂原子的烷基。因此，该短语包括直链烷基如甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一烷基，十二烷基等。该短语还包括直链烷基的支链异构体，包括但不限于以下列举的这些：  
-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
5 -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、  
-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、  
-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)等等。该短语还包括  
10 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被上述直链和支链烷基取代的环。该短语还包括聚环烷基如，但不限于，金刚烷基、降冰片基和二  
环[2.2.2]辛基以及被上述直链和支链烷基取代的这些环。因此，短语“未取代的  
烷基”包括伯烷基、仲烷基和叔烷基。在本发明的化合物中，未取代的烷基可以与  
母体化合物中的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和/或硫原子连接。优选的未  
取代的烷基包括有1-20个碳原子的直链和支链烷基和环烷基。更优选的这种未取  
15 代的烷基含有1-10个碳原子，再优选的这种基团含有1-5个碳原子。最优选的未  
取代的烷基包括含有1-3个碳原子的直链和支链烷基，其中包括甲基，乙基，丙基  
和-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

短语“取代的烷基”是指如上面定义的未取代的烷基，其中，一个或多个与碳  
或氢的连接被与非氢和非碳原子的连接取代，非氢和非碳原子如，但不限于卤素原  
20 子，例如F、Cl、Br和I；和羟基、烷氧基、芳氧基和酯基等基团中的氧原子；硫  
醇基，烷基和芳基硫化物基团、砷基、磺酰基和亚砷基等基团中的硫原子；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  
胺等基团中的氮原子；三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷  
基和三芳基甲硅烷基等基团中的硅原子；以及各种其它基团中的杂原子。取代的烷  
25 基还包括一个或多个与碳或氢原子的连接被与杂原子的连接取代的基团，所述杂原  
子如羰基，羧基和酯基中的氧；亚胺、胍、脲和脒等基团中的氮。优选的取代的烷  
基中包括这样的烷基，其中一个或多个与碳或氢原子的连接被一个或多个与氟原子  
的连接取代。取代的烷基的一个例子是三氟甲基和其它含有三氟甲基基团的烷基。  
其它烷基包括那些其中一个或多个与碳或氢原子的连接被与氧原子的连接取代的  
30 基团，这样所述取代的烷基含有羟基，烷氧基，芳氧基或杂环基氧基。再有其它的  
烷基包括含有胺、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)胺或二杂环基胺的烷基。

短语“未取代的芳基”是指不含杂原子的芳基。该短语包括但不限于, 例如苯基, 联苯基, 蒽基, 蔡次甲基。尽管短语“未取代的芳基”包括含有稠合环的基团, 如蔡, 但它不包括有其它基团, 如烷基或芳基, 连接到一个环原子上的芳基, 如甲  
5 苯基之类的芳基在这里被认为是如下所述的取代的芳基。优选的未取代的芳基是苯基。然而, 未取代的芳基可以与母体化合物的一个或多个碳原子、氧原子、氮原子和/或硫原子结合。

短语“取代的芳基”和未取代的芳基与取代的烷基和未取代的烷基有着同样的含义。但是, 取代的芳基还包括其中一个芳香性碳原子与上述一个非碳或非氢原子连接的芳基, 同时还包括其中一个或多个芳香性碳原子与上述取代和/或未取代  
10 的烷基、烯基或炔基连接的芳基。其中包括以下连接类型: 芳基的两个碳原子与烷基, 烯基或炔基的两个原子连接构成一个稠环系统(例如二氢蔡基或四氢蔡基)。因此, 短语“取代的芳基”包括但不限于甲苯基和羟苯基。

短语“未取代的烯基”是指直链和支链以及环状的基团, 所述基团如对上述定义的未取代的烷基的描述, 但在两个碳原子之间至少有一个双键。例子包括但不限于  
15 于乙烯基、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ , 环己烯基, 环戊烯基, 环己二烯基, 丁二烯基, 戊二烯基和己二烯基。

短语“取代的烯基”和未取代的烯基与取代的烷基和未取代的烷基有着同样的  
20 含义。取代的烯基包括其中与其它碳原子双键连接的碳上连接有非碳或非氢原子的烯基, 以及那些其中未与其它碳原子双键连接的碳上连接有非碳或非氢原子的烯基。

短语“未取代的炔基”是指直链和支链基团, 所述基团如对上述定义的未取代的烷基的描述, 但在两个碳原子之间至少有一个三键。例子包括但不限于  
25  $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$  和  
 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 。

短语“取代的炔基”和未取代的炔基与取代的烷基和未取代的烷基有着同样的含义。未取代的炔基包括其中与其它碳原子三键连接的碳原子上连接有非碳或非  
30 氢非碳或非氢原子的炔基, 以及那些其中未与其它碳原子三键连接的碳上连接有非碳或非氢原子的炔基。

短语“未取代的芳烷基”是指如上面定义的未取代的烷基, 其中未取代的烷基

的氢或碳连接被与上面定义的芳基的连接代替。例如，甲基( $-\text{CH}_3$ )是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与苯基的连接代替，例如如果甲基的碳原子连接苯的碳原子，则该化合物是未取代的芳烷基(即苄基)。因此该短语包括但不限于苄基、联苯基甲基和1-苯基乙基( $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_3)$ )等基团。

- 5 短语“取代的芳烷基”和未取代的芳烷基与取代的芳基和未取代的芳基有相同的含义。然而，取代的芳烷基还包括其中基团的烷基部分的碳或氢连接被与非碳或非氢原子的连接代替的基团。取代的芳烷基的例子包括但不限于 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})(\text{C}_6\text{H}_5)$ 和 $-\text{CH}_2$ (2-甲基苯基)。

- 短语“未取代的杂环基”是指芳族和非芳族环状化合物，包括单环、二环和多  
10 环化合物，例如但不限于，奎宁环基，含有3个或多个环原子，其中的一个或多个是杂原子如，但不限于，N，O和S。尽管短语“未取代的杂环基”包括稠合杂环如苯并咪唑基，但它不包括含有其它基团的杂环基，如与一个环原子结合的烷基或卤素基团，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不限于：含有  
15 1-4个氮原子的不饱和的3-8元环，如但不限于吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡唑基，吡啶基，二氢吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，哒嗪基，三唑基(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，例如，但不限于，吡咯烷基，咪唑烷基，哌啶基，哌嗪基；含有1-4个氮原子的稠合的不饱和的杂环基，例如，但  
20 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，例如，但不限于，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  
25 3-8元环，例如，但不限于，吗啉基；含有1-2个氧原子和1-3个氮原子的不饱和的稠合杂环基，例如，苯并噁唑基，苯并噁二唑基，苯并噁嗪基(例如2H-1,4-苯并噁嗪基等)；含有1-3个硫原子和1-3个氮原子的不饱和的3-8元环，例如，但  
30 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-噻二唑基等)；含有1-2个硫原子和1-3个氮原子的饱和的3-8元环，例如，但不限于，噻唑烷基(thiazolodiny1)；含有1-2个硫原子的饱和及不饱和的3-8元环，例如，但不限于，噻吩基，二氢二硫杂环己二烯基(dihydrodithiiny1)，二氢二亚硫酰基(dihydrodithionyl)，四氢噻吩，四氢硫代吡喃；含有1-2个硫原子和1-3个氮原子的不饱和的稠合杂环，例如，但不限于，

苯并噻唑基, 苯并噻二唑基, 苯并噻嗪基(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), 含有氧原子的不饱和的 3-8 元环, 例如但不限于呋喃基; 含有 1-2 个氧原子的不饱和的稠合杂环, 如苯并二氧戊环基(benzodioxolyl)(例如 1, 3-苯并二氧戊环基(1, 3-benzodioxolyl)等); 含有一个氧原子和 1-2 个硫原子的不饱和的 3-8 元环, 例如, 但不限于, 二氢氧硫杂环己二烯基; 含有 1-2 个氧原子和 1-2 个硫原子的饱和的 3-8 元环, 如 1, 4-氧硫杂环己烷; 含有 1-2 个硫原子的不饱和的稠合环, 如苯并噻吩基, 苯并二硫杂环己二烯(benzodithiinylyl); 和含有一个氧原子和 1-2 个氧原子的不饱和的稠合杂环, 如苯并氧硫杂环己二烯(benzoxathiinylyl)。杂环基还包括上述那些基团, 其中环中的一个或多个 S 原子与一个或多个氧原子双键连接(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。优选的杂环基含有 5 或 6 个环原子。更优选的杂环基包括吗啉, 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(其中硫代吗啉的 S 原子与一个或多个 O 原子连接), 吡咯, 高哌嗪, 噁唑烷-2-酮, 吡咯烷-2-酮, 噁唑, 奎宁环, 噻唑, 异噻唑, 呋喃和四氢呋喃。

短语“取代的杂环基”是指如上面定义的未取代的杂环基, 其中一个环原子连接非氢原子, 如上面对取代的烷基和取代的芳基的描述。例子包括但不限于, 2-甲基苯并咪唑基, 5-甲基苯并咪唑基, 5-氯苯并噻唑基, 1-甲基哌嗪基和 2-氯吡啶基。

短语“未取代的杂环基烷基”是指如上面定义的未取代的烷基, 其中未取代的烷基的氢或碳连接被与上述杂环基的连接所取代。例如, 甲基(-CH<sub>3</sub>)是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与杂环基的连接取代, 例如如果甲基的碳原子连接到吡啶的碳 2(一个连接吡啶的 N 的碳)上或吡啶的碳 3 或碳 4 上, 则该化合物是未取代的杂环基烷基。

短语“取代的杂环基烷基”和未取代的杂环基烷基与取代的芳烷基和未取代的芳烷基有同样的含义。然而, 取代的杂环基烷基还包括其中非氢原子与杂环基烷基的杂环基中的杂原子, 如但不限于哌啶基烷基的哌啶环中的氮原子, 连接的基团。

短语“未取代的烷基氨基烷基”是指如上面定义的未取代的烷基, 其中, 碳或氢连接被与氮原子的连接取代, 所述氮原子连接上述氢原子和未取代的烷基。例如, 甲基(-CH<sub>3</sub>)是未取代的烷基。如果甲基的氢原子被与氮原子的连接取代, 该氮原子与氢原子和乙基连接, 则所得化合物是-CH<sub>2</sub>-N(H)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 这是未取代的烷基氨基



烷基。

短语“取代的烷基氨基烷基”是指如上面定义的未取代的烷基氨基烷基，只是其中一个或多个与一个或两个烷基中碳或氢原子的连接被与非碳或非氢原子的连接替代，如上文对取代的烷基的描述，但与所有烷基氨基烷基中氮原子的连接不能自身证明所有的烷基氨基烷基基团是被取代的。然而，取代的烷基氨基烷基的确包括其中与该基团的氮原子连接的氢被非碳和非氢原子取代的基团。

短语“未取代的二烷基氨基烷基”是指如上面定义的未取代的烷基，其中碳连接或氢连接被与氮原子的连接取代，所述氮原子连接其它两个相同或不同的如上定义的未取代的烷基。

10 短语“取代的二烷基氨基烷基”是指如上定义的未取代的二烷基氨基烷基，其中一个或多个与一个或多个烷基中碳或氢原子的连接被与非碳或非氢原子的连接取代，如对取代的烷基的描述。与所有二烷基氨基烷基中氮原子的连接不能自身证明所有的二烷基氨基烷基基团是被取代的。

15 短语“未取代的杂环基氧基烷基”是指如上面定义的未取代的烷基，其中碳连接或氢连接被与氧原子的连接取代，所述氧原子连接如上定义的未取代的杂环基。

短语“取代的杂环基氧基烷基”是指如上定义的未取代的杂环基氧基烷基，其中与杂环基氧基烷基的烷基的碳或氢的连接被结合到非碳和非氢原子上，如以上对取代的烷基的描述，或者其中杂环基氧基烷基的杂环基是如上所述的取代的杂环基。

20 短语“未取代的芳基氨基烷基”是指如上定义的未取代的烷基，其中碳连接或氢连接被与氮原子的连接取代，所述氮原子连接至少一个上述未取代的芳基。

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

短语“取代的杂环基氨基烷基”是指如上定义的未取代的烷基，其中碳或氢连接被与氮原子的连接取代，所述氮原子连接至少一个上述未取代的杂环基。

30 短语“取代的杂环基氨基烷基”是指如上定义的未取代的杂环基氨基烷基，其中，杂环基是上述取代的杂环基，和/或烷基是述未取代的烷基。与所有杂环基氨基烷基中氮原子的连接不能自身证明所有的杂环基氨基烷基基团是被取代的。然

而,取代的杂环基氨基烷基的确包括其中与该基团的氮原子连接的氢被非碳和非氢原子取代的基团。

短语“未取代的烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的烷基,其中碳或氢连接被与氧原子的连接取代,所述氧原子连接母体化合物,且其中未取代的烷基的另一个碳或氢连接连接到氮原子,所述氮原子连接氢原子和如上定义的未取代的烷基。

短语“取代的烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的烷基氨基烷氧基,其中,与烷基的碳或氢原子的连接被一个或多个与非碳和非氢原子的连接替代,所述烷基连接结合母体化合物的氧原子,如以上对取代的烷基的描述,和/或如果连接氨基的氢连接非碳和非氢原子和/或如果结合胺的氮的烷基连接非碳和非氢原子,如以上对取代的烷基的描述。所有烷基氨基烷氧基基团中出现胺和烷氧基官能度不能自身证明所有这种基团是取代的烷基氨基烷氧基。

短语“未取代的二烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的烷基,其中,碳或氢连接被与氧原子的连接取代,所述氧原子连接母体化合物,且其中未取代的烷基的另一个碳或氢连接连接到氮原子,所述氮原子连接两个其它的相同或不同的如上定义的未取代的烷基。

短语“取代的二烷基氨基烷氧基”是指如上定义的未取代的二烷基氨基烷氧基,其中,与烷基的碳或氢原子的连接被一个或多个与非碳和非氢原子的连接替代,所述烷基连接结合母体化合物的氧原子,如以上对取代的烷基的描述,和/或如果一个或多个连接胺的氮的烷基连接非碳和非氢原子,如以上对取代的烷基的描述。所有二烷基氨基烷氧基基团中出现胺和烷氧基官能度不能自身证明所有这种基团是取代的二烷基氨基烷氧基。

短语“未取代的杂环基氧基”是指羟基(-OH),其中与氢原子的连接被与上述未取代的杂环基的环原子的连接替代。

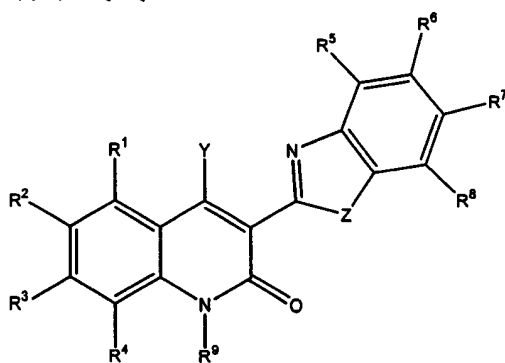
短语“取代的杂环基氧基”是指羟基(-OH),其中与氢原子的连接被与上述取代的杂环基的环原子的连接替代。

术语羟基、胺和巯基“被保护”是指用精通此领域的技术人员已知的保护基保护这些官能度的形式以使不参与不希望发生的反应,所述保护基列在,例如 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, New York, NY, (第三版, 1999), 可以其中所述的方法增加或除去。被保护的羟基的例子包括但不限于甲硅烷醚,如将羟基和一种试剂反应所得到的那

些,所述试剂如,但不限于,叔-丁基二甲基-氯硅烷,三甲基氯硅烷,三异丙基氯硅烷,三乙基氯硅烷;取代的甲基和乙基醚,例如,但不限于甲氧基甲基醚,甲硫基甲基醚,苄氧基甲基醚,叔-丁氧基甲基醚,2-甲氧基乙氧基甲基醚,四氢吡喃基醚,1-乙氧基乙基醚,烯丙基醚,苄基醚;酯类,例如,但不限于,苯甲酰基甲酸酯,甲酸酯,乙酸酯,三氯乙酸酯和三氟乙酸酯。被保护的胺基的例子包括但不限于,酰胺类如,甲酰胺,乙酰胺,三氟乙酰胺和苯甲酰胺;酰亚胺类,如邻苯二甲酰亚胺和二硫代琥珀酰亚胺等等。被保护的巯基的例子包括但不限于,硫醚类,如 S-苄基硫醚和 S-4-吡啶甲基硫醚;取代的 S-甲基衍生物如半硫代、二硫代和氨基硫代乙缩醛等等。

10 “药学上可接受的盐”包括无机碱、有机碱、无机酸、有机酸和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;以及铵。作为有机碱的盐,本发明包括,例如,三甲基胺,三乙胺,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,延胡索酸,草酸,酒石酸,马来酸,柠檬酸,琥珀酸,苹果酸,甲磺酸,苯磺酸和 p-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。

通常,本发明提供了具有结构 I 的化合物。本发明还提供了该化合物的互变异构体、该化合物的药学上可接受的盐和所述互变异构体的药学上可接受的盐。结构 I 具有下式式:



I

优选的具有结构 I 的化合物包括以下四组。

在第一组化合物中:

Y 选自  $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、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的杂环基, 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取代或未取代的芳氧基烷基;

5 Z 选自 O、S 或  $\text{NR}^{14}$  基;

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、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  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$  基;

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{22}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{CN}$ , 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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ 、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取代或未取代的杂环基氧基烷基;

25  $\text{R}^9$  和  $\text{R}^{14}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-\text{OH}$ , 取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-\text{NH}_2$ , 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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基或  $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基;

30  $\text{R}^{10}$  选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (烷

基)、 $-C(=O)NH$ (芳基)、 $-C(=O)N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂环基)、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)、 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)或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)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)基;

$R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同且独立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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (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  $R^{20}$  可以相同或不同且独立选自 H，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基；

- 5  $R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同且独立选自 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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 $-C(=O)-N$ (烷基)(杂环基)基；
- 10
- 15

- $R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-OH$ ，
- 20 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、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基或 $-N$ (芳基)O-芳基；和

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

- 在本发明的其它实施方案中，上述式 I 的化合物包括具有下述取代基的第二组
- 25 化合物：

- Y 选自 $-OR^{10}$ 、 $-C(=O)-R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、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的杂环基，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取代或未取代的芳氧基烷基；
- 30

Z 选自 O、S 或  $\text{NR}^{14}$  基；

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、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、仲和叔烷基、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，  
5 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 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$  基；

$\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{19}$ 、  
10  $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{22}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{CN}$ ，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、仲和叔烷基、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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$ 、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  
15 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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

$\text{R}^9$  选自 $-\text{OH}$ ，取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、 $-\text{NH}_2$ ，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  
20 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、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基或 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基；

$\text{R}^{10}$  选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂环基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (芳基) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)(芳基)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{N}$ (烷基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (烷基)(芳基)、 $-\text{N}$ (芳基) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (杂环基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (杂环基) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (烷基)(杂环基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ (芳基)(杂环基)或取代或未取代的杂环基烷基；  
25

$\text{R}^{11}$  选自 H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (烷基)、 $-\text{NH}$ (芳基)、 $-\text{N}$ (烷基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (芳基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (烷基)(芳基)、 $-\text{NH}$ (杂环基)、 $-\text{N}$ (杂环基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (烷基)(杂环基)、 $-\text{O}$ -烷基、 $\text{O}$ -芳基、取代或  
30 未取代的烷基或取代或未取代的芳基；

$\text{R}^{12}$  选自 H，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或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<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-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或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<sub>2</sub>, 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-C(=O)-芳基;

$R^{15}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同且独立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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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  $R^{20}$  可以相同或不同且独立选自 H, 取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基;

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同且独立选自 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(=



$\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{芳基}$ 、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，  
 5 取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{杂环基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{芳基})(\text{杂环基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{烷基})(\text{杂环基})$ ，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取代或未取代的杂环基氧基烷基；

- 10  $\text{R}^{18}$ 、 $\text{R}^{23}$ 、 $\text{R}^{24}$  和  $\text{R}^{25}$  可以相同或不同且独立选自  $\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{NH}(\text{杂环基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})(\text{芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{杂环基})_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、 $-\text{OH}$ ，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、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{芳基})\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})\text{O}-\text{芳基}$ 或  
 15  $-\text{N}(\text{芳基})\text{O}-\text{芳基}$ ；和

$\text{R}^{22}$  选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基。

在另一个实施方案中，本发明提供了具有上述通式 I 并具有选自以下的取代基的第三组化合物：

- Y 选自  $-\text{OH}$ 、 $\text{SH}$ 、烷硫基、芳硫基、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CN}$ ，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取代或未取代的芳氧基烷基；  
 20  
 25

Z 选自  $\text{O}$ 、 $\text{S}$  或  $\text{NR}^{14}$  基；

- $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  可以相同或不同且独立选自  $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、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，  
 30 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 $-C(=O)R^{18}$ ;

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-NR^{20}R^{21}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{22}$ 、 $-S(=O)R^{23}$ 、 $-S(=O)_2R^{24}$ 、 $-CN$ , 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、 $-C(=O)R^{25}$ 、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 $R^{14}$ 可以相同或不同且独立选自 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 $-C(=O)-$ 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 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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  $R^{19}$  可以相同或不同且独立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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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  $R^{20}$  可以相同或不同且独立选自 H，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基；

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同且独立选自 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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  $R^{25}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、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、 $-NHOH$ 、  
5  $-N$ (烷基)OH、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基或  
 $-N$ (芳基)O-芳基；和

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

在第三组化合物中，至少  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  或  $R^8$  之一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的杂环基，取代或未取代的烷基氨基烷基，  
10 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取代或未取代的杂环基氧基烷基； $-OR^{19}$ ，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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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取代和未取代的杂环基氧基烷基； $-NR^{20}R^{21}$ ，其中  $R^{20}$  选自取代或未取代的杂环基； $-NR^{20}R^{21}$ ，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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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取代或未取代的杂环基氧基烷基；或  $-C(=O)R^{25}$ ，其中  $R^{25}$  选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂

环基)(烷基)、-N(杂环基)(芳基)、-N(杂环基)<sub>2</sub>、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳氧基或取代或未取代的杂环基。

再在另一个实施方案中,本发明包含式 I 的化合物,其中下述取代基定义了第四组化合物:

- 5        Y 选自-OH、SH、烷硫基、芳硫基、-OR<sup>10</sup>、-C(=O)-R<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-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取代或未取代的芳氧基烷基;

Z 选自 O、S 或 NR<sup>14</sup> 基;

- 15        R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>15</sup>、-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>、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-C(=O)R<sup>18</sup> 基;

- 20        R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、-NO<sub>2</sub>、-OH、-OR<sup>19</sup>、-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>、-SH、-SR<sup>22</sup>、-S(=O)R<sup>23</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>24</sup>、-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<sup>25</sup>、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取代或未取代的杂环基氧基烷基;

- 30        R<sup>9</sup> 和 R<sup>14</sup> 可以相同或不同且独立选自 H、-OH, 取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>, 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 $-C(=O)-$ 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)NH$ (杂环基)、 $-C(=O)N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(杂环基)或 $-C(=O)N$ (芳基)(杂环基)基;

$R^{11}$ 选自 $H$ 、 $-OH$ 、烷氧基、芳氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基),取代或未取代的烷基、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(杂环基)或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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (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 $R^{19}$ 可以相同或不同且独立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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (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  
5 烷基或取代或未取代的杂环基氧基烷基;

$R^{16}$  和  $R^{20}$  可以相同或不同且独立选自 H, 取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基;

$R^{17}$  和  $R^{21}$  可以相同或不同且独立选自 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-C(=O)N$ (烷基)(芳基)、 $-C(=O)O-$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、取代或未取代的杂环基  
10 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)<sub>2</sub>、 $-C(=O)-N$ (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取代或未取代的杂环基  
15 氧基烷基;

$R^{18}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$  和  $R^{25}$  可以相同或不同且独立选自 H、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>、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、 $-N$ (芳基)OH、 $-N$ (烷基)O-烷基、 $-N$ (芳基)O-烷基、 $-N$ (烷基)O-芳基或  
20  $-N$ (芳基)O-芳基; 和

25  $R^{22}$  选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基。

在第四组化合物中, 至少  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  之一是  $-OR^{15}$  和  $R^{15}$  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)氨基烷基或取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。  
30

在第一、二或三组化合物中, Z 优选是 $-NR^{14}$ , 更加优选  $R^{14}$  是 H。优选的第四组化合物包括其中 Z 是 $-NR^{10}$ , 更加优选  $R^{10}$  是 H 的化合物。

在第一、二、三和四组化合物中, Y 优选是 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 或取代或未取代的炔基, 或更加优选是 $-NR^{12}N^{13}$ 。在更优选的第一组化合物中, Y 是 $NR^{12}R^{13}$ 和 $R^{12}$ 是 H。在更优选的第二和第三组化合物中, Y 是 $NR^{12}R^{13}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 之一是 H 或两个都是 H。

其它优选的第一、二和三组的化合物包括那些化合物, 其中 Y 选自 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{芳基})_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NHN(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2)_mNH_2$ 、 $-NH(CH_2)_mNH(\text{烷基})$ 、 $-NH(CH_2)_mN(\text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{烷基})(CH_2)_mNH_2$ 、 $-N(\text{烷基})(CH_2)_mNH(\text{烷基})$ 、 $-N(\text{烷基})(CH_2)_mN(\text{烷基})_2$ 、 $-NH(CH_2)_n(\text{杂环基})$ 、 $-N(\text{烷基})[(CH_2)_n(\text{杂环基})]$ 、 $-NH(CH_2)_mOH$ 、 $-NH(CH_2)_mOCH_3$ 、 $-NHCH_2CH(NH_2)CH(CH_3)_2$ 、 $-NH(2\text{-氨基环己基})$ 、 $-NH(\text{环己基})$ 、 $-NHOCH_3$ 、 $-NH(N\text{-吗啉基})$ 、 $-NH(\text{奎宁环基})$ , 尤其是 $-NH(\text{奎宁环-3-基})$ , 或 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 一起形成取代或未取代的饱和的 5 或 6 元含 N 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。

更优选的第一、二和三组的化合物还包括那些化合物, 其中 Y 选自 $-NH(5\text{-苯并咪唑基})$ 、 $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2)_2OH$ 、 $-NH(CH_2)(4\text{-咪唑基})$ 、 $-NH(CH_2)(3\text{-咪唑基})$ 、 $-NH(CH_2)(4\text{-吡啶基})$ 、 $-NH(CH_2)(2\text{-吡啶基})$ 、 $-NH(CH_2)(3\text{-吡啶基})$ 、 $-NH(CH_2)(2\text{-四氢呋喃基})$ 、 $-NH(CH_2)(4\text{-哌啶基})$ 、 $-NH(CH_2)(3\text{-哌啶基})$ 、 $-NH(CH_2)_2[2\text{-(N-甲基吡咯烷基)}]$ 、 $-NH(CH_2)_2(2\text{-吡咯烷基})$ 、 $-NH(CH_2)[2\text{-(N-甲基吡咯烷基)}]$ 、 $-NH(CH_2)(2\text{-吡咯烷基})$ 、 $-NH(3\text{-哌啶基})$ 或 $-NH(3\text{-吡咯烷基})$ 。

优选的第一和第二组的化合物包括那些化合物, 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $R^8$ 都是 H。其它优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些化合物, 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、取代或未取代的烷基-或芳基-氨基烷氧基、取代或未取代的二烷基氨基烷氧基或取代或未取代的二芳基氨基烷氧基。第一、二、三和四组其它的化合物包括那些, 其中, $R^1$ 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、取代或未取代的烷基氨基烷氧基、取代或



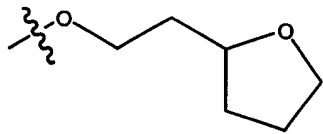
未取代的芳基氨基烷氧基、取代或未取代的二烷基氨基烷氧基、取代或未取代的二芳基氨基烷氧基或取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷氧基。特定的例子包括： $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{N-吗啉基})$ 、 $-\text{N-吗啉基}$ 、 $-\text{N-顺-二烷基吗啉基}$ 、 $-\text{N-(4-烷基)哌嗪基}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(烷基)}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH(烷基)}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH(芳基)}$ 、  
5  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(芳基)}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(烷基)(芳基)}$ ，烷氧基、 $-\text{O(4-哌啶基)}$ 、 $-\text{O[4-(1-烷基)哌啶基]}$ 、 $-\text{O[3-(1-烷基)哌啶基]}$ 、 $-\text{O[3-奎宁环基]}$ 、 $-\text{OCH}_2(2\text{-吡啶基})$ 、 $-\text{OCH}_2(4\text{-吡啶基})$ 、 $-\text{O(3-吡咯烷基)}$ 或 $-\text{O[3-(1-烷基)吡咯烷基]}$ 。

再其它优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些，其中， $\text{R}^2$ 选自 F、Cl、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、N-吗啉基、 $-\text{N-顺-二烷基吗啉基}$ 、 $-\text{N-(4-烷基)哌嗪基}$ 或 $-\text{OCH}_2(2\text{-吡啶基})$ 。其它优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些，其中  $\text{R}^2$  选自 H、F、Cl、 $-\text{NO}_2$ ，取代或未取代的杂环烷氧基或取代或未取代的杂环基。它优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些，其中  $\text{R}^2$  选自 F、Cl、 $-\text{NO}_2$ ，取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环烷氧基、取代或未取代的杂环基，取代或未取代的烷基-，杂  
10 环基-和芳基-氨基烷基、取代或未取代的二烷基-和二芳基-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-和芳基-氨基烷氧基、取代或未取代的二烷基-和二芳基-氨基烷氧基或取代或未取代的烷基芳基氨基烷氧基。  
15

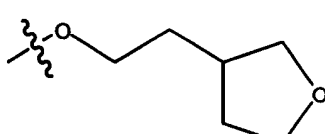
再优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些，其中  $\text{R}^6$  是有 1-4 个碳原子的烷基。在其它优选的第一、二、三和四组化合物中、 $\text{R}^7$  是有 1-4 个碳原子的烷基。还优选的四组化合物是那些，其中， $\text{R}^6$  或  $\text{R}^7$  是  $-\text{OR}^{19}$  和  $\text{R}^{19}$  是烷基，芳基，杂环基或  
20 杂环基烷基。

在其它优选的第一、二、三和四组的化合物中、 $\text{R}^6$  或  $\text{R}^7$  是  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{杂环基})$ ， $q$  是 0, 1, 2, 3 或 4，更加优选那些  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{杂环基})$  的杂环基是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  
25 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  
30 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。

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)中,杂环基可通过不同环原子连接到 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基)的 $-OCH_2(CH_2)_q$ 的亚甲基碳上。以非限制性例子表述,q是1,杂环基是四氢呋喃,该基团可用式 $-OCH_2CH_2$ (四氢呋喃基)表示,它相应于以下两个结构:



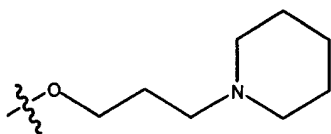
III



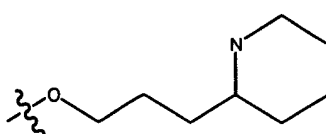
IV

结构 III 表示的基团可叫做 $-OCH_2CH_2$ (2-四氢呋喃基),结构 IV 表示的基团可叫做 $-OCH_2CH_2$ (3-四氢呋喃基)。但杂环基是含 N 杂环时,例如但不限于哌啶,哌嗪,吗啉或吡咯烷,该杂环可通过环碳原子或通过含 N 杂环的环氮原子连接到亚甲基碳上。这两种都是优选的。当杂环基是哌啶,q是2时对于 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基),以下

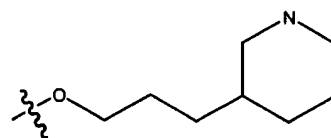
10 下结构是可能的并且是优选的:



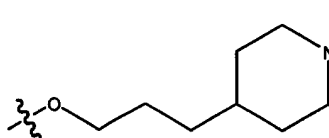
V



VI



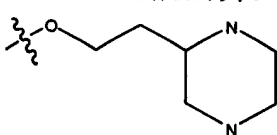
VII



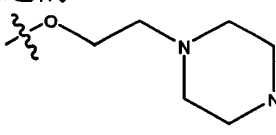
VIII

结构 V 是 $-O(CH_2)_3$ (N-哌啶基)或 $-O(CH_2)_3$ (1-哌啶基)的例子。结构 VI 是 $-O(CH_2)_3$ -(2-哌啶基)的例子。结构 VII 是 $-O(CH_2)_3$ (3-哌啶基)的例子。结构 VIII 是 $-O(CH_2)_3$ (4-哌啶基)的例子。当 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基)的杂环基是哌嗪,q是1时,

15 以下结构是可能的并且是优选的:

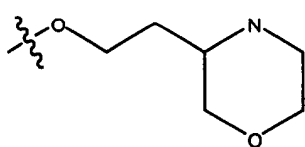


IX

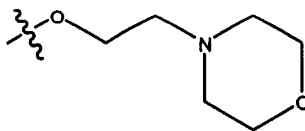


X

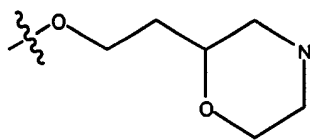
结构 IX 是 $-O(CH_2)_2$ (2-哌嗪基)的例子,结构 X 是 $-O(CH_2)_2$ (1-哌嗪基)或 $-O(CH_2)_2$ (N-哌嗪基)的例子。当 $-OCH_2(CH_2)_q$ (杂环基)的杂环基是吗啉,q是1时,以下结构是可能的并且是优选的:



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 $-O(CH_2)_2(N\text{-吗啉基})$ 的例子, 结构 XIII 是 $-O(CH_2)_2(2\text{-吗啉基})$ 的例子。据查, 当所述基团是吡咯烷,  $q$  是 1 时, 可以存在的结构包括 $-O(CH_2)_2(1\text{-吡咯烷基})$ 或  
5  $-O(CH_2)_2(N\text{-吡咯烷基})$ ,  $-O(CH_2)_2(2\text{-吡咯烷基})$ 和 $-O(CH_2)_2(3\text{-吡咯烷基})$ 。

其它优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些, 其中至少  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  之一是取代或未取代的杂环基, 更优选是取代或未取代的含有至少一个 O 或 N 原子的杂环基, 再优选的取代或未取代的杂环基选自吗啉, 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(其中硫代吗啉基  
10 的硫原子结合一个或多个 O 原子), 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。

其它优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些, 其中至少  $R^{19}$  或  $R^{21}$  之一选自取代或未取代的氨基烷基、取代或未取代的烷基氨基烷基, 取代或未取代的芳基  
15 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, (烷基)(芳基)氨基烷基或取代或未取代的杂环基烷基, 包括: $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{NH}(\text{芳基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{芳基})_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{烷基})(\text{芳基})$ 或 $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{杂环基})$ , 其中,  $p$  是 0-4 的整数,  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p(\text{杂环基})$ 的杂环基是含 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  
20 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  
25 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。

再优选的第一、二、三和四组的化合物包括那些，其中  $R^{25}$  选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基)<sub>2</sub>、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (芳基)<sub>2</sub>、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (杂环基)(烷基)、 $-N$ (杂环基)(芳基)、 $-N$ (杂环基)<sub>2</sub>或含 N 杂环。在这些化合物中，含 N 杂环可通过含氮杂环的环氮原子或碳原子连接到  $-C(=O)-R^{25}$  的羰基碳上。在更优选的所提供的化合物中、 $R^{25}$  的含 N 杂环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、二、三和四组化合物还有那些，其中  $R^9$  是 H。

优选的第四组的化合物包括那些，其中  $R^1$  是  $-OR^{15}$  和  $R^{15}$  选自取代或未取代的杂环烷基，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)氨基烷基或取代或未取代的(杂环基)(芳基)氨基烷基。

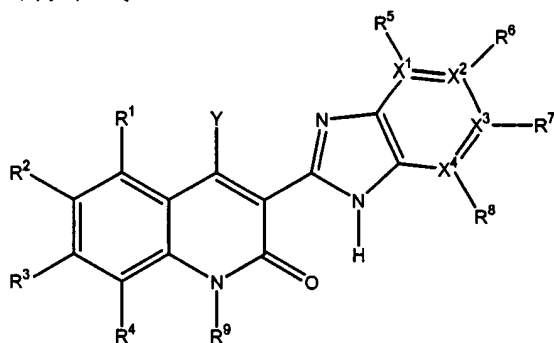
本发明提供了一种治疗癌症的方法，包括给予患者式 I 的化合物，该化合物的互变异构体，该化合物的药学上可接受的盐或互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药。式 I 的化合物可选自四组之一或这些组的实施方案。

本发明还提供了式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症中的应用。式 I 的化合物可选自四组之一或这些组的实施方案。

本发明还提供了含有式 I 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互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药的药物。本发明还提供了该药物的用途。式 I 的化合物可选自四组之一或这些组的实施方案。

其它特别优选的 VEGF-RTK 抑制剂是具有结构 II 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和所述互变异构体的药学上可接受的盐。结构 II 具有下式：



## II

在具有结构 II 的化合物中，Y 选自 H、-OH、-OR<sup>10</sup>、-SH、-SR<sup>11</sup>、-NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、-CN、  
5 -C(=O)-R<sup>14</sup>、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  
10 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取代或未取代的  
杂环基氧基烷基。

在优选的结构 II 的化合物中，Y 选自 H、-OH、-OR<sup>9</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>。更加优选，Y 是  
-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>。更加优选地，Y 是-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>，并且 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>都是氢。在其它优选的具有结构  
II 的化合物中，Y 选自-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(芳基)、  
15 -N(芳基)<sub>2</sub>、-NHNH<sub>2</sub>、-NHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)NH(CH<sub>3</sub>)、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH(烷基)、  
-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(烷基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH<sub>2</sub>、-N(烷基)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NH(烷基)、-N(烷  
基)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(烷基)<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(杂环基)、-N(烷基)[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(杂环基)]、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH、  
-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NH(2-氨基环己基)、-NH(环己基)、-NHOCH<sub>3</sub>、  
-NH(N-吗啉基)、-NH(奎宁环基)，尤其是-NH(奎宁环-3-基)和 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>一起形成取  
20 代或未取代的饱和的 5 或 6 元含 N 环的基团，其中 m 是 2, 3 或 4, n 是 0, 1, 2  
或 3。更优选的这种类型的化合物中，Y 选自-NH(5-苯并咪唑基)、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、  
-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH、-NH(CH<sub>2</sub>)(4-咪唑基)、-NH(CH<sub>2</sub>)(3-咪唑基)、-NH(CH<sub>2</sub>)(4-吡啶基)、  
-NH(CH<sub>2</sub>)(2-吡啶基)、-NH(CH<sub>2</sub>)(3-吡啶基)、-NH(CH<sub>2</sub>)(2-四氢呋喃基)、-NH(CH<sub>2</sub>)(4-  
哌啶基)、-NH(CH<sub>2</sub>)(3-哌啶基)、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>[2-(N-甲基-吡咯烷基)]、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(2-  
25 吡咯烷基)、-NH(CH<sub>2</sub>)[2-(N-甲基吡咯烷基)]、-NH(CH<sub>2</sub>)(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,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  和  $X^4$  选自 C 或 N, 且至少  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  和  $X^4$  之一是 N。在一些优选的结构 II 的化合物中,  $X^1$  是 N、 $R^5$  不存在或是 H 和  $X^2$ ,  $X^3$  和  $X^4$  都是 C。在其它优选的结构 II 的化合物中,  $X^2$  是 N、 $R^6$  不存在或是 H 和  $X^1$ ,  $X^3$  和  $X^4$  都是 C。在其它优选的结构 II 的化合物中,  $X^3$  是 N、 $R^7$  不存在或是 H 和  $X^1$ ,  $X^2$  和  $X^4$  都是 C。再在其它优选的结构 II 的化合物中,  $X^4$  是 N、 $R^8$  不存在或是 H 和  $X^1$ ,  $X^2$  和  $X^3$  都是 C。

在结构 II 的化合物中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  和  $R^8$  可以相同或不同且独立选自 H、Cl、Br、F、I、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{19}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{21}$ 、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取代或未取代的杂环基氧基烷基。在结构 II 的化合物中, 如果  $X^1$  是 N 则  $R^5$  不存在或是 H; 如果  $X^2$  是 N 则  $R^6$  不存在或是 H; 如果  $X^3$  是 N 则  $R^7$  不存在或是 H; 和如果  $X^4$  是 N 则  $R^8$  不存在或是 H。

一些优选的具有结构 II 的化合物中, 至少  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  或  $R^8$  之一是取代或未取代的杂环基, 并且, 在更加特定的实施方案中, 取代或未取代的杂环基选自吗啉, 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, 四氢吡喃和吡啶。

其它优选的具有结构 II 的化合物是那些, 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  是 H。在一些优选的实施方案中、 $R^1$  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、取代或未取代的烷基-或芳基-氨基烷氧基、取代或未取代的二烷基氨基烷氧基或取代或未取代的二芳基氨基烷氧基。在其它优选的化合物中、 $R^1$  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、取代或未取代的烷基氨基烷氧基、取代或未取代的芳基氨基烷氧基、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取代或未取代的(烷基)(芳基)氨基烷氧基。特定的实施例包括： $-\text{OCH}_3$ ， $-\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{N-吗啉基})$ 、 $-\text{N-吗啉基}$ 、 $-\text{N-顺-二甲基吗啉基}$ 、 $-\text{N-(4-烷基)哌嗪基}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(烷基)}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH(烷基)}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH(芳基)}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(芳基)}_2$ ，烷氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N(烷基)(芳基)}$ 、 $-\text{O(4-哌啶基)}$ 、 $-\text{O[4-(1-烷基)哌啶基]}$ 、 $-\text{O[3-(1-烷基)哌啶基]}$ 、 $-\text{O[3-奎宁环基]}$ 、 $-\text{OCH}_2(2\text{-吡啶基})$ 、 $-\text{OCH}_2(4\text{-吡啶基})$ 、 $-\text{O(3-吡咯烷基)}$ 、 $-\text{O[3-(1-烷基)吡咯烷基]}$ 或其它本段未列出的 $-\text{O(杂环基)}$ 。

在其它具有结构 II 的化合物中、 $\text{R}^2$  选自  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N-吗啉基}$ 、 $-\text{N-顺-二烷基吗啉基}$ 、 $-\text{N-(4-烷基)哌嗪基}$ 或 $-\text{OCH}_2(2\text{-吡啶基})$ 。在其它具有结构 II 的化合物中、 $\text{R}^2$  选自  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{NO}_2$ ，取代或未取代的杂环烷氧基或取代或未取代的杂环基。再其它优选的具有结构 II 的化合物包括那些，其中  $\text{R}^2$  选自  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{NO}_2$ ，取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂环烷氧基、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、取代或未取代的二烷基-和二芳基-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-和芳基-氨基烷氧基、取代或未取代的二烷基-和二芳基-氨基烷氧基或取代或未取代的烷基芳基氨基烷氧基。

在一些优选的具有结构 II 的化合物中，至少  $\text{X}^1$ ， $\text{X}^2$ ， $\text{X}^3$  和  $\text{X}^4$  之二是  $\text{C}$  且相应的取代基  $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  是氢以及至少  $\text{X}^1$ ， $\text{X}^2$ ， $\text{X}^3$  和  $\text{X}^4$  之一是  $\text{N}$ 。再在其它优选的具有结构 II 的化合物中， $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  之三是氢，且  $\text{X}^1$ ， $\text{X}^2$ ， $\text{X}^3$  和  $\text{X}^4$  之一是  $\text{N}$ 。再在其它更优选的结构 II 的化合物中、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  或  $\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  是烷基，如有 1-4 个碳原子的烷基。再在其它优选的结构 II 的化合物中、 $\text{R}^6$  或  $\text{R}^7$  是  $-\text{OR}^{14}$  且  $\text{R}^{14}$  是烷基，芳基，杂环基或杂环基烷基。再在其它结构 II 的化合物中、 $\text{R}^6$  或  $\text{R}^7$  是  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q(\text{杂环基})$ ， $q$  是 0，1，2，3 或 4。在更优选的化合物在，其中， $\text{R}^6$  或  $\text{R}^7$  是  $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_q-$ (杂环基)， $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_n(\text{杂环基})$  的杂环基是选自以下的杂环：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，取代或未取代的硫代吗啉(其中硫代吗啉基的  $\text{S}$  原子连接一个或多个  $\text{O}$  原子)，

取代或未取代的高哌嗪,取代或未取代的噻唑烷-2-酮,取代或未取代的吡咯烷-2-酮,取代或未取代的吡啶,取代或未取代的噻唑,取代或未取代的异噻唑,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噻唑或取代或未取代的苯并噻唑。

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、取代或未取代的芳氧基、-NH<sub>2</sub>, 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-C(=O)-芳基。一组特别优选的结构 II 的化合物中、 $R^9$  是氢。

在结构 II 的化合物中、 $R^{10}$  选自取代或未取代的烷基、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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(芳基)、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(烷基)(芳基)、-N(芳基)<sub>2</sub>、-C(=O)NH(杂环基)、-C(=O)N(杂环基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(烷基)(杂环基)或-C(=O)N(芳基)(杂环基)基;

在结构 II 的化合物中、 $R^{11}$  和  $R^{19}$  可以相同或不同且独立选自取代或未取代的烷基或取代或未取代的芳基, 其中,  $R^{12}$  选自 H, 取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基。

在结构 II 的化合物中、 $R^{13}$  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<sub>2</sub>, 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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-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取代或未取代的杂环基氧基烷基。 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 可结合在一起形成一个5-7元饱和或未饱和的，取代或未取代的含N环。

在结构II的化合物中、 $R^{14}$ 选自H、-OH，烷氧基、芳氧基、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-N(烷基)(杂环基)或-N(芳基)(杂环基)。

在结构II的化合物中、 $R^{15}$ 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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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、取代或未取代的芳氧基烷基、取代或未取代的羟烷基或取代或未取代的杂环基氧基烷基。

在结构II的化合物中、 $R^{16}$ 选自H，取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂环基，其中 $R^{17}$ 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<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)NH(芳基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-C(=O)N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub>、-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-NH<sub>2</sub>。 $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 可结合在一起形成一个5-7元饱和或未饱和的，取代或未取代的含N环。

最后，在结构II的化合物中、 $R^{18}$ 、 $R^{20}$ 和 $R^{21}$ 可以相同或不同且独立选自H、-NH<sub>2</sub>、

-NH(烷基)、-NH(芳基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-N(芳基)<sub>2</sub>、-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、-N(芳基)OH、-N(烷基)O-烷基、-N(芳基)O-烷基、-N(烷基)O-芳基或-N(芳基)O-芳基。

- 5 具有结构 II 的化合物可包括这些，其中 R<sup>18</sup> 选自取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-NH(芳基)、-N(芳基)<sub>2</sub>、-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)<sub>2</sub> 或含 N 杂环且含 N 杂环通过含 N 杂环的环氮原子或碳原子连接到-C(=O)-R<sup>18</sup> 基团的羰基碳上。再在更优选的化合物中、R<sup>18</sup> 是含 N 杂环、R<sup>18</sup> 基团的含 N 杂环选自取代或未
- 10 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
- 15 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。

- 提供了其它优选的具有结构 II 的化合物，其中，R<sup>15</sup> 或 R<sup>17</sup> 选自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)氨基烷基或取代或未取代的杂环基氨基烷基包括：-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>、
- 20 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH(烷基)、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH(芳基)、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(烷基)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(芳基)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(烷基)(芳基)或-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(杂环基)，其中 p 是 0-4 的整数，且-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(杂环基)的杂环基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 N 杂环。
- 25
- 30

本发明还提供了一种治疗癌症的方法，包括给予患者式 II 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互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药。

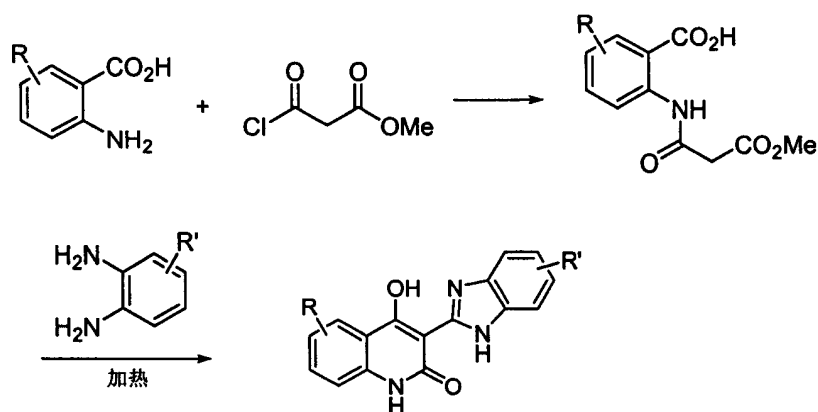
本发明还提供了式 II 的化合物,该化合物的互变异构体,该化合物的药学上可接受的盐或互变异构体的药学上可接受的盐在与选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药联用治疗癌症中的应用。

本发明还提供了含有式 II 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互变异构体的药学上可接受的盐以及选自 5-FU 或 CPT-11 的抗癌药的药物。本发明还提供了该药物的用途。

结构 I 的化合物容易由简单的起始分子合成,如以下实施例所示。结构 I 的化合物通常用除其它任选的基团以外被腈或羧酸基取代的苯制备。

结构 I 的化合物可由简单的起始分子合成,如流程 1-4 所示并在实施例中举例示出。如流程 1 所示,结构 I 的化合物通常用被胺和羧酸基取代的芳族化合物制备。

#### 流程 1

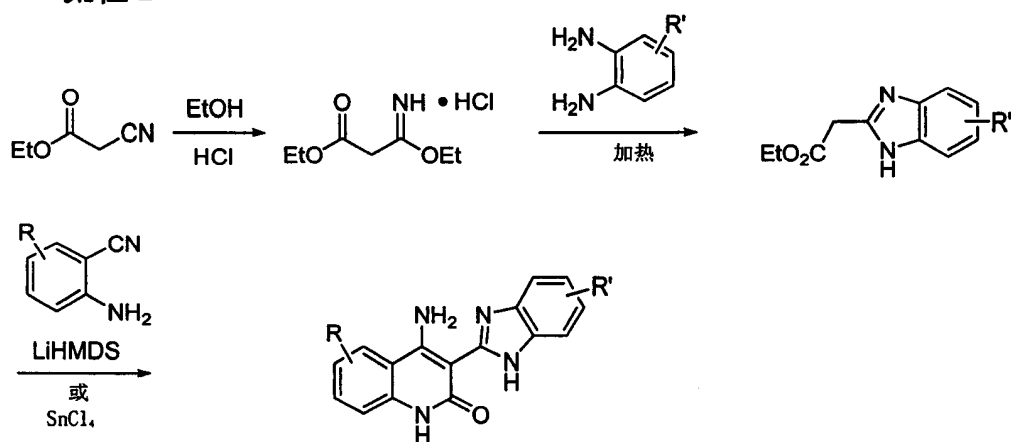


如流程 1 所示,取代的芳族化合物如取代或未取代的 2-氨基苯甲酸可与酰基卤化物如甲基 2-(氯羰基)乙酸甲酯反应以产生酰胺,所得酰胺再与取代或未取代的 1,2-二氨基苯反应。所得产物是结构 I 的 4-羟基-取代的化合物。精通此领域的技术人员将知道,流程 1 所示方法可被修改以制造各种化合物。

制造结构 I 的 4-氨基取代的化合物的方法如流程 2 所示。如流程 2 所示,被胺和腈基取代的芳族化合物可用来合成 4-氨基取代的结构 I 的化合物。2-氰基乙酸乙酯之类的化合物可与乙醇反应制得 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸。然后与取代或未取代的 1,2-苯二胺反应以得到取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯。取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯与带有胺或腈基的芳族化合物如取代或未取代的 2-氨基苄腈以及碱如二(三甲基甲硅烷基)氨基锂,或路易斯酸如四氯

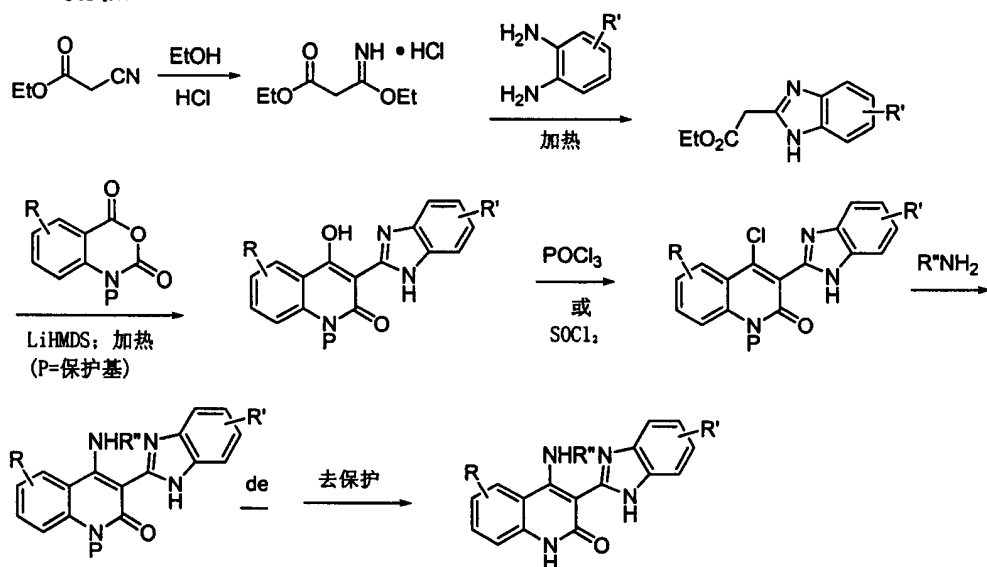
化锡反应以得到结构 I 的取代或未取代的 4-氨基取代的化合物。

### 流程 2



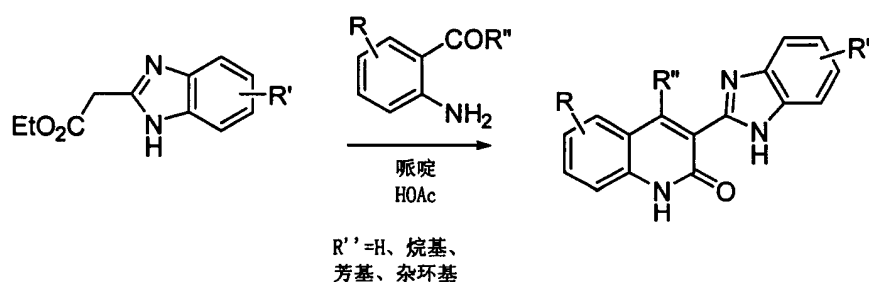
流程 3 例举了合成结构 I 的 4-二烷基氨基和 4-烷基氨基化合物的常规合成途径。观察流程 3 可见，结构 I 的 4-羟基未取代的化合物可通过与氯氧化磷或亚硫酸氯反应转化成 4-氯衍生物。4-氯衍生物然后可与烷基胺或二烷基胺反应以制得相应的 4-烷基氨基或 4-二烷基氨基衍生物。去保护得到最终的结构 I 的 4-烷基氨基或 4-二烷基氨基化合物。其它可以该方式与 4-氯衍生物反应的基团包括但不限于 ROH、RSH 和 CuCN。

### 流程 3



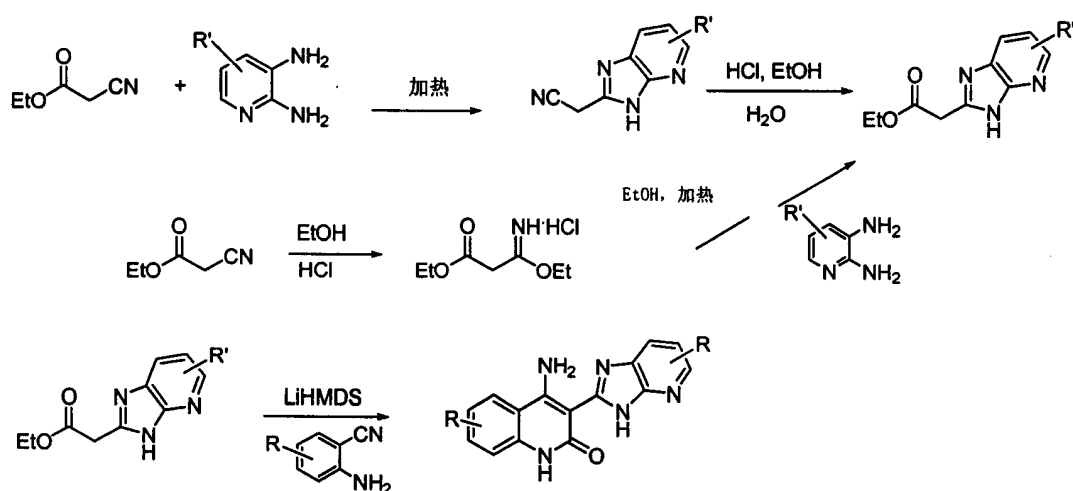
10 如流程 4 所示，可以用按流程 2 和 3 制备的取代或未取代的 2-苯并咪唑-2-基乙酸酯来合成在 4-位具有 H，烷基，芳基或杂环基的结构 I 的化合物。

### 流程 4



杂芳二胺可用作结构 II 的化合物的前体。Y=NH<sub>2</sub> 的结构 II 的化合物的合成描述在流程 5 中。

### 流程 5



可以用含有两个邻氨基的取代或未取代的杂环，如取代或未取代的 1,2-二氨基吡啶，与氰乙酸乙酯之类的化合物缩合以得到取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙腈，随后可在酸性介质中水解该物质以得到取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯。或者，取代或未取代的 2-咪唑并[5,4-b]吡啶-2-基乙酸乙酯可从 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸酯的盐酸盐之类的化合物和取代或未取代的 1,2-二氨基吡啶获得。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的芳族化合物如取代或未取代的 2-氨基苄腈以及碱如二(三甲基甲硅烷基)氯化锂反应得到取代或未取代的结构 II 的化合物。

本发明还提供了组合物，所述组合物可将一种或多种本发明的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体与药学上可接受的载体，赋形剂，粘合剂，稀释剂等混合制得，以治疗或缓解与 BEGF-RTK 活性有关的各种疾病，更具体是与癌症有关的血管发生。治疗有效量还指足以缓解疾病症状的本发明一种或多种化合物的量。本发明的药物组合物还可使用此领域熟知的方法制备，所述方法包括常规的造粒、混合、溶解、包衣、冻干、乳化或研磨处理。所述组合物可以是以下形式，例如颗粒、粉末、片剂、胶囊、糖浆、栓剂、注射剂、乳剂、酏剂、悬浮剂或溶液剂。所述组合

物可被制成适合各种用药途径，如通过口服给药、通过透粘膜给药、通过直肠给药或皮下给药，以及鞘内、静脉内、肌肉内、腹膜内、鼻内、眼内或心室内注射。本发明的化合物还可以局部而不是全身给药，如作为缓释制剂注射。例举了以下剂型但不限于此。

- 5 对于口服、含服和舌下给药，可接受的固体剂型有粉剂，悬浮剂，颗粒剂，片剂，丸剂，胶囊剂，凝胶胶囊和囊片。这些剂型可通过，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互变异构体与至少一种添加剂或赋形剂如淀粉或其它添加剂混合制得。合适的添加剂或赋形剂是蔗糖、乳糖、纤维素糖、甘露醇、木糖醇、葡聚糖、山梨糖醇、淀粉、琼脂、藻酸盐、壳多糖、壳聚糖、果胶、黄耆胶、阿拉伯胶、明胶、胶原、酪蛋白、白蛋白、合成或半合成聚合物或甘油酯，甲
- 10 基纤维素，羟丙基甲基-纤维素和/或聚乙烯基吡咯烷酮。任选地，口服剂型可含有其它成分以帮助用药，如惰性稀释剂，或润滑剂如硬脂酸镁，或防腐剂如对羟基苯甲酸酯或山梨酸，或抗氧化剂如抗坏血酸，生育酚或半胱氨酸，崩解剂，粘合剂，增稠剂，缓冲剂，甜味剂，调味剂基片加香剂。或者可加入染料或色素以便于辨认。
- 15 还可使用此领域已知的合适的包衣材料来处理片剂和丸剂。

供口服的液体剂型可用是药学上可接受的乳剂、糖浆剂、酏剂、悬浮剂、膏剂和溶液剂，它可含有惰性稀释剂，如水。所述药物制剂可用无菌液体，例如但不限于油、水、醇和它们的混合，制成液体悬浮剂或溶液剂。可加入制药上合适的表面活性剂、悬浮剂、乳化剂以进行口服或肠胃外给药。

- 20 如上所述，悬浮剂可包括油类。所述油包括但不限于花生油、芝麻油、棉籽油、玉米油和橄榄油。悬浮制剂还可含有脂肪酸的酯类，如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、甘油脂肪酸酯和乙酰化的甘油脂肪酸酯。悬浮制剂可含有醇类，例如但不限于乙醇，异丙醇、十六醇、甘油和丙二醇。醚类，例如但不限于，聚(乙二醇)，石油烃类，如矿物油和矿脂；并可在悬浮制剂中使用水。

- 25 对于鼻内给药，所述药物制剂可以是喷雾剂或气雾剂，其中含有合适溶剂和任选的其它化合物，例如但不限于稳定剂、杀菌剂、抗氧化剂、pH 调节剂、表面活性剂、生物利用度修饰剂及其组合。气雾剂的推进剂可包括压缩空气、氮气、二氧化碳或基于烃的低沸点溶剂。本发明的化合物通常以来自雾化器等的气雾喷雾形式输递。

- 30 可注射的剂型通常包括水性悬液或油性悬液，它可用合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂制备。可注射形式可以在溶液相中或以悬液的形式，它可用溶剂或稀释剂

制备。可接受的溶剂或载体包括无菌水、林格溶液或等渗生理盐水。或者，可将无菌油类用作溶剂或悬浮剂。优选的，所述油或脂肪酸是非挥发性的，包括天然或合成油类、脂肪酸、单-、双-或三-甘油酯。

为了注射，所述药物制剂可以是适合用上述合适溶液重建的粉末。其例子包括但不限于，冻干、旋转干燥或喷雾干燥的粉末、无定形粉末、颗粒、沉淀物或颗粒。为注射，所述制剂可任选含有合适的稳定剂、pH 调节剂、表面活性剂、生物利用度修饰剂及其组合。所述化合物可被制成通过注射如通过推注或连续灌输进行肠胃外给药。供注射的单位剂型可含在安瓿或多剂量容器中。

为直肠给药，所述药物制剂可以是栓剂、软膏剂、灌肠剂、片剂或乳膏形式以将化合物释放到肠、乙状结肠和/或直肠。直肠栓剂可将一种或多种本发明的化合物或该化合物的药学上可接受的盐或互变异构体与可接受的载体混合制得，所述载体如可可脂或聚乙二醇，它们在正常储存温度下是固相而在适合将药物释放到体内，如直肠，的温度下是液相。油还可用来制备软凝胶类型的制剂和栓剂。水、盐水、含水葡萄糖和相应的糖溶液以及甘油可用于制备悬浮制剂，该制剂也可含有果胶，卡波姆，甲基纤维素，羟基丙基纤维素或羧甲基纤维素之类的悬浮剂，以及缓冲剂和防腐剂。

除了上述代表剂型，药学上可接受的赋形剂和载体通常是那些精通此领域的技术人员已知的，因此也包含在本发明中。这种赋形剂和载体描述在，例如，“Remingtons Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey(1991)，载体将其并入以供参考。

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

所述组合物还包括，例如，微团或脂质体，或一些其它的包被包裹形式，或者可以延迟释放的形式施用以提供延长的储存和/或输递效果。因此，所述药物制剂可被压缩入小丸或筒状物，并作为缓释注射物或作为植入物(如移植片固定模(stent))进行肌肉内或皮下移植。

特定剂量取决于患者的疾病状况、年龄、体重、身体健康状况、性别和饮食、剂量间隔、给药途径、清除率和药物组合。含有有效量的任何上述剂型都在常规试验方法范围之内，故而也在本发明的范围之内。

治疗有效量取决于给药途径和剂型。优选的一种或多种本发明的化合物是具有高治疗指数的制剂。所谓治疗指数是指毒性和治疗效果的剂量比，它可表示为  $LD_{50}$

和 ED<sub>50</sub> 之间的比例。LD<sub>50</sub> 是导致 50% 群体死亡的剂量，ED<sub>50</sub> 是在 50% 的群体中治疗有效的剂量。LD<sub>50</sub> 和 ED<sub>50</sub> 是在动物细胞培养物或试验动物中通过标准药物方法测定的。

“治疗”在本发明中是指与病症或疾病有关的症状的减轻，或那些症状的进一步进展或恶化的停止，或防止或预防疾病或病症。例如，在治疗需要 VEGF-RTK 抑制剂的 5 患者时，成功的治疗可以包括向肿瘤或疾病组织提供营养的毛细血管增殖减少，与癌性生长或肿瘤、毛细血管增殖或疾病组织有关的症状的减轻，毛细血管增殖停止，或癌症等疾病进行的停止或癌细胞生长停止。治疗还包括与其它疗法联合施用本发明的药物制剂。例如，可在手术过程和/或放疗前、期间或之后给予本发明的化合物和药物制剂。本发明的化合物还可与其它抗癌药物一起施用，所述抗癌药物包 10 括那些用于反义 (antisense) 和基因治疗的药物。例如，本发明的化合物可与 5-FU 和/或 CPT-11 之类的抗癌药联合施用。当将 5-FU 和/或 CPT-11 与本发明的化合物如 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)-酮联合施用可观察到协同效应。

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给予有 15 此需要的患者有效量的本发明的药物制剂。

在患者中抑制肿瘤生长的方法包括给予肿瘤患者有效量的化合物或其药学上可接受的盐。

在患者中抑制毛细血管增殖的方法包括给予有此需要的患者有效量的化合物或其药学上可接受的盐。

20 制备药物制剂的方法包括将任何上述化合物与药学上可接受的载体和水或含水溶液混合。

因此，通过参考以下实施例将更加容易理解上面概述的发明，以下实施例是以例举的方式提供的而不是要限制本发明。

25

## 实施例

在实施例中使用了以下缩写：

|         |                    |
|---------|--------------------|
| ATP:    | 腺苷三磷酸              |
| BSA:    | 牛血清白蛋白             |
| DMA:    | <i>N,N</i> -二甲基乙酰胺 |
| 30 DMF: | <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺 |
| dppf:   | 1,1' (联苯基膦基)二茂铁    |

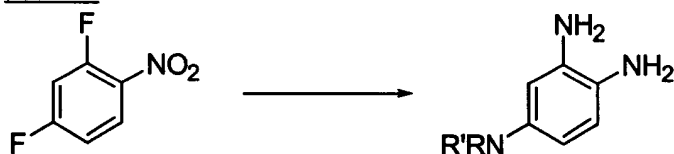


|    |                     |                                |
|----|---------------------|--------------------------------|
|    | DTT:                | DL-二硫苏糖醇                       |
|    | EDTA:               | 乙二胺四乙酸                         |
|    | EtOAc:              | 乙酸乙酯                           |
|    | EtOH:               | 乙醇                             |
| 5  | HBTU:               | O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸 |
|    | IC <sub>50</sub> 值: | 使被测活性降低 50%的抑制剂的浓度             |
|    | LiHMDS:             | 二(三甲基甲硅烷基)氮化锂                  |
|    | MeOH:               | 甲醇                             |
|    | NMP:                | N-甲基吡咯烷酮                       |
| 10 | THF:                | 四氢呋喃                           |

化合物用来自 CmemInovation Software, Inc. 的 Nomenclator (v. 3.0 和 v. 5.0) 和 CD/Name v. 4.53 命名。

用来合成苯并咪唑乙酸酯的各种芳基二胺起始物获自商业来源，用精通此领域的技术人员已知的方法制备，或用以下常规方法 1-15 制备。

#### 方法 1

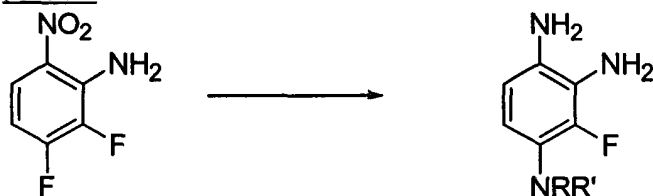


将 2,4-二氟硝基苯 (1.0 eq) 置于干燥的装备有充满丙酮和干冰的干冰冷凝器的圆底烧瓶。将氨冷凝到烧瓶中，所得溶液搅拌回流 7 小时。在 1 小时内形成黄色沉淀。7 小时后，除去冷凝器并用数小时使液氨蒸发。粗产物在硅胶上通过快速层析纯化 (85:15 己烷:乙酸乙酯，产物的  $R_f=0.32$ ，杂质的  $R_f=0.51$ )；GC/MS  $m/z$  156.1 ( $M^+$ )、 $R_t$  11.16 分钟。

所得 5-氟-2-硝基苯胺 (1.0 eq) 和胺 (1.1 eq) 例如 N-甲基哌嗪溶于 NMP 并加入三乙胺 (2.0 eq)。反应混合物在 100°C 加热 3 小时。然后将溶液冷却至室温并用水稀释。所得沉淀过滤并在真空下干燥以得到 2-硝基-二氨基产物。或者，可在相同条件下从市售的 5-氯-2-硝基苯胺获得同样的产物，但是在 130°C 加热 1-2 天。一些实施例中，可分别在 100°C 或 130°C 在 5-氟-2-硝基苯胺或 5-氯-2-硝基苯胺上进行取代以得到纯净的胺 (5 eq)。用同样的方法分离产物。LC/MS  $m/z$  237.1 ( $MH^+$ )、 $R_t$  1.304 分钟。

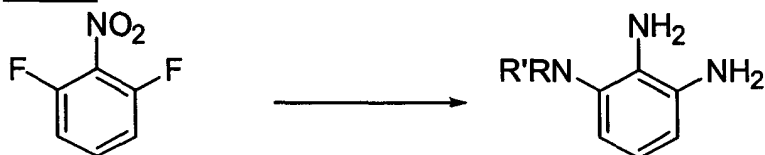
室温下, 将硝基胺(1.0 eq)和 10% Pd/C(0.1 eq)悬浮于无水乙醇。排空反应烧瓶, 然后充满  $H_2$ 。所得混合物然后在氢气下搅拌过夜。所得溶液通过硅藻土过滤并在真空下浓缩以得到粗产物, 产物无需进一步纯化即可使用。

#### 方法 2



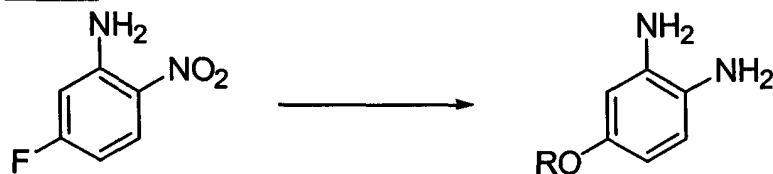
在圆底烧瓶中装入 2,3-二氟-6-硝基苯胺(1 eq)和足量 NMP 以制成粘性浆液。加入胺(5 eq), 例如 N-甲基哌嗪, 并在  $100^\circ C$  加热溶液。2 小时后, 将溶液冷却并倒入水中。将形成的淡黄色固体过滤并干燥。按方法 1 将硝基胺还原以得到粗产物, 产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  225.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  0.335 分钟。

#### 方法 3



在 0.1 M 1,3-二氟-2-硝基苯的 DMF 溶液中加入  $Et_3N$ (2 eq), 然后加入胺(1 eq), 例如吗啉。将混合物搅拌 18 小时, 然后用水稀释并用乙酸乙酯提取。LC/MS  $m/z$  227.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.522 分钟。合并的有机层用  $MgSO_4$  干燥、过滤并浓缩。将氨冷凝进含有粗产物的高压容器。将高压容器密封并加热至  $100^\circ C$ (超过 400 psi)。72 小时后将高压容器冷却并蒸发氨气以得到微红固体。按方法 1 将硝基胺还原以得到粗产物, 产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  194.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.199 分钟。

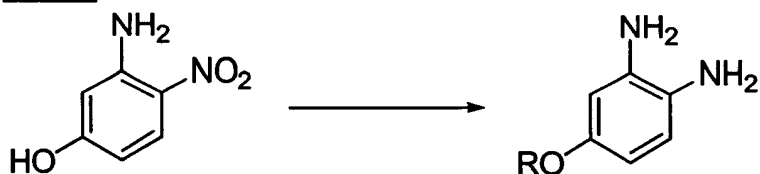
#### 方法 4



边搅拌边在含有 NaH(1.3 eq)的 NMP 溶液中加入醇(1.0 eq), 例如 2-甲氧基乙醇。所得混合物然后搅拌 30 分钟。然后缓慢加入含在 NMP 中的 5-氟-2-硝基苯胺浆液。混合物然后加热至  $100^\circ C$ 。2 小时后, 将反应混合物冷却并加入水。然后过滤混合物, 截获的固体用水洗涤并在通过硅胶层析纯化, 用水洗涤并通过硅胶层析纯化(1:1 乙酸乙酯:己烷)。LC/MS  $m/z$  213.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.24 分钟。按方法 1 将硝基胺还原以得到粗产物, 产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  183.1 (MH<sup>+</sup>)、

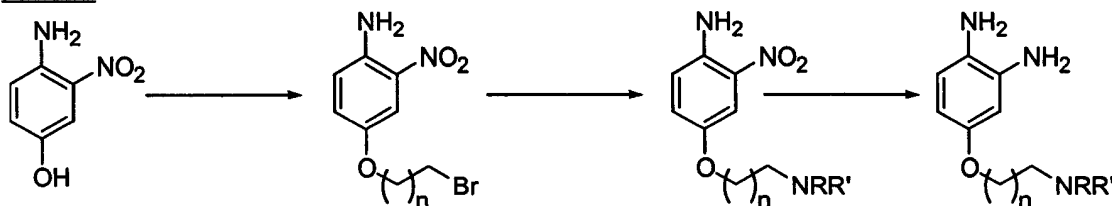
$R_t$  0.984 分钟。

### 方法 5



0℃下，将偶氮二羧酸二异丙酯(1.1 eq)逐滴加入搅拌的在四氢呋喃中的 4-氨基-3-硝基苯酚(1.0 eq)、三苯基膦(1.1 eq)和醇，例如 N-(2-羟乙基)吗啉(1.0 eq)，的溶液。使混合物回复室温并搅拌 18 小时。蒸发去溶剂，产物通过硅胶层析纯化(98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 甲醇)以得到暗红-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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.01 分钟。按方法 1 将硝基胺还原以得到粗产物，产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  238.3(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  0.295 分钟。

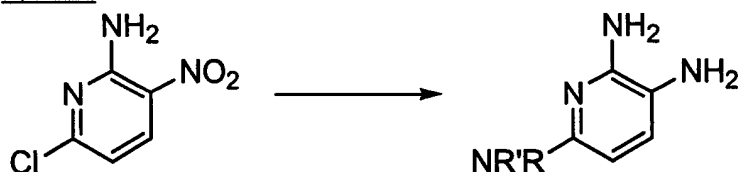
### 方法 6



在装有 4-氨基-3-硝基苯酚(1 eq)，K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 eq)和 2-丁酮的烧瓶中加入烷基二溴化物，例如 1,3-二溴丙烷(1.5 eq)。所得混合物然后在 80℃加热 18 小时。冷却后，混合物过滤，浓缩并用水稀释。溶液然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 x)提取，将合并的有机层浓缩以得到固体，该固体然后用戊烷洗涤。LCMS  $m/z$  275.1(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.74 分钟。

以上制得的溴化物、胺，例如吡咯烷(5 eq)，Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2 eq)和 Bu<sub>4</sub>NI(0.1 eq)的乙腈溶液在 70℃加入 48 小时。将反应混合物冷却，过滤并浓缩。将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.51 分钟。按方法 1 将硝基胺还原以得到粗产物，产物无需进一步纯化即可使用。

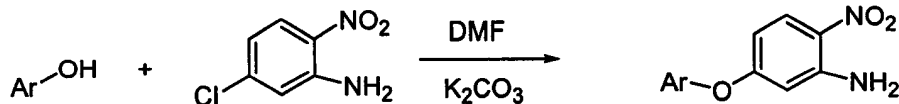
### 方法 7



在 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(1 eq)的乙腈悬液中加入胺，例如吗啉(4 eq)。所得反应混合物在 70℃搅拌 5 小时。减压蒸发去溶剂并用乙醚研磨残余物以得到淡黄

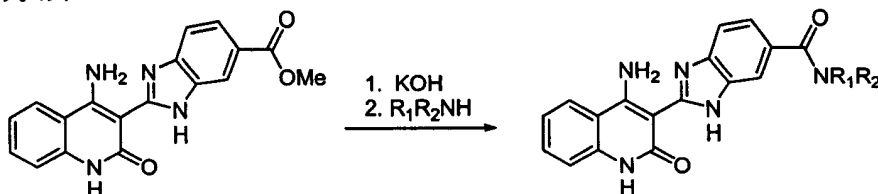
色粉末状的所需化合物。LC/MS  $m/z$  225.0 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.79 分钟。按方法 1 将硝基胺还原以得到粗产物，产物无需进一步纯化即可使用。

#### 方法 8:



- 5 将酚(1 当量)和 5-氯-2-硝基苯胺(1 当量)溶于 DMF 并一次性加入固体  $K_2CO_3$  (2 当量)。反应混合物在 120℃加热过夜。反应混合物冷却至室温，蒸馏除去大部分 DMF 并在残余物中加入水以获得沉淀。将固体干燥并在硅胶上通过层析纯化(2-10% MeOH/ $CH_2Cl_2$ )以得到所需产物。按方法 1 将硝基胺还原以得到粗产物，粗产物无需进一步纯化即可使用。

#### 10 方法 9

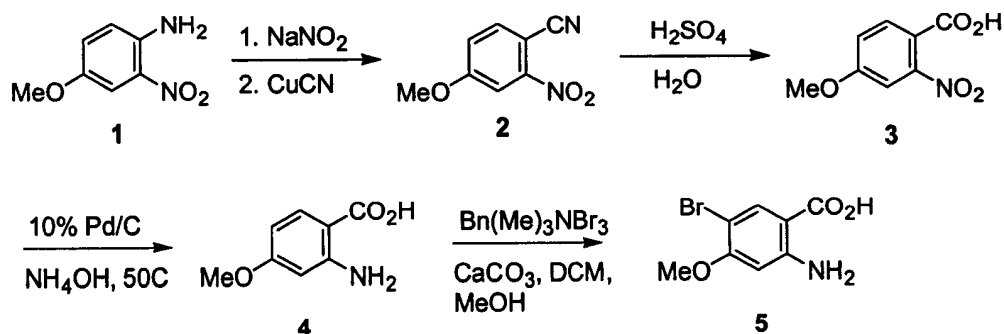


- 此外，在苯并咪唑环上引入取代基不必限于合成的早期阶段，它也可在喹啉酮(quinolinone)环形成以后进行。例如，将上图中所示的粗制的甲酯溶于 EtOH 和 30% KOH 水溶液的 1:1 的混合物中并在 70℃搅拌过夜。然后冷却反应混合物并用 15 1N HCl 酸化以得到沉淀。将固体过滤，用水洗涤并干燥以得到棕色固体状的 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸 2-(4-氨基-2-氧代-3-氢喹啉基)苯并咪唑-6-羧酸。LC/MS  $m/z$ : 321.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.26 分钟。

- 将 DMF 中的 2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸(1 eq)胺(1 eq)，EDC(1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸，1.2 eq)，HOAT(1-羟基-7-氮杂苯并三唑，1.2 eq)和三乙胺(2.5 eq)的混合物在 23℃搅拌 20 h。反 20 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。加入水，滤出由此形成的沉淀并干燥以得到所需产物。

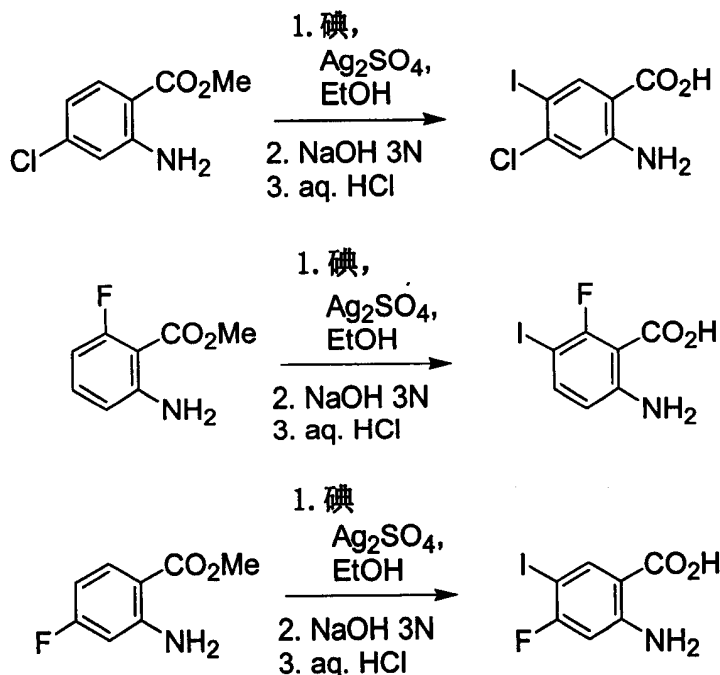
- 各种用来合成靛红酸酐的 2-氨基苯甲酸原料可获自商业来源，用精通此领域的技术人员已知的方法制备，或用以下常规方法 10-11 来制备。常规的靛红酸酐合成 25 法描述在 *J. Med. Chem.* 1981, 24(6), 735 和 *J. Heterocycl. Chem.* 1975, 12(3), 565。

#### 方法 10



化合物 1-3 用类似于美国专利 No. 4, 287, 341 中所述的方法制备。化合物 3 采用 10% Pd/C 的标准氢化条件于 50°C 在  $\text{NH}_4\text{OH}$  中氢化 48 小时。产物用冰醋酸中和沉淀, 过滤并用水和乙醚洗涤。产率约 50%。化合物 5 用类似物美国专利 No. 5, 716, 993 中所述的方法制备。

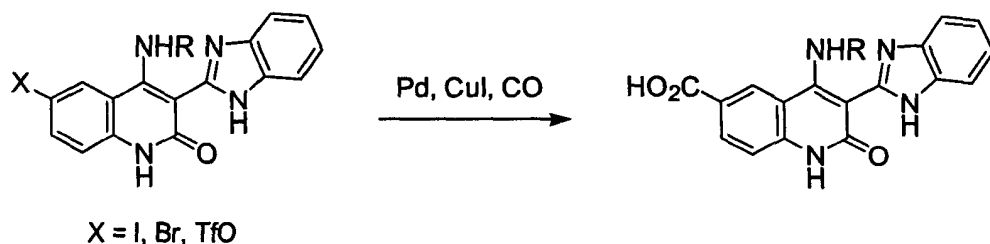
### 方法 11



含有苯胺的化合物的碘化: 碘化用类似于 *J. Med. Chem.* 2001, 44, 6, 917-922 中所述的方法进行。将存在于  $\text{EtOH}$  中的氨基甲酸酯加入硫酸银 (1 当量) 和  $\text{I}_2$  (1 当量) 的混合物。反应通常在室温下进行 3 小时。反应物通过硅藻土过滤并浓缩。将残余物用  $\text{EtOAc}$  溶解并用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (3x)、水 (3x)、盐水 (1x) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。所得粗产物 (约 5 g) 溶于  $\text{MeOH}$  (60-100 ml),  $\text{NaOH}$  6N (25 ml) 和水 (250 ml)。反应通常在 70-80°C 加热 4 小时。反应混合物用  $\text{EtOAc}$  (2x) 提取, 用  $\text{HCl}$  水溶液中和, 过滤以收集固体, 所得固体产物用水洗涤。产物在真空中干燥。

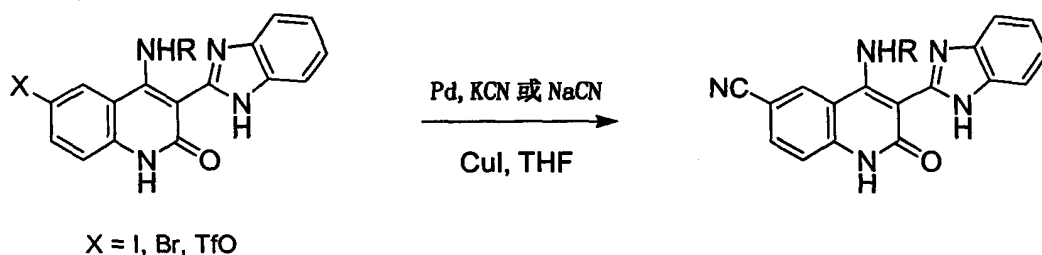
许多情况下, 喹啉酮 (quinolinone) 环上的取代基也可在偶合后引入, 如通用方法 12-15 所示。

## 方法 12



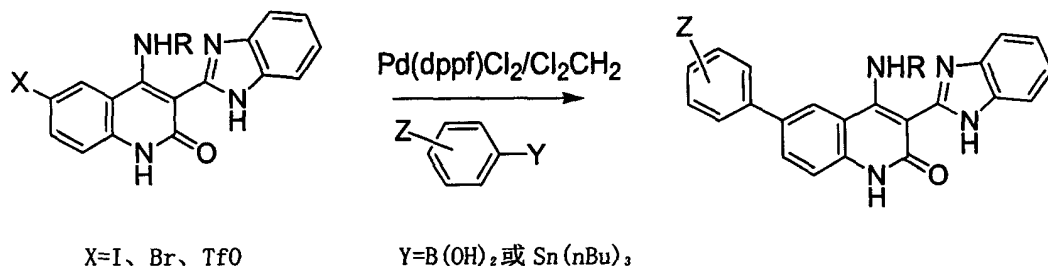
将 C-6 或 C-7 卤化物转化成酸基是用以下方法实现的——Koga, H. 等, *Tet. Let.*, 1995, 36, 1, 87-90 和 Fukuyama, T. 等, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 3125-3126。

## 5 方法 13



将 C-6 或 C-7 卤化物转化成氰基是用以下方法实现的——Anderson, B. A. 等, *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 8224-828。

## 方法 14

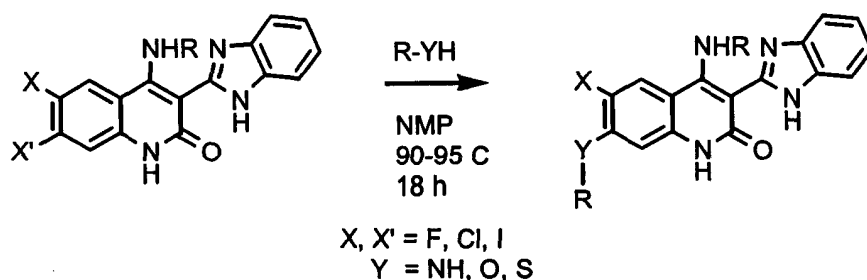


将 C-6 或 C-7 卤化物转化成芳基是用标准 Suzuki 法或 Stille 法实现的, 如下所述。

Suzuki 法: 在 1 打兰 (4 ml) 试管中依次加入喹诺酮 (1 当量)、硼酸 (1.2-1.5 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (0.2 当量)、DMF (0.5-1 ml) 和 TEA (4 当量)。反应容器用氩气吹扫, 加盖并在 85°C 加热 12 小时。然后, 将反应物冷却至室温并用针筒滤盘过滤。澄清的滤液然后用 TFA (数滴) 中和并直接注射到制备型 HPLC。产物被冻干。

Stille 法: 在 1 打兰 (4 ml) 试管中依次加入喹诺酮 (1 当量)、锡试剂 (1.8 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (0.2 当量) 和 DMF (0.5-1 ml)。反应容器用氩气吹扫, 加盖并在 85°C 加热 12 小时。然后, 将反应物冷却至室温并用针筒滤盘过滤。澄清的滤液然后用 TFA (数滴) 中和并直接注射到制备型 HPLC。产物被冻干。

## 方法 15



将二卤代喹诺酮如二氟喹诺酮(12~15 mg)置于1打兰(2 ml)试管。在试管中加入 NMP(干燥的并用氩气预吹扫 5 分钟)(0.5 ml)。然后加入胺试剂(40~50 mg)。如果该胺是盐酸盐,则反应物用 TEA(约 1.2~1.5 当量)中和。再在反应容器中用氩气吹扫约 5 秒钟并立即加盖。反应物通常在加热块中于 90~95°C 加热 18 小时。然后进行 HPLC 或 LCMS。从 HPLC 取样后,试管再用氩气吹扫并加盖。一些偶合反应物(coupling partners)需要 24 或 48 小时以完成反应。亲核性较低的胺类如吡咯还需要加入强碱以完成反应。此时需在反应物中加入碳酸铯(2 当量,基于所用的胺)。一旦反应结束,将反应物冷却至室温并用针筒滤盘过滤。澄清的滤液然后用 TFA(数滴)中和并直接注射到制备型 HPLC。产物被冻干。

### 实施例 1

#### 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯

1,2-苯二胺(1.0 eq)和 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸(1.3 eq)的乙醇溶液在 90°C 搅拌过夜。将反应物冷却至室温并在真空下除去溶剂。在残余物中加入水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。有机层被分离,用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并除去溶剂。回收的固体无需纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  205.2 ( $\text{MH}^+$ )、 $R_t$  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(1.02 eq)和 N-甲基哌嗪(1.0 eq)溶于 NMP。加入三乙胺(2.1 eq)并将所得溶液在 100 从加热 1 小时。将溶液冷却至室温并倒入水中。将形成的沉淀过滤以得到所需的绿色固体状的产物。LC/MS  $m/z$  247.3 ( $\text{MH}^+$ )、 $R_t$  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(1.0 eq)溶于 EtOAc。烧瓶用氮气吹扫并加入 10% Pd/C(0.1 eq)。排空烧瓶并用  $\text{H}_2$  吹扫三次。所得混合物在室温下搅拌 3 天。混合物通过硅藻土过滤,滤饼用 EtOAc 洗涤。在真空下除去溶剂以得到黄色固体,该黄色固体通过硅胶层析纯化(5:1:95 MeOH: $\text{Et}_3\text{N}$ :EtOAc)以得到黄色固体状的

所需产物。LC/MS  $m/z$  217.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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

- 5 将 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯 (1.1 eq) 和 2-氨基-5-(4-甲基哌嗪基)苯甲腈 (1.0 eq) 溶于 1,2-二氯乙烷, 然后加入  $\text{SnCl}_4$  (11 eq)。混合物加热回流过夜。冷却后, 在真空下浓缩混合物。在固体中加入 NaOH (3 M) 并将混合物在 80°C 加热 0.5 小时。将固体过滤并依次用  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和丙酮洗涤。LC/MS 证实产物存在于丙酮层和固体中。将这些组分合并并通过硅胶层析纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中含有 5-10% MeOH, 同时
- 10 含有 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) 以得到所需产物。LC/MS  $m/z$  375.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.65 分钟。

#### 实施例 2

##### 6-氨基-2-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯甲腈

- 将 4-(羟乙基)吗啉 (1.02 eq) 加入 NMP 中的 NaH (1.2 eq)。10 分钟后在 NMP 中
- 15 加入 6-氨基-2-氟苯甲腈 (1.0 eq)。所得混合物在 100°C 加入 1 小时。然后将混合物冷却并倒入水中。含水层用 EtOAc 提取。合并的有机层用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到棕色胶状物。该粗物质通过硅胶层析纯化 (5:1:95 MeOH: $\text{Et}_3\text{N}$ :EtOAc) 以得到所需产物。LC/MS  $m/z$  248.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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

- 20 按实施例 1, 方法 A 所述用 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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.67 分钟。

#### 实施例 3

##### 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯胺

- 25 0°C 下, 将偶氮二羧酸二异丙酯 (1.1 eq) 逐滴加入搅拌的 4-氨基-3-硝基苯酚 (1.0 eq)、三苯基膦 (1.1 eq) 和 N-(2-羟乙基)吗啉 (1.0 eq) 的 THF 溶液。使混合物回复室温并再搅拌 18 小时。蒸发去溶剂, 产物通过硅胶层析纯化 (98:2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH) 以得到暗红色-棕色的油状物。LC/MS  $m/z$  268.0 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.01 分钟。

##### 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯-1,2-二胺

- 30 在 4-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-硝基苯胺 (1.0 eq) 的 EtOH 溶液中加入 Pd/C (0.1 eq)。反应容器反复用氮气吹扫, 然后在氢气 (1 atm) 下搅拌 18 小时。产物通过硅



藻土塞过滤并用 EtOH 洗涤塞子。所得二胺无需纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  238.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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,残余物通过硅胶层析纯化(10:1:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:EtOAc)以得到暗红色-棕色油状物。LC/MS  $m/z$  334.4 (MH<sup>+</sup>)  $R_t$  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 所述用 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。粗产物通过硅胶层析纯化(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中含有 5-10% MeOH, 同时含有 1% Et<sub>3</sub>N)以得到所需产物。LC/MS  $m/z$  451.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.89 分钟。

### 实施例 4

#### 15 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 所述用 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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.44 分钟。

20

### 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。粗物质通过硅胶层析纯化(5:95 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)以得到白色到米色固体状的所需产物。LC/MS  $m/z$  249.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.35 分钟。

#### 25 2-[5-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯

2-[(乙氧基羰基)甲基]苯并咪唑-5-羧酸(1.0 eq)溶于 THF。加入 HBTU(1.1 eq)和二异丙基乙基胺(2.0 eq), 然后加入二甲基胺(2.0 M in THF, 1.1 eq)。反应物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩, 所得残余物通过硅胶层析纯化(5:95 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)以得到所需化合物。LC/MS  $m/z$  276.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.18 分钟。

#### 30 [2-(4-氨基-2-氧代(3-氢喹啉基))苯并咪唑-5-基]-N,N-二甲基羧酰胺。

标题化合物是按实施例 1, 方法 A 所述用 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。所得固体通过过滤收集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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.87 分钟。

### 实施例 6

#### 5 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(1.0 eq)溶于 THF。加入 HBTU(1.1 eq)和二异丙基乙基胺(2.0 eq)，然后加入吗啉(1.1 eq)。反应物在室温下搅拌 3 天，然后浓缩并通过硅胶层析纯化(5-10% 甲醇/二氯甲烷)。将含有产物的组分浓缩并溶于无水 1,2-二氯乙烷。加入氨基苯甲腈(1.0 eq)，然后加入 SnCl<sub>4</sub>(5.0 eq)并将  
10 反应物在 90℃加入过夜。浓缩反应混合物，所得残余物重溶于 NaOH(2 M)并在 90℃加入 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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.95 分钟。

### 实施例 7

#### 15 4-溴代苯-1,2-二胺

将 4-溴代-2-硝基苯胺(1.0 eq)和 SnCl<sub>2</sub>(2.2 eq)的 EtOH 溶液加热回流 3 小时。然后将溶液倒入冰中，用 2M NaOH 将 pH 调至 10 并用 Et<sub>2</sub>O 提取。合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。所得棕色油状物通过硅胶层析纯化(0-50% EtOAc:己烷)以得到淡黄色固体。LC/MS  $m/z$  187.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.33 分钟。

#### 20 2-硝基-4-(2-噻吩基)苯胺

室温下将 4-溴代-2-硝基苯胺(1.0 eq)和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.0 eq)溶于 DMF/H<sub>2</sub>O(5:1)。在反应混合物中鼓入 5 分钟氮气然后加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>(0.1 eq)。在 23℃搅拌约 10 分钟后加入 2-噻吩硼酸(1.1 eq)的 DMF 溶液，并将反应物在 90℃加热 12 小时。然后将溶液浓缩并在 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O 之间分配。将各层分离并用 EtOAc 提取含水层。  
25 合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub>干燥并减压浓缩。所得黑色残余物通过硅胶层析纯化(0-20% EtOAc:己烷)以得到橙色固体。LC/MS  $m/z$  221.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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(1.0 eq)和 10% Pd/C(0.1 eq)悬浮于无水 EtOH。排空反应烧瓶然后充满 H<sub>2</sub>。所得混合物在氢气下搅拌 3 小时。然后加入 3-  
30 乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸(2.0 eq)，所得混合物加热回流 12 小时。之后将溶液通过硅藻土过滤，浓缩，溶于 50 ml 2N HCl 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗涤。用浓 NH<sub>4</sub>OH(aq)

将含水层调至 pH 12 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  提取。合并的有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩以得到棕色油状物，将此油状物通过硅胶层析纯化 (5:95  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 以得到黄色固体。

LC/MS  $m/z$  287.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.98 分钟。

#### 4-氨基-3-[5-(2-噻吩基)苯并咪唑-2-基]氢喹啉-2-酮

- 5 标题化合物是按实施例 1，方法 A 所述用 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<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.68 分钟。

### 实施例 8

#### 5-氟-2-硝基苯胺

- 10 将 2,4-二氟硝基苯 (1.0 eq) 置于干燥的装备有充满丙酮/干冰的干冰冷凝器的圆底烧瓶。将氨冷凝到烧瓶中，所得溶液搅拌回流 7 小时。在 1 小时内形成黄色沉淀。7 小时后，除去冷凝器并用数小时使液氨蒸发。粗产物在硅胶上通过快速层析纯化 (85:15 己烷:EtOAc，产物的  $R_f=0.32$ ，杂质的  $R_f=0.51$ )。GC/MS  $m/z$  156.1 (M<sup>+</sup>)、 $R_t$  11.16 分钟。

#### 2-硝基-5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯胺

- 15 将 NMP 中的 5-氟-2-硝基苯胺 (1.0 eq)，1*H*-1,2,4-三唑 (3.0 eq) 和 NaH (3.0 eq) 在 100℃ 加热 1 小时。将溶液冷却至室温并缓慢倒入冰水。所得沉淀过滤并在真空下干燥以得到所需产物。所得固体从 EtOH 重结晶以得到淡黄色固体状的纯产物。LC/MS  $m/z$  206.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.88 分钟。

#### 2-{5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯

- 20 标题化合物是按实施例 7 所述用 2-硝基-5-[1-(1,2,4-三唑基)]苯胺合成的。LC/MS  $m/z$  272.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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

- 25 标题化合物是按实施例 1，方法 A 所述用 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纯化 (92:7:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$ )。LC/MS  $m/z$  344.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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

- 30 -78℃ 下将 LiHMDS (2.5 eq) 加入在 THF 中的 2-[5-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯 (1.0 eq)。1 小时后，加入在 THF 中的 2-氨基-5-氯苯甲腈 (0.82

eq)。使反应物回复 23℃并搅拌过夜。所得混合物用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (饱和的水溶液) 淬灭 (quench) 并用 EtOAc 提取。合并的有机层用水和盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到棕色固体。粗物质通过硅胶层析纯化 (5:1 EtOAc: 己烷) 以得到所需产物。LC/MS  $m/z$  396.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.79 分钟。

5      **4-氨基-6-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基) 氢喹啉-2-酮**

N-(4-氯-2-氰基苯基)-2-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基) 乙酰胺 (1.0 eq) 于 70℃在 NaOMe (0.5 M in MeOH, 18 eq) 中加热 2 小时。将所得混合物冷却并将所得固体过夜并用水洗涤以得到所需产物。LC/MS  $m/z$  396.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.13 分钟。

10

**实施例 10**

**2-硝基-5-哌啶基苯胺**

标题化合物是按实施例 8 的描述用合成的哌啶 (3.0 eq, 过量, 作为碱代替 NaH)。得到的所需产物为黄色结晶固体。LC/MS  $m/z$  222.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.53 分钟。

**2-(5-哌啶基苯并咪唑-2-基) 乙酸乙酯**

15      标题化合物是按实施例 7 所述用 2-硝基-5-哌啶基苯胺合成的。得到黄色油状的所需产物。LC/MS  $m/z$  288.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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 所述用 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 环化步骤采用粗制无环酰胺。用硅胶层析  
20      (96.5:3.0:0.5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH:Et<sub>3</sub>N、 $R_f$  0.2) 纯化后得到所需产物。LC/MS  $m/z$  360.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.83 分钟。

**实施例 11**

**[1-(3-氨基-4-硝基苯基) 吡咯烷-3-基] 二甲基胺**

25      标题化合物是按实施例 8 所述用 3-(二甲基氨基) 吡咯烷 (3.0 eq, 过量的胺用作碱以代替 NaH) 合成的。LC/MS  $m/z$  251.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.25 分钟。

**2-{5-[3-(二甲基氨基) 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 所述用 [1-(3-氨基-4-硝基苯基) 吡咯烷-3-基] 二甲基胺合成的。得到黄色油状的所需产物。LC/MS  $m/z$  317.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.36 分钟。

30      **2-{5-[3-(二甲基氨基) 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 所述用 2-{5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷基]苯并咪唑-2-基}乙酸乙酯合成的。LC/MS  $m/z$  423.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.67 分钟。

**4-氨基-3-{5-[3-(二甲基氨基)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 所述用 2-{5-[3-(二甲基氨基)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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.71 分钟。

**实施例 12**

**2-[5-(二甲基氨基)苯并咪唑-2-基]乙酸乙酯**

标题化合物是按实施例 7 所述用 (3-氨基-4-硝基苯基)二甲基胺合成的。所得棕褐色薄膜通过硅胶层析纯化(5:1:94 MeOH:Et<sub>3</sub>N:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)以得到所需产物。LC/MS 248.3  $m/z$ (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.24 分钟。

**2-[5-(二甲基氨基)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 所述用 2-[5-(二甲基氨基)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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.68 分钟。

**4-氨基-3-[5-(二甲基氨基)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 所述用 2-[5-(二甲基氨基)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<sup>+</sup>)、 $R_t$  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 所述用 4-氨基-3-硝基-苄腈合成的。LC/MS  $m/z$  230.2(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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 所述用 2-(5-氰基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯和氨基苯甲腈合成的(未观察到无环酰胺所以无需 NaOMe 步骤)。LC/MS  $m/z$  302.3(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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**

将在 EtOH 中的 2-(4-氨基-2-氧代-3-氢喹啉基)苯并咪唑-5-甲腈(1.0 eq)置于玻璃高压容器, 冷却至 0°C 并用 HCl(g)吹扫 15 分钟。然后密封高压, 使其回复室

温并搅拌过夜。在真空下除去溶剂。将残余物溶于玻璃高压容器中的 EtOH 并冷却至 0°C。用 NH<sub>3</sub>(g) 吹扫 15 分钟, 密封高压容器并加热至 80°C, 时间为 5 小时。在真空下除去溶剂并通过反相 HPLC 纯化粗产物。LC/MS  $m/z$  319.2(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.70 分钟。

5

### 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 所述用氨基苯甲腈合成的。粗制无环酰胺无需纯化即可使用在 NaOMe 环化步骤中。通过反相 HPLC (DMSO/5% TFA) 纯化粗制的最终产物。LC/MS  $m/z$  406.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.56 分钟。

10

### 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 所述用吗啉合成的 (3.0 eq, 过量的胺用作碱以代替 NaH)。LC/MS  $m/z$  224.1(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.89 分钟。

15

#### 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 所述用 5-吗啉-4-基-2-硝基苯胺合成的。粗制的黄色油状物通过硅胶层析纯化 (89.5:10:0.5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:Et<sub>3</sub>N) 以得到黄色固体状的所需产物。LC/MS  $m/z$  290.3(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.31 分钟。

20

### 方法 C

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

-78°C 氮气下, 在无水 THF 中的 2-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯 (1.0 eq) 溶液中加入 LiHMDS (1 M in THF, 3.1 eq) 并将溶液搅拌 1 小时。然后逐滴加入无水 THF 中的 1-苄基苯并[d]1,3-oxazaperhydroine-2,4-dione (1.05 eq) 溶液并用 1 小时使所得溶液回复 0°C。所得混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭 (quench) 并分离有机层。含水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取 (4 次)。合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 在真空下浓缩, 将粗物质溶于甲苯并加热回流 16 小时。在真空下除去甲苯, 粗物质无需进一步纯化即可使用。得到白色固体状的产物。LC/MS  $m/z$  453.1(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.91 分钟。

25

#### 4-羟基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-酮

将粗制 4-羟基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮 (1.0 eq) 溶于三氟甲烷磺酸并在 40°C 加热 16 小时。所得溶液用水稀释并用 6N NaOH(aq) 中

30

和, 其中有黄色沉淀形成。粗制固体通过离心分离并用反相 HPLC 纯化以制得淡黄色固体状的所需产物。LC/MS  $m/z$  363.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.77 分钟。

### 实施例 17

#### 5 $N$ -[1-(3-氨基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基](叔-丁氧基)羧酰胺

标题化合物是按实施例 8 所述用 3-(叔-丁氧羰基氨基)吡咯烷(1.01 eq)合成的, 以二异丙基乙基胺(2.0 eq)作为碱(代替 NaH)。得到的产物为橙色结晶固体。LC/MS  $m/z$  323.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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

10 标题化合物是按实施例 7 所述用  $N$ -[1-(3-氨基-4-硝基苯基)吡咯烷-3-基](叔-丁氧基)羧酰胺合成的。得到黄色油状产物。LC/MS  $m/z$  323.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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 中所述的方法用 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。得到的黄色固体状产物, 然后  
15 除去苄基(将实施例 15 的方法)。LC/MS  $m/z$  362.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.55 分钟。

### 实施例 18

#### (3-氨基-4-硝基苯基)[2-(二甲基氨基)乙基]甲基胺

标题化合物是按实施例 8 所述用 1,1,4-三甲基乙二胺(1.01 eq)合成的, 将二  
20 异丙基乙基胺(2.0 eq)作为碱(代替 NaH)。得到的产物为淡黄色结晶固体。LC/MS  $m/z$  239.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.29 分钟。

#### 2-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯

标题化合物是按实施例 7 所述用(3-氨基-4-硝基苯基)[2-(二甲基氨基)乙基]甲基胺合成的。得到黄色油状的所需产物。LC/MS  $m/z$  305.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.17 分钟。

25 3-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基}苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 16, 方法 C 所述用 2-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基}苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成的。得到淡黄色固体状的产物。LC/MS  $m/z$  468.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.26 分钟。

30 3-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基}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 所述用 3-(5-{[2-(二甲基氨基)乙基]甲基

氨基} 苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。粗物质通过反相 HPLC 纯化以得到黄色固体状的产物。LC/MS  $m/z$  378.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.99 分钟。

### 实施例 19

#### 5 方法 D

##### 4-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-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-苄基氢喹啉-2-酮(1.0 eq)和 POCl<sub>3</sub> 溶液在 80℃ 加热 2 小时。在真空下除去多余的 POCl<sub>3</sub> 并将粗物质用水硬化。粗产物通过过滤收集并通过硅胶层析纯化(1:9 MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。分离得到红色固体状的 4-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮。LC/MS  $m/z$  471.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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-苄基氢喹啉-2-酮

在室温下用 2-甲氧基乙基-胺(10 eq)处理 4-氯-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮(1.0 eq)和 EtOH 溶液。所得溶液加热回流 16 小时然后在真空下除去溶剂。粗制固体在水中超声, 过滤, 再在己烷中超声并再次过滤。粗产物无需进一步纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  510.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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)氢喹啉-2-酮

4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮用实施例 16 所述的方法去苄化以制造标题化合物。LC/MS  $m/z$  420.2(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.57 分钟。得到的副产物是 4-[(2-羟乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-酮(见下)。

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

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮去苄化后得到的副产物, 并通过反相 HPLC 分离, 得到一种黄色固体。LC/MS  $m/z$  406.2(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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-苄基氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 *O*-甲基羟基胺合成的。产物无需纯化即可使用。



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

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 4-(甲氧基氨基)-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  392.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.82 分钟。

5

**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-氢喹啉基]氨基)哌啶羧酸酯**

标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 1-叔-丁氧羰基-3-氨基哌啶合成的。

10 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)氢喹啉-2-酮**

该产物是用实施例 16 所述的方法将叔-丁基-3-([3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢喹啉基]氨基)哌啶羧酸酯去苄化后得到的黄色固体。在反应条件下除去叔-丁氧羰基。LC/MS  $m/z$  445.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.73 分钟。

15

**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 所述用 1-叔-丁氧羰基-3-氨基甲基哌啶合成的。产物无需纯化即可使用。

20

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

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将叔-丁基-3-([3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢喹啉基]氨基)甲基)哌啶羧酸酯去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  459.6 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.71 分钟。

25

**实施例 23****4-([2-(二甲基氨基)乙基]氨基)-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮**

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

30

**4-([2-(二甲基氨基)乙基]氨基)-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-**

**酮**

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 4-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  433.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.55 分钟。

5

**实施例 24****3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(噁环戊烷-2-基甲基)氨基]-1-苄基氢喹啉-2-酮**

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

**3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(噁环戊烷-2-基甲基)氨基]-氢喹啉-2-酮**

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-4-[(噁环戊烷-2-基甲基)氨基]-1-苄基氢喹啉-2-酮去苄化后得到的黄色固  
15 体。LC/MS  $m/z$  446.5 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.19 分钟。

**实施例 25****4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮**

标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 1-叔-丁氧羰基-1-甲基乙二胺合成的。  
20 产物无需纯化即可使用。

**4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-酮**

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 4-[[2-(甲基氨基)乙基]氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮去苄化后得到的黄色固体。在反应  
25 条件下除去叔-丁氧羰基。LC/MS  $m/z$  419.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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 所述用 1-叔-丁氧羰基-3-氨基吡咯烷合成的。  
30 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)氢喹啉-2-酮**

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将叔-丁基-3-[[3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢喹啉基]氨基]吡咯烷羧酸酯去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  431.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.50 分钟。

5

**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-苄基氢喹啉-2-酮**

标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 (2S)-2-叔-丁氧羰基氨基-4-甲基戊基胺合成的。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)氢喹啉-2-酮**

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 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-苄基氢喹啉-2-酮去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  461.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.78 分钟。

15

**实施例 28****叔-丁氧羰基保护的 4-[((2S)-2-氨基-3-甲基丁基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮**

标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 (2S)-2-叔-丁氧羰基氨基-3-甲基丁基胺合成的。产物无需纯化即可使用。

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

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 4-[((2S)-2-氨基-3-甲基丁基)氨基]-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮去苄化后得到的黄色固体。在反应条件下除去叔-丁氧羰基。LC/MS  $m/z$  447.5(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.96 分钟。

25

**实施例 29****4-氨基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮**

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

30

**4-氨基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)氢喹啉-2-酮**

标题化合物是用实施例 16 所述的方法将 4-氨基-3-(5-吗啉-4-基苯并咪唑-2-基)-1-苄基氢喹啉-2-酮去苄化并通过反相 HPLC 纯化后得到的淡黄色固体。LC/MS  $m/z$  362.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.61 分钟。

5

**实施例 30****3-苯并咪唑-2-基-4-羟基-1-苄基氢喹啉-2-酮**

标题化合物是按实施例 16, 方法 C 所述用 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯合成的。得到白色固体状的产物, 其无需进一步纯化即可使用。LC/MS  $m/z$  368.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.99 分钟。

10

**3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮**

标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 3-苯并咪唑-2-基-4-羟基-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。粗产物无需纯化即可使用。

**实施例 31****3-苯并咪唑-2-基-4-(甲基氨基)氢喹啉-2-酮**

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用甲基胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。产物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  291.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.64 分钟。

15

**实施例 32****3-苯并咪唑-2-基-4-(乙基氨基)氢喹啉-2-酮**

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用乙基胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  305.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.01 分钟。

20

**实施例 33****3-苯并咪唑-2-基-4-[(噁环戊烷-2-基甲基)氨基]氢喹啉-2-酮**

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 2-氨基甲基四氢呋喃和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  361.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.74 分钟。

25

30

### 实施例 34

#### 3-苯并咪唑-2-基-4-[(4-哌啶基甲基)氨基]氢喹啉-2-酮

被保护的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 1-叔-丁氧羰基-4-氨基甲基哌啶和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用  
5 实施例 16 所述的方法去保护和去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  374.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.29 分钟。

### 实施例 35

#### 3-苯并咪唑-2-基-4-[(4-氟苯基)氨基]氢喹啉-2-酮

10 苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 4-氟苯胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  371.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.92 分钟。

### 实施例 36

#### 15 3-苯并咪唑-2-基-4-(甲氧基氨基)氢喹啉-2-酮

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 *O*-甲基羟基胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  307.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.77 分钟。

20

### 实施例 37

#### 3-苯并咪唑-2-基-4-(苯并咪唑-6-基氨基)氢喹啉-2-酮

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 5-氨基苯并咪唑和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  393.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.41 分钟。

25

### 实施例 38

#### 3-苯并咪唑-2-基-4-(苯基氨基)氢喹啉-2-酮

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用苯胺和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  353.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.38 分钟。

30

### 实施例 39

**3-苯并咪唑-2-基-4-(奎宁环-3-基氨基)氢喹啉-2-酮**

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 3-氨基奎宁环和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  386.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.82 分钟。

5

**实施例 40****3-苯并咪唑-2-基-4-[(咪唑-5-基甲基)氨基]氢喹啉-2-酮**

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 4-氨基甲基-1*H*-咪唑和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  357.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.34 分钟。

10

**实施例 41****3-苯并咪唑-2-基-4-(吗啉-4-基氨基)氢喹啉-2-酮**

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 4-氨基吗啉和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  362.4 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.42 分钟。

15

**实施例 42****3-苯并咪唑-2-基-4-胍基氢喹啉-2-酮**

苄化的标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用胍和 3-(苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。标题化合物是用实施例 16 所述的方法去苄化后得到的黄色固体。LC/MS  $m/z$  292.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.19 分钟。

20

**实施例 43****3-苯并咪唑-2-基-2-氧氢喹啉-4-甲腈**

将 3-苯并咪唑-2-基-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮 (1 eq) 溶于 DMA 并一次性加入 CuCN (10 eq)。反应混合物在 90°C 搅拌过夜。所得混合物冷却至室温, 加入水并过滤分离橙色沉淀。所得固体用水合 FeCl<sub>3</sub> 溶液在 70°C 处理 1 小时。将该悬液离心并除去溶液。剩余的固体用 6N HCl (2 次), 饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 次), 水 (2 次) 洗涤并冻干。将所得粉末溶于 1 mL 三氟甲磺酸并与 60°C 加热过夜。将所得混合物冷却至 0°C 并缓慢加入水。在悬液中逐滴加入饱和的 LiOH 至 pH 达到 8, 然后将固体滤出并用水

30

洗涤(3次)。通过反相 HPLC 纯化得到所需产物。LC/MS  $m/z$  287.1(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.89 分钟。

#### 实施例 44

##### 5 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。粗制的黄色油状物首先通过硅胶层析纯化(96.5:3.0:0.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:Et<sub>3</sub>N), 然后从甲苯中再结晶以得到淡黄色固体状的标题化合物。LC/MS  $m/z$  233.1(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.73 分钟。

##### 10 3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢喹啉-2-酮

标题化合物是按实施例 16, 方法 C 所述用 2-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)乙酸乙酯合成的。粗物质通过硅胶层析纯化(98.5:1.5, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)以得到黄色固体状的标题化合物。LC/MS  $m/z$  396.2(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  3.60 分钟。

##### 3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-氯-1-苄基氢喹啉-2-酮

15 标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-4-羟基-1-苄基氢喹啉-2-酮合成的。得到橙色-黄色固体状的标题化合物。LC/MS  $m/z$  414.2(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.47 分钟。

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

20 标题化合物是按实施例 19, 方法 D 所述用 1-叔-丁氧羰基-3-氨基哌啶合成的。粗物质通过硅胶层析纯化(99:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH)以得到黄色固体状的标题化合物。LC/MS  $m/z$  578.5(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  3.05 分钟。

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

25 3-[[3-(5,6-二甲基苯并咪唑-2-基)-2-氧代-1-苄基-4-氢喹啉基]氨基]哌啶-羧酸叔-丁基酯按实施例 16 的描述去苄化。粗物质通过反相 HPLC 纯化以得到淡黄色固体状的标题化合物。LC/MS  $m/z$  388.4(MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.61 分钟。

#### 实施例 45

##### 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙腈

30 氰乙酸乙酯(1.5 eq)和 2,3-二氨基吡啶(1 eq)在 185℃加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温并用乙醚研磨黑色固体。然后得到深棕色粉末状的所需产物。

LC/MS  $m/z$  159.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  0.44 分钟。

### 3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基乙酸乙酯

3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基乙腈悬浮于 EtOH 并用 HCl 气体吹扫 3 小时。悬液一开始似乎溶解，但几乎立即开始形成沉淀。将反应混合物冷却至 0℃ 并小心加入冷的饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液。同时加入 NaHCO<sub>3</sub> 固体以将 pH 调至 7.6。然后用 EtOAc 提取水相并将有机提取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。减压除去溶剂后，在硅胶上通过层析纯化残余物 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中含有 10% MeOH，同时含有 1% Et<sub>3</sub>N) 以得到淡棕色固体状的所需产物。LC/MS  $m/z$  206.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  0.97 分钟。

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

10 -78℃ 下将 LiHMDS (3.0 eq) 加入存在于 THF 中的 3H-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基乙酸乙酯 (1.0 eq)。20 分钟后，加入溶于 THF 的 2-氨基苯甲腈 (1.1 eq) 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℃ 并用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬灭 (quench)。有沉淀形成，将其滤出并用乙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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.82 分钟。

15

## 实施例 46

### 6-吗啉-4-基-3-硝基吡啶-2-胺

将吗啉 (4 eq) 加入 CH<sub>3</sub>CN 中的 6-氯-3-硝基吡啶-2-胺 (1 eq) 悬液，并将反应混合物在 70℃ 搅拌 5 小时。减压蒸发去溶剂并将残余物和醚研磨以得到淡黄色粉末状的所需化合物。LC/MS  $m/z$  225.0 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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 (1.0 eq) 的 EtOH 溶液中加入 Pd/C (0.1 eq)。用氢反复吹扫反应容器，然后在氢气 (1 atm) 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 (2.0 eq) 并将反应混合物回流过夜。将反应混合物冷却至室温，通过硅藻土塞过滤并用 EtOH 洗涤塞子。减压蒸发去溶剂后，将残余物通过硅胶层析纯化 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中含有 5% MeOH，同时含有 1% Et<sub>3</sub>N) 以得到棕色固体状的所需产物。LC/MS  $m/z$  291.3 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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-氨基苯甲腈合成的，有改进的检查步骤。用饱和的氯化铵水溶液淬灭后将两相分离并用 EtOAc 提取水相。静置后有固体从有机提取物中沉淀

30



出来。将这种深棕色的固体沉淀滤出并干燥。通过反相层析纯化得到微红色固体状的所需产物。LC/MS  $m/z$  363.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.20 分钟。

#### 实施例 47

##### 5 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℃下将 LiHMDS (3.0 eq) 加入 THF 中的 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基乙酸乙酯 (1.0 eq)。20 分钟后加入 2-氨基-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]苄腈 (1.1 eq) 的 THF 溶液。使所得混合物回复室温，搅拌 2 小时然后加热至 60℃过夜。将混合物冷却至 0℃并用饱和的 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬灭。水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取 (5 次)，收集有机提取物，将其干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。粗产物通过 HPLC 纯化。LC/MS  $m/z$  391.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  2.35 分钟。

#### 实施例 48

##### 15 {5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 乙酸乙酯

将-氯-3-硝基-2-氨基吡啶 (1.0 eq) 和 3-(二甲基氨基)吡咯烷 (1.1 eq) 溶于 CH<sub>3</sub>CN 并加入异丙基乙基胺 (2.0 eq)。反应混合物于 70℃加热过夜。将溶液冷却至室温并蒸发去溶剂。所得残余物与乙醚和水一起研磨并在真空下干燥 (LC/MS  $m/z$  252.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.09 分钟)。室温下，将分离的产物 (1.0 eq) 和 10% Pd/C (0.1 eq) 悬浮于无水 EtOH。将反应烧瓶排空，然后充满 H<sub>2</sub>。将所得混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 (2.0 eq) 并将所得混合物加热回流过夜。然后通过硅藻土过滤并减压蒸发。将残余物悬浮于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 并加入浓 NH<sub>4</sub>OH 直到 pH 达到 11。滤出由此形成的 NH<sub>4</sub>Cl。将两相分离并干燥有机相 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。蒸发溶剂并将残余物与乙醚一起研磨，得到一种淡绿色粉末。LC/MS  $m/z$  318.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.11 分钟。

##### 25 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

-40℃下将 LiHMDS (3.5 eq) 加入 THF 中的 {5-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基} 乙酸乙酯 (1.0 eq)。10 分钟后加入 2-氨基苯甲腈 (1.1 eq) 的 THF 溶液。使所得混合物回复室温，搅拌 1 h 然后加热至 60℃过夜。将混合物冷却至室温并用 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液，饱和) 淬灭。水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 提取 (5 次)。

在提取时从有机溶液中有产物析出。减压蒸发溶剂得到一种棕色固体，将其与 MeOH 和丙酮反复研磨以得到黄绿色粉末。LC/MS  $m/z$  390.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.48 分钟。

### 实施例 49

#### 5 2-(4-乙基哌嗪基)-6-硝基苯甲腈

将 2,6-二硝基苯甲腈 (1.0 eq) 和乙基哌嗪 (3.6 eq) 溶于 DMF。所得溶液在 90 °C 加热 2 小时。将溶液冷却至室温并倒入水中。过滤所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<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.69 分钟。

#### 6-氨基-2-(4-乙基哌嗪基)苯甲腈

10 将 2-(4-乙基哌嗪基)-6-硝基苯甲腈 (1.0 eq) 溶于 EtOH 和 EtOAc。烧瓶用 N<sub>2</sub> 吹扫并加入 10% Pd/C (0.1 eq)。将烧瓶排空并用 H<sub>2</sub> 吹扫三次。所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物通过硅藻土过滤并用 EtOAc 洗涤滤饼。在真空下除去溶剂以得到黄色固体状的所需产物。LC/MS  $m/z$  231.2 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  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

15 0 °C 下将 *t*-BuLi (3.1 eq) 加入 THF 中的 2-苯并咪唑-2-基乙酸乙酯 (1.0 eq) 和 6-氨基-2-(4-乙基哌嗪基)苯甲腈 (1.0 eq)。将反应物搅拌过夜。所得混合物用 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液, 饱和) 淬灭并用 EtOAc 提取。合并的有机层用水和盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到棕色固体。粗物质和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及 MeOH 一起研磨以得到棕褐色固体。LC/MS  $m/z$  389.1 (MH<sup>+</sup>)、 $R_t$  1.80 分钟。

20

### 实施例 50-154

用来合成实施例 50-154 的 2-氨基苄腈或靛红酸酐起始物质是精通此领域的技术人员容易了解的。它们可以通过商业获得, 或按上述实施例 (例如实施例 1, 2 和 49) 合成。按照 *J. Med. Chem.* **1981**, 24(6), 735 和 *J. Heterocycl. Chem.* **1975**,  
25 12(3), 565 中所述的通用的靛红酸酐合成法合成了酸酐 6-氯-1-(苯基甲基)-2H-3,1-苯并咪唑-2,4(1H)-二酮。。

如实施例 1 所示, 芳基二胺和 3-乙氧基-3-亚氨基丙酸乙酯盐酸反应形成了苯并咪唑乙酸酯。合成必需的二胺也是精通此领域的技术人员容易了解的, 它可按照方法 1-9 合成。用方法 C 和 D 使靛红酸酐与苯并咪唑乙酸酯偶合。用方法 B 使 2-  
30 氨基苄腈与苯并咪唑乙酸酯偶合, 实施例 49 或常规方法中的偶合方法如下。

#### 方法 E

- 将 LiHMDS (3-4 eq) 加入 THF 中的苯并咪唑乙酸酯 (1.0 eq) (在 -78°C-0°C 之间的恒温下)。20 分钟后加入 2-氨基苄腈 (1.1 eq) 的 THF 溶液。使所得混合物回复室温, 搅拌 1-3 小时, 然后加热至约 40°C-65°C (1 小时-12 小时)。使混合物冷却至 0°C 并用 NH<sub>4</sub>Cl (水溶液, 饱和) 淬灭。水相用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 或 EtOAc 提取, 收集有机相, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 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<br>m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 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]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮               | 390.1                           |
| 62  | 4-氨基-3-{5-[(2R, 6S)-2, 6-二甲基吗啉-4-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮 | 408.2                           |

|    |                                                                      |       |
|----|----------------------------------------------------------------------|-------|
|    | -2-基) 喹啉-2(1H)-酮                                                     |       |
| 63 | 4-氨基-3-{5-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基} 喹啉-2(1H)-酮                   | 376.2 |
| 64 | 4-氨基-3-[5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基] 喹啉-2(1H)-酮              | 389.2 |
| 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 | {4-[2-(4-氨基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-基] 哌嗪-1-基} 乙酸乙酯             | 447.2 |
| 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]-1H-苯并咪唑-2-基} 喹啉-2(1H)-酮                 | 403.3 |
| 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]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]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]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-[(吡啶-4-基甲基)氧]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]-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]-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]-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]-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]氧代}-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-羧酰胺       | 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 | 甲基 2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸酯                     | 353.2 |
| 132 | 4-氨基-3-[5-(1,3'-二吡咯烷-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-基氧代)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮                         | 370.2 |
| 134 | 4-氨基-5,6-二(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-羧酰胺       | 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-羧酰胺       | 417.2 |
| 137 | 4-氨基-3-{5-[5-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮 | 415.2 |
| 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-2-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺                 | 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-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

下表中所示的实施例 155-270 是用上述方法，如方法 1-15，以及流程和其它实施例中列出的方法，或是精通此领域的技术人员显而易见的改进方法，用商业上可获得的材料合成的。

| 实施例 | 名称                                                               | LC/MS m/z (MH <sup>+</sup> ) |
|-----|------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 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-碘代喹啉-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)-6,7-二(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-羧酰胺 | 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-羟基丙基)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-羧酰胺      | 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-氧代-1,2-二氢喹啉-6-基]苯基}乙酰胺 | 521 |
| 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]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-7-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮                      | 417 |
| 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-碘代喹啉-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)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-(吡咯烷-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮                        | 382 |
| 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-[[ (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-[[ (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]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-[[ (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-[[ (1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]氨基]-6-氯-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)喹啉-2(1H)-酮 | 530 |
| 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-[(吡啶-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-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-2(1H)-酮              | 467 |
| 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 |

## 检测过程

### 受体酪氨酸激酶体外激酶测定

各种蛋白质酪氨酸激酶的激酶活性可通过提供 ATP 和含有酪氨酸的合适的肽或蛋白质底物并测定磷酸部分向酪氨酸残基的转移来测定。用杆状病毒表达系统 (InVitrogen) 在 Sf9 昆虫细胞中表达与 flt-1 (VEGFR<sup>1</sup>)、KDR (VEGFR<sup>2</sup>) 和 bFGF 受体胞质域相应的重组蛋白质, 并通过 Glu 抗体相互作用 (对于 Glu-表位靶向的构建物) 或通过金属离子色谱 (对于 His<sub>6</sub> 靶向的构建物) 纯化。对于各个测定, 将测试化合物依次稀释在 DMSO 中, 然后与合适的添加有 ATP 的激酶反应缓冲液混合。加入激酶蛋白质和适当生物素化的肽底物使最终体积为 100 μL, 将反应物在室温下培育 1-2 小时, 并加入 50 μL of 45 mM EDTA、50 mM Hepes pH 7.5 终止反应。将停止的反应混合物 (75 μL) 转移到涂有链霉抗生物素蛋白的微量滴定板 (Boehringer Mannheim) 并培育 1 小时。磷酸化的肽产物用 DELFIA 时间分辨荧光系统 (Wallac), 采用 Eu 标记的抗磷酸酪氨酸抗体 PT66 测量, 进行以下改进: 在 DELFIA 测定缓冲液中添加 1 mM MgCl<sub>2</sub> 以稀释抗体。在 Wallac 1232 DELFIA 荧光计上读取时间分辨荧光。用 XL Fit 数据分析软件通过非线性回归计算各个化合物的 50%抑制浓度

(IC<sub>50</sub>)。

在 50 mM Hepes pH 7.0、2 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM MnCl<sub>2</sub>、1 mM NaF、1 mM DTT、1 mg/ml BSA、2 μM ATP 和 0.42 μM 生物素-GGGGQDGKDYIVLPI-NH<sub>2</sub> 中测定 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。

5 用上述方法合成并测定了以下化合物：

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  
10 基)-1H-苯并咪唑-2-基]-4-羟基-2(1H)-喹啉酮；N,N-二甲基-2-(2-氧代-1,2-二  
氢-3-喹啉基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；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-喹啉甲腈；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  
15 -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-甲腈；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-羧酰胺；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  
20 并咪唑-6-羧亚酰胺酸酰胺(carboximidamide)；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  
25 -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-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  
30 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]-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-呋喃基甲基)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-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-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-(吡啶-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]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-6-氟-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-{5-[(1-甲基吡咯烷-3-基)氧]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 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; 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; 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;  
5 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;  
10 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]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]喹啉-2(1H)-酮;  
15 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]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-2-基甲基)氧]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(5-吗啉-4-基-1H-苯并咪唑-2-基)-5-[(吡啶-4-基甲基)氧]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-(甲氧基)喹啉-2(1H)-酮;  
20 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;  
25 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]-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]-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]-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;  
30 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]-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]氧代}-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-羧酰胺; 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; 甲基 2-(4-氨基-5-氟-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-6-羧酸酯; 4-氨基-3-[5-(1,3'-二吡咯烷-1'-基)-1H-苯并咪唑

-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-3-[5-(吡啶-3-基氧代)-1H-苯并咪唑-2-基]喹啉-2(1H)-酮; 4-氨基-5,6-二(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-羧酰胺; 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-羧酰胺; 4-氨基-3-{5-[(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}喹啉-2(1H)-酮; 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-2-(2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺; 4-氨基-3-(5-噻吩-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-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺; 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)-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)-6,7-二(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-羧酰胺; 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-羟基丙基)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-羧酰胺; 4-[(3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-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-苯并噻吩-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-碘代喹啉-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)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;
- 5 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]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-[(吡啶-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-[(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-
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

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-[(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-[(2R)-吡咯烷-2-基甲基]氨基]喹啉-2(1H)-酮; 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; 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; 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。

就 VEGFR<sup>1</sup>、VEGFR<sup>2</sup> 和 bFGF 而言, 上述化合物的 IC<sub>50</sub> 值都小于 10 μM。

应该理解, 本发明所述的有机化合物可具有互变异构现象。本说明书中的化学结构可以仅代表可能的互变异构形式中的一种, 应理解为本发明包括所示结构的任何互变异构形式。

应理解为, 本发明不限于这里列出的实施方案, 而是包括以下权利要求范围内其所有的形式。