

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D215/22



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D239/86 C07D401/12

C07D405/12 C07D409/12

C07D413/12 A61K 31/47

A61K 31/4709 A61K 31/496

A61K 31/517 A61K 31/5377

A61P 35/00

[21] 申请号 02816121.1

[43] 公开日 2004 年 12 月 8 日

[11] 公开号 CN 1553899A

[22] 申请日 2002. 6. 21 [21] 申请号 02816121. 1

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 22 [33] JP [31] 190238/2001

[86] 国际申请 PCT/JP2002/006239 2002. 6. 21

[87] 国际公布 WO2003/000660 日 2003. 1. 3

[85] 进入国家阶段日期 2004. 2. 17

[71] 申请人 麒麟麦酒株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 藤原康成 千贺照文 西鸟羽刚

大泽立志 三轮笃史 中村一英

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

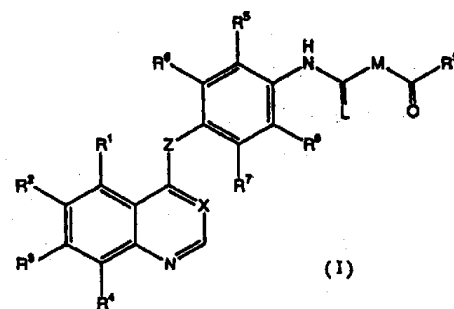
代理人 孟凡宏

权利要求书 33 页 说明书 174 页

[54] 发明名称 抑制肝细胞生长因子受体自磷酸化的喹啉衍生物和喹唑啉衍生物以及含有这些化合物的药物组合物

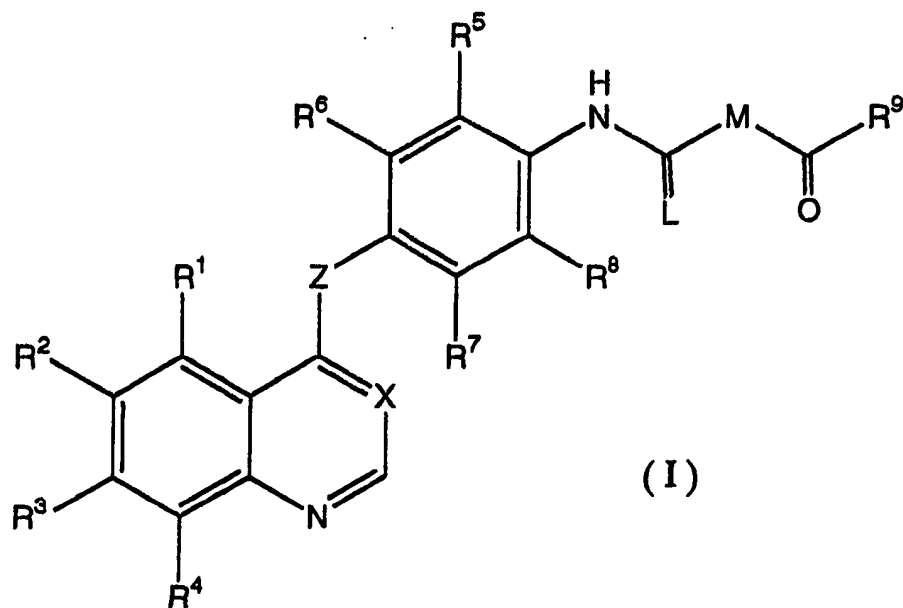
[57] 摘要

本发明的目的在于提供具有强效抗肿瘤活性的化合物。本发明化合物为式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物: (I) [上述式中 X 为 CH 或氮; Z 为氧或硫; L 为氧或硫; M 为 CR¹⁰R¹¹ (R¹⁰和 R¹¹分别为氢、烷基或烷氧基)或 NR¹² (R¹²为氢或烷基); R¹、R²、R³分别为氢或可被取代的烷氧基; R⁴为氢; R⁵至 R⁸分别为氢、卤素、烷氧基等; R⁹为 -R¹⁴、可被 -T-R¹⁵ 或 -NR¹⁶R¹⁷ (T 为氧、硫或 NH; R¹⁴为可被取代的碳环或杂环; R¹⁵至 R¹⁷分别为烷基或可被取代的碳环或杂环) 取代的烷基、-NR¹⁸R¹⁹ (R¹⁸和 R¹⁹分别为氢、可被取代的烷基或可被取代的碳环或杂环) 或者可被取代的碳环或杂环]。



(I)

1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,



5 上式中,

X 表示 CH 或 N,

Z 表示 O 或 S,

L 表示 O 或 S,

M 表示

10 $-C(-R^{10})(-R^{11})-$ (式中, R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 表示氢原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基) 或

$-N(-R^{12})-$ (式中 R^{12} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基),

R^1 、 R^2 和 R^3 可以相同或不同, 表示

氢原子、

15 羟基、

卤原子、

硝基、

氨基、

C_{1-6} 烷基、

C₂₋₆ 烯基、

C₂₋₆ 炔基或

C₁₋₆ 烷氧基、

上述氨基上的 1 或 2 个氢原子可以被 C₁₋₆ 烷基取代, 该 C₁₋₆ 烷基可
5 进一步被羟基或 C₁₋₆ 烷氧基取代,

上述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基和 C₁₋₆ 烷氧基可以被羟基、卤原
子、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氨基(该氨基上的 1
或 2 个氢原子可以被 C₁₋₆ 烷基取代, 该 C₁₋₆ 烷基可进一步被羟基或 C₁₋₆
10 烷氧基取代)或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该碳环基或
杂环基可以被 C₁₋₆ 烷基取代, 该 C₁₋₆ 烷基可进一步被羟基或 C₁₋₆ 烷氧
基取代)取代,

R⁴ 表示氢原子,

R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、C₁₋₄ 烷基
或 C₁₋₄ 烷氧基,

15 R⁹ 表示

C₁₋₆ 烷基(该 C₁₋₆ 烷基上的 1 个或多个氢原子可以被 -R¹⁴、-T-R¹⁵ 或
NR¹⁶R¹⁷ 取代, T 表示 -O-、-S- 或 -NH-, R¹⁴ 表示饱和或不饱和的 3-8 元
碳环基或杂环基, R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 可以相同或不同, 表示 C₁₋₆ 烷基或饱
和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 所表示的
20 3-8 元碳环基或杂环基可以被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、硝基、
三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧
基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环基取代, 当该 3-8 元碳
环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆ 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚烷
基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8
25 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、

-N(-R¹⁸)(-R¹⁹)(式中, R¹⁸ 和 R¹⁹ 可以相同或不同, 表示氢原子、C₁₋₆
烷基(该 C₁₋₆ 烷基可被 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、或者饱和或不饱和的
3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷

氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)取代)、或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团))、或者

饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团),

20 但是, 当 X 表示 CH, Z 表示 O, L 表示氧原子、M 表示-NH-, R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸表示氢原子, R²和 R³表示甲氧基时, R⁹不表示苯基、乙氧基或吡啶-2-基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹和 R⁴表示氢原子, R²和 R³表示氢原子以外的基团。

25 3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸全部表示氢原子, 或者 R⁵、R⁶、R⁷和 R⁸中任一项或两项表示氢原子以外的基团, 其余全部表示氢原子。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R⁹所表示的可被取代

的烷基表示 $-(\text{CH}_2)_p\text{-R}^{14}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{-T-R}^{15}$ 或 $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^{16}\text{R}^{17}$ ， p 表示1-6的整数， R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 与权利要求1中定义的内容相同。

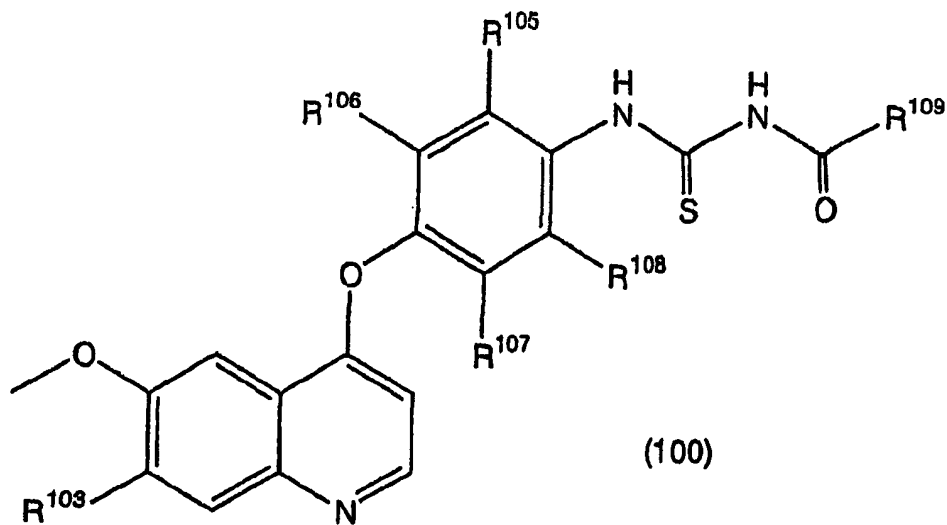
5 5. 权利要求1-3中任一项的化合物，其中 R^{18} 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基， R^{19} 表示 C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基可被可被取代的饱和或不饱和的5或6元碳环基或杂环基取代)或者饱和或不饱和的5或6元碳环基或杂环基(该5或6元碳环基或杂环基可以被取代)。

10 6. 权利要求1-6中任一项的化合物，其中 X 表示 CH 或 N ， Z 表示 O ， L 表示 O ， M 表示 $-\text{N}(-\text{R}^{12})-$ ， R^1 和 R^4 表示氢原子， R^2 表示无取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^3 表示可被取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 全部表示氢原子，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中任一项表示氢原子以外的基团而其余表示氢原子。

15 7. 权利要求1-6中任一项的化合物，其中 X 表示 CH 或 N ， Z 表示 O ， L 表示 O ， M 表示 $-\text{C}(-\text{R}^{10})(-\text{R}^{11})-$ ， R^1 和 R^4 表示氢原子， R^2 表示无取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^3 表示可被取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 全部表示氢原子，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中任一项表示氢原子以外的基团而其余表示氢原子。

20 8. 权利要求1-6中任一项的化合物，其中 X 表示 CH 或 N ， Z 表示 O ， L 表示 S ， M 表示 $-\text{N}(-\text{R}^{12})-$ ， R^1 和 R^4 表示氢原子， R^2 表示无取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^3 表示可被取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 全部表示氢原子，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中任一项表示氢原子以外的基团而其余表示氢原子。

9. 由式(100)表示的权利要求1的化合物，



上式中，

R^{103} 表示羟基或 C_{1-4} 烷氧基(该 C_{1-4} 烷氧基可被卤原子、羟基、氨基(该氨基上的 1 或 2 个氢原子可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)、或者饱和或不饱和的 5-7 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)取代),

R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 和 R^{108} 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^{109} 表示

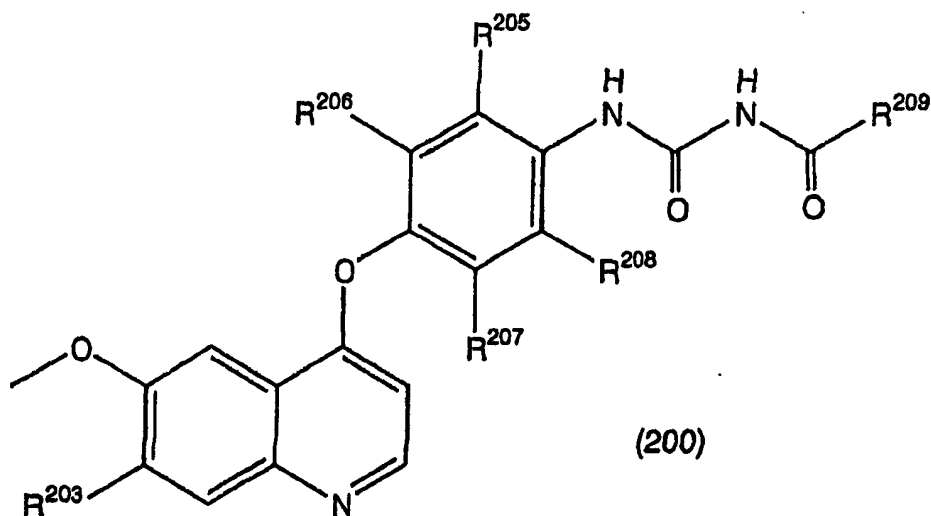
C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基上的 1 个或多个氢原子可以被 $-R^{114}$ 、 $-T-R^{115}$ 或 $-NR^{116}R^{117}$ 取代, T 表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$, R^{114} 表示饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{115} 表示 C_{1-6} 烷基或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{116} 和 R^{117} 可以相同或不同, 表示 C_{1-6} 烷基或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} 和 R^{117} 所表示的 3-8 元碳环基或杂环基可以被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环基取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8

元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、或者

- 饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆ 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R¹⁰⁹ 所表示的可被取代的烷基表示 -(CH₂)_p-R¹¹⁴、-(CH₂)_p-T-R¹¹⁵ 或 -(CH₂)_p-NR¹¹⁶R¹¹⁷, p 表示 1-6 的整数, R¹¹⁴、R¹¹⁵、R¹¹⁶ 和 R¹¹⁷ 与权利要求 9 中定义的内容相同。

11. 由式(200)表示的权利要求 1 的化合物,



上式中,

- 15 R²⁰³ 表示羟基或 C₁₋₄ 烷氧基(该 C₁₋₄ 烷氧基可被卤原子、羟基、氨基(该氨基上的 1 或 2 个氢原子可被 C₁₋₆ 烷基取代, 该 C₁₋₆ 烷基又可被羟基或 C₁₋₆ 烷氧基取代)、或者饱和或不饱和的 5-7 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基取代, 该 C₁₋₆ 烷基又可被羟基或 C₁₋₆ 烷氧基取代)取代),
- 20 R²⁰⁵、R²⁰⁶、R²⁰⁷ 和 R²⁰⁸ 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、C₁₋₄

烷基或 C₁₋₄ 烷氧基,

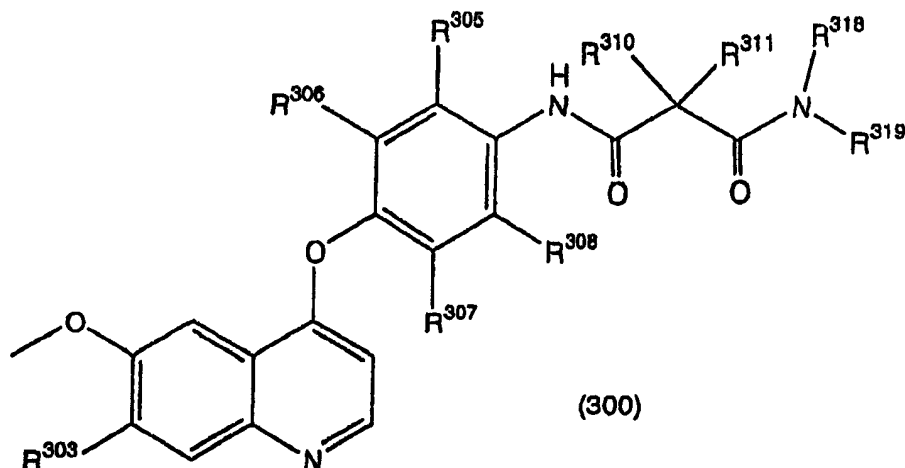
R²⁰⁹ 表示

C₁₋₆ 烷基(该 C₁₋₆ 烷基上的 1 个或多个氢原子可以被 -R²¹⁴、-T-R²¹⁵ 或 -NR²¹⁶R²¹⁷ 取代, T 表示 -O-、-S- 或 -NH-, R²¹⁴ 表示饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R²¹⁵ 表示 C₁₋₆ 烷基或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R²¹⁶ 和 R²¹⁷ 可以相同或不同, 表示 C₁₋₆ 烷基或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R²¹⁴、R²¹⁵、R²¹⁶ 和 R²¹⁷ 所表示的 3-8 元碳环基或杂环基可以被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆ 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、或者

饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆ 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)。

12. 权利要求 11 的化合物, 其中 R²⁰⁹ 所表示的可被取代的烷基表示 -(CH₂)_p-R²¹⁴、-(CH₂)_p-T-R²¹⁵ 或 -(CH₂)_p-NR²¹⁶R²¹⁷, p 表示 1-6 的整数, R²¹⁴、R²¹⁵、R²¹⁶ 和 R²¹⁷ 与权利要求 1 中定义的内容相同。

13. 由式(300)表示的权利要求 1 的化合物,



上式中,

- R^{303} 表示羟基或 C_{1-4} 烷氧基(该 C_{1-4} 烷氧基可被卤原子或者饱和或不饱和的 6 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)取代),

R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 和 R^{308} 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^{310} 和 R^{311} 表示氢原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^{318} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基,

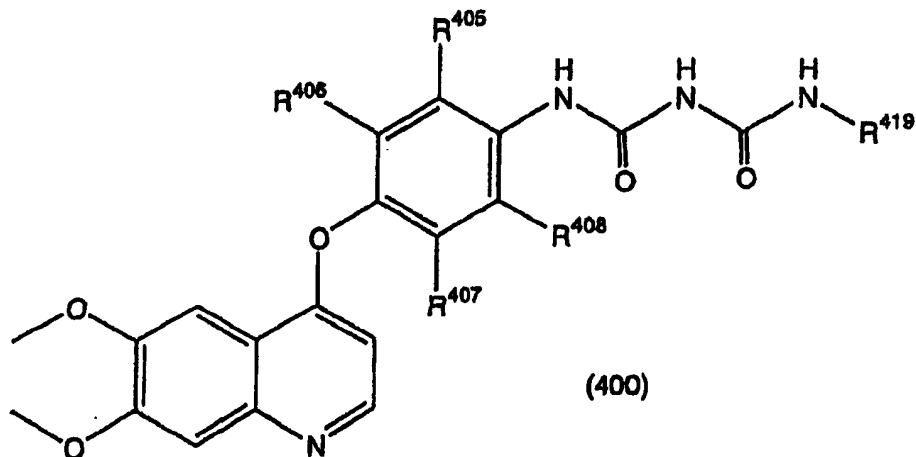
- 10 R^{319} 表示

C_{1-4} 烷基(该 C_{1-4} 烷基可以被饱和或不饱和的 6 元碳环基取代, 该 6 元碳环基可以被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 6 元碳环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚烷基链, 所述 6 元碳环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、或者

饱和或不饱和的 4-7 元碳环基或杂环基(该 4-7 元碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 4-7 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基

取代时，这 2 个烷基可一起形成亚烷基链，所述 4-7 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)。

14. 由式(400)表示的权利要求 1 的化合物，



5

上式中，

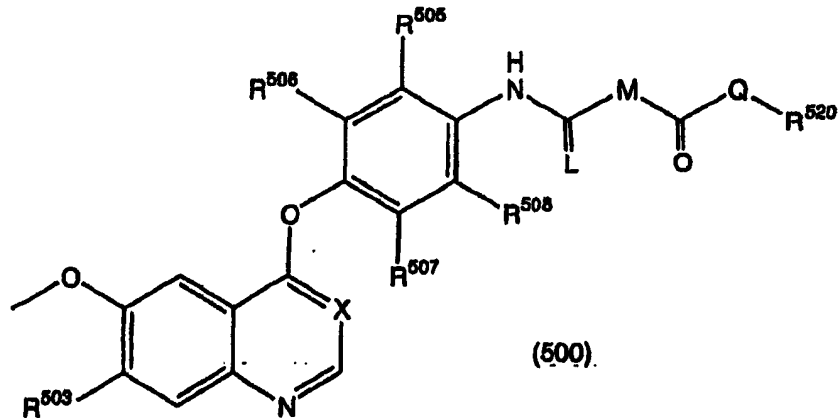
R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 和 R^{408} 可以相同或不同，表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，

R^{419} 表示不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基，该 5 或 6 元碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代，当该 5 或 6 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时，这 2 个烷基可一起形成亚烷基链，所述 5 或 6 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团。

10

15

15. 由式(500)表示的权利要求 1 的化合物，



上式中,

X表示CH或N,

L表示O、M表示-N(-R¹²)-时, Q表示CH₂或NH,

5 L表示O、M表示-C(-R¹⁰)(-R¹¹)-时, Q表示NH,

L表示S、M表示-N(-R¹²)-时, Q表示CH₂,

R⁵⁰³表示羟基或C₁₋₄烷氧基(该C₁₋₄烷氧基可被卤原子、羟基、氨基(该氨基上的1或2个氢原子可被C₁₋₆烷基取代,该C₁₋₆烷基又可被羟基或C₁₋₆烷氧基取代)、或者饱和或不饱和的5-7元碳环基或杂环基
10 (该碳环基或杂环基可被C₁₋₆烷基取代,该C₁₋₆烷基又可被羟基或C₁₋₆烷氧基取代)取代),

R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷和R⁵⁰⁸可以相同或不同,表示氢原子、卤原子、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基,

R⁵²⁰表示饱和或不饱和的5或6元碳环基或杂环基,该饱和或不
15 饱和的5或6元碳环基或杂环基可被C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或卤原子取代。

16. 选自下列化合物的权利要求1的化合物:

- (1) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-N'-苯乙酰硫脲
- (2) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙
20 酰基]硫脲
- (3) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙
酰基]脲

- (4) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰脲
- (5) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)丙二酰胺
- (6) N-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(2,4-二氟苯基)丙二酰胺
- 5 (7) 1-(2-环戊基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- (8) 1-(3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-3-[2-(2,3-二氢-1H-1-吡啶-1-基)乙酰基]脲
- (9) N-苯基-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 10 (10) N-(4-氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (11) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- 15 (12) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-苯乙酰脲
- (13) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- (14) 1-{4-[7-(3-氟-丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基]-3-氟苯基}-3-苯乙酰脲
- 20 (15) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲基丙二酰胺
- (16) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-苯乙酰脲
- (17) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-苯乙酰脲
- 25 (18) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰脲
- (19) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)脲
- (20) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰

- 基)脲
- (21) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)脲
- (22) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 5 (23) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (24) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 10 (25) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- (26) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- (27) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- 15 (28) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- (29) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲
- (30) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲
- 20 (31) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲
- (32) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲
- 25 (33) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (34) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲

- (35) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (36) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]脲
- 5 (37) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]脲
- (38) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (39) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- 10 (40) 1-(4-(7-苄氧基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基)-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (41) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-吗啉-4-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 15 (42) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-哌啶-1-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (43) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (44) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-吗啉-4-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 20 (45) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-哌啶-1-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (46) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 25 (47) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (48) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲

- (49) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (50) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 5 (51) 1-(2-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (52) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- (53) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-苯乙酰脲
- 10 (54) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- (55) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 15 (56) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(萘-1-羧基)硫脲
- (57) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(萘-1-羧基)硫脲
- (58) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (59) 1-[2-(2-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- 20 (60) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (61) 1-(2-环己基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (62) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-乙氧基丙酰基)硫脲
- (63) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (64) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-邻甲苯基丙酰基)硫脲
- 25 (65) 1-[2-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (66) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)硫脲

- (67) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-甲基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (68) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-甲氧基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (69) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (70) 1-[3,5-二氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- 5 (71) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (72) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (73) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 10 (74) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (75) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 15 (76) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (77) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- (78) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- 20 (79) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- (80) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 25 (81) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (82) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲

- (83) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- (84) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- 5 (85) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)硫脲
- (86) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)硫脲
- (87) 1-[2-(2-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 10 (88) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (89) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- 15 (90) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (91) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (92) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲
- 20 (93) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (94) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 25 (95) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (96) 1-[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲

- (97) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (98) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]丙二酰胺
- 5 (99) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]丙二酰胺
- (100) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-苯基丙二酰胺
- (101) N-环庚基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (102) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- 10 (103) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲氧基丙二酰胺
- (104) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2,2-二甲基丙二酰胺
- 15 (105) N-(4-甲基-2-吡啶基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羧基}氨基)甲酰胺
- (106) 1-[3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰脲
- (107) 1-(2-氟-苯甲酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- 20 (108) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-甲基-苯甲酰基)脲
- (109) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-戊酰脲
- (110) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-二乙基氨基乙酰基)脲
- 25 (111) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-吡咯烷(ピロシジン)-1-基乙酰基)脲
- (112) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(异丙基甲基氨基)乙酰基]脲

- (113) 1-(2-环己基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- (114) 1-(2-环己基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- 5 (115) 1-(2-环己基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (116) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-环戊基硫基乙酰基)脲
- (117) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-邻甲苯基氨基乙酰基)脲
- 10 (118) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)脲
- (119) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(6-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙酰基]脲
- (120) 1-[2-(4-苄基-哌啶-1-基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- 15 (121) 1-[2-(2,3-二氢-1H-1-吡啶-1-基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (122) 1-[2-(2,3-二氢-1H-1-吡啶-1-基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- 20 (123) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-[1,2,3]三唑-1-基乙酰基)脲
- (124) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)脲
- (125) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- 25 (126) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (127) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)

- 基)-3-氟苯基]脲
- (128) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-(3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- (129) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯基硫基乙酰基)脲
- 5 (130) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)乙酰基]脲
- (131) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-硫代吗啉-4-基乙酰基)脲
- (132) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-硫代吗啉-4-基乙酰基)脲
- 10 (133) 1-[2-[2,5-二氟苯基]乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (134) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- 15 (135) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (136) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]脲
- (137) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]脲
- 20 (138) 1-[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (139) 1-[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- 25 (140) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (141) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲

- (142) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (143) 1-环戊烷羧基-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (144) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-甲氧基-苯甲酰基)硫脲
- 5 (145) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-三氟甲基-苯甲酰基)硫脲
- (146) 1-(2-溴苯甲酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 10 (147) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-甲基硫基丙酰基)硫脲
- (148) 1-(4-氯-丁酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (149) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- 15 (150) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯基环丙烷羧基)硫脲
- (151) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 20 (152) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (153) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- (154) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- 25 (155) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-硝基苯基)乙酰基]硫脲
- (156) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-硝基苯基)乙

酰基]硫脲

- (157) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲
- (158) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯基-丙酰基)硫脲
- 5 (159) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-乙氧基丙酰基)硫脲
- (160) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(5-甲基噻吩-2-羰基)硫脲
- (161) 1-(3-环戊基丙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- 10 (162) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (163) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,5-二甲基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (164) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 15 (165) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-乙氧基丙酰基)硫脲
- (166) 1-(2-环己基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (167) 1-(2-丁氧基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 20 (168) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲
- (169) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- 25 (170) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- (171) 1-[2-(3-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲

- (172) 1-[2-(3-氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (173) 1-[2-(3-氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 5 (174) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-氯苯基)乙酰基]硫脲
- (175) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- (176) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- 10 (177) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(5-甲基-己酰基)硫脲
- (178) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(5-甲基-己酰基)硫脲
- (179) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(5-甲基-己酰基)硫脲
- 15 (180) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-甲氧基-丙酰基)硫脲
- (181) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- 20 (182) 1-[2-(2-氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (183) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氯苯基)乙酰基]硫脲
- (184) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- 25 (185) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- (186) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)

乙酰基]硫脲

- (187) 1-[2-(4-氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- 5 (188) 1-[2-(4-氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (189) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氯苯基)乙酰基]硫脲
- (190) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲
- 10 (191) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(4-甲基-环己基)乙酰基]硫脲
- (192) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(4-甲基-环己基)乙酰基]硫脲
- (193) 1-(2-丁氧基乙酰基)-3-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- 15 (194) 1-[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (195) 1-[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 20 (196) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (197) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (198) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- 25 (199) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (200) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯

- 基)乙酰基]硫脲
- (201) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]硫脲
- (202) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-三氟甲基苯基)乙酰基]硫脲
- 5 (203) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-三氟甲基苯基)乙酰基]硫脲
- (204) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- 10 (205) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- (206) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- (207) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- 15 (208) 1-[2-(2,6-二氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (209) N-丁基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (210) N-(3-氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- 20 (211) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(2-甲氧基苯基)丙二酰胺
- (212) N-环丁基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (213) 3-{2-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基氨基甲酰基]乙酰氨基}苯甲酸甲酯
- 25 (214) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(1-苯基乙基)丙二酰胺
- (215) N-苄基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (216) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-甲基-N'-苯基丙二酰

胺

- (217) N-环己基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (218) N-环己基甲基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (219) N-(4-氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- 5 (220) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(3-羟基苯基)丙二酰胺
- 胺
- (221) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(3,3-二甲基-丁基)丙二酰胺
- (222) N-[2-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(2,4-二氟苯基)
- 10 丙二酰胺
- (223) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯基]丙二酰胺
- (224) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,5-二甲基苯基]丙二酰胺
- 15 (225) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲基-N'-苯基丙二酰胺
- 胺
- (226) N-环己基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲基丙二酰胺
- 胺
- (227) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-吡啶-3-基丙二酰胺
- 20 (228) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2,2-二甲基-N'-苯基丙二酰胺
- 酰胺
- (229) N-(2,4-二氟苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (230) N-(3-溴-5-甲基-2-吡啶基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 25 基]羰基}氨基)甲酰胺
- (231) N-(5-氟-2-吡啶基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 基]羰基}氨基)甲酰胺
- (232) N-(5-甲基-3-异噁唑基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]

- 羰基}氨基)甲酰胺
- (233) N-(3-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (234) N-(6-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 5 (235) N-(5-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (236) N-(2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 10 (237) N-(1-甲基-1H-5-吡唑基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (238) N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (239) N-(3-氟基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 15 (240) N-[2-(三氟甲基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (241) N-[4-(氟基甲基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 20 (242) N-(4-氯-2-甲基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (243) N-(2,3-二氢-1H-5-茚基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (244) N-(3-甲氧基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 25 (245) 2-(((4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)羰基}氨基)苯甲酸甲酯
- (246) N-(2-苄基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}

- 氨基)甲酰胺
- (247) N-(2-溴苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (248) N-(2-氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 5 (249) N-(4-氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (250) N-(2-氟-4-氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 10 (251) N-(3-氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (252) N-(2-氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (253) N-[2-(甲硫基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 15 (254) N-(4-硝基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (255) N-(2-苯氧基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 20 (256) N-(3-甲基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (257) N-(4-甲基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (258) N-(2,6-二甲基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 25 (259) N-[2-(1H-1-吡咯基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (260) N-(8-喹啉基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺

- 基)甲酰胺
- (261) N-(3-乙酰基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (262) N-(5-喹啉基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 5 (263) N-(2,6-二氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (264) N-(3,4-二氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 10 (265) N-(2,6-二氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (266) N-(2-甲氧基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- (267) N-[2-(2-羟乙基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基甲酰胺
- 15 (268) N-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-N'-苯乙酰基-硫脲
- (269) N-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-N'-(4-氟苯基)丙二酰胺
- 20 (270) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- (271) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (272) 1-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- 25 (273) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- (275) 1-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯

- 基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (276) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- (277) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 5 (278) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (279) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 10 (282) 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟基-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (283) 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟基-甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯基-乙酰基-脲
- (284) 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- 15 (285) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (286) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- 20 (287) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯基-乙酰基-脲
- (288) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (289) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 25 (291) 1-{4-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-苯乙酰基-脲
- (292) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-

- 苯基}-3-苯乙酰基-脲
- (293) 1-{4-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- (294) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- 5 (295) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- (296) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- 10 (297) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-(2-间甲苯乙酰基(toluyyl-acetyl))-硫脲
- (298) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (299) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 15 (300) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- (301) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯乙酰基)-硫脲
- 20 (302) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯乙酰基)-硫脲
- (303) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-间甲苯乙酰基)-硫脲
- (304) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-对甲苯乙酰基)-硫脲
- 25 (305) 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-脲
- (306) 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-脲

- 基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- (307) 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- (308) 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-脲
- 5 (309) 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- (310) 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 10 (311) 1-(2-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-脲
- (312) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- (313) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 15 (314) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (315) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 20 (316) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (317) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (318) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 25 (319) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (320) 1-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧

- 基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (321) 1-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (322) 1-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- 5 (323) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (324) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 10 (325) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (326) 1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (327) 1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- 15 (328) 1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (329) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 20 (330) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (331) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-硫脲
- (332) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-硫脲
- 25 (333) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯乙酰基)-硫脲
- (334) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧

基]-苯基}-3-(2-间甲苯乙酰基)-硫脲

(335) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-对甲苯乙酰基)-硫脲

(336) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-脲

(337) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-脲。

17. 药物组合物，该组合物含有权利要求 1-16 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

18. 可用于治疗恶性肿瘤的权利要求 17 的药物组合物。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其中所述恶性肿瘤选自胃癌、脑瘤、结肠癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、卵巢癌和前列腺癌。

20. 权利要求 1-16 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在制备可用于治疗恶性肿瘤的药物中的应用。

21. 权利要求 20 的应用，其中所述恶性肿瘤选自胃癌、脑瘤、结肠癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、卵巢癌和前列腺癌。

22. 恶性肿瘤的治疗方法，该方法包括将有效量的权利要求 1-16 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物给予哺乳动物。

23. 权利要求 22 的治疗方法，其中所述恶性肿瘤选自胃癌、脑瘤、结肠癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、卵巢癌和前列腺癌。

抑制肝细胞生长因子受体自磷酸化的喹啉衍生物
和喹唑啉衍生物以及含有这些化合物的药物组合物

5

技术领域

本发明涉及具有抗肿瘤效果的喹啉衍生物和喹唑啉衍生物，更具体地说，涉及具有抑制肝细胞生长因子受体自磷酸化的作用，具有对异常细胞增殖或细胞运动的抑制作用的喹啉衍生物和喹唑啉衍生物。

10

背景技术

在细胞的增殖中，上皮生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor, 以下简称为“HGF”)等生长因子发挥着重要作用，其中，已知 HGF 作为肝再生因子和肾再生因子，与受伤的肝脏和肾脏的再生有关(Oncogenesis, 3, 27 (1992))。

15

但是，报道了 HGF 或其受体(以下简称为“met”)在脑瘤、肺癌、胃癌、胰腺癌、结肠癌、卵巢癌、肾细胞癌、前列腺癌等各种肿瘤中的过量表达(Oncology Reports, 5, 1013 (1998))，特别是报道了在胃癌中，以胃硬癌为中心的 met 的过量表达和血清中 HGF 水平的上升(Int. J. Cancer, 55, 72, (1993))。还知道了 HGF 通过促进血管内皮细胞的增殖和游走而具有血管发生作用(Circulation, 97, 381 (1998)、Clinical Cancer Res., 5, 3695, (1999))、诱发细胞的分散和侵入(J Biol Chem, 270, 27780 (1995))，认为 HGF-met 的信号与各种癌细胞的增殖、侵入、转移有关。

20

25

报道了作为该 HGF 受体拮抗物质的 HGF 的部分肽——NK4，据报道，该 NK4 可抑制各种癌细胞的 met 磷酸化，抑制细胞运动、

细胞侵入, 以及可能还经由血管发生抑制作用在体内癌移植模型中显示出抑制肿瘤增大的作用(Oncogene, 17, 3045 (1998)、Cancer Res., 60, 6737 (2000)、British J Cancer, 84, 864 (2001)、Int J Cancer, 85, 563 (2000))。

- 5 然而, 由于 NK4 是肽, 作用治疗药物使用时, 还需要在确保其在生物体内的可靠性、给药方法等方面进一步研究。另一方面, 没有关于具有 met 自磷酸化抑制作用的低分子化合物、通过经口给药具有抗肿瘤作用的低毒性物质的报道。

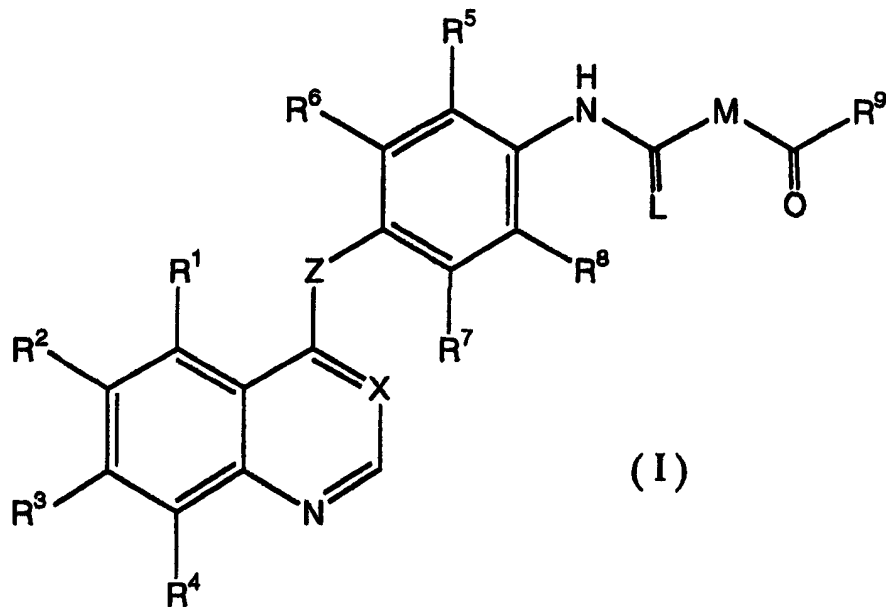
10 发明简述

本发明者们发现了某一类喹啉衍生物和喹唑啉衍生物具有 met 自磷酸化抑制作用, 并且具有抗肿瘤效果。

本发明的目的在于提供具有强效抗肿瘤活性的化合物。

本发明的化合物为式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合

- 15 物。



(上式中,

X 表示 CH 或 N,

Z 表示 O 或 S,

L 表示 O 或 S,

M 表示

$-C(-R^{10})(-R^{11})-$ (式中, R^{10} 和 R^{11} 可以相同或不同, 表示氢原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基)或

5 $-N(-R^{12})-$ (式中 R^{12} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基),

R^1 、 R^2 和 R^3 可以相同或不同, 表示

氢原子、

羟基、

卤原子、

10 硝基、

氨基、

C_{1-6} 烷基、

C_{2-6} 烯基、

C_{2-6} 炔基或

15 C_{1-6} 烷氧基,

上述氨基上的 1 或 2 个氢原子可以被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基可进一步被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代,

上述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{1-6} 烷氧基可以被羟基、卤原子、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基(该氨基上的 1 或 2 个氢原子可以被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基可进一步被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可以被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基可进一步被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)取代,

R^4 表示氢原子,

25 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^9 表示

C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基上的 1 个或多个氢原子可以被 $-R^{14}$ 、 $-T-R^{15}$ 或-

- NR¹⁶R¹⁷ 取代, T 表示-O-、-S-或-NH-, R¹⁴ 表示饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 可以相同或不同, 表示 C₁₋₆ 烷基或饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶ 和 R¹⁷ 所表示的 3-8 元碳环基或杂环基可以被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、
- 5 硝基、三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环基取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆ 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、
- 10 -N(-R¹⁸)(-R¹⁹)(式中, R¹⁸ 和 R¹⁹ 可以相同或不同, 表示氢原子、C₁₋₆ 烷基(该 C₁₋₆ 烷基可被 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元
- 15 杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆ 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)取代)、或者饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、乙酰基、
- 20 或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C₁₋₆ 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团))、或者
- 25 饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、氰基、氰基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个

C₁₋₆ 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团),

5 但是, 当 X 表示 CH, Z 表示 O, L 表示氧原子、M 表示 -NH-, R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 表示氢原子, R² 和 R³ 表示甲氧基时, R⁹ 不表示苯基、乙氧基或吡啶-2-基。)

本发明的化合物可用于治疗恶性肿瘤。

发明详述

10 化合物

本说明书中, 作为基团或基团一部分的“烷基”、“烷氧基”、“烯基”和“炔基”等用语意指基团为直链或支链的烷基、烷氧基、烯基和炔基。

C₁₋₆ 烷基优选为 C₁₋₄ 烷基。

15 C₁₋₆ 烷氧基优选为 C₁₋₄ 烷氧基。

C₂₋₆ 烯基优选为 C₂₋₄ 烯基。

C₂₋₆ 炔基优选为 C₂₋₄ 炔基。

C₁₋₆ 烷基的例子有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基。

20 C₁₋₆ 烷氧基的例子有甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

C₂₋₆ 烯基的例子有 2-丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基。

C₂₋₆ 炔基的例子有 2-丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基。

25 本说明书中“可被取代的烷基”是指烷基上的一个或多个氢原子被一个或多个取代基(可以相同或不同)取代的烷基和未取代的烷基。取代基的最大数目取决于烷基上可被取代的氢原子数, 这是本领域人员所共知的。这对于烷基以外的具有取代基的基团也是一样的。

卤原子是指氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

饱和或不饱和的 3-8 元碳环可优选饱和或不饱和的 4-7 元碳环，更优选饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环。饱和或不饱和的 3-8 元碳环的例子有苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

5 饱和或不饱和的 3-8 元杂环包含选自氧原子、氮原子和硫原子的一个或多个杂原子。饱和或不饱和的 3-8 元杂环可优选包含 1 或 2 个杂原子、其余环上原子为碳原子的杂环。饱和或不饱和的 3-8 元杂环可优选饱和或不饱和的 4-7 元杂环，更优选饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环。饱和或不饱和的 3-8 元杂环基的例子有噻吩基、吡啶基、1,2,3-三唑基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、哌嗪基、哌嗪子基、哌啶基、哌啶子基、吗啉基、吗啉代、高哌嗪基(homopiperazinyI)、高哌嗪子基、硫代吗啉基、硫代吗啉代、四氢吡咯基和氮杂环庚烷基。

15 饱和或不饱和的碳环基和杂环基与其它饱和的或杂环基缩合形成的双环基团可优选形成饱和或不饱和的 9-12 元双环式碳环基或杂环基。这样的双环基团的例子有萘基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,4-苯并氧杂环己烷基、茚满基、吲哚基和 1,2,3,4-四氢萘基。

当碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时，所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链，优选形成 C_{1-3} 亚烷基链。这样具有交联结构的碳环基或杂环基的例子有二环[2.2.2]辛烷基和二环[2.2.1]庚烷基。

R^1 优选表示氢原子。

20 R^2 和 R^3 优选表示氢原子以外的基团。进一步优选 R^2 表示未取代的 C_{1-6} 烷氧基，更优选表示甲氧基， R^3 表示可被取代的 C_{1-6} 烷氧基。

25 R^3 所表示的取代 C_{1-6} 烷氧基的取代基可优选卤原子、羟基、可被 C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基可被取代)1-或 2-取代的氨基、或者可被取代的饱和或不饱和 3-8 元碳环基或杂环基(更优选饱和或不饱和的 5-7 元碳环基或杂环基)。这样的取代基的例子有被 C_{1-6} 烷基 1-或 2-取代的氨基、苯基、哌嗪基、哌嗪子基、哌啶基、哌啶子基、吗啉基、吗啉代、高哌嗪基、高哌嗪子基、硫代吗啉基、硫代吗啉代、四氢吡咯基、氮杂环庚烷基、咪唑基、二氮杂环庚烷基和吡咯烷基。

R^3 所表示的可被取代的烷氧基优选表示 $-O-(CH_2)_m-R^{13}$ (m 表示 1-6 的整数, R^{13} 表示烷氧基的取代基, 即羟基、卤原子、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、可被取代的氨基、或者可被取代的饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基)。

5 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 优选全部表示氢原子, 或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中任一项或两项表示氢原子以外的基团, 其余全部表示氢原子。

R^9 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 以及后述的 R^{109} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} 、 R^{117} 、 R^{118} 、 R^{119} 、 R^{209} 、 R^{214} 、 R^{215} 、 R^{216} 、 R^{217} 、 R^{218} 、 R^{219} 、 R^{319} 、 R^{419} 和 R^{520} 所表示的碳环基以及这些基团所表示的烷基上的碳环基的例子有苯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、萘基、茚满基和 1,2,3,4-四氢萘基。这样的碳环基的优选取代基的例子有氟原子、氯原子、甲基和甲氧基。这样的碳环基的优选例子有苯基和萘基。

15 R^9 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 以及后述的 R^{109} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} 、 R^{117} 、 R^{118} 、 R^{119} 、 R^{209} 、 R^{214} 、 R^{215} 、 R^{216} 、 R^{217} 、 R^{218} 、 R^{219} 、 R^{319} 、 R^{419} 和 R^{520} 所表示的杂环基以及这些基团所表示的烷基上的杂环基的例子有噻吩基、吡啶基、四氢吡咯基、吡啶基、1,2,3-三唑基、咪唑基、异噁唑基、吡唑基、喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、硫代吗啉代和 1,4-苯并氧杂环己烷基。这样的杂环基上的优选取代基的例子有氯原子、溴原子和甲基。这样的杂环基的优选例子有噻吩基、吡啶基、异噁唑基和喹啉基。

R^9 所表示的可被取代的烷基优选表示 $-(CH_2)_p-R^{14}$ 、 $-(CH_2)_p-T-R^{15}$ 或 $-(CH_2)_p-NR^{16}R^{17}$ (p 表示 1-6 的整数, R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 与上述定义的内容相同)。

25 R^9 所表示的 $-N(-R^{18})(-R^{19})$ 中, 优选 R^{18} 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^{19} 表示 C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基可被可被取代的饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基取代)或者饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基(该 5 或 6 元碳环基或杂环基可以被取代)。

R^9 的优选例子有苄基、氟代苄基、二氟苄基、氯代苄基、甲基苄基、甲氧基苄基、苯胺基、氟苯胺基、二氟苯胺基、氯代苯胺基、甲基苯胺基、甲氧基苯胺基、萘基、噻吩-2-基-甲基和噻吩-3-基-甲基。

5 R^{10} 和 R^{11} 优选两者都表示氢原子或烷基，或者其中一方表示烷氧基，另一方表示氢原子。

R^{12} 优选表示氢原子。

本发明化合物的优选例子有：

10 X 表示 CH 或 N，Z 表示 O，L 表示 O，M 表示 $-N(-R^{12})-$ 的式(I)化合物、

X 表示 CH 或 N，Z 表示 O，L 表示 O，M 表示 $-C(-R^{10})(-R^{11})-$ 的式(I)化合物、

X 表示 CH 或 N，Z 表示 O，L 表示 S，M 表示 $-N(-R^{12})-$ 的式(I)化合物。

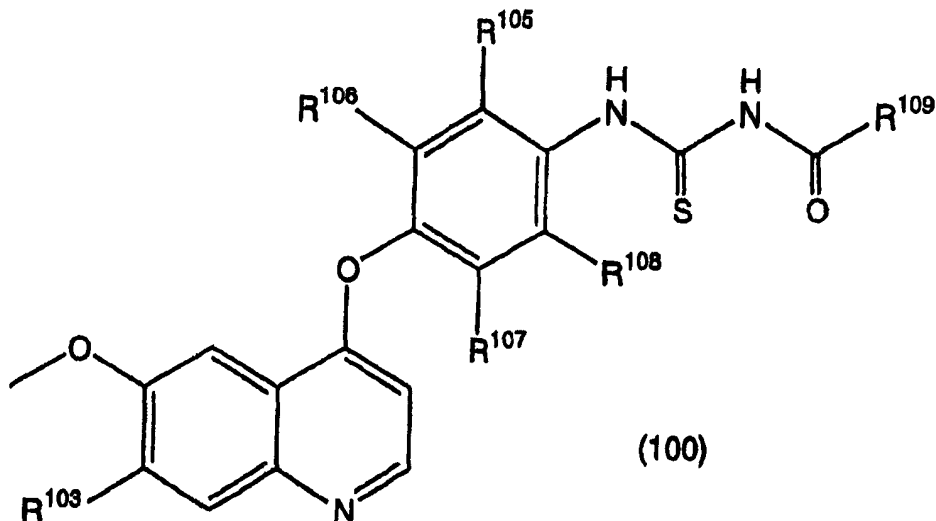
15 本发明化合物的优选例子还有：

X 表示 CH 或 N，Z 表示 O，L 表示 O，M 表示 $-N(-R^{12})-$ ， R^1 和 R^4 表示氢原子， R^2 表示未取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^3 表示可被取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 全部表示氢原子，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中任一项表示氢原子以外的基团而其余表示氢原子的式(I)化合物、

20 X 表示 CH 或 N，Z 表示 O，L 表示 O，M 表示 $-C(-R^{10})(-R^{11})-$ ， R^1 和 R^4 表示氢原子， R^2 表示未取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^3 表示可被取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 全部表示氢原子，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中任一项表示氢原子以外的基团而其余表示氢原子的式(I)化合物、

25 X 表示 CH 或 N，Z 表示 O，L 表示 S，M 表示 $-N(-R^{12})-$ ， R^1 和 R^4 表示氢原子， R^2 表示未取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^3 表示可被取代的 C_{1-6} 烷氧基， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 全部表示氢原子，或者 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 中任一项表示氢原子以外的基团而其余表示氢原子的式(I)化合物。

本发明化合物的优选例子有式(100)的化合物。



(上式中,

R^{103} 表示羟基或 C_{1-4} 烷氧基(该 C_{1-4} 烷氧基可被卤原子、羟基、氨基(该氨基上的 1 或 2 个氢原子可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)、或者饱和或不饱和的 5-7 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)取代),

R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 和 R^{108} 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^{109} 表示

C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基上的 1 个或多个氢原子可以被 $-R^{114}$ 、 $-T-R^{115}$ 或 $-NR^{116}R^{117}$ 取代, T 表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$, R^{114} 表示饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{115} 表示 C_{1-6} 烷基或饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{116} 和 R^{117} 可以相同或不同, 表示 C_{1-6} 烷基或饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} 和 R^{117} 所表示的 3-8 元碳环基或杂环基可以被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环基取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚

烷基链, 优选形成 C_{1-3} 亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、或者

5 饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 优选形成 C_{1-3} 亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的
10 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)。

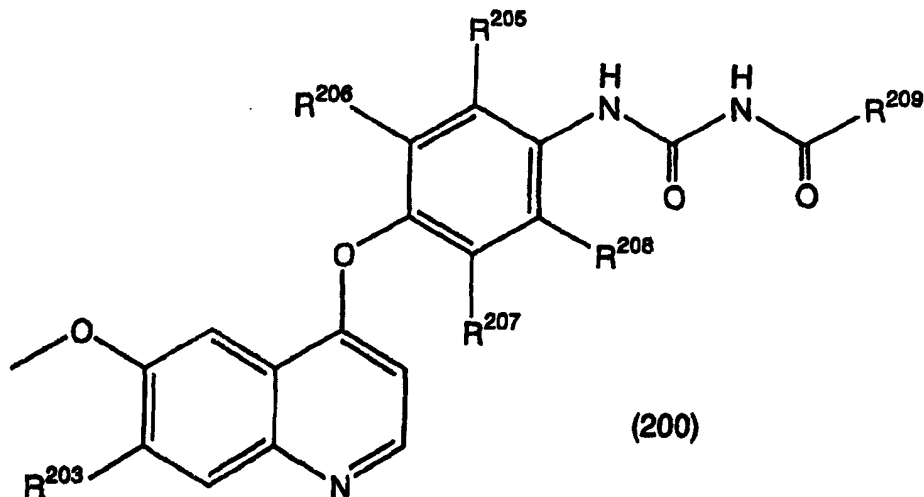
R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 和 R^{108} 优选全部表示氢原子, 或者 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 和 R^{108} 中任一项表示氢原子以外的基团, 其余全部表示氢原子。

式(100)中, R^{109} 所表示的可被取代的烷基优选表示 $-(CH_2)_p-R^{114}$ 、 $-(CH_2)_p-T-R^{115}$ 或 $-(CH_2)_p-NR^{116}R^{117}$ (p 表示 1-6 的整数, R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116}
15 和 R^{117} 与上述定义的内容相同)。

R^{109} 所表示的 $-N(-R^{118})(-R^{119})$ 中, 优选 R^{118} 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^{119} 表示 C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基可被可被取代的饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基取代)或者饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基(该 5 或 6 元碳环基或杂环基可以被取代)。

20 R^{109} 的优选例子有苜基、氟代苜基、二氟苜基、氯代苜基、甲基苜基、甲氧基苜基、萘基和噻吩基。

本发明化合物的优选例子有式(200)的化合物。



(上式中,

R^{203} 表示羟基或 C_{1-4} 烷氧基(该 C_{1-4} 烷氧基可被卤原子、羟基、氨基(该氨基上的 1 或 2 个氢原子可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)、或者饱和或不饱和的 5-7 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)取代),

R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 和 R^{208} 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^{209} 表示

C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基上的 1 个或多个氢原子可以被 $-R^{214}$ 、 $-T-R^{215}$ 或 $-NR^{216}R^{217}$ 取代, T 表示 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NH-$, R^{214} 表示饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{215} 表示 C_{1-6} 烷基或饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{216} 和 R^{217} 可以相同或不同, 表示 C_{1-6} 烷基或饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基, R^{214} 、 R^{215} 、 R^{216} 和 R^{217} 所表示的 3-8 元碳环基或杂环基可以被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚烷基链, 优选形成 C_{1-3} 亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、或

者

饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基(该 3-8 元碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 3-8 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 优选形成 C_{1-3} 亚烷基链, 所述 3-8 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)。

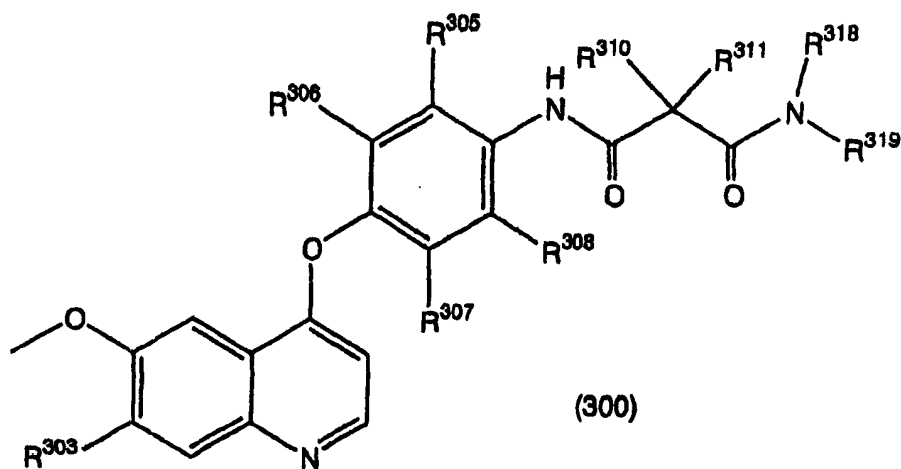
R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 和 R^{208} 优选全部表示氢原子, 或者 R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 和 R^{208} 中任一项表示氢原子以外的基团, 其余全部表示氢原子。

式(200)中, R^{209} 所表示的可被取代的烷基优选表示 $-(CH_2)_p-R^{214}$ 、 $-(CH_2)_p-T-R^{215}$ 或 $-(CH_2)_p-NR^{216}R^{217}$ (p 表示 1-6 的整数, R^{214} 、 R^{215} 、 R^{216} 和 R^{217} 与上述定义的内容相同)。

R^{209} 所表示的 $-N(-R^{218})(-R^{219})$ 中, 优选 R^{218} 表示氢原子或 C_{1-6} 烷基, R^{219} 表示 C_{1-6} 烷基(该 C_{1-6} 烷基可被可被取代的饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基取代)或者饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基(该 5 或 6 元碳环基或杂环基可以被取代)。

R^{209} 的优选例子有苄基、氟代苄基、二氟苄基、氯代苄基、甲基苄基、甲氧基苄基。

本发明化合物的优选例子有式(300)的化合物。



(上式中,

R^{303} 表示羟基或 C_{1-4} 烷氧基(该 C_{1-4} 烷氧基可被卤原子或者饱和或不饱和的 6 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基取代, 该 C_{1-6} 烷基又可被羟基或 C_{1-6} 烷氧基取代)取代),

5 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 和 R^{308} 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^{310} 和 R^{311} 表示氢原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

R^{318} 表示氢原子或 C_{1-4} 烷基,

R^{319} 表示

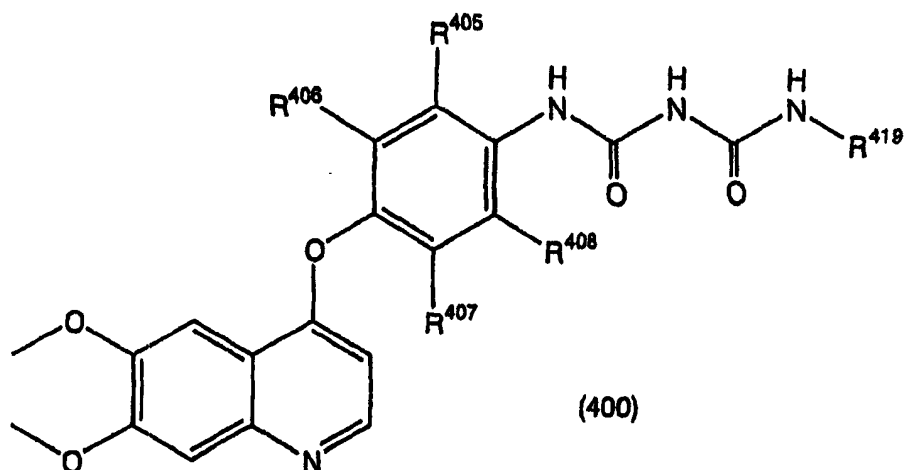
10 C_{1-4} 烷基(该 C_{1-4} 烷基可以被饱和或不饱和的 6 元碳环基取代, 该 6 元碳环基可以被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 6 元碳环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 这 2 个烷基可以一起形成亚烷基链, 优选形成 C_{1-3} 亚烷基链, 所述 6 元碳环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)、或者

15 饱和或不饱和的 4-7 元碳环基或杂环基(该 4-7 元碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 4-7 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 优选形成 C_{1-3} 亚烷基链, 所述 4-7 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团)。)

20 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 和 R^{308} 优选全部表示氢原子, 或者 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 和 R^{308} 中任一项表示氢原子以外的基团, 其余全部表示氢原子。

R^{319} 的优选例子有苯基、氟代苯基、二氟苯基、氯代苯基、甲基苯基和甲氧基苯基。

本发明化合物的优选例子有式(400)的化合物。



(上式中,

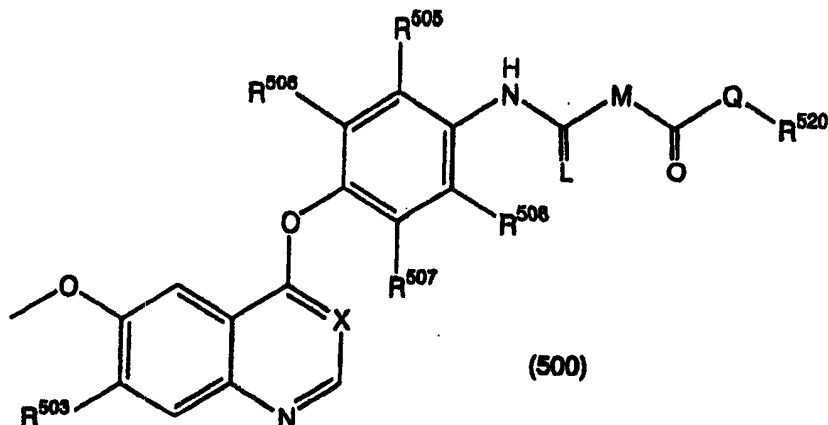
R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 和 R^{408} 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,

- 5 R^{419} 表示不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基, 该 5 或 6 元碳环基或杂环基可被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤原子、硝基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氰基、氰基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、乙酰基、或者饱和或不饱和的 5 或 6 元杂环取代, 当该 5 或 6 元碳环基或杂环基被 2 个 C_{1-6} 烷基取代时, 所述 2 个烷基可一起形成亚烷基链, 优选形成 C_{1-3} 亚烷基链, 所述 5 或 6 元碳环基或杂环基也可以与其它饱和或不饱和的 3-8 元碳环基或杂环基缩合形成双环基团。)
- 10

R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 和 R^{408} 优选全部表示氢原子, 或者 R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 和 R^{408} 中任一项表示氢原子以外的基团, 其余全部表示氢原子。

- 15 R^{419} 的优选例子有苯基、氟代苯基、二氟苯基、氯代苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、吡啶基、异噁唑基和喹啉基。

本发明化合物的优选例子还有式(500)的化合物。



(上式中,

X 表示 CH 或 N,

L 表示 O, M 表示 -N(-R¹²)-时, Q 表示 CH₂ 或 NH,

5 L 表示 O, M 表示 -C(-R¹⁰)(-R¹¹)-时, Q 表示 NH,

L 表示 S, M 表示 -N(-R¹²)-时, Q 表示 CH₂,

R⁵⁰³ 表示羟基或 C₁₋₄ 烷氧基(该 C₁₋₄ 烷氧基可被卤原子、羟基、氨基(该氨基上的 1 或 2 个氢原子可被 C₁₋₆ 烷基取代, 该 C₁₋₆ 烷基又可被羟基或 C₁₋₆ 烷氧基取代)、或者饱和或不饱和的 5-7 元碳环基或杂环基(该碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基取代, 该 C₁₋₆ 烷基又可被羟基或 C₁₋₆ 烷氧基取代)取代),

R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷ 和 R⁵⁰⁸ 可以相同或不同, 表示氢原子、卤原子、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基,

R⁵²⁰ 表示饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基, 该饱和或不饱和的 5 或 6 元碳环基或杂环基可被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或卤原子取代。))

R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷ 和 R⁵⁰⁸ 优选全部表示氢原子, 或者 R⁵⁰⁵、R⁵⁰⁶、R⁵⁰⁷ 和 R⁵⁰⁸ 中任一项表示氢原子以外的基团, 其余全部表示氢原子。

本发明化合物的优选例子有下述化合物。化合物旁所附编号表示实施例的编号。

- (1) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-N'-苯乙酰硫脲
- (2) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙

酰基]硫脲

- (3) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-N'-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (4) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰脲
- 5 (5) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(4-氟苯基)丙二酰胺
- (6) N-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(2,4-二氟苯基)丙二酰胺
- (7) 1-(2-环戊基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- 10 (8) 1-(3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基)-3-[2-(2,3-二氢-1H-1-吡啶-1-基)乙酰基]脲
- (9) N-苯基-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (10) N-(4-氟苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 15 (11) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- (12) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-苯乙酰脲
- 20 (13) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- (14) 1-{4-[7-(3-氟-丙氧基)-6-甲氧基喹啉-4-基氧基]-3-氟苯基}-3-苯乙酰脲
- (15) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲基丙二酰胺
- 25 (16) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-苯乙酰脲
- (17) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-苯乙酰脲
- (18) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰脲

- (19) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)脲
- (20) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)脲
- 5 (21) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)脲
- (22) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (23) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 10 (24) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (25) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- 15 (26) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- (27) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- (28) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]脲
- 20 (29) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲
- (30) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲
- 25 (31) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲
- (32) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)脲

- (33) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (34) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- 5 (35) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (36) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]脲
- (37) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]脲
- 10 (38) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (39) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- 15 (40) 1-[4-(7-苄氧基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (41) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-吗啉-4-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (42) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-哌啶-1-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 20 (43) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (44) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-吗啉-4-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 25 (45) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(4-哌啶-1-基-丁氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (46) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲

- (47) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (48) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 5 (49) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (50) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (51) 1-(2-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- 10 (52) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- (53) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]喹啉-4-基氧基}苯基)-3-苯乙酰脲
- 15 (54) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-苯乙酰脲
- (55) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲
- (56) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(萘-1-羧基)硫脲
- 20 (57) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(萘-1-羧基)硫脲
- (58) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (59) 1-[2-(2-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (60) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- 25 (61) 1-(2-环己基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (62) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-乙氧基丙酰基)硫脲
- (63) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (64) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-邻甲苯基丙酰

基)硫脲

- (65) 1-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (66) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-2-基乙酰基)硫脲
- 5 (67) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-甲基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (68) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-甲氧基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (69) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (70) 1-[3,5-二氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (71) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 10 (72) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (73) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 15 (74) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (75) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (76) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 20 (77) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- (78) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- 25 (79) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- (80) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲

- (81) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (82) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲
- 5 (83) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- (84) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- (85) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)硫脲
- 10 (86) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲氧基苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)硫脲
- (87) 1-[2-(2-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 15 (88) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (89) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (90) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 20 (91) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (92) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲
- 25 (93) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (94) 1-[2-(2,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲

- (95) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (96) 1-[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- 5 (97) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (98) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]丙二酰胺
- (99) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]丙二酰胺
- 10 (100) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-苯基丙二酰胺
- (101) N-环庚基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (102) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- 15 (103) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲氧基丙二酰胺
- (104) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2,2-二甲基丙二酰胺
- (105) N-(4-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 20 (106) 1-[3-氟-4-(7-羟基-6-甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-苯乙酰脲
- (107) 1-(2-氯-苯甲酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (108) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-甲基-苯甲酰基)脲
- 25 (109) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-戊酰脲
- (110) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-二乙基氨基乙酰基)脲

- (111) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-吡咯烷(ピロシジン)-1-基乙酰基)脲
- (112) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(异丙基甲基氨基)乙酰基]脲
- 5 (113) 1-(2-环己基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- (114) 1-(2-环己基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (115) 1-(2-环己基硫基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- 10 (116) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-环戊基硫基乙酰基)脲
- (117) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-邻甲苯基氨基乙酰基)脲
- 15 (118) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-噻吩-3-基乙酰基)脲
- (119) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(6-甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙酰基]脲
- (120) 1-[2-(4-苄基-哌啶-1-基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- 20 (121) 1-[2-(2,3-二氢-1H-1-吡啶-1-基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (122) 1-[2-(2,3-二氢-1H-1-吡啶-1-基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- 25 (123) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-[1,2,3]三唑-1-基乙酰基)脲
- (124) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)脲

- (125) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- (126) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- 5 (127) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (128) 1-(2-二环[2.2.1]庚烷-7-基乙酰基)-3-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]脲
- (129) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯基硫基乙酰基)脲
- 10 (130) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基)乙酰基]脲
- (131) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-硫代吗啉-4-基乙酰基)脲
- (132) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-硫代吗啉-4-基乙酰基)脲
- 15 (133) 1-[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (134) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- 20 (135) 1-[2-(2,6-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (136) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]脲
- (137) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]脲
- 25 (138) 1-[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (139) 1-[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-

- 氟苯基]脲
- (140) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- 5 (141) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]脲
- (142) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]脲
- (143) 1-环戊烷羰基-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (144) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-甲氧基-苯甲酰基)硫脲
- 10 (145) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-三氟甲基-苯甲酰基)硫脲
- (146) 1-(2-溴苯甲酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 15 (147) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-甲基硫基丙酰基)硫脲
- (148) 1-(4-氯-丁酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- (149) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- 20 (150) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯基环丙烷羰基)硫脲
- (151) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 25 (152) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (153) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲

- (154) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- (155) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-硝基苯基)乙酰基]硫脲
- 5 (156) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-硝基苯基)乙酰基]硫脲
- (157) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯氧基乙酰基)硫脲
- (158) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-苯基-丙酰基)硫脲
- 10 (159) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-乙氧基丙酰基)硫脲
- (160) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(5-甲基噻吩-2-羰基)硫脲
- (161) 1-(3-环戊基丙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- 15 (162) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (163) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,5-二甲基苯基]-3-苯乙酰硫脲
- (164) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- 20 (165) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(3-乙氧基丙酰基)硫脲
- (166) 1-(2-环己基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (167) 1-(2-丁氧基乙酰基)-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 25 (168) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲
- (169) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-甲氧基苯基)

乙酰基]硫脲

- (170) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-邻甲苯基乙酰基)硫脲
- 5 (171) 1-[2-(3-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (172) 1-[2-(3-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (173) 1-[2-(3-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 10 (174) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-氟苯基)乙酰基]硫脲
- (175) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- (176) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-间甲苯基乙酰基)硫脲
- 15 (177) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(5-甲基-己酰基)硫脲
- (178) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-(5-甲基-己酰基)硫脲
- (179) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(5-甲基-己酰基)硫脲
- 20 (180) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-(3-甲氧基-丙酰基)硫脲
- (181) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- 25 (182) 1-[2-(2-氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (183) 1-[3-氟-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2-氟苯基)乙酰基]硫脲

- (184) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- (185) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- 5 (186) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(3-甲氧基苯基)乙酰基]硫脲
- (187) 1-[2-(4-氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- (188) 1-[2-(4-氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- 10 (189) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(4-氯苯基)乙酰基]硫脲
- (190) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-(2-对甲苯基乙酰基)硫脲
- 15 (191) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(4-甲基-环己基)乙酰基]硫脲
- (192) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(4-甲基-环己基)乙酰基]硫脲
- (193) 1-(2-丁氧基乙酰基)-3-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]硫脲
- 20 (194) 1-[2-(2,3-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (195) 1-[2-(2,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 25 (196) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (197) 1-[2-(3,5-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲

- (198) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (199) 1-[2-(3,4-二氟苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]硫脲
- 5 (200) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]硫脲
- (201) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2-三氟甲基苯基)乙酰基]硫脲
- (202) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(3-三氟甲基苯基)乙酰基]硫脲
- 10 (203) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(3-三氟甲基苯基)乙酰基]硫脲
- (204) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- 15 (205) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- (206) 1-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-3-氟苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- (207) 1-[3-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-3-[2-(2,3,6-三氟苯基)乙酰基]硫脲
- 20 (208) 1-[2-(2,6-二氯苯基)乙酰基]-3-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-氟苯基]硫脲
- (209) N-丁基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (210) N-(3-氯苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- 25 (211) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(2-甲氧基苯基)丙二酰胺
- (212) N-环丁基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (213) 3-{2-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基氨基甲酰基]乙酰氨基}

苯甲酸甲酯

- (214) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(1-苯基乙基)丙二酰胺
- (215) N-苄基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- 5 (216) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-甲基-N'-苯基丙二酰胺
- (217) N-环己基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (218) N-环己基甲基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- 10 (219) N-(4-氯苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]丙二酰胺
- (220) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(3-羟基苯基)丙二酰胺
- (221) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(3,3-二甲基-丁基)丙二酰胺
- 15 (222) N-[2-氯-4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-(2,4-二氟苯基)丙二酰胺
- (223) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2-甲基苯基]丙二酰胺
- (224) N-(2,4-二氟苯基)-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)-2,5-二甲基
- 20 苯基]丙二酰胺
- (225) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲基-N'-苯基丙二酰胺
- (226) N-环己基-N'-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2-甲基丙二酰胺
- 25 (227) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-N'-吡啶-3-基丙二酰胺
- (228) N-[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯基]-2,2-二甲基-N'-苯基丙二酰胺
- (229) N-(2,4-二氟苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}

氨基)甲酰胺

- (230) N-(3-溴-5-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 5 (231) N-(5-氯-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (232) N-(5-甲基-3-异噁唑基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (233) N-(3-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 10 (234) N-(6-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (235) N-(5-甲基-2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (236) N-(2-吡啶基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 15 (237) N-(1-甲基-1H-5-吡唑基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (238) N-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-6-基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 20 (239) N-(3-氟基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (240) N-[2-(三氟甲基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (241) N-[4-(氟基甲基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 25 (242) N-(4-氯-2-甲基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (243) N-(2,3-二氢-1H-5-茛基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺

羰基}氨基)甲酰胺

- (244) N-(3-甲氧基苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 5 (245) 2-({({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)羰基}氨基)苯甲酸甲酯
- (246) N-(2-苄基苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (247) N-(2-溴苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 10 (248) N-(2-氯苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (249) N-(4-氯苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (250) N-(2-氯-4-氟苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 15 (251) N-(3-氟苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (252) N-(2-氟苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 20 (253) N-[2-(甲硫基)苯基]-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (254) N-(4-硝基苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (255) N-(2-苯氧基苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- 25 (256) N-(3-甲基苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺
- (257) N-(4-甲基苯基)-({[4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基}氨基)甲酰胺

氨基)甲酰胺

- (258) N-(2,6-二甲基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 5 (259) N-[2-(1H-1-吡咯基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (260) N-(8-喹啉基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (261) N-(3-乙酰基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 10 (262) N-(5-喹啉基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (263) N-(2,6-二氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (264) N-(3,4-二氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 15 (265) N-(2,6-二氟苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (266) N-(2-甲氧基苯基)-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- 20 (267) N-[2-(2-羟基乙基)苯基]-([4-(6,7-二甲氧基喹啉-4-基氧基)苯胺基]羰基)氨基)甲酰胺
- (268) N-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-N'-苯乙酰硫脲
- (269) N-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基丙氧基)喹啉-4-基氧基]苯基}-N'-(4-氟苯基)丙二酰胺
- 25 (270) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- (271) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基

- 氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (272) 1-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- (273) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- 5 (275) 1-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (276) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- 10 (277) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (278) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟苯基)-乙酰基]-硫脲
- (279) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 15 (282) 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (283) 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰脲
- 20 (284) 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- (285) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (286) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- 25 (287) 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯基-乙酰基-脲
- (288) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯

- 基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (289) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (291) 1-{4-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-苯基-乙酰基-脲
- 5 (292) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯基-乙酰基-脲
- (293) 1-{4-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- 10 (294) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基-氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- (295) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基-氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- (296) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- 15 (297) 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-(2-间甲苯乙酰基(toluy-acetyl))-硫脲
- (298) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 20 (299) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (300) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- (301) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯乙酰基)-硫脲
- 25 (302) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯乙酰基)-硫脲
- (303) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯

- 基}-3-(2-间甲苯乙酰基)-硫脲
- (304) 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-对甲苯乙酰基)-硫脲
- (305) 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基脲
- 5 (306) 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- (307) 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- 10 (308) 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-脲
- (309) 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲
- (310) 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 15 (311) 1-(2-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-脲
- (312) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲
- 20 (313) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (314) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (315) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 25 (316) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (317) 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙

- 氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (318) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (319) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 5 (320) 1-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (321) 1-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- 10 (322) 1-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (323) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (324) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 15 (325) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (326) 1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- 20 (327) 1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (328) 1-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲
- (329) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- 25 (330) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲
- (331) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

- 基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-硫脲
- (332) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-硫脲
- (333) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯乙酰基)-硫脲
- 5 (334) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-间甲苯乙酰基)-硫脲
- (335) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-对甲苯乙酰基)-硫脲
- 10 (336) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-脲
- (337) 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯乙酰基)-脲。

本发明化合物的特别优选的例子有 1-6、9-13、16-39、42、43、
15 49、52-54、56-102、105、106、266-269、285、286、288、312、313、333 和 334。

本发明化合物的最优选例子为化合物 1、2、3、11 和 268。

本发明化合物可以是其药学上可接受的盐。优选的例子有钠盐、钾盐或钙盐等碱金属或碱土金属盐，氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、
20 氢碘酸盐等氢卤酸盐，硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐；甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等低级烷基磺酸盐；苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等芳基磺酸盐；富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐、乙酸盐、苹果酸盐、乳酸盐、
25 抗坏血酸盐等有机酸盐；以及甘氨酸盐、苯丙氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐等氨基酸盐等。

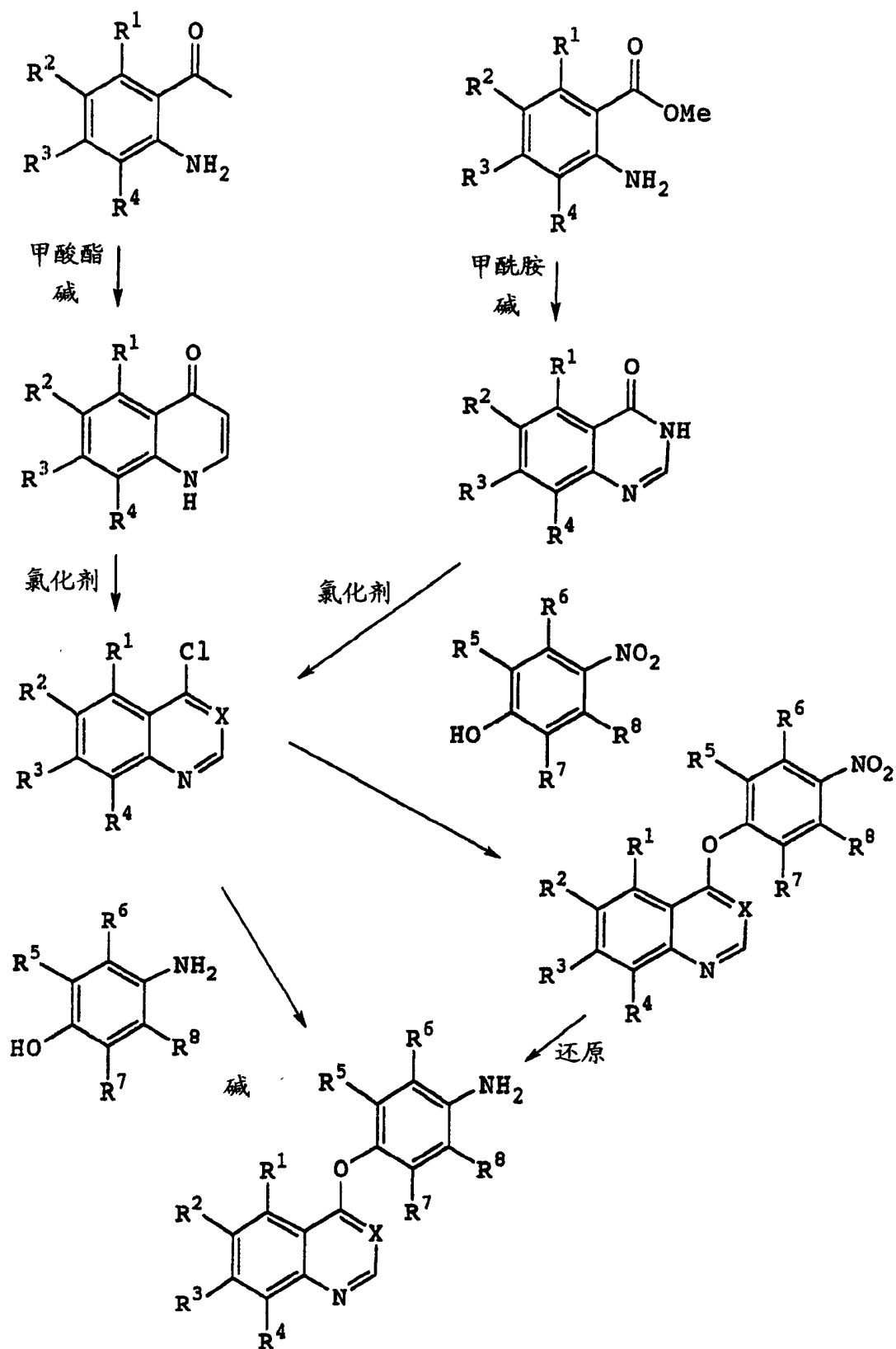
本发明化合物也可以是溶剂合物。这样的溶剂合物有例如水合物、醇合物(如甲醇合物、乙醇合物)和醚合物(如乙醚合物)。

化合物的制备

5 本发明化合物可以按照例如方案 1-9 制备。合成本发明化合物所必需的原料可以从市场上购得，或者可通过常规方法容易地制备。方案中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 X 与前述定义的内容相同。PG 表示保护基团， $R^{3'O}$ 表示可被取代的烷氧基，Hal 表示卤原子， R^{51} 和 R^{52} 可以相同或不同，表示可被取代的 C_{1-6} 烷基，或者 R^{51} 和 R^{52} 可以同与其相连的氮原子一起形成饱和或不饱和的 3-8 元杂环，n 表示 1-6 的整数。

方案 1: 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物和对应的喹唑啉衍生物的制

备



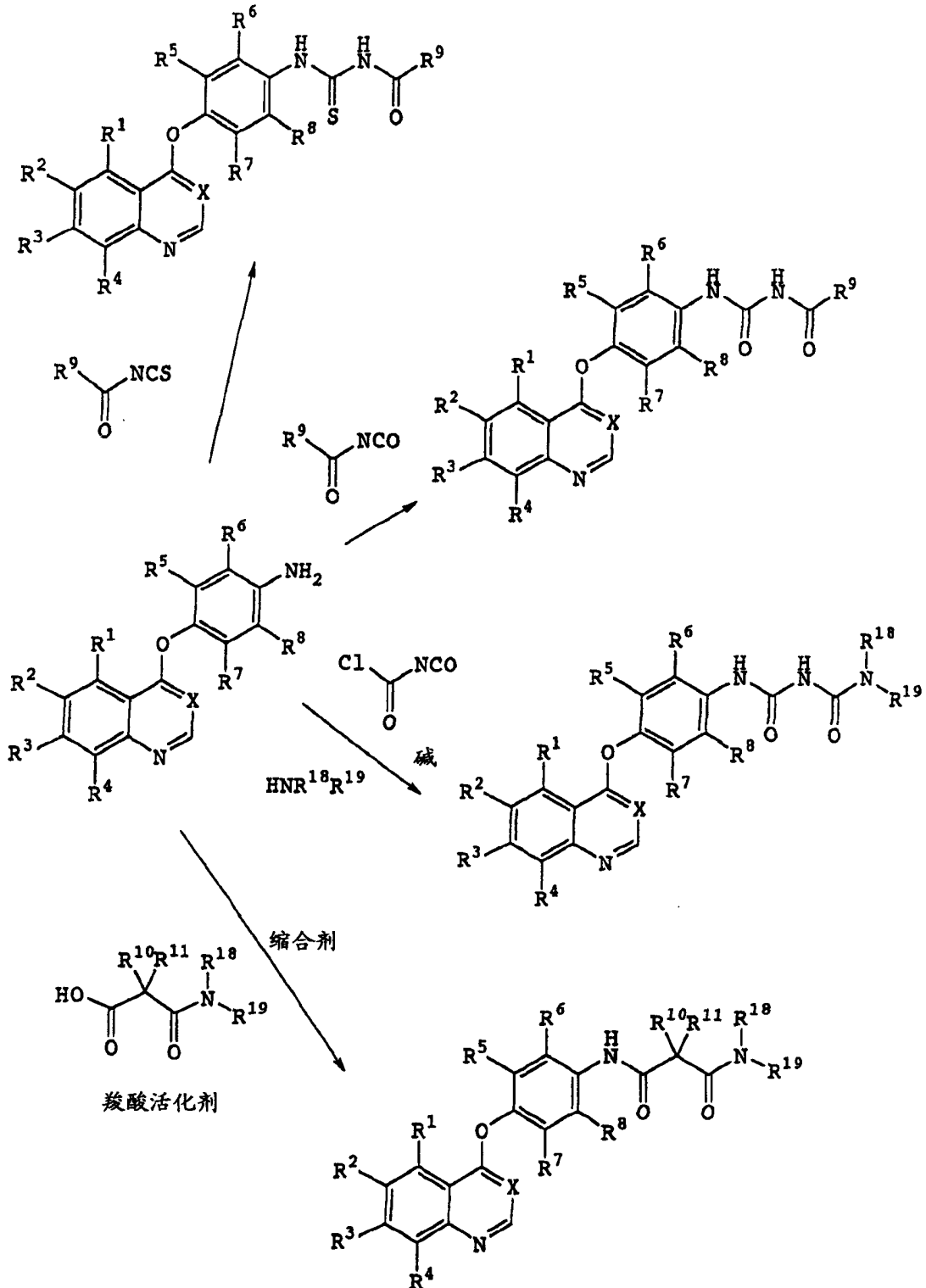
4-氯喹啉衍生物可以按照例如 Org. Synth. Col. Vol. 3,272 (1955), Acta Chim. Hung., 112,241 (1983)或 WO 98/47873 等文献中记载的常用方法合成。方案 1 中给出了 4-氯喹啉衍生物的合成例。使 2-氨基苯乙酮衍生物在适当的溶剂(例如四氢呋喃)中、在甲酸酯(例如甲酸乙酯)和碱(例如甲醇钠)存在下进行反应,可得到喹啉衍生物。使喹啉衍生物在氯化剂(例如磷酰氯)存在下反应,可得到 4-氯喹啉衍生物。

4-氯喹唑啉衍生物例如可以如下制备。使 2-氨基苯甲酸酯衍生物在适当的溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺与甲醇的混合溶剂)中,在甲酰胺和碱(例如甲醇钠)存在下进行反应,可得到喹唑啉衍生物。使喹唑啉衍生物在氯化剂(例如磷酰氯)存在下反应,可得到 4-氯喹唑啉衍生物。

随后,在适当的溶剂(例如氯苯)中,使 4-氯喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物与硝基苯酚衍生物作用,合成 4-(硝基苯氧基)喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物,然后在适当的溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺)中,在催化剂(例如氢氧化钡-碳、披钡碳)存在下,在氢气气氛中进行反应,得到 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物。硝基可用锌、铁等还原。

或者,在适当的溶剂(例如二甲基亚砷)中,在碱(例如氢化钠)存在下,使 4-氯喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物与氨基苯酚衍生物反应,可得到 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物。将氨基苯酚衍生物溶解于氢氧化钠水溶液中,在相转移催化剂(例如氯化四正丁基铵)存在下或者在没有催化剂的情况下,与溶解于适当有机溶剂(例如乙基甲基甲酮)中的 4-氯喹唑啉衍生物进行两相反应,可制得 4-(氨基苯氧基)喹唑啉衍生物。

方案 2: 式(I)化合物的制备



使 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物在适当的溶剂(例如甲苯-乙醇混合溶剂)中, 与羰基硫代异氰酸酯衍生物反应, 得到羰

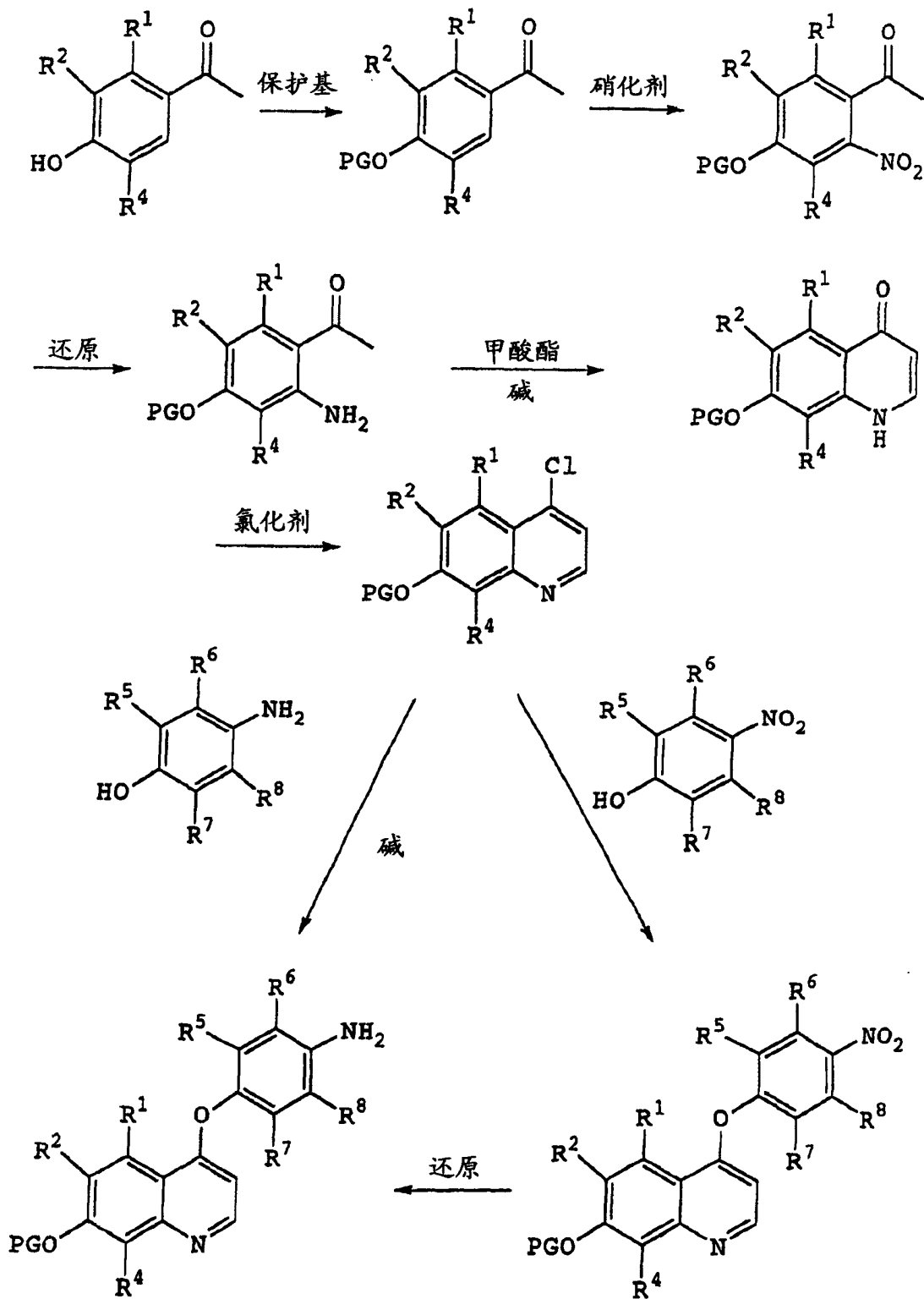
基硫脲衍生物。羰基硫代异氰酸酯衍生物在市场上有售，或者也可按照常规方法容易地制备。例如，在适当的溶剂(例如乙腈)中，使硫氰酸钾与酰基氯化物衍生物反应，可制得羰基硫代异氰酸酯衍生物。

5 在适当的溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺)中，使羰基异氰酸酯衍生物与 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物反应，可得到羰基硫脲衍生物。羰基异氰酸酯衍生物在市场上有售，或者也可按照常规方法容易地制备。例如，如 J. Org. Chem., 30, 4306 (1965)所示，在适当的溶剂(例如 1,2-二氯乙烷)中，使草酰氯与酰胺衍生物反应，可制得羰基异氰酸酯衍生物。

10 在适当的溶剂(例如二氯甲烷)中，在碱(例如二异丙胺)存在下，使 N-(氯代羰基)异氰酸酯与 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物反应，然后使胺衍生物反应，得到氨基羰基硫脲衍生物。

15 在适当的溶剂(例如氯仿)中，在缩合剂(例如 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐)和羧酸活化剂(例如 1-羟基苯并三唑一水合物)存在下，使羧酸衍生物或其金属盐与 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物反应，得到酰胺衍生物。

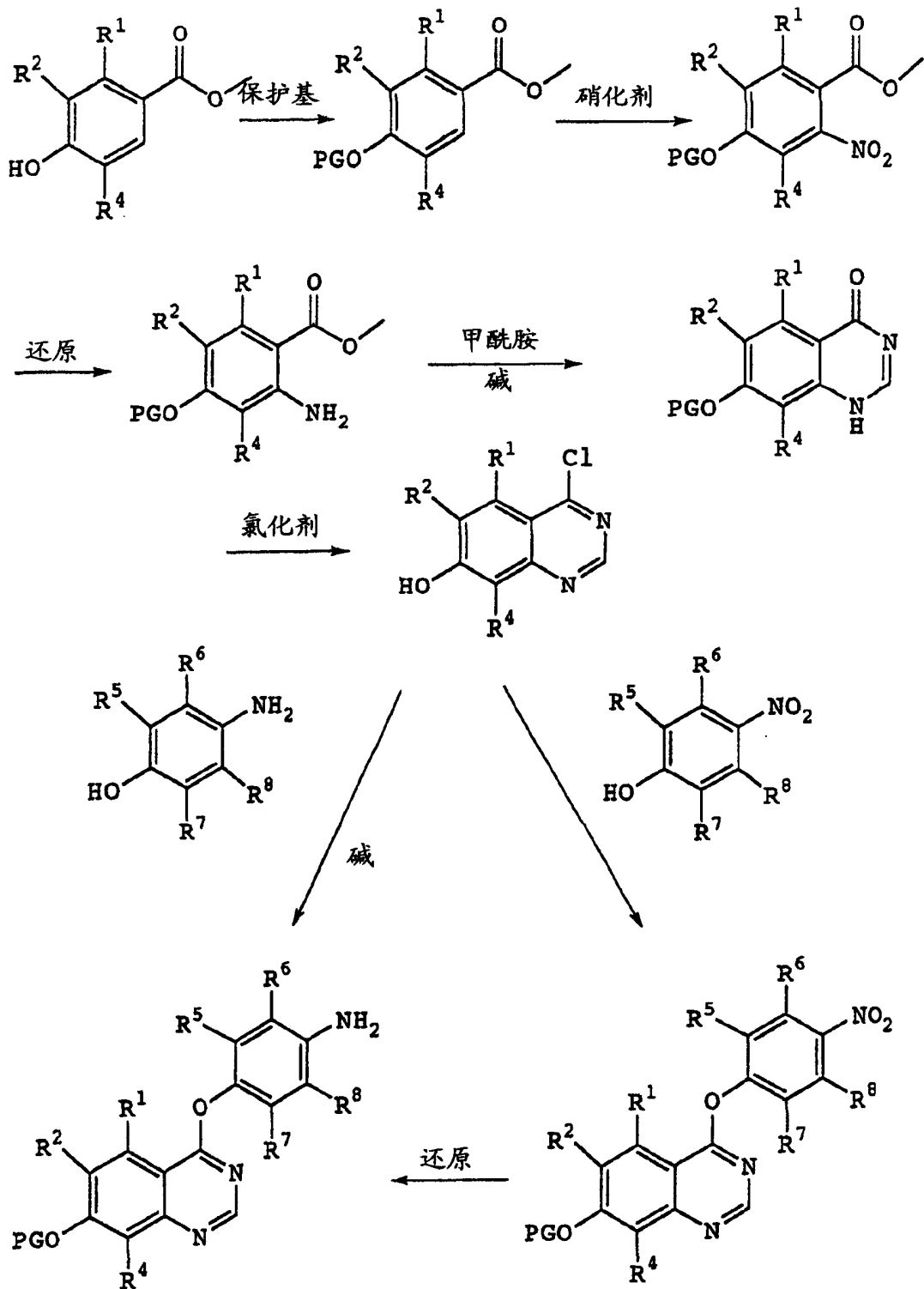
方案 3: 喹啉环的 7 位上被特定基团取代的 4-(氨基苯氧基)喹啉
衍生物的制备



例如可以按照方案 3 制备喹啉环的 7 位上具有特定取代基的衍

生物。将市售的 4'-羟基苯乙酮衍生物用适当的取代基(例如苄基)保护后,通过用硝化剂(例如发烟硝酸-乙酸)对其作用而引进硝基。由此开始与方案 1 同样操作。即,将硝基还原成为氨基后,在碱存在下,与甲酸酯反应形成喹诺酮环。然后使氯化剂与其作用,可制得 4-氯喹啉衍生物。该氯化反应中,用磷酰氯作为氯化剂时,添加碱(例如 N,N-二异丙基乙胺)可以提高收率。随后,使 4-氯喹啉衍生物与硝基苯酚衍生物作用,合成 4-(硝基苯氧基)喹啉衍生物,之后在适当的溶剂中,在催化剂存在下,于氢气气氛中进行反应,可得到 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物。硝基可用锌、铁等还原。4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物也可以在碱存在下,通过使 4-氯喹啉衍生物与氨基苯酚衍生物作用而制得。

方案 4: 喹唑啉环的 7 位上被特定基团取代的 4-(氨基苯氧基)喹唑啉衍生物的制备

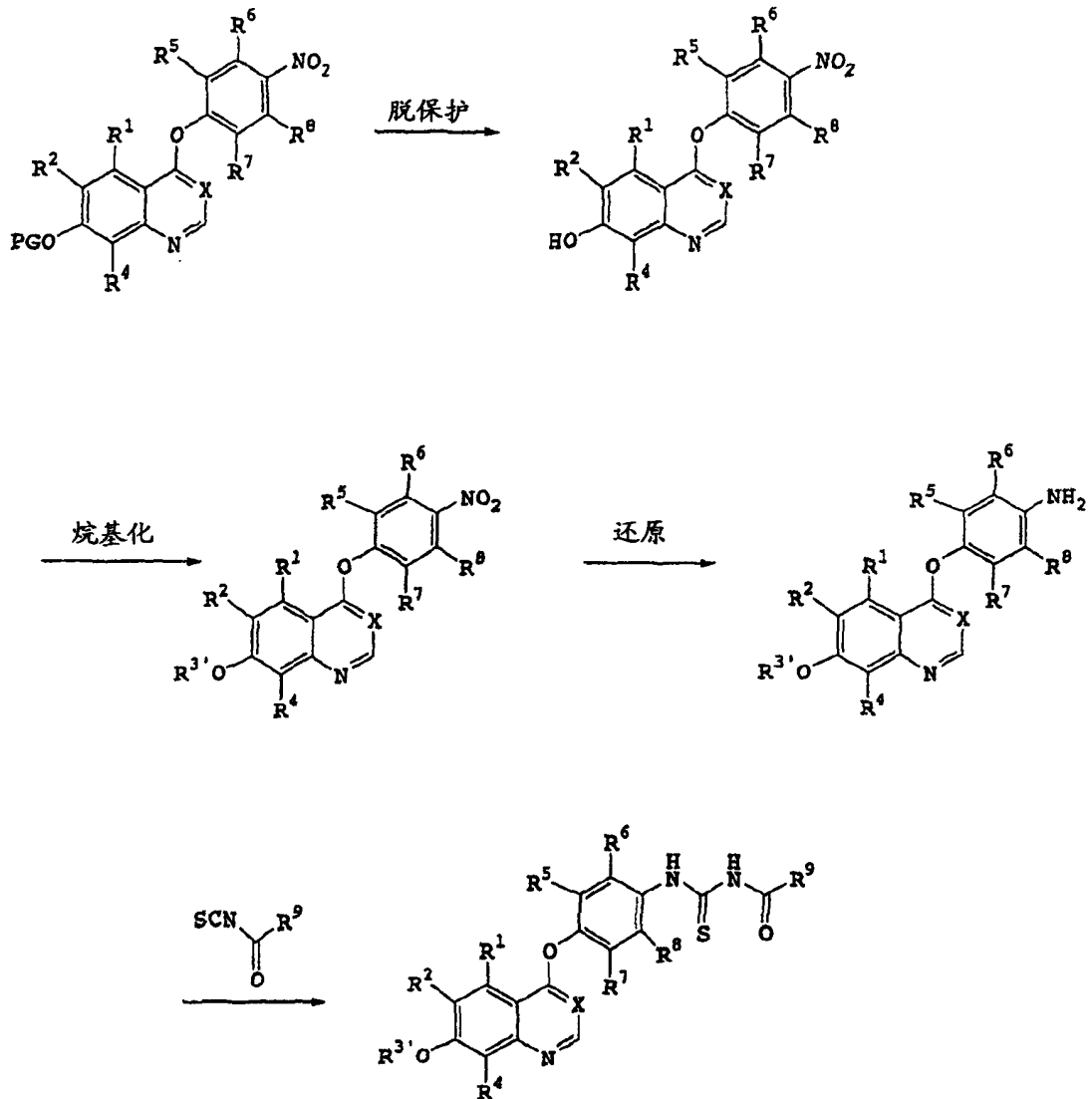


例如可以按照方案 4 制备喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的衍生物。将市售的 4'-羟基苯甲酸酯衍生物的羟基用适当取代基(例如

5

苄基)保护后,通过用硝化剂(例如发烟硝酸-乙酸)与其作用,可以引进硝基。由此开始与方案 1 同样操作。即,将硝基还原成为氨基后,在碱存在下,与甲酰胺作用形成喹唑酮环。然后使氯化剂与其作用,可制得 4-氯喹唑啉衍生物。该氯化反应中,用磷酰氯作为氯化剂时,5 添加碱(例如 N,N-二异丙基乙胺)可以提高收率。随后,使 4-氯喹唑啉衍生物与硝基苯酚衍生物作用,合成 4-(硝基苯氧基)喹唑啉衍生物,之后在适当的溶剂中,在催化剂存在下,于氢气气氛中进行反应,可得到 4-(氨基苯氧基)喹唑啉衍生物。硝基可用锌、铁等还原。4-(氨基苯氧基)喹唑啉衍生物也可以在碱存在下,通过使 4-氯喹唑啉10 衍生物与氨基苯酚衍生物作用而制得。将氨基苯酚衍生物溶解于氢氧化钠水溶液中,与溶解于有机溶剂中的 4-氯喹唑啉衍生物在相转移催化剂存在下或者在没有催化剂的情况下,进行两相反应,也可以制得 4-(氨基苯氧基)喹唑啉衍生物。

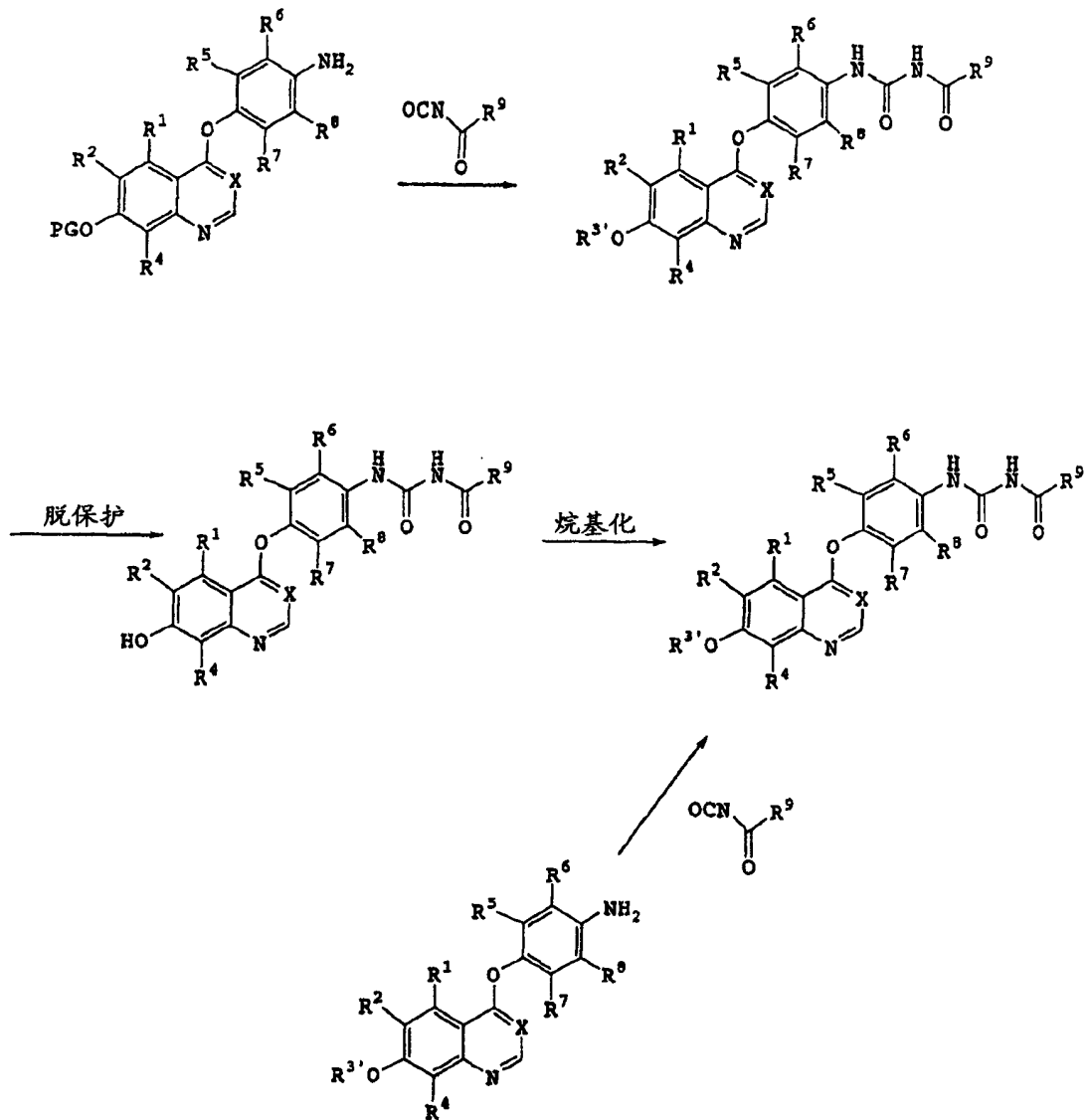
方案 5: 喹啉环或喹唑啉环的 7 位上被特定取代基取代的羧基硫脲衍生物(式(I)中 L=-S-, M=-NR¹²-的化合物)的制备



- 例如可以按照方案 5 制备喹啉环或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的羧基硫脲衍生物。即，将方案 3 或方案 4 中所得 4-(硝基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物的羟基的保护基在适当条件下(例如，当保护基为苄基时，例如使其在 N,N-二甲基甲酰胺中，在氢氧化钡-碳或披钡碳存在下，在氢气气氛下反应)脱去，可制得 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物。随后，在适当条件下(例如在适当的溶剂中，在碱存在下，与烷基卤进行反应)，使 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物进行烷基化反应，之后在适当

的溶剂(例如 N,N-二甲基甲酰胺)中, 在催化剂(例如氢氧化钡-碳、披钡碳)存在下, 于氢气气氛中反应, 可得到 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物。硝基可用锌、铁等还原。由此开始与方案 2 同样操作。即, 在适当的溶剂中, 使羰基硫代异氰酸酯衍生物与 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物反应, 可得到羰基硫脲衍生物。

方案 6: 喹啉环或喹唑啉环的 7 位上被特定基团取代的羰基硫脲衍生物(式(I)中 L=-O-、M=-NR¹²-的化合物)的制备

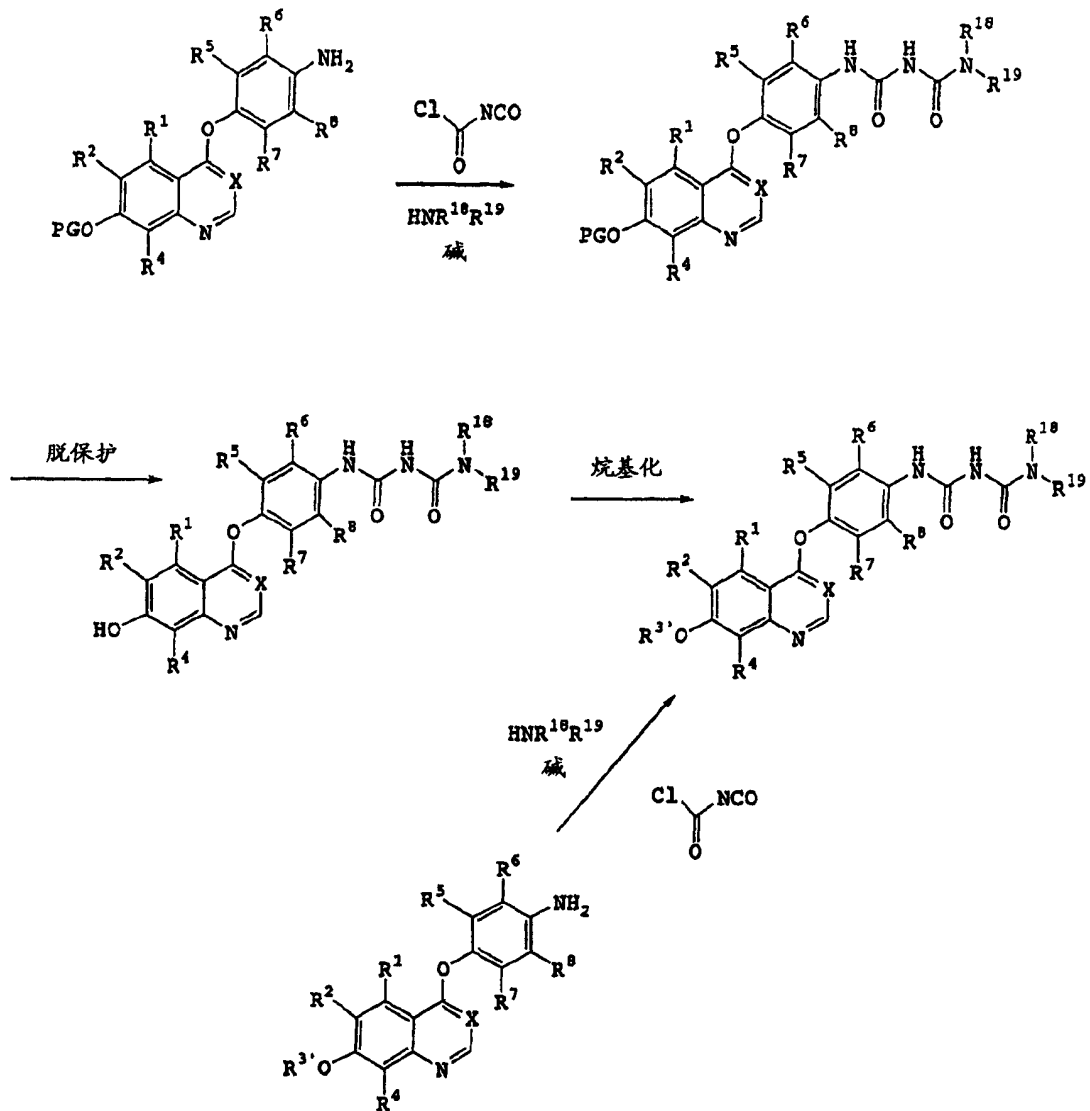


10

例如可以按照方案 6 制备喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取

代基的羰基脲衍生物。即，使方案 5 中所得 7 位被烷基化的 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物与方案 2 一样进行反应。也就是说，使 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物在适当的溶剂中与羰基异氰酸酯衍生物反应，可制得羰基脲衍生物。或者也可以
5 通过其它方法合成喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的羰基脲衍生物。首先，使方案 3 或方案 4 中所得 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物与方案 2 一样进行反应。也就是说，使 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物在适当的溶剂中与羰基异氰酸酯衍生物反应，可制得羰基脲衍生物。在适当条件下(例如，当保护基为苄基时，使其在例如 N,N-二甲基甲酰胺中，在氢氧化钡-碳或披钡碳存在下，在氢气气氛下反应)脱去羰基脲衍生物的羟基的保护基，
10 得到 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物。随后，对 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物在适当条件下(例如在适当的溶剂中，在碱存在下，与烷基卤进行反应)进行烷基化反应，
15 可得到喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的羰基脲衍生物。

方案 7: 喹啉环或喹唑啉环的 7 位上被特定基团取代的氨基羰基脲衍生物(式(I)中 L=-O-、M=-NR¹²-、R⁹为-NR¹⁸R¹⁹的化合物)的制备



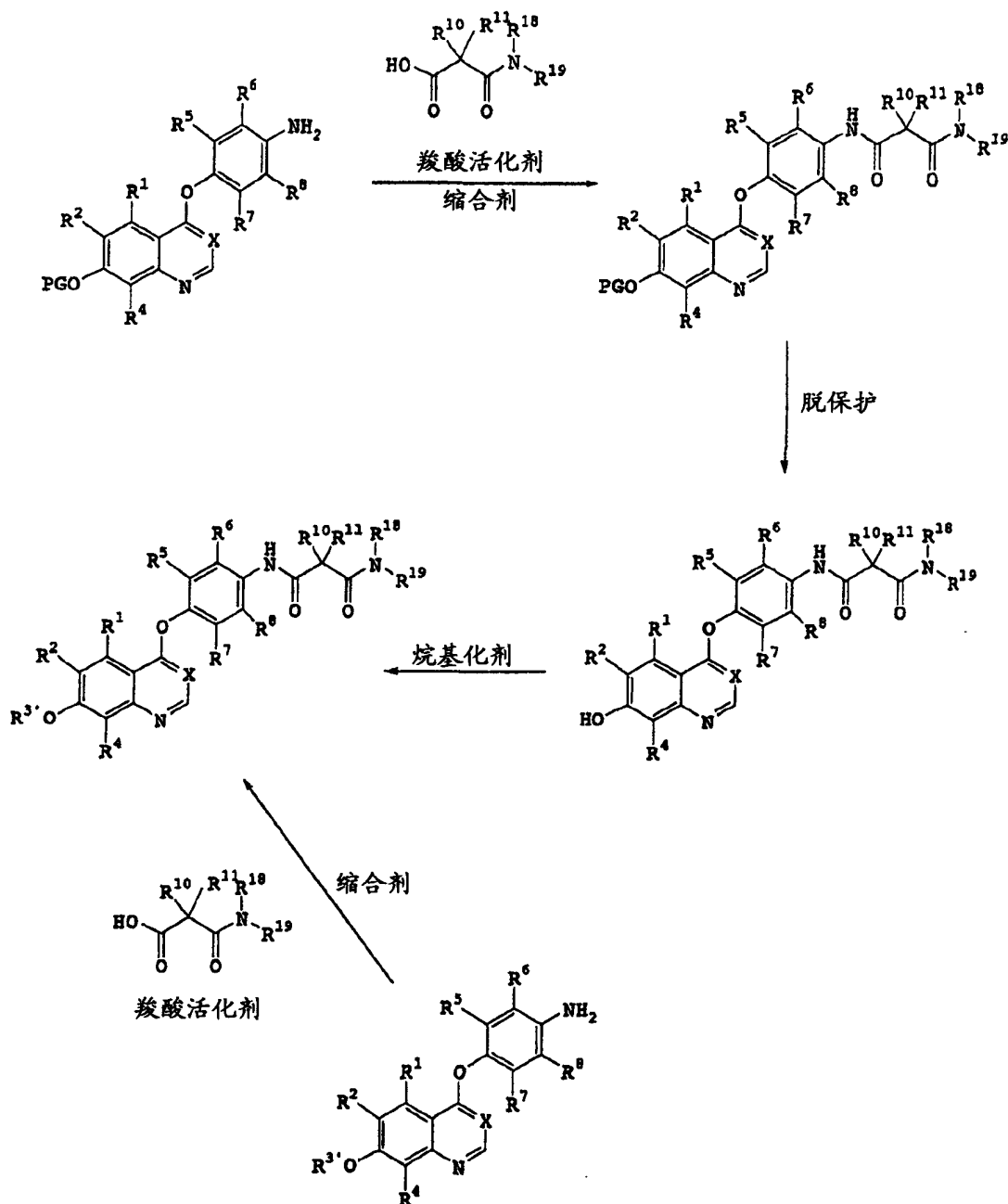
例如可以按照方案 7 制备喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的氨基羰基脲衍生物。即,使方案 5 中所得 7 位被烷基化的 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物与方案 2 一样进行反应。也就是说,使 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物在适当的溶剂中,在碱存在下,与 N-(氯代羰基)异氰酸酯反应,随后与胺衍生物反应,可制得氨基羰基脲衍生物。或者也可以通过其它方法合成喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的氨基羰基脲衍生物。首先,使方案 3 或方案 4 中所得 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉

衍生物与方案 2 一样进行反应。也就是说,使 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物在适当的溶剂中,在碱存在下,与 N-(氯代羰基)异氰酸酯反应,随后与胺衍生物反应,可制得氨基羰基脲衍生物。

5 在适当条件下(例如,当保护基为苄基时,例如使其在 N,N-二甲基甲酰胺中,在氢氧化钡-碳或披钡碳存在下,在氢气气氛下反应)脱去氨基羰基脲衍生物的羟基的保护基,可得到 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物。随后,对 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物在适当条件下(例如在适当的溶剂中,在碱存在下,与烷基卤进行反应)进行烷基化反应,可得到喹啉或喹唑啉环的 7 位

10 上具有特定取代基的氨基羰基脲衍生物。

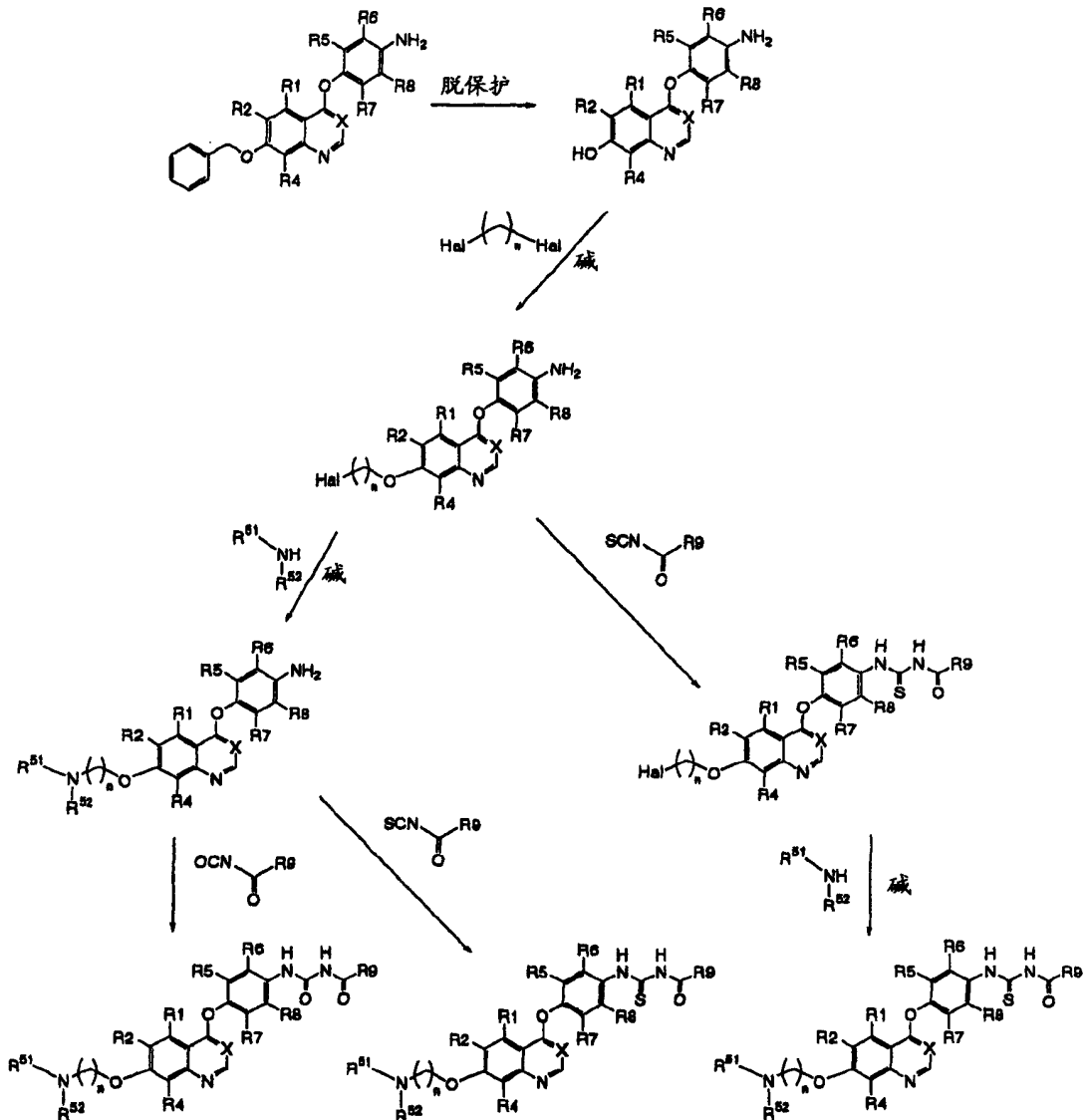
方案 8: 喹啉环或喹唑啉环的 7 位上被特定基团取代的酰胺衍生物(式(I)中 L=-O-、M=-CR¹⁰R¹¹-、R⁹ 为-NR¹⁸R¹⁹ 的化合物)的制备



例如可以按照方案 8 制备喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的酰胺衍生物。即，使方案 5 中所得 7 位被烷基化的 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物与方案 2 一样进行反应。也就是说，使 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物在适当的溶剂中，在缩合剂和羧酸活化剂存在下，与羧酸衍生物或其金属盐反应，

可制得酰胺衍生物。或者也可以通过其它方法合成喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的酰胺衍生物。首先,使方案 3 或方案 4 中所得 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物与方案 2 一样进行反应。也就是说,使 4-(氨基苯氧基)喹啉衍生物或喹唑啉衍生物在适当的溶剂中,在缩合剂和羧酸活化剂存在下,与羧酸衍生物或其金属盐反应,可制得酰胺衍生物。在适当条件下(例如,当保护基为苄基时,使其在例如 N,N-二甲基甲酰胺中,在氢氧化钡-碳或披钡碳存在下,在氢气气氛下反应)脱去酰胺衍生物的羟基的保护基,得到 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物。随后,使 7-羟基喹啉衍生物或相应的 7-羟基喹唑啉衍生物在适当条件下(例如在适当的溶剂中,在碱存在下,与烷基卤进行反应)进行烷基化反应,可得到喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的酰胺衍生物。

方案 9: 喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的羧基脲衍生物和羧基硫脲衍生物的制备



- 例如可以按照方案 9 制备喹啉或喹唑啉环的 7 位上具有特定取代基的羧基脲衍生物和羧基硫脲衍生物。即，对 7 位被苄基保护的 4-氨基苯氧基喹啉衍生物或相应的喹唑啉衍生物在酸性条件下进行脱保护，使其生成酚化合物，之后在适当溶剂中，在碱存在下，与烷基卤反应，得到相应的醚化合物，随后在适当的溶剂中，在碱存在下，与适当的胺作用，使其生成相应的 7-氨基取代-(4-氨基苯氧基)喹啉衍生物后，与羧基异氰酸酯衍生物或羧基异硫氰酸酯衍生物反应，可得到羧基脲衍生物或羧基硫脲衍生物。或者，可通过使羧基异硫

氰酸酯衍生物与经烷基卤作用后得到的醚化合物反应，得到羰基硫脲衍生物，然后可在适当的溶剂中，在碱存在下，与适当的胺作用，得到相应的 7 位上具有特定取代基的羰基硫脲衍生物。

5 化合物的用途/药物组合物

本发明的化合物具有抑制体内肿瘤生长的作用(参照药理试验 3、4 和 5)。

本发明化合物还可体外抑制 HGF 刺激人类上皮癌细胞 A431 引起的 met 自磷酸化和胃癌细胞 MKN45 的 HGF 非依赖性、不断发生的 met 自磷酸化(参照药理试验例 1 和 2)。

经由 HGF 刺激，或者随癌细胞不同而不依赖于 HGF，met 通过其胞内区的酪氨酸激酶发生自磷酸化，促进各种细胞种类的增殖和活性。(J. Biochem., 119, 591, (1996)、Jpn. J. Cancer Res., 88, 564, (1997)、Int. J. Cancer, 78, 750, (1998))。特别是报道了多种癌症中，血液中，HGF 浓度的增加、met 的过量表达、获得了 HGF 非依赖性 met 突变体的表达等，认为 met 的信号与各种癌细胞的增殖和侵入、转移有关(Int. J. Cancer, 55, 72, (1993)、Oncology Reports, 5, 1013 (1998)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88,4892, (1991)、Cancer, 88, 1801, (2000))。另外还报道了 HGF 具有经由 met 促进血管内皮细胞的增殖和游走活性，促进血管发生的作用(Circulation, 97, 381 (1998), Clinical Cancer Res., 5, 3695, (1999))，推测与癌症中的血管发生有关。

因此，本发明化合物可以抑制这些癌细胞的增殖、侵入、转移和血管发生。从而本发明化合物可用于治疗恶性肿瘤。

本发明可提供含有本发明化合物的药物组合物。本发明的药物组合物可用于治疗脑瘤、胃癌、脑瘤、结肠癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、卵巢癌和前列腺癌等恶性肿瘤。

本发明可提供恶性肿瘤的治疗方法，该方法包括将治疗有效量的本发明化合物和药学上可接受的载体一起给予包括人在内的哺乳

动物。

本发明还可提供本发明化合物在制造用于治疗恶性肿瘤的药物中的应用。

5 本发明化合物可通过经口和非肠道(例如静脉内给药、肌肉内给药、皮下给药、直肠给药、经皮给药)的任何给药途径给予人和人以外的动物。从而,可将以本发明化合物作为有效成分的药物组合物根据给药途径制成适当的剂型。具体而言,经口制剂有片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、糖浆剂等,非肠道给药制剂有注射剂、栓剂、贴剂、软膏等。

10 上述各种制剂可用通常采用的赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、着色剂、稀释剂等通过常规方法制造。

15 赋形剂的例子有乳糖、葡萄糖、玉米淀粉、山梨糖醇、结晶纤维素等,崩解剂的例子有淀粉、海藻酸钠、明胶粉末、碳酸钙、柠檬酸钙、糊精等,粘合剂的例子有二甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶、明胶、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等,润滑剂的例子有滑石、硬脂酸镁、聚乙二醇、氢化植物油等。

上述注射剂可根据需要添加缓冲剂、pH 调节剂、稳定剂、等张剂、防腐剂等进行制造。

20 本发明化合物在本发明药物组合物中的含量根据剂型不同而不同,通常为组合物总量的 0.5-50%重量,优选 1-20%重量。

给药量需考虑患者的年龄、体重、性别、疾病的不同、症状的程度等,根据不同的情况而定,优选将 1-100 mg/kg 一天一次或分数次给药。

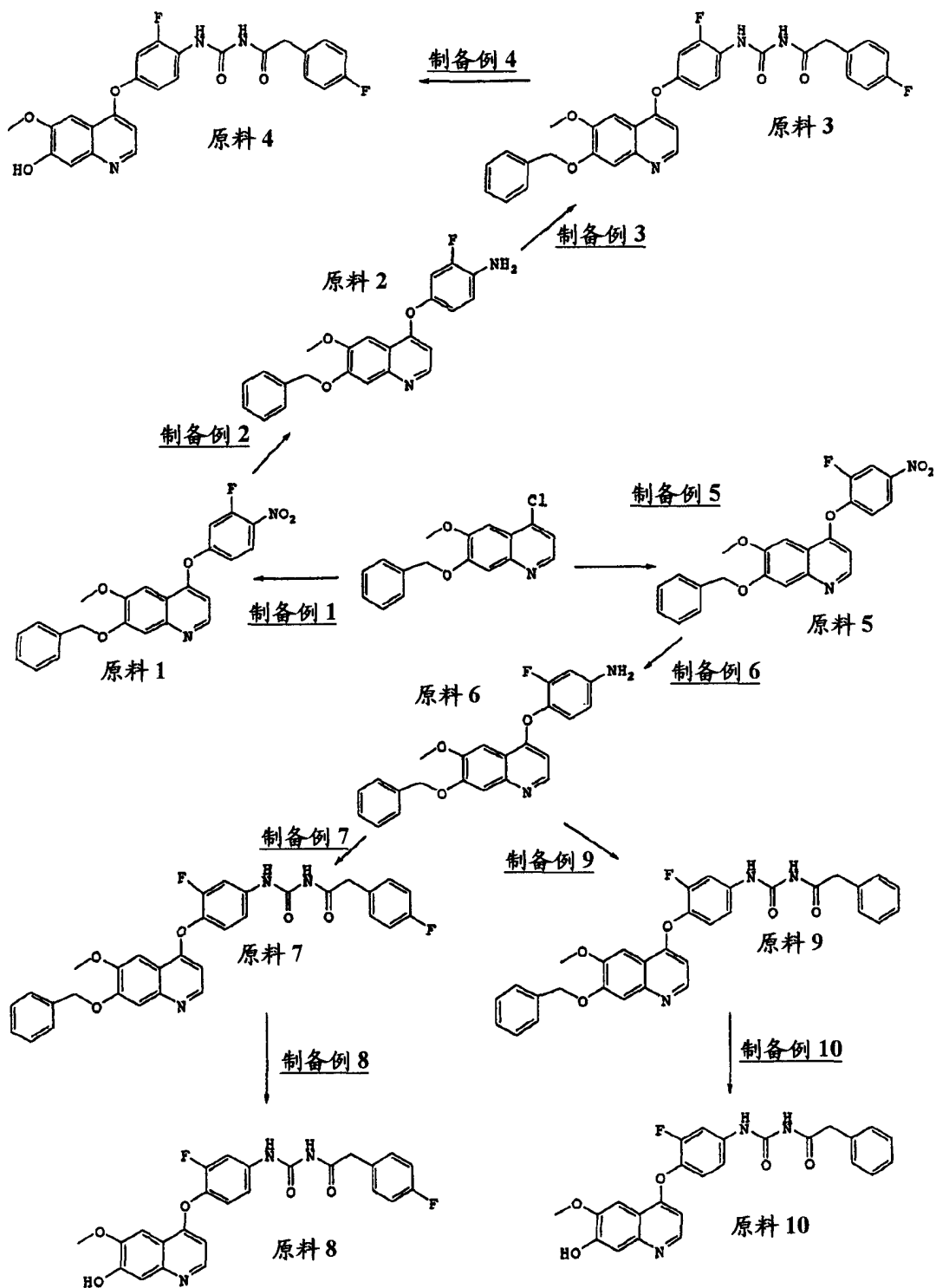
25 本发明化合物可以与其它的药物,例如与抗癌制剂联合给药。可以同时给药,也可以相继给药。抗癌制剂的种类、给药间隔等根据癌的种类、患者的状态而定。

实施例

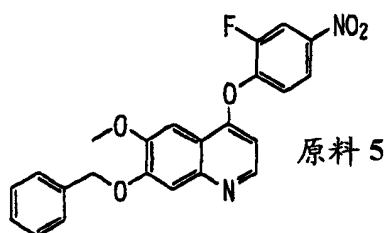
通过下述实施例说明本发明，但本发明并不局限于这些实施例。

合成所需的原料可根据 WO 97/17329、WO 98/47873、WO 00/43366 和特开平 9-328782 的记载制备。这些公报中未记载的原料
5 如下面制备例所示进行制备。

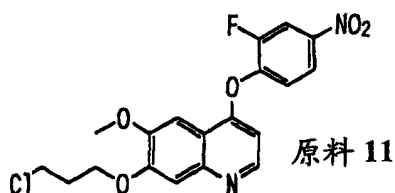
方案 10: 原料 1-10 的制备



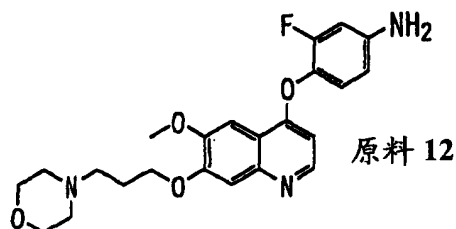
方案 11: 原料 11 和 12 的制备



↓ 制备例 11



↓ 制备例 12



制备例 1(原料 1)

- 5 加入 7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉(29 g)、3-氟-4-硝基苯酚(20 g)、N,N-二异丙基乙胺(33 ml)、氯苯(14 ml), 在 140℃加热搅拌 15 小时。反应结束后, 加入 2N 氢氧化钠水溶液(30 ml), 在室温下搅拌 3 小时。向反应液中加入水, 用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥氯仿层。减压馏去溶剂, 得到 40 g 目标化合物, 收率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.58 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.48–8.44 (m, 1H), 8.21–8.19 (m, 1H), 7.64–7.35 (m, 8H), 6.79 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

质谱分析值(m/z): 421[M+H]⁺

制备例 2(原料 2)

- 5 将 7-(苜氧基)-4-(3-氟-4-硝基苜氧基)-6-甲氧基喹啉(35 g)、锌(74 g)、氯化铵(14 g)加入乙醇/水(20/1, 525 ml)中, 在 120℃加热搅拌 18 小时。反应结束后, 经硅藻土过滤, 浓缩滤液, 用水洗涤, 得到 32 g 目标化合物, 收率 94%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 8.58 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.48–8.44 (m, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.64–7.38 (m, 9H), 6.75 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

- 10 质谱分析值(m/z): 391[M+H]⁺

制备例 3(原料 3)

- 15 将 4-氟苜基乙酰胺(78 mg, 制备方法参照实施例 3)溶解于 1,2-二氯乙烷(20 ml)中, 然后加入草酰氯(56 μl), 在 110℃加热回流 15.5 小时。反应结束后, 减压浓缩, 向所得粗产物中加入二甲基甲酰胺(10 ml)、4-{{7-(苜氧基)-6-甲氧基-4-喹啉}氧基}-2-氟苜胺(50 mg), 在室温下搅拌 5 小时。反应结束后, 减压浓缩, 将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的硅胶柱层析纯化, 得到 49 mg 目标化合物, 收率 67%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) : 11.16 (br, 1H), 10.75 (br, 1H), 8.49 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.24–8.19 (m, 1H), 7.53–7.35 (m, 10H), 7.19–7.11 (m, 3H), 6.56 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 2H)

质谱分析值(m/z): 570[M+H]⁺

制备例 4(原料 4)

5 将 N-(4-{[7-(苄氧基)-6-甲氧基-4-喹啉]氧基}-2-氟苯基)-N'-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲(1.6 g)、氢氧化钡-碳(1.3 g)加入到二甲基甲酰胺(14 ml)中, 在氢气气氛、室温下搅拌 10 小时。反应结束后, 经硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到 1.3 g 目标化合物, 收率 98%。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.39 (m, 2H), 8.21-8.18 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 8H), 7.01 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.18 (m, 2H), 3.92 (s, 3H)

质谱分析值(m/z): 480[M+H]⁺

10

制备例 5(原料 5)

15 加入 7-(苄氧基)-4-氯-6-甲氧基喹啉(81 g)、2-氟-4-硝基苯酚(51 g)、N,N-二异丙基乙胺(94 ml)、氯苯(40 ml), 在 140℃加热搅拌 18 小时。反应结束后, 加入 2N 氢氧化钠水溶液(40 ml), 在室温下搅拌 3 小时。向反应液中加入水, 用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥氯仿层。减压馏去溶剂, 得到 100 g 目标化合物, 收率 92%。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 8.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.53-7.34 (m, 7H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.43 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

质谱分析值(m/z): 421[M+H]⁺

20

制备例 6(原料 6)

将 7-(苄氧基)-4-(2-氟-4-硝基苯氧基)-6-甲氧基喹啉(36 g)、锌(74 g)、氯化铵(14 g)加入乙醇/水(20/1, 525 ml)中, 在 120℃加热搅拌 19 小时。反应结束后, 经硅藻土过滤, 浓缩滤液, 用水洗涤, 得到 35 g

目标化合物, 收率 96%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 8.57 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1 H), 8.44–8.37 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.65–7.38 (m, 9H), 6.78 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 5.33 (s, 2 H), 3.96 (s, 3H)

质谱分析值(m/z): 391[M+H]⁺

5 制备例 7(原料 7)

将 4-氟苯基乙酰胺(86 mg, 制备方法参照实施例 3)在 80℃溶解于 1,2-二氯乙烷(200 ml)中, 然后加入草酰氯(150 μl), 在 80℃搅拌 10 小时。反应结束后, 减压浓缩, 向所得粗产物中加入二甲基甲酰胺(2 ml)、4-[[7-(苜氧基)-6-甲氧基-4-喹啉]氧基]-2-氟苯胺(170 mg), 在室

10 温下搅拌 3 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 248 mg 目标化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 8.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.50–6.85 (m, 16H), 6.44 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1 H), 5.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)

质谱分析值(m/z): 570[M+H]⁺

制备例 8(原料 8)

15 将 N-(4-[[7-(苜氧基)-6-甲氧基-4-喹啉]氧基]-3-氟苯基)-N'-[2-(4-氟苯基)乙酰基]脲(1.5 g)、氢氧化钡-碳(1.1 g)加入到二甲基甲酰胺(20 ml)中, 在氢气气氛、室温下搅拌 10 小时。反应结束后, 经硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到 1.1 g 目标化合物, 收率 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 8.51 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1 H), 7.89–7.70 (m, 1H), 7.51–7.07 (m, 11H), 6.31 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)

20 质谱分析值(m/z): 480[M+H]⁺

制备例 9(原料 9)

将 2-苯基乙酰胺(76 mg)在 80℃溶解于 1,2-二氯乙烷(200 ml)中, 加入草酰氯(150 μ l), 在 80℃搅拌 10 小时。反应结束后, 减压浓缩, 向所得粗产物中加入二甲基甲酰胺(2 ml)、4-[[7-(苜氧基)-6-甲氧基-4-喹啉]氧基]-2-氟苯胺(170 mg), 在室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 减压浓缩, 得到 228 mg 目标化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 8.43 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1 H), 7.55-7.19 (m, 17H), 6.42 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1 H), 5.31 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 2H)
质谱分析值(m/z): 552[M+H]⁺

10 制备例 10(原料 10)

将 N-(4-[[7-(苜氧基)-6-甲氧基-4-喹啉]氧基]-3-氟苯基)-N'-(2-苯基乙酰基)脲(1.2 g)、氢氧化钡-碳(1.0 g)加入到二甲基甲酰胺(20 ml)中, 在氢气气氛、室温下搅拌 10 小时。反应结束后, 经硅藻土过滤, 浓缩滤液, 得到 0.85 g 目标化合物, 收率 85%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 8.43 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1 H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.49-7.08 (m, 12H), 6.36 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 2H)
15 质谱分析值(m/z): 462[M+H]⁺

制备例 11(原料 11)

将 3-氟-4-[[7-(苜氧基)-6-甲氧基-4-喹啉]氧基]硝基苯(2.5 g)与三氟乙酸(15 ml)和甲磺酸(0.7 ml)一起加热回流 1 小时, 馏去溶剂后用 10% 氢氧化钠水溶液将其调节成中性, 吸滤析出的结晶, 得到粗结晶(1.95 g)。将其不经纯化, 直接溶解于二甲基甲酰胺(50 ml)中, 加入碳酸钾(4.3 g)和 1-溴-3-氯丙烷(4.9 g), 在室温下搅拌 16 小时。用乙酸乙酯萃取后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压馏去溶剂,

将所得粗产物用乙酸乙酯/己烷(1/1)的混合溶液洗涤,得到 1.76 g 目标化合物,收率 73%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.35–2.41 (m, 2H), 3.80 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 6.53 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.27–7.34 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.10–8.18 (m, 2H), 8.56 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

5 制备例 12(原料 12)

将 3-氟-4-[[7-(3-氯丙基)-6-甲氧基-4-喹啉]氧基]硝基苯(500 mg)溶解于二甲基甲酰胺(20 ml)中,加入碳酸钾(890 mg)、碘化钠(290 mg)和吗啉(645 mg),在 70°C 搅拌 18 小时。用乙酸乙酯萃取后,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压馏去溶剂。将所得粗产物不经纯化,直接溶解于甲醇(30 ml)中,加入氯化铵(207 mg)和锌(1.26 g),加热回流 5 小时。滤出锌,向滤液中加入氯仿,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤后,减压馏去溶剂。将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的硅胶柱层析纯化,得到 440 mg 目标化合物,收率 80%。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.02–2.11 (m, 2H), 2.35–2.47 (m, 4H), 2.50 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 3.61–3.69 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.20 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.33 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.41–6.51 (m, 2H), 6.96 (t, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

15

实施例 1

将苯乙酰氯[起始原料 B](1.89 g)、硫氰酸钾(2.09 g)溶解于乙腈(15 ml)中,然后在 80°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水,用氯仿萃取,减压馏去氯仿。将所得粗产物溶解于甲苯/乙醇(1/1)中,加入 4-[(6,7-

二甲氧基-4-喹啉氧基]-3-氟苯胺[起始原料 A](3.03 g), 在室温下搅拌过夜。减压馏去反应溶剂, 通过用氯仿/丙酮展开的硅胶层析纯化, 得到 0.69 g 标题化合物, 收率 14.5%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.76 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.46 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.38-7.48 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.48 (br, 1H), 8.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 12.47 (br, 1H)

5 质谱分析值(m/z): 492[M+H]⁺

实施例 2

向 4-氟苯基乙酸[起始原料 B](123 mg) 中加入亚硫酸氯(348 μl), 在 50°C 加热搅拌 1 小时。反应结束后, 减压浓缩, 将所得粗产物溶解于乙腈(20 ml) 中。向其中加入硫氰酸钾(155 mg), 在 50°C 加热搅拌 40 分钟。之后加入 4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]-3-氟苯胺[起始原料 A](50 mg), 再加热搅拌 60 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 向所得粗产物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥乙酸乙酯层。减压浓缩, 将所得粗产物通过用氯仿/丙酮展开的硅胶层析纯化, 得到 61 mg 标题化合物, 收率 75%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.87 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.70 (br, 1H), 12.45 (br, 1H)

质谱分析值(m/z): 510[M+H]⁺

实施例 3

20 将 4-氟苯基乙酸[起始原料 B](15 g) 溶解于亚硫酸氯(15 ml) 中,

在 60℃加热 1 小时，减压馏去过量的亚硫酸氯，形成 4-氟苯基乙酰氯。将该酰基氯溶解于丙酮(200 ml)中，加入乙酸铵(112 g)，在室温下搅拌 17 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(150 ml)，在室温下搅拌 1 小时后用氯仿萃取，馏去萃取液的溶剂。将所得粗结晶用己烷/乙酸乙酯(2/1)的混合溶液洗涤，得到 10.5 g 4-氟苯基乙酰胺，收率 70%。
5
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.53 (s, 2H), 5.25–5.70 (m, 2H), 7.00–7.05 (m, 2H), 7.20–7.26 (m, 2H)

将 4-氟苯基乙酰胺(2.05 g)溶解于 1,2-二氯乙烷(250 ml)中，然后加入草酰氯(1.63 ml)，加热回流 15.5 小时。减压馏去溶剂后，将所得粗产物溶解于二甲基甲酰胺(50 ml)中，在室温下加入预先溶解于二甲基甲酰胺(30 ml)中的 4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]-2-氟苯胺[起始原料 A](2.10 g)溶液中，在相同温度下搅拌 5 小时。减压馏去溶剂，将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的硅胶柱层析纯化。减压馏去溶剂，将所得粗化合物用甲醇洗涤，得到 2.27 g 标题化合物，收率 69%。
10
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.74 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.17–8.24 (m, 2H), 8.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 10.73 (br, 1H)
15
质谱分析值(m/z): 494[M+H]⁺

实施例 4

将 2-苯乙酰胺[起始原料 B](91 mg)溶解于 1,2-二氯乙烷(250 ml)中，然后加入草酰氯(73 μl)，在 110℃加热回流 15.5 小时。反应结束后，减压浓缩，向所得粗产物中加入二甲基甲酰胺(10 ml)、4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]苯胺[起始原料 A](50 mg)，在室温下搅拌 5 小时。反应结束后，减压浓缩，将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的硅胶层析纯化，得到 44 mg 标题化合物，收率 57%。
20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 10.96 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.43-6.84 (m, 7H), 6.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)

质谱分析值(m/z): 458[M+H]⁺

实施例 5

5 将 4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]苯胺[起始原料 A](5.00 g)溶解于氯仿(100 ml)中, 加入碳酸钾(4.66 g), 在 0℃搅拌。向反应液中加入甲基丙二酰氯[起始原料 B](2.18 ml), 在室温下搅拌 60 分钟。向反应液中加入水, 用氯仿萃取, 用饱和食盐水洗涤氯仿层, 用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后, 将所得粗产物溶解于乙醇/水(10/1, 165 ml)

10 中, 加入氢氧化锂一水合物(1.42 g), 在室温下搅拌 4 小时。减压浓缩反应液后, 加入水, 用盐酸将其调节成弱酸性。在 0℃静置过夜, 过滤得到 6.45 g 结晶(以下简称为“羧酸”)。将羧酸(30 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(30 mg)、1-羟基苯并三唑一水合物(24 mg)、4-氟苯胺[起始原料 C](10 mg)溶解于氯仿(3 ml)中, 在 60

15 ℃搅拌过夜。在含有饱和碳酸氢钠水溶液的硅藻土上展开反应液, 用氯仿萃取, 馏去萃取液的溶剂。将粗产物通过用氯仿/甲醇展开的 HPLC 纯化, 得到 0.7 mg 标题化合物, 收率 1.9%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$, 400MHz) : δ 3.49 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 3H), 7.66-7.70 (m, 2H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

质谱分析值(m/z): 476[M+H]⁺

实施例 6

将 2,4-二氟苯胺[起始原料 C](3.0 g)溶解于氯仿(50 ml)中, 加入碳酸钾(6.24 g), 搅拌。向反应液中加入乙基丙二酰氯[起始原料 B](4 ml), 在室温下搅拌 10 分钟。向反应液中加入水, 用氯仿萃取, 用饱和食盐水洗涤氯仿层, 用无水硫酸钠干燥。减压浓缩后, 得到 5.12 g 粗产物。将 5.12 g 粗产物中的 2.85 g 溶解于乙醇/水(10/1, 33 ml)中, 加入氢氧化锂一水合物(0.99 g), 在室温下搅拌 4 小时。减压浓缩反应液后, 得到 3.76 g 粗产物(以下简称为“羧酸”)。向 3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]苯胺[起始原料 A](32 mg)、羧酸(31 mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(28 mg)、1-羟基苯并三唑一水合物(22 mg)中加入氯仿(3 ml), 在 60℃搅拌过夜。在含有饱和碳酸氢钠水溶液的硅藻土上展开反应液, 用氯仿萃取, 馏去萃取液的溶剂。将粗产物通过用氯仿/甲醇展开的 HPLC 纯化, 得到 0.1 mg 标题化合物, 收率 2.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.59 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.33 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.90–7.33 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.90–7.93 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

质谱分析值(m/z): 528[M+H]⁺

实施例 7

将 4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]苯胺[起始原料 A](100 mg)溶解于氯仿(3 ml)中, 加入氯代乙酰基异氰酸酯[起始原料 B](40 mg), 在室温下搅拌 10 小时。将反应液通过硅胶层析纯化, 得到 16 mg N-(2-氯乙酰基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]苯基}脲, 收率 83%。随后将 N-(2-氯乙酰基)-N'-{4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉)氧基]苯基}脲(50 mg)、碳酸钾(26 mg)加入氯仿中, 边搅拌边加入环戊硫醇[起始原料 C](38 μl)。在室温下搅拌 3 小时, 经硅藻土过滤反应液后, 减压浓缩。

将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的硅胶层析纯化, 得到 35 mg 标题化合物, 收率 60%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) : δ 10.84 (br, 1H), 10.49 (br, 1H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.69–7.67 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26–7.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.41 (s, 2H), 2.08–1.97 (m, 2H), 1.67–1.42 (m, 7H)

5 质谱分析值(m/z): 482[M+H]⁺

实施例 8

10 将 3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺[起始原料 A](100 mg)溶解于氯仿(3 ml)中, 加入氯代乙酰基异氰酸酯[起始原料 B](42 mg), 在室温下搅拌 10 小时。将反应液通过硅胶层析纯化, 得到 115 mg N-(2-氯代乙酰基)-N'-{3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}脲, 收率 85%。随后将 N-(2-氯代乙酰基)-N'-{3-氯-4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}脲(50 mg)、碳酸钾(28 mg)加入氯仿中, 边搅拌边加入二氢吡啶[起始原料 C](36 μl)。在室温下搅拌 3 小时, 将反应液经硅藻土过滤, 减压浓缩。将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的硅胶层析纯化, 得到 33 mg 标题化合物, 收率 56%。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) : δ 10.64 (br, 1H), 8.46 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54–7.51 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22–7.11 (m, 3H), 6.86–6.83 (m, 1H), 6.48 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.08 (s, 6H), 3.87 (s, 2H), 3.55–3.51 (m, 2H), 3.13–3.09 (m, 2H)

质谱分析值(m/z): 533[M+H]⁺

实施例 9:

将 4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺[起始原料 A](415 mg)溶解于 10 ml 1%AcOH/DMF 溶液中, 再加入 10 个单位的醛连镧(アルデヒドリンカーランタン)(D-系列; 28 μmol /单位)。将反应混合液慢慢振荡 19 小时后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(475 mg), 再慢慢振荡 24 小时。从反应溶液中移出镧, 用 N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷交替分别洗涤 3 次后, 减压干燥, 得到附载了 4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺的镧。将该镧(3 单位)加入 1 ml 二氯甲烷中, 在 0°C 下加入溶解了 N-(氯代羰基)异氰酸酯[起始原料 B](55 μl)的二氯甲烷溶液(0.2 ml)。在室温下缓慢振荡过夜后, 再在 0°C 下加入苯胺[起始原料 C](68 μl)、二异丙胺(0.2 ml)、二氯甲烷(0.3 ml)的混合溶液。在室温下振荡 7 小时后, 用 N,N-二甲基甲酰胺和二氯甲烷交替分别洗涤 5 次。减压干燥, 加入 50%TFA/二氯甲烷溶液(1 ml), 在室温下浸透 50 分钟, 从镧中切取生成产物。通过薄层硅胶层析纯化, 得到 6.8 mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.98 (s, 6H), 6.40 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.10 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.38 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

质谱分析值(m/z): 457[M-H]⁺

实施例 10

将 4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺[起始原料 A](500 mg)溶解于 20 ml 二氯甲烷中, 缓慢加入 N-(氯代羰基)异氰酸酯[起始原料 B](145 μl)。在室温下搅拌 2.5 小时后, 在 0°C 下加入 4-氟苯胺[起始原料 C](205 mg)和二异丙胺(0.35 ml), 再使反应液回复至室温, 搅拌 2.5 小时。向反应液中加入水, 然后用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥氯仿层。减压浓缩后, 通过硅胶层析纯化, 得到 380 mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.14 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.33 (br, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.45 (br, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

质谱分析值(m/z): 475[M-H]⁺

实施例 11

- 5 将 N-{3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}-N'-(2-苯乙酰基)脲[起始原料 A](100 mg)、碳酸钾(150 mg)、1,3-二溴丙烷[起始原料 C](66 μl)溶解于二甲基甲酰胺(5 ml)中,在室温下搅拌 5 小时。之后再加入吗啉[起始原料 B](57 μl),在室温下搅拌 3 小时。反应结束后,经硅藻土过滤,然后减压浓缩,将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的薄层硅胶层析纯化,得到 23 mg 标题化合物,收率 18%。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.07 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.53 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.20 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.11-7.45 (m, 8H), 7.49 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.01 (br, 1H), 8.41 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 10.59 (br, 1H)

质谱分析值(m/z): 589[M+H]⁺

实施例 12

- 15 将 N-{3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}-N'-(2-苯乙酰基)脲[起始原料 A](100 mg)、碳酸钾(150 mg)、1,4-二溴丁烷[起始原料 C](78 μl)溶解于二甲基甲酰胺(5 ml)中,在室温下搅拌 5 小时。之后再加入 1-甲基哌嗪[起始原料 B](72 μl),在室温下搅拌 3 小时。反应结束后,经硅藻土过滤,然后减压浓缩,将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的薄层硅胶层析纯化,得到 24 mg 标题化合物,收率

20

18%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 11.07 (br, 1H), 10.70 (br, 1H), 8.76 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 4H), 6.86 (br, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.63 (m, 1H), 3.28-3.16 (m, 3H), 2.99-2.49 (m, 3H), 2.31-1.89 (m, 8H)

质谱分析值(m/z): 616[M+H]⁺

5 实施例 13

将 N-{3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}-N'-(2-苯乙酰基)脲[起始原料 A](100 mg)、碳酸钾(150 mg)、1,2-二溴乙烷[起始原料 C](54 μl)溶解于二甲基甲酰胺(5 ml)中, 在室温下搅拌 5 小时。之后再加入哌啶[起始原料 B](64 μl), 在室温下搅拌 3 小时。反应结束后, 经硅藻土过滤, 然后减压浓缩, 将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的薄层硅胶层析纯化, 得到 22 mg 标题化合物, 收率 18%。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 11.08 (br, 1H), 10.71 (br, 1H), 8.77 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53-7.36 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 5H), 6.87 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.08 (s, 9H)

质谱分析值(m/z): 573[M+H]⁺

15 实施例 14

将 N-{3-氟-4-[(7-羟基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基}-N'-(2-苯乙

酰基)脲(100 mg)、碳酸钾(145 mg)、1-溴-3-氯丙烷(53 μ l)溶解于二甲基甲酰胺(5 ml)中,在室温下搅拌5小时。反应液经硅藻土过滤,减压浓缩,将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的薄层硅胶层析纯化,得到90 mg 标题化合物,收率78%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 11.21 (br, 1H), 10.34 (br, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 7H), 6.41 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.43 (s, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H)

质谱分析值(m/z): 538[M+H] $^+$

实施例 15

将甲基丙二酸二甲酯[起始原料 B](1.33 ml)溶解于乙醇/水(10/1, 6 ml)中,加入氢氧化锂一水合物(0.42 g),在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应液后,得到1.41 g粗产物。将该粗产物(0.71 g)、4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺[起始原料 A](1.00 g)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.97 g)、1-羟基苯并三唑一水合物(0.78 g)溶解于氯仿(30 ml)中,加热回流过夜。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿萃取,用饱和食盐水洗涤氯仿层。用无水硫酸钠干燥氯仿层,减压浓缩后得到粗产物。将该粗产物溶解于乙醇/水(10/1, 50 ml)中,加入氢氧化锂一水合物(0.28 g),在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应液,加入水,用盐酸将其调节成弱酸性,用氯仿萃取。用无水硫酸钠干燥氯仿层,减压浓缩,得到0.68 g粗产物(以下简称为“羧酸”)。将羧酸(96 mg)、2,4-二氟苯胺[起始原料 C](0.037 ml)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(70 mg)、1-羟基苯并三唑一水合物(56 mg)溶解于氯仿(4 ml)中,加热回流过夜。在含有饱和碳酸氢钠水溶液的硅藻土上展开反应液,用氯仿萃取,馏去萃取液的溶剂。将粗产物通过用氯仿/甲醇展开的薄层硅胶层析纯化,得到105 mg 标

题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 1.74 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 3.47 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.87-6.95 (m, 2H), 7.18 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 8.15-8.23 (m, 1H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.63 (br, 1H)

质谱分析值(m/z): 508[M+H]⁺

5 实施例 268

将苯乙酰氯(86 μl)、硫氰酸钾(80 mg)溶解于乙腈(50 ml)后, 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 50 分钟, 减压馏去乙腈。向粗产物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯, 在室温下搅拌 20 分钟。用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥后, 减压馏去溶剂。将所得粗产物溶解于
10 甲苯/乙醇(1/1)中, 加入 3-氟-4-[[7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯胺(70 mg), 在室温下搅拌 3 小时。减压馏去反应溶剂, 通过用氯仿/甲醇展开的薄层硅胶层析纯化, 得到 43.6 mg 标题化合物, 收率 44.0%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.13 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.58 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.48 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.46 (br, 1H),
15 8.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 12.47 (br, 1H)

质谱分析值(m/z): 605[M+H]⁺

实施例 269

将 3-氟-4-[[7-(3-吗啉代丙氧基)-6-甲氧基-4-喹啉基]氧基]苯胺(60

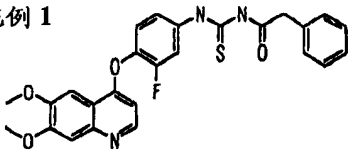
mg)溶解于氯仿(15 ml)中, 加入 3-(4-氟苯胺基)-3-氧代丙酸(50 mg)、
1-羟基苯并三唑一水合物(43 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二
5 亚胺盐酸盐(54 mg), 加热回流 3 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤
后, 减压馏去溶剂, 将所得粗产物通过用氯仿/甲醇展开的硅胶柱层
析纯化, 得到 41 mg 标题化合物, 收率 48%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 2.04–2.10 (m, 2H),
2.35–2.46 (m, 4H), 2.51 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.
50 (s, 2H), 3.63–3.68 (m, 4H), 3.96 (s, 3H),
4.18 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.32 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1
H), 6.97–7.02 (m, 2H), 7.13–7.24 (m, 2H), 7.
36 (s, 1H), 7.43–7.50 (m, 2H), 7.49 (s, 1H),
7.70–7.74 (m, 1H), 8.40 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 8.
55 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)

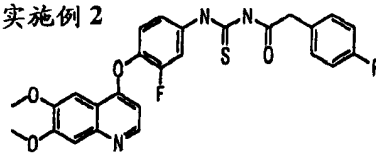
质谱分析值(ESI-MS, m/z): 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 1-15、268 和 269 的化合物结构如下所示。

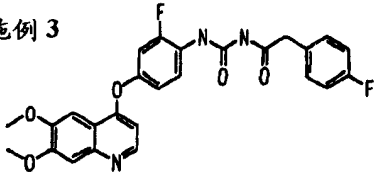
实施例 1



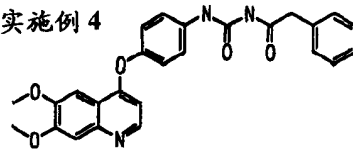
实施例 2



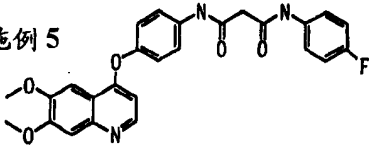
实施例 3



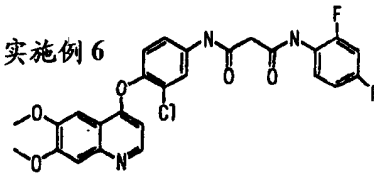
实施例 4



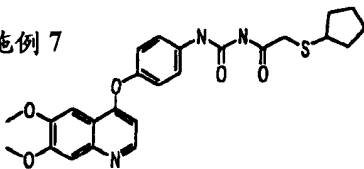
实施例 5



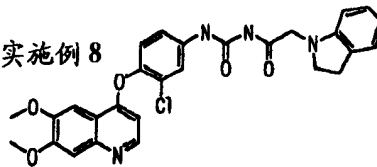
实施例 6



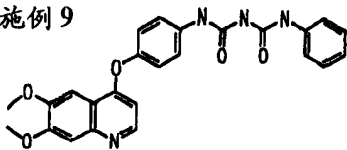
实施例 7



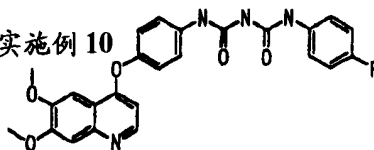
实施例 8



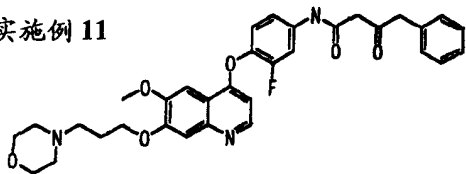
实施例 9



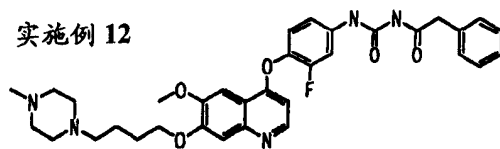
实施例 10



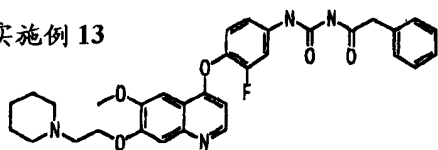
实施例 11



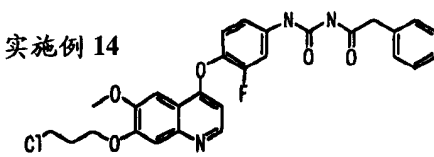
实施例 12



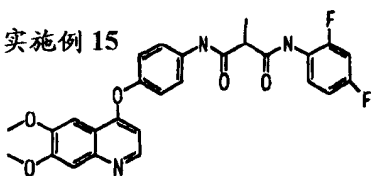
实施例 13



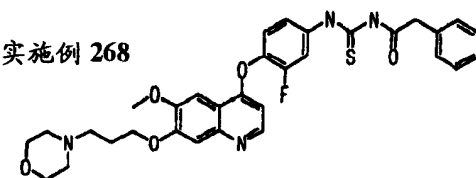
实施例 14



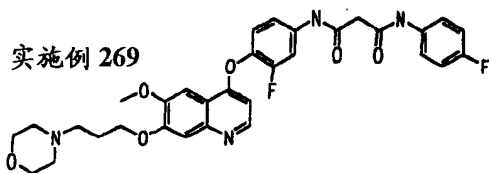
实施例 15



实施例 268



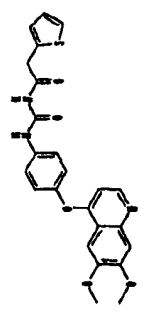
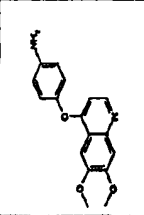
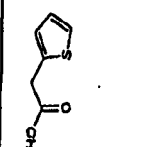
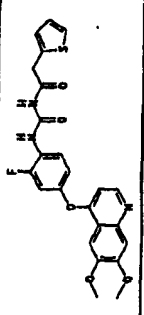
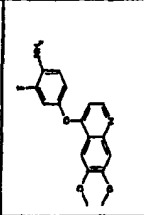
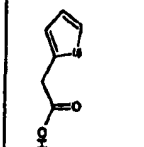
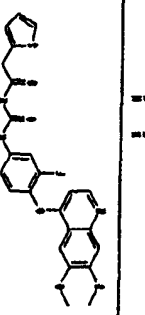
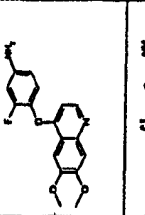
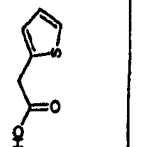
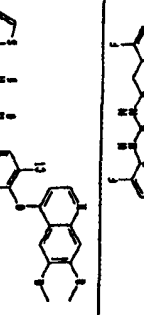
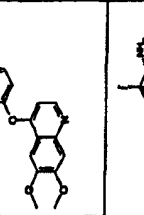
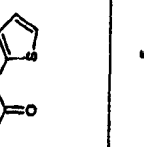
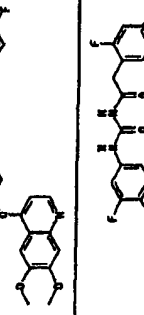
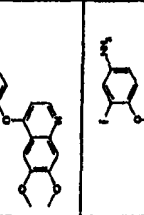
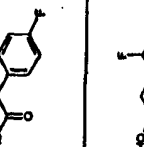
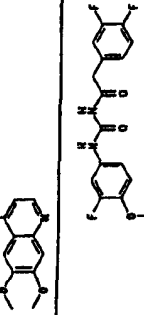
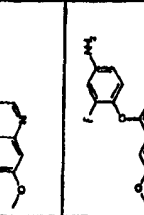
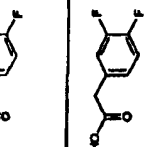


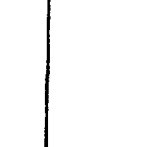
实施例 269



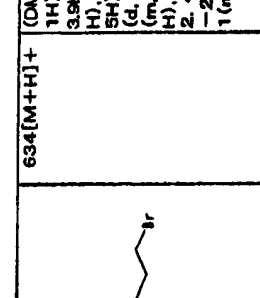
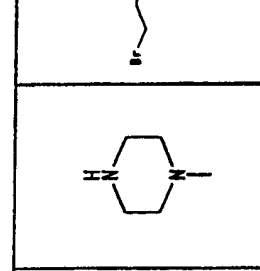
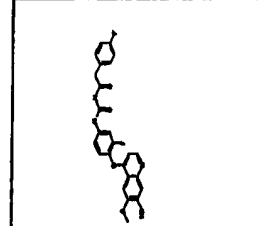
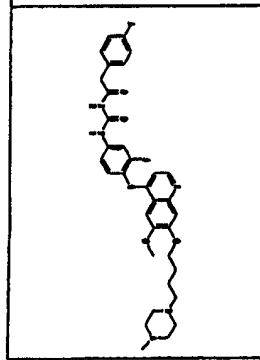
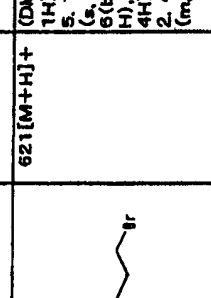
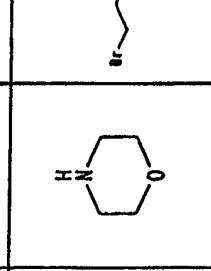
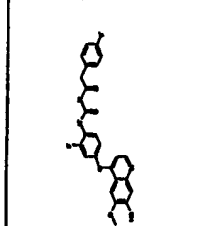
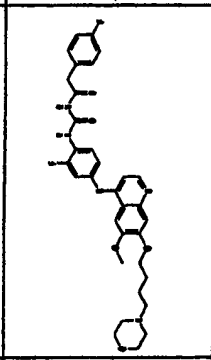
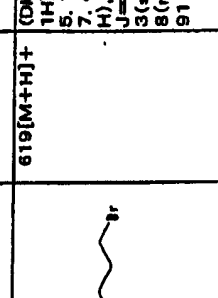
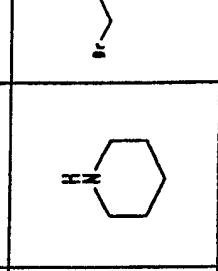
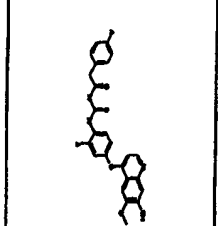
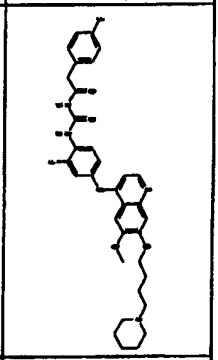
按照实施例 1-15、268 和 269 的方法合成了实施例 16-267 的化合物。下面记载了确定所得化合物的化学结构式、起始原料、合成方法和物质的数据。

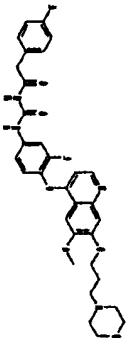
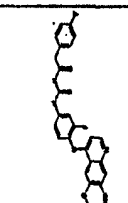
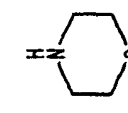
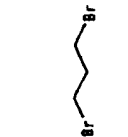
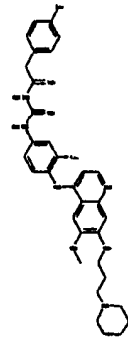
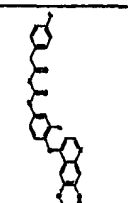
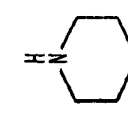
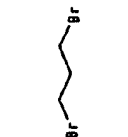
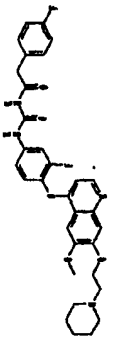
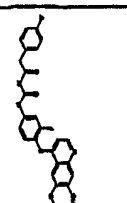
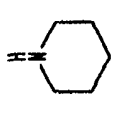
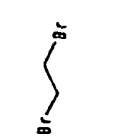
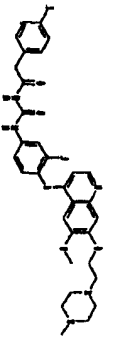
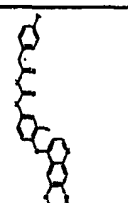
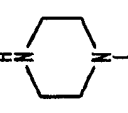
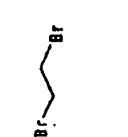
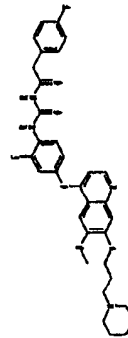
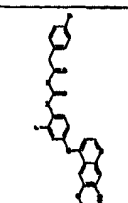
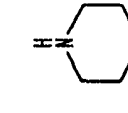

实施例编号	化合物结构	起始原料 A	起始原料 B	起始原料 C	质谱分析 (m/z)	¹ H-NMR	合成方法
16						(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.75 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.28-7.48 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.18 (t, J=9.1Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.3Hz, 1H), 10.74 (s, 1H)	实施例 4
17					476 [M+H] ⁺ 476 [M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.75 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.38 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.97-7.42 (m, 7H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.3Hz, 1H), 10.60 (s, 1H)	实施例 4
18					492 [M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.75 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.29 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.17-7.43 (m, 7H), 7.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.07 (br, 1H), 8.45 (d, J=5.3Hz, 1H), 10.62 (s, 1H)	实施例 4
19					482 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.23 (br, 1H), 10.75 (br, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.52-7.87 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.56 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.77 (s, 2H)	实施例 3
20					482 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.00 (br, 1H), 10.63 (br, 1H), 8.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=14.1Hz, 2, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (d, J=6.1Hz, 1H), 6.45 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.77 (s, 2H)	实施例 3
21					498 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.63 (br, 1H), 8.47 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59-7.38 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.35 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.77 (s, 2H)	实施例 3
22					476 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.96 (br, 1H), 10.50 (br, 1H), 8.31 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.38-7.08 (m, 8H), 6.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 2H)	实施例 3

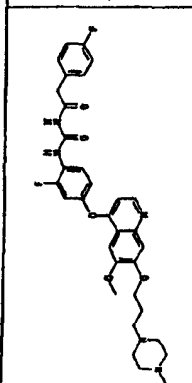
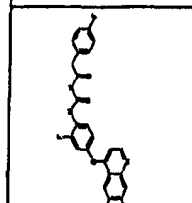
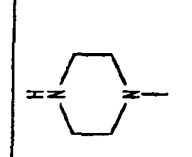
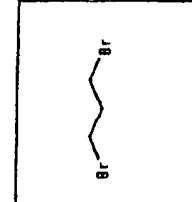
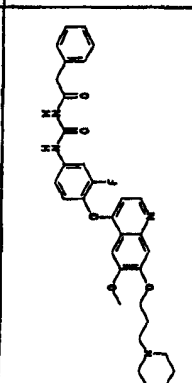
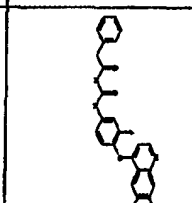
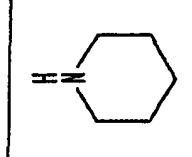
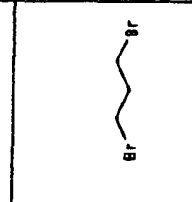
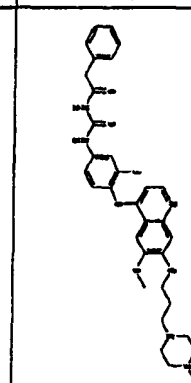
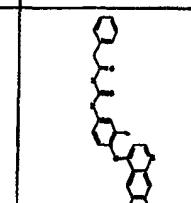
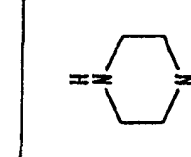
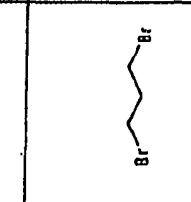
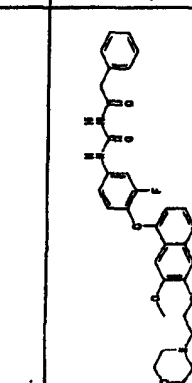
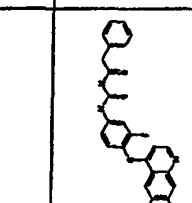
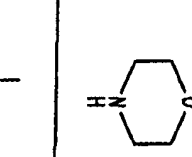
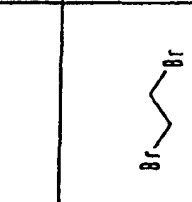
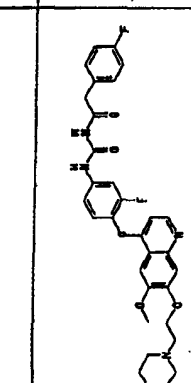
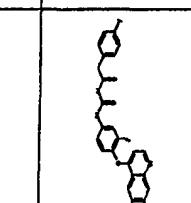
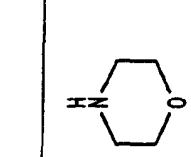
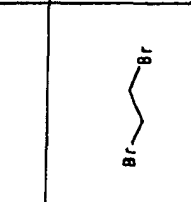
23				494[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.03(br, 1H), 10.61(br, 1H), 8.47(d, J=5.4Hz, 1H), 7.81(d, J=14.1Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42-7.08(m, 6H), 6.85(br, 1H), 6.44(d, J=4.9Hz, 1H), 3.94(s, 6H), 3.75(s, 2H)	实施例 3
24				510[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.08(br, 1H), 10.62(br, 1H), 8.46(d, J=5.1Hz, 1H), 7.85(d, J=2.7Hz, 1H), 7.59-7.57(m, 1H), 7.52(b, 1H), 7.42-7.09(m, 5H), 6.87(br, 1H), 6.34(d, J=5.1Hz, 1H), 3.93(s, 6H), 3.75(s, 2H)	实施例 3
25				498[M+Na] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.79(s, 2H), 4.05(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.47(d, J=5.1Hz, 1H), 7.13-7.42(m, 6H), 7.46(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.60(d, J=9.0Hz, 2H), 7.73(s, 1H), 8.48(d, J=5.4Hz, 1H), 0.47(s, 1H)	实施例 3
26				516[M+Na] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.80(s, 2H), 4.04(s, 3H), 4.06(s, 3H), 6.62(d, J=5.4Hz, 1H), 6.96-7.02(m, 2H), 7.13-7.42(m, 4H), 7.46(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.76(s, 1H), 8.20-8.26(m, 1H), 8.51(d, J=5.4Hz, 1H), 10.68(s, 1H)	实施例 3
27				494[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.62(br, 1H), 8.48(d, J=5.1Hz, 1H), 7.82(d, J=13.9Hz, 1H), 7.52-7.11(m, 8H), 6.93(br, 1H), 6.45(d, J=5.1Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 3.44(s, 6H)	实施例 3
28				532[M+Na] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.79(s, 2H), 4.05(s, 3H), 4.07(s, 3H), 6.34(d, J=5.4Hz, 1H), 7.14-7.54(m, 7H), 7.59(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.84(d, J=2.7Hz, 1H), 8.48(d, J=5.4Hz, 1H), 10.55(s, 1H)	实施例 3

29				464[M+H] ⁺	实例3 (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.97(br, 1H), 10.47(br, 1H), 8.47(d, J=5.4Hz, 1H), 7.67-7.65(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.44(d, J=6.6Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.25-7.23(m, 2H), 7.01-6.99(m, 2H), 6.46(d, J=5.4Hz, 1H), 4.00(s, 2H), 3.98(s, 6H)
30				482[M+H] ⁺	实例3 (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.17(br, 1H), 10.66(br, 1H), 8.47(d, J=5.1Hz, 1H), 8.23-8.19(m, 1H), 7.47-7.33(m, 3H), 7.14(d, J=8.8Hz, 1H), 7.02-6.89(m, 3H), 6.55(d, J=5.1Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 3.92(s, 6H)
31				482[M+H] ⁺	实例3 (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 8.48(d, J=5.1Hz, 1H), 7.82(d, J=13.4Hz, 1H), 7.53-7.33(m, 4H), 7.07-6.89(m, 5H), 6.45(d, J=5.1Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.95(s, 6H)
32				498[M+H] ⁺	实例3 (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.04(br, 1H), 10.54(br, 1H), 8.47(d, J=5.1Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.61-7.59(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45-7.33(m, 3H), 7.01-6.89(m, 2H), 6.35(d, J=5.1Hz, 1H), 3.99(s, 2H), 3.94(s, 6H)
33				512[M+H] ⁺	实例3 (CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.74(s, 2H), 4.01(s, 3H), 4.03(s, 3H), 6.49(d, J=5.3Hz, 1H), 6.86-6.99(m, 4H), 7.21-7.32(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.47(s, 1H), 8.15(br, 1H), 8.20(s, J=8.5Hz, 1H), 8.49(d, J=5.3Hz, 1H), 10.63(s, 1H)
34				512[M+H] ⁺	实例3 (CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.74(s, 2H), 4.02(s, 3H), 4.04(s, 3H), 6.39(d, J=5.3Hz, 1H), 6.88-7.69(m, 6H), 7.24(s, 1H), 7.55(s, 1H), 8.29(br, 1H), 8.48(d, J=5.3Hz, 1H), 10.56(s, 1H)
35				512[M+H] ⁺	实例3 (CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.73(s, 2H), 4.05(s, 6H), 6.42(d, J=5.1Hz, 1H), 7.03-7.08(m, 1H), 7.14-7.26(m, 4H), 7.49(br, 1H), 7.58(s, 1H), 7.67-7.72(m, 1H), 8.13(br, 1H), 8.51(d, J=5.1Hz, 1H), 10.56(s, 1H)

36					494[M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.74 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.50 (d, J=5.3Hz, 1H), 6.51-7.10 (m, 5H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.18 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 10.74 (s, 1H)	实施例3
37					494[M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.74 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.39 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.02-7.68 (m, 7H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)	实施例3
38					508[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 10.98 (br, 1H), 10.84 (br, 1H), 8.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38-7.04 (m, 6H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H)	实施例3
39					516[M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.72 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.03-7.09 (d, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.60 (d, J=5.0Hz, 2H), 8.4 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)	实施例3
40					570[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.16 (br, 1H), 10.78 (br, 1H), 8.49 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 7.83-7.35 (m, 10H), 7.19-7.17 (m, 3H), 6.56 (d, J=5.4Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (s, 2H)	实施例3
41					621[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.03 (br, 1H), 10.80 (br, 1H), 8.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.80 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.51-7.07 (m, 5H), 6.85 (s, 3H), 6.43 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.58-3.56 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.36 (s, 5H), 1.84 (m, 2H), 1.53 (m, 2H)	实施例12
42					619[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.04 (br, 1H), 10.82 (br, 1H), 8.46 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=13.4Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.4 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.29-2.27 (m, 3H), 2.50-2.49 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 3H), 1.69 (m, 3H)	实施例12

43					634[M+H] ⁺	<p>(DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.03(br, 1H), 10.61(br, 1H), 8.45(d, J=3.9Hz, 1H), 7.81(d, J=13.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.41-7.34(m, 5H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.42(d, J=8.1Hz, 1H), 4.18-4.15(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.74(s, 2H), 3.29-3.28(m, 4H), 2.50-2.49(m, 4H), 2.36(br, 2H), 2.18-2.17(m, 3H), 1.83(m, 2H), 1.61(m, 2H)</p>	实施例 12
44					621[M+H] ⁺	<p>(DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.16(br, 1H), 10.75(br, 1H), 8.47(d, J=5.1Hz, 1H), 8.22(m, 1H), 7.95(s, 1H), 7.46-7.08(m, 3H), 6.85(br, 4H), 6.55(d, J=5.4Hz, 1H), 4.19-4.17(m, 2H), 3.92(s, 4H), 3.75(s, 2H), 3.57(br, 4H), 2.49(br, 5H), 1.84(m, 2H), 1.62(m, 2H)</p>	实施例 12
45					619[M+H] ⁺	<p>(DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.16(br, 1H), 10.76(br, 1H), 8.49(d, J=5.1Hz, 1H), 8.25-8.20(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.42-7.34(m, 4H), 7.19-7.10(m, 3H), 6.56(d, J=5.4Hz, 1H), 4.19(br, 2H), 3.93(s, 3H), 3.75(s, 2H), 3.34-3.28(m, 6H), 2.50-2.49(m, 5H), 1.91-1.85(m, 5H)</p>	实施例 12

46					607[M+H] ⁺	实例 II (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.21 (br, 1H), 10.54 (br, 1H), 8.31 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J=13.5 Hz, 1H), 7.48-7.06 (m, 5H), 6.51 (br, 3H), 6.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.36 (br, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)
47					605[M+H] ⁺	实例 II (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.04 (br, 1H), 10.62 (br, 1H), 8.48 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.19-7.15 (m, 2H), 6.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.18 (br, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.51 (br, 1H), 3.29 (m, 5H), 2.50-2.49 (m, 4H), 2.26 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)
48					591[M+H] ⁺	实例 III (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.04 (br, 1H), 10.62 (br, 1H), 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J=14.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.45 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.50-2.49 (m, 7H), 1.91-1.23 (m, 7H)
49					506[M+H] ⁺	实例 III (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.04 (br, 1H), 10.61 (br, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J=13.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 5H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.43 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.27 (br, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.89-2.38 (m, 8H), 1.27-1.39 (m, 5H)
50					505[M+H] ⁺	实例 II (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.16 (br, 1H), 10.77 (br, 1H), 8.51 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.50-7.17 (m, 8H), 6.95 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.26 (br, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.75 (br, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.29 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.69 (m, 1H)

51					620[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.10 (br, 1H), 10.76 (br, 1H), 8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.50-7.14 (m, 8H), 6.93 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.22 (br, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.29 (m, 6H), 2.67 (s, 1H), 2.52-2.49 (m, 7H), 2.32 (s, 1H)	实施例 II
52					587[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.05 (br, 1H), 10.63 (br, 1H), 8.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.81 (d, J=13.9Hz, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.43-7.27 (m, 8H), 6.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.88 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.50-2.48 (m, 5H), 1.67-1.23 (m, 4H)	实施例 II
53					602[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.04 (br, 1H), 10.63 (br, 1H), 8.45 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=13.9Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 5H), 6.41 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.36-3.27 (m, 7H), 2.89 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.32-2.19 (m, 6H), 1.98-1.95 (m, 2H)	实施例 II
54					575[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.12 (br, 1H), 10.51 (br, 1H), 8.45 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.80 (d, J=13.9Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.28 (m, 8H), 6.41 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.29 (br, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 4H), 2.52-2.49 (m, 8H)	实施例 I3
55					583[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.10 (br, 1H), 10.75 (br, 1H), 8.49 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.53-7.09 (m, 8H), 6.44 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.28 (br, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.60-3.51 (m, 4H), 3.25-3.24 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 4H)	实施例 I3

56				510 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.69 (br, 1H), 12.04 (br, 1H), 8.72 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 6.79 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.00 (s, 6H)	实施例 2
57				528 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.54 (br, 1H), 12.21 (br, 1H), 8.57 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.23-8.14 (m, 3H), 8.05 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.69 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H)	实施例 2
58				492 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.26 (br, 1H), 11.88 (br, 1H), 8.55 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.05 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 6H), 7.13 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.64 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 2H)	实施例 1
59				508 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.27-7.50 (m, 7H), 7.74-7.79 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 11.80-11.88 (br, 1H)	实施例 2
60				474 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.47 (br, 1H), 11.81 (br, 1H), 8.14-8.16 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 7H), 6.51 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 2H)	实施例 1
61				480 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.41 (br, 1H), 11.48 (br, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.37 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.19-1.25 (m, 6H), 0.86-1.00 (m, 2H)	实施例 2

62					456 [M+H] ⁺ (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.48 (br, 1H), 10.09 (br, 1H), 8.54 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26-7.25 (m, 3H), 6.74 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.66-3.62 (m, 2H), 2.65-2.64 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 3H)	实施例 2
63					508 [M+H] ⁺ (CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.76 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.39 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.23-7.47 (m, 6H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.4Hz, 1H)	实施例 1
64					520 [M+H] ⁺ (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.62 (br, 1H), 11.84 (br, 1H), 8.51 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.64 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 4H), 7.16-7.13 (m, 4H), 6.51 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.96 (s, 8H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)	实施例 2
65					508 [M+H] ⁺ (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.37 (br, 1H), 11.89 (br, 1H), 8.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 6H), 6.63 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 2H)	实施例 1
66					480 [M+H] ⁺ (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.4 (br, 1H), 11.69 (br, 1H), 8.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.49-7.00 (m, 9H), 6.66 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 2H)	实施例 2
67					488 [M+H] ⁺ (DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.42 (br, 1H), 11.73 (br, 1H), 8.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35-7.19 (m, 8H), 6.34 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.82 (s, 2H)	实施例 1

68				504[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 11.76 (br, 1H), 10.95 (br, 1H), 8.44 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 6H), 6.31 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.69 (s, 2H)	实施例 1
69				504[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.71 (br, 1H), 11.71 (br, 1H), 8.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38-7.11 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, J=11.5Hz, 1H), 6.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.95 (s, 9H), 3.83 (s, 2H)	实施例 1
70				543[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.43 (br, 1H), 11.89 (br, 1H), 8.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 6.33 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.83 (s, 2H)	实施例 1
71				492[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.39 (br, 1H), 11.73 (br, 1H), 8.53 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.16 (m, 7H), 6.56 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 2H)	实施例 2
72				610[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.22 (br, 1H), 11.89 (br, 1H), 8.58 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.04 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.43-7.11 (m, 7H), 6.68 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (s, 2H)	实施例 2
73				527[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.43 (br, 1H), 11.83 (br, 1H), 8.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53-7.10 (m, 6H), 6.55 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.84 (s, 2H)	实施例 2

74					510[M+H] ⁺	(DMSO-d6, 400MHz): δ 3.88 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.64 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 4H), 7.35-7.47 (m, 4H), 7.99-8.04 (m, 1H), 8.55 (d, J=5.3Hz, 1H), 11.90 (s, 1H), 12.18 (s, 1H)	实施例 2
75					510[M+H] ⁺	(DMSO-d6, 400MHz): δ 3.87 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.48 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.08-7.23 (m, 3H), 7.34-7.55 (m, 5H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 11.82 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)	实施例 2
76					526[M+H] ⁺	(DMSO-d6, 400MHz): δ 3.87 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.40 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.09-7.24 (m, 3H), 7.35-7.54 (m, 4H), 7.65-7.71 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.50 (d, J=5.4Hz, 1H), 11.82 (s, 1H), 12.38 (s, 1H)	实施例 2
77					488[M+H] ⁺	(DMSO-d6, 400MHz): δ 2.31 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.39 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.05-7.2 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (dd, J=2.4, 8.5Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 11.79 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)	实施例 2
78					522[M+H] ⁺	(DMSO-d6, 400MHz): δ 2.30 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 6.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.08-7.3 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 11.71 (s, 1H), 12.42 (s, 1H)	实施例 2
79					488[M+H] ⁺	(DMSO-d6, 400MHz): δ 2.29 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.87 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.12-7.3 (m, 4H), 7.44 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.12 (d, J=6.4Hz, 1H), 11.77 (s, 1H), 12.49 (s, 1H)	实施例 2

80					510[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 72.45 (br, 1H), 11.87 (br, 1H), 8.56 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.56-7.18 (m, 8H), 6.57 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.96 (s, 8H)	实施例 2
81					510[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 72.19 (br, 1H), 11.96 (br, 1H), 8.62 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.18 (m, 7H), 6.72 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.97 (s, 8H)	实施例 2
82					522[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 2.29 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.39 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.66 (dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 11.78 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)	实施例 2
83					522[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.88-7.03 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44-7.58 (m, 3H), 8.05 (d, J=12.4Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.1Hz, 1H), 11.71 (s, 1H), 12.65 (s, 1H)	实施例 2
84					508[M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 2.36 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 4.05 (s, 6H), 6.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (dd, J=2.4, 11.7Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.4Hz, 1H), 12.50 (s, 1H)	实施例 2
85					498[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.50 (br, 1H), 11.78 (br, 1H), 8.56 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.56-7.28 (m, 3H), 7.11-7.00 (m, 5H), 6.57 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.84 (s, 2H)	实施例 2

86			510[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.71 (br, 1H), 11.67 (br, 1H), 8.64 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.52-8.48 (m, 1H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.12-7.04 (m, 3H), 6.59 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.85 (s, 5H)	实施例 2
87			527[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.45 (br, 1H), 11.91 (br, 1H), 8.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.54-7.33 (m, 8H), 6.56-6.54 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.95 (s, 6H)	实施例 2
88			492[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.57 (br, 1H), 11.45 (br, 1H), 8.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.49-2.30 (m, 2H), 1.52-1.08 (m, 9H)	实施例 2
89			510[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.41 (br, 1H), 11.93 (br, 1H), 8.56 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J=13.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.65 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.51-1.07 (m, 9H)	实施例 2
90			510[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.66 (br, 1H), 11.54 (br, 1H), 8.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 4H), 6.54 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.31 (s, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.48-1.06 (m, 9H)	实施例 2
91			527[M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.59 (br, 1H), 11.54 (br, 1H), 8.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.42 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.31 (s, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 1.47-1.05 (m, 9H)	实施例 2

92					506 [M+H] ⁺ ND ^e	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.32 (br, 1H), 11.89 (br, 1H), 8.73 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 6H), 6.84 (d, J=6.1Hz, 1H), 4.01 (s, 6H), 3.78 (s, 2H), 2.28 (s, 3H)	实施例 2	
93						ND ^e	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 3.92 (s, 5H), 3.95 (s, 3H), 6.65 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.06-7.50 (m, 7H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.55 (d, J=5.1Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 12.12 (s, 1H)	实施例 2
94						528 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 3.92 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.41-7.57 (m, 3H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 12.39 (s, 1H)	实施例 2
95						528 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.32 (br, 1H), 11.94 (br, 1H), 8.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.54-7.41 (m, 4H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.49 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 (s, 6H)	实施例 2
96						528 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.38 (br, 1H), 11.88 (br, 1H), 8.51 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.53-7.19 (m, 7H), 6.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.94 (s, 8H)	实施例 2
97						561 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 12.33 (br, 1H), 11.85 (br, 1H), 8.52 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 4H), 7.63-7.43 (m, 4H), 6.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.94 (s, 8H)	实施例 2

98						ND ^e	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.64 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.87-6.94 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.16-8.24 (m, 1H), 8.31-8.37 (m, 1H), 8.52 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.81 (br, 1H), 9.04 (br, 1H)	实施例 6	
99							ND ^e	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.40 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.87-6.96 (m, 2H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76-7.82 (m, 1H), 8.10-8.18 (m, 1H), 8.49 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.72 (br, 1H), 9.38 (br, 1H)	实施例 6
100							458 [M+H] ⁺	(DMSO-d ₆ , 400MHz): δ 3.49 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.44 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.04-7.08 (m, 1H), 7.24 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.74 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.45 (d, J=5.4Hz, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)	实施例 5
101							478 [M+H] ⁺	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 1.24-2.04 (m, 12H), 3.30 (s, 2H), 3.90-4.01 (m, 1H), 4.05 (s, 6H), 6.45 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 8.48 (d, J=5.1Hz, 1H)	实施例 5
102							ND ^e	(CDCl ₃ , 400MHz): δ 3.60 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.18 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (d, J=9.0Hz, 2H), 8.14-8.20 (m, 1H), 8.49 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.78 (br, 1H), 8.91 (br, 1H)	实施例 5

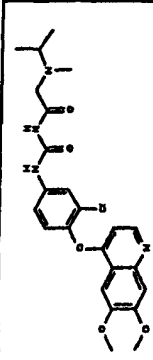
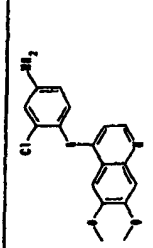
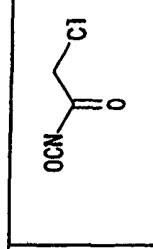
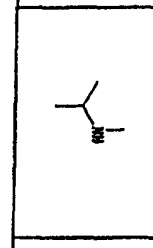
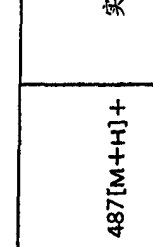
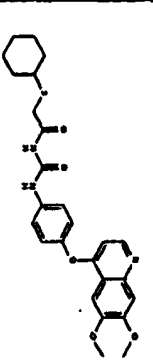
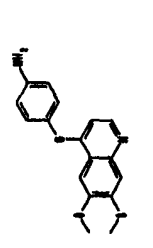
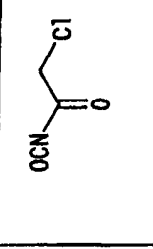
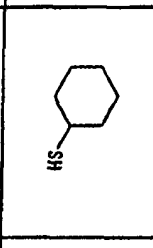
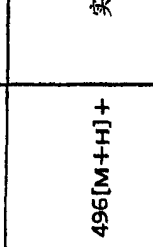
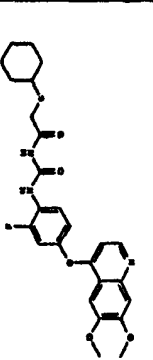
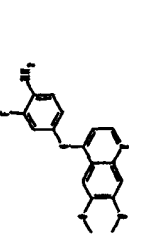
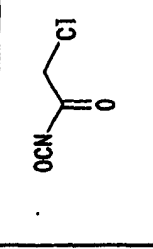
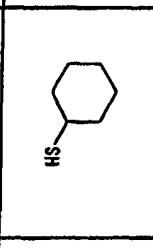
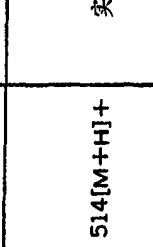
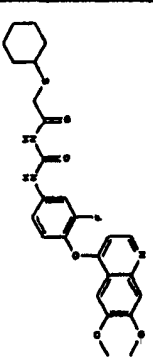
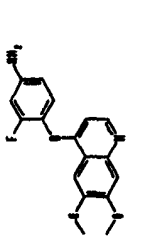
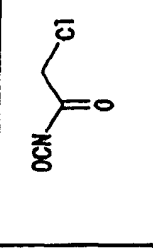
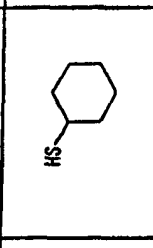
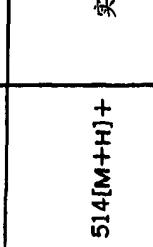
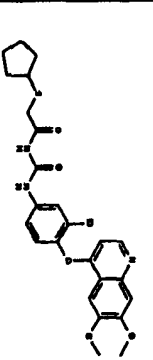
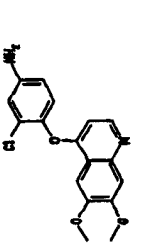
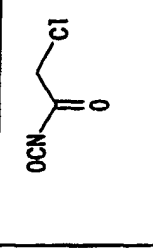
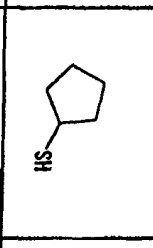
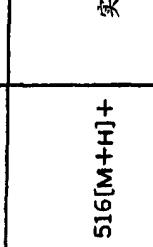
103							524[M+H] ⁺	实例例 15
104							522[M+H] ⁺	实例例 15
105							472[M+H] ⁻	实例例 10
106							482[M+H] ⁺	制备例 10 ^b

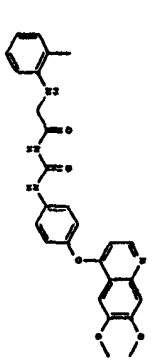
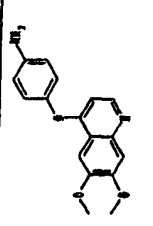
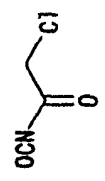
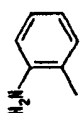
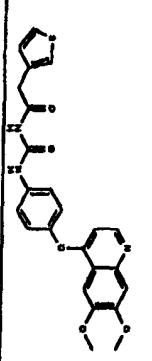
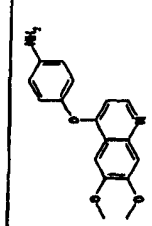
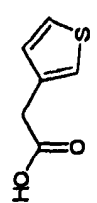
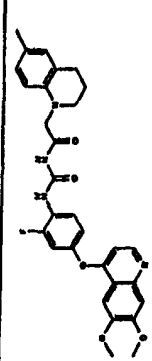
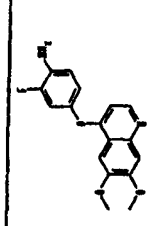
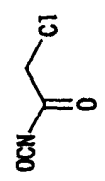
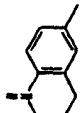
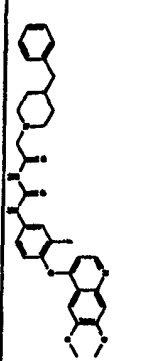
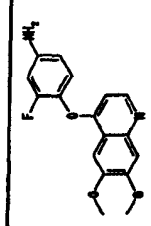
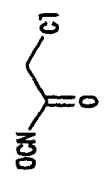

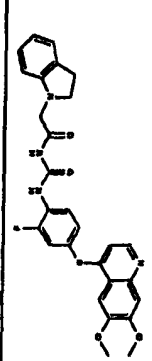
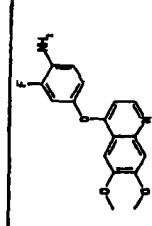
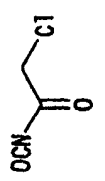
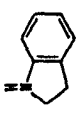
a)与下述实施例一样合成

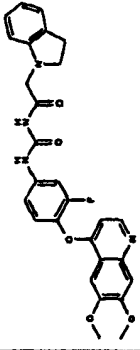
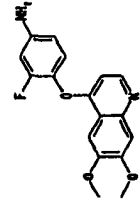
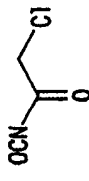
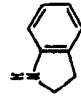
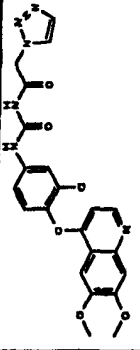
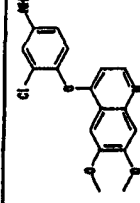
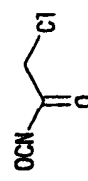

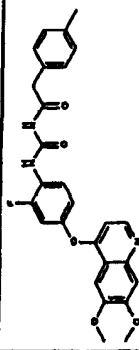
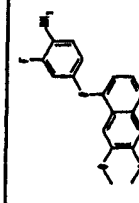

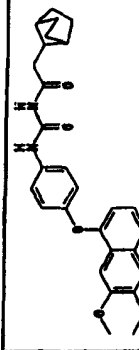
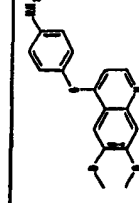
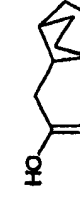
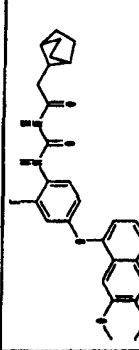
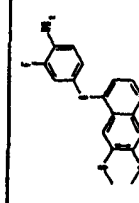
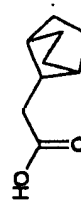
b)合成方法如制备例所示

c)无数据

实施例编号	化合物结构	起始原料 A	起始原料 B	起始原料 C	质谱分析(m/z)	合成方法
107					496[M+H] ⁺	实施例 3
108					476[M+H] ⁺	实施例 3
109					458[M+H] ⁺	实施例 3
110					487[M+H] ⁺	实施例 8
111					485[M+H] ⁺	实施例 8

112						487[M+H] ⁺	实施例 8
113						496[M+H] ⁺	实施例 7
114						514[M+H] ⁺	实施例 7
115						514[M+H] ⁺	实施例 7
116						516[M+H] ⁺	实施例 7

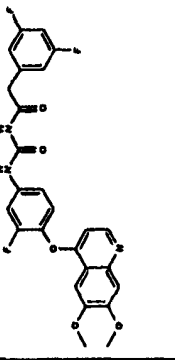
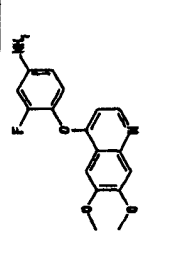
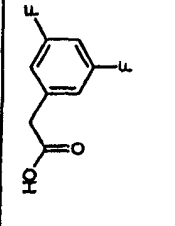
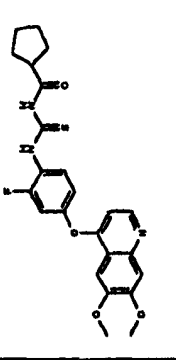
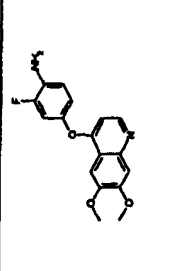
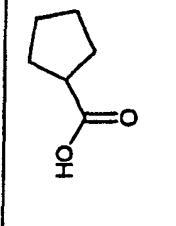
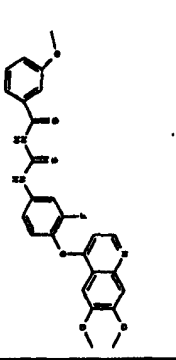
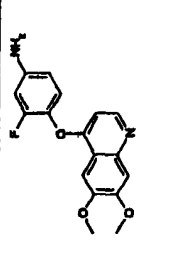
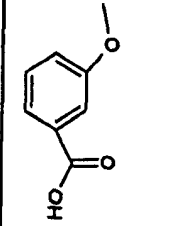
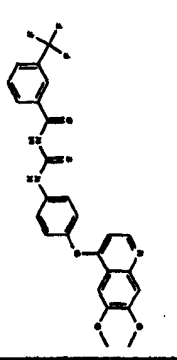
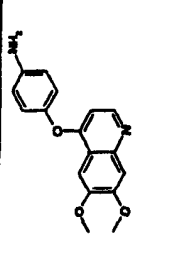
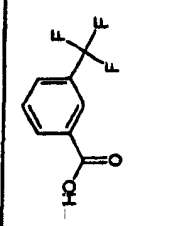
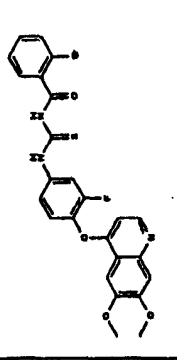
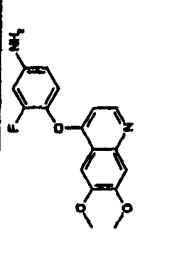
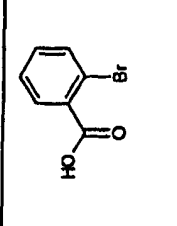
117					488[M+H] ⁺	实施例 8
118					463[M+H] ⁺	实施例 3
119					545[M+H] ⁺	实施例 8
120					573[M+H] ⁺	实施例 8
121					517[M+H] ⁺	实施例 8

122					517[M+H] ⁺	实施例 8
123					483[M+H] ⁺	实施例 8
124					490[M+H] ⁺	实施例 3
125					476[M+H] ⁺	实施例 3
126					494[M+H] ⁺	实施例 3

127						494[M+H] ⁺	实施例 3	
128							511[M+H] ⁺	实施例 3
129							490[M+H] ⁺	实施例 7
130							528[M+H] ⁺	实施例 7
131							517[M+H] ⁺	实施例 8

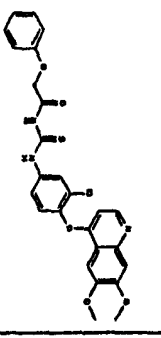
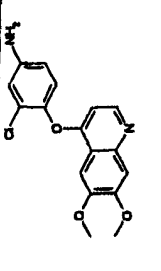
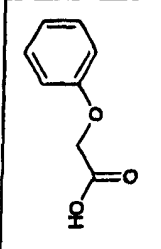
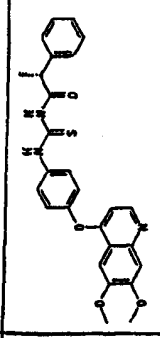
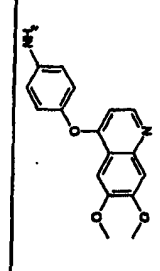
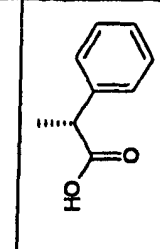
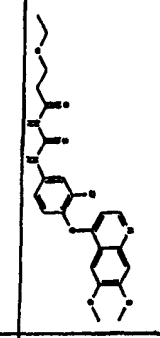
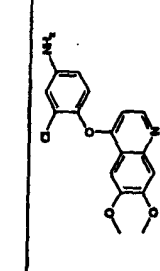
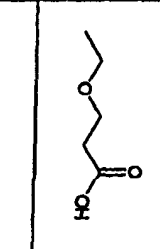
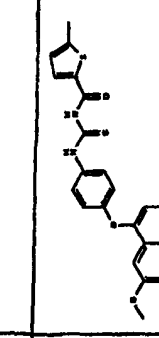
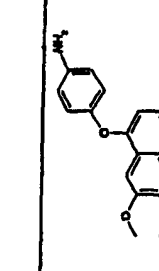
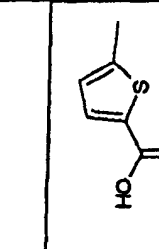
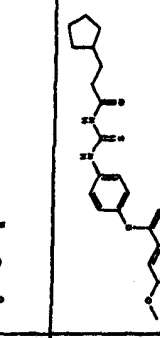
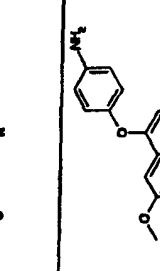
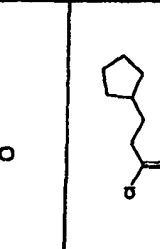
132					512[M+H] ⁺	实施例 3
133					512[M+H] ⁺	实施例 3
134					512[M+H] ⁺	实施例 3
135					512[M+H] ⁺	实施例 3
136					544[M+H] ⁺	实施例 3

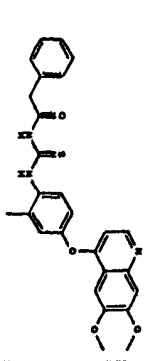
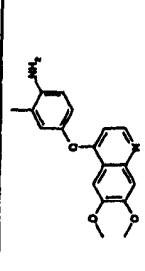
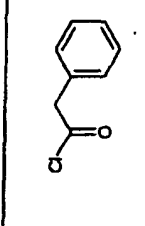
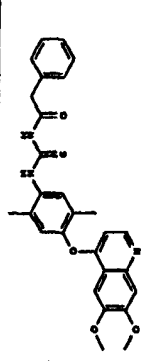
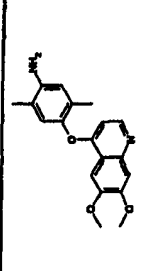
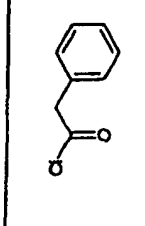
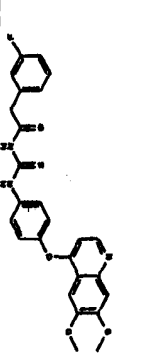
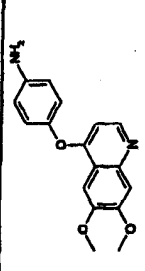
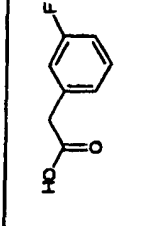
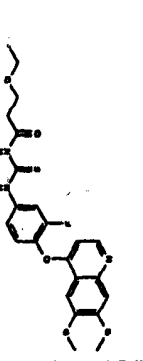
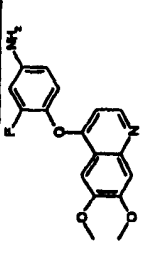
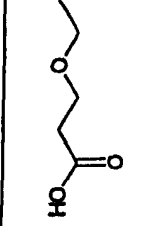
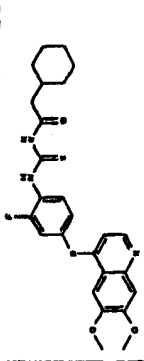
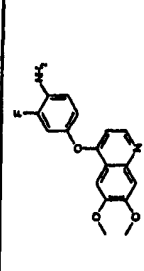
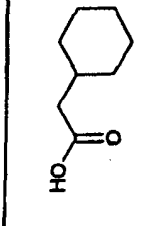
137					544[M+H] ⁺	实施例 3
138					512[M+H] ⁺	实施例 3
139					512[M+H] ⁺	实施例 3
140					512[M+H] ⁺	实施例 3
141					512[M+H] ⁺	实施例 3

142				512[M+H] ⁺	实施例 3
143				470[M+H] ⁺	实施例 2
144				508[M+H] ⁺	实施例 2
145				528[M+H] ⁺	实施例 2
146				557[M+H] ⁺	实施例 2

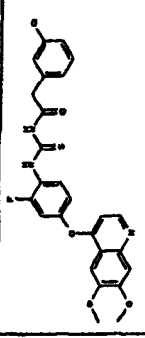
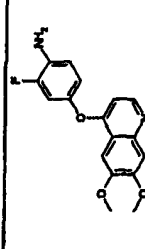
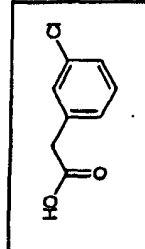
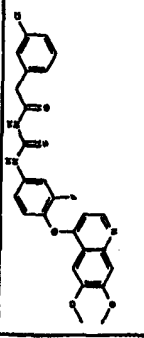
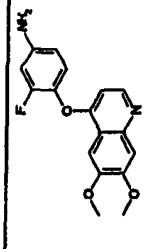
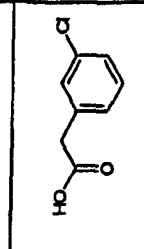
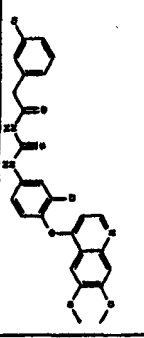
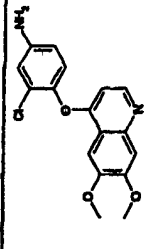
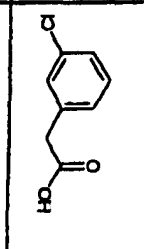
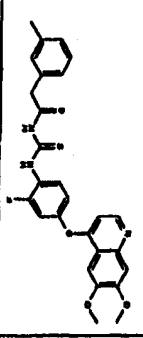
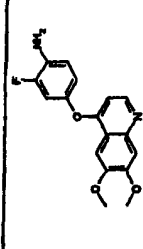
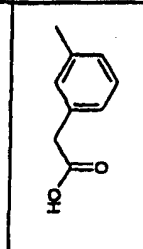
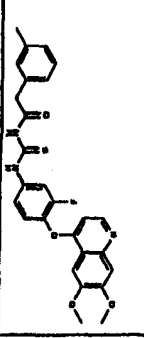
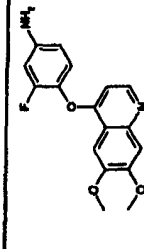
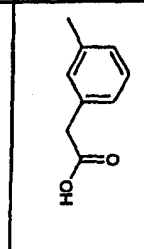
147				476[M++0]+	实施例 1
148				478[M++0]+	实施例 1
149				522[M++0]+	实施例 2
150				500[M+1]+	实施例 2
151				492[M+1]+	实施例 2

152				526[M+H] ⁺	实施例 2
153				504[M+1] ⁺	实施例 2
154				539[M+1] ⁺	实施例 2
155				519[M+1] ⁺	实施例 2
156				553[M+1] ⁺	实施例 2

157					524[M+1] ⁺	实施例 2
158					488[M+1] ⁺	实施例 2
159					490[M+1] ⁺	实施例 2
160					480[M+1] ⁺	实施例 2
161					480[M+1] ⁺	实施例 1

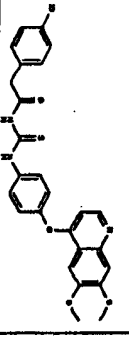
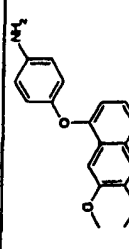
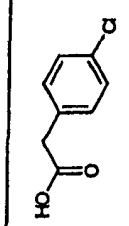
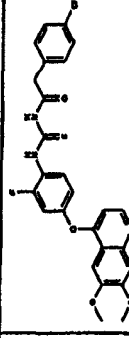
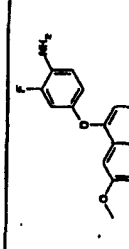
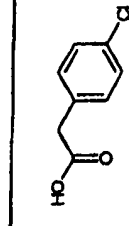
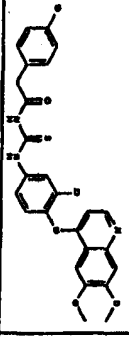
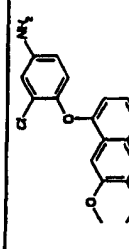
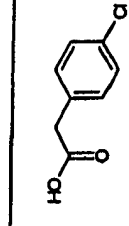
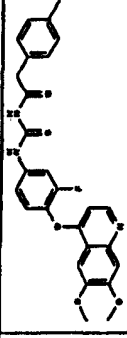
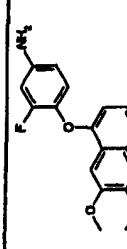
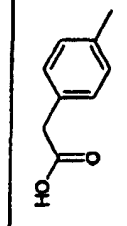
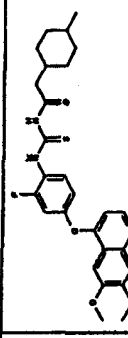
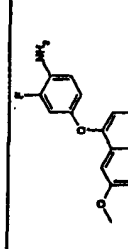
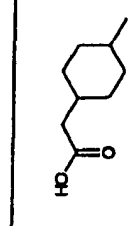
162					488[M+H] ⁺	实施例 1
163					502[M+H] ⁺	实施例 1
164					492[M+H] ⁺	实施例 2
165					474[M+H] ⁺	实施例 2
166					498[M+H] ⁺	实施例 2

167					488[M++] ⁺	实施例 2
168					488[M++] ⁺	实施例 2
169					522[M++] ⁺	实施例 2
170					506[M++] ⁺	实施例 2
171					508[M++] ⁺	实施例 2

172						526[M++]+	实施例 2
173						526[M++]+	实施例 2
174						542[M++]+	实施例 2
175						506[M+H]+	实施例 2
176						506[M+H]+	实施例 2

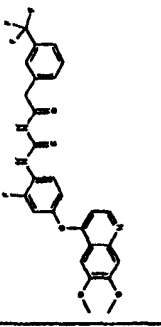
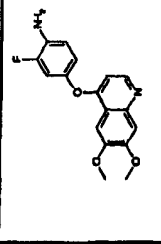
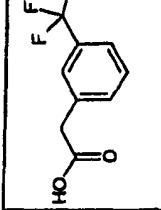
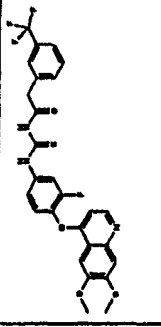
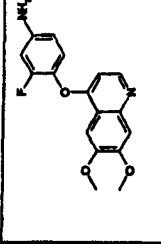
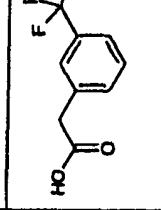
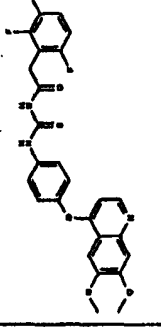
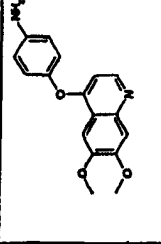
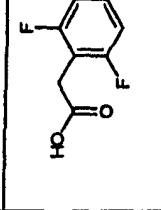
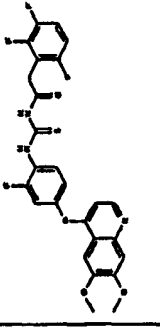
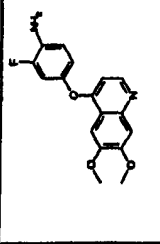
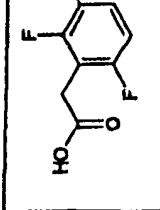
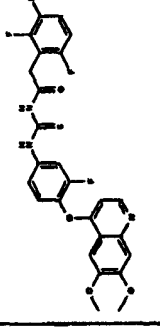
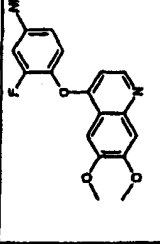
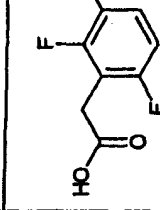
177						468[M+H] ⁺	实施例 2	
178						486[M+H] ⁺	实施例 2	
179						486[M+H] ⁺	实施例 2	
180							476[M+H] ⁺	实施例 2
181							522[M+H] ⁺	实施例 2

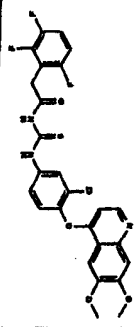
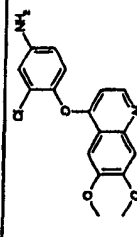
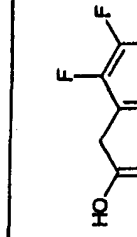
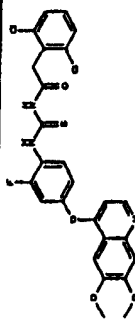
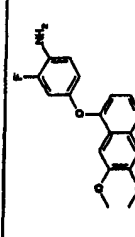
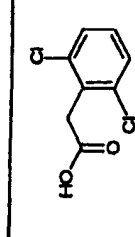
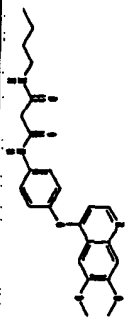
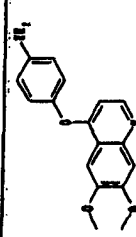
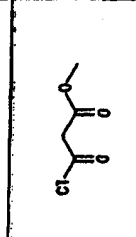
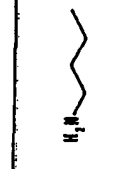
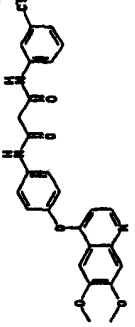
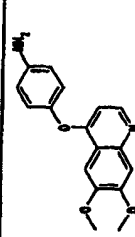
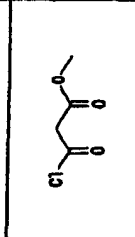
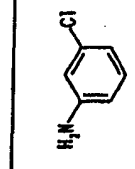
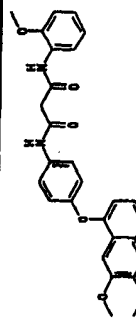
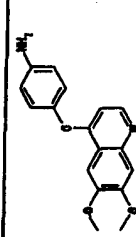
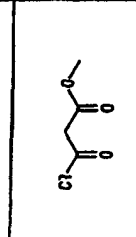
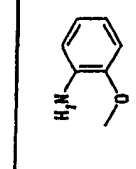
182			526[M+H] ⁺	实施例 2
183			543[M+H] ⁺	实施例 2
184			504[M+H] ⁺	实施例 2
185			522[M+H] ⁺	实施例 2
186			539[M+H] ⁺	实施例 2

187					508[M+H] ⁺	实施例 2
188					526[M+H] ⁺	实施例 2
189					543[M+H] ⁺	实施例 2
190					506[M+H] ⁺	实施例 2
191					512[M+H] ⁺	实施例 2

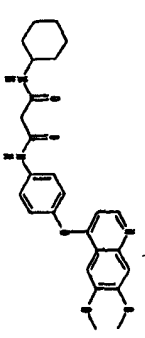
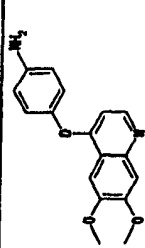
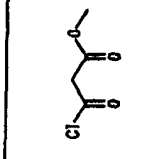
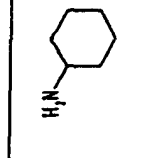
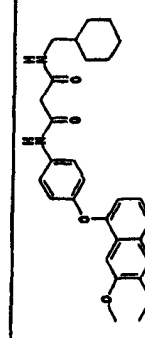
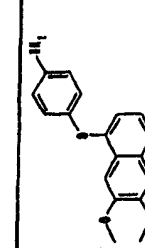
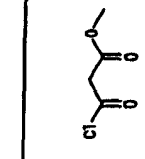
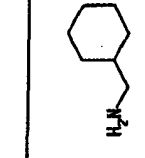
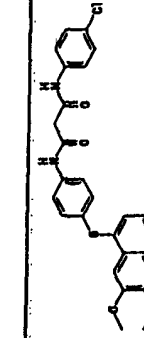
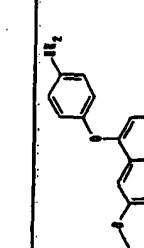
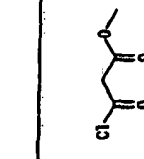
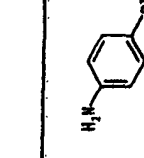
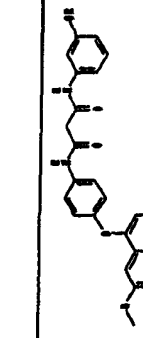
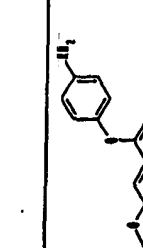
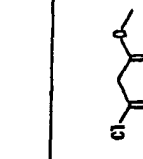
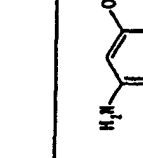
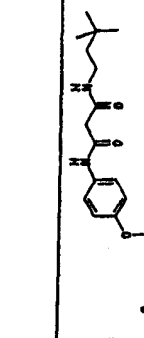
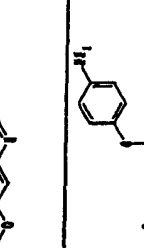
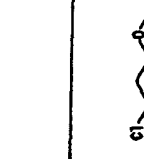

192			512[M+H] ⁺	实施例 2
193			505[M+H] ⁺	实施例 2
194			528[M+H] ⁺	实施例 2
195			528[M+H] ⁺	实施例 2
196			528[M+H] ⁺	实施例 2

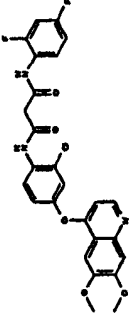
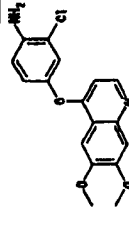
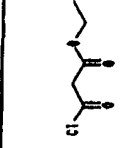
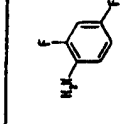
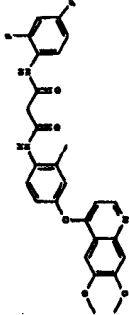
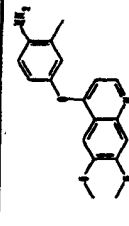
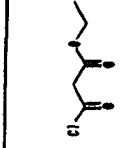
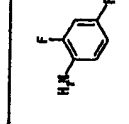
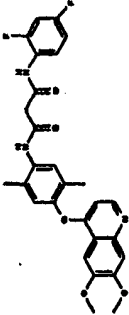
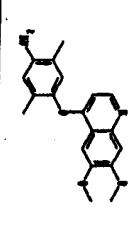
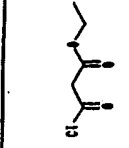
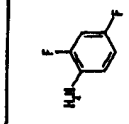
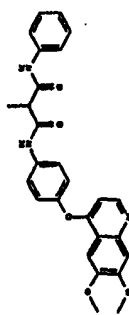
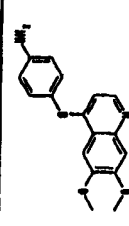
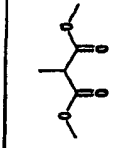
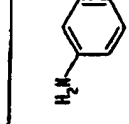
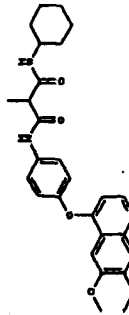
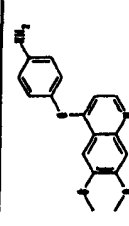
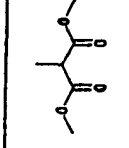
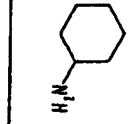
197					528[M+H] ⁺	实施例 2
198					528[M+H] ⁺	实施例 2
199					528[M+H] ⁺	实施例 2
200					560[M+H] ⁺	实施例 2
201					560[M+H] ⁺	实施例 2

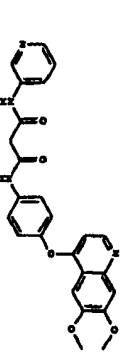
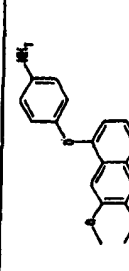
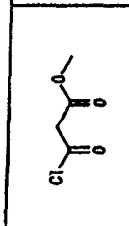
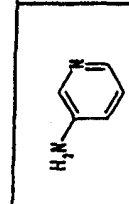
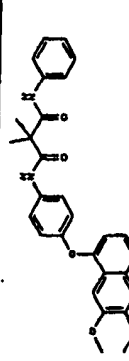
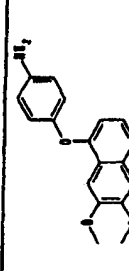
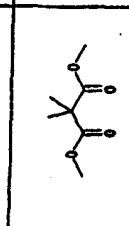
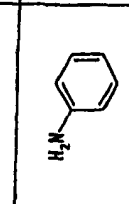
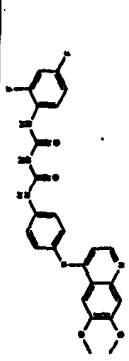
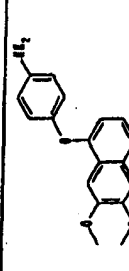
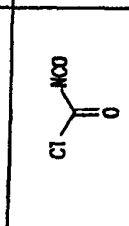
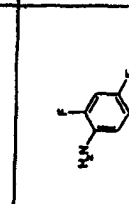
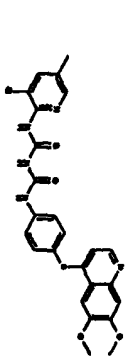
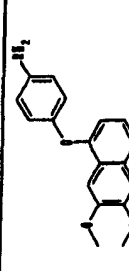
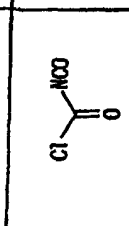
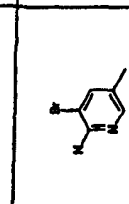
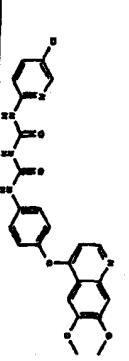
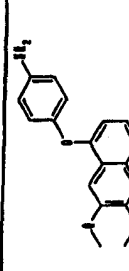
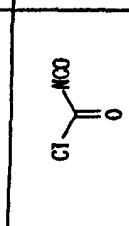
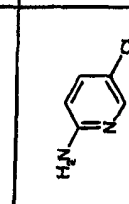
202					560[M+H] ⁺	实施例 2
203					560[M+H] ⁺	实施例 2
204					528[M+H] ⁺	实施例 2
205					546[M+H] ⁺	实施例 2
206					546[M+H] ⁺	实施例 2

207						562[M+H] ⁺	实施例 2
208						561[M+H] ⁺	实施例 2
209						438[M+H] ⁺	实施例 5
210						492[M+H] ⁺	实施例 5
211						488[M+H] ⁺	实施例 5

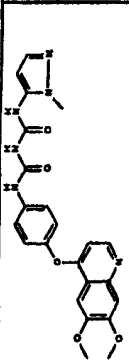
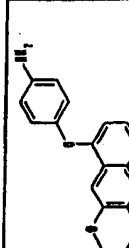
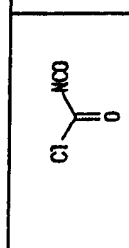
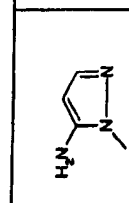

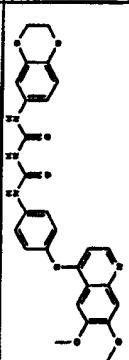
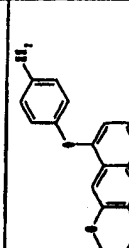
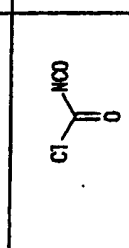
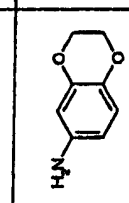

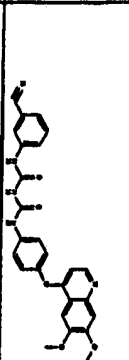
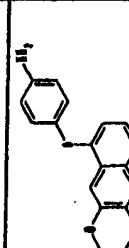
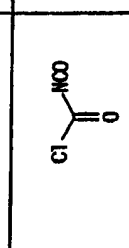
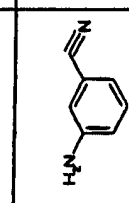

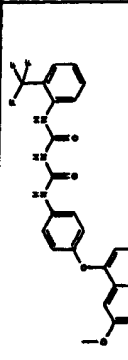
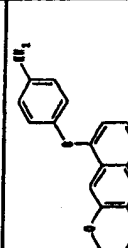
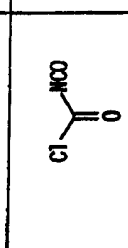
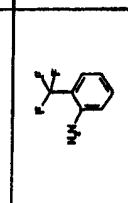

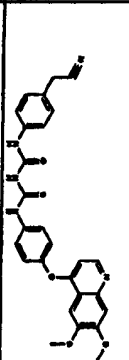
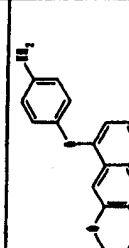
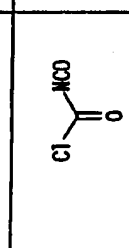
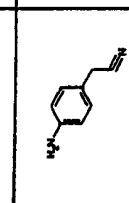
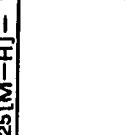
212								436[M+H] ⁺	实施例 5
213								516[M+H] ⁺	实施例 5
214								486[M+H] ⁺	实施例 5
215								472[M+H] ⁺	实施例 5
216								472[M+H] ⁺	实施例 5

217					464[M+H] ⁺	实施例 5
218					478[M+H] ⁺	实施例 5
219					492[M+H] ⁺	实施例 5
220					474[M+H] ⁺	实施例 5
221					466[M+H] ⁺	实施例 5

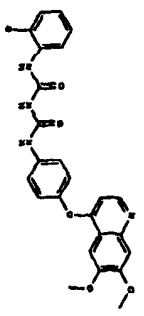
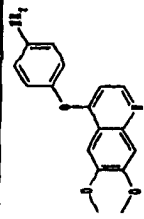
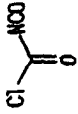

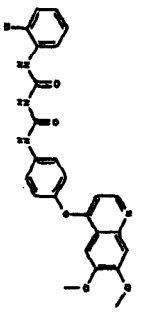
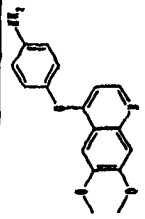


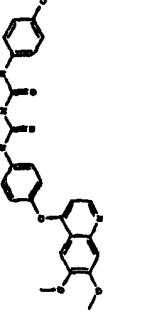
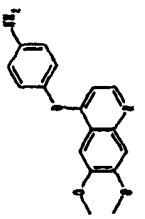

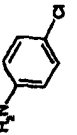
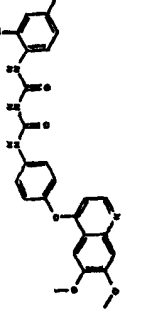
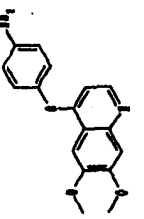
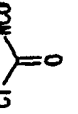

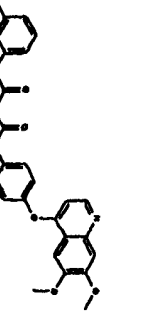
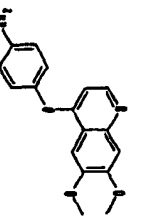
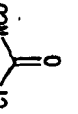
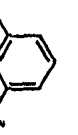
222					528[M+H] ⁺	实施例 6
223					508[M+H] ⁺	实施例 6
224					522[M+H] ⁺	实施例 6
225					472[M+H] ⁺	实施例 15
226					478[M+H] ⁺	实施例 15

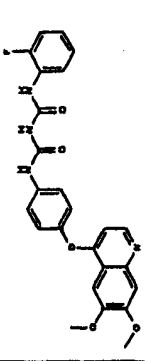
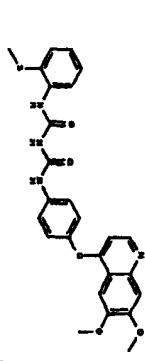
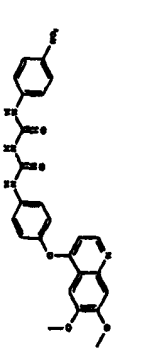
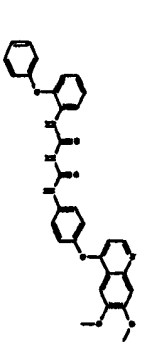
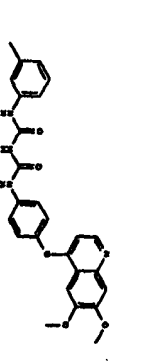


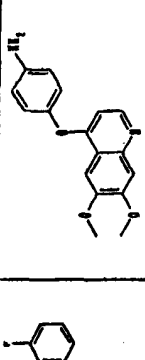
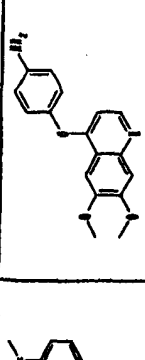
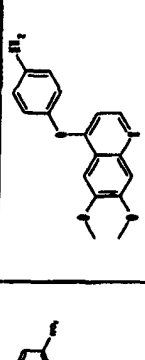
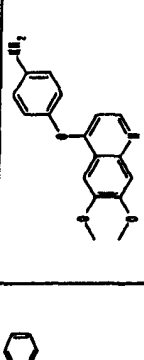
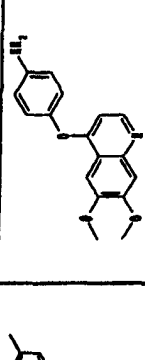


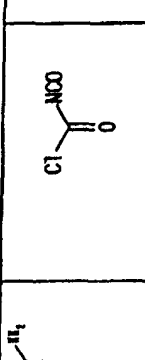
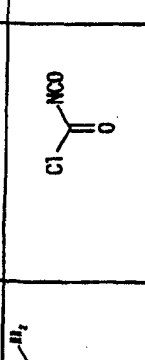
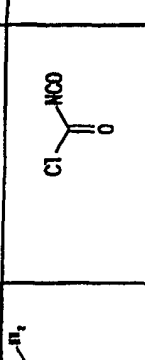
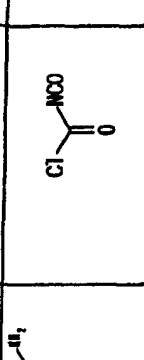
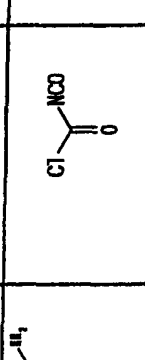
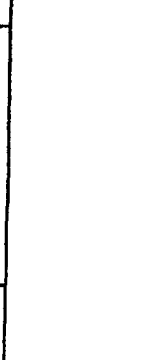

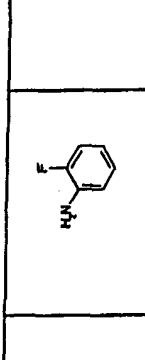
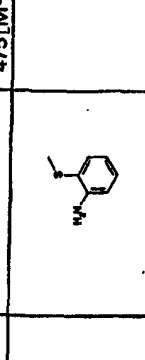
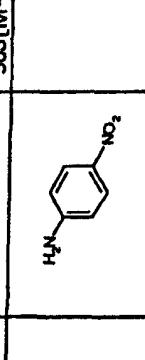
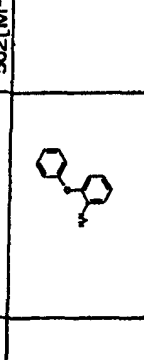
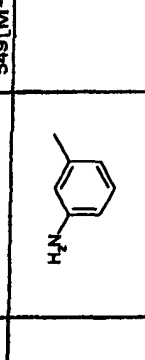


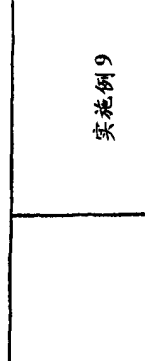
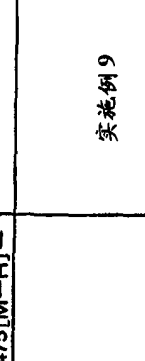
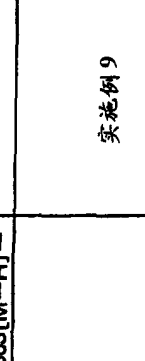
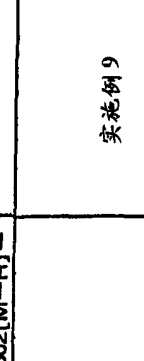
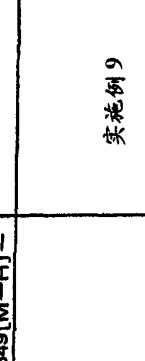
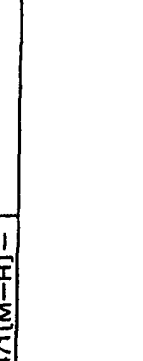

227					459[M+H] ⁺	实施例 5
228					486[M+H] ⁺	实施例 15
229					493[M-H] ⁻	实施例 9
230					550[M-H] ⁻	实施例 9
231					492[M-H] ⁻	实施例 9

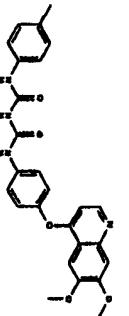
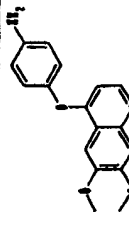
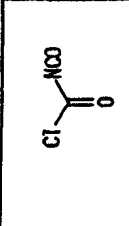
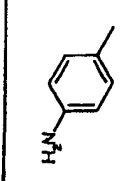
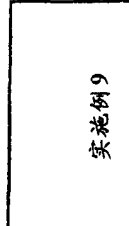
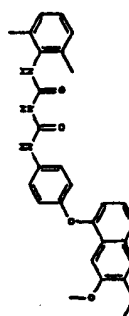
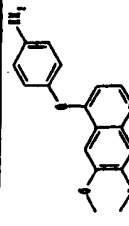
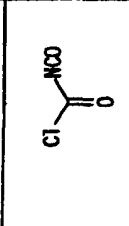
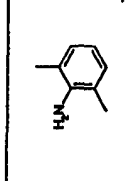
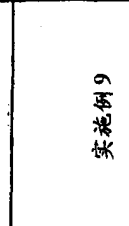
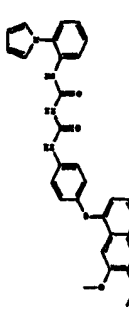
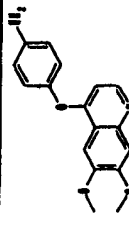
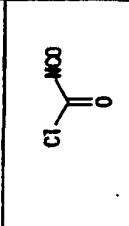
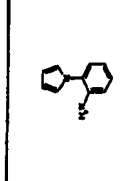
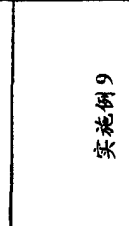
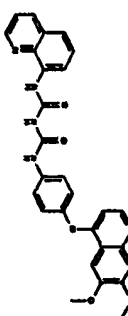
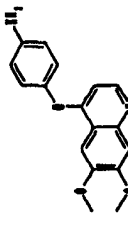
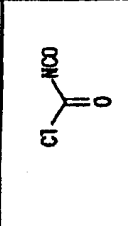
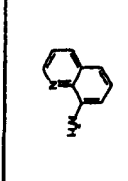
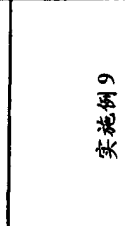
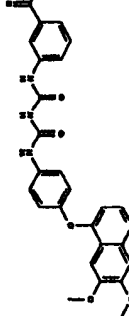
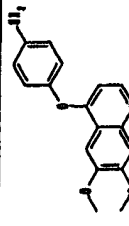
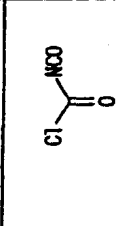
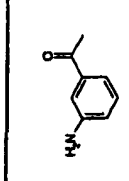
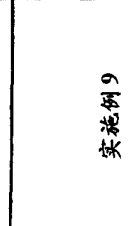
232							实例9	462[M-H]—
233							实例9	472[M-H]—
234							实例9	472[M-H]—
235							实例9	472[M-H]—
236							实例9	458[M-H]—

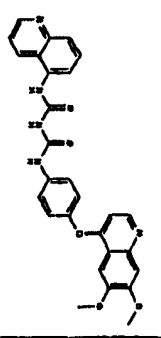
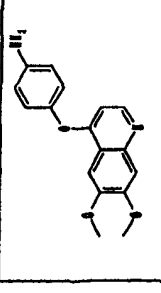
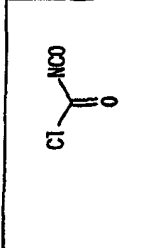
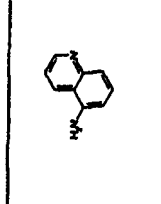
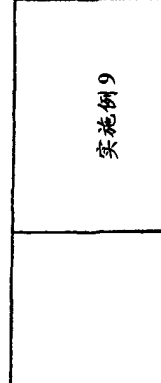
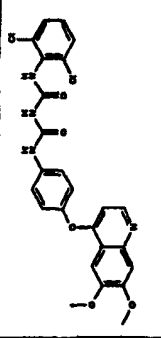
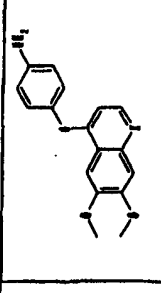
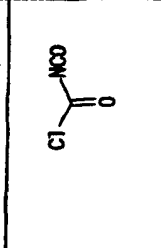
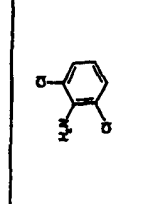
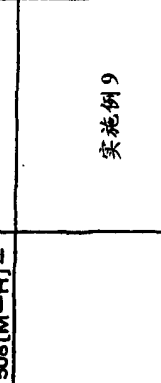
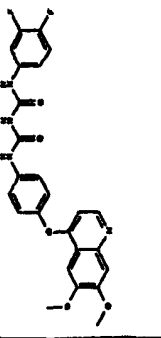
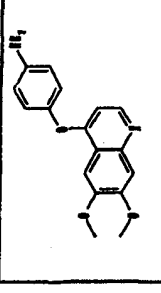
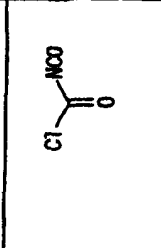
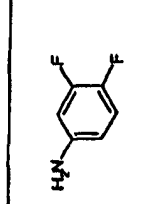
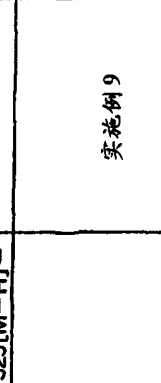
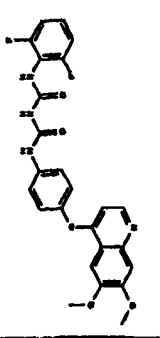
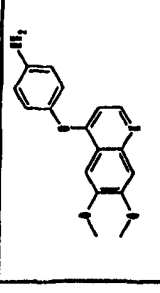
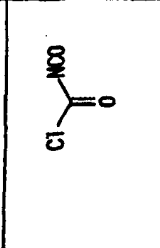
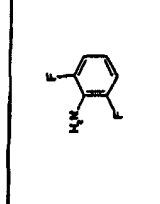
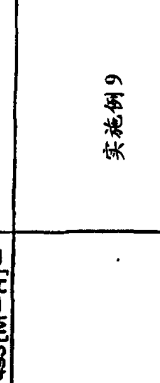
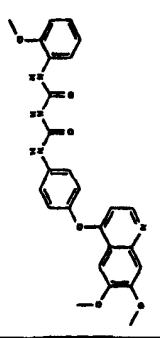
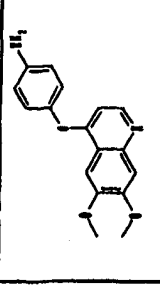
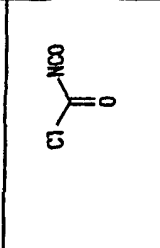
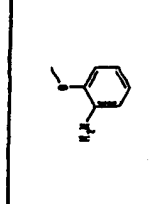
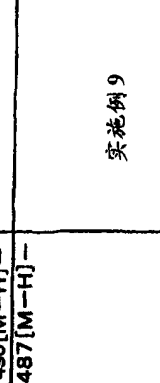
237						461[M-H]—	实施例 9
238						515[M-H]—	实施例 9
239						482[M-H]—	实施例 9
240						525[M-H]—	实施例 9
241						496[M-H]—	实施例 9

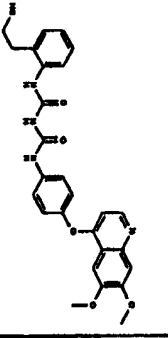
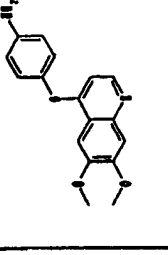
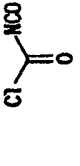
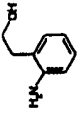
242								实施例 9	505[M-H] ⁻
243								实施例 9	497[M-H] ⁻
244								实施例 9	487[M-H] ⁻
245								实施例 9	515[M-H] ⁻
246								实施例 9	547[M-H] ⁻

247					535 [M-H] -	实施例 9
248					491 [M-H] -	实施例 9
249					491 [M-H] -	实施例 9
250					509 [M-H] -	实施例 9
251					475 [M-H] -	实施例 9

252								475[M-H]—	实施例 9
253								503[M-H]—	实施例 9
254								502[M-H]—	实施例 9
255								549[M-H]—	实施例 9
256								471[M-H]—	实施例 9

257						实施例9
258						实施例9
259						实施例9
260						实施例9
261						实施例9

262						实施例 9
263						实施例 9
264						实施例 9
265						实施例 9
266						实施例 9
				508[M-H] -		
				525[M-H] -		
				493[M-H] -		
				487[M-H] -		

267					501 [M-H]—	实施例9
-----	---	---	--	---	------------	------

a)表示与下述实施例一样合成

实施例 277: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

1)3-氟-4-[(7-(3-溴乙基)-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺的合成

5 将 3-氟-4-[(7-苄氧基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺(7.8 g)与三氟乙酸(80 ml)和甲磺酸(1 ml)一起在 80℃ 搅拌 2 小时。馏去溶剂后,用饱和碳酸氢钠水溶液将其调节成中性,吸滤出析出的结晶,得到粗结晶(8.8 g)(起始原料 A)。将该粗结晶(5 g)溶解于二甲基甲酰胺(120 ml)中,加入碳酸钾(9.2 g)和二溴乙烷(12.5 g)(起始原料 C),在室温下搅拌约 90 小时。经硅藻土过滤,将滤液减压馏去溶剂。将所得残余物
10 通过硅胶柱层析[氯仿:甲醇]纯化,得到 1.88 g 3-氟-4-[(7-(3-溴乙基)-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺,收率 29%。

2)1-{3-氟-4-[7-(3-溴乙基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲的合成

15 将 4-氟苯基乙酸(2.37 g)(起始原料 D)溶解于亚硫酸氯(8 ml),在 40℃ 搅拌 1 小时。减压馏去溶剂。向所得残余物中加入乙腈(300 ml)使其溶解,加入硫氰酸钾(1.87 g),在 40℃ 搅拌 50 分钟。减压馏去溶剂,向所得残余物中加入乙酸乙酯(50 ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(50 ml),在室温下搅拌 10 分钟。经硅藻土过滤,用乙酸乙酯萃取滤液,
20 然后用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,减压馏去溶剂。将所得残余物溶解于乙醇:甲苯(1:1=10 ml)中,向其中加入 1)中合成的 3-氟-4-[(7-(3-溴乙基)-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺(1.4 g),在室温下搅拌 18 小时。滤出析出的结晶,得到 1.58 g 标题化合物,收率 73%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) : δ 3.85 (s, 2H), 3.96 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.62 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 8.85 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 11.86 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)

3)1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲(实施例 277)的合成

5 向 2)中得到的化合物(200 mg)中加入二甲基甲酰胺(3 ml)使其溶解, 加入吗啉(29 mg)(起始原料 B)和碳酸钾(46 mg), 在室温下搅拌 18 小时。加入乙酸乙酯:水, 用乙酸乙酯萃取后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压馏去溶剂。将所得残余物通过制备 TLC[氯仿:甲醇]纯化, 得到 92 mg 标题化合物(实施例 277), 收率 46%。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl₃, 400MHz) : δ 2.89 (s, 4H), 2.95 (s, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 6H), 7.43 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=2.4, 11.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.66 (br, 1H), 12.44 (s, 1H)

10 ESI-MS : $m/z = 607$ (M-1)

实施例 285: 1-[2-(2-氟苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

15 将 2-氟苯基乙酸(96 mg)(起始原料 D)溶解于亚硫酸氯(0.5 ml), 在 40°C 搅拌 1 小时。减压馏去溶剂。向所得残余物中加入乙腈(30 ml)使其溶解, 加入硫氰酸钾(68 mg), 在 40°C 搅拌 50 分钟。减压馏去溶

剂, 向所得残余物中加入乙酸乙酯(15 ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(15 ml), 在室温下搅拌 20 分钟。用乙酸乙酯萃取后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压馏去溶剂。将所得残余物用乙醇:甲苯(1:1=6 ml)溶解, 向其中加入原料 12 (60 mg)(起始原料 A), 在室温下搅拌 18 小时。减压馏去溶剂, 通过制备 TLC[氯仿:甲醇]纯化, 得到 44 mg 标题化合物, 收率 49%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.10–2.18 (m, 2H), 2.47–2.54 (m, 4H), 2.59 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J=4.5$ Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.44 (dd, $J=1.0$, 5.4 Hz, 1H), 7.31–7.52 (m, 6H), 7.54 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=2.4$, 11.5 Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.42 (s, 1H)
ESI-MS : $m/z = 639$ (M+1), 637 (M-1)

10 实施例 287: 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯基乙酰基-脲

1) 2-氟-4-[(7-(3-氯丙基)-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺的合成

15 将 2-氟-4-[(7-苄氧基-6-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯胺(4.2 g)(原料 2)与三氟乙酸(20 ml)和甲磺酸(1 ml)一起加热回流 1 小时, 馏去溶剂后, 用 10%氢氧化钠水溶液将其调节成中性, 吸滤析出的结晶, 得到粗结晶(3.8 g)(起始原料 A)。将该粗结晶(2 g)溶解于二甲基甲酰胺(80 ml)中, 加入碳酸钾(4.9 g)和 1-溴-3-氯-丙烷(5.6 g)(起始原料 C), 在室温下搅拌 16 小时。用乙酸乙酯萃取后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压馏去溶剂。将所得残余物通过硅胶柱层析纯化, 从氯仿:甲醇(99:1)洗脱的级分中得到 1.65 g 标题化合物, 收率 77%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.36–2.43 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.79–3.83 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.32–4.36 (m, 2H), 6.44 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.80–6.92 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

2)2-氟-4-[(6-甲氧基-7-(3-吗啉代丙基)-4-喹啉基)氧基]苯胺的合成

5 将1)中得到的苯胺(0.7 g)溶解于二甲基甲酰胺(40 ml)中, 加入碳酸钾(1.4 g)、碘化钠(0.6 g)和吗啉(0.85 g)(起始原料B), 在70°C搅拌20小时。用乙酸乙酯萃取后, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压馏去溶剂。将所得残余物通过硅胶柱层析纯化, 经氯仿:甲醇(95:5)洗脱的级分中得到0.64 g标题化合物, 收率76%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.01–2.11 (m, 2H), 2.37–2.50 (m, 4H), 2.44–2.57 (m, 2H), 3.64–3.74 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.13–4.22 (m, 2H), 6.36 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.73–6.84 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

3)1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯基-乙酰基-脲(实施例287)的合成

15 将苯乙酰胺(95 mg)(起始原料D)悬浮于无水二氯乙烷(10 ml)中, 加入草酰氯(0.09 ml), 加热回流17小时。减压馏去溶剂, 得到粗结晶。将其悬浮于无水氯仿(10 ml)中, 在室温下将其加入到2)中得到的苯胺(100 mg)和三乙胺(330 mg)溶解于无水氯仿(10 ml)的溶液中, 在室温下搅拌5小时。加入2%氢氧化钠水溶液, 分离氯仿层。用无水硫酸钠干燥, 减压馏去溶剂。将所得残余物通过硅胶柱层析纯化, 从氯仿:甲醇(97:3)洗脱的级分中得到115 mg标题化合物(实施例

20

287), 收率 84%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.07–2.15 (m, 2H),
2.44–2.51 (m, 4H), 2.55 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.
69–3.75 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.98 (s, 3H),
4.24 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1
H), 6.94–7.00 (m, 4H), 7.24–7.40 (m, 5H), 7.
36 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.18 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1
H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.
76 (s, 1H)

质谱分析值(ESI-MS, m/z): 589(M^++1)

5 实施例 313: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

1)1-[[4-(4-氨基苯氧基)-6-甲氧基-7-喹啉基]氧基]-3-吗啉代-2-丙醇的合成

10 将原料 2 (10 g)与三氟乙酸(100 ml)和甲磺酸(1 ml)一起加热回流 1 小时, 回复至室温, 馏去溶剂后, 用饱和碳酸氢钠水溶液将其调节成弱碱性, 析出固体。滤出所得固体, 用水洗涤后干燥, 得到粗结晶(9.6 g)(起始原料 A)。加入二甲基甲酰胺(300 ml), 溶解结晶后, 加入碳酸钾(23.5 g)和表溴醇(3.1 ml)(起始原料 C), 在室温下搅拌过夜。再加入碳酸钾(2.3 g)和表溴醇(0.3 ml)(起始原料 C), 在室温下搅拌过
15 夜。加入吗啉(14.8 ml)(起始原料 B), 在 70℃搅拌过夜。回复至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥后浓缩。将所得残余物通过用氯仿:甲醇展开的硅胶柱层析纯化, 得到 6.9 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 2.48–2.54 (m, 2H),
2.62–2.64 (m, 2H), 2.67–2.73 (m, 2H), 3.52
(brs, 1H), 3.73–3.76 (m, 4H), 3.82 (brs, 2
H), 4.16–4.23 (m, 2H), 4.26–4.32 (m, 1H), 6.
42 (dd, $J=1.0, 5.4\text{Hz}$, 1H), 6.50 (ddd, $J=1.0,$
2.7, 8.5Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=2.7, 12.0\text{Hz}$, 1
H), 7.04 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.5
8 (s, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

质谱分析值(ESI-MS, m/z): 442(M^+-1)

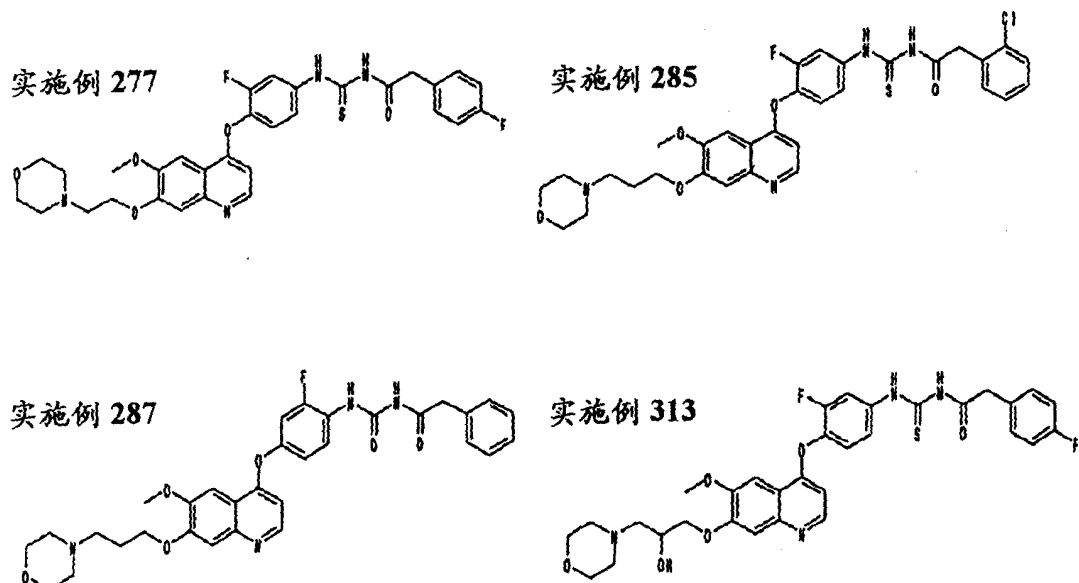
5 2)1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基
氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲(实施例 313)

向 4-氟苯基乙酸(4.3 g)(起始原料 D)中加入亚硫酸氯(10 ml), 在
40℃搅拌 1 小时后, 浓缩, 用真空泵干燥。加入乙腈(250 ml), 加入
异硫氰酸钾(3.4 g), 在 40℃搅拌 50 分钟后, 浓缩。加入饱和碳酸氢
10 钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠
干燥后, 馏去溶剂。加入甲苯(50 ml)和乙醇(50 ml)的混合溶剂, 加入
胺(3.0 g)。在室温下搅拌过夜。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,
用氯仿/甲醇混合溶剂萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干
燥后浓缩, 将所得残余物通过用氯仿:甲醇展开的硅胶柱层析纯化,
得到 1.4 g 标题化合物, 收率 44%。

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.48–2.55 (m, 2H),
2.60–2.73 (m, 4H), 3.72–3.77 (m, 6H), 4.02
(s, 3H), 4.16–4.32 (m, 3H), 6.45 (d, $J=4.4\text{H}$
z, 1H), 7.12 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.23–7.32 (m,
3H), 7.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.
54 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=2.6, 11.5\text{Hz}$, 1H), 8.
50 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H), 12.44 (s,
1H)

15 ESI-MS : m/z = 639 ($\text{M}+1$)

实施例 277、285、287 和 313 化合物的结构如下所示。



按照实施例 277、285、287 和 313 的方法，合成了实施例 270 - 276、278 - 284、286、288 - 312 和 314 - 337 的化合物。下面记载了
5 确定所得化合物的化学结构式、起始原料、合成方法和物质的数据。

实施例编号	化合物结构	起始原料 A	起始原料 B	起始原料 C	起始原料 D	合成方法 a
270						实施例 277
271						实施例 277
272						实施例 277
273						实施例 277
275						实施例 277
276						实施例 277
277						实施例 277
278						实施例 277
279						实施例 277

282						实施例 277
283						实施例 287
284						实施例 277
286						实施例 287
288						实施例 285
289						实施例 285
291						实施例 287
292						实施例 287
293						实施例 287

294						实施例 287
295						实施例 287
296						实施例 287
297						实施例 277
298						实施例 277
299						实施例 277
300						实施例 277
301						实施例 277

302								实施例 285
303								实施例 285
304								实施例 285
305								实施例 287
306								实施例 287
307								实施例 277
308								实施例 287
309								实施例 277
310								实施例 277

311						实施例 287
312						实施例 313
314						实施例 313
315						实施例 313
316						实施例 313
317						实施例 313
318						实施例 313
319						实施例 313
320						实施例 313

321					实施例 313
322					实施例 313
323					实施例 313
324					实施例 313
325					实施例 313
326					实施例 313
327					实施例 313
328					实施例 313
329					实施例 313

330						实施例 285
331						实施例 285
332						实施例 285
333						实施例 285
334						实施例 285
335						实施例 285
336						实施例 287
337						实施例 287

实施例270: 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) : δ 2.20 (s, 3H), 2.33-2.57 (m, 8H), 2.79 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23-7.57 (m, 9H), 8.01 (dd, $J=2.2, 12.2\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 11.82 (br, 1H), 12.50 (br, 1H)

ESI-MS: $m/z=604$ (M+1), 602 (M-1)

5 实施例271: 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz) : δ 2.16 (s, 3H), 2.28-2.62 (m, 8H), 2.78 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 6.48 (dd, $J=1.0, 5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.10-7.41 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=2.2, 12.2\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 11.81 (br, 1H), 12.47 (br, 1H)

10 实施例272: 1-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 1.01 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H), 2.50-2.70 (m, 4H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.20 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.07-7.57 (m, 9H), 7.93-8.10 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 11.80 (s, 1H), 12.50 (s, 1H)

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 577 (M+1)⁺

实施例 273: 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-乙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 1.84-1.94 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.68-2.78 (m, 4H), 2.88-2.97 (m, 4H), 3.12 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.29 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.49 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=2.4, 11.7\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS: $m/z=618$ (M+1), 616 (M-1)

5 实施例275: 1-{4-[7-(2-二乙基氨基-乙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 2.66-2.74 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.29 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.46 (m, 7H), 7.53 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=2.4, 11.5\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.51 (br, 1H), 12.42 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z=595$ (M+1), 593 (M-1)

10 实施例276: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.62-2.72 (m, 4H), 2.98 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.78 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.35 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 6.46 (d, J

= 5.4 Hz, 1H), 7.21-7.45 (m, 8H), 7.55 (s, 1H), 7.93 (dd, J=2.4, 11.5 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 12.57 (s, 1H)

ESI-MS: m/z=591 (M+1), 589 (M-1)

实施例278: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.63-2.78 (m, 4H), 2.98 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.37 (t, J=5.8 Hz, 2H), 6.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.05-7.43 (m, 6H), 7.47 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.94 (dd, J=2.4, 11.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.45 (s, 1H)

5 ESI-MS: m/z=607 (M-1)

实施例279: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.66-3.06 (m, 6H), 3.70-3.85 (m, 6H), 4.03 (s, 3H), 4.39 (t, J=5.8 Hz, 2H), 6.48 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 7.25-7.45 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94 (dd, J=2.4, 11.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)

ESI-MS: m/z=607 (M-1)

实施例282: 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 1.58-1.99 (m, 5H), 2.43-2.62 (m, 2H), 3.16-3.40 (m, 4H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.45-4.51 (m, 2H), 6.47 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=2.4, 11.7\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)
ESI-MS: $m/z=637$ ($M+1$), 635 ($M-1$)

5 实施例283: 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 1.13-1.76 (m, 7H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.87-3.11 (m, 4H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 2H), 6.32 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.50 (m, 7H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 10.59 (s, 1H)
质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 603 (M^++1)

10 实施例 284: 1-(3-氟-4-{7-[2-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-乙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=10:1$, 400MHz): δ 1.45-1.88 (m, 5H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.41-4.47 (m, 2H), 6.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.47 (m, 7H), 7.56 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=2.4, 11.7\text{Hz}$, 1

H), 8.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

ESI-MS: $m/z=619$ ($M+1$), 617 ($M-1$)

实施例286: 1-{2-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 2.02-2.25 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 4H), 2.51 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.64-3.67 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.19 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.89-7.02 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.13 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.74 (s, 1H)

5

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 607 (M^++1)

实施例288: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.12-2.19 (m, 2H), 2.50-2.66 (m, 6H), 3.72-3.81 (m, 6H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.16-7.42 (m, 6H), 7.45 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=2.4, 11.5$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.41 (s, 1H)

10

ESI-MS: $m/z=623$ ($M+1$), 621 ($M-1$)

实施例289: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.10-2.18 (m, 2H),

2.44-2.56 (m, 4H), 2.59 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.70-3.76 (m, 6H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.01-7.13 (m, 3H), 7.26-7.44 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=2.4, 11.5$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.41 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z=623$ (M+1), 621 (M-1)

实施例291: 1-{4-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-苯乙酰基-脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.31 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 2.29-2.39 (m, 2H), 2.93-3.02 (m, 4H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.18-7.44 (m, 8H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.4, 12.2$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.85 (br, 1H), 10.72 (s, 1H)

5 ESI-MS: $m/z=575$ (M+1)

实施例292: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.94-2.05 (m, 4H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.80-3.15 (m, 6H), 3.78 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=1.0, 5.4$ Hz, 1H), 7.16-7.44 (m, 8H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.4, 12.7$ Hz, 1H), 8.45 (br, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 10.69 (s, 1H)

实施例293: 1-{4-[7-(3-二乙基氨基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-3-氟-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 6 H), 2.25–2.35 (m, 2H), 2.87–3.10 (m, 6H), 3.84 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.10–7.25 (m, 4H), 7.29–7.40 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=2.2, 12.7$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.91 (br, 1H), 10.67 (s, 1H)
ESI-MS : $m/z=593$ (M+1)

5 实施例294: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.93–2.00 (m, 4H), 2.28–2.36 (m, 2H), 2.75–3.09 (m, 6H), 3.83 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J=1.0, 5.1$ Hz, 1H), 7.10–7.28 (m, 4H), 7.30–7.39 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.2, 11.7$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.85 (br, 1H), 10.66 (s, 1H)
ESI-MS : $m/z=593$ (M+1)

10 实施例295: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 1.45–1.55 (m, 2H), 1.68–1.79 (m, 4H), 2.09–2.16 (m, 2H), 2.54–2.82 (m, 6H), 3.83 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.

2.5 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J=0.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.10-7.31 (m, 4H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.2, 12.7$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.00 (br, 1H), 10.68 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z=605$ ($M+1$)

实施例296: 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.08-2.17 (m, 2H), 2.28-2.70 (m, 13H), 3.81 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.23-4.39 (m, 2H), 6.39 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.12-7.23 (m, 4H), 7.17-7.40 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=2.2, 12.1$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.70 (br, 1H), 10.65 (s, 1H)

5

实施例297: 1-(3-氟-4-{6-甲氧基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-(2-间甲苯基-乙酰基)-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.08-2.17 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 5H), 2.52-2.65 (m, 8H), 3.71 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.01-7.55 (m, 8H), 7.93 (dd, $J=2.7, 11.5$ Hz, 1H), 8.48-8.54 (m, 2H), 12.49 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z=632$ ($M+1$)

实施例298: 1-{3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.15-2.22 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 4H), 2.63 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.76 (t, $J=4.6\text{ Hz}$, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.38 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.29-7.42 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H) 8.97 (s, 1H), 12.39 (s, 1H)

ESI-MS : $m/z=639$ (M+1)

5 实施例299: 1-{3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.15-2.26 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 6H), 3.77 (s, 2H), 3.78-3.83 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.29 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.39 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.02-7.13 (m, 4H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H) 8.85 (s, 1H), 12.39 (s, 1H)

ESI-MS : $m/z=639$ (M+1)

实施例300: 1-{3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.14–2.24 (m, 2H), 2.53–2.72 (m, 6H), 3.76–3.80 (m, 6H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.38 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.22–7.45 (m, 7H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H) 8.72 (s, 1H), 12.44 (s, 1H)

ESI-MS : $m/z=621$ ($M+1$)

5

实施例301: 1-{3-氯-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯基-乙酰基)-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=30:1$, 400 MHz) : δ 2.20–2.32 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.72–2.90 (m, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.80–3.85 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 4.36 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 6.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.21–7.33 (m, 5H), 7.54–7.61 (m, 2H), 7.65 (dd, $J=2.4, 8.6\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (br, 1H) 9.00 (br, 1H), 12.50 (br, 1H)

ESI-MS : $m/z=635$ ($M+1$)

实施例302: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯基-乙酰基)-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.20–2.33 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.50–2.59 (m, 6H), 3.79 (s, 2H), 3.81–3.90 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.29 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.22–7.34 (m, 5H), 7.42 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=2.4, 11.7\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (br, 1H) 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 12.52 (s, 1H)

ESI-MS : $m/z = 619$ (M+1)

5 实施例303: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-间甲苯基-乙酰基)-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 2.10–2.20 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.55–2.67 (m, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.75–3.80 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 1H), 7.08–7.36 (m, 5H), 7.41 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.91–8.01 (m, 1H), 8.48–8.54 (m, 1H) 8.96 (br, 1H), 12.53 (s, 1H)

ESI-MS : $m/z = 619$ (M+1)

实施例304: 1-{3-氟-4-[6-甲氧基-7-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-对甲苯基-乙酰基)-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.14-2.24 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.55-2.72 (m, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.76-3.82 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.28 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.16-7.28 (m, 5H), 7.40 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=2.4, 11.5\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.64 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z=619$ ($M+1$)

5 实施例305: 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-脲

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 2.19-2.38 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.09 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 4.19 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.15-7.50 (m, 9H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.76-7.88 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 10.64 (s, 1H), 11.05 (s, 1H)

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 570 ($M+1$)⁺

实施例306: 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-脲

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : 2.20-2.40 (m, 2 H), 3.85 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 2H), 6.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1 H), 6.90 (s, 1H), 7.08-7.50 (m, 8H), 7.54 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.77-7.90 (m, 1H), 8.47 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 10.57 (s, 1H), 11.08 (s, 1H)

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 588 (M+1)⁺

5

实施例307: 1-{3-氟-4-[7-(3-咪唑-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : 2.21-2.39 (m, 2 H), 3.83 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.00-4.20 (m, 2H), 4.15-4.30 (m, 2H), 6.50 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1 H), 6.91 (s, 1H), 7.17-7.60 (m, 10H), 7.70 (s, 1H), 7.95-8.07 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 11.80 (s, 1H), 12.51 (s, 1H)

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 586 (M+1)⁺

10

实施例308: 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.22-2.43 (m, 9H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 3.39-3.49 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.13-4.26 (m, 2H), 6.31 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.41 (m, 7H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 10.69 (s, 1H)

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 617 (M⁺+1)

实施例309: 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-苯乙酰基-硫脲

¹H NMR (CDCl₃: CD₃OD=10:1, 400 MHz): δ 1.75-3.00 (m, 9H), 3.30-3.72 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.34 (t, J=5.4 Hz, 2H), 6.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.24-7.46 (m, 8H), 7.58 (s, 1H), 7.96 (dd, J=2.4, 11.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H)

5 ESI-MS: m/z=633 (M+1)

实施例310: 1-(3-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基}-苯基)-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

¹H NMR (CDCl₃: CD₃OD=20:1, 400 MHz): δ 1.00-3.20 (m, 15H), 3.73 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.27 (t, J=6.1 Hz, 2H), 6.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.22-7.44 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 7.94 (dd, J=2.4, 11.5 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H)

ESI-MS: m/z=651 (M+1)

实施例311: 1-(2-氟-4-{7-[3-(4-羟甲基-哌啶-1-基)-丙氧基]-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.22-2.19 (m, 9H), 2.49-2.69 (m, 2H), 2.87-3.07 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.17-4.21 (m, 2H), 6.43 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.19-7.45 (m, 5H) 7.36 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.13 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.43 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 10.66 (s, 1H)

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 617 ($M^+ + 1$)

5

实施例312: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-苯乙酰基-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : 3.17-3.40 (m, 6H), 3.50-3.65 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.13-4.26 (m, 1H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.57 (m, 9H), 7.93-8.10 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 11.81 (s, 1H), 12.50 (s, 1H)

质谱分析值: (ESI-MS, m/z): 621 ($M+1$)⁺

10

实施例 314: 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 2.48-2.54 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 4H), 3.70-3.79 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.15-4.32 (m, 3H), 6.45 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=2.6, 11.6\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{Hz}$

z, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.43 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z = 655 (M+1)$

实施例315: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{HNMR (CDCl}_3, 400\text{MHz)}$: δ 2.49-2.56 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 3.72-3.81 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.26-4.33 (m, 1H), 6.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.14-7.42 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=2.4, 11.5\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.73 (s, 1H), 12.42 (s, 1H)

5 ESI-MS: $m/z = 639 (M+1)$

实施例316: 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{HNMR (DMSO, 400MHz)}$: δ 1.40-1.52 (m, 2H), 1.55-1.70 (m, 4H), 2.62-2.93 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98-4.22 (m, 3H), 6.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.27-7.51 (m, 6H), 7.54 (s, 1H), 7.82 (dd, $J=2.2, 11.9\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 9.95 (s, 1H), 11.91 (br, 1H), 12.45 (br, 1H)

ESI-MS: $m/z = 653 (M+1)$

10

实施例317: 1-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{HNMR (DMSO, 400MHz)}$: δ 1.84-1.92 (m, 4H), 3.01-3.36 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.97 (s, 3H),

4.10-4.26 (m, 3H), 6.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.27-7.51 (m, 6H), 7.55 (s, 1H), 7.84 (dd, J=2.4, 12.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 11.91 (br, 1H), 12.45 (br, 1H)
ESI-MS: m/z=639 (M+1)

实施例318: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

¹HNMR (DMSO, 400MHz): δ 1.32-1.60 (m, 6H), 2.50-2.68 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.04-4.20 (m, 3H), 6.49 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.26-7.57 (m, 6H), 8.02 (dd, J=2.2, 12.2 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 11.87 (br, 1H), 12.42 (br, 1H)
ESI-MS: m/z=637 (M+1)

5

实施例319: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(2-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

¹HNMR (DMSO, 400MHz): δ 1.78-1.85 (m, 4H), 2.80-3.15 (m, 4H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.08-4.20 (m, 3H), 6.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.13-7.46 (m, 6H), 7.54 (s, 1H), 7.83 (dd, J=2.7, 12.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.93 (s, 1H), 11.88 (br, 1H), 12.43 (br, 1H)
ESI-MS: m/z=623 (M+1)

实施例320: 1-[2-(3-氯-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz) : δ 3.34-3.43 (m, 6H), 3.59-3.64 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.19 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 6.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.26-7.57 (m, 8H), 8.01 (dd, $J=2.6, 12.4\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 11.83 (s, 1H), 12.43 (s, 1H)

ESI-MS : $m/z=655$ (M+1)

5 实施例321: 1-[2-(3-氯-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz) : δ 1.37-1.61 (m, 6H), 2.50-2.55 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05-4.21 (m, 3H), 6.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.21-7.55 (m, 7H), 7.32 (dd, $J=2.4, 12.4\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 9.93 (s, 1H), 11.79 (br, 1H), 12.42 (br, 1H)

ESI-MS : $m/z=655$ (M+1)

10 实施例322: 1-[2-(3-氯-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400MHz) : δ 1.82-1.90 (m, 4H), 2.90-3.50 (m, 6H), 3.62 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.09-4.25 (m, 3H), 6.51 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.22-7.57 (m, 7H), 7.82 (dd, $J=2.2, 12.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 9.94 (s, 1H), 11.83 (br, 1H), 12.44 (br, 1H)

实施例323: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz) : δ 3.33-3.41 (m, 6H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.04-4.22 (m, 3H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.05-7.23 (m, 3H), 7.36-7.56 (m, 5H), 8.01 (dd, $J=2.1, 12.3$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 11.83 (s, 1H), 12.45 (s, 1H)

ESI-MS : $m/z=639$ (M+1)

5 实施例324: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz) : δ 1.38-1.48 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 4H), 2.51-2.79 (m, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.06-4.21 (m, 3H), 6.49 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.06-7.56 (m, 7H), 8.02 (dd, $J=2.4, 12.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 9.96 (s, 1H), 11.83 (br, 1H), 12.45 (br, 1H)

ESI-MS : $m/z=637$ (M+1)

10 实施例325: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(3-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (DMSO, 400 MHz) : δ 1.84-1.92 (m, 4H), 3.00-3.40 (m, 6H), 3.88 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10-4.25 (m, 3H), 6.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.06-7.58 (m, 7H), 8.01 (dd, $J=2.4, 12.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H), 11.83 (br, 1H), 12.45 (br, 1H)

ESI-MS : $m/z=623$ (M+1)

实施例326: 1-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 2.53-2.73 (m, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.73-3.78 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.14-4.34 (m, 3H), 6.47 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.34 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.94 (dd, $J=2.6, 11.6\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)
ESI-MS: $m/z=655$ (M+1)

5 实施例327: 1-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 1.39-1.43 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 4H), 2.55-2.72 (m, 6H), 3.61 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.06-4.09 (m, 2H), 4.24-4.31 (m, 1H), 6.39 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.30 (m, 7H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.34 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)
ESI-MS: $m/z=653$ (M+1)

10 实施例328: 1-[2-(4-氯-苯基)-乙酰基]-3-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-硫脲

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ; $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 2.01-2.08 (m, 4H), 3.30-3.35 (m, 6H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.06-4.20 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.32 (m, 7H), 7.49 (s, 1H), 7.88 (dd, $J=2.4, 11.7\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)
ESI-MS: $m/z=639$ (M+1)

实施例329: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 1.43-1.55 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 4H), 2.48-2.90 (m, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.05-4.18 (m, 2H), 4.32-4.43 (m, 1H), 6.38 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.83-7.03 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.32 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS: $m/z=637$ ($M+1$)

5 实施例330: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 2.09-2.15 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 6H), 3.70 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.14-4.27 (m, 2H), 4.46-4.53 (m, 1H), 6.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.96-7.13 (m, 2H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.58 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=2.4, 11.5\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

ESI-MS: $m/z=623$ ($M+1$)

10 实施例331: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-哌啶-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-硫脲

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=20:1$, 400MHz): δ 1.50-1.60 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 4H), 2.93-3.07 (m, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.43-4.51 (m, 1H), 6.42 (d, $J=5.4\text{Hz}$

z, 1H), 7.18-7.40 (m, 8H), 7.51 (s, 1H), 7.90 (dd, J=2.3, 11.6 Hz, 1H) 8.40 (d, J=5.4 Hz, 1H)

ESI-MS: m/z = 619 (M+1)

实施例332: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-硫脲

¹HNMR (CDCl₃; CD₃OD=20:1, 400MHz): δ 2.03-2.11 (m, 4H), 3.20-3.40 (m, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.09-4.22 (m, 2H), 4.43-4.51 (m, 1H), 6.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 8H), 7.52 (s, 1H), 7.90 (dd, J=2.6, 11.7 Hz, 1H) 8.41 (d, J=5.0 Hz, 1H)

5 ESI-MS: m/z = 605 (M+1)

实施例333: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-邻甲苯基-乙酰基)-硫脲

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.36 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 6H), 3.77-3.87 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.20-4.24 (m, 2H), 4.40-4.47 (m, 1H), 6.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.97 (dd, J=2.4, 11.7 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)

ESI-MS: m/z = 635 (M+1)

10

实施例334: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-间甲苯基-乙酰基)-硫脲

¹HNMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.39 (s, 3H), 2.60-

2.85 (m, 6H), 3.72 (s, 2H), 3.77-3.83 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.22 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.34-4.42 (m, 1H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.09-7.35 (m, 5H), 7.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=2.6, 11.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z=635$ ($M+1$)

实施例335: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-对甲苯基-乙酰基)-硫脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.37 (s, 3H), 2.55-2.79 (m, 6H), 3.70-3.80 (m, 6H), 4.01 (s, 3H), 4.19-4.23 (m, 2H), 4.31-4.38 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.10-7.28 (m, 5H), 7.40 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=2.4, 11.7$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)

ESI-MS: $m/z=635$ ($M+1$)

实施例336; 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-[2-(4-氟-苯基)-乙酰基]-脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 2.43-2.65 (m, 6H), 3.62-3.72 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.09-4.25 (m, 3H), 6.33 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.91-7.24 (m, 6H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.41 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 10.62 (s, 1H)

质谱分析值(ESI-MS, m/z): 623(M^++1)

实施例 337: 1-{3-氟-4-[7-(2-羟基-3-吗啉-1-基-丙氧基)-6-甲氧基-喹啉-4-基氧基]-苯基}-3-(2-苯基-乙酰基)-脲

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 2.44-2.65 (m, 6H), 3.68-3.76 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.08-4.23 (m, 3H), 6.32 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.35 (m, 7H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 8.41 (m, d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)

质谱分析值(ESI-MS, m/z): 605(M^++1)

5

药理试验例 1: 用 ELISA 法测定 met 自磷酸化抑制活性(1)

在 5%二氧化碳培养箱内, 在含有 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基(购自 GIBCO BRL)中培养人类上皮癌细胞 A431, 直到 50-90% 汇合。将收获的细胞用含有 0.1%胎牛血清的 RPMI 培养基在 96 孔平
10 底板上以 3×10^4 个/孔进行接种, 在 37°C 培养过夜。将培养基换成新的含有 0.1%胎牛血清的 RPMI 培养基, 向各孔中加入溶解于二甲基亚砜的受验物质, 再在 37°C 培养 1 小时。添加人重组肝细胞生长因子(以下简称为 HGF), 使其终浓度为 50 ng/ml, 在 37°C 刺激细胞 5 分钟。除去培养基, 用磷酸缓冲生理盐水(pH 7.4)洗涤细胞后, 添加
15 50 μl 溶胞缓冲液(20mM HEPES (PH 7.4)、150mM NaCl、0.2%TritonX-100、10%甘油、5mM 原钒酸钠(sodium orthovanadylate)、5mM 乙二胺四乙酸二钠、2mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), 在 4°C 振荡 2 小时, 制备成细胞提取液。

向 ELISA 用微量培养板(Maxisorp; 购自 NUNC)中加入 50 μl 含有 5 $\mu\text{g/ml}$ 抗磷酸酪氨酸抗体(PY20; 购自 Transduction Laboratories)的磷酸缓冲生理盐水(pH 7.4), 在 4°C 静置过夜, 使其固相化。洗涤培养板后, 加入 300 μl 封闭液, 在室温下静置 2 小时, 进行封闭。洗涤后, 将上述细胞提取液全部移入, 在 4°C 静置一夜。洗涤后, 使其与抗 HGF 受体抗体(h-Met (C-12), 购自 Santa Cruz Biotechnology)

20

在室温下反应 1 小时，再洗涤，然后使其与用过氧化物酶标记的抗兔 Ig 抗体(购自 Amersham)在室温下反应 1 小时。洗涤后，加入过氧化物酶显色底物(购自 Sumitomo Bakelite)，开始反应。得到适当显色后，加入反应中止液，中止反应，通过微量板阅读器测定 450 nm 的吸光度。以未添加药物、添加 HGF 时的吸光度为 0% met 磷酸化抑制活性，以未添加药物和 HGF 时的吸光度为 100% met 磷酸化抑制活性，求出各孔的 met 磷酸化抑制活性。将受验物质的浓度变化几个水平，求出各种情况下的 met 磷酸化抑制活性，算出受验物质的 50%met 磷酸化抑制浓度(IC50)。结果如表 1 所示。

10

表 1

实施例编号	IC ₅₀ (μ M)
1	0.0087
2	0.0118
3	0.0197
11	0.0581

药理试验例 2: 用 ELISA 法测定 met 自磷酸化抑制活性(2)

在 5%二氧化碳培养箱内，在含有 10%胎牛血清的 RPMI1640 培养基(购自 GIBCO BRL)中培养人胃癌细胞株 MKN45，直到 50-90% 汇合。将收获的细胞用含有 0.1%胎牛血清的 RPMI 培养基在 96 孔平底板上以 2×10^4 个/孔进行接种，在 37℃培养过夜。将培养基换成新的含有 0.1%胎牛血清的 RPMI 培养基，向各孔中加入溶解于二甲基亚砷的受验物质，再在 37℃培养 1 小时。除去培养基，用磷酸缓冲生理盐水(pH 7.4)洗涤细胞后，添加 50 μ l 溶胞缓冲液(20mM HEPES (PH 7.4)、150mM NaCl、0.2%TritonX-100、10%甘油、5mM 原钒酸钠、5mM 乙二胺四乙酸二钠、2mM Na₄P₂O₇)，在 4℃振荡 2 小时，制备成细胞提取液。

20

向 ELISA 用微量培养板(Maxisorp; 购自 NUNC)中加入 50 μ l 含

有 5 $\mu\text{g/ml}$ 抗磷酸酪氨酸抗体(PY20; 购自 Transduction Laboratories) 的磷酸缓冲生理盐水(pH 7.4), 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 静置一夜, 使其固相化。洗涤 滴定板后, 加入 300 μl 封闭液, 在室温下静置 2 小时, 进行封闭。 洗涤后, 将上述细胞提取液全部移入, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 静置过夜。洗涤后, 使其与抗 HGF 受体抗体(h-Met (C-12), 购自 Santa Cruz Biotechnology) 5 在室温下反应 1 小时, 再洗涤, 然后使其与用过氧化物酶标记的抗 兔 Ig 抗体(购自 Amersham)在室温下反应 1 小时。洗涤后, 加入过氧 化物酶显色底物(购自 Sumitomo Bakelite), 开始反应。得到适当显色 后, 加入反应中止液, 中止反应, 通过微量板阅读器测定 450 nm 的 10 吸光度。以未添加药物时的吸光度为 100% met 磷酸化活性, 以添加 了大量过剩阳性对照(化合物 1, 1000 nM)时的吸光度为 0% met 磷酸 化活性, 求出各孔的 met 磷酸化活性。将受验物质的浓度变化几个 水平, 求出各种情况下对 met 磷酸化的抑制率, 算出受验物质的 50%met 磷酸化抑制浓度(IC_{50})。结果如表 2 所示。

表 2

实施例编号	IC50(μ M)	实施例编号	IC50(μ M)	实施例编号	IC50(μ M)
1	0.0112	51	0.2035	101	0.0444
2	0.0181	52	0.1706	102	0.0918
3	0.0304	53	0.0374	103	2.7714
4	0.0750	54	0.0261	104	0.3442
5	0.0189	55	0.2449	105	0.1037
6	0.0316	56	0.1400	106	0.0427
7	0.2922	57	0.1320	107	0.3450
8	0.2976	58	0.0270	108	2.0800
9	0.0364	59	0.1930	109	1.4756
10	0.1459	60	0.0370	110	2.3751
11	0.0202	61	0.1130	111	1.8118
12	0.1990	62	0.0920	112	1.7334
13	0.1411	63	0.0244	113	0.6535
14	0.2909	64	0.1405	114	0.4850
15	0.3017	65	0.0663	115	0.3592
16	0.0328	66	0.0792	116	0.3440
17	0.0307	67	0.0197	117	1.3037
18	0.1496	68	0.1944	118	0.2114
19	0.1040	69	0.0044	119	0.4420
20	0.0318	70	0.0153	120	1.5748
21	0.1876	71	0.0299	121	0.3380
22	0.0246	72	0.0279	122	0.3026
23	0.0263	73	0.0281	123	2.0088
24	0.0277	74	0.1825	124	0.2643
25	0.1401	75	0.0336	125	0.2933
26	0.1256	76	0.0517	126	0.3295
27	0.0800	77	0.1776	127	0.3189
28	0.1624	78	0.0663	128	0.2847
29	0.0371	79	0.1454	129	1.0060
30	0.0351	80	0.0302	130	2.1555
31	0.0341	81	0.0277	131	2.3731
32	0.1709	82	0.0743	132	0.2683
33	0.0618	83	0.0391	133	0.2610
34	0.0463	84	0.0400	134	0.2319
35	0.0414	85	0.0488	135	0.2260
36	0.1982	86	0.0235	136	0.3417
37	0.0584	87	0.1983	137	0.2707
38	0.0291	88	0.0492	138	0.2843
39	0.1145	89	0.0526	139	0.2432
40	0.2421	90	0.0281	140	0.2288
41	0.2807	91	0.0401	141	0.3361
42	0.1899	92	0.1480	142	0.2847
43	0.1674	93	0.1215	143	3.5910
44	0.2915	94	0.0307	144	0.6990
45	0.2071	95	0.0413	145	0.3640
46	0.2290	96	0.1706	146	1.2100
47	0.2153	97	0.0376	147	1.1660
48	0.2240	98	0.0278	148	2.4790
49	0.0514	99	0.0256	149	0.2360
50	0.2355	100	0.0308	150	1.2780

实施例编号	IC50(μ M)	实施例编号	IC50(μ M)	实施例编号	IC50(μ M)
151	0.2561	201	0.2255	251	0.3862
152	0.2475	202	0.6416	252	0.3005
153	0.2320	203	0.2813	253	1.3400
154	0.8760	204	0.3209	254	0.3655
155	0.9820	205	0.2651	255	0.2601
156	0.3730	206	0.4436	256	0.2808
157	0.4820	207	0.2998	257	0.2859
158	0.4650	208	0.2580	258	0.3574
159	0.5850	209	0.9285	259	0.6143
160	1.6327	210	0.2277	260	2.2325
161	0.2460	211	0.2521	261	0.3426
162	0.2096	212	0.3787	262	0.2689
163	0.2018	213	2.4266	263	0.4835
164	0.2417	214	2.5273	264	0.3472
165	0.4950	215	1.9770	265	0.2589
166	0.3183	216	0.2278	266	0.1806
167	0.2586	217	0.3331	267	0.1091
168	0.3056	218	0.4793	268	0.0228
169	0.2759	219	0.7359	269	0.0125
170	0.2736	220	0.2967	270	0.0267
171	0.2817	221	0.2212	271	0.0391
172	0.4228	222	0.2014	272	0.0336
173	0.2217	223	0.2680	273	0.0240
174	0.2522	224	0.3160	275	0.0230
175	0.9552	225	0.2814	276	0.0190
176	0.2211	226	3.2308	277	0.0204
177	0.2672	227	4.3638	278	0.0251
178	0.2680	228	0.3936	279	0.0204
179	0.2613	229	0.2730	282	0.0166
180	2.5610	230	0.3403	283	0.0146
181	0.2431	231	0.3288	284	0.0150
182	0.2559	232	0.2557	285	0.0753
183	0.2238	233	0.3217	286	0.0293
184	0.2677	234	0.4568	287	0.0225
185	0.2477	235	0.2146	288	0.0226
186	0.2340	236	0.2351	289	0.0238
187	0.2575	237	1.4669	291	0.0195
188	0.2525	238	4.0204	292	0.0203
189	0.2323	239	1.5818	293	0.0211
190	0.2237	240	2.7412	294	0.0230
191	0.9767	241	3.3169	295	0.0241
192	0.6874	242	0.8512	296	0.0197
193	0.4442	243	3.0098	297	0.0532
194	0.3188	244	0.3419	298	0.0890
195	0.2914	245	0.3082	299	0.0435
196	0.3219	246	2.9114	300	0.0224
197	0.2842	247	0.6502	301	0.0611
198	0.2938	248	0.9569	302	0.0231
199	0.2415	249	0.5256	303	0.0267
200	0.3052	250	0.4474	304	0.0659

实施例编号	IC50(μ M)
305	0.0214
306	0.0339
307	0.0574
308	0.0214
309	0.0201
310	0.0211
311	0.0185
312	0.0191
313	0.0211
314	0.0232
315	0.0210
316	0.1882
317	0.0422
318	0.0283
319	0.1257
320	0.0140
321	0.1248
322	0.0426
323	<0.0100
324	0.0234
325	0.0185
326	0.0131
327	0.7978
328	0.0432
329	0.0518
330	0.0206
331	0.0220
332	0.0142
333	0.0211
334	0.0227
335	0.0236
336	0.0328
337	0.0220

药理试验例 3: 对人胃癌细胞(MKN45)的肿瘤生长抑制作用

5 将人胃癌细胞(MKN45)移植到裸鼠中, 当肿瘤体积达到 100-200 mm^3 左右时, 将裸鼠分组, 每组 5 只, 使各组的肿瘤体积的平均值均一, 将悬浮于 0.5% 甲基纤维素的受验物质 1 日 2 次经口给予 5 天。

同样给予对照组 0.5% 甲基纤维素。以给予开始日的肿瘤体积为 1, 对照组第 X 天的肿瘤体积为 CX, 受验化合物给予组的肿瘤体积为 TX, 求出肿瘤生长抑制率(TGIR) = $(1 - TX/CX) \times 100$ 。

10 表 3 中给出了本发明化合物组的代表例的肿瘤生长抑制率。

表 3

	给予量(mg/kg/次)	%TGIR
实施例 1	10	21
	30	47
	100	54
实施例 2	10	31
	30	65
实施例 3	10	24
	30	52
实施例 11	10	23
	30	52
实施例 268	30	81

药理试验例 4: 对人脑瘤细胞(U87MG)的肿瘤生长抑制作用

5 将人脑瘤细胞(U87MG)移植到裸鼠中, 当肿瘤体积达到 100-200 mm³ 左右时, 将裸鼠分组, 每组 5 只, 使各组的肿瘤体积的平均值均一, 将悬浮于 0.5%甲基纤维素的受验物质 1 日 2 次经口给予 5 天。

同样给予对照组 0.5%甲基纤维素。以给予开始日的肿瘤体积为 1, 对照组第 X 天的肿瘤体积为 CX, 受验化合物给予组的肿瘤体积为 TX, 求出肿瘤生长抑制率(TGIR)=(1-TX/CX)×100。

10 表 4 中给出了本发明化合物组的代表例的肿瘤生长抑制率。

表 4

	给予量(mg/kg/次)	%TGIR
实施例 1	30	42
	100	70
实施例 2	10	38
	30	61
实施例 3	30	51
	100	60

药理试验例 5: 对各种人肿瘤细胞的肿瘤生长抑制作用

5 将人胃癌细胞(MKN45)(从理研获得)、人脑瘤细胞(U87MG)(从 ATCC 获得)、人胰腺癌(KP4)(从理研获得)、人胰腺癌(SUIT-2)(从国立九州癌症中心获得)、人印戒细胞癌(NUGC-4)(从理研获得)或人肺癌细胞(LC6)(从实验动物中央研究所获得)移植到裸鼠中, 当肿瘤体积达到 100 mm^3 左右时, 将裸鼠分组, 每组 4-5 只, 使各组的肿瘤体积的平均值均一, 将悬浮于 0.5% 甲基纤维素的受验物质 1 日 1 次或 1 日 2 次经口给予 5 天。同样给予对照组 0.5% 甲基纤维素。或者将溶解于生理盐溶液(添加 1N 盐酸水溶液)的受验物质 1 日 1 次静脉注射给药 5 天, 同样给予对照组生理盐溶液(添加 1N 盐酸水溶液)。以 10 给予开始日的肿瘤体积为 1, 对照组第 5 天的肿瘤体积为 CX, 受验化合物给予组的肿瘤体积为 TX, 求出肿瘤生长抑制率(TGIR)=(1-TX/CX) × 100。

表 5 中给出了本发明化合物组的代表例的肿瘤生长抑制率。

表 5

实施例 编号	肿瘤	给药方法	给药量(mg/ kg)×次数	TGIR (%)
1	LC6	经口	30×2	26
2	NUGC-4	经口	30×2	75
2	LC6	经口	30×2	27
2	KP-4	经口	30×2	54
3	NUGC-4	经口	30×2	71
3	LC6	经口	30×2	18
3	KP-4	经口	30×2	31
11	MKN45	经口	30×2	63
11	U87MG	经口	30×2	62
11	LC6	经口	30×2	26
46	MKN45	经口	25×1	38
268	MKN45	经口	10×1	52
268	LC6	静脉注射	30×2	35
268	U87MG	经口	30×2	74
277	MKN45	经口	30×2	17
282	MKN45	经口	30×2	13
282	MKN45	经口	10×1	31
285	MKN45	经口	30×2	66
285	LC6	经口	30×2	48
286	MKN45	经口	30×2	64
286	LC6	经口	30×2	37
286	U87MG	经口	30×2	66
288	MKN45	经口	30×2	64
299	MKN45	经口	25×1	14
312	MKN45	经口	30×2	75

313	MKN45	经口	12.5×1	37
313	MKN45	经口	25×1	73
313	MKN45	经口	50×1	78
313	MKN45	静脉注射	10×1	68
313	SUIT-2	经口	25×1	28
313	KP-4	经口	12.5×1	34
313	KP-4	经口	25×1	45
313	KP-4	经口	50×1	48
314	MKN45	经口	30×2	38
315	MKN45	经口	30×2	36
320	MKN45	经口	30×2	20
323	MKN45	经口	30×2	34
326	MKN45	经口	30×2	17
331	MKN45	经口	30×2	40
332	MKN45	经口	30×2	14
3.3.3.	MKN45	经口	30×2	75
334	MKN45	经口	30×2	65