

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年8月30日 (30.08.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/153293 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 491/056 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2018/076233
- (22) 国际申请日: 2018年2月11日 (11.02.2018)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201710107756.X 2017年2月27日 (27.02.2017) CN
201710161873.4 2017年3月17日 (17.03.2017) CN
- (71) 申请人: 北京赛特明强医药科技有限公司 (BEIJING SCITECH-MQ PHARMACEUTICALS LIMITED) [CN/CN]; 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN).
- (72) 发明人: 张强 (ZHANG, Qiang); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 张宏波 (ZHANG, Hongbo); 中国北京市顺义区林

河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 杨磊夫 (YANG, Leifu); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 杨海龙 (YANG, Hailong); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 周利凯 (ZHOU, Likai); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 郑南桥 (ZHENG, Nanqiao); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 于善楠 (YU, Shannan); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 刘彦生 (LIU, Yansheng); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 王钟祥 (WANG, Zhongxiang); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 冯守业 (FENG, Shouye); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 徐占强 (XU, Zhanqiang); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。 胡晨明 (HU, Chenming); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101300 (CN)。

(54) Title: DIOXANOQUINAZOLINE, DIOXANOQUINAZOLINE-TYPE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 二噁烷并喹唑啉与二噁烷并喹啉类化合物及其制备方法与应用

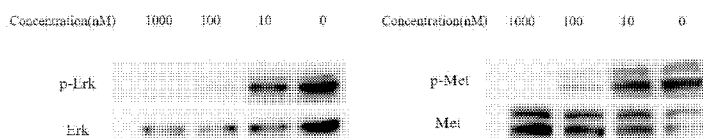
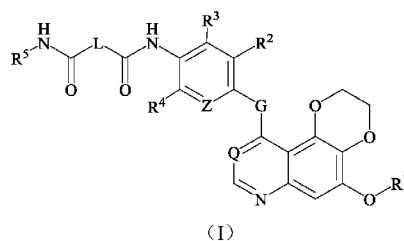


图 1



(57) Abstract: The present invention relates to dioxanoquinazoline of formula (I) and a dioxanoquinazoline-type compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention further provides a preparation method of the compound of formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof and use of same as a medicament. The medicament is used for treating tyrosine kinase-related diseases as a tyrosine kinase (such as VEGFR-2 and c-Met) inhibitor.

(57) 摘要: 本发明涉及具有式 (I) 的二噁烷并喹唑啉以及二噁烷并喹啉类化合物或其可药用盐。本发明还提供了一种式 (I) 所述化合物及其可药用盐的制备和作为药物的应用, 所述药物作为络氨酸激酶 (例如 VEGFR-2 和 c-Met) 抑制剂用于治疗与络氨酸激酶相关的疾病。

(74) 代理人: 北京恩赫律师事务所 (BEIJING ENHO LAW FIRM); 中国北京市海淀区中关村东路 18 号财智国际大厦 A 座 805、806 室刘守宪, Beijing 100083 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格 (细则 4.17 (iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。
— 包括经修改的权利要求 (条约第 19 条 (1))。

二噁烷并喹唑啉与二噁烷并喹啉类化合物及其制备方法与应用

技术领域

本发明涉及二噁烷并喹唑啉与二噁烷并喹啉类化合物，其药学上可接受的盐，异构体，水合物，溶剂化物，或前药，及其制备方法和用途。

背景技术

受体酪氨酸激酶(RTKs)横跨细胞膜，影响生物化学信号的跨细胞膜传输，其由含有配体结合位点的细胞外结构域、单次跨膜区、含有酪氨酸蛋白激酶活性的细胞内结构域三部分组成。配体与受体的结合会刺激受体相关的酪氨酸激酶活性，该活性导致受体和其他细胞内分子上的酪氨酸残基的磷酸化，进而引发导致各种细胞反应的级联信号。酪氨酸受体的过度表达激活了下游信号转导通路，最终导致细胞的异常转化和增殖，促进肿瘤的发生、发展。

血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 是受体酪氨酸激酶家族中的一种，通过与其配体血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 结合产生一系列生化和生理过程，最终促使新生血管形成。肿瘤血管的生成和它们的通透性主要通过血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 调节，其通过至少两种不同的受体 (VEGFR-1、VEGFR-2) 发挥作用。根据 Jakeman、Kolch、Connolly 等的研究显示：VEGF 是正常和病理性血管生成和血管渗透性的重要刺激物(Jakeman 等，1993，*Endocrinology* 133: 848-859; Kolch 等，1995，*Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155; Connolly 等，1989，*J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024)。血管内皮细胞生长因子通过诱导内皮细胞增殖、蛋白酶表达和迁移及随后形成毛细管的细胞组织来诱发血管芽生表型。因此，通过抗体对 VEGF 的螯合作用产生的对 VEGF 的拮抗作用可导致肿瘤生长的抑制(Kim 等，1993，*Nature* 362: 841-844)。

由于 VEGFR-2 主要分布在血管内皮细胞内，可以与 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 结合。而 VEGF 刺激内皮细胞的增殖、增加血管的通透性和新血管的生成作用主要是通过结合和激活 VEGFR-2 来实现的。如果阻断 VEGFR-2 的活性，可以通过直接和间接途径抑制肿瘤的生长和转移，进而达到理想的抗肿瘤效果。因此，寻找对 VEGFR-2 具有高活性、高选择性的小分子抑制剂成为非常有前景的肿瘤治疗策略。

肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, c-Met) 是酪氨酸激酶受体的一种, 其异常活化在多种恶性肿瘤包括肺癌的发生和发展中起着重要的作用。肝细胞生长因子(HGF)为 c-Met 的特异性配体, c-Met 与 HGF 结合后通过 HGF/c-Met 信号通路发挥生物学作用。HGF/c-Met 信号通路能诱导细胞增殖、分散、迁移、器官形态形成、血管发生等一系列生物效应。c-Met 的异常活化可表现为受体过表达、基因突变、扩增、异位、重排等。这些变化可导致下游信号通路失调, 如丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT)、胞外信号激酶 (ERK)、磷脂酰肌醇-3-羟基激酶、视网膜母细胞瘤抑制蛋白 (Rb) 通路等, 介导肿瘤发生、侵袭和转移、血管新生、上皮间质转化等过程。c-Met 在细胞的增殖、代谢以及肿瘤的产生、转移、血管生成中扮演着重要角色, 已成为抗肿瘤治疗的重要靶点。以 c-Met 为靶点的靶向治疗已在包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的治疗中显现出其重要意义。

在使用抗肿瘤药物的治疗过程中, 多个信号通路的相互作用会影响抗肿瘤药物的作用效果, 如 HGF/c-Met 信号通路与其他通路的相互作用影响了抗肿瘤药物的治疗效果, 产生药物耐药性。因此, 多激酶靶点联合用药成为新的抗肿瘤治疗手段, 而 Crizotinib 和 Cabozantinib 的成功上市说明了多激酶靶点抑制剂的开发具有良好的潜力和应用价值。

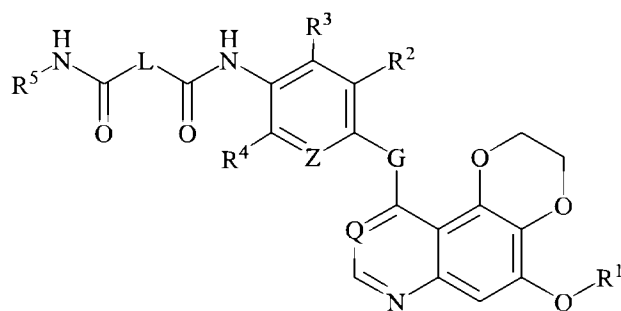
Cabozantinib 是一种蛋白激酶的小分子抑制剂, 对 c-Met、VEGFR-2、Ret、Kit、AXL 等多种激酶有抑制作用。Cabozantinib 在肿瘤模型中能抑制 c-Met 和 VEGFR-2 的磷酸化, 在临床前药效模型中显示出有效的抗肿瘤转移和抗血管生成活性。同单独作用于 VEGFR 靶标的抑制剂相比, 在用 Cabozantinib 治疗的肺部肿瘤转移模型中并未发现肿瘤负荷增加, 说明 Cabozantinib 是 c-Met 和 VEGFR2 信号通路失调肿瘤患者中肿瘤血管生成和转移的有效抑制剂。FDA 于 2012 年 11 月 29 日批准 Cabozantinib 上市用于进展性, 转移甲状腺髓样癌(MTC) 患者的治疗。

类似于 Cabozantinib 这样作用于多靶标的抑制剂有许多优点, 对于此种类型抑制剂的研究也十分火热。目前上市的药物很少, 获得的渠道有限, 并且已上市的药物在使用中会出现耐药性和副作用等问题。因此, 相比已经上市的单靶点抑制剂而言, 多靶标的小分子抑制剂会有更好的治疗效果和应用前景。

发明内容

本发明所提供式 (I) 表示的化合物, 其药学上可接受的盐, 异构体, 水合物, 溶剂化物, 或前药, 其可用作治疗或预防由酪氨酸激酶 (例如 VEGFR-2 和

/或 c-Met) 引起的疾病, 包括酪氨酸激酶受体的某些变种。



式 (I)

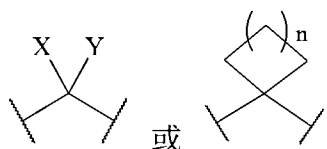
式 (I) 中,

Q 为 N 或者 CH;

G 为 O 或者 NH;

Z 为 N 或者 CH;

L 为直链或者支链烷烃或者环烷烃的连接基团, 选自以下基团



其中 X 为 H 或 C₁-C₃ 的烷基; Y 为 H 或 C₁-C₃ 的烷基; n=0-3, 且当 n=0 时, L 表示为环丙烷的连接基团;

R¹ 为 H, C₁-C₉ 烷基, C₃-C₇ 的环烷基, 4-7 元杂环基, C₃-C₇ 的环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基, 4-7 元杂环基取代的 C₁-C₆ 烷基, 取代的 C₁-C₉ 烷基, 所述取代的 C₁-C₉ 烷基的取代基为羟基、C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基或-NR⁶R⁷ 中的一种或一种以上,

R⁶ 和 R⁷ 分别独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基;

上述 4-7 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子的 4-7 元杂环基, 4-7 元杂环基不被取代或被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 酰基取代或被一至二个氧原子氧化。

R² 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素;

R³ 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素;

R⁴ 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素;

R⁵ 为 H, C₁-C₉ 烷基, C₃-C₇ 的环烷基, C₃-C₇ 环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基, 芳基, 芳基取代的 C₁-C₆ 烷基, 杂芳基或杂芳基取代的 C₁-C₆ 烷基;

所述芳基、杂芳基为不被取代或被 C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的

烷硫基、单或双 C₁-C₃ 的氨基、卤素、三氟甲基、芳氧基和甲砜基中的一种或一种以上取代；

上述杂芳基为含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团；杂芳基含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子。

在优选的方案中，

所述 R¹ 为 H，C₁-C₆ 烷基，C₃-C₆ 的环烷基，5-6 元杂环基，C₃-C₆ 的环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基，5-6 元杂环基取代的 C₁-C₃ 烷基，取代的 C₁-C₆ 烷基，所述取代的 C₁-C₆ 烷基的取代基为羟基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基或-NR⁶R⁷，

R⁶ 和 R⁷ 分别独立地为 H、C₁-C₃ 烷基、羟基取代的 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₃ 烷基。

上述 5-6 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子的 5-6 元杂环基、不被取代或被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 酰基取代或被一至二个氧原子氧化。

在优选的方案中，

所述 R¹ 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡咯-1-乙基、四氢吡咯-1-丙基、吗啉-4-乙基、吗啉-4-丙基、甲基哌嗪-4-乙基、甲基哌嗪-4-丙基、N-甲酰基哌嗪-4-乙基、N-甲酰基哌嗪-4-丙基、N-乙酰基哌嗪-4-乙基、N-乙酰基哌嗪-4-丙基、(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-乙基、(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二甲氨基丁基、二甲氨基戊基、二甲氨基己基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、羟基乙基、羟基丙基、羟乙基氨基乙基、羟丙基氨基乙基、羟乙基氨基丙基、甲氧基乙基氨基乙基、甲氧基丙基氨基乙基、甲氧基乙基氨基丙基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、N-甲基-N-羟乙基氨基乙基、N-甲基-N-羟丙基氨基乙基、N-甲基-N-羟乙基氨基丙基、N-甲基-N-甲氧基乙基氨基乙基、N-甲基-N-甲氧基丙基氨基乙基、N-甲基-N-甲氧基乙基氨基丙基、2-甲基-2-羟基丙基、3-甲基-3-羟基丁基、(3S)-3-氨基丁基、(3R)-3-氨基丁基、(3S)-3-羟基丁基或(3R)-3-羟基丁基中的一种或一种以上。

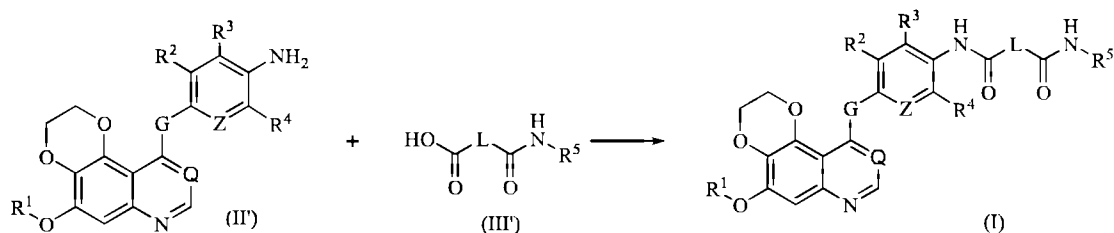
在优选的方案中，

R²、R³、R⁴ 所述的卤素为 Cl 或 F。

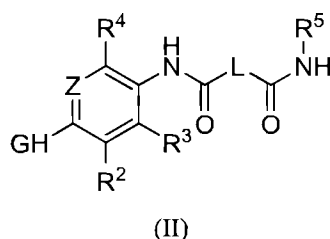
在优选的方案中，

R⁵ 为 H，C₁-C₆ 烷基，C₃-C₆ 环烷基，C₃-C₆ 环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基，芳基，芳基取代的 C₁-C₃ 烷基，杂芳基或杂芳基取代的 C₁-C₃ 烷基，所述的芳基、杂芳基的取代基为 C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基、单或双 C₁-C₃ 取

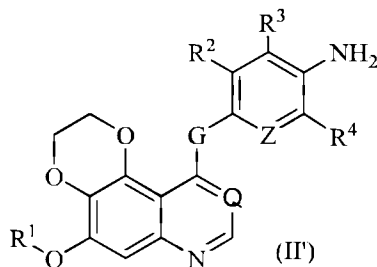
溶剂化物、或前药的方法，其特征在于，包括以下步骤，由式(II')所示化合物与式(III')所示化合物反应制备得到式(I)化合物，其中Q、G、Z、L、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如前文所定义，



本发明提供制备上述化合物的中间体，如式(II)所示的化合物，其中，G、Z、L、R²、R³、R⁴和R⁵如前文所定义，



本发明提供制备上述化合物的中间体，一种式(II')所示的化合物，其中，Q、G、Z、R¹、R²、R³、和R⁴如前文所定义，



发明详述

在这里所指的术语“取代”，包括复杂取代基(比如，苯基，芳基，杂烷基，杂芳基)，比较合适的是1至5个取代基，较好的是1到3个，最好是1到2个，可从取代基列表上自由选择。

除非有特殊说明，烷基，包括饱和直链、支链烃基，C₁-C₉表示烷基的碳原子数为1-9的碳原子，同理的C₁-C₃比如表示烷基的碳原子数为1-3的碳原子，比如，C₁-C₆烷基包括甲基，乙基，丙基，异丙基，n-丁基，异丁基，仲-丁基，叔-丁基，n-戊基，3-(2-甲基)丁基，2-戊基，2-甲基丁基，新戊基，n-己基，2-己基和2-甲基戊基。烷氧基由先前描述的直链，分支链组成的烷基醚。类似的，烯基和炔基包括直链，支链烯基或炔基。

环烷基，指碳原子形成的环状基团，例如，C₃-C₇表示烷基的碳原子数为3-7

的碳原子，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基，类似的，同样包括环状烯基。

在这里使用的术语“芳基”，除非有特别说明，指的是未被取代的或已被取代的芳香基，例如苯基，萘基，蒽基。术语“芳酰基”指-C(O)-芳基。

“被一至两个氧原子氧化”是指硫原子被一个氧原子氧化形成硫和氧之间以双键连接，或被两个氧原子氧化形成硫和两个氧之间以双键连接。

在这里使用的术语“杂环基”，除非有特殊说明，代表未被取代的或已被取代的稳定的3至8元单环饱和环体系，它们由碳原子以及从N，O，S中选的1至3个杂原子组成，其中N，S杂原子可以被随意氧化，N杂原子还可以被随意季铵化。杂环可以和任何杂原子或碳原子结合，从而组成一个稳定的结构。这类杂环的例子包括（但并不局限于）氮杂环丁烷基，吡咯烷基，四氢呋喃基，四氢噻唑基，四氢吡喃基，吗啉基，硫代吗啉基，哌啶基，哌嗪基，氧化哌嗪基，氧化哌啶基，二氧环戊烷基，二氧环己烷基四氢咪唑基，四氢噁唑基，硫代吗啉亚砷，硫代吗啉砷以及噁二唑基。

在这里使用的术语“杂芳基”，除非有特别说明，代表未被取代或已被取代的稳定的5或6元单环芳香环体系，也可以代表未被取代或已被取代的9或10个环原子的苯稠杂芳环体系或二环杂芳环体系，它们由碳原子和由1至3个从N，O，S中选择的杂原子组成，其中N、S杂原子可以被氧化，N杂原子还可以被季铵化。杂芳基可以和任何杂原子或碳原子连接组成一个稳定的结构。杂芳基包括但并不局限于噻吩基，呋喃基，咪唑基，吡咯基，噻唑基，噁唑基，异噁唑基，吡喃基，吡啶基，哌嗪基，嘧啶基，吡嗪，哒嗪基，吡唑基，噻二唑基，三唑基，吡啶基，氮杂吡啶基，吡唑基，氮杂吡唑基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并异噻唑基，苯并噁唑基，苯并吡唑基，苯并噻唑基，苯并噻二唑基，苯并三唑基，腺嘌呤基，喹啉基或异喹啉基。

术语“羰基”指的是C(O)基。

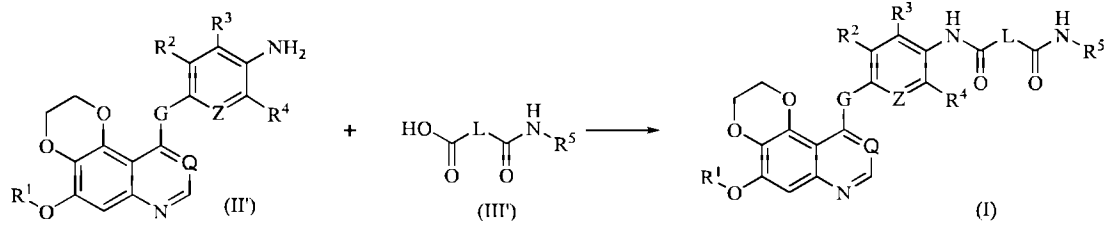
无论何时术语“烷基”或“芳基”或任何它们的前缀词根出现在一个取代物的名称中(例如，芳烷基，二烷基氨)，它将被认为包含了以上为“烷基”和“芳基”而给出的那些限制。碳原子的指定数量(比如，C₁-C₆)将独立的表示在一个烷基部分或在一个更大的取代基中的烷基部分(其中烷基作为其前缀词根)中的碳原子的数量。

在本发明的一个优选方案中提供式(I)化合物或其异构体、互变异构体、溶剂化物，水合物及其药学上可接受的盐，

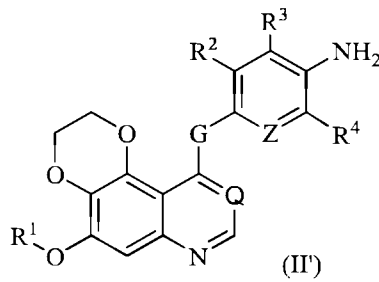
本发明还提供了制备相应化合物的方法，可以使用多种合成方法制备本文所述的化合物，包括下述的方法，本发明的化合物或者其药学上可接受的盐，异构

体或水合物可以使用下述方法与有机化学合成领域已知的合成方法,或通过本领域技术人员理解对这些方法的变化方法合成,优选方法包括但不限于下述方法。

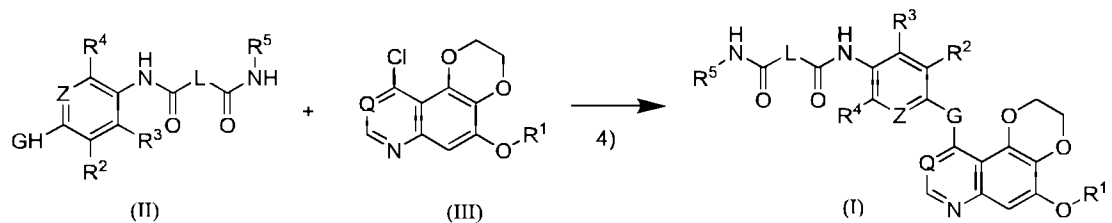
在一个方案中,本发明式(I)化合物由式(II')化合物与式(III')反应制备,其中Q、G、Z、L、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如前文所述。



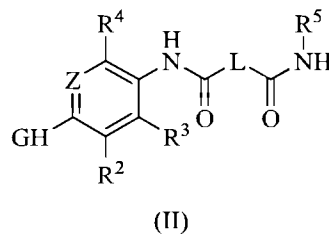
本发明进一步提供了制备式(I)化合物中间体,即式(II')所示的化合物,其中,Q、G、Z、R¹、R²、R³和R⁴如前文所定义,



在另一个实施方案中,本发明式(I)化合物由式(II)所示化合物与式(III)化合物反应制备,其中Q为N,G、Z、L、R¹、R²、R³、R⁴和R⁵如前文所定义,



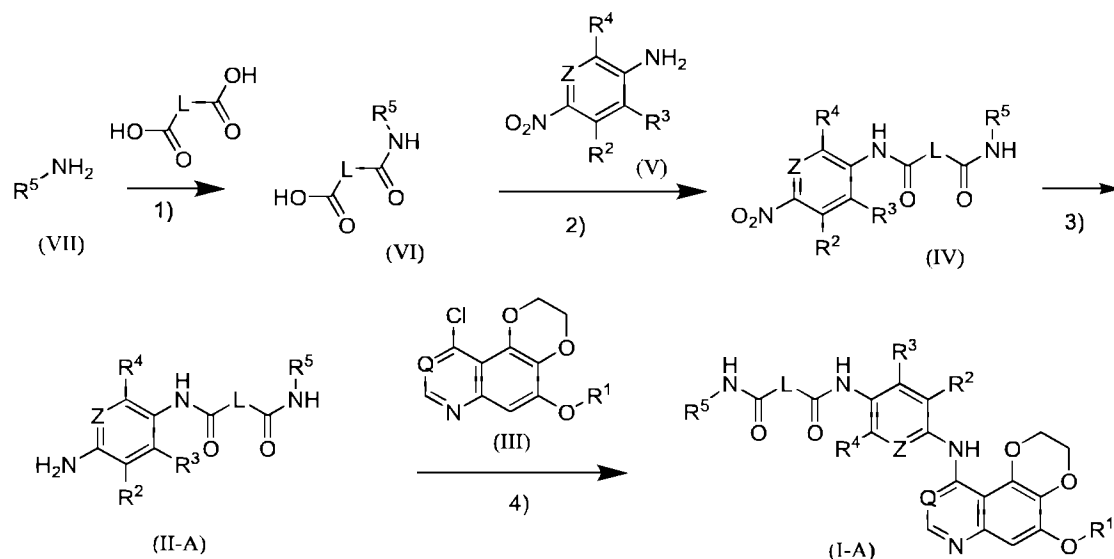
本发明还提供了制备式I化合物的中间体,式(II)所示的化合物,其中,G、Z、L、R²、R³、R⁴和R⁵如前文定义,



进一步地，本发明提供制备式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐，异构体或水合物的方法，

本发明化合物可以通过方案 1 至方案 4 或本领域技术人员已知的技术方案制备，

方案 1，当式 (I) 中 G 为 NH 时，



反应条件为：

步骤 1) 二羧酸原料与二氯亚砷反应后除去溶剂，加入有机碱，非质子有机溶剂和原料 VII 反应得到式 VI 所示化合物；其中有机碱优选于三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶之一或两者以上的组合。非质子有机溶剂选自四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、二氧六环、DMF、DMA 之一或者两者以上的组合。

步骤 2) 在一个优选的方案中，式 (VI) 所示化合物与式 (V) 所示化合物反应时，其中式 (VI) 可与酰化试剂反应，再与式 (V) 进行反应。

优选地，所述的酰化试剂包括但不限于三氯氧磷、二氯亚砷、草酰氯、三氯化磷或五氯化磷中一种或两种以上的组合。

在另一个实施方案中，式 (VI) 所示化合物，在缩合剂存在下，与式 (V) 所示化合物反应，得到式 (IV) 所示化合物，

优选地，所述缩合剂包括但不限于碳二亚胺型缩合剂，鎓盐类缩合剂，有机磷类缩合剂及其他类别缩合剂的一种或两种以上，优选 N,N-二环己基碳二亚胺 (DCC)，N,N-二异丙基碳二亚胺 (DIC)，羟基苯并三唑 (HOBt)，N,N-二异丙基乙胺 (DIEA)，1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑 (HOAt)，O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯 (TBTU)，苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)，2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯

(HBTU)、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸酯(HCTU), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU), 丙基磷酸酐(T3P), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI), 1-乙基(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC), 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷磷(PyBOP), (3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧基)三-1-吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyAOP)中一种或两种以上的组合;

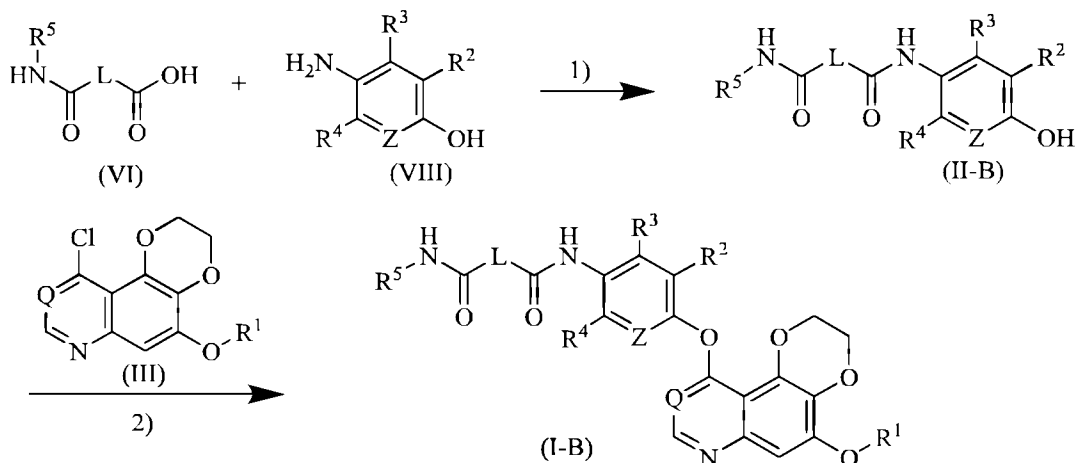
优选地, 此步骤可在有机碱中进行, 所述的有机碱包含但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺(DIEA), 吡啶, 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 2,6-二甲基吡啶(Lutidine), 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)或*N*-甲基吗啉一种或两种以上的组合。

步骤3) 硝基还原反应的条件包含但不限于氢气与雷尼镍, 氢气或甲酸铵与钯碳, 铁粉, 锌粉, 氯化亚锡;

步骤4) 在有机溶剂中, 室温至回流温度下, 碱催化反应。

优选地, 碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯的其中一个或者两个以上的组合; 有机溶剂选自四氢呋喃、二氧六环、异丙醇、乙醇、DMF、DMA、乙腈之一或者两者以上的组合。

方案2, 当式(I)中G为O时,



反应条件为:

步骤1) 在一个优选的方案中, 式(VI)所示化合物与式(VIII)所示化合物反应时, 其中式(VI)可与酰化试剂反应, 再与式(VIII)进行反应。

优选地, 所述的酰化试剂包括但不限于三氯氧磷、二氯亚砷、草酰氯、三氯化磷或五氯化磷中一种或两种以上的组合。

在另一个实施方案中, 式(VI)所示化合物, 在缩合剂存在下, 与式(VIII)所示化合物反应, 得到式(II-B)所示化合物,

优选地, 缩合剂包括但不限于碳二亚胺型缩合剂, 鎓盐类缩合剂, 有机磷类缩合剂及其他类别缩合剂的一种或两种以上, 优选 *N,N*-二环己基碳二亚胺

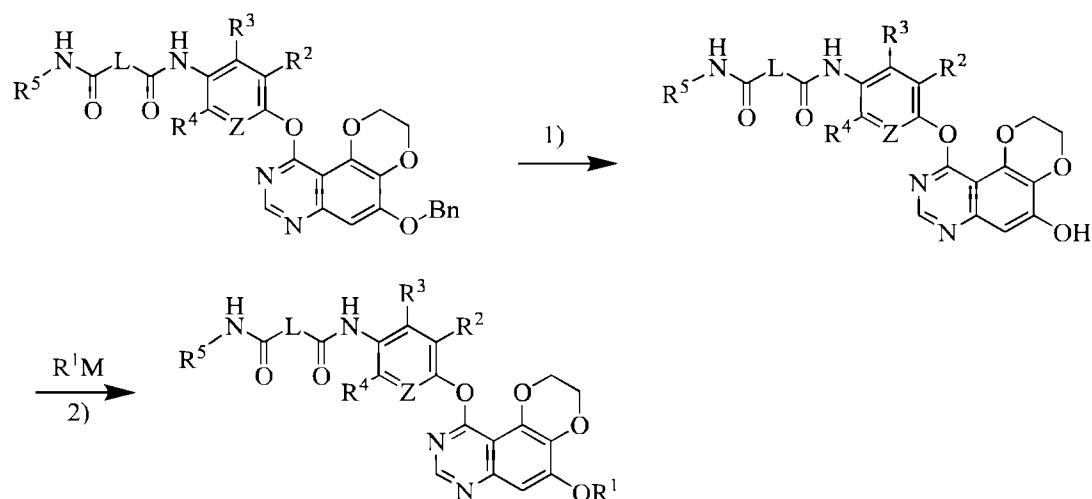
(DCC), N,N-二异丙基碳二亚胺 (DIC), 羟基苯并三唑 (HOBt), N,N-二异丙基乙胺 (DIEA), 1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑 (HOAt), O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (TBTU), 苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HBTU)、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸酯 (HCTU), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU), 丙基磷酸酐 (T3P), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI), 1-乙基(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 (EDC), 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷磷 (PyBOP), (3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧基)三-1-吡咯烷基磷六氟磷酸盐 (PyAOP) 中一种或两种以上的组合;

优选地, 此步骤可在有机碱中进行, 所述的有机碱包含但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺, 吡啶, 4-二甲氨基吡啶, 2,6-二甲基吡啶, 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯或 N-甲基吗啉一种或两种以上的组合。

步骤 2) 在有机溶剂中, 室温至回流温度下碱催化反应。碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯的其中一个或者两个以上的组合; 有机溶剂选自四氢呋喃、二氧六环、异丙醇、乙醇、DMF、DMA、乙腈之一或者两者以上的组合。

除上述提供的方法外, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 R^5 取代基的引入还可以通过本领域技术人员知晓的其他方法引入, 例如-O- R^1 取代基的引入可以通过苄氧基中间体脱苄氧基保护反应, 制备酚羟基, 再与 R^1M 经过取代反应得到式 (I) 化合物或中间产物 X, 中间产物 X 进一步与胺类化合物 (或格氏试剂) 经取代反应获得式 (I) 化合物, (M 选自卤素或其他离去基团, 所述离去基团选自 TsO-, MsO-, TfO-; 卤素优选 Cl-, Br-或 I-)。

方案 3:



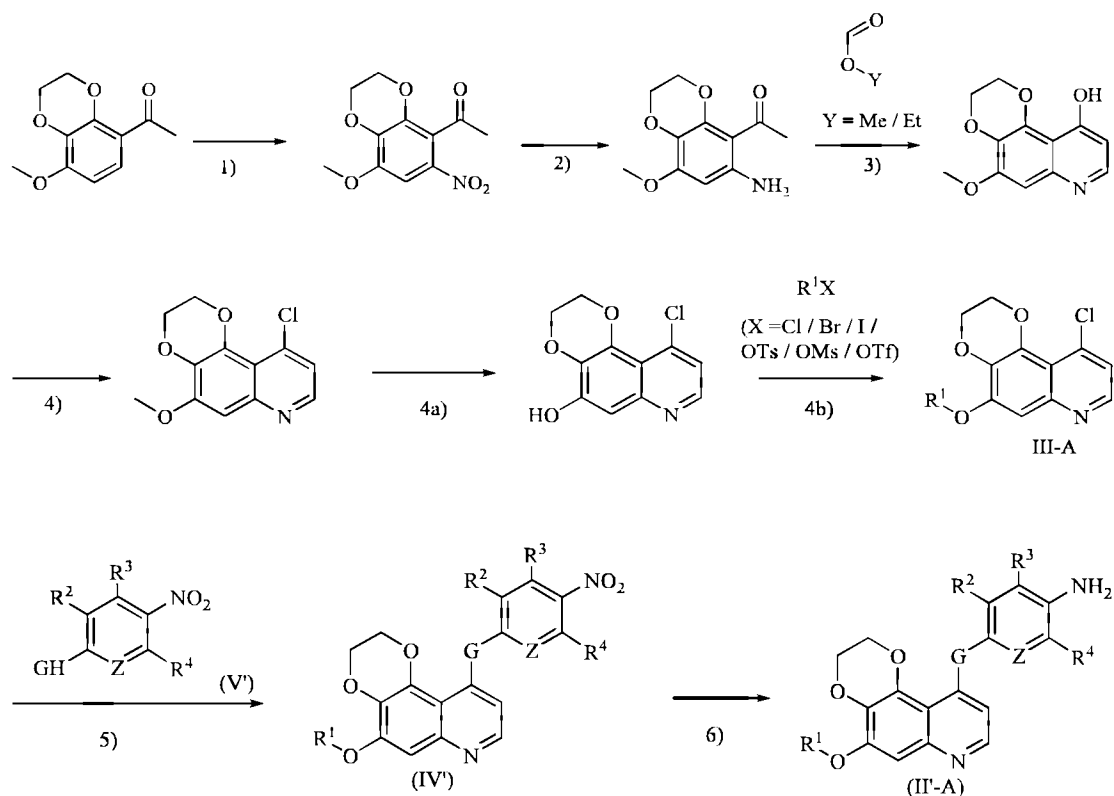
上述反应的反应条件为:

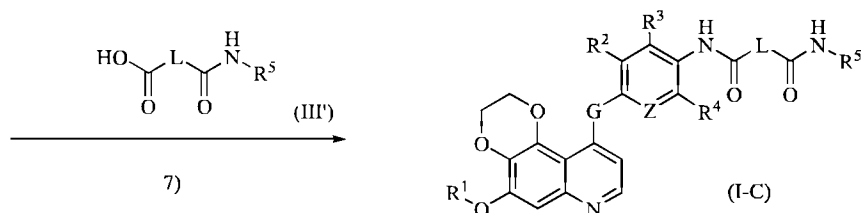
步骤 1) 在有机溶剂中的钯碳/氢气脱保护基团反应。有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇的其中一个或者两个以上的混用，或者甲醇、乙醇、异丙醇的其中一个或者两个以上的混和溶剂与乙酸乙酯或四氢呋喃的混用；

步骤 2) 在有机溶剂中，室温至回流温度下的碱催化反应。碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯的其中一个或者两个以上的组合；有机溶剂选自四氢呋喃、二氧六环、异丙醇、乙醇、DMF、DMA、乙腈、DMSO 之一或者两者以上的组合。

本发明化合物制备过程中，可以使用保护基保护。例如，取代基 R^1 在接入前，或反应过程中，可进行保护基保护，“保护基”用于暂时阻断潜在的反应位点发生化学反应（例如，胺、羟基、巯基、醛等）从而实现化学反应选择性进行。在优选的实施方案中，通过引入保护基团实现高选择性反应；所述保护基通过快速可用的优选反应试剂以高产率选择性除去，所述反应试剂不会过度影响本发明的其它官能团；保护基优选形成可容易分离的衍生物（更优选不产生新的立构中心）；且保护基优选具有最小的其它功能以避免使反应其他位点复杂化。多种保护基和使用和移除这些保护基的方案、试剂和条件是本领域已知的。参见，例如“Protective Groups in Organic Synthesis”Third Ed .Greene ,T .W . 和 Wuts ,P .G .,Eds .,John Wiley&Sons ,New York:1999。

方案 4: 当式 (I) 所示化合物中，Q 为 CH 时，





步骤 1) 进行硝化反应, 优选的, 硝化反应条件为硝酸和醋酸。

步骤 2) 进行硝基还原反应, 硝基还原采用本领域技术人员常规操作进行;

优选的, 硝基还原反应的条件包含但不限于氢气与雷尼镍、氢气与钨碳、酸性条件下铁粉或锌粉或氯化亚锡;

步骤 3) 中 1-(8-甲氧基-6-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基)乙-1-酮与甲酸甲酯或甲酸乙酯在有机溶剂中, 碱的催化下得到 10-羟基-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]-喹啉, 其中所述的有机溶剂包含但不限于二氧六环、四氢呋喃、叔丁醇、乙醇、甲醇的其中一个或者两个以上的组合; 所述的碱包含但不限于叔丁醇钠、叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠; 该反应也可在加热条件下进行, 加热的温度为室温至回流。

步骤 4) 中 10-羟基-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]-喹啉与氯化试剂在有机溶剂中反应制备 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]-喹啉, 其中所述的氯化试剂为三氯氧磷; 所述的有机溶剂包含但不限于苯、甲苯、氯苯、二甲苯的其中一个或者两个以上的组合; 该反应也可在有机碱存在的条件下进行, 所述的有机碱为三乙胺或者二异丙基乙基胺。

步骤 4a) 中 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]-喹啉在有机溶剂中, 路易斯酸的作用下得到 5-羟基-10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]-喹啉, 其中所述的路易斯酸为三溴化硼或三氯化硼; 有机溶剂为二氯甲烷。

步骤 4b) 中 5-羟基-10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]-喹啉与 R^1X 在有机溶剂中制备式 III-A 所示化合物, 其中 R^1 如前文所定义; 有机溶剂包含但不限于四氢呋喃、二氧六环、DMF、DMA、DMSO、乙腈之一或者两者以上的组合; R^1X 中的 X 为氯、溴、碘、甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯。

步骤 5) 将式 III-A 所示化合物在有机溶剂中, 与式 V' 混合加热至 100°C 至 140°C 得到 IV' 所示化合物; 所述的有机溶剂选自甲苯、氯苯、二甲苯、DMF、DMA、DMSO 的其中一个或者两个以上的组合。

步骤 6) 进行硝基还原反应, 硝基还原采用本领域技术人员可以常规进行操作;

优选的, 硝基还原反应条件包含但不限于氢气与雷尼镍、氢气与钨碳、酸性条件下铁粉, 锌粉或氯化亚锡;

步骤 7) 在一个优选的方案中, 式 (III') 所示化合物与式 (II' -A) 所示

化合物反应时，其中式(III')可与酰化试剂反应，再与式(II'-A)进行反应。

优选地，所述的酰化试剂包括但不限于三氯氧磷、二氯亚砷、草酰氯、三氯化磷或五氯化磷中一种或两种以上的组合。

在另一个实施方案中，式(III')所示化合物，在缩合剂存在下，与式(II'-A)所示化合物反应，得到式(I-C)所示化合物，

优选地，所述缩合剂包括但不限于碳二亚胺型缩合剂，鎓盐类缩合剂，有机磷类缩合剂及其他类别缩合剂的一种或两种以上，优选 N,N-二环己基碳二亚胺(DCC)，N,N-二异丙基碳二亚胺(DIC)，羟基苯并三唑(HOBT)，N,N-二异丙基乙胺(DIEA)，1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt)，O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)，苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)，2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HCTU)，2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)，丙基磷酸酐(T3P)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)，1-乙基(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)，六氟磷酸苯并三氮唑-1-基-氧基三吡咯烷鎓(PyBOP)，(3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧基)三-1-吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(PyAOP)中一种或两种以上的组合；

优选地，此步骤可在有机碱中进行，所述的有机碱包含但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺，吡啶，4-二甲氨基吡啶，2,6-二甲基吡啶，1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯或N-甲基吗啉一种或两种以上的组合。

当R¹为-CH₃时，可省略步骤4a和步骤4b，完成步骤4)后进行步骤5)的操作。

很清楚，式I的化合物、异构体、晶型或前药及其可药用盐可以存在溶剂化形式和非溶剂化形式。例如溶剂化形式可以是水溶形式。本发明包括所有这些溶剂化的和未溶剂化的形式。

本发明的化合物可能有不对称的碳原子，根据它们的理化差异，通过已知技术上已成熟的方法，比如，通过色谱或分步结晶法，这种非对映异构的混合物可以被分离成单一的非对映异构体。对映异构体的分离可通过先用适当有旋光活性的化合物进行反应，把对映异构的混合物转化成非对映异构的混合物，分离非对映异构体，再把单一非对映异构体转化(水解)成相应的纯的对映异构体。所有这样的异构体，包括非对映异构体混合物和纯对映体被认为是该发明的一部分。

作为活性成分的本发明的化合物，以及制备该化合物的方法，都是本发明的内容。而且，一些化合物的晶型形式可以作为多晶体存在，这种形式也可以被包括在目前的发明里。另外，一些化合物可以和水(即水合物)或普通的有机溶剂

一起形成溶剂化物，这种溶剂化物也被包括在此项发明的范畴内。

本发明的化合物可以以游离的形式用于治疗，或者在适当情况下以药学上可接受的盐或其它衍生物的形式用于治疗。如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐及无机盐，此盐适用于人类和低等动物，无过度毒性、刺激性、过敏反应等，具有合理的利益/风险比。胺，羧酸，膦酸盐，和其它类型的化合物的药学上可接受的盐在所属领域中是众所周知的。该盐可以由本发明的化合物与合适的游离碱或酸反应而成。包括但不限于，与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸形成的盐，或通过使用本领域熟知的方法，例如离子交换法，来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、过3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括适当的无毒的铵、季铵，和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根，低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺基阳离子。

另外，本文所用术语“前药”是指一个化合物在体内可以转化为本发明式(I)所示的化合物。此转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体化合物的影响。

本发明的药物组合物包含本文所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐、激酶抑制剂(小分子，多肽，抗体等)、免疫抑制剂、抗癌药、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物的另外的活性剂；以及任何药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

本发明的化合物可以作为单独使用，也可以与一种或多种其它本发明的化合物或与一种或多种其它药剂联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制同时给药或顺序地在不同的时间给药，或者所述治疗剂可以作为单一组合物给药。所谓“组合疗法”，指的是使用本发明的化合物与另一种药剂一起使用，给药方式为每种药剂同时共同给药或每种药剂顺序给药，无论哪种情况，目的都是要达到药物的最佳效果。共同给药包括同时递送剂型，以及每种化合物分别的单独剂型。因此，本发明的化合物的给药可以与已知的本领域的其他疗法同时使用，例如，在

癌症治疗中使用放射治疗或细胞生长抑制剂、细胞毒性剂、其它抗癌剂等附加疗法来改善癌症状。本发明并不限于给药的顺序;本发明的化合物可以先前施用,同时施用,或在其他抗癌剂或细胞毒性剂之后施用。

为了制备这一发明的药学成分,作为其活性成分的分子式(I)的一种或多种化合物或盐类可紧密的与药学载体混合在一起,这是根据传统的制药配料技术而进行的,其中的载体可根据按不同的给药方式(例如,口服或肠外给药)设计好的制备形式而采用多种多样的形式。适当的药学上可接受的载体在技术上是众所周知的。对一些这类药学可接受的载体的描述可以在《药学赋形剂手册》里找到,该书由美国药学会和英国药学社联合出版。

本发明药物组合物可以有以下形式,比如说,适合口服给药,例如药片,胶囊,药丸,药粉,持续释放的形式,溶液或悬浮液;用于胃肠外注射如透明液,悬浮液,乳状液;或者用于局部用药如膏,霜;亦或作为栓剂用于直肠给药。药学成分也可以单位剂量的形式适合用于精确剂量的一次性给药。该药学成分将包括一种传统的药学载体或赋形剂以及根据目前的发明制成的作为活性成分的化合物,另外,也可以包括其他的医学或药学制剂,载体,辅助剂,等等。

治疗性化合物也可给于哺乳动物而非人类。给一个哺乳动物所用的药物剂量将取决于该动物的种类以及它的疾病状况或其所处的失调状态。治疗性化合物可以以胶囊,大丸药,药片药水的形式喂给动物。也可以通过注射或灌输的方式让治疗性化合物进入动物体内。我们根据符合兽医实践标准的传统的方式制备好这些药物形式。作为一种可选择的方式,药学合成药可以同动物饲料混合在一起喂给动物,因此,浓缩的饲料添加剂或预拌和料可以备以混合普通的动物饲料。

本发明的又一目的是在于提供一种用于治疗有需要的受试者中癌症的方法,其包括给受试者施用含本发明的化合物的组合物的治疗有效量的一种方法。

本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物的使用,制造用于治疗癌症(包括非实体瘤、实体瘤、原发性或转移性癌症,如本文别处所指出和包括癌症具有抗性或难治的一种或多种其它治疗)以及其它疾病(包括但不限于眼底疾病、银屑病、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化等)的药剂。所述癌症包括但不限于:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B细胞和T细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌中的任一种。下面提供的实施例可以更好的说明本发明,除非特别说明,所有的温度为摄氏度。

附图说明

图 1 为本发明实施例 21 对 c-MET 信号通路抑制的实验结果示意图；

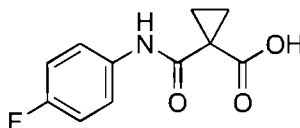
图 2 为本发明实施例 24 对 c-MET 信号通路抑制的实验结果示意图。

具体实施方式

本发明化合物涉及的中间体，可以通过以下方法制备，但不限于以下方法。本发明的部分中间体合成可以参考专利 CN104530063 的方法，一些官能团的简单替换，本领域技术人员根据掌握的化学合成领域知识可以相应调整而获得相应的中间体。以下本发明提供中间体的制备路径，本发明化合物涉及的中间体，可以通过以下方案制备，但不限于以下方案。

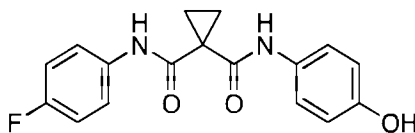
中间体合成：

中间体 1： 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸的制备



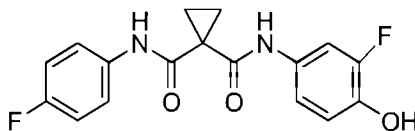
将 1,1-环丙基二羧酸(1.04 克)加入无水四氢呋喃(20mL)中，在冰水浴条件下向搅拌的悬浊液中缓慢滴加三乙胺(0.84g)并搅拌半小时，随后在 0°C 条件下逐滴加入二氯亚砷(1.1g)，加完继续搅拌 1 小时，随后分别加入三乙胺(0.8g)，四氟苯胺(0.9g)的四氢呋喃(10mL)溶液，反应搅拌 2 小时完毕；浓缩，溶于 1N 的氢氧化钠，乙酸乙酯萃取，取水相用 1N 的稀盐酸溶液调节 pH 至 2.0，继续搅拌半小时，过滤得白色固体产物 1.1g，收率 62%，MS：224[M+H]⁺。

中间体 2： N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



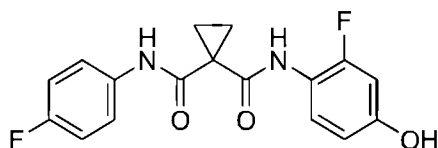
将 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸 250mg，4-氨基苯酚 150mg，EDCI 1000mg，二氯甲烷 2ml 加入反应釜中，室温反应 2h。反应完毕，过滤，滤液浓缩后由柱层析（硅胶 200-300 目，石油醚与乙酸乙酯体积比 2:1）纯化，得到黄白色固体 270mg，产率 77%。MS：315[M+H]⁺。

中间体 3： N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



将 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸 250mg, 4-氨基-2-氟苯酚 175mg, EDCI 1000mg, 二氯甲烷 2ml 加入反应釜中, 室温反应 2h。反应完毕, 过滤, 滤液浓缩后由柱层析 (硅胶 200-300 目, 石油醚与乙酸乙酯体积比 2:1) 纯化, 得到黄白色固体 295mg, 产率 80%。MS: 333[M+H]⁺。

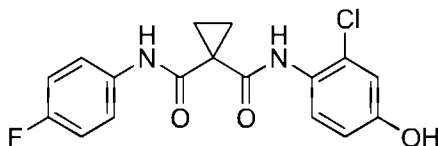
中间体 4: *N*-(2-氟-4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



将 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸 250mg, 4-氨基-3-氟苯酚 175mg, EDCI 1000mg, 二氯甲烷 2ml 加入反应釜中, 室温反应 2h。反应完毕, 过滤, 滤液浓缩后由柱层析 (硅胶 200-300 目, 石油醚与乙酸乙酯体积比 2:1) 纯化, 得到黄白色固体 252mg, 产率 75%。

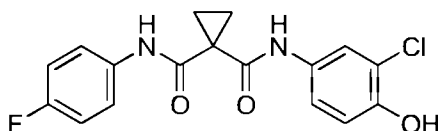
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10.21 (1H, s), 9.98 (1H, s), 9.83 (1H, s), 7.62 (2H, dd, *J*=9.1, 5.0 Hz), 7.46 (1H, t, *J*=8.9 Hz), 7.15 (2H, t, *J*=8.7 Hz), 6.70-6.47 (2H, m), 1.54 (4H, d, *J*=4.8 Hz); MS: 333[M+H]⁺

中间体 5: *N*-(2-氯-4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基-3-氯苯酚反应得到白色固体, 收率 66%。MS: 349[M+H]⁺

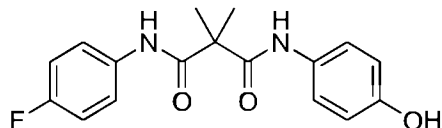
中间体 6: *N*-(3-氯-4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基-2-氯苯酚反应得到白色固体, 收率 82%。

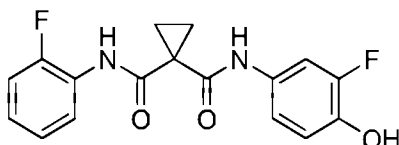
¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10.13 (1H, s), 9.98 (1H, s), 9.91 (1H, s), 7.78-7.54 (3H, m), 7.30 (1H, dd, *J*=9.0, 2.8 Hz), 7.14 (2H, t, *J*=8.7 Hz), 6.90 (1H, dd, *J*=8.7, 3.0 Hz), 1.44 (4H, s); MS: 349[M+H]⁺

中间体 7: *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-羟基苯基)二甲基丙二酰胺的制备



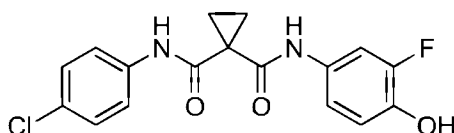
与步骤 2 相同操作, 由 3-((4-氟苯基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代丙酸和 4-胺基苯酚反应得到白色固体, 收率 75%。MS: 317[M+H]⁺

中间体 8: N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(2-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



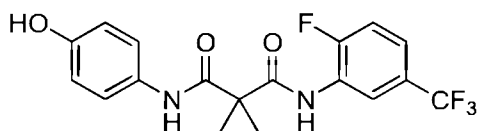
与步骤 2 相同操作, 由 1-((2-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-胺基-2-氟苯酚反应得到白色固体, 收率 52%。MS: 333[M+H]⁺

中间体 9: N-(4-氯苯基)-N-(3-氟-4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



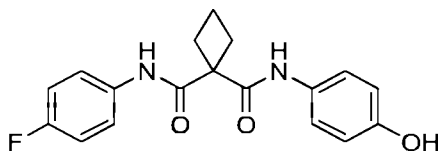
与步骤 2 相同操作, 由 1-((4-氯苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-胺基-2-氟苯酚反应得到白色固体, 收率 52%。MS: 349[M+H]⁺

步骤 10: N-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

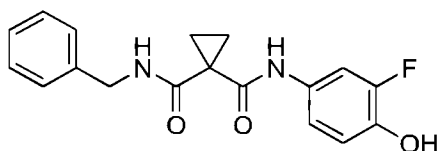


与中间体 2 相同操作, 由 1-((2-氟-5-三氟甲基苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-胺基苯酚反应得到白色固体, 收率 65%。MS: 383[M+H]⁺

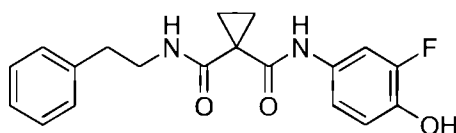
中间体 11: N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺的制备



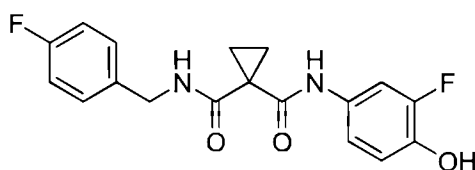
与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丁烷-1-羧酸和 4-胺基苯酚反应得到白色固体, 收率 75%。MS: 329[M+H]⁺

中间体 12: *N*-苄基-*N*-(3-氟-4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

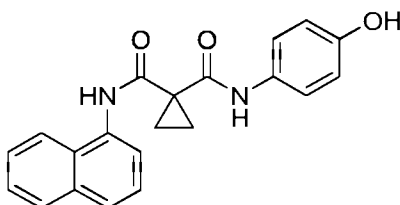
与中间体 2 相同操作, 由 1-(苄基氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基-2 氟-苯酚反应得到白色固体, 收率 77%。MS: 329[M+H]⁺

中间体 13: *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-苄乙基环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

与中间体 2 相同操作, 由 1-(苄乙基氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基-2 氟-苯酚反应得到白色固体, 收率 64%。MS: 343[M+H]⁺

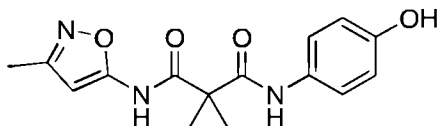
中间体 14: *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苄基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

与中间体 2 相同操作, 由 1-(4-氟苄基氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基-2-氟苯酚反应得到白色固体, 收率 72%。MS: 347[M+H]⁺

中间体 15: *N*-(4-羟基苯基)-*N*-(萘-1-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

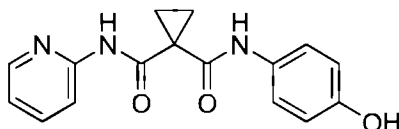
与中间体 2 相同操作, 由 1-(萘-1-基氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体, 收率 68%。MS: 347[M+H]⁺

中间体 16: *N*-(4-羟基苯基)-*N*-(3-甲基异恶唑-5-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



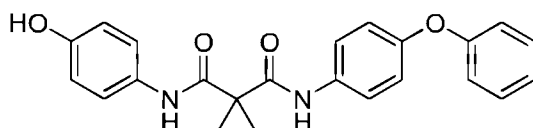
与中间体 2 相同操作，由 1-((3-甲基异恶唑-5-基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体，收率 61%。MS:302[M+H]⁺

中间体 17: *N*-(4-羟基苯基)-*N*-(吡啶-2-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



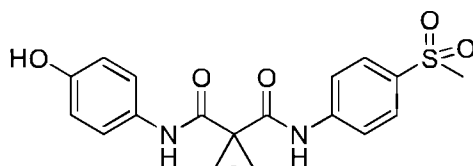
与中间体 2 相同操作，由 1-(吡啶-2-基氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体，收率 60%。MS:298[M+H]⁺

中间体 18: *N*-(4-羟基苯基)-*N*-(4-苯氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



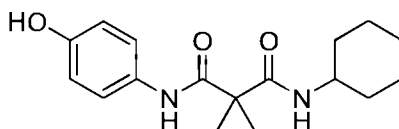
与中间体 2 相同操作，由 1-((4-苯氧基苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到浅黄色固体，收率 52%。MS:389[M+H]⁺

中间体 19: *N*-(4-羟基苯基)-*N*-(4-(甲磺基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

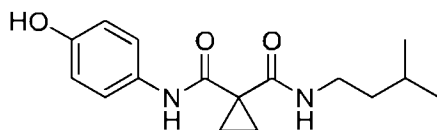


与中间体 2 相同操作，由 1-((4-甲磺基苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体，收率 67%。MS:375[M+H]⁺

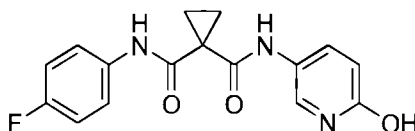
中间体 20: *N*-环己基-*N*-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



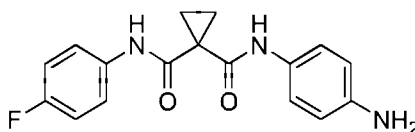
与中间体 2 相同操作，由 1-(环己基氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体，收率 55%。MS:303[M+H]⁺

中间体 21: *N*-(4-羟基苯基)-*N*-异戊基环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

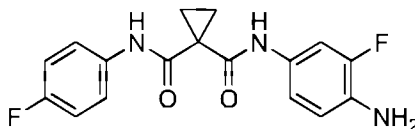
与中间体 2 相同操作, 由 1-(异戊基氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体, 收率 55%。MS:291[M+H]⁺

中间体 22: *N*-(4-氟苯基)-*N*-(6-羟基吡啶-3-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 5-氨基-2-羟基吡啶反应得到白色固体产物, 收率 76%。MS:316[M+H]⁺

中间体 23: *N*-(4-氨基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-硝基苯胺反应得到的浅黄色固体, 然后由氢气钯碳还原得浅紫色目标产物, 收率 72%。MS:314[M+H]⁺

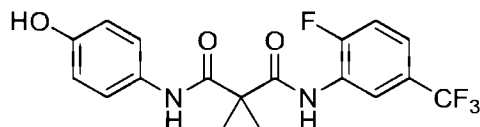
中间体 24: *N*-(4-氨基-3-氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

方法 A: 与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-硝基-3-氟苯胺反应得到浅黄色固体, 由氢气钯碳还原得到浅紫色目标产物, 收率 77%。MS:332[M+H]⁺

方法 B: 将 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸 240mg 溶于二氯亚砷 (5mL)中回流加热 1 小时, 冷却, 浓缩得黄色油状物溶于二氯甲烷(2mL)中; 在冰水浴条件下向上述溶液滴加 3-氟-4-硝基苯胺(160mg)的二氯甲烷(1mL)溶液, 随后缓慢滴加三乙胺(300mg), 撤去冰水浴, 室温反应过夜, 加水淬灭, 有机相干燥浓缩得到浅黄色固体产物; 将上述直接溶于甲醇(20mL)中, 用钯碳 (20mg,

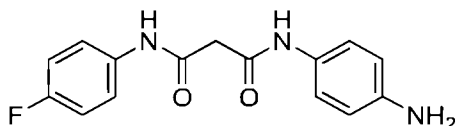
10%Pd) 催化氢化还原得到目标产物。

中间体 25: *N*-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-*N*-(4-羟基苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



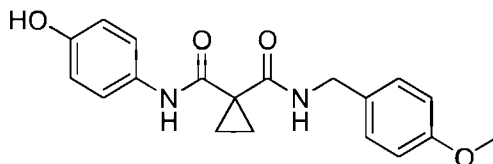
与中间体 2 相同操作, 由 1-((2-氟-5-三氟甲基苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体, 收率 72%。MS:383[M+H]⁺

中间体 26: *N*¹-(4-氨基苯基)-*N*³-(4-氟苯基)丙二酰胺



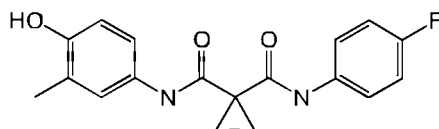
同中间体 2 操作, 由 3-((4-氟苯基)氨基)-3-氧代丙酸和 4-硝基苯胺反应得到白色固体, 由氢气钨碳还原得到目标产物, 收率 71%。MS:288[M+H]⁺

中间体 27: *N*-(4-羟基苯基)-*N*-(4-甲氧基苄基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



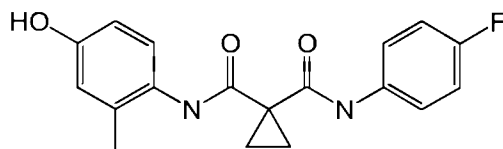
同中间体 2 操作, 由 1-((4-甲氧基苄基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基苯酚反应得到白色固体, 收率 77%。MS: 341[M+H]⁺

中间体 28, *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-羟基-3-甲基苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备:



与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基-2-甲基苯酚反应得白色固体产物, 收率 61%。MS: 329[M+H]⁺

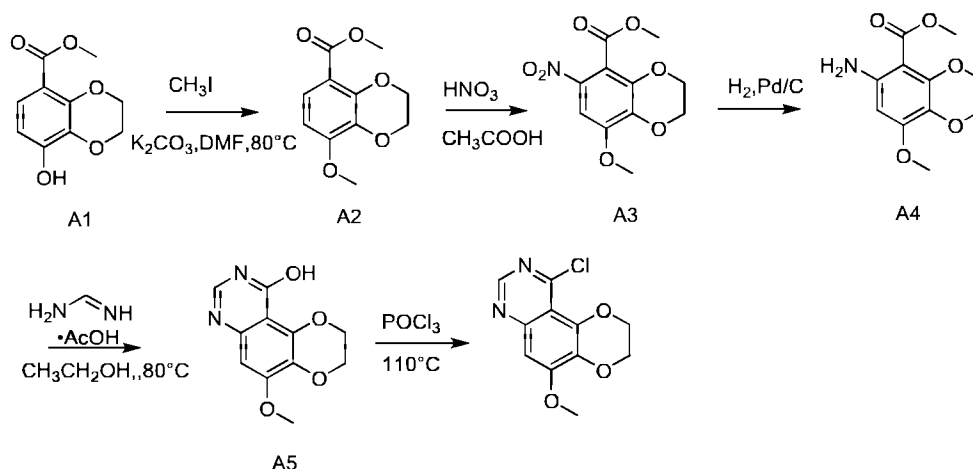
中间体 29, *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-羟基-2-甲基苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备:



与中间体 2 相同操作, 由 1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸和 4-氨基-3-甲基苯酚反应得白色固体产物, 收率 65%。MS: 329[M+H]⁺

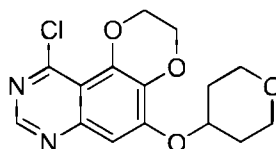
中间体 30: 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备

合成路线:



详细合成步骤参见专利文献 CN104530063。化合物 A1 与碘甲烷在碳酸钾的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中加热到 80 °C 反应 2 小时, 加入到水中, 过滤干燥得白色固体 A2; 将 A2 溶于乙酸中, 在 0 摄氏度条件下向其中滴加发烟硝酸与乙酸的混酸, 滴加完毕后再在 0 °C 反应一小时, 将反应液倒入碎冰中搅拌, 过滤干燥得浅黄色固体 A3; A3 溶于甲醇后在氢气钯碳条件下反应 1 小时, 过滤, 滤液浓缩得到浅紫色油状物 A4; 化合物 A4 和醋酸甲脒在乙醇中回流加热反应 10 小时, 冷却过夜, 反应液过滤干燥, 得浅灰色固体 A5; 化合物 A5 在三氯氧磷中回流加热 10 小时, 反应完毕, 浓缩, 分别向其中加入二氯甲烷、碳酸钾和碎冰, 将 pH 值调至 9, 分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到黄色固体的目标产物。MS:253[M+H]⁺

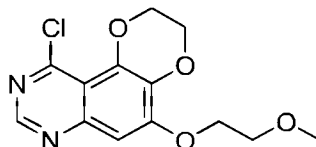
中间体 31: 10-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



同中间体 30 合成方法, 由四氢-2H-吡喃-4-基-4-甲磺酰苯酯替代 CH₃I 进行

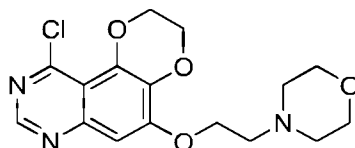
上述反应，得到黄色固体产物，收率 45%，MS:323[M+H]⁺

中间体 32：10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉的制备



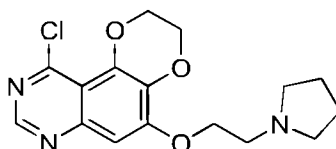
同中间体 30 合成方法，由甲氧基溴代乙烷替代 CH₃I 进行上述反应，得到黄色固体产物，收率 60%，MS:297[M+H]⁺

中间体 33：10-氯-5-(2-吗啉乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉的制备



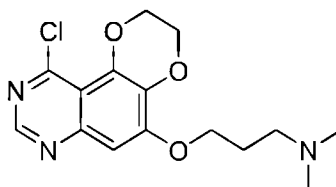
同中间体30合成方法，由氯代乙基吗啉替代CH₃I进行上述反应，得到黄色固体产物；¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ ppm: 3.16 (1H, d, *J*=5.0 Hz), 3.43 (4H, s), 3.71 (4H, d, *J*=5.1 Hz), 3.87 (1H, s), 4.29 – 4.55 (6H, m), 6.90 (1H, s), 8.38 (1H, d, *J*=2.9 Hz); MS:352[M+H]⁺。

中间体 34：10-氯-5-(2-(四氢吡咯-1-基)乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉的制备



同中间体 30 合成方法，由氯乙基四氢吡咯替代 CH₃I 进行上述反应，得到黄色固体产物，MS:336[M+H]⁺

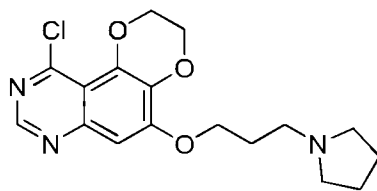
中间体 35：3-((10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-5-基)氧基)-*N,N*-二甲基丙烷-1-胺的制备



同中间体 30 合成方法，由氯丙基二甲胺替代 CH₃I 进行上述反应得到黄色固

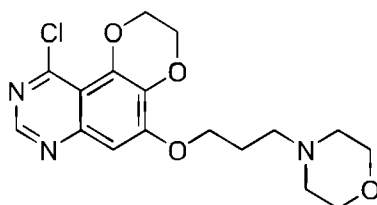
体产物, MS:324[M+H]⁺

中间体 36: 10-氯-5-(3-(四氢吡咯-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉的制备



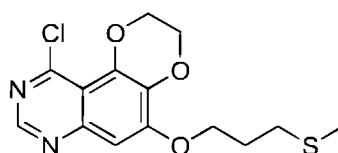
同中间体 30 合成方法, 由氯丙基四氢吡咯替代 CH₃I 进行上述反应, 得到黄色固体产物, MS:350[M+H]⁺

中间体 37: 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉的制备



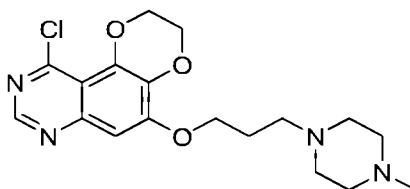
同中间体 30 合成方法, 由氯丙基吗啉替代 CH₃I 进行上述反应, 得到黄色固体产物, MS:366[M+H]⁺

中间体 38: 10-氯-5-(1-甲硫基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉的制备



同中间体 30 合成方法, 由氯丙基甲硫醚替代 CH₃I 进行上述反应, 得到黄色固体产物, MS:327[M+H]⁺

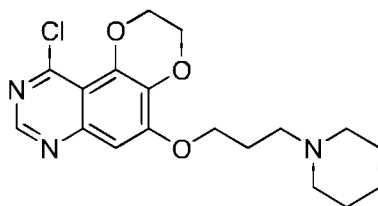
中间体 39: 10-氯-5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉的制备



同中间体 30 合成方法, 由 1-(3-氯丙基)-4-甲基哌嗪替代 CH₃I 进行上述反应

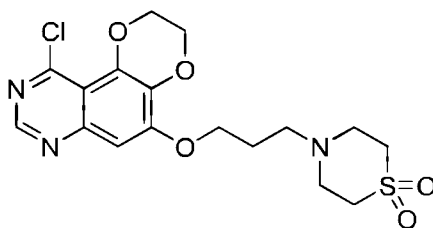
得到黄色固体产物, MS:379[M+H]⁺

中间体 40: 10-氯-5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



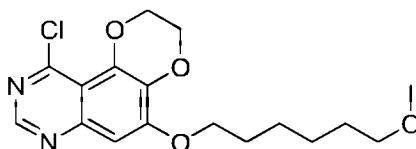
同中间体 30 合成方法, 由 1-氯-3-哌啶基丙烷替代 CH₃I 进行上述反应, 得到黄色固体产物, MS:364[M+H]⁺

中间体 41: 4-(3-((10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物的制备



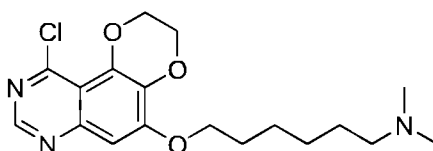
同中间体 30 合成方法, 由 4-(3 氯丙基)硫代吗啉-1,1 二氧化物替代 CH₃I 进行上述反应, 得到黄色固体产物, MS:414[M+H]⁺

中间体 42: 10-氯-5-(6-甲氧基己氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



同中间体 30 合成方法, 由 1-溴-6-甲氧基己烷替代 CH₃I 进行上述反应, 得到黄色固体产物, MS:353[M+H]⁺

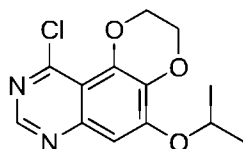
中间体 43: 10-氯-5-(6-(二甲氨基)己基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



同中间体 30 合成方法, 由 6-氯-N,N-二甲基-1-己胺盐酸盐替代 CH₃I 进行上

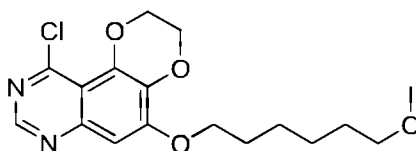
述反应，得到黄色固体产物，MS:366[M+H]⁺

中间体 44: 10-氯-5-异丙氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啶啉的制备



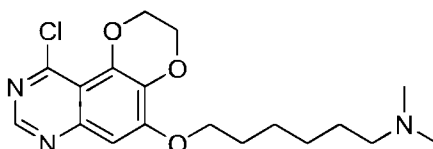
同中间体 30 合成方法，由异丙基溴替代 CH₃I 进行上述反应，得到黄色固体产物，MS:281[M+H]⁺

中间体 45: 10-氯-5-(6-甲氧基己氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啶啉的制备



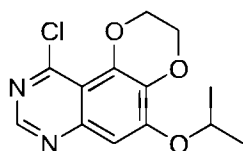
同中间体 30 合成方法，得到黄色固体产物，MS:353[M+H]⁺

中间体 46: 10-氯-5-(6-(二甲氨基)己基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啶啉的制备



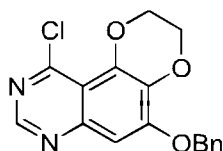
同中间体 30 合成方法，得到黄色固体产物，MS:366[M+H]⁺

中间体 47: 10-氯-5-异丙氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啶啉的制备



同中间体 30 合成方法，得到黄色固体产物，MS:281[M+H]⁺

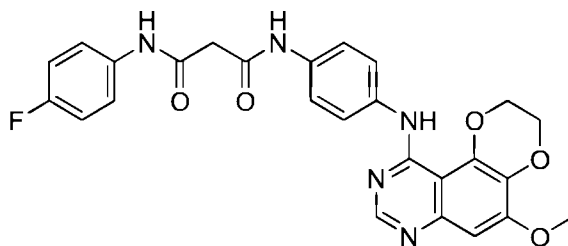
中间体 48: 10-氯-5-苄氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啶啉的制备



同中间体 30 合成方法，由氯化苄替代 CH₃I 进行上述反应，得到淡黄色固体，

MS: $m/z = 329.1[M+H]^+$ 。

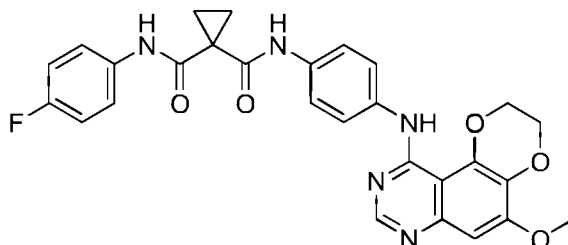
实施例 1. *N*¹-(4-氟苯基)-*N*³-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氨基)苯基)丙二酰胺的制备



将 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉(50mg, 0.2mmol), *N*¹-(4-氨基苯基)-*N*³-(4-氟苯基)丙二酰胺(58mg, 0.2mmol)和碳酸钾(41mg, 0.3mmol)分别加入 1mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 80°C 条件下加热三小时, 反应完毕, 分别加入 20mL 水, 50mL 乙酸乙酯, 有机相用饱和食盐水洗涤, 分液, 干燥, 浓缩得到浅黄色油状物, 由硅胶 (200-300 目, 流动相石油醚/乙酸乙酯=8/1 到 3/1) 柱层析得到白色固体化合物 45mg, 收率 42%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 3.50(2H, br), 3.97(3H, s), 4.43(2H, br), 4.61(2H, br), 6.96(1H, s), 7.17(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.58(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.65(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.67(1H, s), 10.38(1H, s), 10.45(2H, s); MS:504[M+H]⁺。

实施例 2. *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氨基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

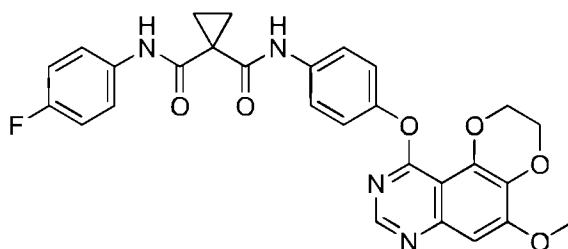


同实施例 1 操作, 由 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(4-氨基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺得到黄色固体, 收率 53%。

¹H NMR(DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 1.44-1.48(4H, m), 3.95(3H, s), 4.42(2H, br), 4.61(2H, br), 6.93(1H, s), 7.15(2H, t, $J=10$ Hz), 7.62-7.66(6H, m), 8.56(1H, s), 10.06(1H, s), 10.10(1H, s), 10.17(1H, s); MS:530[M+H]⁺。

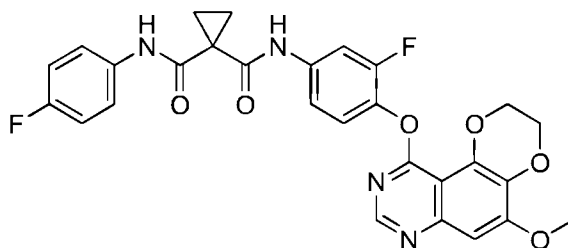
实施例 3. *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉

-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



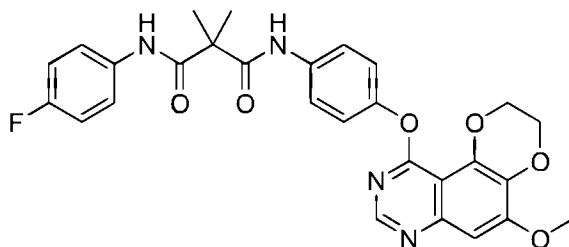
将 *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-羟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺 (32mg, 0.1mmol) 溶解在 1mLN,N-二甲基甲酰胺中,加入 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4] 二噁烷并[2,3-*f*] 喹唑啉(25mg, 0.1mmol)和碳酸钾(20mg, 0.15mmol), 80°C下反应 3 小时。冷却后使用乙酸乙酯和饱和食盐水萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色固体, 所得固体由柱层析(硅胶 200-300 目, 石油醚与乙酸乙酯体积比 1:1)纯化, 得到黄白色固体 33mg, 产率 62%。¹H NMR (DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 1.47 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.38(2H, br), 4.45(2H, br), 7.05 (s, 1H), 7.13-7.17 (m, 4H), 7.62-7.69 (m, 4H), 8.42(s, 1H), 10.08(s, 1H), 10.11(s, 1H). MS: 531[M+H]⁺.

实施例 4. *N*-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



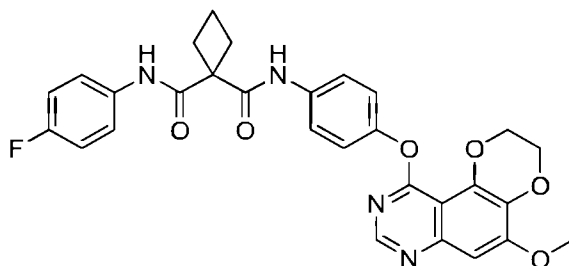
与实施例 3 同样操作, 由 *N*-(3-氟-4-羟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*] 喹唑啉获得紫色目标化合物, 产率 73%。¹H NMR (DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 1.47 (s, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.40(2H, br), 4.47(2H, br), 7.08 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 10.03(s, 1H), 10.31(s, 1H). MS: 549[M+H]⁺.

实施例 5. *N*¹-(4-氟苯基)-*N*³-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-2,2-二甲基丙二酰胺的制备



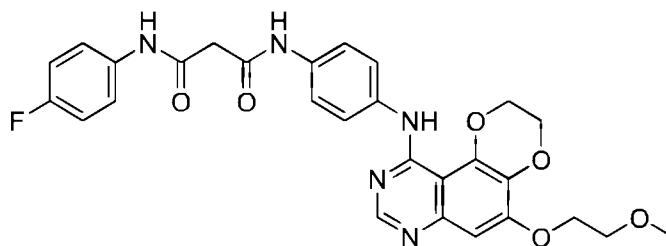
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 N^1 -(4-氟苯基)- N^3 -(4-羟基苯基)-2,2-二甲基丙二酰胺反应得到白色固体, 产率 48%。
 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ ppm: 1.56(6H, s), 3.96(3H, s), 4.39(2H, br), 4.45(2H, br), 7.05(1H, s), 7.13-7.17(4H, m), 7.67-7.73(4H, m), 8.41(1H, s), 9.55(1H, s), 9.56(1H, s); MS:533[M+H] $^+$.

实施例 6. N -(4-氟苯基)- N -(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 N -(4-氟苯基)- N -(4-羟基苯基)环丁基-1,1-丙二酰胺反应得到白色固体, 产率 54%。
 ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ ppm: 1.86-2.01(2H, m), 2.67(4H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 3.96(3H, s), 4.38(2H, br), 4.45(2H, br), 7.04(1H, s), 7.13-7.17(4H, m), 7.68-7.74(4H, m), 8.40(1H, s), 9.68(2H, s); MS:545[M+H] $^+$.

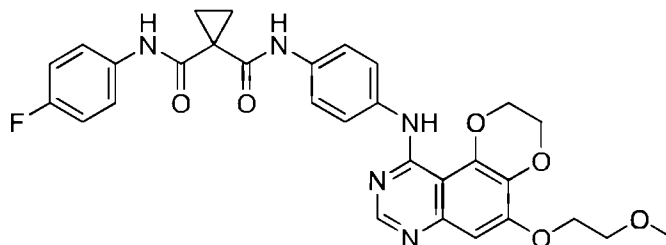
实施例 7. N^1 -(4-氟苯基)- N^3 -(4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氨基)苯基)丙二酰胺的制备



同实施例 1 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 N^1 -(4-氨基苯基)- N^3 -(4-氟苯基)丙二酰胺得到黄色固体, 收率 68%。

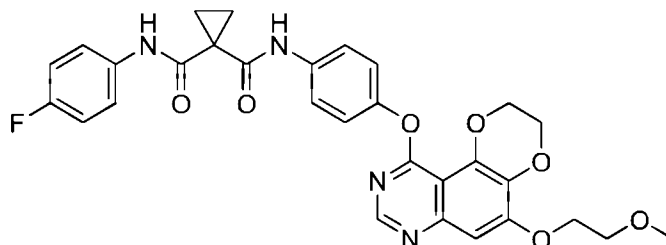
^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ ppm: 3.34(3H, s), 3.52(2H, br), 3.75(2H, br), 4.29(2H, br), 4.45(2H, br), 4.61(2H, br), 7.00(1H, s), 7.17(2H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 7.58(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.64-7.67(2H, m), 7.72(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.67(1H, s), 10.41(1H, s), 10.48(2H, s); MS:548[M+H] $^+$.

实施例 8. *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氨基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



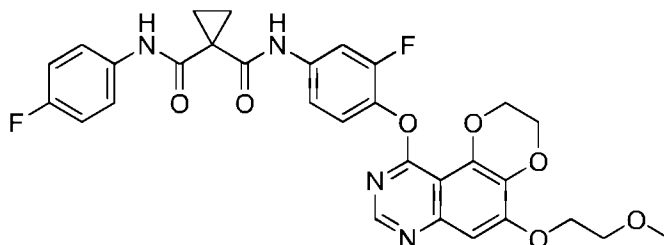
同实施例 1 操作，由化合物 *N*-(4-氨基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉反应得到白色固体，产率 66%。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ ppm: 1.49(4H, s), 3.34(3H, s), 3.76(2H, br), 4.29(2H, br), 4.45(2H, br), 4.61(2H, br), 6.98(1H, s), 7.16(2H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 7.58-7.71(6H, m), 8.65(1H, s), 10.05(1H, s), 10.22(1H, s), 10.41(1H, s); MS:574[M+H] $^+$.

实施例 9. *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



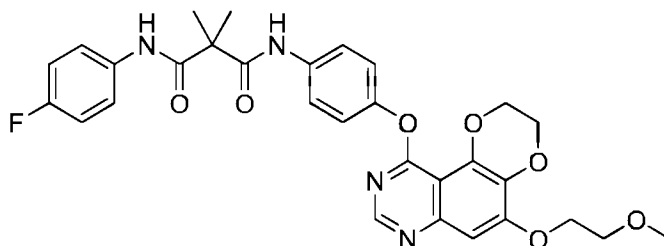
同实施例 3 操作，由 *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-羟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉反应得到浅黄色固体，产率 65%。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ ppm: 1.48(4H, s), 3.36(3H, s), 3.74(2H, br), 4.30(2H, br), 4.41(2H, br), 4.45(2H, br), 7.06(1H, s), 7.13-7.18(4H, m), 7.62-7.69(4H, m), 8.41(1H, s), 10.08(1H, s), 10.12(1H, s); MS: 575[M+H] $^+$.

实施例 10. *N*-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由 *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉反应得白色固体, 产率 58%。¹H NMR(DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 3.35(3H, s), 3.74-3.76(2H, m), 4.31(2H, br), 4.41(2H, br), 4.46(2H, br), 7.09(1H, s), 7.13-7.18(2H, m), 7.33(1H, t, *J* = 8.0Hz), 7.45(1H, d, *J* = 8.0Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.80(1H, d, *J* = 12.0Hz), 8.44(1H, s), 10.03(1H, s), 10.31(1H, s); MS:593[M+H]⁺.

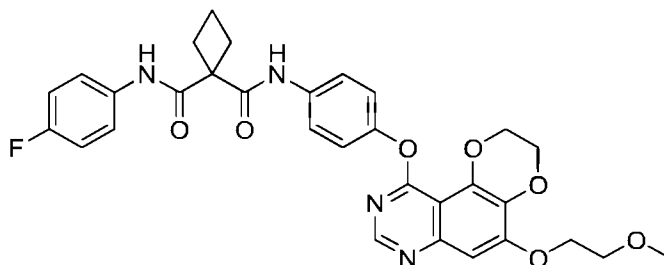
实施例 11. *N*¹-(4-氟苯基)-*N*³-(4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-2,2-二甲基二酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*¹-(4-氟苯基)-*N*³-(4-羟基苯基)-2,2-二甲基丙二酰胺反应得白色固体, 产率 65%。

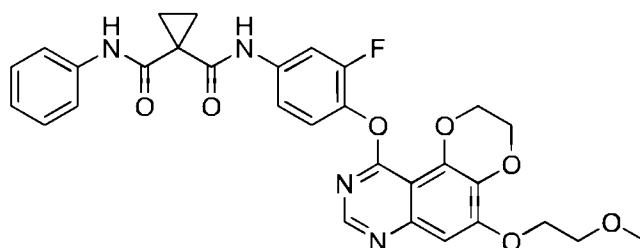
¹H NMR(DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 1.56(6H, s), 3.34(3H, s), 3.75(2H, s), 4.31(2H, s), 4.40(2H, s), 4.45(2H, s), 7.06(1H, s), 7.12-7.17(4H, m), 7.66-7.73(4H, m), 8.40(1H, s), 9.53(1H, s), 9.54(1H, s); MS:577[M+H]⁺.

实施例 12. *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丁烷-1,1-二甲酰胺的制备



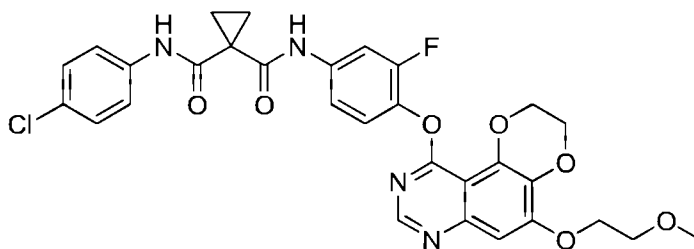
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-羟基苯基)环丁基-1,1-丙二酰胺反应得白色固体, 产率 51%。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ ppm: 1.83-1.87(1H, m), 1.98-2.00(1H, m), 2.66-2.70(4H, m), 3.34(3H, s), 3.75(2H, s), 4.29(2H, s), 4.40(2H, s), 4.45(2H, s), 7.05(1H, s), 7.13-7.17(4H, m), 7.69-7.75(4H, m), 8.39(1H, s), 9.75(2H, s); MS:589[M+H]⁺.

实施例 13. *N*-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



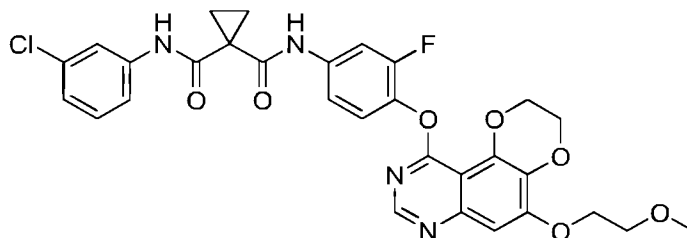
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到白色固体产物, 收率 81%。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 3.34(3H, s), 3.75(2H, br), 4.30(2H, br), 4.41(2H, br), 4.46(2H, br), 7.07-7.09(2H, m), 7.29-7.35(3H, m), 7.45(1H, d, *J* = 8.0Hz), 7.63 (2H, d, *J* = 8.0Hz), 7.80(1H, d, *J* = 8.8Hz), 8.44(1H, s), 10.02(1H, s), 10.28(1H, s); MS:575[M+H]⁺.

实施例 14. *N*-(4-氯苯基)-*N*-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



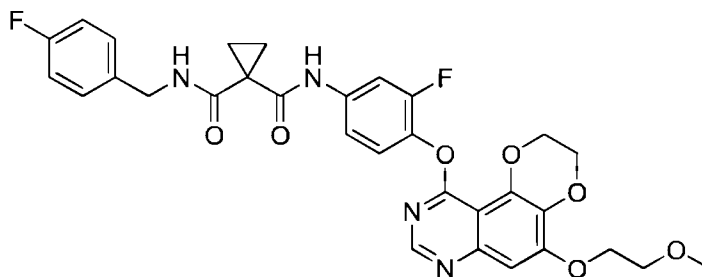
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-(4-氯苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到白色固体, 收率 79%。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 3.34(3H, s), 3.75(2H, br), 4.31(2H, br), 4.42(2H, br), 4.47(2H, br), 7.09(1H, s), 7.30-7.38(3H, m), 7.44(1H, d, *J* = 8.8Hz), 7.68(2H, d, *J* = 8.8Hz), 7.79(1H, d, *J* = 8.0Hz), 8.44(1H, s), 10.15(1H, s), 10.27(1H, s); MS:609[M+H]⁺.

实施例 15. *N*-(3-氯苯基)-*N*-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



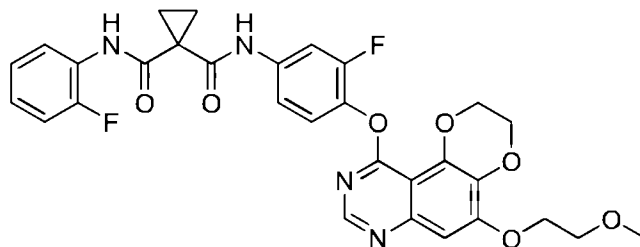
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-(3-氯苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到白色固体, 收率 75%。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 3.34(3H, s), 3.75(2H, br), 4.31(2H, br), 4.41(2H, br), 4.46(2H, br), 7.09(1H, s), 7.13(1H, d, J = 8.0Hz), 7.31-7.36(2H, m), 7.44(1H, d, J = 8.0Hz), 7.53(1H, d, J = 8.0Hz), 7.80(1H, d, J = 8.0Hz), 7.87(1H, s), 8.44(1H, s), 10.21(1H, s), 10.25(1H, s); MS: 609[M+H]⁺.

实施例 16. *N*-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苄基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



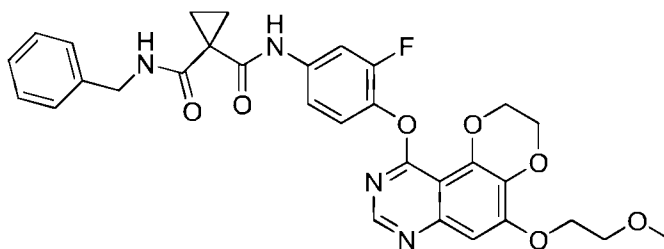
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苄基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到白色固体, 收率 71%。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 400MHz) δ ppm: 1.40(4H, s), 3.34(3H, s), 3.74(2H, br), 4.31(4H, br), 4.41(2H, br), 4.46(2H, br), 7.08(1H, s), 7.15(2H, t, J = 8.8Hz), 7.30-7.35(3H, m), 7.41(1H, d, J = 8.8Hz), 7.80(1H, d, J = 8.8Hz), 8.43(1H, s), 8.50(1H, t, J = 6.4Hz), 10.77(1H, s); MS: 607[M+H]⁺.

实施例 17. *N*-(2-氟苯基)-4-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



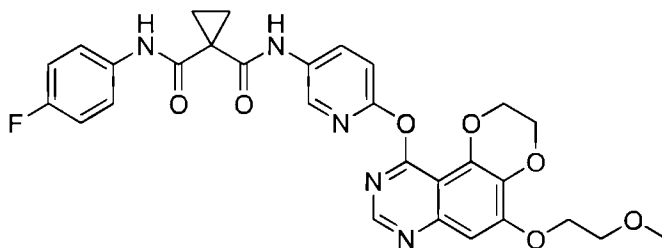
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉和 *N*-(2-氟苯基)-*N*-(3-氟-4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到白色固体, 收率 68%。¹H NMR(DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 1.59(4H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.34(3H, s), 3.75(2H, br), 4.31(2H, br), 4.42(2H, br), 4.46(2H, br), 7.09(1H, s), 7.17-7.20(2H, m), 7.26-7.30(1H, m), 7.36(1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.45(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76(1H, d, $J = 12.8$ Hz), 7.86(1H, s), 8.44(1H, s), 10.18(1H, s), 10.43(1H, s); MS:593[M+H]⁺.

实施例 18. *N*-苄基-*N*-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



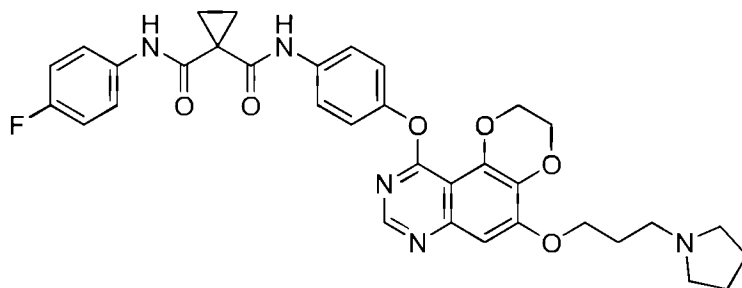
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉和 *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-苄基环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到白色固体, 收率 76%。¹H NMR(DMSO-*d*₆,400MHz) δ ppm: 1.41(4H, s), 3.34(3H, s), 3.75(2H, br), 4.31(2H, br), 4.34(2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.41(2H, br), 4.46(2H, br), 7.08(1H, s), 7.22-7.35(6H, m), 7.41(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.81(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.43(1H, s), 8.50(1H, t, $J = 6.4$ Hz), 10.81(1H, s); MS:589[M+H]⁺.

实施例 19. *N*-(4-氟苯基)-*N*-(6-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)吡啶-3-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



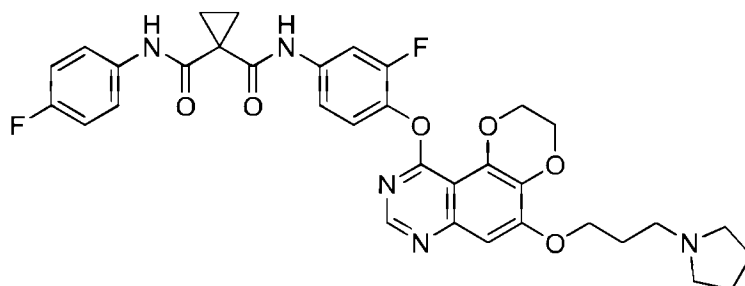
同实施例 3 操作, 由 10-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉和 N-(4-氟苯基)-N-(6-羟基吡啶-3-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到白色固体, 收率 76%。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 3.36(3H, s), 3.74(2H, s), 4.30(2H, s), 4.40(4H, s), 7.08(1H, s), 7.16(2H, t, J = 9.0Hz), 7.27(1H, d, J = 9.0Hz), 7.65(2H, t, J = 9.0Hz), 8.17(1H, d, J = 9.0Hz), 8.45(1H, s), 8.57(1H, s), 10.14(1H, s), 10.33(1H, s); MS:576[M+H]⁺。

实施例 20. N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-(3-(四氢吡咯-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 65%。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 1.71-1.75(4H, m), 1.95-2.03(2H, m), 2.57(2H, br), 2.67(2H, br), 4.02(2H, d, J = 4.0Hz), 4.22(2H, t, J = 4.0Hz), 4.39-4.40(2H, m), 4.44-4.46(2H, m), 7.03(1H, s), 7.13-7.17(4H, m), 7.63-7.73(4H, m), 8.41(1H, s), 10.09(1H, s), 10.12(1H, s); MS:628[M+H]⁺。

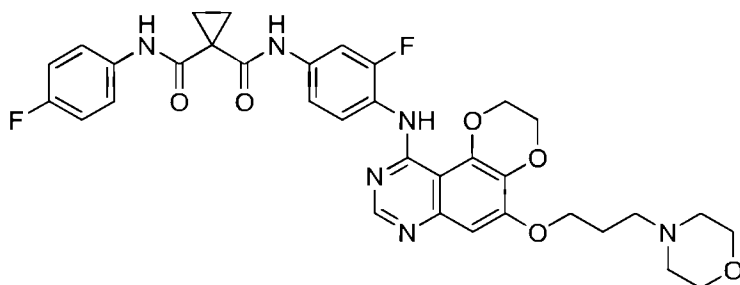
实施例 21. N-(3-氟-4-((5-(3-(四氢吡咯-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 61%。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 1.71(4H, br), 1.97-2.02(4H, m), 2.57(2H, br), 4.02(2H, d, J = 4.0Hz), 4.23(2H, t, J = 4.0Hz), 4.40-4.41(2H, m), 4.46-4.47(2H, m), 7.06(1H, s), 7.13-7.17(2H, m), 7.32(1H,

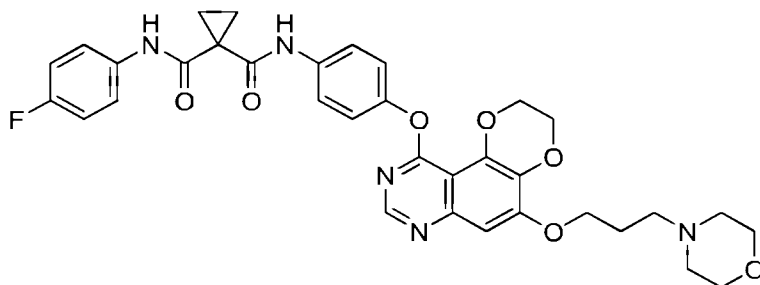
t, J=8.0Hz), 7.44(1H, d, J=8.0Hz), 7.63-7.81(3H, m), 8.43(1H, s), 10.03(1H, s), 10.30(1H, s); MS:646[M+H]⁺.

实施例 22. N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氨基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



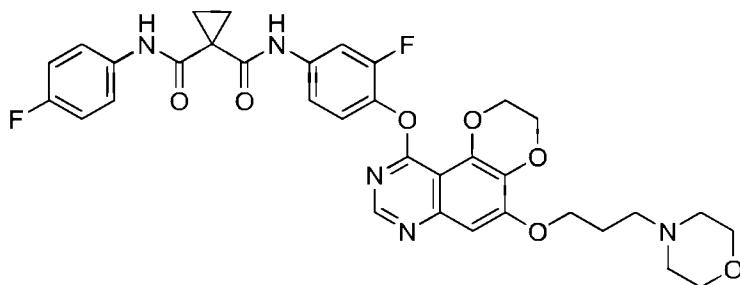
同实施例 1 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-氨基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(吗啉丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得白色固体产率 61%。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ ppm: 1.46(4H, br), 1.91-2.01(2H, m), 2.38(4H, br), 2.44(2H, t, J = 8.0Hz), 3.57-3.60(4H, m), 4.18(2H, t, J = 6.0Hz), 4.40-4.42(2H, m), 4.55-4.56(2H, m), 6.88(1H, s), 7.15(2H, t, J = 8.0Hz), 7.38(1H, d, J = 12.0Hz), 7.62-7.65(2H, m), 7.77(1H, d, J = 8.0Hz), 8.20 (1H, t, J = 10Hz), 8.36(1H, s), 9.55(1H, s), 10.02(1H, s), 10.25(1H, s); MS:661[M+H]⁺.

实施例 23. N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



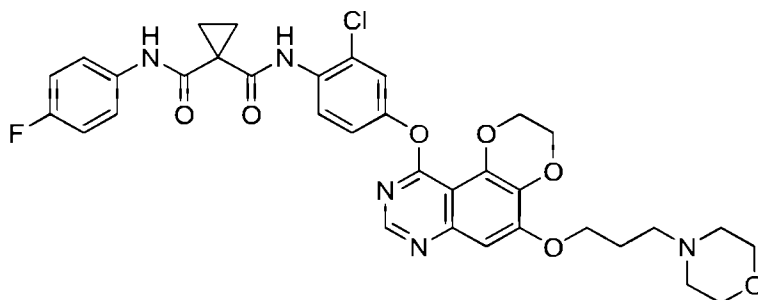
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-氟苯基)-N-(4-羟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(吗啉丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 61%。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ ppm: 1.47(4H, br), 1.95-2.01(2H, m), 2.39(4H, br), 2.45(2H, t, J = 8.0Hz), 3.58-3.60(4H, m), 4.22(2H, t, J = 6.0Hz), 4.42(4H, d, J = 20.0Hz), 7.03(1H, s), 7.13-7.17(4H, m), 7.62-7.69(4H, m), 8.41(1H, s), 10.08(1H, s), 10.11(1H, s); MS:644[M+H]⁺.

实施例 24. N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



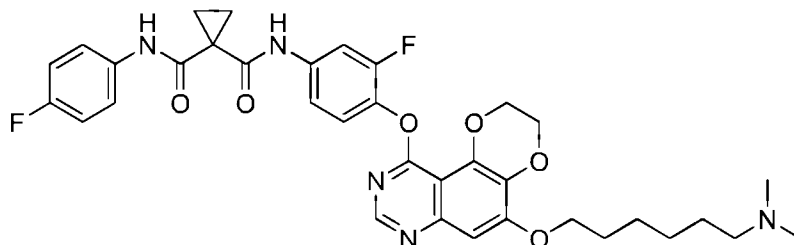
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(吗啉丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉)反应得到白色固体, 产率 69%。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ ppm: 1.47(4H, br), 1.95-1.99(2H, m), 2.38(4H, br), 2.44(2H, t, J = 8.0Hz), 3.58-3.60(4H, m), 4.23(2H, t, J = 6.0Hz), 4.43(4H, d, J = 20.0Hz), 7.07(1H, s), 7.16(2H, t, J = 10.0Hz), 7.32(1H, t, J = 8.0Hz), 7.45(1H, d, J = 12.0Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.79(1H, d, J = 16.0Hz), 8.43(1H, s), 10.03(1H, s), 10.13(1H, s); MS:662[M+H]⁺.

实施例 25. N-(2-氯-4-((5-(3-吗啉丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



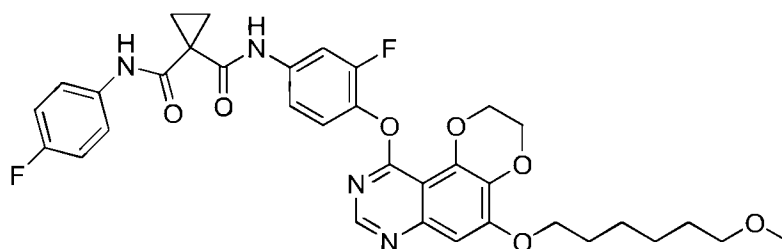
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(2-氯-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(吗啉丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉)反应得到白色固体, 产率 66%。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ ppm: 1.64(4H, d, J = 9.3Hz), 1.96-1.98(2H, m), 2.38-2.45(6H, m), 3.59(4H, br), 4.22(2H,br), 4.40(2H, br), 4.44(2H, br), 7.05(1H, s), 7.16-7.26(3H, m), 7.51(1H, s), 7.60(2H, br), 8.05(1H, d, J = 9.0Hz), 8.45(1H, s), 9.94(1H, s), 10.86(1H, s); MS:678[M+H]⁺.

实施例 26. N-(3-氯-4-((5-(3-吗啉丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



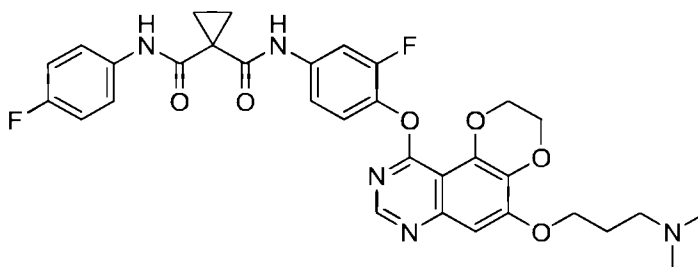
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(6-(二甲氨基)己氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 52%。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ ppm: 1.34-1.40(2H, m), 1.46(4H, s), 1.49-1.55(2H, m), 1.76-1.85(2H, m), 1.93-2.00(2H, m), 2.38(6H, s), 2.55(2H, br), 4.18(2H, t, J = 6.4Hz), 4.40-4.41(2H, m), 4.46-4.47(2H, m), 7.07(1H, s), 7.16(2H, t, J = 8.8Hz), 7.32(1H, t, J = 8.8Hz), 7.44(1H, d, J = 8.8Hz), 7.63-7.66(2H, m), 7.80(1H, d, J = 8.8Hz), 8.43(1H, s), 10.06(1H, s), 10.34(1H, s); MS:662[M+H]⁺.

实施例 31. N-(3-氟-4-((5-(6-甲氧基己基)氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(6-(甲氧基)己氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 52%。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) δ ppm: 1.11(2H, br), 1.40-1.53(8H, m), 1.79(2H, s), 3.21(3H, s), 3.32-3.34(2H, m), 4.17(2H, s), 4.41(2H, s), 4.46(2H, s), 7.06(1H, s), 7.16(2H, t, J = 8.7Hz), 7.33(1H, t, J = 8.7Hz), 7.45(1H, d, J = 8.7Hz), 7.62-7.66(2H, m), 7.80(1H, d, J = 8.7Hz), 8.43(1H, s), 10.06(1H, s), 10.33(1H, s); MS:649[M+H]⁺.

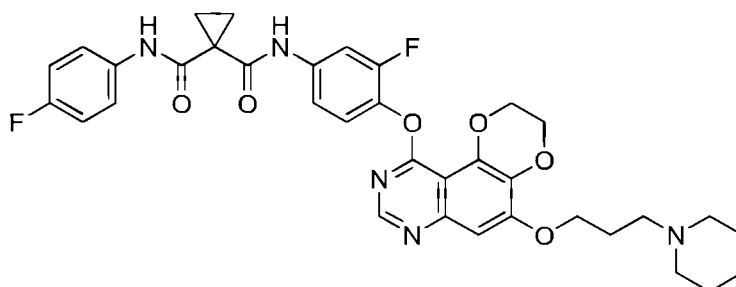
实施例 32. N-(4-((5-(3-(二甲氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(二甲氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 55%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ

1.37-1.54(4H, m), 1.88-2.03(2H, m), 2.13-2.26(6H, m), 2.37-2.47(2H, m), 4.14-4.27(2H, m), 4.35-4.61(4H, m), 7.06(1H, s), 7.09-7.21(2H, m), 7.26-7.40(1H, m), 7.45(1H, d, J = 9.2Hz), 7.65(2H, d, J = 8.7Hz), 7.81(1H, d, J = 12.9Hz), 8.44(1H, s), 10.07(1H, s), 10.34(1H, s); MS:620[M+H]⁺.

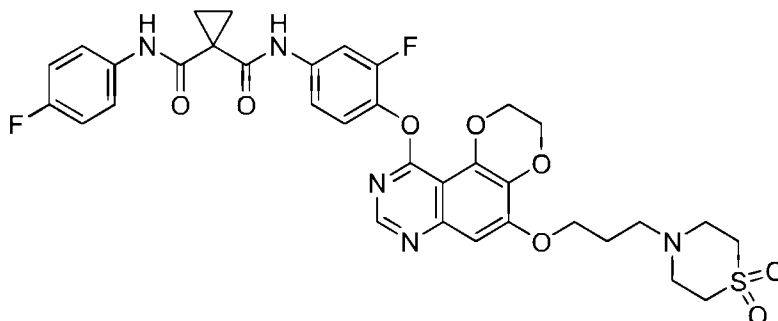
实施例 33. N-(3-氟-4-((5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 58%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm:

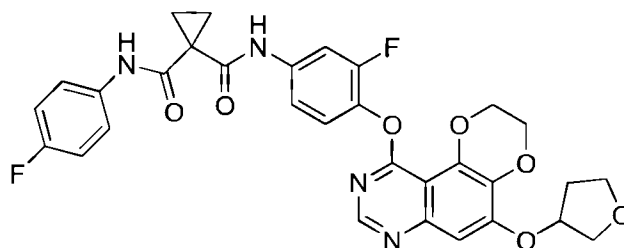
1.29-1.48(6H, m), 1.48-1.64(4H, m), 1.84-2.06(2H, m), 2.25-2.45(6H, m), 4.08-4.30(2H, m), 4.40-4.62(4H, m), 7.06(1H, s), 7.10-7.24(2H, m), 7.32(1H, s), 7.42(1H, s), 7.56-7.73(2H, m), 7.81(1H, d, J = 13.4Hz), 8.45(1H, d, J = 4.2Hz), 10.10(1H, s), 10.34(1H, s); MS:660[M+H]⁺.

实施例 34. N-(3-氟-4-((5-(3-(甲硫基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



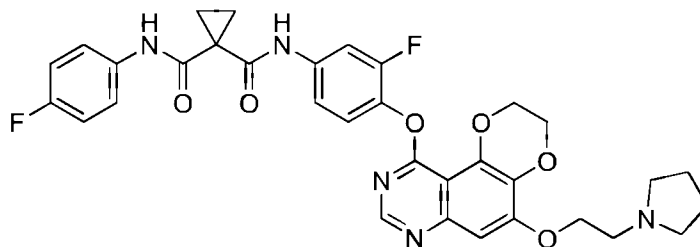
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 63%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.46(4H, br), 1.84-2.03(2H, m), 2.58-2.70(2H, m), 2.79-3.01(4H, m), 3.01-3.21(4H, m), 4.06-4.31(2H, m), 4.31-4.62(4H, m), 7.09(1H, s), 7.11-7.26(2H, m), 7.26-7.39(1H, m), 7.44(1H, d, J = 9.0Hz), 7.55-7.73(2H, m), 7.80(1H, d, J = 12.9Hz), 8.44(1H, s), 10.06(1H, s), 10.33(1H, s); MS:710[M+H]⁺.

实施例 37. N-(4-((5-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



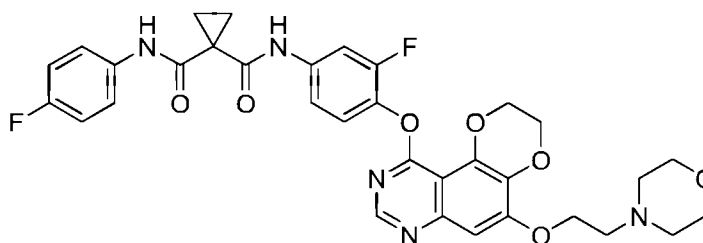
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 65%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.46(4H, s), 1.94-1.97(2H, m), 2.26-2.31(1H, m), 2.39-2.45(2H, m), 4.17-4.23(2H, m), 4.41(2H, br), 4.46(2H, br), 7.05(1H, s), 7.15(2H, t, J = 8.4Hz), 7.32(1H, t, J = 8.4Hz), 7.44(1H, d, J = 8.4Hz), 7.62-7.68(2H, m), 7.80(1H, d, J = 12.3Hz), 8.43(1H, s), 10.06(1H, s), 10.33(1H, s); MS:605[M+H]⁺.

实施例 38. N-(3-氟-4-((5-(2-(四氢吡咯-1-基)乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



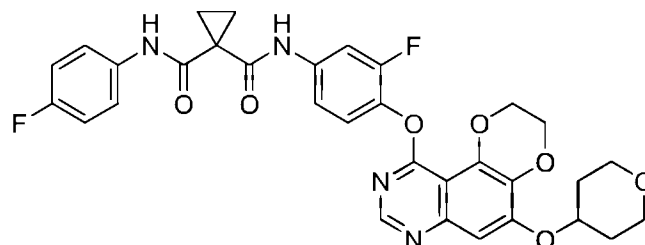
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(2-(四氢吡咯-1-基)乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 61%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ ppm: 1.43 (4H, s), 1.80 (4H, s), 3.59 (4H, s), 4.28 – 4.51 (8H, m), 6.82 (1H, s), 7.07 – 7.26 (3H, m), 7.27 – 7.41 (1H, m), 7.55 – 7.72 (3H, m), 8.18 (1H, d, *J*=3.0 Hz), 10.07 (2H, s); MS: 632[M+H]⁺.

实施例 39. N-(3-氟-4-((5-(2-吗啉基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(2-吗啉基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 68%。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ ppm: 1.43 (4H, s), 3.43 (4H, s), 3.72 (4H, d, *J*=5.1 Hz), 4.40 (8H, t, *J*=18.5 Hz), 6.95 (1H, d, *J*=2.8 Hz), 7.15 (2H, t, *J*=8.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.62 (2H, s), 7.66 (1H, s), 8.39 (1H, d, *J*=2.9 Hz), 10.07 (2H, s); MS: 648[M+H]⁺.

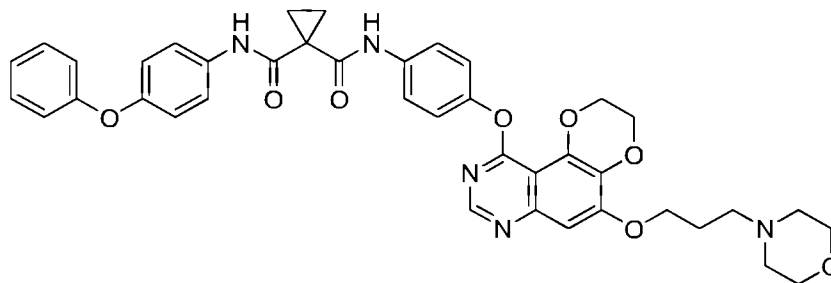
实施例 40. N-(3-氟-4-((5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二

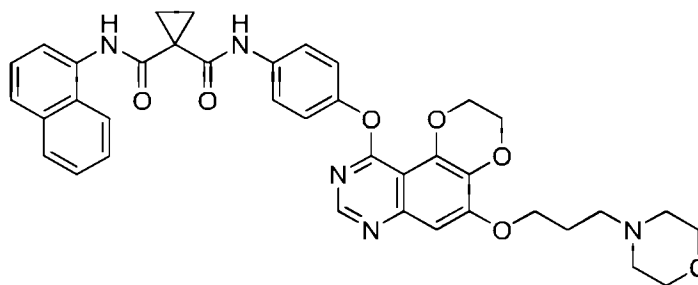
甲酰胺和 10-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 65%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.46(4H, br), 1.65-1.69(2H, m), 2.05-2.09(2H, m), 3.52-3.59(2H, m), 3.87-3.91(2H, m), 4.41(2H, s), 4.47(2H, s), 4.91(1H, br), 7.07-7.25(3H, m), 7.25-7.39(1H, m), 7.44(1H, d, J = 9.0Hz), 7.57-7.73(2H, m), 7.78-7.83(1H, m), 8.43(1H, s), 10.06(1H, s), 10.33(1H, s); MS:619[M+H]⁺.

实施例 41. N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-苯氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



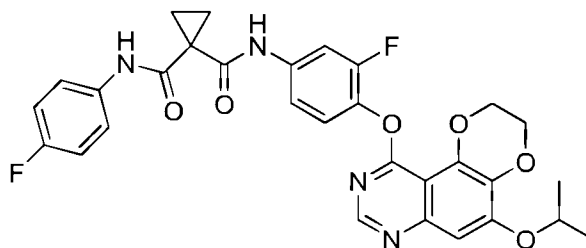
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-羟基苯基)-N-(4-苯氧基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 55%。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 300MHz) δ ppm: 1.46(4H, s), 1.96(2H, br), 2.39(4H, br), 3.58(4H, br), 3.68(2H, br), 4.21(2H, br), 4.39(2H, br), 4.45(2H, br), 6.95-7.03(5H, m), 7.10-7.19(4H, m), 7.34-7.36(2H, m), 7.65-7.71(4H, m), 8.41(1H, s), 10.38(1H, d, J = 12.9Hz); MS:718[M+H]⁺.

实施例 42. N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(萘-1-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



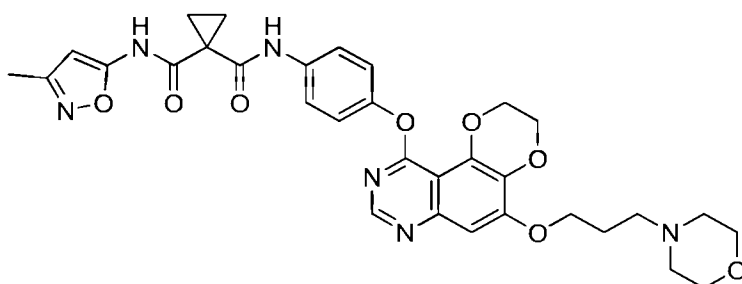
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-羟基苯基)-N-(萘-1-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 66%。¹H NMR(DMSO-*d*₆, 300MHz) δ ppm: 1.65(4H, s), 1.93-1.98(2H, m), 2.38-2.50(6H, m), 3.59(4H, br), 4.22(2H, br), 4.40(2H, br), 4.45(2H, br), 7.04(1H, s), 7.20(2H, d, J = 9.0Hz), 7.52-7.56(3H, m), 7.69-7.81(4H, m), 7.96-8.04(2H, m), 8.42(1H, s), 10.30(1H, s), 10.69(1H, s); MS:676[M+H]⁺.

实施例 43. N-(3-氟-4-((5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



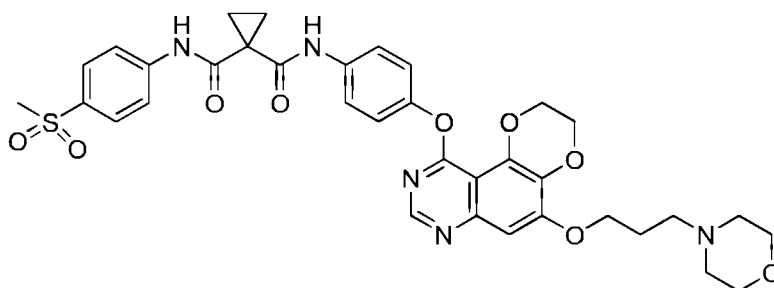
同实施例 3 操作，由化合物 N-(3-氟-4-羟基苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉反应得到白色固体，产率 69%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37(6H, d, J = 6.0Hz), 1.41-1.67(4H, m), 4.40(2H, s), 4.45(2H, s), 4.91(1H, t, J = 6.0Hz), 7.07(1H, s), 7.15(2H, t, J = 8.7Hz), 7.33(1H, t, J = 8.7Hz), 7.45(1H, d, J = 8.7Hz), 7.63-7.67(2H, m), 7.78-7.82(1H, m), 8.42(1H, s), 10.06(1H, s), 10.33(1H, s); MS:577[M+H]⁺.

实施例 44. N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉-10-基)氧基)苯基)-N-(3-甲基异恶唑-5-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



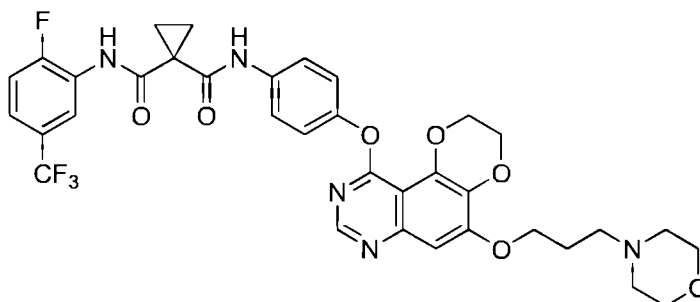
同实施例 3 操作，由化合物 N-(4-羟基苯基)-N-(3-甲基异恶唑-5-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉反应得到白色固体，产率 64%。¹H NMR(DMSO-*d*₆,300MHz) δ ppm: 1.50(4H, s), 1.94-1.96(2H, m), 2.38-2.45(9H, m), 3.57-3.60(4H, m), 4.19-4.23(2H, m), 4.40(2H, br), 4.44(2H, br), 6.64(1H, s), 7.03(1H, s), 7.16(2H, d, J = 8.7Hz), 7.67(2H, d, J = 8.7Hz), 8.48(1H, s), 9.91(1H, s), 11.14(1H, s); MS:631[M+H]⁺.

实施例 45. N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-甲砒基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



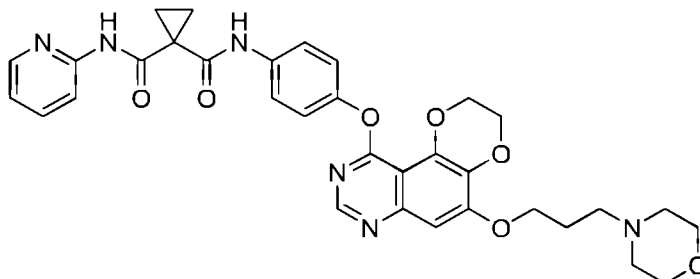
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-羟基苯基)-N-(4-(甲磺基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 62%。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.49-1.50(4H, m), 1.94-1.98(2H, m), 2.38-2.45(6H, m), 3.17(3H, s), 3.59(4H, br), 4.20-4.23(2H, m), 4.39(2H, br), 4.44(2H, br), 7.02(1H, s), 7.16(2H, d, J=8.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.7Hz), 7.84-7.93(4H, m), 8.41(1H, s), 10.05(1H, s), 10.59(1H, s); MS: 704[M+H]⁺。

实施例 46. N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(2-氟-5-三氟甲基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



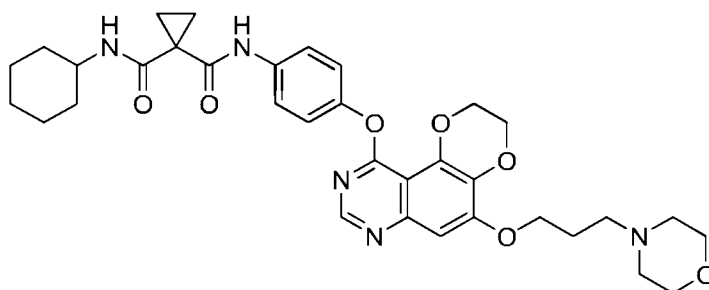
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉反应得到白色固体, 产率 66%。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.61-1.67(4H, m), 1.97-1.99(2H, m), 2.35-2.42(6H, m), 3.59(4H, br), 4.20-4.23(2H, m), 4.40(2H, br), 4.44(2H, br), 7.04(1H, s), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.55(2H, d, J=8.7Hz), 7.65(2H, d, J=8.1Hz), 8.43(2H, d, J=8.7Hz), 9.87(1H, s), 11.14(1H, s); MS: 712[M+H]⁺。

实施例 47. N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(吡啶-2-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



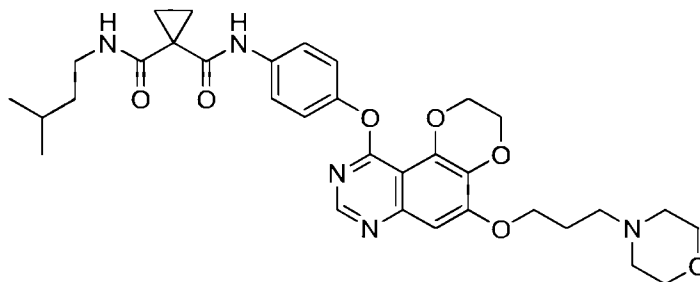
同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-羟基苯基)-N-(吡啶-2-基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉反应得到白色固体, 产率 46%。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.57-1.61(4H, m), 1.95-1.98(2H, m), 2.37-2.45(6H, m), 3.59(4H, br), 4.19-4.23(2H, m), 4.39(2H, br), 4.44(2H, br), 7.04(1H, s), 7.12-7.19(3H, m), 7.67(2H, d, J = 8.7Hz), 7.80(1H, t, J = 8.1Hz), 8.08(1H, d, J = 8.1Hz), 8.31-8.33(1H, m), 8.41(1H, m), 9.82(1H, s), 10.99(1H, s); MS: 627[M+H]⁺.

实施例 48. N-环己基-N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-环己基-N-(4-羟基苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉反应得到白色固体, 产率 46%。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.09-1.23(6H, m), 1.36-1.39(4H, m), 1.54-1.72(6H, m), 1.98(2H, s), 2.38-2.42(4H, m), 3.58-3.62(5H, m), 4.22(2H, br), 4.39(2H, br), 4.44(2H, br), 7.03(1H, s), 7.16(2H, d, J = 8.7Hz), 7.65(2H, d, J = 8.7Hz), 7.82(1H, d, J = 8.7Hz), 8.41(1H, s), 10.60(1H, s); MS: 632[M+H]⁺.

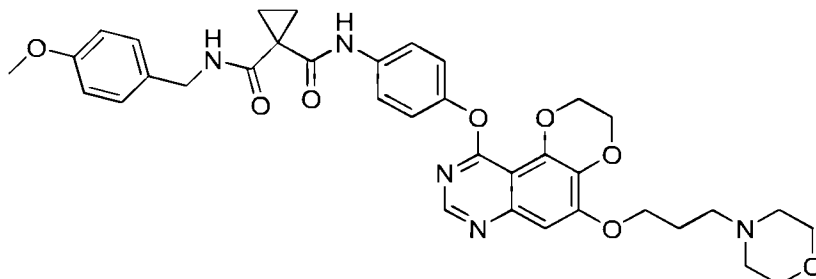
实施例 49. N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉-10-基)氧基)苯基)-N-异戊基环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-羟基苯基)-N-异戊基环丙烷-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉啉反应得到白色固体, 产率 57%。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 0.88(6H, d, J = 6.6Hz), 1.33-1.38(6H, m), 1.51-1.58(1H, m), 1.97(2H, br), 2.34-2.43(6H, m), 3.10-3.17(2H, m), 3.60(4H, br),

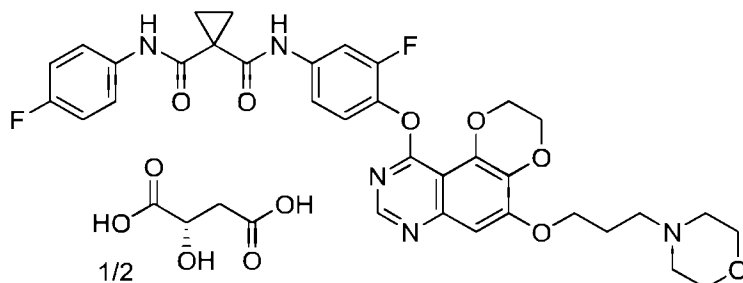
4.23(2H, br), 4.39(2H, br), 4.44(2H, br), 7.04(1H, s), 7.15(2H, d, J = 8.4Hz), 7.66(2H, d, J = 8.4Hz), 7.91(1H, s), 8.41(1H, s), 10.77(1H, s); MS:620[M+H]⁺.

实施例 50. N-(4-甲氧基苄基)-N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苄基)-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 3 操作, 由化合物 N-(4-甲氧基苄基)-N-(4-羟基苄基)环丙烷-1, 1-二酰胺和 10-氯-5-(异丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体, 产率 68%。¹HNMR(DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.38-1.41(4H, m), 1.96(2H, t, J = 8.7Hz), 2.35-2.43(4H, m), 3.17(2H, d, J = 8.7Hz), 3.59(4H, s), 3.72(3H, s), 4.21-4.27(4H, m), 4.39(2H, br), 4.44(2H, br), 6.89(2H, d, J = 8.1Hz), 7.03(1H, s), 7.14-7.22(4H, m), 7.65(2H, 8.1Hz), 8.40-8.45(2H, m), 10.70(1H, s); MS:670[M+H]⁺.

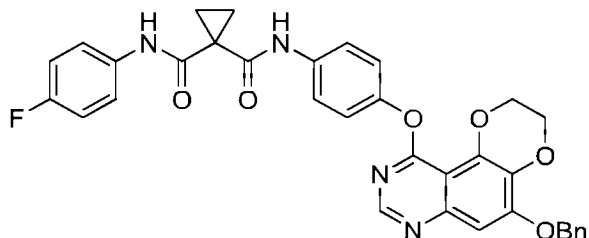
实施例 51. N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苄基)-N-(4-氟苄基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的 L-苹果酸盐的制备



将实施例 24 所得化合物(660mg, 1mmol)溶于 15mL 丙酮中, 室温搅拌 15 分钟, 加入 L-苹果酸(134mg, 1mmol)水溶液 2mL, 继续搅拌 12 小时, 将反应液过滤得到白色固体 400mg, 将此固体溶于 15mL 乙醇中回流加热, 完全溶解后冷却静置, 得白色晶体化合物 260mg, HPLC>99%。¹HNMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ ppm: 1.47(4H, s), 2.07-2.09(2H, s), 2.39-2.63(4H, m), 2.67(3H, m), 3.68(4H, s), 4.19-4.24(0.5H, m), 4.25(2H, t, J = 8.0Hz), 4.40-4.42(2H, m), 4.46-4.48(2H, m), 7.08(1H, s), 7.16(2H, t, J = 8.8Hz), 7.33(1H, t, J = 8.8Hz), 7.45(1H, d, J = 8.8Hz), 7.63-7.67(2H, m), 7.81(1H, d, J = 8.8Hz), 8.44(1H, s), 10.07(1H, s), 10.35(1H, s)。

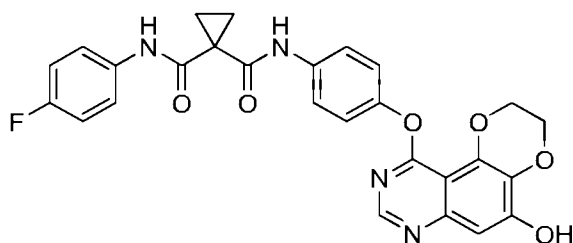
实施例 52 N-(4-氟苄基)-N-(4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苄基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

步骤 1) *N*-(4-((5-苄氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



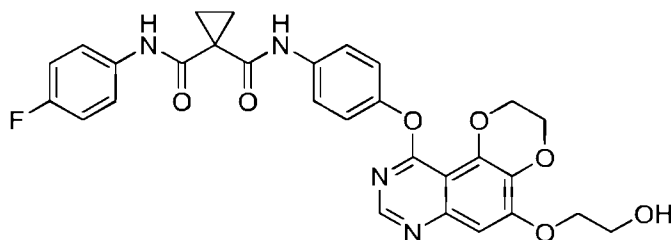
同实施例 3 操作, 由 5-苄氧基-10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得到棕色固体, MS: $m/z = 607.2[M+H]^+$

步骤 2) *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



将 *N*-(4-((5-苄氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺 (330mg, 0.52mmol) 溶于乙醇 (1.5mL) 和乙酸乙酯 (1.5mL) 的混合溶剂中, 加入钯碳 (10%, 30mg), 氢气环境下, 反应 3 小时。反应液过滤, 蒸干滤液, 得粗产品 160mg, 产率 57%, MS: $m/z = 517.1[M+H]^+$ 。

步骤 3) *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



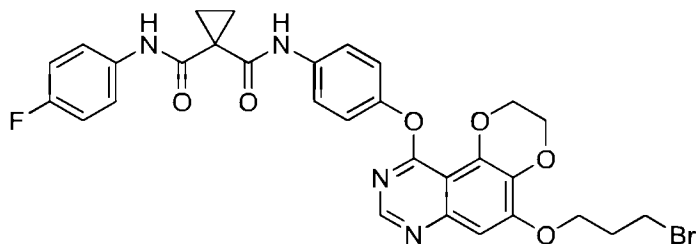
将 *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺 (60mg, 0.12mmol), 2-溴乙醇 (30mg, 0.24mmol) 和碳酸钾 (48mg, 0.35mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 80°C 反应 2 小时。反应液过滤, 蒸干滤液, 柱层析得白色固体 20mg, 产率 31%, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 – 9.98 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.74 – 7.56 (m, 4H), 7.26 – 7.10 (m, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.51 – 4.34 (m, 4H), 4.19 (t, $J = 4.9$ Hz,

2H), 3.80 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 1.51 – 1.37 (m, 4H). LCMS: $m/z = 561.2[M+H]^+$.

实施例 53. N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-(3-((2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

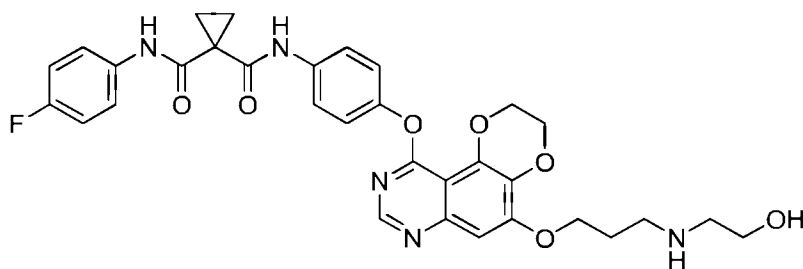
步骤 1) 2) 同实施例 52 操作。

步骤 3) *N*-(4-((5-(3-溴丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 52 操作，由 *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 1,3-二溴丙烷反应得棕色油状物，LCMS: $m/z = 637.1[M+H]^+$ 。

步骤 4) *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(3-((2-羟基乙基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

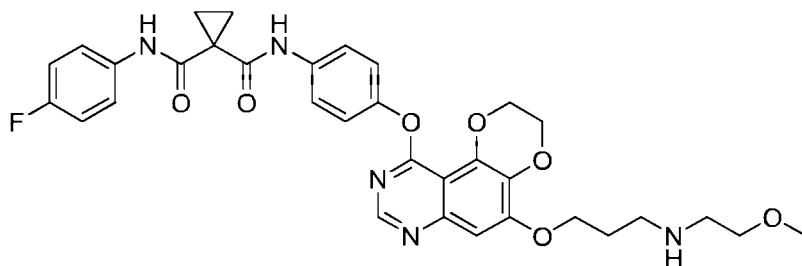


将 *N*-(4-((5-(3-溴丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺 (100mg, 0.16mmol)，乙醇胺 (10mg, 0.16mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (61mg, 0.47mmol) 溶于乙腈 (2mL) 中，25°C 反应 16 小时。反应液乙酸乙酯稀释，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干滤液，柱层析得白色固体 5mg，产率 5%，¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.26 (s, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 4H), 4.26 – 4.21 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.11 – 3.07 (m, 2H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 4H). LCMS: $m/z = 618.2[M+H]^+$ 。

实施例 54 N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

步骤 1) 2) 3) 同实施例 53 操作。

步骤 4) *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

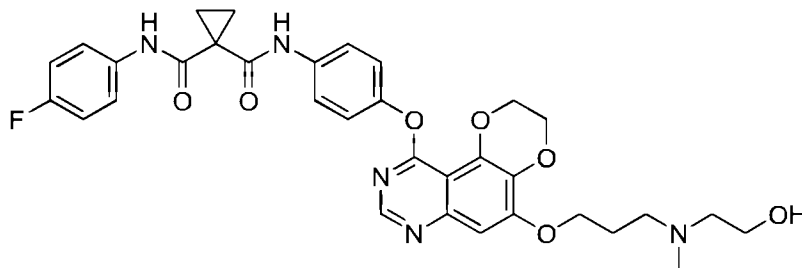


同实施例 53 操作，由 *N*-(4-((5-(3-溴丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 2-甲氧基乙基-1-胺反应得白色固体，¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.85 (s, 1H), 7.70 – 7.79 (m, 2H), 7.52 – 7.62 (m, 2H), 7.22 – 7.35 (m, 2H), 7.72 – 7.12 (m, 2H), 6.80 – 6.72 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 4H), 4.26 – 4.21 (m, 2H), 3.71 – 3.67 (m, 2H), 3.11 – 3.07 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 1.58 – 1.50 (m, 4H). LCMS: *m/z* = 632.2[M+H]⁺。

实施例 55 *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(3-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

步骤 1)、2)、3) 同实施例 53 操作。

步骤 4) *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(3-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

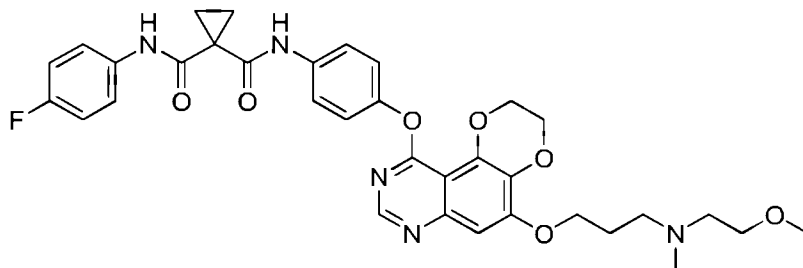


同实施例 53 操作，由 *N*-(4-((5-(3-溴丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 2-(甲基氨基)乙醇反应得白色固体，¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.43 – 4.27 (m, 4H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 4H). MS: *m/z* = 632.2[M+H]⁺。

实施例 56 N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

步骤 1) 2) 3) 同实施例 53 操作。

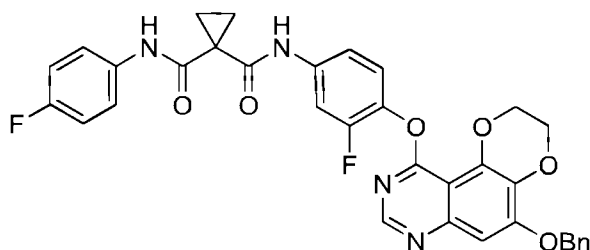
步骤 4) *N*-(4-氟苯基)-*N*-(4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 53 操作，由 *N*-(4-((5-(3-溴丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 2-甲氧基-*N*-甲基乙基-1-胺反应得白色固体，¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.27 (s, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.92 – 6.85 (m, 1H), 4.43 – 4.30 (m, 4H), 4.22 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 4H), 1.52 – 1.45 (m, 2H). MS: *m/z* = 646.3[M+H]⁺。

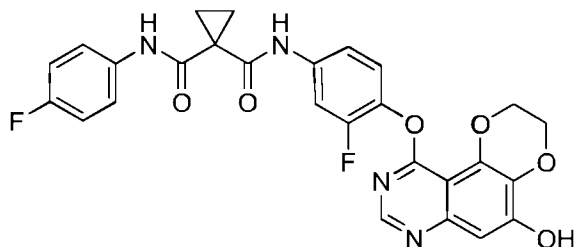
实施例 57 N-(3-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

步骤 1) *N*-(4-((5-苄氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



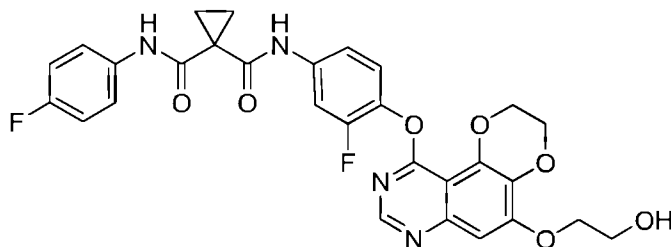
同实施例 52 步骤 1) 操作，由 5-苄氧基-10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉和 *N*-(3-氟-4-羟基苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得棕色固体，MS: *m/z* = 625.2[M+H]⁺。

步骤 2) *N*-(3-氟-4-((5-羟基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 52 步骤 2) 操作, 由 *N*-(4-((5-(4-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氢喹啉并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)-3-氟苯)-*N*-(4-氟苯)环丙基-1,1-二甲酰胺反应得白色固体, MS: $m/z = 535.1[M+H]^+$ 。

步骤 3) *N*-(3-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氢喹啉并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

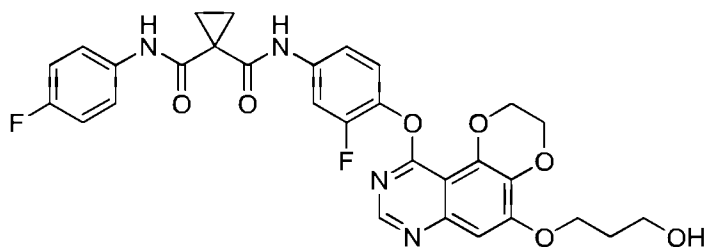


同实施例 52 步骤 3) 操作, 由 *N*-(3-氟-4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二氢喹啉并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 2-溴乙醇反应得白色固体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.29 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 13.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.96 (brs, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 2H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 4.20 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 4H). MS: $m/z = 579.2[M+H]^+$ 。

实施例 58 *N*-(3-氟-4-((5-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氢喹啉并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

步骤 1) 2) 同实施例 57 操作。

步骤 3) *N*-(3-氟-4-((5-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氢喹啉并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



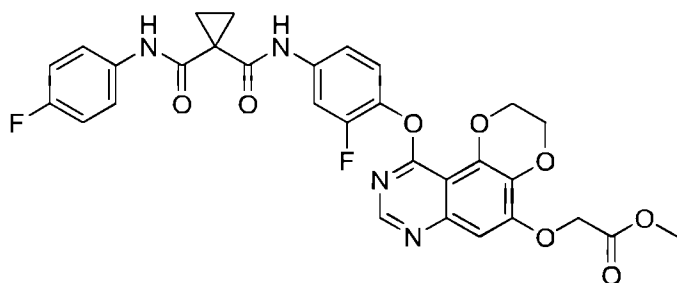
同实施例 57 步骤 3) 操作, 由 *N*-(3-氟-4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二氢喹啉并[2,3-*f*]

喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 3-溴丙基-1-醇反应白色固体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 13.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.73 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 4H), 4.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.06 (brs, 1H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 4H). LCMS: $m/z = 593.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 59 *N*-(3-氟-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

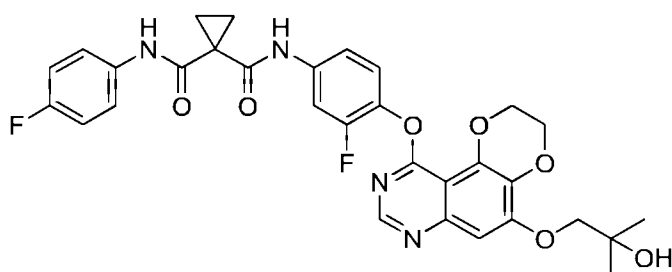
步骤 1) 2) 同实施例 57 操作。

步骤 3) 2-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-5-基)氧基)乙酸甲酯的制备



同实施例 57 操作, 由 *N*-(3-氟-4-((5-(2-羟基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 2-溴乙酸甲酯反应得浅黄色固体, MS: $m/z = 607.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 4) *N*-(3-氟-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



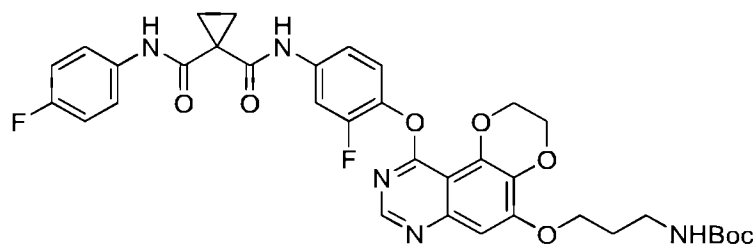
将 2-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-5-基)氧基)乙酸甲酯 (100mg, 0.16mmol) 溶于无水四氢呋喃 (2mL) 中, 氩气保护条件下, 0°C 滴加甲基格氏试剂 (1M, 0.5mL, 0.5mmol), 25°C 反应 16 小时。饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 蒸干滤液, 柱层析得白色固体 20mg, 产率 20%, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.25

(m, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.56 – 4.29 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 4H), 1.26 (s, 6H). LCMS: $m/z = 607.2[M+H]^+$.

实施例 60 *N*-(4-((5-(3-氨基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

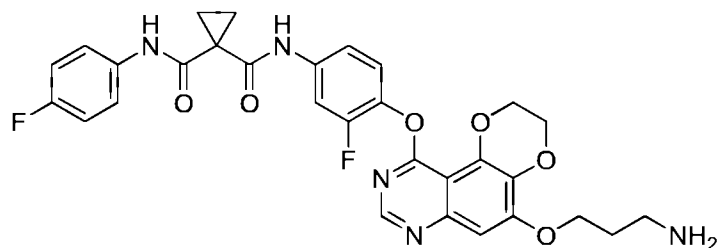
步骤 1) 2) 同实施例 57 操作。

步骤 3) (3-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺基)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-5-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



同实施例 57 操作，由 *N*-(3-氟-4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯反应得浅黄色固体，LCMS: $m/z = 692.2 (M+H)^+$ 。

步骤 4) *N*-(4-((5-(3-氨基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

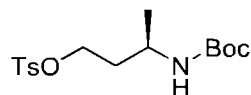


将(3-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-5-基)氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.14mmol) 溶于二氯甲烷中，加入三氟乙酸 (2mL)，25°C 反应 1 小时。反应液浓缩，二氯甲烷稀释，分别用饱和碳酸钠和饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，滤液蒸干，柱层析得白色固体 15mg，产率 18%，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.59 – 9.66 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.53 – 4.34 (m, 4H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 4H), 1.30 – 1.14 (m, 2H). MS: $m/z = 592.2 (M+H)^+$ 。

实施例 61 (R)-*N*-(4-((5-(3-氨基丁氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹唑啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

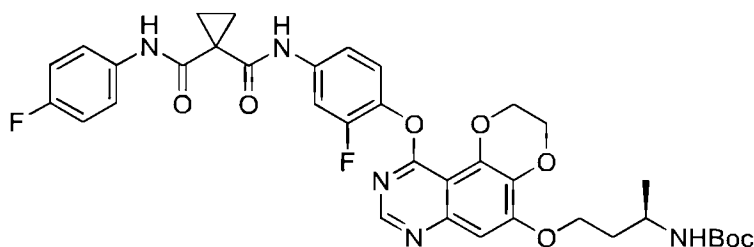
步骤 1) 2) 同实施例 57 操作。

步骤 3) (R)-4-甲基苯磺酸-3-((叔丁氧羰基)氨基)丁酯的制备



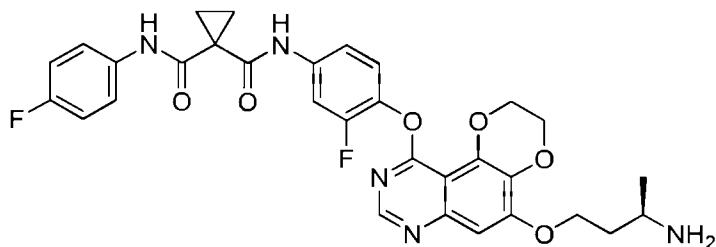
将(R)-4-羟基丁基-2-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 2.11mmol)和吡啶(3mL)溶于二氯甲烷(4mL)中,滴加 4-甲基苯磺酰氯(606mg, 3.2mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液, 25°C 反应 16h。反应液二氯甲烷稀释, 分别用 1M 盐酸和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 滤液蒸干, 得粗产物黄色油状物 300mg, 粗产率 41%, MS: $m/z = 344.1 (M+H)^+$ 。

步骤 4) (R)-4-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丁基-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



同实施例 57 操作, 由 *N*-(3-氟-4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和(R)-4-甲基苯磺酸-3-((叔丁氧羰基)氨基)丁酯反应得浅黄色固体, MS: $m/z = 706.3 (M+H)^+$ 。

步骤 5) (R)-*N*-(4-((5-(3-氨基丁氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

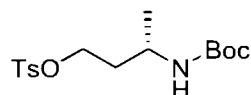


同实施例 60 步骤 4) 操作, 由(R)-4-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丁基-2-基)氨基甲酸叔丁酯反应得浅黄色固体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.30 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 4H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 3.18 – 3.05 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 4H), 1.51 – 1.43 (m, 3H), 1.27 – 1.20 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). MS: $m/z = 606.2 (M+H)^+$ 。

实施例 62 (S)-N-(4-((5-(3-氨基丁氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

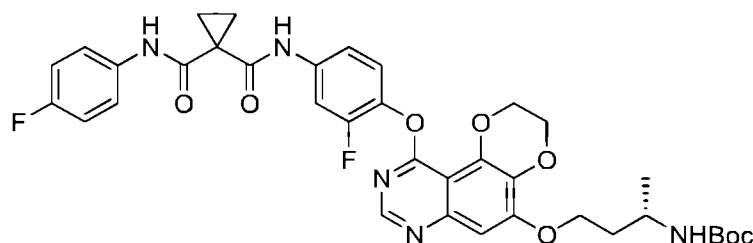
步骤 1) 2) 同实施例 57 操作。

步骤 3) (S)-4-甲基苯磺酸-3-((叔丁氧羰基)氨基)丁酯的制备



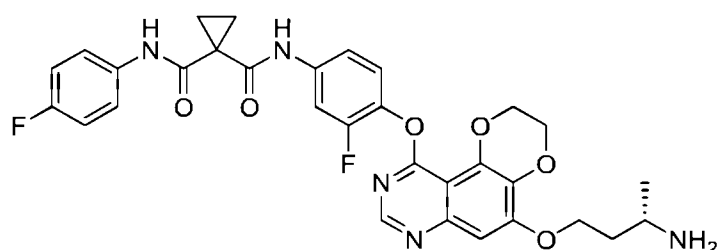
同实施例 61 的操作，由(S)-4-羟基丁基-2-基)氨基甲酸叔丁酯反应得黄色油状物，MS: $m/z = 344.1 (M+H)^+$ 。

步骤 4) (S)-4-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-5-基)氧基)丁基-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



同实施例 61 操作，由 N-(3-氟-4-((5-羟基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和(S)-4-甲基苯磺酸-3-((叔丁氧羰基)氨基)丁酯反应得浅黄色固体，LCMS: $m/z = 706.3 (M+H)^+$ 。

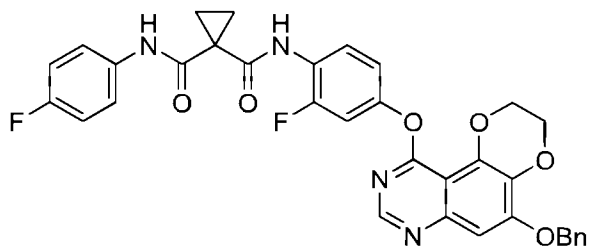
步骤 5) (S)-N-(4-((5-(3-氨基丁氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-N-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 61 操作，由(S)-4-((10-(2-氟-4-(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙基-1-甲酰胺)苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-5-基)氧基)丁基-2-基)氨基甲酸叔丁酯反应得浅黄色固体， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.32 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 4H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 4H), 1.32 – 1.18 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS: $m/z = 606.2 (M+H)^+$ 。

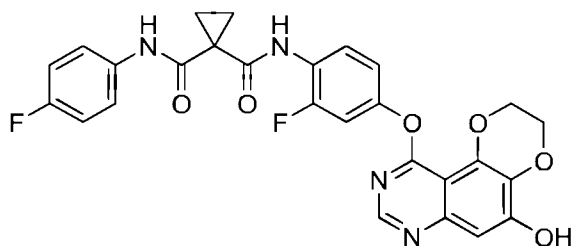
实施例 63 *N*-(2-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备

步骤 1) *N*-(4-((5-苄氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯)-*N*-(4-氟苯)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



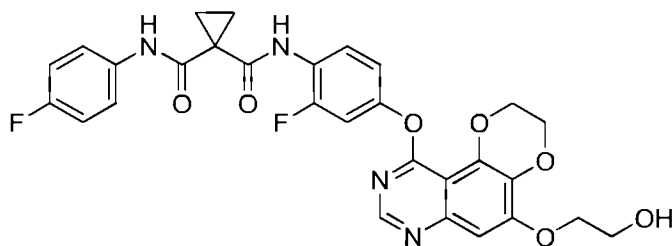
同实施例 52 步骤 1) 操作, 由 5-苄氧基-10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉和 *N*-(2-氟-4-羟苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺反应得棕色固体, LCMS: $m/z = 625.2[M+H]^+$ 。

步骤 2) *N*-(2-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 52 步骤 2) 操作, 由 *N*-(4-((5-苄氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯)-*N*-(4-氟苯)环丙基-1,1-二甲酰胺反应得白色固体, LCMS: $m/z = 535.1[M+H]^+$ 。

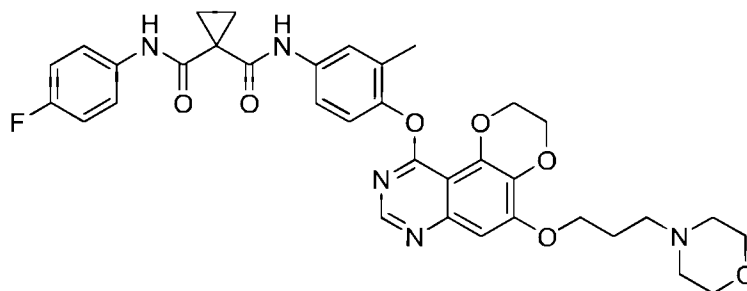
步骤 3) *N*-(2-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 52 步骤 3) 操作, 由 *N*-(2-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-*f*]喹啉-10-基)氧基)苯基)-*N*-(4-氟苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 2-溴乙醇反应得白色固体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 – 7.79 (m, 1H), 7.72 – 7.55 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 11.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 4.95 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.53 – 4.33 (m, 4H), 4.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 1.67 – 1.46 (m, 4H). MS: $m/z =$

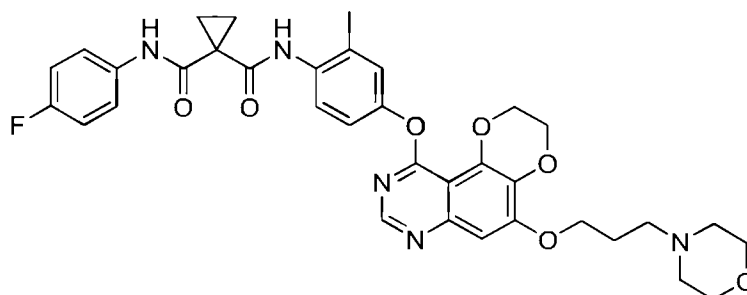
579.2[M+H]⁺。

实施例 64. N-(4-氟苯基)-N-(3-甲基-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



同实施例 1 操作，由化合物 N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基-3-甲基苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体，产率 62%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.48-4.34 (m, 4H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.48-2.34 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.47 (s, 4H). MS: 658[M+H]⁺

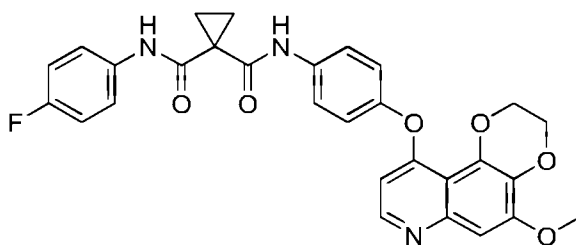
实施例 65. N-(4-氟苯基)-N-(2-甲基-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺的制备



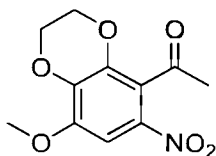
同实施例 1 操作，由化合物 N-(4-氟苯基)-N-(4-羟基-2-甲基苯基)环丙基-1,1-二甲酰胺和 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹唑啉反应得到白色固体，产率 69%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.03 (q, J = 3.7, 3.1 Hz, 2H), 4.48 – 4.35 (m, 4H), 4.21 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.48-2.34 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 2H), 1.56 (s, 4H). MS: 658[M+H]⁺

实施例 66 N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹

咪-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备

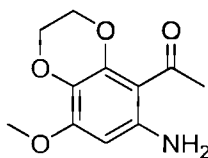


步骤 1) 1-(8-甲氧基-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基)乙基-1-酮的制备



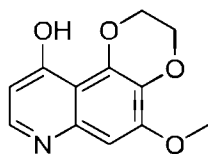
将1-(8-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基)乙基-1-酮 (20.8 g, 100 mmol), 硝酸 (22 mL) 和醋酸 (44 mL) 置于圆底烧瓶搅拌至反应完毕, 倒入碎冰中, 抽滤, 得黄色固体产品16.5 克, 产率66%。¹HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.37 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 4.35 (dd, J = 5.3, 2.7 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); MS: 254[M+H]⁺。

步骤 2) 1-(8-甲氧基-6-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基)乙基-1-酮的制备



将1-(8-甲氧基-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基)乙基-1-酮 (16.5 g, 65 mmol) 置于反应瓶中, 加入钯碳 (2 g) 在氢气环境下搅拌至反应完毕, 抽滤浓缩得类白色固体产品13.7克, 产率95%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.90 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); MS: 224[M+H]⁺。

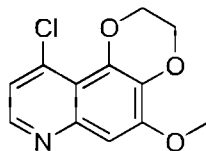
步骤 3) 10-羟基-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



将1-(6-氨基-8-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基)乙基-1-酮 (13.7 g, 62 mmol) 与甲酸乙酯 (27.5 g, 372 mmol) 溶于二氧六环中, 加入叔丁醇钠 (17.8 g, 186 mmol) 搅拌至原料消失, 加入甲醇10毫升继续搅拌至反应完毕, 盐酸中和反应液至中性后抽滤、浓缩、得类白色固体产品14.4克, 产率99%。¹HNMR (400

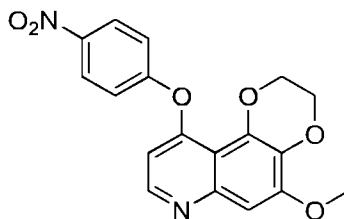
MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.34 – 4.13 (m, 4H), 3.82 (s, 3H); MS: 234[M+H]⁺。

步骤 4) 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



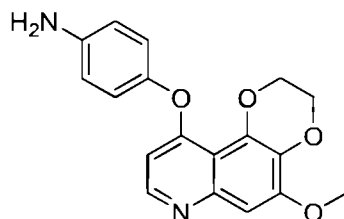
将10-羟基-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉 (14.4 g, 61 mmol) 置于反应瓶中, 加入甲苯溶解, 之后加入三乙胺 (42 mL, 305 mmol)、三氯氧磷 (17 mL, 183 mmol) 加热搅拌至反应完毕, 蒸去溶剂后所得固体用碳酸氢钠水溶液洗涤后抽滤, 得类白色固体14.1克, 产率92%。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.49 – 4.29 (m, 4H), 3.93 (s, 3H); MS: 252[M+H]⁺。

步骤 5) 5-甲氧基-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



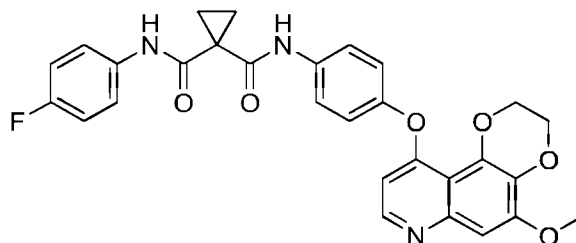
将 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉 (251 mg, 1 mmol) 与对硝基苯酚 (139 mg, 1 mmol) 置于反应瓶中, 加入氯苯, 加热至回流搅拌至反应完毕。冷却后抽滤, 所得固体用碳酸钾水溶液洗涤后得浅黄色固体 250 毫克, 产率 71%。MS: 355[M+H]⁺。

步骤 6) 4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺的制备



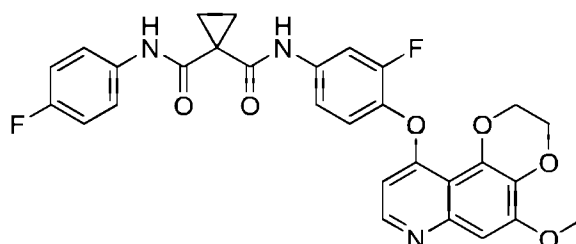
将 5-甲氧基-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉 (250 mg, 0.7 mmol) 置于反应瓶中, 加入甲醇, 雷尼镍 (250 mg), 在氢气环境下搅拌至反应完毕, 抽滤、浓缩得类白色固体产品 226 毫克, 产率 99%。MS: 325[M+H]⁺。

步骤 7) N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



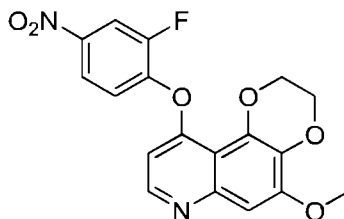
将4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (226 mg, 0.7 mmol) 和1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)环丙烷-1-羧酸置于反应瓶中, 加入N, N-二甲基甲酰胺溶解, 随后加入2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(HATU)(380 mg, 1 mmol)和二乙基异丙基胺(0.25 mL, 1.5 mmol), 搅拌至反应完毕, 加入碳酸钠水溶液洗涤、抽滤、柱层析得白色固体296毫克, 产率80%。¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 – 10.02 (m, 2H), 8.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.22 – 7.01 (m, 5H), 6.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.50 – 1.40 (m, 4H).MS: 530[M+H]⁺。

实施例 67 N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



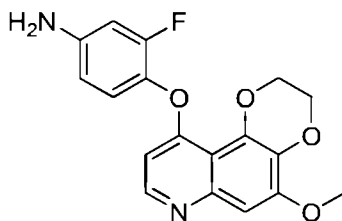
步骤 1 至步骤 4 与实施例 66 的制备的步骤 1 至步骤 4 相同。

步骤 5) 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



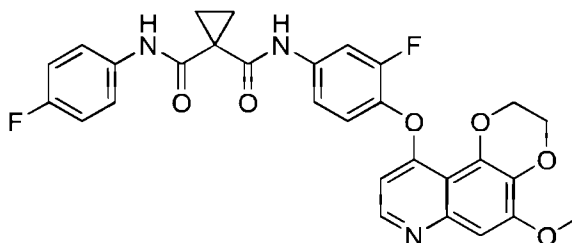
参考实施例66步骤5) 操作, 以相同摩尔当量的2-氟-4硝基苯酚替代对硝基苯酚即可。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 – 8.27 (m, 1H), 8.13 – 7.93 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 3H); MS: 373[M+H]⁺。

步骤 6) 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺的制备



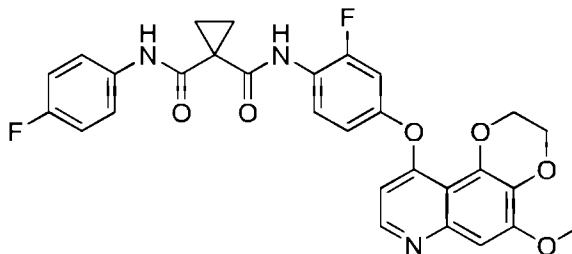
参考实施例66步骤6)操作,以相同摩尔当量的10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉替代5-甲氧基-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉即可。¹HNMR (400 Hz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.61 – 6.49 (m, 1H), 6.49 – 6.38 (m, 1H), 6.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.53 – 5.37 (m, 2H), 4.36 – 4.38 (m, 4H), 3.92 (s, 3H); MS: 343[M+H]⁺。

步骤7) N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



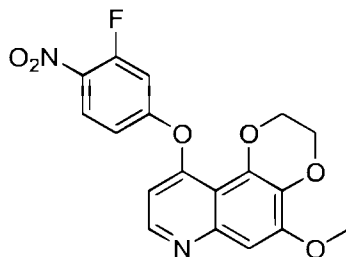
参考实施例66步骤7)操作,以相同摩尔当量的3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺替代4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺即可。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.69 (m, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 1H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 1.55 – 1.28 (m, 4H). MS: 548[M+H]⁺。

实施例 68 N-(2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



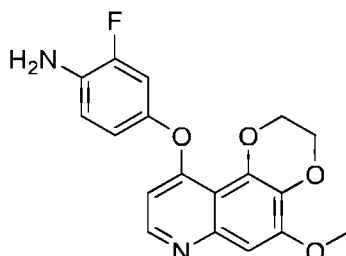
步骤1至步骤4与实施例66的制备的步骤1至步骤4相同。

步骤 5) 10-(3-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



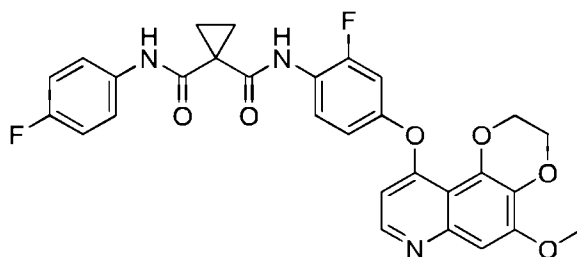
参考实施例 66 步骤 5) 操作, 以相同摩尔当量的 3-氟-4 硝基苯酚替代对硝基苯酚即可。MS: 373[M+H]⁺。

步骤 6) 2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺的制备



参考实施例 66 步骤 6) 操作, 以相同摩尔当量的 10-(3-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉替代 5-甲氧基-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉即可。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 1H), 6.78 – 6.67 (m, 1H), 6.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.43 – 4.30 (m, 4H), 3.91 (s, 3H); MS: 343[M+H]⁺。

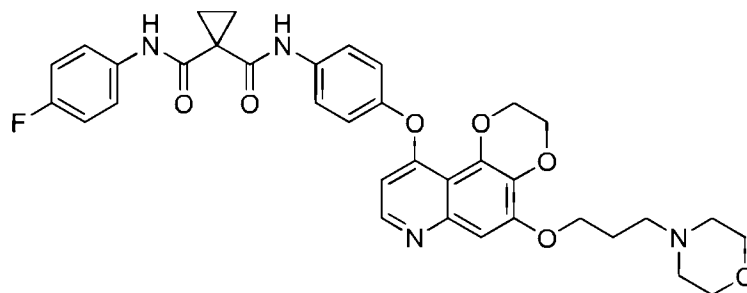
步骤 7) N-(2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



参考实施例 66 步骤 7) 操作, 以相同摩尔当量的 2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺替代 4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺即可。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.25 – 7.06 (m, 4H), 6.89 – 6.84 (m, 1H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.33 – 4.22 (m, 4H),

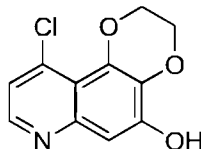
3.92 (s, 3H), 1.63 – 1.52 (m, 4H); MS: 548[M+H]⁺。

实施例 69 N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



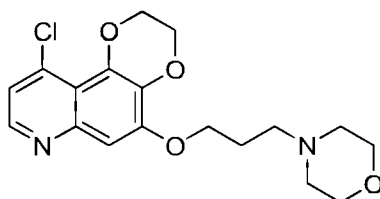
步骤 1 至步骤 4 与实施例 66 的制备的步骤 1 至步骤 4 相同。

步骤 4a) 5-羟基-10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



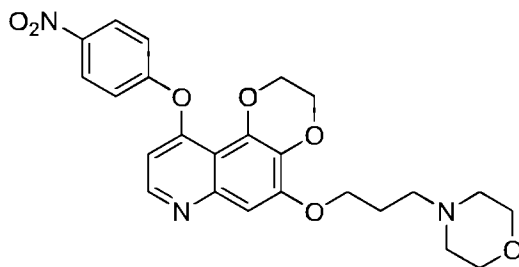
将 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉 (251 mg, 1 mmol) 溶于二氯甲烷中，滴入 1 摩尔每升的三溴化硼的二氯甲烷溶液 (3 mL, 3 mmol)，搅拌至反应完毕。浓缩得浅黄色固体产品 236mg，产率 99%。MS: 238[M+H]⁺。

步骤 4b) 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



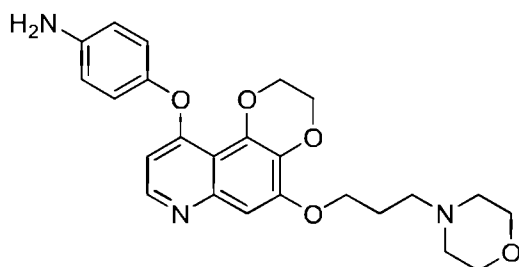
将 5-羟基-10-氯-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉 (236 mg, 1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺，加入 4-(3-氯丙基)吗啉 (163 mg, 1 mmol) 和碳酸钾 (414 mg, 3 mmol)，加热搅拌至反应完毕。加入水和乙酸乙酯萃取，有机相浓缩后柱层析得类白色固体 291mg，产率 80%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 4H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.97-1.95 (m, 2H)。MS: 365[M+H]⁺。

步骤 5) 5-(3-吗啉丙氧基)-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



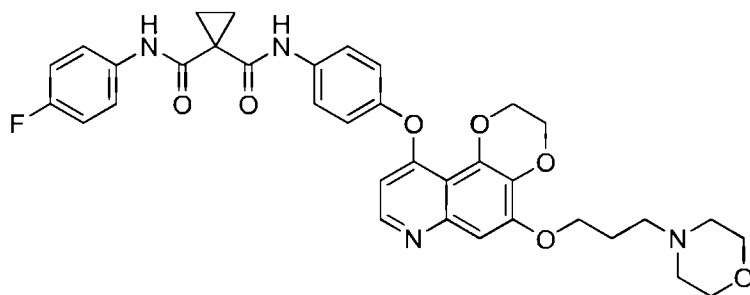
参考实施例 66 步骤 5)操作,以相同摩尔当量的 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉替代 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉。MS: 468[M+H]⁺。

步骤 6) 4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺的制备



参考实施例66步骤6) 操作,以相同摩尔当量的5-(3-吗啉丙氧基)-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉替代5-甲氧基-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉即可。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.20 – 4.11 (m, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 2.48 – 2.36 (m, 6H), 2.00 – 1.91 (m, 2H).MS: 438[M+H]⁺。

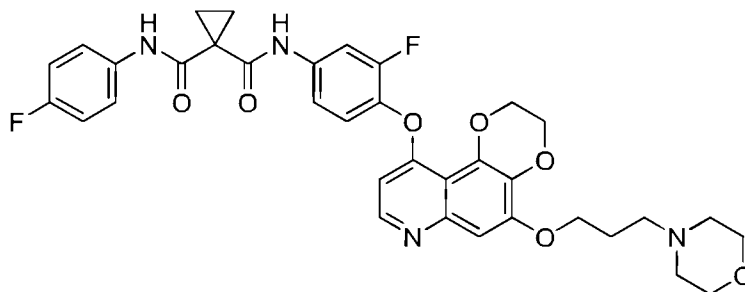
步骤 7) N-(4-氟苯基)-N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



参考实施例66步骤7) 操作,以相同摩尔当量的4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺替代4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺即可。¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 6.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.37 –

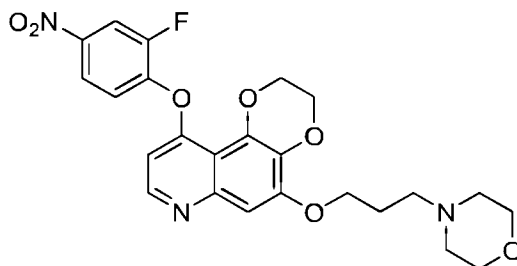
4.26 (m, 4H), 4.26 – 4.10 (m, 2H), 3.68 – 3.54 (m, 4H), 2.44 – 2.39 (m, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 168.6, 168.5, 161.3, 151.7, 151.1, 149.6, 146.7, 138.2, 136.0, 135.6, 132.28, 122.9, 122.8, 122.6, 120.7, 115.6, 115.3, 108.7, 105.7, 102.2, 67.1, 66.7, 64.4, 63.9, 55.3, 53.8, 31.9, 26.2, 15.8; MS: 643[M+H] $^+$ 。

实施例 70 N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



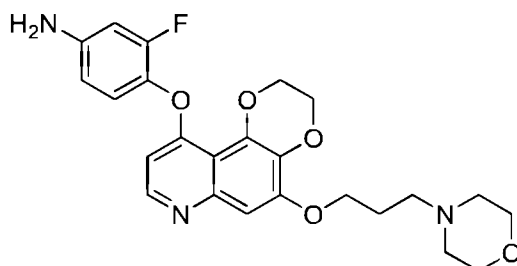
步骤 1 至步骤 4b 与实施例 69 的制备的步骤 1 至步骤 4b 相同。

步骤 5) 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



参考实施例 69 步骤 5) 操作，以相同摩尔当量的 2-氟-4-硝基苯酚替代对硝基苯酚即可。MS: 486[M+H] $^+$ 。

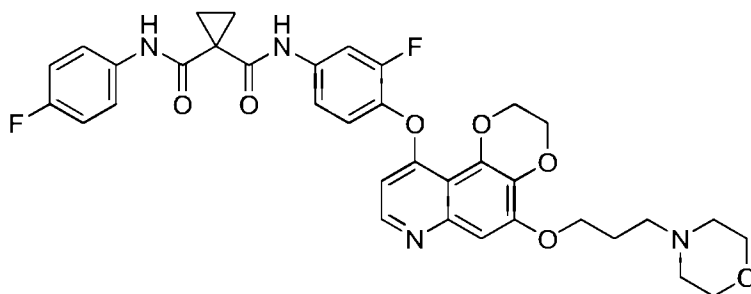
步骤 6) 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺的制备



参考实施例 66 步骤 6) 操作，以相同摩尔当量的 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉替代 5-甲氧基-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉即可。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.08 – 6.88 (m, 2H), 6.60 – 6.49 (m, 1H), 6.48 – 6.40 (m, 1H),

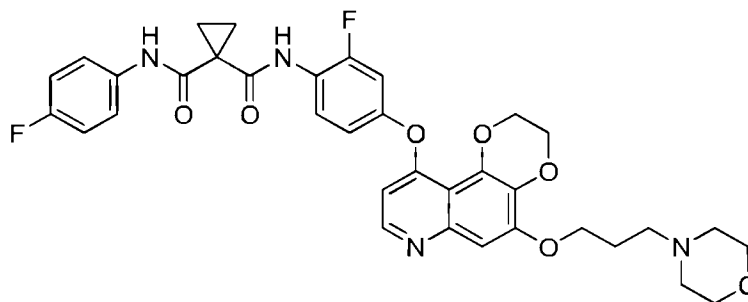
6.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.37 – 4.39 (m, 4H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.95 – 1.97 (m, 2H); MS: 456[M+H]⁺.

步骤 7) N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



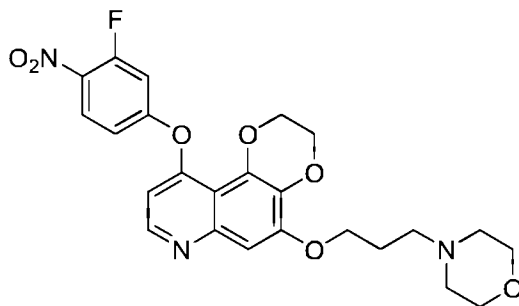
参考实施例 66 步骤 7) 操作, 以相同摩尔当量的 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺替代 4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺即可。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.32 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98 – 7.79 (m, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 1H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.43 – 6.34 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 4H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.39 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.08 – 1.79 (m, 2H), 1.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 168.7, 168.4, 160.9, 151.8, 149.6, 146.6, 138.2, 133.8, 129.8, 127.7, 123.4, 122.9, 115.6, 115.4, 107.9, 102.2, 67.1, 66.7, 64.4, 63.97, 55.2, 53.8, 32.3, 26.2, 15.7; MS: 661[M+H]⁺.

实施例 71 N-(2-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



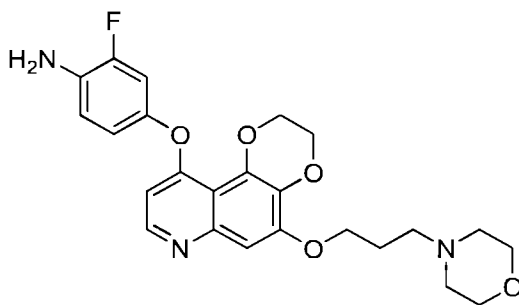
步骤 1 至步骤 4b 与实施例 69 的制备的步骤 1 至步骤 4b 相同。

步骤 5) 10-(3-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉的制备



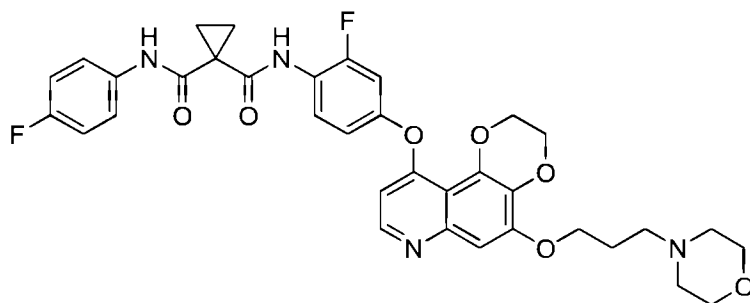
参考实施例66步骤5)操作,以相同摩尔当量的3-氟-4硝基苯酚替代对硝基苯酚即可。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.29 – 8.09 (m, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 1H), 7.22 – 7.08 (m, 2H), 6.97 – 6.72 (m, 1H), 4.33 – 4.16 (m, 4H), 4.12 – 3.98 (m, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 4H), 2.47 – 2.26 (m, 6H), 2.05 – 1.82 (m, 2H).MS: 486[M+H]⁺。

步骤6) 2-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺的制备



参考实施例66步骤6)操作,以相同摩尔当量的10-(3-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉替代5-甲氧基-10-(4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉即可。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.78 – 6.70 (m, 1H), 6.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 1.95 – 1.97 (m, 2H).MS: 456[M+H]⁺。

步骤7) N-(2-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-N-(4-氟苯基)环丙烷-1,1-二甲酰胺的制备



参考实施例66步骤7)操作,以相同摩尔当量的2-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺替代4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二噁烷并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺即可。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 – 7.48 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 9.9, 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 6.95 – 6.80 (m, 1H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.34 – 4.28 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 1.95 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.56-1.58 (m, 4H).MS: 661[M+H]⁺。

实验例 1.

小分子化合物抑制 VEGFR-2 激酶活性的测试,测试方法如下:

1. 化合物稀释:从最高浓度 10000 nM 开始进行 4 倍梯度稀释后共 12 个浓度 (本实验使用的药物的最大终浓度为 10000 nM,最低终浓度为 0.002384 nM),
2. 用排枪取 2.5μL 经梯度稀释的化合物,加入 384 孔板中,
3. 加酶:用排枪取 5μL 2X VEGFR-2 激酶加入到 384 孔板相应的反应孔中,混匀后室温预反应 30min,
4. 排枪取 2.5μL 4X 底物/ATP Mix 加入到 384 孔板相应的反应孔中,
5. 阴性对照:在 384 孔板孔加入 2.5 μL/孔 4X 底物/ATP Mix 和 7.5μL 1X Kinase Assay Buffer

阳性对照:在 384 孔板中加入 2.5 μL/孔 4X 底物/ATP Mix, 2.5 μL/孔 含 4%DMSO 的 1X Kinase Assay Buffer, 5 μL/孔 2X VEGFR-2 solution。反应体系中 DMSO 的终浓度为 4%,

6. 离心混匀,避光室温反应 60 min,
7. 终止酶促反应:用排枪取 5μL 4X Stop solution 加入到 384 孔板中孔中,离心混匀,室温反应 5 min,
8. 显色反应:用排枪取 5μL 4X Detection Mix 加入到 384 孔板中孔中进行显色,离心混匀,室温反应 60 min,
9. 将 384 孔板放入 Envision 读板仪读板,调取相应的程序检测信号。
10. 原始数据的分析和处理:

将药物浓度和相应抑制率输入 GraphPad Prism5 计算处理,化合物的抑制率的计算方法如下:抑制率(%)=[1-(实验孔读值- 阴性对照孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值)]x100%。用 GraphPad Prism5 软件处理得出相应的 IC₅₀ 值 (酶最高抑制率 50%时的化合物浓度)。表(一)列出了本发明中部分化合物对酪氨酸激酶抑制活性的测定结果,其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 50 nM, B 表示 IC₅₀ 大于 50 nM 但小于或等于 500 nM, C 表示 IC₅₀ 大于 500 nM 但小于或等于 5000 nM, D 表示 IC₅₀ 大于 5000 nM。

表(一)、 本发明部分化合物对 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制活性测定结果

实施例 编号	VEGFR-2 IC50 (nM)	实施例 编号	VEGFR-2 IC50 (nM)
1	D	37	A
2	B	38	D
3	A	39	D
4	A	40	A
5	B	41	D
6	B	42	B
7	C	43	B
8	B	44	B
9	A	45	C
10	A	46	B
11	B	47	C
12	B	48	A
13	A	49	B
14	B	50	C
15	A	51	A
16	B	52	A
17	A	53	A
18	A	54	B
19	C	55	A
20	A	56	A
21	A	57	A
22	A	58	A
23	A	59	A
24	A	60	A
25	B	61	A
26	A	62	B
27	A	63	A
28	B	64	A
29	A	65	A
30	A	66	A
31	B	67	A
32	A	68	A
33	A	69	A
34	A	70	A
35	A	71	A
36	A		

实验例 2.

小分子化合物抑制 c-Met 激酶活性的测试，测试方法如下：

1. 化合物稀释：从最高浓度 10000 nM 开始进行 4 倍梯度稀释后共 12 个浓

度 (本实验使用的药物的最大终浓度为 10000 nM, 最低终浓度为 0.002384 nM),

2. 用排枪取 2.5 μ L 经梯度稀释的化合物, 加入 384 孔板中,

3. 加酶: 用排枪取 5 μ L 2X c-Met 激酶加入到 384 孔板相应的反应孔中, 混匀后室温预反应 30min,

4. 排枪取 2.5 μ L 4X 底物/ATP Mix 加入到 384 孔板相应的反应孔中,

5. 阴性对照: 在 384 孔板孔加入 2.5 μ L/孔 4X 底物/ATP Mix 和 7.5 μ L 1X Kinase Assay Buffer

阳性对照: 在 384 孔板中加入 2.5 μ L/孔 4X 底物/ATP Mix, 2.5 μ L/孔 含 4%DMSO 的 1X Kinase Assay Buffer, 5 μ L/孔 2X c-Met solution。反应体系中 DMSO 的终浓度为 4%,

6. 离心混匀, 避光室温反应 60 min,

7. 终止酶促反应: 用排枪取 5 μ L 4X Stop solution 加入到 384 孔板中孔中, 离心混匀, 室温反应 5 min,

8. 显色反应: 用排枪取 5 μ L 4X Detection Mix 加入到 384 孔板中孔中进行显色, 离心混匀, 室温反应 60 min,

9. 将 384 孔板放入 Envision 读板仪读板, 调取相应的程序检测信号。

10. 原始数据的分析和处理:

将药物浓度和相应抑制率输入 GraphPad Prism5 计算处理, 化合物的抑制率的计算方法如下: 抑制率(%)=[1-(实验孔读值- 阴性对照孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值)]x100%。用 GraphPad Prism5 软件处理得出相应的 IC₅₀ 值 (酶最高抑制率 50%时的化合物浓度)。表 (二) 列出了本专利中部分化合物对酪氨酸激酶抑制活性的测定结果, 其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 50 nM, B 表示 IC₅₀ 大于 50 nM 但小于或等于 500 nM, C 表示 IC₅₀ 大于 500 nM 但小于或等于 5000 nM, D 表示 IC₅₀ 大于 5000 nM。

表(二)、 本发明部分化合物对 c-Met 酪氨酸激酶抑制活性测定结果

实施例 编号	VEGFR-2 IC50 (nM)	实施例 编号	VEGFR-2 IC50 (nM)
1	D	33	A
2	C	34	A
3	A	35	A
4	A	36	A
5	C	37	A
6	C	40	A
8	B	46	B
9	A	48	A
10	A	51	A
11	B	52	A

12	C	53	A
13	A	54	C
14	A	55	A
15	B	56	A
16	A	57	A
17	A	58	A
18	A	59	A
20	A	60	A
21	A	61	A
22	A	62	A
23	A	63	A
24	A	64	A
26	A	65	A
27	A	66	A
29	A	67	A
30	A	68	A
31	A	69	A
32	A		

实验例 3.

小分子化合物细胞存活的测试，具体方法如下：

1. 在 T75 细胞培养瓶中加入 600 μ L 胰酶，于 37 $^{\circ}$ C 培养箱中消化约 1min，随后加入 5mL DMEM 的完全培养液，吹打均匀，转移至 15 mL 离心管中，1000 rpm, 4 min 离心；

2. 弃去上清液，加入 5mL DMEM 完全培养液，吹打均匀，取 10 μ L 细胞悬浮液和 10 μ L 0.4% 胎盼蓝混匀，在细胞计数仪下进行计数；

3. 分别将 6 种不同细胞系（MHCC97H、HuH7、HepG2、A549、8505C）的细胞以 6000 cell/80 μ L 完全培养液/孔的细胞密度接种于 96 孔板中培养过夜，96 孔板外周 36 孔不加细胞仅加无菌水，仅里面 60 孔用于细胞实验和对照；

4. 化合物稀释：化合物以 10mM 为起始浓度进行 3 倍稀释，共 10 个浓度；

5. 在每孔中加入 20 μ L 不同种类不同浓度的化合物，其余孔加入 20 μ L 完全培养液摇匀，每孔中 DMSO 的浓度为 0.25%；

6. 培养 72 h 后每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂，37 $^{\circ}$ C 培养 1-2 h；于 450 nm 处读其 OD 值；

7. 细胞存活率 (%) = [(As-Ab)/(Ac-Ab)] * 100%

As: 实验孔（含有细胞的培养基、CCK-8、compound）

Ac: 对照孔（含有细胞的培养基、CCK-8）

Ab: 空白孔（不含细胞和 compound 的培养基、CCK-8）

8. 将数值导入 Graphpad Prism5 软件进行 IC₅₀ (最高存活率 50%时的化合物浓度) 计算。

表 (三) 列出了本发明中代表性的化合物对各种癌细胞的活性测定结果, 其中 MHCC97H、HuH7、HepG2 为肝癌细胞系, A549 为肺癌细胞系, 8505C 为甲状腺癌细胞系。NT 表示没有测试相对应的细胞活性。

表 (三)、 本发明代表性的化合物对细胞活性的测定结果

实施例编号	MHCC97H IC ₅₀ (nM)	HuH7 IC ₅₀ (nM)	HepG2 IC ₅₀ (nM)	A549 IC ₅₀ (nM)	8505C IC ₅₀ (nM)
4	58.6	1173.0	>2500	>2500	633.7
10	15.7	2190.0	2140.0	874.2	267.4
21	12.3	1205.0	427.3	824.9	404.2
23	30.1	>2500	1625.0	1610.0	331.2
24	12.4	612.0	770.0	280.9	81.2
66	30.8	NT	NT	NT	NT

实验例 4.

蛋白印迹方法证实抑制肝癌细胞 c-Met 的表达, 具体方法如下:

为了证实肝癌细胞 c-Met 的表达以及化合物对其的抑制作用, 开展了以下实验, 具体实验步骤如下:

1. 收集对数期的细胞, 以 $2 \times 10^6/2$ mL/孔的密度将细胞种于六孔板中, 在 37°C 培养过夜。
2. 依次向上述 6 孔板的各孔加入不同浓度的药物, 混匀后置于 37 °C 培养箱培养 1 h。然后取出 6 孔板, 用 PBS 清洗后加入 250 μ L 的完全裂解液, 待细胞完全裂解后离心, 收上清。
3. 用 BCA 法测定收集的上清中的蛋白浓度。
4. 按比例向提取的蛋白样品中加入蛋白上样缓冲液, 100 °C 金属浴加热 5 min, 使蛋白充分变性, 置于冰上冷却。
5. 电泳: 先低压 100V 电泳 30 min, 然后将电压增至 120 V 直到电泳完成。
6. 转膜: 采用湿转的方法进行转膜, 恒压 100V, 转膜 90min。
7. 转膜完成后用 5% 的 BSA 进行封闭, 然后依次结合一抗、二抗, 最后通过化学发光法用 ChemiDoc™ MP Imaging System 进行检测。

选用高度转移的 MHCC97H 肝癌细胞系作为实验对象, 结果显示该细胞本身高度表达 pERK 和 c-Met, 经阳性对照药 cabozantinib 处理后, pERK 和 c-Met

表达明显减低并呈现剂量依赖性反应。本专利的小分子化合物实施例 21 和 24 表现出与 cabozantinib 相同的效果,如图 1 及图 2 所示。实施例 21 和 24 的实验结果仅为多个实验中的代表。

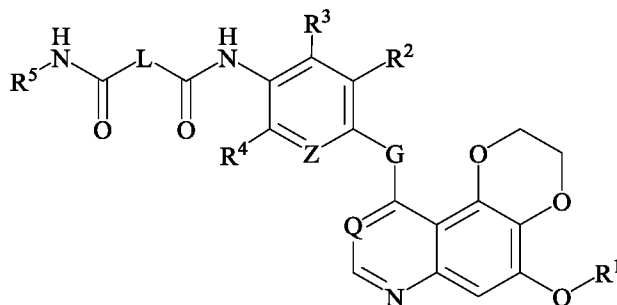
本发明所提供的生物学数据表明,本发明的化合物有利于治疗或预防由于 VEGFR-2 和 c-Met 激酶异常而引起的疾病。本发明的一些化合物对癌细胞具有强效的体外抑制活性,其中包括肝癌细胞 MHCC97、HuH7、HepG2,肺癌细胞 A549,以及甲状腺癌细胞 8505C。因此,本发明的化合物有利于治疗癌症,包括原发性和转移性癌症,包括实体瘤。此类癌症包括但不限于:非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。本发明的化合物也包括治疗耐一种或多种其它治疗方法的癌症。本发明的化合物还可用于与 VEGFR-2 激酶和/或 c-Met 激酶有关的除了癌症以外的其他疾病,包括但不限于眼底疾病,银屑病、风湿性关节炎、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化。本发明的化合物可以作为单一疗法或联合疗法,可以与多个本发明的化合物联合用药或与本发明以外的其他药物联合用药。

本发明的化合物也可作为标准品和试剂用于表征各种激酶,特别是但不限于蛋白酪氨酸激酶,以及为研究这种激酶在生物学和病理学现象中的作用非常有用;用于研究由这类激酶介导的胞内信号转导途径,对于新的激酶抑制剂的对比评价;以及用于研究不同癌症的细胞系和动物模型中。

以上所述是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明所述原则的前提下,本发明的实施方式还可以作出若干改进和修饰,这些改进和修饰也应视为本发明的保护范围。

权利要求书

1、式 (I) 表示的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，



式 (I)

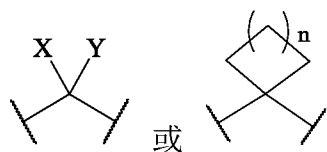
式 (I) 中，

Q 为 N 或者 CH；

G 为 O 或者 NH；

Z 为 N 或者 CH；

L 为直链或者支链烷烃或者环烷烃的连接基团，选自以下基团



其中 X 为 H 或 C₁-C₃ 的烷基；Y 为 H 或 C₁-C₃ 的烷基；n=0-3，且当 n=0 时，

L 表示为环丙烷的连接基团；

R¹ 为 H，C₁-C₉ 烷基，C₃-C₇ 的环烷基，4-7 元杂环基，C₃-C₇ 的环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基，4-7 元杂环基取代的 C₁-C₆ 烷基，取代的 C₁-C₉ 烷基，所述取代的 C₁-C₉ 烷基的取代基为羟基、C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基或 -NR⁶R⁷ 中的一种或一种以上，

R⁶ 和 R⁷ 分别独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基；

上述 4-7 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子的 4-7 元杂环基，4-7 元杂环基不被取代或被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 酰基取代或被一至二个氧原子氧化。

R² 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素；

R³ 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素；

R⁴ 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素；

R⁵ 为 H，C₁-C₉ 烷基，C₃-C₇ 的环烷基，C₃-C₇ 环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基，芳

基，芳基取代的 C₁-C₆ 烷基，杂芳基或杂芳基取代的 C₁-C₆ 烷基；

所述芳基、杂芳基为不被取代或被 C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基、单或双 C₁-C₃ 的氨基、卤素、三氟甲基、芳氧基和甲砜基中的一种或一种以上取代；

上述杂芳基为含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团；杂芳基含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子。

2、根据权利要求 1 所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，

R¹ 为 H，C₁-C₆ 烷基，C₃-C₆ 的环烷基，5-6 元杂环基，C₃-C₆ 的环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基，5-6 元杂环基取代的 C₁-C₃ 烷基，取代的 C₁-C₆ 烷基，所述取代的 C₁-C₆ 烷基的取代基为羟基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基或-NR⁶R⁷，

R⁶ 和 R⁷ 分别独立地为 H、C₁-C₃ 烷基、羟基取代的 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₃ 烷基。

上述 5-6 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子的 5-6 元杂环基、不被取代或被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 酰基取代或被一至二个氧原子氧化。

3、根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，

R¹ 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡咯-1-乙基、四氢吡咯-1-丙基、吗啉-4-乙基、吗啉-4-丙基、甲基哌嗪-4-乙基、甲基哌嗪-4-丙基、N-乙酰基哌嗪-4-乙基、N-乙酰基哌嗪-4-丙基、N-乙酰基哌嗪-4-乙基、N-乙酰基哌嗪-4-丙基、(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-乙基、(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二甲氨基丁基、二甲氨基戊基、二甲氨基己基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、羟基乙基、羟基丙基、羟乙基氨基乙基、羟丙基氨基乙基、羟乙基氨基丙基、甲氧基乙基氨基乙基、甲氧基丙基氨基乙基、甲氧基乙基氨基丙基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、N-甲基-N-羟乙基氨基乙基、N-甲基-N-羟丙基氨基乙基、N-甲基-N-羟乙基氨基丙基、N-甲基-N-甲氧基乙基氨基乙基、N-甲基-N-甲氧基丙基氨基乙基、N-甲基-N-甲氧基乙基氨基丙基、2-甲基-2-羟基丙基、3-甲基-3-羟基丁基、(3S)-3-氨基丁基、(3R)-3-氨基丁基、(3S)-3-羟基丁基或(3R)-3-羟基丁基中的一种或一种以上。

4、根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，其中R²、R³、R⁴所述的卤素为Cl或F。

5、根据权利要求1所述的所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，R⁵为H，C₁-C₆烷基，C₃-C₆环烷基，C₃-C₆环烷基取代的C₁-C₃烷基，芳基，芳基取代的C₁-C₃烷基，杂芳基或杂芳基取代的C₁-C₃烷基，所述的芳基、杂芳基的取代基为C₁-C₃的烷基、C₁-C₃的烷氧基、C₁-C₃的烷硫基、单或双C₁-C₃取代的氨基、卤素、三氟甲基、芳氧基和甲砒基中的一种或一种以上；

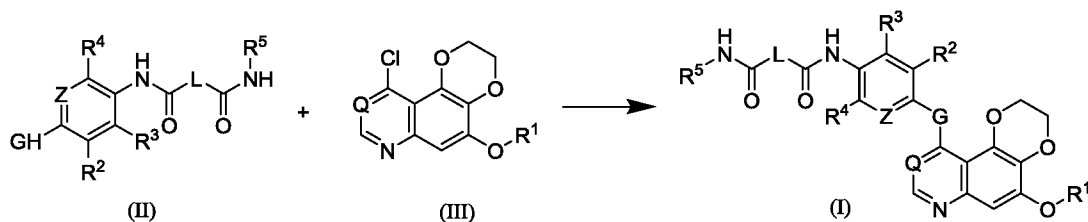
所述杂芳基为含有5至10个环原子的单环或双环基团；杂芳基含有1-2个选自N、O、S中的杂原子。

6、根据权利要求5所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，R⁵选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、异戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、2-氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-氟-4-(三氟甲基)苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氟-5-氯苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-5-氯苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、3-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-氯-5-(三氟甲基)苯基、3-三氟甲基-4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、苄基、苄乙基、4-氟苄基、萘-1-基、3-甲基-异噁唑-5-基、4-苯氧基苯基、3-(甲砒基)苯基、4-(甲砒基)苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-甲氧基苄基或4-甲氧基苄基。

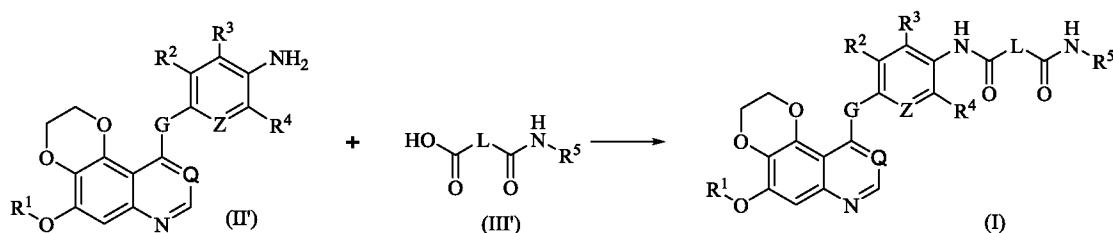
7、根据权利要求1所述的式(I)化合物药学上可接受的盐，其中所述的盐是酸性/阴离子盐或碱性/阳离子盐；药学上可接受的酸性/阴离子盐通常采取的形式是让其中的碱性氮被无机或有机酸质子化，代表性的有机或无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖酸安息香酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙基磺酸、苯磺酸、草酸、棕榈酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己胺基磺酸、水杨酸、己糖酸、三氟乙酸。药学上可接受的碱性/阳离子盐类包括(当然不仅限于此)铝、钙、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、锂、镁、

钾、钠和锌。

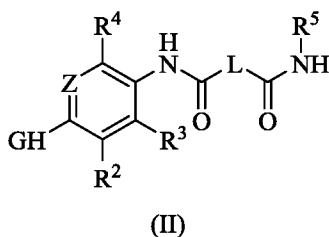
8、一种制备权利要求 1-6 所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药的方法，其特征在于，包括以下步骤，由式 (II) 化合物与式 (III 化合物) 反应制备得到式 (I) 化合物，Q 为 N，G、Z、L、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-6 所定义，



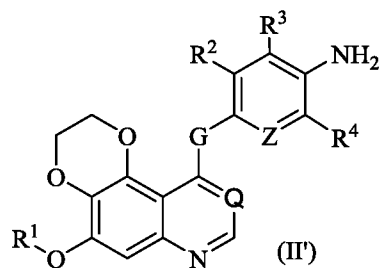
9、一种制备权利要求 1-6 所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药的方法，其特征在于，包括以下步骤，由式 (II') 所示化合物与式 (III') 所示化合物反应制备得到式 (I) 化合物，其中 Q、G、Z、L、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-6 所定义，



10、一种式 (II) 所示的化合物，其中，G、Z、L、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-6 所定义，



11、一种式 (II') 所示的化合物，其中，Q、G、Z、R¹、R²、R³、和 R⁴ 如权利要求 1-6 所定义，



12、一种药用组合物，其由权利要求 1-6 所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其水合物或其前药与药学上可接受的载体或赋形剂组成。

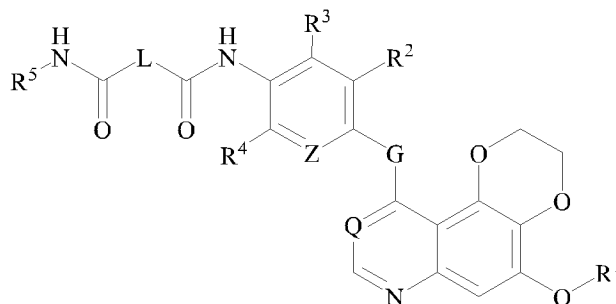
13、一种药用组合物，其中包含权利要求 1-6 所述的式 (I) 的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或前药作为活性成分，一个或多个其它的治疗剂，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

14、根据权利要求 1-6 中任一项所述的式 (I) 的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或前药在治疗与络氨酸激酶，例如 VEGFR-2 和 c-Met 相关疾病的药物中的应用，其中所述疾病包括但不限于：眼底疾病、银屑病、风湿性关节炎、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化和/或肿瘤。

15、根据权利要求 14 所述的应用，其中所述肿瘤包括但不限于：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌中的任一种。

经修改的权利要求
国际局收到日：13.6月2018（13.06.2018）

1、式（I）表示的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，



式（I）

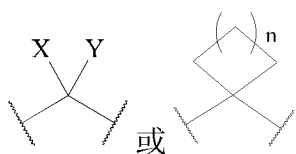
式（I）中，

Q 为 N 或者 CH；

G 为 O 或者 NH；

Z 为 N 或者 CH；

L 为直链或者支链烷烃或者环烷烃的连接基团，选自以下基团



其中 X 为 H 或 C₁-C₃ 的烷基；Y 为 H 或 C₁-C₃ 的烷基；n=0-3，且当 n=0 时，

L 表示为环丙烷的连接基团；

R¹ 为 H，C₁-C₉ 烷基，C₃-C₇ 的环烷基，4-7 元杂环基，C₃-C₇ 的环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基，4-7 元杂环基取代的 C₁-C₆ 烷基，取代的 C₁-C₉ 烷基，所述取代的 C₁-C₉ 烷基的取代基为羟基、C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基或 -NR⁶R⁷ 中的一种或一种以上，

R⁶ 和 R⁷ 分别独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基；

上述 4-7 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子的 4-7 元杂环基，4-7 元杂环基不被取代或被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 酰基取代或被一至二个氧原子氧化。

R² 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素；

R³ 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素；

R⁴ 为 H、C₁-C₃ 的烷基或卤素；

R⁵ 为 H，C₁-C₉ 烷基，C₃-C₇ 的环烷基，C₃-C₇ 环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基，芳

基，芳基取代的 C₁-C₆ 烷基，杂芳基或杂芳基取代的 C₁-C₆ 烷基；

所述芳基、杂芳基为不被取代或被 C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基、单或双 C₁-C₃ 的氨基、卤素、三氟甲基、芳氧基和甲砜基中的一种或一种以上取代；

上述杂芳基为含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团；杂芳基含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子。

2、根据权利要求 1 所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，

R¹ 为 H，C₁-C₆ 烷基，C₃-C₆ 的环烷基，5-6 元杂环基，C₃-C₆ 的环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基，5-6 元杂环基取代的 C₁-C₃ 烷基，取代的 C₁-C₆ 烷基，所述取代的 C₁-C₆ 烷基的取代基为羟基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基或-NR⁶R⁷，

R⁶ 和 R⁷ 分别独立地为 H、C₁-C₃ 烷基、羟基取代的 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₃ 烷基。

上述 5-6 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子的 5-6 元杂环基、不被取代或被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 酰基取代或被一至二个氧原子氧化。

3、根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，

R¹ 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡咯-1-乙基、四氢吡咯-1-丙基、哌啶-1-乙基、哌啶-1-丙基、哌嗪-1-乙基、哌嗪-1-丙基、吗啉-4-乙基、吗啉-4-丙基、甲基哌嗪-4-乙基、甲基哌嗪-4-丙基、N-甲酰基哌嗪-4-乙基、N-甲酰基哌嗪-4-丙基、N-乙酰基哌嗪-4-乙基、N-乙酰基哌嗪-4-丙基、(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-乙基、(1,1-二氧硫代吗啉基)-4-丙基、甲硫基乙基、甲硫基丙基、二甲氨基乙基、二甲氨基丙基、二甲氨基丁基、二甲氨基戊基、二甲氨基己基、二乙氨基乙基、二乙氨基丙基、羟基乙基、羟基丙基、羟乙基氨基乙基、羟丙基氨基乙基、羟乙基氨基丙基、甲氧基乙基氨基乙基、甲氧基丙基氨基乙基、甲氧基乙基氨基丙基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、N-甲基-N-羟乙基氨基乙基、N-甲基-N-羟丙基氨基乙基、N-甲基-N-羟乙基氨基丙基、N-甲基-N-甲氧基乙基氨基乙基、N-甲基-N-甲氧基丙基氨基乙基、N-甲基-N-甲氧基乙基氨基丙基、2-甲基-2-羟基丙基、3-甲基-3-羟基丁基、(3S)-3-氨基丁基、(3R)-3-氨基丁基、(3S)-3-羟基丁基或(3R)-3-羟基丁基中的一种或一种以上。

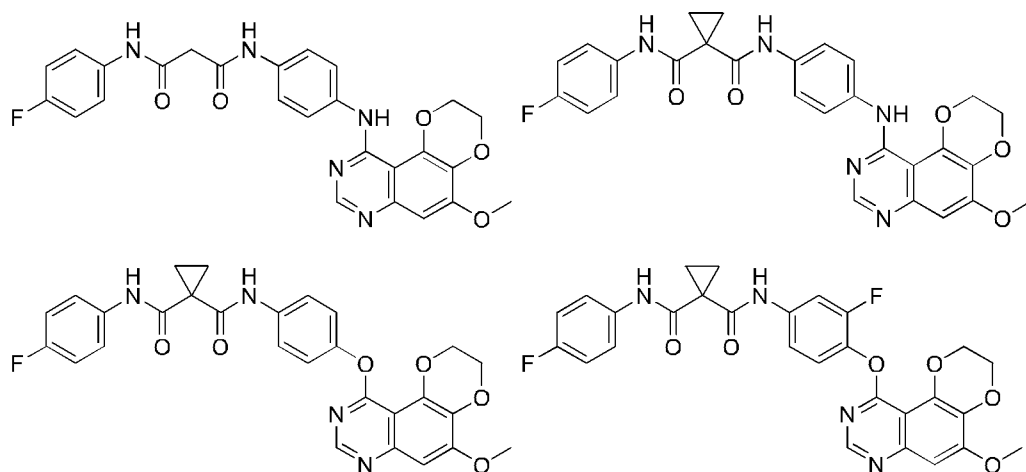
4、根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，其中R²、R³、R⁴所述的卤素为Cl或F。

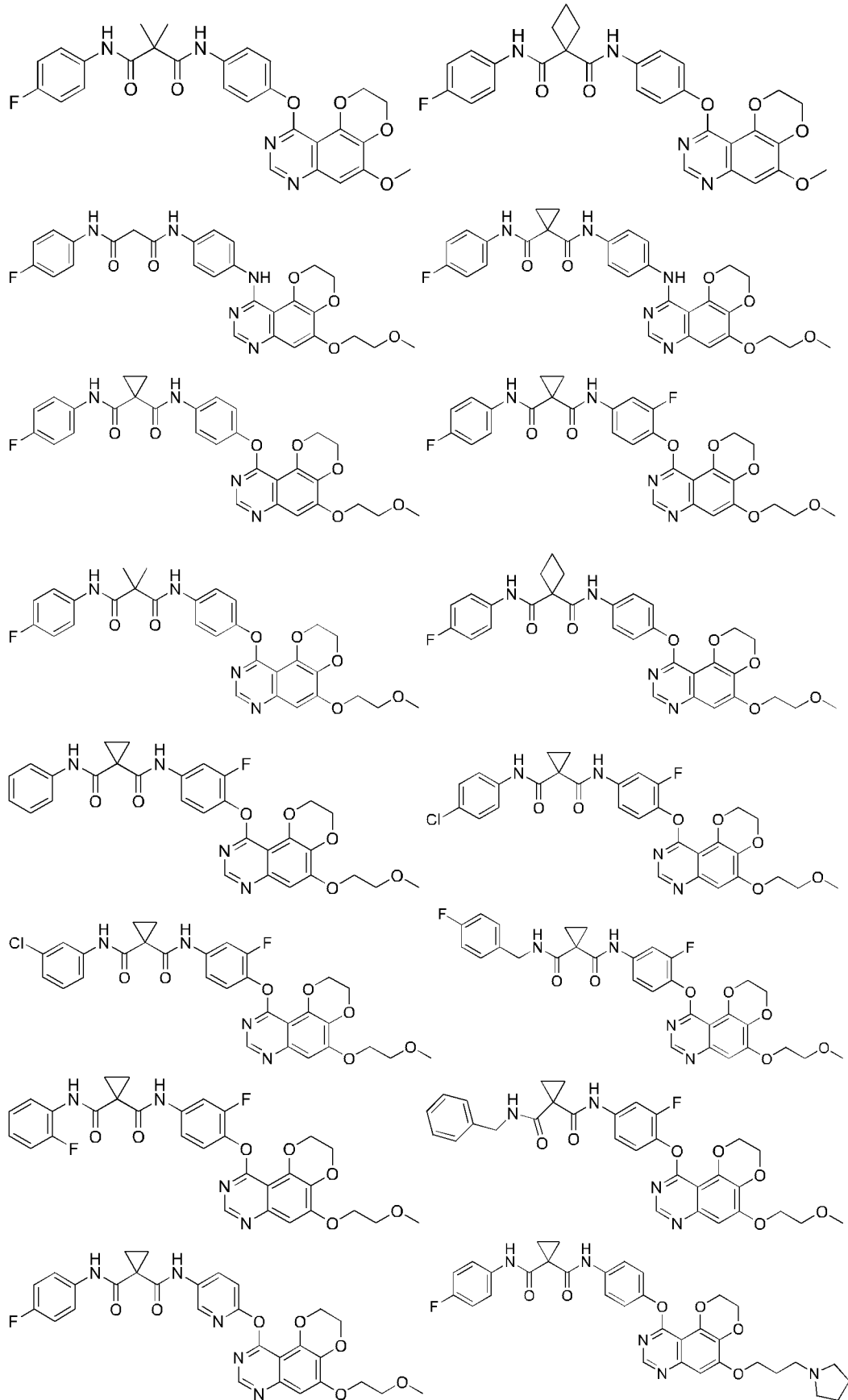
5、根据权利要求1所述的所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，R⁵为H，C₁-C₆烷基，C₃-C₆环烷基，C₃-C₆环烷基取代的C₁-C₃烷基，芳基，芳基取代的C₁-C₃烷基，杂芳基或杂芳基取代的C₁-C₃烷基，所述的芳基、杂芳基的取代基为C₁-C₃的烷基、C₁-C₃的烷氧基、C₁-C₃的烷硫基、单或双C₁-C₃取代的氨基、卤素、三氟甲基、芳氧基和甲砒基中的一种或一种以上；

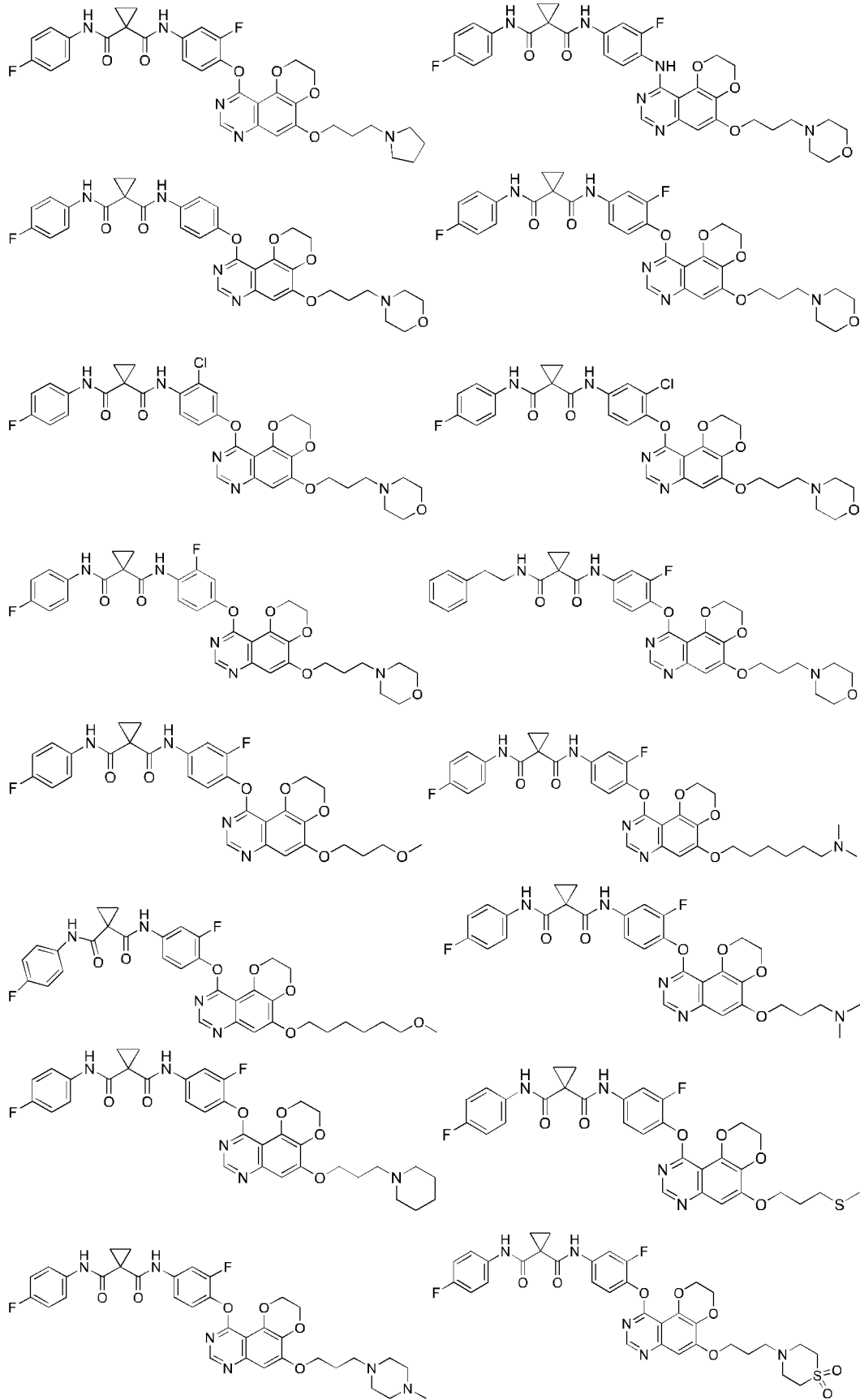
所述杂芳基为含有5至10个环原子的单环或双环基团；杂芳基含有1-2个选自N、O、S中的杂原子。

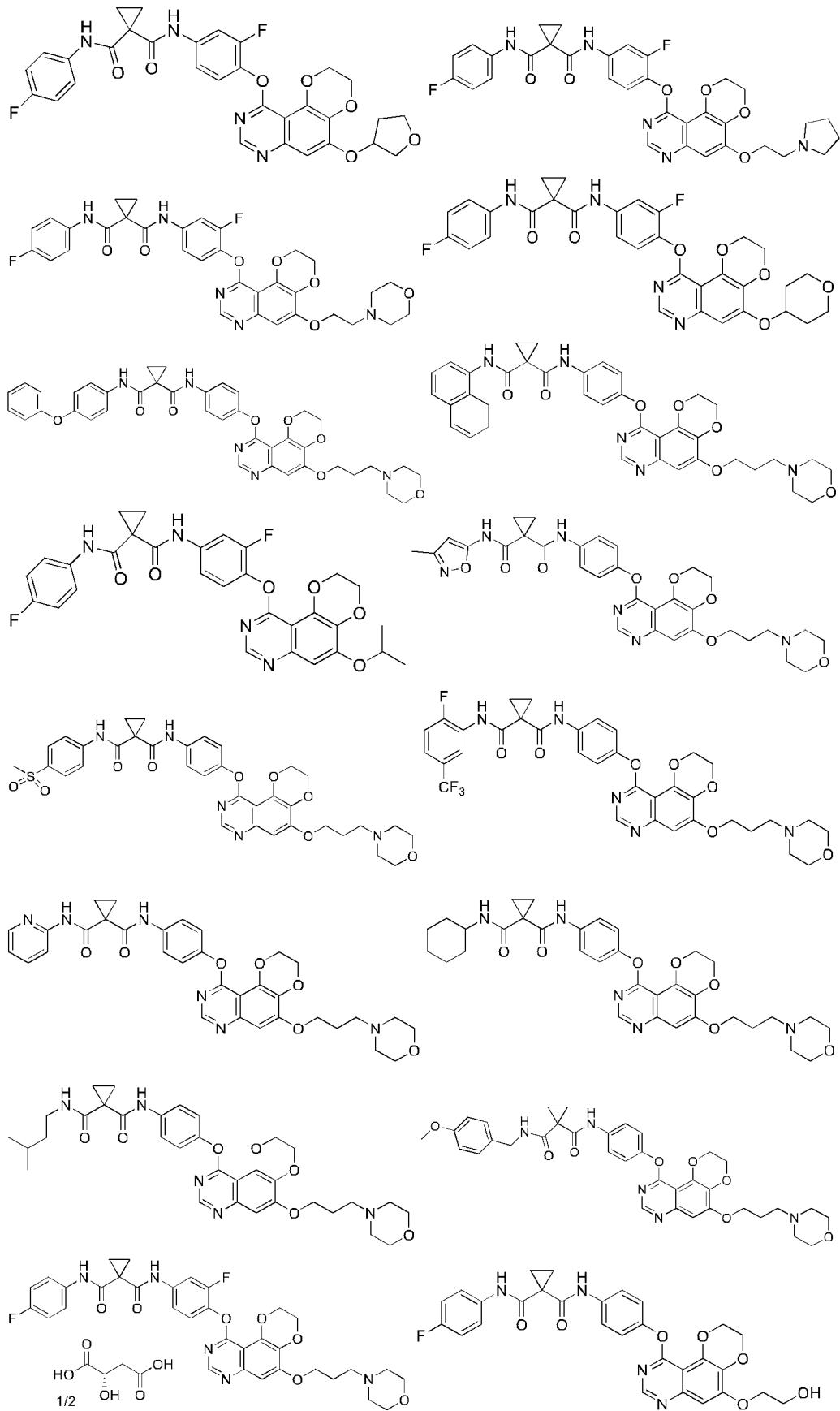
6、根据权利要求5所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，R⁵选自H、甲基、乙基、丙基、异丙基、异戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、4-氟苯基、3-氟苯基、2-氟苯基、4-氯苯基、3-氯苯基、2-氯苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、3,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-氟-4-(三氟甲基)苯基、2-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-氟-4-(三氟甲基)苯基、3-氟-5-(三氟甲基)苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、2-氟-4-氯苯基、2-氟-5-氯苯基、3-氟-4-氯苯基、3-氟-5-氯苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氯-4-(三氟甲基)苯基、2-氯-5-(三氟甲基)苯基、3-氯-4-(三氟甲基)苯基、3-氯-5-(三氟甲基)苯基、3-三氟甲基-4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、苄基、苄乙基、4-氟苄基、萘-1-基、3-甲基-异噁唑-5-基、4-苯氧基苄基、3-(甲砒基)苄基、4-(甲砒基)苄基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-甲氧基苄基或4-甲氧基苄基。

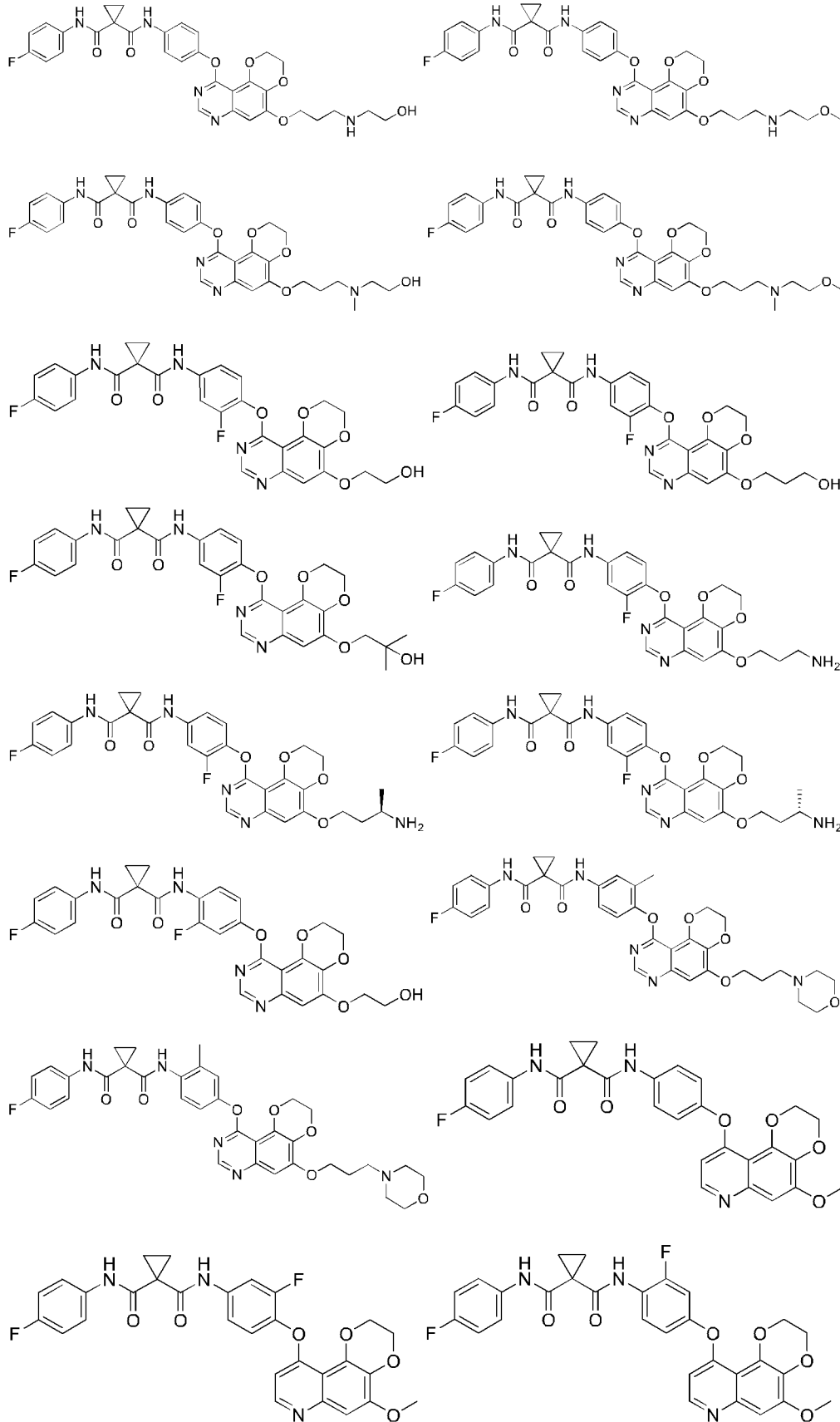
7、根据权利要求1所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，选自以下化合物：

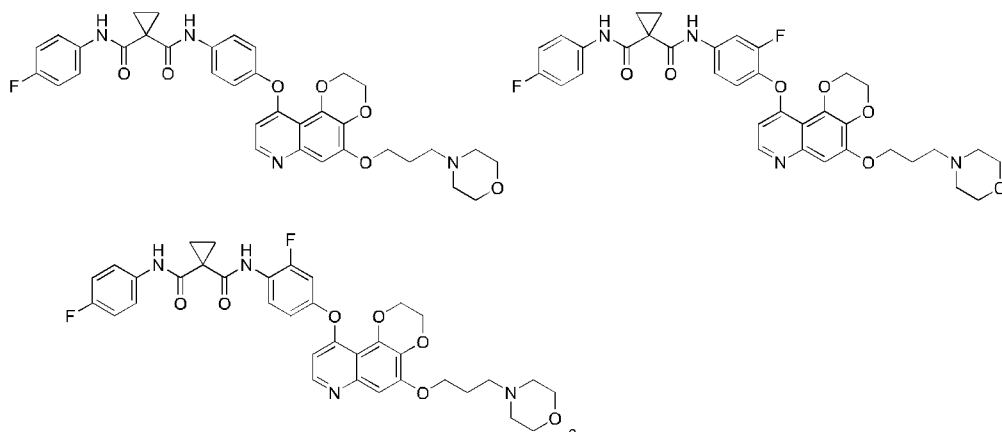






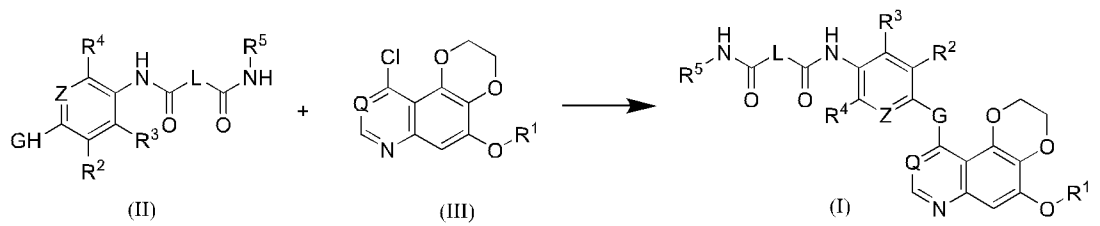




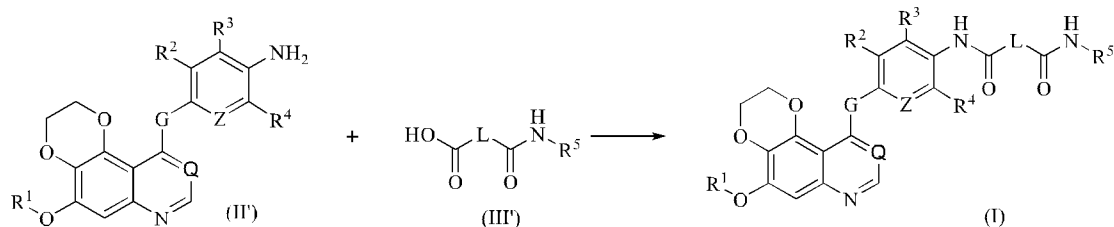


8、根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药，其中，所述化合物药学上可接受的盐是酸性/阴离子盐或碱性/阳离子盐；药学上可接受的酸性/阴离子盐采取的形式是让其中的碱性氮被无机或有机酸质子化，所述有机或无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、葡萄糖酸安息香酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙基磺酸、苯磺酸、草酸、棕榈酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己胺基磺酸、水杨酸、己糖酸、三氟乙酸中的一种或多种；药学上可接受的碱性/阳离子盐类包括铝、钙、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、锂、镁、钾、钠和锌中的一种或多种。

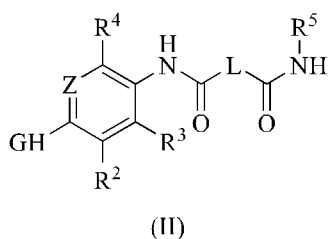
9、一种制备权利要求 1-8 中任一项所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药的方法，其特征在于，包括以下步骤，由式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应制备得到式 (I) 化合物，Q 为 N，G、Z、L、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-8 所定义，



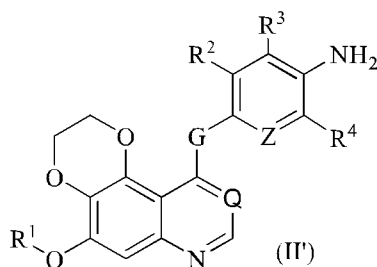
10、一种制备权利要求 1-8 中任一项所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药的方法，其特征在于，包括以下步骤，由式 (II') 所示化合物与式 (III') 所示化合物反应制备得到式 (I) 化合物，其中 Q、G、Z、L、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-8 所定义，



11、一种式 (II) 所示的化合物，其中，G、Z、L、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-8 所定义，



12、一种式 (II') 所示的化合物，其中，Q、G、Z、R¹、R²、R³、和 R⁴ 如权利要求 1-8 所定义，



13、一种药用组合物，其由权利要求 1-8 中任一项所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其水合物或其前药与药学上可接受的载体或赋形剂组成。

14、一种药用组合物，其中包含权利要求 1-8 中任一项所述的式 (I) 的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或前药作为活性成分，一个或多个其它的治疗剂，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

15、根据权利要求 1-8 中任一项所述的式 (I) 的化合物、其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、或前药在制备治疗与络氨酸激酶，例如 VEGFR-2 和 c-Met 相关疾病的药物中的应用，其中所述疾病包括但不限于：眼底疾病、银屑病、风湿性关节炎、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化和/或肿瘤。

16、根据权利要求 15 所述的应用，其中所述肿瘤包括但不限于：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃

癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌中的任一种。

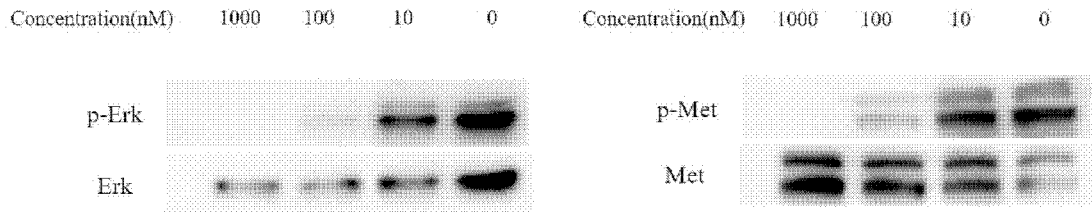


图 1

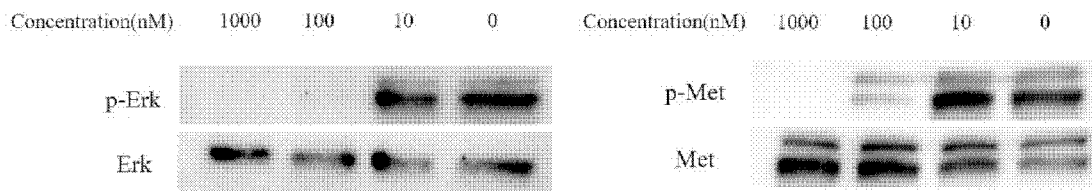


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/076233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 491/056 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 491/-, A61K 31/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, WPI, EPODOC, CNKI, STN (REG, CAPLUS): 二恶烷, 二噁烷, 喹唑啉, 喹啉, 二甲酰胺, +dioxino+, +quinazolin+, +quinolin+, kinase, VEGFR, searching for substructure according to formulas (I) and (II')

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104530063 A (BEIJING DALITAI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 April 2015 (22.04.2015), entire document	1-7, 9, 11-15
A	CN 105837586 A (BEIJING SCITECH MINGQIANG MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 10 August 2016 (10.08.2016), entire document	1-7, 9, 11-15

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&”document member of the same patent family</p>
---	--

Date of the actual completion of the international search 07 May 2018	Date of mailing of the international search report 18 May 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer YANG, Yi Telephone No. (86-10) 62086352

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/076233

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 14 and 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Although the subject matter of claims 14 and 15 relates to a method of treatment of the human body or animal body by therapy (Rule 39.1(iv)), search is still made on the basis of the pharmaceutical use of said compound.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

[1] Group 1:

[2] 1) Compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof, etc. according to claims 1-7;

[3] 2) A method for the preparation of compound of claims 1-6 according to claim 9; in the method, formula (I) is prepared by reacting formula (II') with formula (III');

[4] 3) compounds of formula (II') in claim 11, i.e., an intermediate compound preparing formula (I)

[5] 4) Pharmaceutical composition and use of compounds of claims 1-6 in claims 12-15;

[See extra sheet]

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-7, 9, 11-15

Remark on protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/076233

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104530063 A	22 April 2015	CN 104530063 B	18 January 2017
		JP 2017537154 A	14 December 2017
		WO 2016112847 A1	21 July 2016
		US 2017355683 A1	14 December 2017
		EP 3246328 A1	22 November 2017
		AU 2016207168 A1	03 August 2017
CN 105837586 A	10 August 2016	CN 105837586 B	13 February 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/076233

Continuation of Box No. III:

[6] Group 2:

[7] 1) A method for the preparation of compound of claims 1-6 according to claim 8; in the method, formula (I) is prepared by reacting formula (II) with formula (III);

[8] 2) compounds of formula (II) in claim 10, i.e., an intermediate compound preparing formula (I)

[9] Inventions in group 1 share a common specific technical feature, i.e. compounds of formula (I), which include intermediate compound of formula (II') that prepare formula (I); which intermediate has the same basic structural units as the final product of formula (I). The common structure shared by the intermediate structure in the inventions in Group 2 and formula (II') is only a Z-containing ring, and according to the definition in claim 1, Z is N or CH, that is, the ring is phenyl or pyridyl. The common structure is a known structure, and the intermediate of formula (II') and the compounds of formula (III) do not have a common structure. It can be seen that in claims 8 and 9 the final products are prepared by different intermediates and in different ways, and these intermediates do not have the same basic structural units. Therefore, the two groups of inventions mentioned above do not have the same or corresponding specific technical features. Therefore, these inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by PCT Rule 13.

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/076233

<p>A. 主题的分类 C07D 491/056(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>											
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D491/-, A61K31/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, WPI, EPODOC, CNKI, STN (REG, CAPLUS): 二恶烷, 二噁烷, 喹唑啉, 喹啉。二甲酰胺, +dioxino+, +quinazolin+, +quinolin+, kinase, VEGFR, 根据式(I)和(II')进行了子结构检索</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 104530063 A (北京达立泰制药科技有限公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 全文</td> <td>1-7, 9, 11-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105837586 A (北京赛特明强医药科技有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 全文</td> <td>1-7, 9, 11-15</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 104530063 A (北京达立泰制药科技有限公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 全文	1-7, 9, 11-15	A	CN 105837586 A (北京赛特明强医药科技有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 全文	1-7, 9, 11-15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	CN 104530063 A (北京达立泰制药科技有限公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 全文	1-7, 9, 11-15									
A	CN 105837586 A (北京赛特明强医药科技有限公司) 2016年 8月 10日 (2016 - 08 - 10) 全文	1-7, 9, 11-15									
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>											
<p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>											
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期										
2018年 5月 7日	2018年 5月 18日										
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员										
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	杨轶										
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(010)-62086352										

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 14和15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 尽管权利要求14和15的主题涉及人体/动物体上实施的治疗方法（细则39.1(iv)），仍基于所述化合物的制药用途作出检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 组1：
[2] 1) 权利要求1-7的式(I)化合物或其药学上可接受的盐等；
[3] 2) 权利要求9的制备权利要求1-6化合物的方法，该方法由式(II')与式(III')反应制备得到式(I)；
[4] 3) 权利要求11中式(II')化合物，即制备式(I)的中间体化合物
[5] 4) 权利要求12-15的权利要求1-6化合物的药物组合物和用途；
[6] 组2：
[7] 1) 权利要求8的制备权利要求1-6化合物的方法，该方法由式(II)与式(III)反应制备得到式(I)；
[8] 2) 权利要求10的式(II)化合物，即制备式(I)的中间体化合物；。
[9] 组1发明具有共同的特定技术特征式(I)化合物，其中包括了制备式(I)的中间体式(II')化合物，该中间体与最终产物式(I)化合物具有相同的基本结构单元。组2发明中的中间体式(II)化合物与式(II')的共有结构仅为含Z的环，根据权利要求1中的定义，Z为N或CH，即该环为苯基或吡啶基，该共有结构为已知结构，中间体式(III')与式(III)化合物不具有共有结构。可见权利要求8和9以不同中间体、不同方法制备最终产物，这些中间体不具有相同的基本结构单元。因此，上述两组发明之间不具有相同或相应的特定技术特征，所以这些发明不具有PCT细则13所规定的相关联的一个总的发明构思，不具备单一性。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

1. 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
3. 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
4. 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 1-7, 9, 11-15

对异议的意见

- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。
- 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/076233

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	104530063	A	2015年 4月 22日	CN	104530063	B	2017年 1月 18日
				JP	2017537154	A	2017年 12月 14日
				WO	2016112847	A1	2016年 7月 21日
				US	2017355683	A1	2017年 12月 14日
				EP	3246328	A1	2017年 11月 22日
				AU	2016207168	A1	2017年 8月 3日
<hr/>							
CN	105837586	A	2016年 8月 10日	CN	105837586	B	2018年 2月 13日
<hr/>							

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)