

芳环连二噁烷并喹唑啉或喹啉类化合物、组合物及其应用

5 技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及一类芳环连二噁烷并喹唑啉或喹啉类化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，及其药物组合物和它们在制备治疗与酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 相关疾病的药物中的应用。

10 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。

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。

MER 是 RTK 激酶的 TAM 亚家族的 3 个成员之一，另外两个成员分别为 Tyro-3 和 Axl。TAM 家族的每个成员都含有胞外结构域、跨膜结构域和保守的胞内激酶结构域。在多种癌症中都有发现 TAM 受体的过度表达或者异常表达，其中 Axl 和 MER 在各类白血病和多数

的实体瘤中都存在着过度表达，对癌症细胞的耐药性和转移均具有一定的作用。

研究发现，MER 的表达与疾病进程相关。已经发现 MER 在转移性黑色素瘤中存在高表达(Jennifer 等, "MERTK receptor tyrosine kinase is a therapeutic target in melanoma" J.Clin.Invest.,2013,123(5),2257-2267)。根据 Wang 等的报道，MER 的活化可以促使多形性

胶质母细胞瘤侵入和存活(“Mer receptor tyrosine kinase promotes invasion and survival in glioblastoma multiforme” oncogene, 2013, 32, 872-882)。同时, Graham 等的研究还表明 MER 在急性淋巴细胞白血病(ALL) 中起作用, 在至少 50% 的小儿 T- 细胞急性淋巴细胞白血病样本和前 B 急性淋巴细胞白血病中, 存在 MER 的异位表达(“Ectopic expression of the proto-oncogene Mer in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia”, Clin. Cancer Res., 2006, 12(9), 2662-2669)。因此, MER 受体酪氨酸激酶被认为是各种实体瘤或恶性血液病的治疗靶点, 其抑制剂的开发有望用于多种实体瘤的治疗。

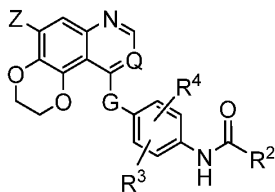
在使用抗肿瘤药物的治疗过程中, 多个信号通路的相互作用会影响抗肿瘤药物的作用效果, 如 HFG/c-MET 信号通路与其他通路的相互作用影响了抗肿瘤药物的治疗效果, 产生药物耐药性。因此, 多激酶靶点联合用药成为新的抗肿瘤治疗手段, 而 Crizotinib 和 Cabozantinib 的成功上市说明了多激酶靶点抑制剂的开发具有良好的潜力和应用价值。

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

鉴于上述讨论的内容, 本发明旨在提供一种芳环连二噁烷并喹啉或喹啉类化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 及其药物组合物, 并涉及它们在制备治疗与酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 相关的疾病的药物中的应用。

本发明的一个方面提供了一种结构式 (I) 的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



其中,

Q 为 N 或者 CH;

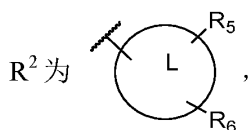
G 为 O、S 或者 NH;

Z 为 H 或者 -OR¹;

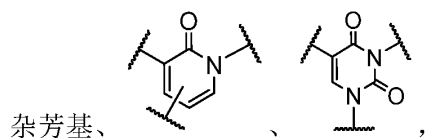
R¹ 为 -H, 或由 1 至 3 个选自 C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基、C₁-C₃ 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH₂、氧代 (=O) 或 -NR^aR^b 中的取代基所取代或者非取代的 C₃-C₈ 的环烷基, 或由 1 至 3 个选自 C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基、C₁-C₃ 酰基、羟基、卤素、

三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 的环烷基或 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ 的取代基所取代或者非取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基，或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^8$ ，所述 R^8 为取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，且所述取代的 4-8 元杂脂环基被 1 至 3 个选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷硫基、羟基、 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代，n 为 0 至 10 的整数，

R^a 和 R^b 各自独立地为 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷硫基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或者单或双 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代或非取代氨基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基； R^3 、 R^4 各自独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷氧基；



其中，L 为芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子的 5 至 6 元不饱和杂环基或者



R^5 为 $-\text{H}$ ， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基，或由 1 至 3 个选自 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、卤素、羧基、叔丁氧羰基、烯基、吗啉基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、吡咯基、哌啶基、4,4-二甲基哌啶基、4-甲基-4-羟基-哌啶基、4-甲基-4-氨基哌啶基中的取代基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基，

R^6 为 $-(\text{CH}_2)_t\text{-R}^7$ ，其中，t 为 0-3 的整数， R^7 为未取代或者三氟甲基、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基中的一种或多种取代的芳基或杂芳基，未取代或者三氟甲基、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基中的一种或多种取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基。

优选地， R^1 为 $-\text{H}$ ，或非取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 的环烷基，或由 1 至 3 个选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 酰基、羟基、 $-\text{F}$ 、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 的环烷基或 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ 的取代基所取代或者非取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基，

或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^8$ ，所述 R^8 为取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，且所述取代的 4-8 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 $-\text{F}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷氧基、羟基、 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代，n 为 0 至 8 的整数，

R^a 和 R^b 各自独立地为 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、或者 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

更优选地， R^1 为 $-\text{H}$ ，非取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 的环烷基，由 1 至 3 个选自 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 的烷硫基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 酰基、羟基、 $-\text{F}$ 、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 的环烷基或 $\text{-NR}^a\text{R}^b$ 的取代基所取代或者非取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，

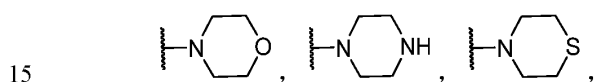
或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^8$ ，所述 R^8 为取代或者非取代的 4-6 元杂脂环基，所述 4-6 元杂脂环基为含

有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-6 元杂脂环基，且所述取代的 4-6 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 -F、C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、羟基、-NR^aR^b、C₁-C₃ 酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代，n 为 0 至 6 的整数，

5 R^a 和 R^b 各自独立地为-H、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、或者 C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₃ 烷基。

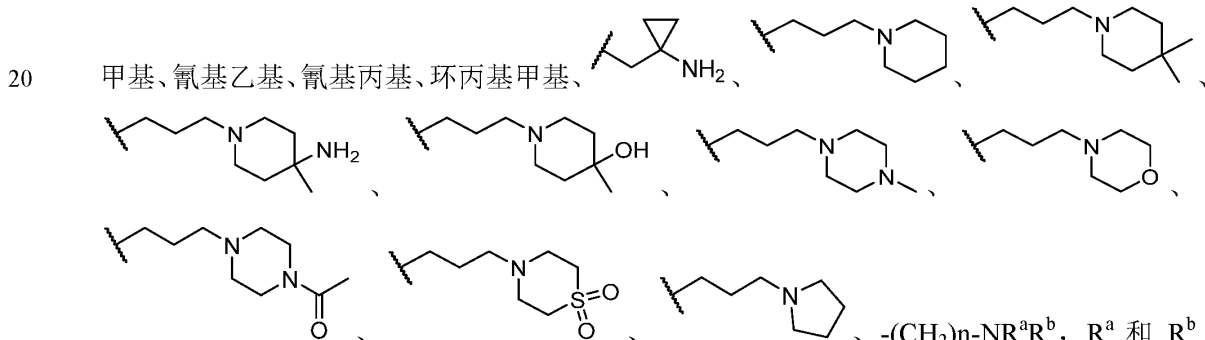
更进一步地， R^1 可以为 -H，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，或者由 1 至 3 个选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、-F、三氟甲基、氰基、-CONH₂、环丙基、环丁基、环戊基、-NR^aR^b 的取代基所取代或者非取代的 C₁-C₆ 烷基，或 -(CH₂)_n-R⁸，所述 R⁸ 为取代或者非取代的 4-6 元杂脂环基，所述 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-6 元杂脂环基，且所述取代的 4-6 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 -F、甲基、乙基、羟基、氨基、乙酰基、甲酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代，n 为 0 至 6 的整数，

所述 4-6 元杂脂环基选自 4-6 元氧杂环烷基, 或 4-6 元氮杂环烷基, 或 4-6 元硫杂环烷基, 或以下基团:



R^a 和 R^b 各自独立地为-H、甲基、乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、环丙基、或者环丁基。

最优选地, R¹为 C₁-C₄ 的烷基、氧杂环丁-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、氰基

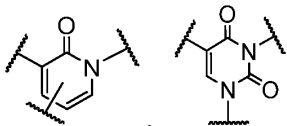


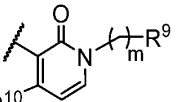
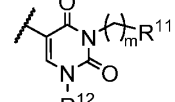
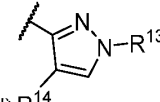
各自独立地为 H、甲基、乙基、羟基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、环丙基、环丁基, n 为 1-6 的整数。

25 R^3 、 R^4 各自独立地为 -H、-CF₃、卤素、C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基;

优选地, R^3 、 R^4 各自独立地为 -H、-CF₃、-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、异丙基;

优选地, 上述 R^2 中, L 为苯基、吡啶基、嘧啶基、萘基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、

噁唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、


更优选地, R^2 为 R^{10} , R^{12} , 或 R^{14} ,

其中, R^{10} 、 R^{14} 各自独立地为 H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基,

R^9 、 R^{11} 各自独立地为未取代或者三氟甲基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基中的一种或多种取代的苯基、吡啶基或嘧啶基, 或者未取代或者三氟甲基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基中的一种或多种取代的 C_3 - C_6 环烷基,

R^{12} 为 H, C_1 - C_6 烷基, 由 1 至 3 个选自 C_3 - C_6 环烷基、羟基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、羧基、叔丁氧羰基、烯基、吗啉基中的取代基取代的 C_1 - C_3 烷基,

R^{13} 为未取代或者三氟甲基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基中的一种或多种取代的苯基、吡啶基或嘧啶基。

最优选地, R^{10} 、 R^{14} 各自独立地为 H、甲氧基、乙氧基,

R^9 、 R^{11} 各自独立地为 C_3 - C_6 环烷基, 或者选自甲基、乙基、-F、-Cl 中的至少一种取代基取代的苯基、吡啶基或嘧啶基,

R^{12} 为甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、环丙基甲基、羟乙基、羟丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基, 氟乙基、吗啉代丙基、乙酰基、叔丁氧羰基甲基、烯丙基,

R^{13} 为选自 -F、-Cl 中的至少一种取代基取代的甲基苯基、吡啶基或嘧啶基。

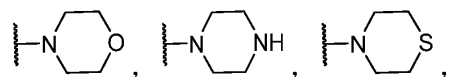
根据本申请的一些实施方案, 式 (I) 中, Q 为 CH;

G 为 O;

Z 为 $-OR^1$;

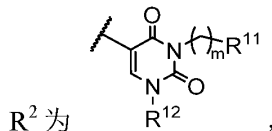
R^1 为由 1 至 3 个选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、-F、三氟甲基、氰基、 $-CONH_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-NR^aR^b$ 的取代基所取代或者非取代的 C_1 - C_6 烷基, 或 $-(CH_2)_n-R^8$, 所述 R^8 为取代或者非取代的 4-6 元杂脂环基, 所述 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-6 元杂脂环基, 且所述取代的 4-6 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 -F、甲基、乙基、羟基、氨基、乙酰基、甲酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代, n 为 0 至 6,

所述 4-6 元杂脂环基选自 4-6 元氧杂环烷基, 或 4-6 元氮杂环烷基, 或 4-6 元硫杂环烷基, 或以下基团:



R^a 和 R^b 各自独立地为 -H、甲基、乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、环丙基、或者环丁基；

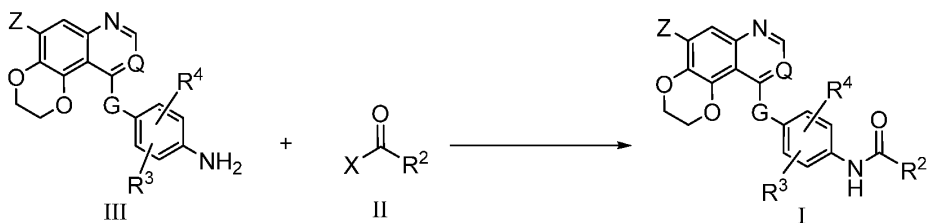
R^3 、 R^4 各自独立地为 -H、-F、-Cl、甲基、乙基；



R^{11} 为未取代或者三氟甲基、F、Cl、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基中的一种或多种取代的苯基，

R^{12} 为 H、甲基、乙基、丙基、异丙基。

本申请还提供了一种制备所述式(I)的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药的方法，其特征在于，包括以下步骤，由式(III)所示化合物与式(II)所示化合物反应制备得到式(I)化合物，其中 Q、G、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如前文所定义，X 为羟基、卤素，



优选地，X 为羟基或 Cl。更优选地，X 为 Cl。

根据本申请的一些实施方案，所述化合物的药学上可接受的盐为选自所述化合物的盐
酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙
酸盐、羟基乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富
马酸盐、葡萄糖酸盐、安息香酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、草
酸盐、棕榈酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己胺基磺酸盐、水杨酸盐、己糖酸盐、
三氟乙酸盐、铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、
钾盐、钠盐和锌盐中的一种或多种。

本发明的另一方面涉及所述式(I)的芳环连二噁烷并喹啉或喹啉类化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药在制备治疗与酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 相关的疾病的药物中的应用，其中，所述与酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、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。

本发明的又一方面提供了一种药物组合物，该药物组合物包括本申请的式 (I) 所示的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

根据本申请的一些实施方案，该药物组合物还可以包括一种或多种其他治疗剂。

本发明还涉及一种治疗酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 介导的疾病或病症的方法，其包括对有需要的患者(人或其他哺乳动物，尤其是人) 给药治疗有效量的式(I)化合物或其盐，所述酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 介导的疾病或病症包括前述提及的那些。

具体实施方式

除非另有说明，在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有下面给出的定义。在本申请中，除非另外说明，使用“或”或“和”意味着“和/或”。此外，术语“包括”以及其它形式的使用，例如“包含”、“含有”和“具有”，不是限制性的。本文使用的章节标题仅仅是为了组织的目的，而不应解释为对所述的主题的限制。

“烷基”是指脂肪族烃基。烷基是饱和或不饱和的。烷基部分，不管是饱和的还是不饱和的，可以是支链的或直链的。“烷基”可以具有 1-10 个碳原子，优选具有 1-6 个碳原子。在一个方面，烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、烯丙基、乙烯基、乙炔、丁-2-烯基、丁-3-烯基等。

术语“环烷基”是指单环或多环脂肪族非芳香族基团，其中构成环的每个原子(即骨架原子)是碳原子。环烷基可以是饱和或部分不饱和的。环烷基可以与芳环稠合，并且连接点处于不是芳环碳原子的碳上。环烷基包括具有 3-10 个环原子的基团。在一些实施方案中，环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。环烷基可以是取代或未取代的。取决于结构，环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚环烷基，例如但不限于环丙-1,1-二基、环丁-1,1-二基、环戊-1,1-二基、环己-1,1-二基、环己-1,4-二基、环庚-1,1-二基等)。在一个方面，环烷基是 C₃-C₆ 环烷基。

“烷氧基烷基”是指(烷基)O(烷基)-基团，“烷硫基烷基”是指(烷基)S(烷基)-基团，其中烷基如本文所定义。优选地，所述烷氧基烷基为 C₁-C₃ 烷氧基烷基，更优选为 C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₃ 烷基，更优选为 C₁-C₃ 烷氧基乙基或者 C₁-C₃ 烷氧基丙基。优选地，所述烷硫基烷基为 C₁-C₃ 烷硫基烷基，更优选为 C₁-C₃ 烷硫基 C₁-C₃ 烷基，更优选为 C₁-C₃ 烷硫基乙基或者 C₁-C₃ 烷硫基丙基。

术语“5-6 元杂环基”中“杂环基”是指环中含有一个或多个杂原子的芳香杂环(也称作杂芳基)和杂环烷基环(也称作杂脂环基团)，其中环中的各个杂原子选自 O、S 和 N，其中各

个杂环基团在其环体系中含有 5-6 个原子。而且该 5-6 元杂环基可以为未取代或被 1-2 个选自羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 酰基的取代基所取代的含有 1-2 个选自 N、O、S 的杂原子的杂环基。

5 本申请中术语“异构体”为具有相同分子式的不同化合物，可以包括立体异构、互变异构等各种异构形式。“立体异构体”是仅原子在空间的排列方式不同的异构体。本文描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心，且因此可以产生对映体、非对映体和其他依据绝对立体化学可以被定义为(R)-或(S)-的立体异构形式。本发明的化学实体、药物组合和方法旨在包括所有这些可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间的混合物。旋光(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用常规技术来拆分。化合物的光学活性可以通过任何合适的方法进行分析，包括但不限于手性色谱法和旋光测定法，
10 且可确定一种立体异构体超越其他异构体的优势程度。

“互变异构体”是可通过互变异构化互相转换的结构上不同的异构体。“互变异构化”是异构化的一种形式，且包括质子移变或质子转移互变异构化，可认为它是酸碱化学的子集。“质子移变互变异构化”或“质子转移互变异构化”涉及伴有键级变换的质子迁移，往往是单
15 键与相邻的双键的互换。当可能发生互变异构化时(例如，在溶液中)，可达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的一个实例为酮-烯醇互变异构化。

本申请中，结构式(I)的化合物、异构体、结晶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。
20

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。

25 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
30 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所述的化合物。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。

10 本发明的药物组合物包含本文所述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。

15 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，治疗剂可以配制成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
20 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
25 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
30 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制剂，载体，辅助剂，等等。

治疗性化合物也可给予哺乳动物而非人类。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。

5 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。

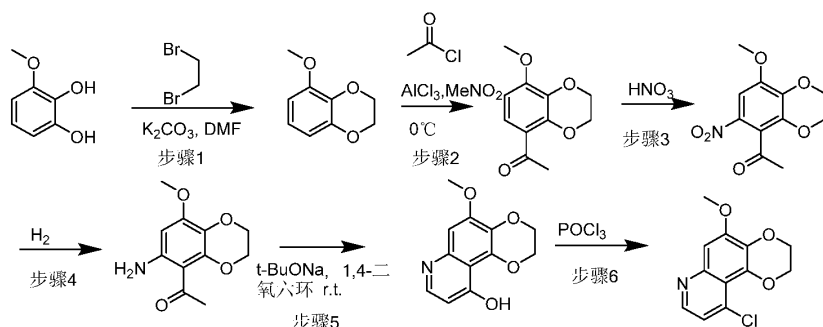
10 本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物的使用，制备治疗与酪氨酸激酶 TRKA、c-MET、AXL、MER、VEGFR2 相关的癌症及自身免疫疾病的药物中的应用。所述的癌症(包括非实体瘤、实体瘤、原发性或转移性癌症，如本文别处所指出和包括癌症具有抗性或缺乏治疗的一种或多种其它治疗)以及其它疾病(包括但不限于眼底疾病、银屑病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化等)的药剂。所述癌症包括但不限于：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈
15 癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、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。所述自身免疫疾病，包括但不限于：银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病。

20 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，包括下述实施例中所涉及的方法，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。

25 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合具体实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。本申请中部分化合物的命名通过 chemdraw 产生后翻译为中文。

30 中间体的合成

10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉的制备



步骤 1): 将 3-甲氧基苯二酚(25.3 g, 180 mmol), 碳酸钾(104.5 g, 756 mmol), 和 1,2-二溴乙烷(74.4 g, 396 mmol)的 DMF (100 mL)的溶液在 60 °C 的氮气体系中加热反应 6 小时。加水淬灭后用乙酸乙酯萃取; 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩得深灰色油状物: 5-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环(25.4 g, 153 mmol, 收率 85%);

步骤 2): 在氮气氛的冰水浴条件下, 向含有 AlCl_3 (12.0 g, 90 mmol)的硝基甲烷(200 mL)中缓慢滴加乙酰氯(5.57 mL, 78 mmol)。然后缓慢滴加步骤 1) 所得产品(10.0 g, 60 mmol)的硝基甲烷(100 mL)溶液。室温搅拌反应 5 小时, 加入 1N 的氯化氢溶液淬灭。有机相分别用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩。在异丙醇(25mL)中回流加热, 冷却静置, 过滤得灰色固体产物: 5-乙酰基-2,3-二氢-8-甲氧基-1,4-苯并二氧六环(10.1 g, 49 mmol, 81%);

步骤 3): 在冰水浴条件下向 5-乙酰基-2,3-二氢-8-甲氧基-1,4-苯并二氧六环(10.1g, 49mmol)的醋酸(60mL)溶液中滴加浓硝酸(62%, 20mL), 室温搅拌 3 小时, 加水打浆, 过滤干燥得黄色固体产物: 1-(8-甲氧基-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环-5-基)乙基-1-酮 10.5g, 85% 收率;

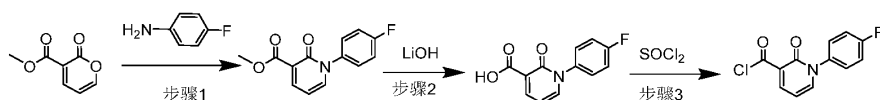
步骤 4): 向步骤 3) 所得产品(10.1g, 40mmol)的甲醇(100mL)溶液加入湿钨碳(10%, 0.5g), 氢气置换后搅拌反应 10 小时, 过滤, 浓缩得紫色油状物: 1-(6-氨基-8-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环-5-基)乙基-1-酮(8.8g, 收率 95%), MS: 224[M+H]⁺;

步骤 5): 向步骤 4) 所得产品(4.5g, 20mmol)的二氧六环(80mL)溶液中加入叔丁醇钠(4.4g, 46mmol), 室温搅拌半小时, 加入甲酸甲酯(10.8mL, 132mmol)的二氧六环(10mL)溶液, 室温搅拌 15 小时, 加入冰水中并使用 2N 稀盐酸调节 PH 为 7 后打浆, 过滤干燥得灰色固体产物: 5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-醇 3.8 克, 收率 82%, MS: 234[M+H]⁺;

步骤 6): 在冰水浴条件下向步骤 5) 所得产品(2.4g, 10mmol)的三氯氧磷(30mL)溶液中加入三乙胺(3mL), 回流加热反应 5 小时, 冷却并浓缩, 加水溶解并用碳酸氢钾调节 pH 值至 9, 打浆, 过滤干燥得土黄色固体产物 2.2g: 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉, 88%收率, MS:252[M+H]⁺。

A 类中间体

中间体 A-1. 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯的制备

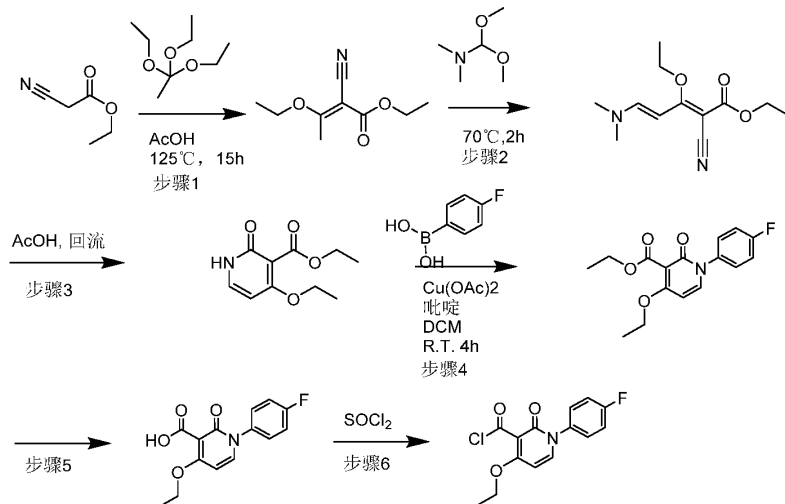


步骤 1): 在冰水浴条件下, 分别将 2-氧代-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(0.72g, 6.5mmol), 4-氟苯胺(1g, 6.5mmol)加入到 DMF(6mL)中, 并在室温下搅拌反应 5 小时, 继续加入 EDC(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)(1.62g, 8.5mmol), DMAP(4-二甲氨基吡啶)(0.2g, 1.6mmol)并在室温下搅拌反应 15 小时; 浓缩, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠洗涤, 有机相干燥浓缩并由柱层析纯化得 0.88 克黄色固体 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯, 收率 55%, MS:248[M+H]⁺;

步骤 2): 将步骤 1 所得黄色固体(0.88g, 3.6mmol)加入甲醇(5mL), 四氢呋喃(5mL), 水(1mL)的混合溶液中, 随后加入水合氢氧化锂(0.15g, 3.6mmol), 室温搅拌反应 10 小时, 使用乙酸乙酯萃取后, 使用稀盐酸调节水相 pH 至 4, 有白色固体析出, 过滤干燥的 0.7 克白色固体产物 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸, MS:234[M+H]⁺;

步骤 3): 将步骤 2 所得产品(230mg, 1mmol)溶于二氯亚砷(2mL)中, 回流加热 1 小时, 冷却, 浓缩得微黄色固体 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯 250mg, 收率 100%。

中间体 A-2. 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯的制备



步骤 1): 氰乙酸乙酯(7.05mL, 66mmol)和原乙酸三乙酯(25mL, 132mmol)在无水乙酸(2mL, 33mmol)的溶液在耐压瓶中 125°C加热反应 12 小时, 冷却, 浓缩得到的油状物 2-氰基-3-乙氧基-2-巴豆酸乙酯直接用于下一步;

步骤 2): 上一步所得油状物 2-氰基-3-乙氧基-2-巴豆酸乙酯与 N,N-二甲基甲酰胺二缩甲醛(14.1mL, 55mmol)的溶液在 70°C反应 2 小时, 冷却, 浓缩得到的油状物 2-氰基-5-(二甲氨基)-3-乙氧基戊基-2,4-二烯酸乙酯直接用于下一步;

步骤 3): 上一步所得油状物溶于无水乙酸(60mL)中回流加热反应 20 小时, 冷却, 浓缩, 饱和碳酸氢钠调节 pH 值至 9, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩, 由硅胶柱层析得到白色

固体产物: 4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸乙酯 3.7g, 26%收率, MS: 212 $[M+H]^+$;

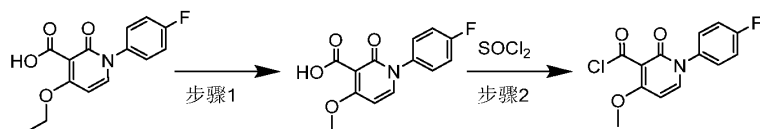
步骤 4): 4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(3g, 14.2mmol), 4-氟苯硼酸(4g, 42.6mmol), 醋酸铜(5.7g, 28.4mmol)和吡啶(4.4g, 57mmol)在二氯甲烷(30mL)中暴露在空气中室温搅拌 5 小时, 过滤, 滤渣用二氯甲烷洗涤三遍, 有机相浓缩并有柱层析纯化得白色

5 固体产物: 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸乙酯 3.2g, 收率 80%, MS: 306 $[M+H]^+$;

步骤 5): 在乙醇(10mL)和水(5mL)的混合溶液中加入 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(3g, 10mmol)和 LiOH·H₂O(1.26g, 30mmol), 室温搅拌反应 12 小时, 浓缩除去乙醇, 用乙酸乙酯萃取, 水相用稀盐酸调节 pH 至 2, 再由乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓

10 缩得白色固体产物: 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸 2.2g, 收率 82%;
步骤 6): 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸(280mg, 1mmol)的二氯亚砷溶液回流 1 小时, 浓缩得微黄色固体: 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯 290mg, 收率 95%。

15 中间体 A-3. 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯的制备



步骤 1): 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸 (370mg, 1.2mmol) 加入甲醇钠(28%)的甲醇溶液中室温搅拌 2 小时, 浓缩除去甲醇, 用乙酸乙酯萃取, 水相用稀盐酸调节 pH 至 2, 再由乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩得白色固体产物: 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸 0.25g, MS: 264 $[M+H]^+$;

20 步骤 2): 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸(130mg, 0.5mmol)在二氯亚砷(1mL)中回流加热 1 小时, 冷却, 浓缩得微黄色固体: 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯 150mg, 收率 95%。

25 中间体 A-4——A-9, 可以通过上述同样的方法, 采用具有不同取代基的苯硼酸进行反应得到, 结构式如下表 1 所示:

 A-4. 1-(4-氯苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯	 A-5. 1-(4-甲基苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯	 A-6. 1-(3-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯
--	---	--

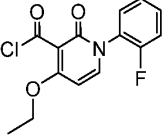
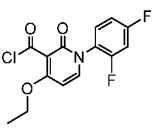
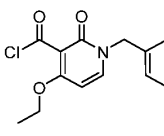
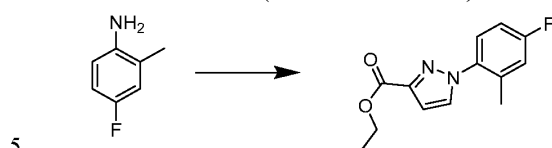
 A-7. 1-(2-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯	 A-8. 1-(2,4-二氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯	 A-9. 1-(4-氟苄基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯
---	--	--

表 1. 中间体 A-4——A-9 的结构和名称

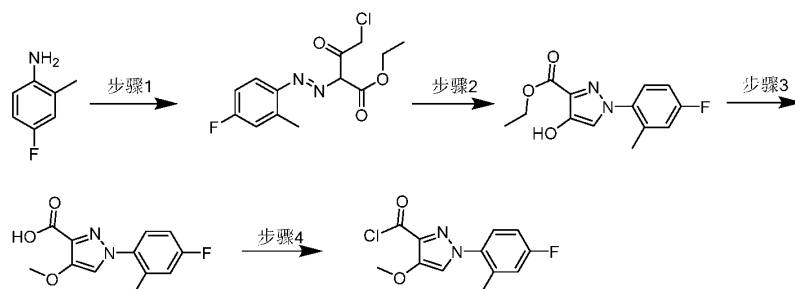
B 类中间体

中间体 B-1. 1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备



合成方法见 Journal of Medicinal Chemistry, 53(2), 855-866; 2010

中间体 B-2



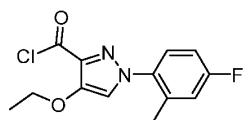
步骤 1)：在冰水浴条件下向含有(10g, 90.0mmol, 1.0 eq) 2-甲基-4-氟苯胺的二氯甲烷/醋酸 (1:1, 180mL)的混合溶液中缓慢滴加预先冷却的亚硝酸钠(9.02g, 108mmol, 1.2 eq)的浓硫酸(40mL)溶液。冰水浴下搅拌反应 1 小时后,加入 4-氯乙酰乙酸乙酯(14.6mL, 17.8g, 108mmol, 1.2eq.)的醋酸(60mL)和水(120mL)的溶液。继续在 0℃下搅拌反应半小时后缓慢加入碳酸钠(100g, 1.219mol, 13.5eq.)的水溶液(210mL)。在 0℃下搅拌半小时后室温继续搅拌 1 小时后,加入二氯甲烷(200mL)萃取得有机相,水相继续用二氯甲烷(100mL)萃取 3 次,有机相合并后用饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,浓缩得黄色油状物 4-氯-2-(2-甲基-4-氟苯基)偶氮-3-氧代丁酸乙酯;

步骤 2)：上述油状物的无水乙醇(180mL)溶液中加入乙酸钾(12.4g, 126mmol, 1.4eq)然后回流反应 1 h。反应物用乙酸乙酯打浆然后水洗。水相用乙酸乙酯萃取,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩。粗产物用乙酸乙酯重结晶得到褐色固体 18.21g 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-羟基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯。MS: 265[M+H]⁺, 287[M+Na]⁺;

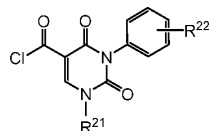
步骤3): 将 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-羟基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(265mg, 1mmol), 碳酸钾(210mg, 1.5mmol)和碘甲烷(0.1mL)分别加入到 DMF(5mL)中, 在 60℃ 条件下加热反应 2 小时, 加水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 浓缩得到棕色固体 280mg; 将此固体加入到含有氢氧化锂(50mg, 2mmol)的水(0.5mL), 四氢呋喃(2.5mL), 甲醇(2.5mL)混合溶液中, 室温搅拌反应两小时, 用乙酸乙酯萃取, 取水相调节 pH 值至 3, 有白色固体析出, 过滤干燥得 160mg 白色固体 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酸, MS: 251[M+H]⁺;

步骤4): 将 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酸(125mg, 0.5mmol)溶于二氯亚砷(2mL)中回流加热两小时, 冷却, 浓缩得到黄色固体产物 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰氯 130mg。

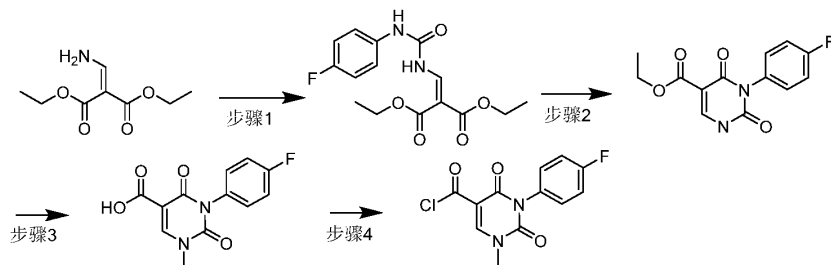
中间体 B-3. 同中间体 B-2 的合成, 由溴乙烷代替步骤3) 碘甲烷进行反应。



中间体 C



中间体 C-1 的合成



步骤1): 2-(氨基亚甲基)丙二酸二乙酯(16.7 g, 89.2 mmol)和 4-氟苯基异氰酸酯(10.6 mL, 93.7 mmol)的 1,2-二氯乙烷溶液中 (25 mL, 320 mmol)加入 N,N-二异丙基乙胺 DIEA (17.1 mL, 98.1 mmol)并在 100 °C 反应 6h。冷却析出的固体用乙醚洗涤得到黄色固体产物 2-[3-(4-氟苯基)脲甲基烯基]丙二酸二乙酯 24.5 g, 85%, MS: 347[M+Na]⁺;

步骤2): 2-[3-(4-氟苯基)脲甲基烯基]丙二酸二乙酯(24 g, 70 mmol)均匀分散在乙醇(100 mL)中, 然后小心滴加 21% NaOEt 的乙醇(41.7 mL, 112 mmol)溶液。室温搅拌 4 小时, 浓缩, 并用稀盐酸调节 pH 值至 2 后过滤得固体, 用乙醚洗涤得白色固体 3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯, MS: 279[M+H]⁺;

步骤3): 3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(3.50 g, 11.6 mmol), 碳酸

钾 (3.22 g, 23.3 mmol)和碘甲烷 (2.16 mL, 35.0 mmol)的(DMF) (10 mL)溶液加热至 65 °C 反应 12h, 冷却至室温, 使用乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得黄色油状物。所得油状物溶解在甲醇(10 mL)和四氢呋喃(10 mL)和氢氧化锂的水溶液(1M, 10.6 mL)中, 室温搅拌 6h, 使用乙酸乙酯萃取后, 使用稀盐酸调节水相 pH 至 4, 有白色固体析出, 过滤干燥得白色固体产物 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸, MS: 265[M+H]⁺;

步骤 4): 将 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(260mg, 1mmol)的二氯亚砷(2mL)溶液回流加热反应两小时, 冷却, 浓缩得白色固体产物 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯 270mg, 收率 95%。

中间体 C-2——C-13 采用上述 C-1 相同的方法制备, 区别在于: 不同取代的 R²² 通过在步骤 1 中使用不同的 R²² 取代的苯基异氰酸酯进行反应得到; 不同取代的 R²¹, 通过在步骤 3 中使用不同的 R²¹ 的卤代物进行反应得到; C-2——C-13 中间体结构如下表 2 所示:

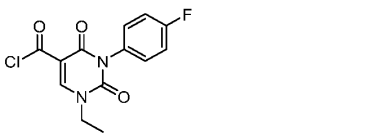
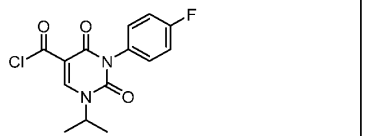
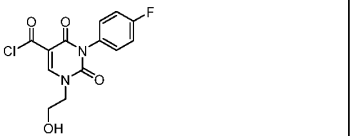
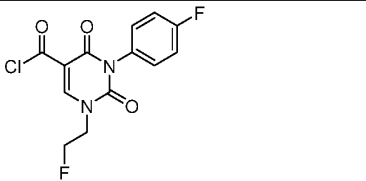
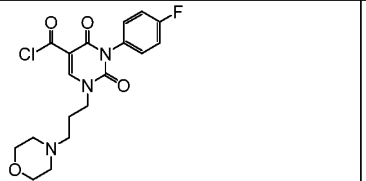
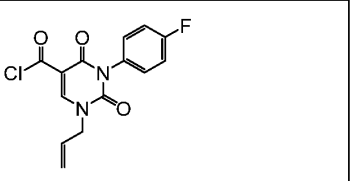
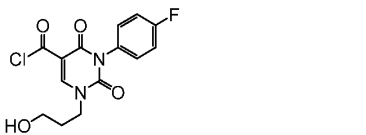
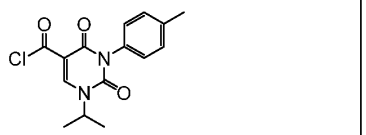
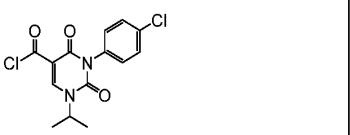
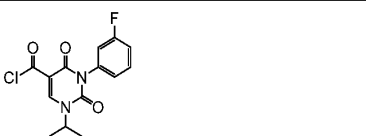
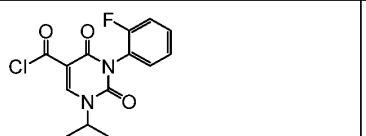
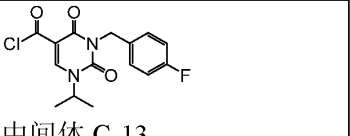
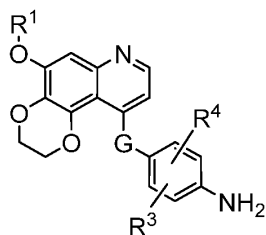
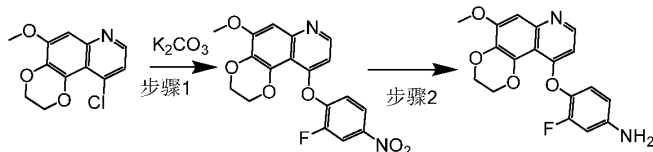
		
中间体 C-2.	中间体 C-3.	中间体 C-4.
		
中间体 C-5.	中间体 C-6.	中间体 C-7.
		
中间体 C-8.	中间体 C-9.	中间体 C-10.
		
中间体 C-11.	中间体 C-12.	中间体 C-13.

表 2. 中间体 C-2——C-13 的结构和名称

中间体 D.



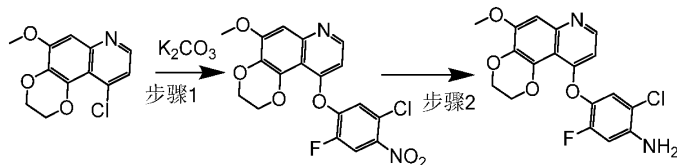
中间体 **D-1**. 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺



步骤 1): 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(2.5g, 10mmol), 2-氟-4-硝基苯酚(1.6g, 10mmol)和碳酸钾(2.1g, 15mmol)的 DMF 溶液(20mL)加热至 80℃反应 3 小时, 冷却, 加水打浆, 过滤干燥得类白色固体产物 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉 3.5g, 收率 94%;

步骤 2): 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(370mg, 1mmol)的甲醇溶液(30mL)中加入雷尼镍, 在氢气气氛条件下室温搅拌反应 5 小时, 过滤, 洗涤, 浓缩得紫色固体产物 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 330mg, 收率 96%, MS: 343[M+H]⁺。

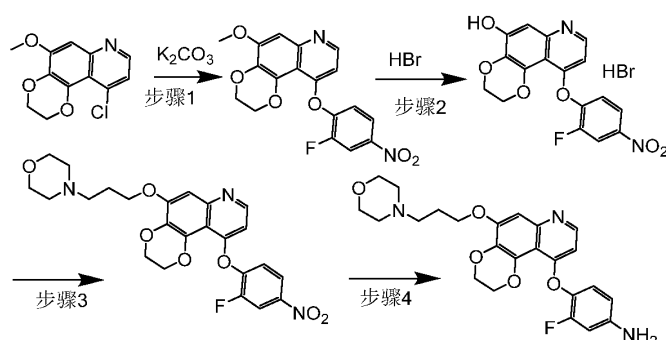
中间体 **D-2**. 2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺



步骤 1): 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(2.5g, 10mmol), 5-氯-2-氟-4-硝基苯酚(1.9g, 10mmol)和碳酸钾(2.1g, 15mmol)的 DMF 溶液(20mL)加热至 80℃反应 3 小时, 冷却, 加水打浆, 过滤干燥得类白色固体产物 10-(5-氯-2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉 3.8g, 收率 94%;

步骤 2): 在冰水浴条件下, 向 10-(5-氯-2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(410mg, 1mmol)的乙醇(30mL)和氯化铵(550mg, 10mmol)的溶液中加入锌粉(650mg, 10mmol), 室温搅拌反应 10 小时, 加水洗涤, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩, 干燥, 得紫色固体产物 2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 310mg, 收率 82%, MS: 377[M+H]⁺。

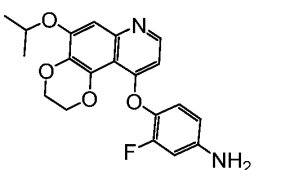
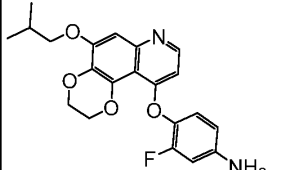
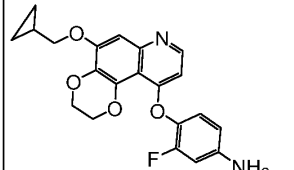
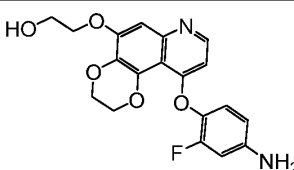
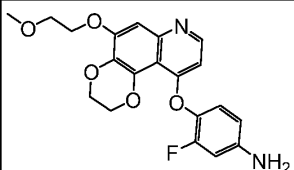
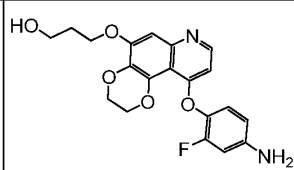
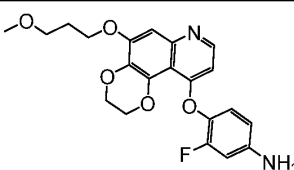
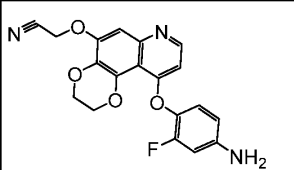
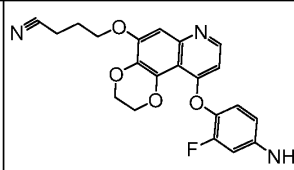
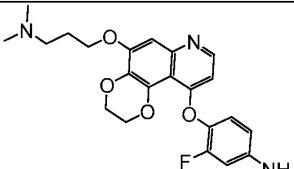
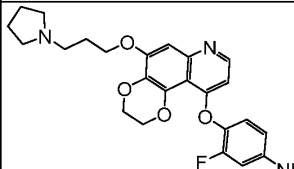
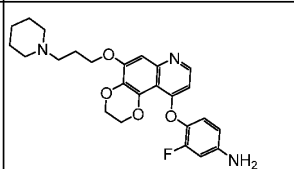
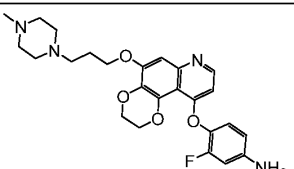
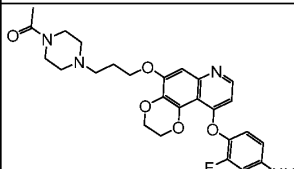
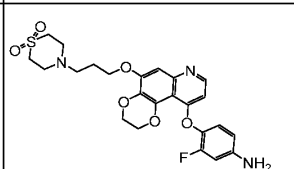
中间体 **D-3**. 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺

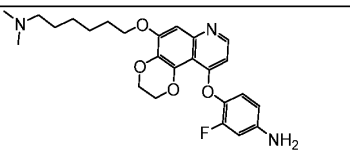
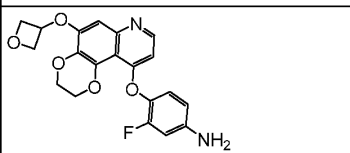
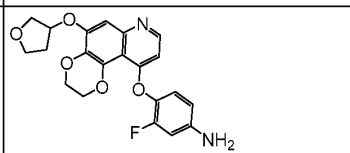
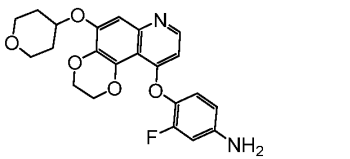
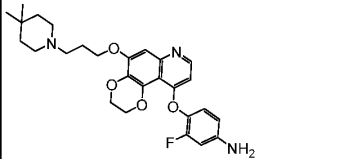
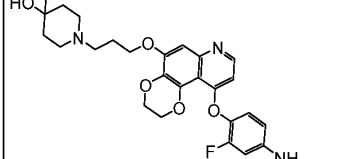
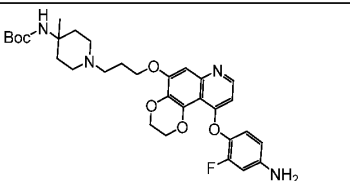
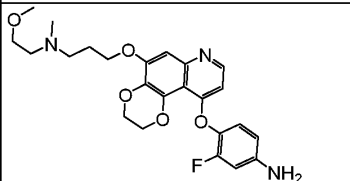
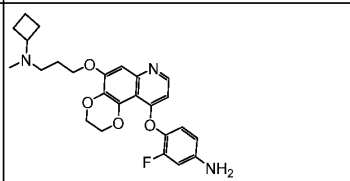
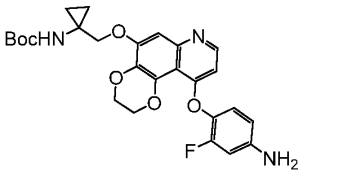
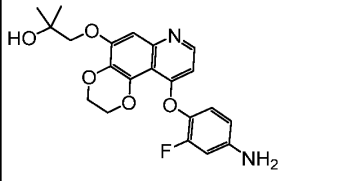
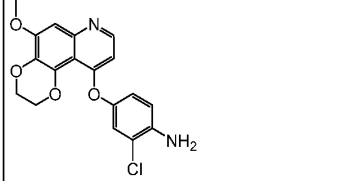


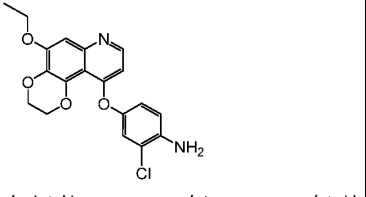
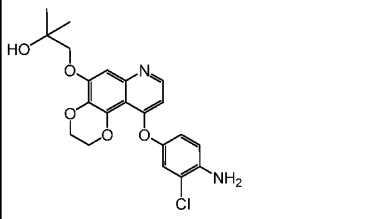
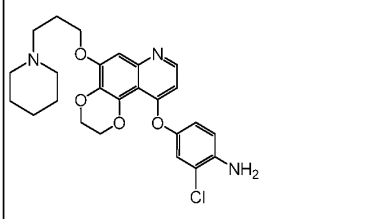
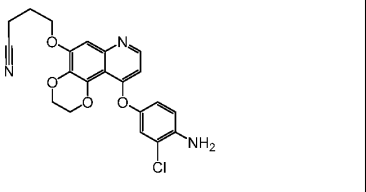
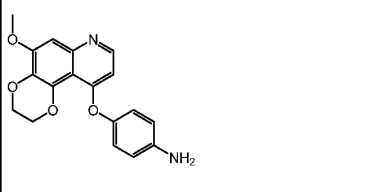
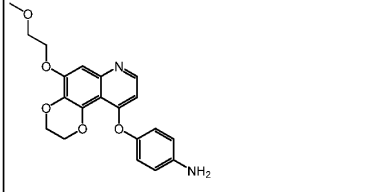
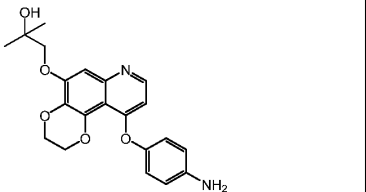
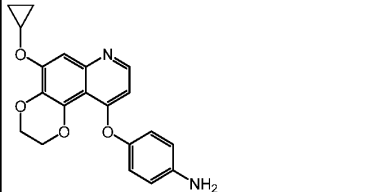
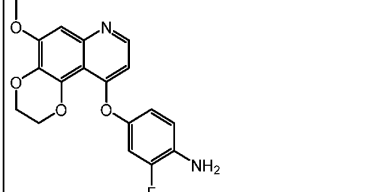
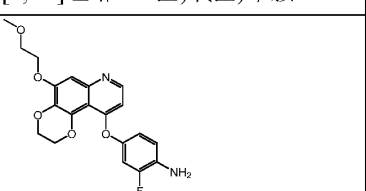
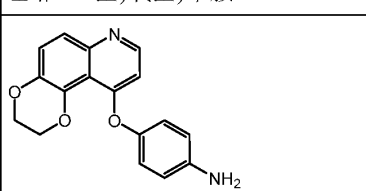
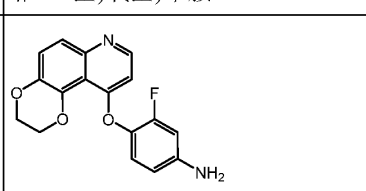
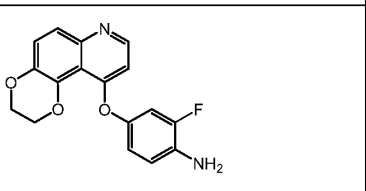
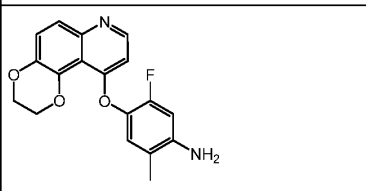
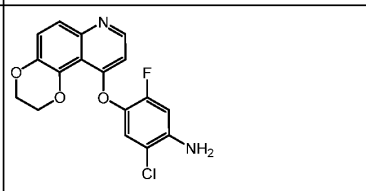
- 步骤 1): 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(2.5g, 10mmol), 2-氟-4-硝基苯酚(1.6g, 10mmol)和碳酸钾(2.1g, 15mmol)的DMF溶液(20mL)加热至 80℃反应 3 小时, 冷却, 加水打浆, 过滤干燥得类白色固体产物 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉 3.5g, 收率 94%;
- 步骤 2): 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(350mg, 1mmol)加入到溴化氢的乙酸溶液(33%, 5mL), 加热至 90℃反应 15 小时, 冷却, 加入乙酸乙酯(15mL)打浆, 过滤干燥得浅绿色固体 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-醇 3.8g, 收率 87%, MS: 359[M+H]⁺;
- 步骤 3): 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-醇(440mg, 1mmol)的DMF(5mL)溶液中分别加入氯丙基吗啉(250mg, 1.5mmol)和碳酸钾(280mg, 2mmol), 加热至 80℃, 反应 10 小时, 冷却, 加水, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 浓缩, 柱层析纯化得浅黄色固体产物 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉 390mg, 收率 80%, MS: 486[M+H]⁺;
- 步骤 4): 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(390mg)的甲醇(30mL)溶液加入雷尼镍, 在氢气氛围条件下室温搅拌反应 3 小时, 过滤, 洗涤, 滤液浓缩得紫色固体产物 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 290mg, 收率 79%, MS: 456[M+H]⁺。

中间体 D-4——D-48 的合成, 采用与上述 D-3 中间体的合成相同的方法, 不同之处在于, 使用对应的硝基化合物(步骤 1)和 R¹ 卤代物或者 R¹ 的对甲基苯磺酸酯(步骤 3)进行反应, 各中间体的结构式如下表 3 所示:

中间体 D-4. 3-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	中间体 D-5. 2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	中间体 D-6. 3-氟-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
--	--	--

 中间体 D-7. 3-氟-4-((5-异丙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-8. 3-氟-4-((5-异丁氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-9. 3-氟-4-((5-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D-10. 3-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-11. 3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-12. 3-氟-4-((5-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D-13. 3-氟-4-((5-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-14. 3-氟-4-((5-(氰基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-15. 3-氟-4-((5-(氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D-16. 3-氟-4-((5-((3-二甲氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-17. 3-氟-4-((5-((3-吡咯烷基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-18. 3-氟-4-((5-((3-哌啶基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D-19. 3-氟-4-((5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]	 中间体 D-20. 3-氟-4-((5-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢	 中间体 D-21. 3-氟-4-((5-(3-(1,1-硫代吗啉二氧化物)丙氧基)-2,3-二氢

二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺  中间体 D-22. 3-氟-4-((5-(6-(二甲氨基)己氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺  中间体 D-23. 3-氟-4-((5-(氧杂环丁烷-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺  中间体 D-24. 3-氟-4-((5-(四氢呋喃-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D-25. 3-氟-4-((5-(四氢吡喃-4-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-26. 3-氟-4-((5-(3-(4,4-二甲基哌啶)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-27. 3-氟-4-((5-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D-28. (1-(3-((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丙基)-4-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯	 中间体 D-29. 3-氟-4-((5-(3-((N-2-甲氧基乙基)(N-甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D-30. 4-((5-(3-(环丁基(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯胺
 中间体 D-31. (1-(((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)亚甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯	 中间体 D-32. 1-((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)-2-甲基丙基-2-醇	 中间体 D-33. 2-氯-4-((5-(甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺

 中间体 D34. 2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D35. 2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D36. 2-氯-4-((5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D37. 4-((10-(4-氨基-3-氯苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丁腈	 中间体 D38. 4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D39. 4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D40. 4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D41. 4-((5-(环丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D42. 2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺
 中间体 D43. 2-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D44. 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D45. 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己二烯六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯胺
 中间体 D46. 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D47. 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺	 中间体 D48. 2-氯-4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺

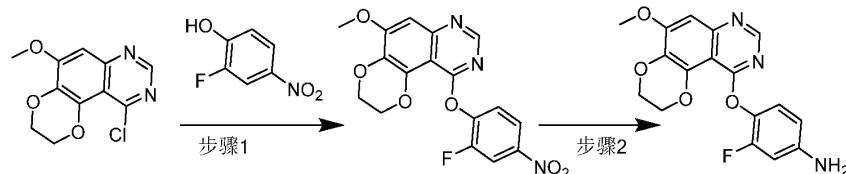
氧六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯胺	氧六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟-2-甲基苯胺	-[1,4]二氧六环并[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟苯胺
------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------------

表 3. 中间体 D-4——D-48 的结构与名称

中间体 E

中间体 E1, E2 的起始原料 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉和 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉参见专利申请 WO 2016112847

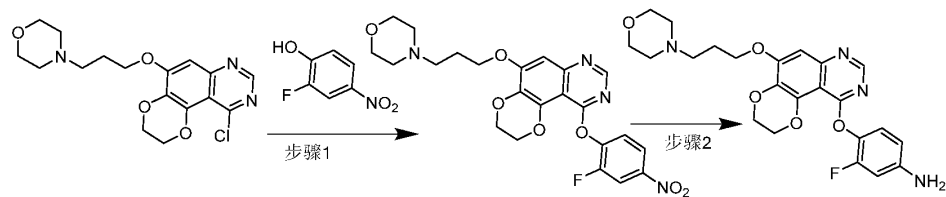
中间体 E-1. 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺



步骤 1): 10-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(2.5g, 10mmol), 2-氟-4-硝基苯酚(1.6g, 10mmol)和碳酸钾(2.1g, 15mmol)的 DMF 溶液(20mL)加热至 80℃反应 3 小时, 冷却, 加水打浆, 过滤干燥得类白色固体产物 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉 3.5g, 收率 94%;

步骤 2): 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(370mg, 1mmol)的乙醇(30mL)和乙酸乙酯(10mL)溶液中加入雷尼镍, 在氢气条件下室温搅拌反应 5 小时, 过滤, 滤液浓缩得浅紫色固体产物 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 330mg, 收率 96%, MS: 344[M+H]⁺。

中间体 E-2. 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺



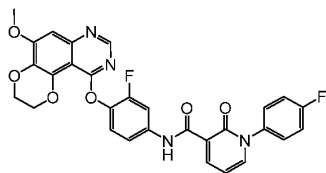
步骤 1): 10-氯-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(3.7g, 10mmol), 2-氟-4-硝基苯酚(1.6g, 10mmol)和碳酸钾(2.1g, 15mmol)的 DMF 溶液(20mL)加热至 80℃反应 3 小时, 冷却, 加水打浆, 过滤干燥得类白色固体产物 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉 3.9g, 收率 80%, MS: 487[M+H]⁺。

步骤 2): 10-(2-氟-4-硝基苯氧基)-5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉(490mg, 1mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入雷尼镍, 在氢气条件下室温搅拌反应 5 小时, 过滤, 滤液浓缩得浅紫色固体产物 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 4.2g, 收率 92%, MS: 457[M+H]⁺。

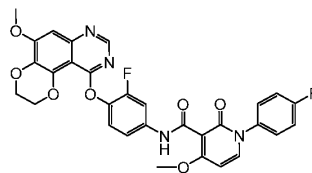
实施例

实施例 1: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

- 5 向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(52mg, 0.15mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(40mg, 0.16mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过 滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 30%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.60 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 12.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 2H), 7.49 – 7.32 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 4H), 3.98 (s, 3H). MS: 559[M+H] $^+$.



实施例 1



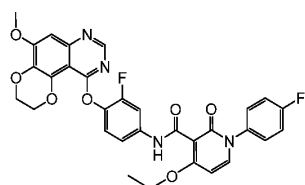
实施例 2

- 15 实施例 2: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

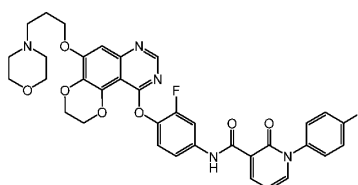
- 向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬 灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 32%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 – 7.78 (m, 2H), 7.51 – 7.26 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H). MS: 589[M+H] $^+$.

- 25 实施例 3: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

- 向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬 灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 25%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.0, 5.7$ Hz, 2H), 7.51 – 7.31 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 4H), 4.26 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 603[M+H] $^+$.



实施例 3



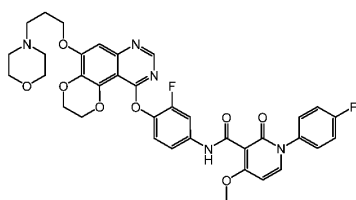
实施例 4

实施例 4: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

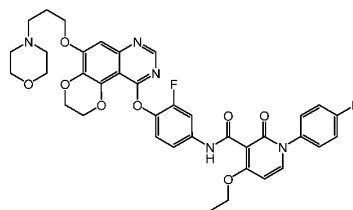
- 5 向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 33%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.07 (s, 1H), 8.63 – 8.56 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 8.7, 4.8 Hz, 2H), 7.47-7.34 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.49-4.38 (m, 4H), 4.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS: 672[M+H] $^+$.
- 10

实施例 5: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

- 15 向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 37%;
- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 6H), 7.07 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 4H), 4.24 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H). MS: 702[M+H] $^+$.



实施例 5



实施例 6

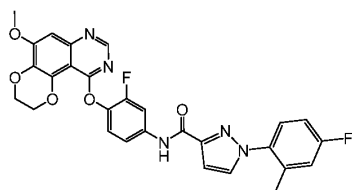
实施例 6: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(46mg,

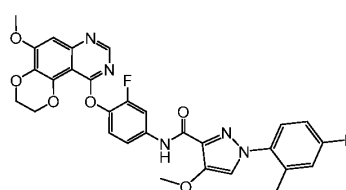
0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 31%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.51 – 7.30 (m, 6H), 7.07 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.53 – 4.36 (m, 4H), 4.29 – 4.20 (m, 4H), 3.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.97 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.34-1.31 (m, 3H). MS: 716[M+H] $^+$.

实施例 7: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 35%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). MS: 546[M+H] $^+$.



实施例 7



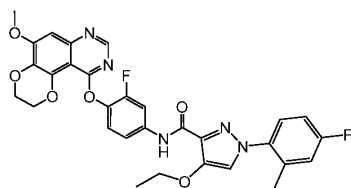
实施例 8

实施例 8: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺

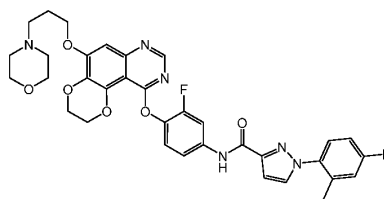
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.11mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 23mg, 收率 40%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 13.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS: 576[M+H] $^+$.

实施例 9: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 18mg, 收率 31%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 13.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 590[M+H] $^+$ 。



实施例 9



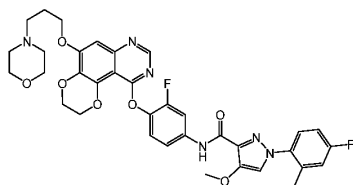
实施例 10

实施例 10: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

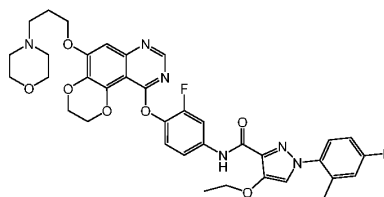
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 29%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (td, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 4.44 (dt, $J = 22.8, 3.3$ Hz, 4H), 4.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.43 (dt, $J = 26.3, 5.8$ Hz, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS: 659[M+H] $^+$ 。

实施例 11: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹唑啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰氯(30mg, 0.11mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 23mg, 收率 33%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 23.1$ Hz, 4H), 4.24 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.50 – 2.38 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H). MS: 689 [M+H] $^+$ 。



实施例 11



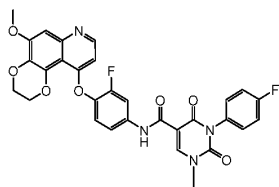
实施例 12

实施例 12: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

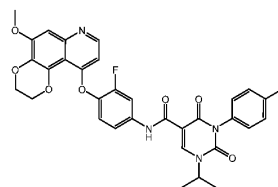
5 向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 30%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 4H), 4.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 703 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 实施例 13: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 36%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 5H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). MS: 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 13



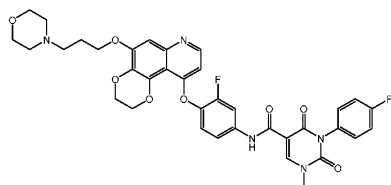
实施例 14

实施例 14: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

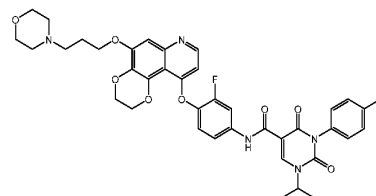
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)

的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 31%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 13.0$, 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (dd, $J = 5.2$, 0.8 Hz, 1H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 617[M+H] $^+$ 。

实施例 15: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 36%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 13.1$, 2.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.23 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H). MS: 702[M+H] $^+$ 。



实施例 15

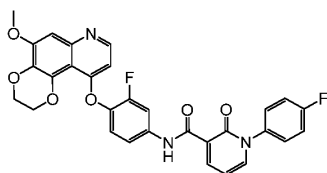


实施例 16

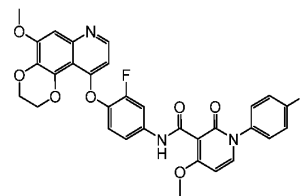
实施例 16: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 29%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9$, 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34 (p, $J = 4.6$, 3.6 Hz, 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), 2.38 (s, 4H), 1.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). MS: 730[M+H] $^+$ 。

实施例 17: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 5 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 18mg, 收率 32%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 7.43 (q, J = 8.3 10 Hz, 3H), 7.24 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H). MS: 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



实施例 17



实施例 18

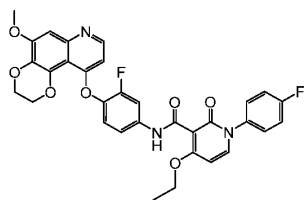
实施例 18: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 15 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 34%; ^1H NMR (400 20 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.46 (td, J = 7.6, 6.3, 3.5 Hz, 3H), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.38 – 4.33 (m, 4H), 3.96 – 3.90 (m, 6H). MS: 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

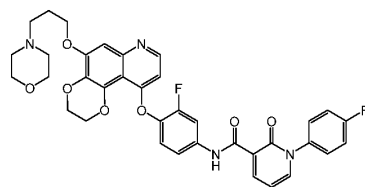
实施例 19: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 25 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 32%; ^1H NMR (400 30 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 19.7, 10.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 3H), 7.37 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (d,

$J = 7.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 602 $[M+H]^+$.



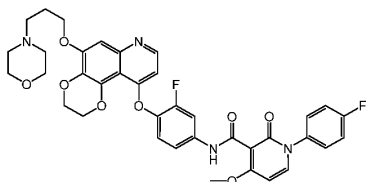
实施例 19



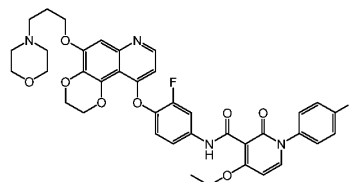
实施例 20

- 5 实施例 20: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 33%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.07 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 2H), 7.43 (q, $J = 8.6, 8.2$ Hz, 3H), 7.24 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.47 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 1.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H). MS: 671 $[M+H]^+$.
- 10
15

- 实施例 21: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 36%收率; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.51 – 7.32 (m, 5H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.60 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.49 (br, 2H), 2.42 (s, 4H), 1.98 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H). MS: 701 $[M+H]^+$.
- 20
25



实施例 21



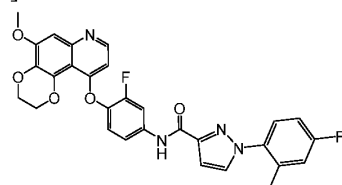
实施例 22

实施例 22: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

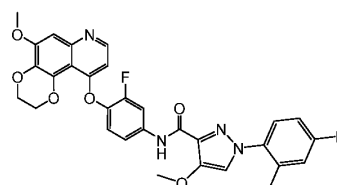
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 18mg, 25%收率; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.53 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 18.6, 10.2$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.9, 5.9$ Hz, 3H), 7.37 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.48 (dd, $J = 30.9, 6.6$ Hz, 2H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.60 (s, 4H), 2.46 (br, 2H), 2.40 (s, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 715 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 23: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡啶-3-甲酰氯(24mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 14mg, 收率 26%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.41 – 7.18 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). MS: 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 23



实施例 24

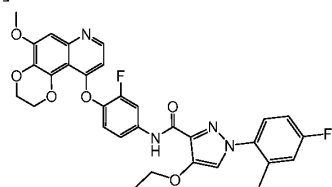
实施例 24: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 18mg, 收率 31%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.10 (s, 1H), 8.43 (dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 5.2$ Hz,

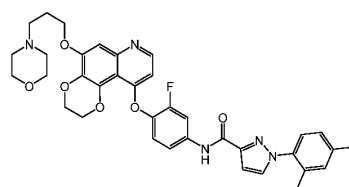
1H), 4.35 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.27 (s, 3H). MS: 575[M+H]⁺。

实施例 25: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

5 向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过 滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 25%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 589[M+H]⁺。



实施例 25



实施例 26

15 实施例 26: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰氯(24mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过 滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 29%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 3H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.43 (dt, $J = 27.6, 5.7$ Hz, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.01 – 1.92 (m, 2H). MS: 658[M+H]⁺。

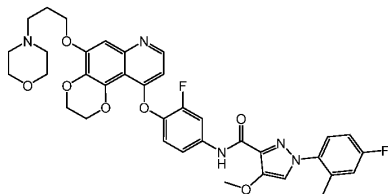
25

实施例 27: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

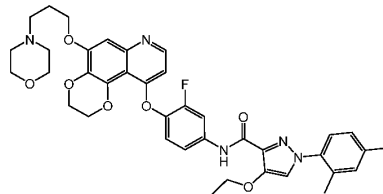
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-甲氧基-1H-吡唑-3-甲酰 氯(27mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水 淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 24mg, 收率 35%; ¹H NMR

30

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 7.37 – 7.18 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS: 688[M+H]⁺.



实施例 27



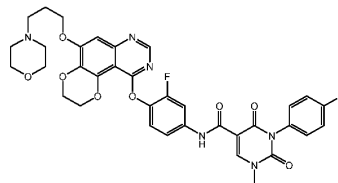
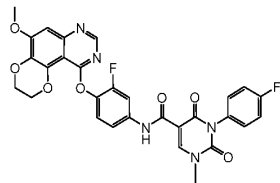
实施例 28

实施例 28: 1-(4-氟-2-甲基苯基)-N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟-2-甲基苯基)-4-乙氧基-1H-吡唑-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 24mg, 34%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 1H), 7.37 – 7.21 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 702[M+H]⁺.

实施例 29: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 37%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 7.08 (s, 1H), 4.49 – 4.35 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). MS: 590[M+H]⁺.



实施例 29

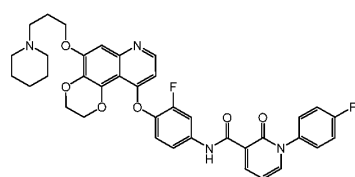
实施例 30

实施例 30: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

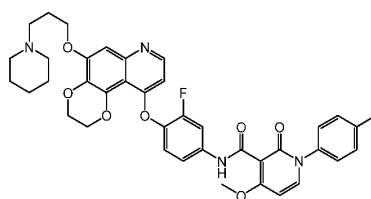
向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 27%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 12.9$, 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 6H), 7.07 (s, 1H), 4.49 – 4.38 (m, 4H), 4.23 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.54 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.02 – 1.92 (m, 2H). MS: 703[M+H] $^+$.

实施例 31: N-(3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 33%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 7.3$, 2.2 Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.6$, 2.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 13.0$, 2.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 (s, 4H), 1.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.50 (p, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.39 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H). MS: 669 [M+H] $^+$.



实施例 31



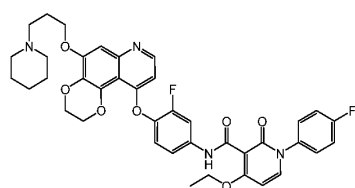
实施例 32

实施例 32: N-(3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

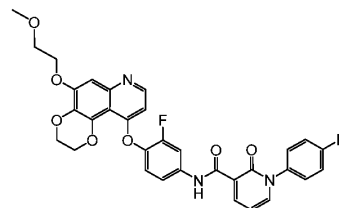
向 3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 28.6%;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.60 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.51 – 7.32 (m, 5H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 3.4$ Hz, 4H), 4.20 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.95 – 2.62 (s, 6H), 2.12 (br, 2H), 1.66 (br, 4H), 1.48 (br, 2H). MS: 699 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

- 5 实施例 33: N-(3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
- 向 3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时,
- 10 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 27%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98-7.80 (m, 2H), 7.50-7.33 (m, 5H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 5.3, 1.0$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.48-2.33 (m, 6H), 1.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.51 (q, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.39 (s, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:
- 15 713 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



实施例 33



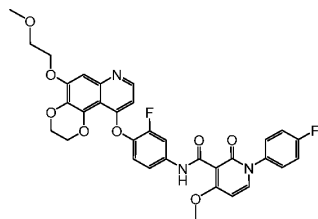
实施例 34

- 实施例 34: N-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
- 20 向 3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 16mg, 27%收率; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.09 (s, 1H), 8.58 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 5.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 3H). MS: 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- 25

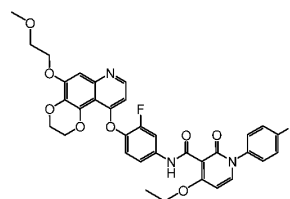
- 实施例 35: N-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
- 30 向 3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg,

0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 24%;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.61 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 – 7.86 (m, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.29 – 4.22 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.35 (s, 3H). MS: 632[M+H] $^+$.



实施例 35



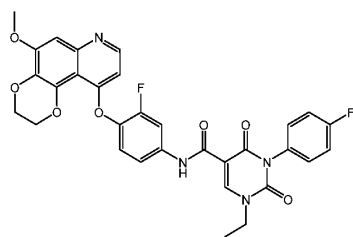
实施例 36

实施例 36: N-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

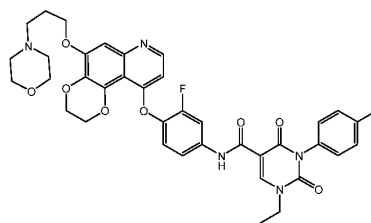
向 3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 34%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.96 – 7.75 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 5.2, 4.4$ Hz, 4H), 3.74 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 646[M+H] $^+$.

实施例 37: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 33%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.51 – 7.31 (m, 5H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.05 – 3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 603 [M+H] $^+$.



实施例 37



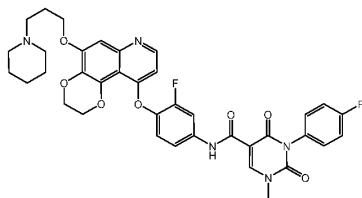
实施例 38

实施例 38: N-(3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

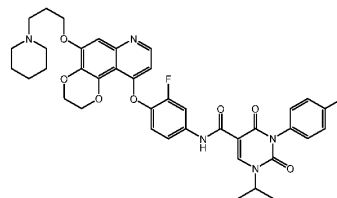
5 向 3-氟-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 31%;
 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.24 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 716[M+H]⁺.

实施例 39: N-(3-氟-4-((5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

15 向 3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 36%;
 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 4H), 7.25 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.48 – 2.36 (m, 6H), 1.97 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.52 (s, 4H), 1.40 (s, 2H). MS: 700 [M+H]⁺.



实施例 39

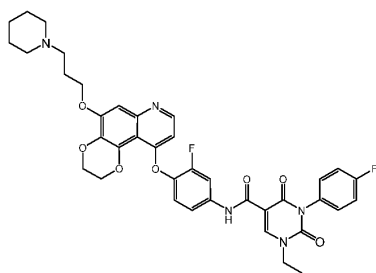


实施例 40

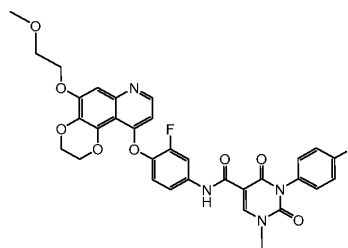
实施例 40: N-(3-氟-4-((5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
 向 3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg,
 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢
 嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5
 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 24mg, 收率 33%;
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (dd,
J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (td, *J* = 9.4, 8.8, 2.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 9.0 Hz,
 1H), 6.99 (s, 1H), 6.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.27 (dq, *J* = 8.3, 4.5, 4.0 Hz,
 4H), 4.09 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.37 (br, 6H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 4H), 1.35 (d, *J*
 = 6.8 Hz, 6H), 1.33 (s, 2H). MS: 728[M+H]⁺。

实施例 41: N-(3-氟-4-((5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)
 氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
 向 3-氟-4-((5-(3-哌啶丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg,
 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧
 啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小
 时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 36%;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (dd,
J = 13.0, 2.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 5H), 7.24 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.48 – 6.42 (m,
 1H), 4.34 (s, 4H), 4.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 6H), 1.95 (q,
J = 6.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 4H), 1.39 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS: 714[M+H]⁺。



实施例 41



实施例 42

实施例 42: N-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)
 苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
 向 3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg,
 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧
 啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小
 时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 33%;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.25 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.25 (s, 3H), 3.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.34 (s, 3H). MS: 633[M+H] $^+$.

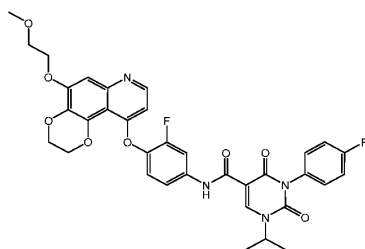
5

实施例 43: N-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

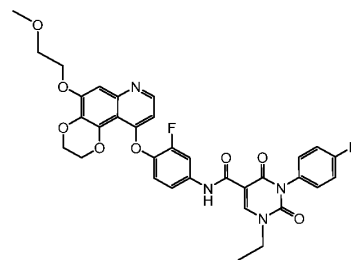
向 3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 38%;

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.90 – 4.58 (m, 1H), 4.34 (q, $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.27 – 4.22 (m, 2H), 3.76 – 3.71 (m, 2H), 3.30(s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS: 661[M+H] $^+$.

15



实施例 43



实施例 44

实施例 44: N-(3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 39%;

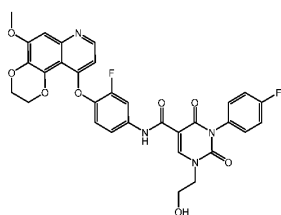
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 5H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 647[M+H] $^+$.

25

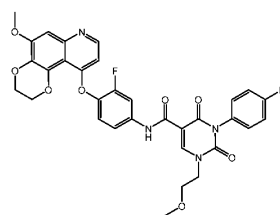
实施例 45: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

30

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 32%;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.25 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.66 (br, 2H). MS: 619[M+H]⁺。



实施例 45



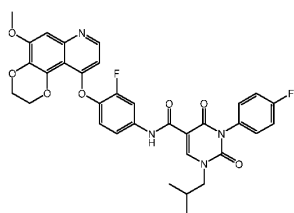
实施例 46

实施例 46: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

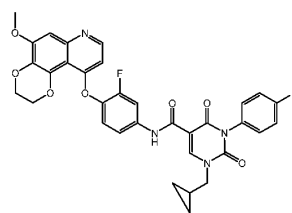
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(33mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 44%;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.17 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H). MS: 633[M+H]⁺。

实施例 47: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丁基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丁基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(33mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 17mg, 27%收率; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.32 (m, 5H), 7.25 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.50 – 6.43 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS: 631[M+H]⁺。



实施例 47



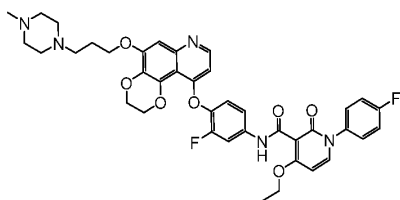
实施例 48

实施例 48: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

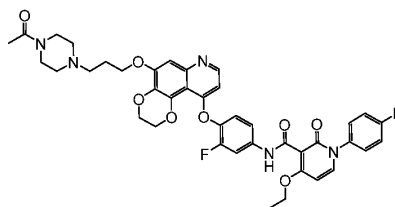
5 向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(32mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 30%;
 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.28-1.24(m, 1H), 0.62 – 0.53 (m, 2H), 0.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H). MS: 629[M+H] $^+$.

实施例 49: N-(3-氟-4-((5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

15 向 3-氟-4-((5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 34%;
 20 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 13.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.76 – 2.56 (m, 10H), 2.39 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 728[M+H] $^+$.



实施例 49



实施例 50

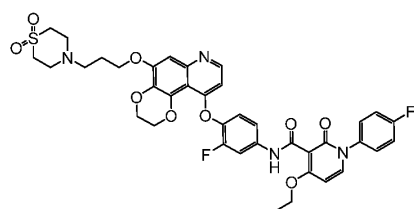
实施例 50: N-(4-((5-(3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-

基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

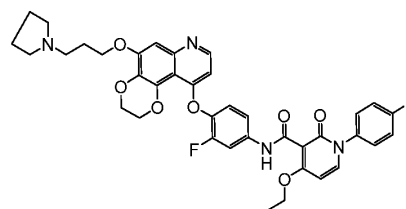
向 3-氟-4-((5-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(50mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 37%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.30 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.29 (s, 4H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.37 (q, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 4H), 1.92 (s, 5H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 756[M+H] $^+$.

实施例 51: N-(4-((5-(3-(1,1-硫代吗啉二氧化物)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-(1,1-硫代吗啉二氧化物)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(50mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 25%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.92 (dd, $J = 6.9, 3.6$ Hz, 4H), 2.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.97 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 763 [M+H] $^+$.



实施例 51



实施例 52

实施例 52: N-(4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(44mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 29%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H),

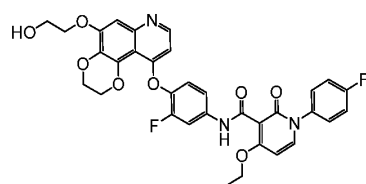
7.45 (qd, $J = 6.8, 5.9, 2.3$ Hz, 3H), 7.37 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 4H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:699[M+H]⁺.

5

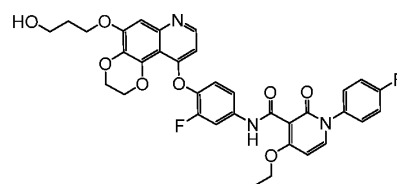
实施例 53: N-(4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基))-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 33%; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 4.7$ Hz, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.80 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 632[M+H]⁺.

15



实施例 53



实施例 54

实施例 54: N-(4-((5-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

20

向 3-氟-4-((5-(3-羟基丙氧基))-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 34%; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.60(br, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:646 [M+H]⁺.

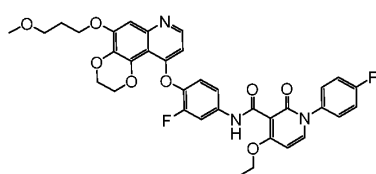
25

30

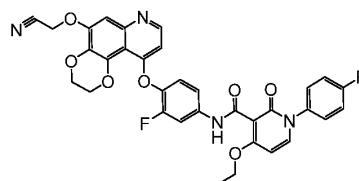
实施例 55: N-(4-((5-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-

氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 42%; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 13.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 2H), 7.39 (dt, $J = 19.9, 8.9$ Hz, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.50 – 4.38 (m, 4H), 4.33 – 4.18 (m, 4H), 3.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 660[M+H] $^+$.



实施例 55



实施例 56

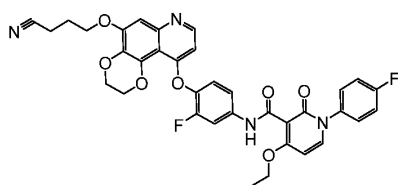
实施例 56: N-(4-((5-(氰基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(氰基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 11mg, 收率 18%; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 14.3, 6.8$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.37 (br, 2H), 4.39 (br, 4H), 4.26 (br, 2H), 1.35 – 1.22 (m, 3H). MS: 627[M+H] $^+$.

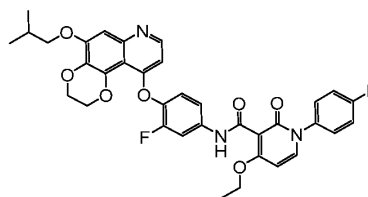
实施例 57: N-(4-((5-(氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 23%; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 28.9, 10.2$ Hz, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 4H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.52-6.44 (m, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.30 – 4.17 (m, 4H), 2.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.13 (dt, $J = 13.3,$

6.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 3H). MS: 655[M+H]⁺。



实施例 57



实施例 58

实施例 58: N-(4-((5-(异丁基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

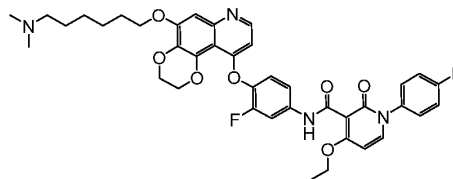
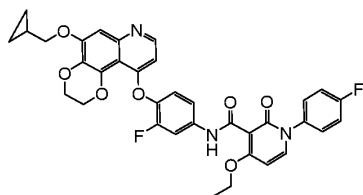
向 3-氟-4-((5-(异丁基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 31%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.97-7.70 (m, 2H), 7.45 (qd, *J* = 6.2, 5.5, 3.6 Hz, 3H), 7.37 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS: 644 [M+H]⁺。

15

实施例 59: N-(4-((5-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 16mg, 收率 25%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.99-7.76 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.37 (dd, *J* = 9.9, 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 6.42 (dd, *J* = 5.2, 1.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H), 0.62 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 0.39 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 2H). MS: 642[M+H]⁺。

25



实施例 59

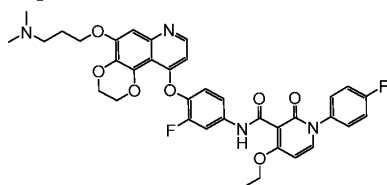
实施例 60

实施例 60: N-(4-((5-((6-二甲氨基)己基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

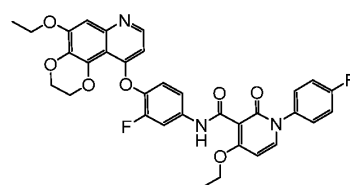
向 3-氟-4-((5-(6-二甲氨基己基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (46mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 11mg, 收率 15%;
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (p, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.39 – 1.34 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS: 715[M+H]⁺.

实施例 61: N-(4-((5-((3-二甲氨基)丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-二甲氨基丙基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (42mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 22%;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 – 7.80 (m, 2H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.26 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 5.3, 1.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.94 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 673[M+H]⁺.



实施例 61



实施例 62

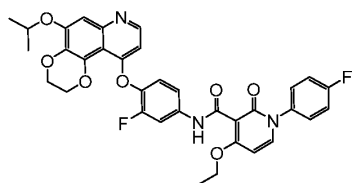
实施例 62: N-(4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(36mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯 (30mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬

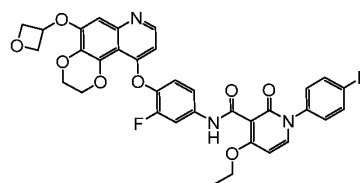
灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 41%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 3.5$ Hz, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 616[M+H] $^+$.

实施例 63: N-(4-((5-异丙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-异丙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯 (30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 27mg, 收率 43%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 13.1, 2.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (qd, $J = 6.6, 5.8, 2.4$ Hz, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 630[M+H] $^+$.



实施例 63



实施例 64

实施例 64: N-(4-((5-(氧杂环丁基-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

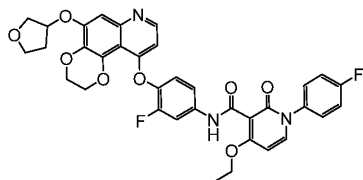
向 3-氟-4-((5-(氧杂环丁基-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (39mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 16mg, 收率 25%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 2H), 4.63 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 2H), 4.39 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 644[M+H] $^+$.

实施例 65: N-(4-((5-(四氢呋喃-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-

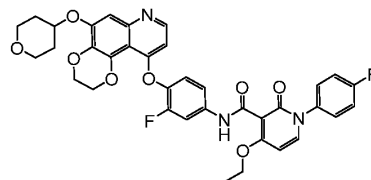
氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(四氢呋喃-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 18mg, 收率 27%;

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.9, 6.7, 3.6 Hz, 3H), 7.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.1 Hz, 4H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 2H), 3.72 (td, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 2.00 (h, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 658[M+H]⁺.



实施例 65



实施例 66

实施例 66: N-(4-((5-(四氢吡喃-4-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

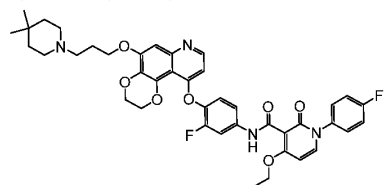
向 3-氟-4-((5-(四氢吡喃-4-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(41mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 33%;

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.30 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.38 – 6.33 (m, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.82 (dt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 2H), 3.48 (ddd, *J* = 11.8, 9.8, 2.7 Hz, 2H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.73 – 1.67 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 672[M+H]⁺.

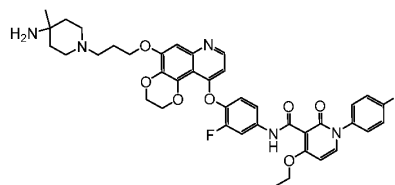
实施例 67: N-(4-((5-(3-(4,4-二甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-(4,4-二甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(48mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收

率 20%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 6H). MS: 741 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 67



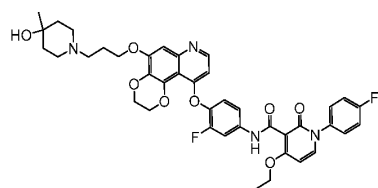
实施例 68

实施例 68: N-(4-((5-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(48mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 11mg, 收率 15%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 1H), 7.83 (dd, $J = 13.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 7.9, 6.3, 3.5$ Hz, 3H), 7.30 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 4.9$ Hz, 4H), 4.19 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.59 – 2.49 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 2H), 1.62 – 1.45 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (s, 3H). MS: 742 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

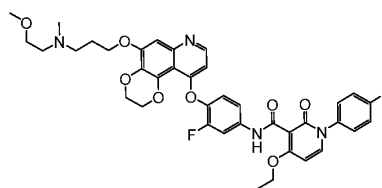
20

实施例 69: N-(4-((5-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(48mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 11mg, 收率 15%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 3.1$ Hz, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.48 (s, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.48 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.10 (s, 3H). MS: 743 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30



实施例 69



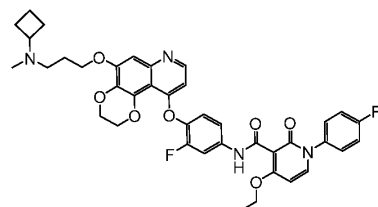
实施例 70

实施例 70: N-(4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

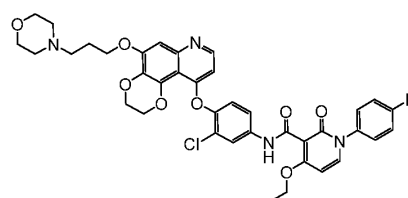
向 3-氟-4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 35%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.53 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 717[M+H] $^+$.

实施例 71: N-(4-((5-(3-(环丁基(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-(环丁基(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 29%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 4.1$ Hz, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 – 1.86 (m, 4H), 1.75 (tt, $J = 11.5, 9.0$ Hz, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 713[M+H] $^+$.



实施例 71



实施例 72

实施例 72: N-(4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氯苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

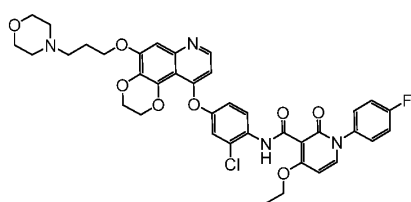
向 3-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 38%;

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 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 (s, 4H), 1.97 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 731[M+H] $^+$.

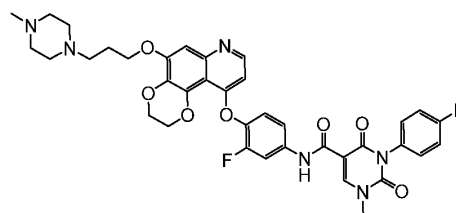
实施例 73: N-(2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 30%;

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.07 (brs, 2H), 6.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 6H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 731[M+H] $^+$.



实施例 73



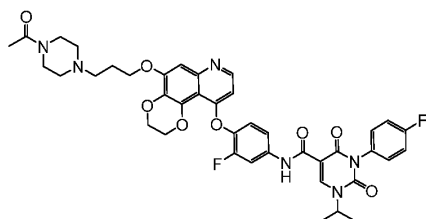
实施例 74

实施例 74: N-(3-氟-4-((5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

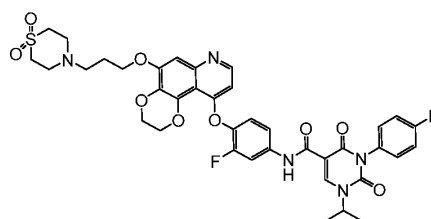
向 3-氟-4-((5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg,

收率 29%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 4H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 3.4$ Hz, 4H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.38 (br, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS: 715 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 75: N-(3-氟-4-((5-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(50mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 29%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.40 (dd, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.78 – 4.64(m, 1H), 4.27 (s, 4H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.36 (br, 4H), 2.40 (s, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 4H), 1.92 (s, 5H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 771 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 75

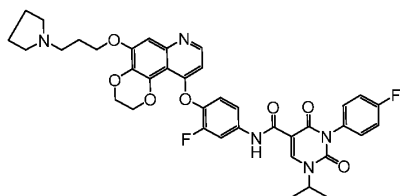


实施例 76

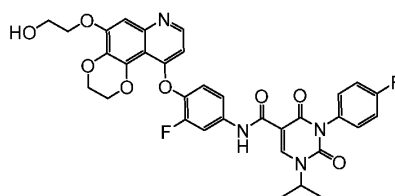
实施例 76: N-(3-氟-4-((5-(3-(1,1-硫代吗啉二氧化物)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-(1,1-硫代吗啉二氧化物)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(50mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 32%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.87 – 4.70 (m, 1H), 4.36 – 4.32 (m, 4H), 4.18 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 2.96 – 2.85 (m, 4H), 2.65 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.96 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 778 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 77: N-(3-氟-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (44mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 12mg, 收率 17%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.85 – 4.60 (m, 1H), 4.27 (q, $J = 5.0$ Hz, 4H), 4.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.43 (s, 4H), 1.95 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.68 (q, $J = 3.8, 3.4$ Hz, 4H), 1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS: 714[M+H] $^+$ 。



实施例 77



实施例 78

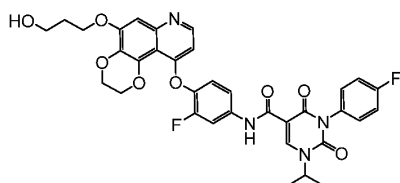
实施例 78: N-(3-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(2-羟基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 11mg, 收率 17%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.40 (s, 4H), 4.18 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 647[M+H] $^+$ 。

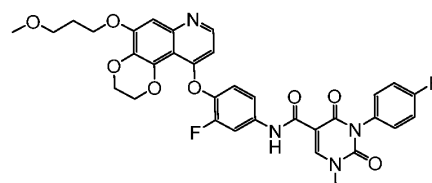
实施例 79: N-(3-氟-4-((5-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 14mg, 收率 21%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd,

$J = 13.0, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.24 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 5.2, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.77 (p, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.60 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.36 – 4.31 (m, 4H), 4.19 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.60 (q, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.94 (t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H). MS: 661[M+H]⁺.



实施例 79



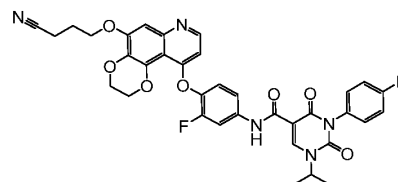
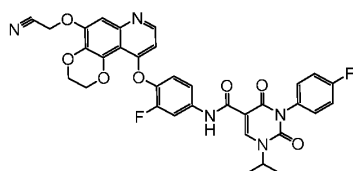
实施例 80

实施例 80: N-(3-氟-4-((5-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 31%; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J = 12.9, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.26 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 4H), 4.18 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 5H), 3.27 (s, 3H), 2.04 (p, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H). MS: 647[M+H]⁺.

实施例 81: N-(3-氟-4-((5-(氰基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(氰基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 12mg, 收率 19%; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.67 (t, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.48 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 12.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (ddq, $J = 40.3, 9.2, 4.1 \text{ Hz}$, 4H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.53 (t, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.37 (t, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 2H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 4.39 – 4.35 (m, 4H), 1.42 (dd, $J = 6.8, 3.8 \text{ Hz}$, 6H). MS: 642[M+H]⁺.



实施例 81

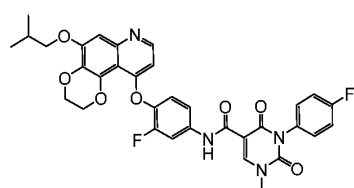
实施例 82

实施例 82: N-(3-氟-4-((5-(3-氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

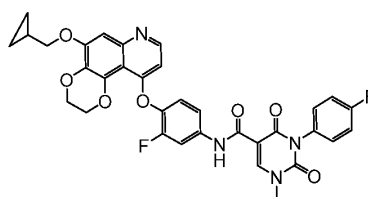
向 3-氟-4-((5-(3-氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 16mg, 收率 24%;
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 13.1, 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.89 – 4.66 (m, 1H), 4.37 – 4.32 (m, 4H), 4.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS: 670[M+H]⁺.

实施例 83: N-(3-氟-4-((5-(异丁氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(异丁氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(38mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 33%;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.24 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 3.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.11 (dt, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). MS: 631 [M+H]⁺.



实施例 83



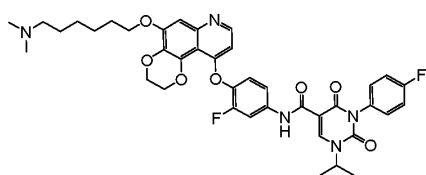
实施例 84

实施例 84: N-(3-氟-4-((5-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

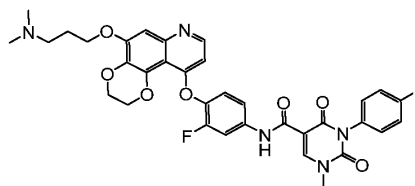
向 3-氟-4-((5-(环丙基甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(38mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 35%

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 0.90 – 0.80 (m, 1H), 0.66 – 0.57 (m, 2H), 0.38 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H). MS: 629[M+H] $^+$.

- 5 实施例 85: N-(3-氟-4-((5-((6-二甲氨基)己基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-((6-二甲氨基)己基氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (46mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温
10 搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 16mg, 收率 22%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.83 – 4.62 (m, 1H), 4.34 (p, $J = 4.7, 4.0$ Hz, 4H), 4.12 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.82 – 1.77 (m, 2H), 1.49 – 1.44
15 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.39 – 1.31 (m, 2H). MS: 730[M+H] $^+$.



实施例 85

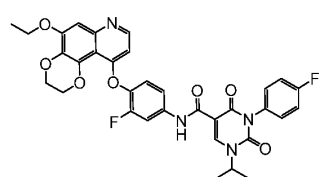


实施例 86

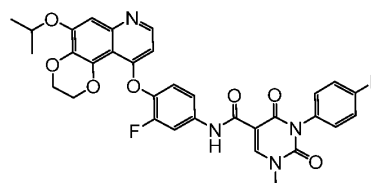
- 实施例 86: N-(3-氟-4-((5-((3-二甲氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
20 向 3-氟-4-((5-((3-二甲氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (41mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL) 溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 23%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.32 (m, 5H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.45
25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.15 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.94 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H). MS: 660[M+H] $^+$.

- 实施例 87: N-(3-氟-4-((5-乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
30 向 3-氟-4-((5-乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(36mg, 0.1mmol)

的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 40%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9$, 2.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 4.3$ Hz, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41 (dd, $J = 10.2$, 6.8 Hz, 9H). MS: 631[M+H] $^+$.



实施例 87



实施例 88

10 实施例 88: N-(3-氟-4-((5-异丙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

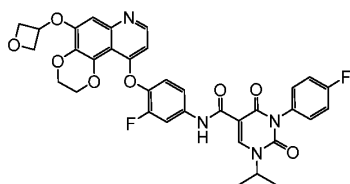
向 3-氟-4-((5-异丙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 34%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 12.9$, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 4H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.81 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.53 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). MS: 617[M+H] $^+$.

20

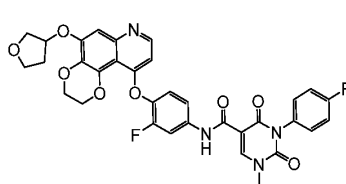
实施例 89: N-(3-氟-4-((5-(氧杂环丁基-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(氧杂环丁基-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(38mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 29%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 12.9$, 2.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.54 – 6.47 (m, 1H), 5.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 2H), 4.81 – 4.76 (m, 1H), 4.63 (dd, $J = 7.5$, 4.8 Hz, 2H), 4.38 (br, 4H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 659[M+H] $^+$.

30



实施例 89



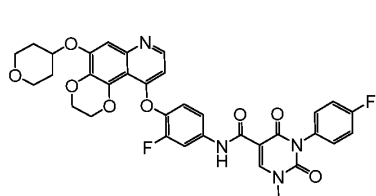
实施例 90

实施例 90: N-(3-氟-4-((5-(四氢呋喃-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

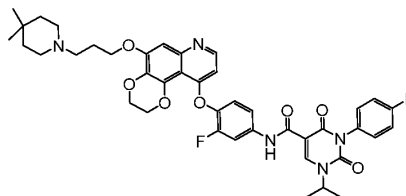
5 向 3-氟-4-((5-(四氢呋喃-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 40%;
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.89 (dd, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 15.2, 8.1 Hz, 2H), 3.71 (td, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.02 – 1.97 (m, 1H). MS: 645[M+H]⁺.

15 实施例 91: N-(3-氟-4-((5-(四氢吡喃-4-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(四氢吡喃-3-氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(41mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 29%;
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.18 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.74 (dt, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 4H), 3.82 (dt, *J* = 11.7, 4.3 Hz, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 5H), 1.92-1.89 (m, 4H). MS: 659[M+H]⁺.



实施例 91

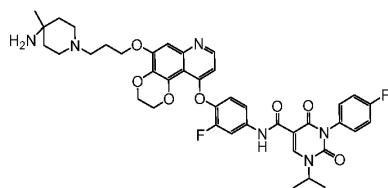


实施例 92

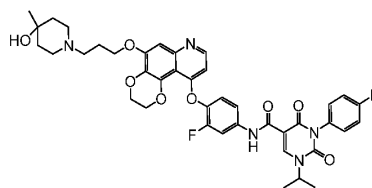
实施例 92: N-(3-氟-4-((5-(3-(4,4-二甲基哌啶)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉

-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-(4,4-二甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(48mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 20%; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 5.2, 0.9$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 4.1$ Hz, 4H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.36 (s, 4H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.33 (t, $J = 5.7$ Hz, 4H), 0.89 (s, 6H). MS: 756[M+H] $^+$ 。

实施例 93: N-(3-氟-4-((5-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-(4-氨基-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(48mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 28%; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 9.0, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.73 – 1.56 (m, 4H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.21 (s, 3H). MS: 757[M+H] $^+$ 。



实施例 93

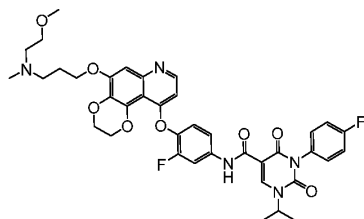


实施例 94

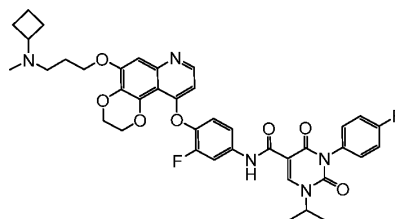
实施例 94: N-(3-氟-4-((5-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(48mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物

12mg, 收率 16%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.29 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.71 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.27 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 4.09 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.05 (s, 1H), 2.38 (br, 6H), 1.90 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.03 (s, 3H). MS: 758[M+H] $^+$.

实施例 95: N-(3-氟-4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(46mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 36%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 4.34 (tt, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 4H), 4.15 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.51 (br, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 732[M+H] $^+$.



实施例 95

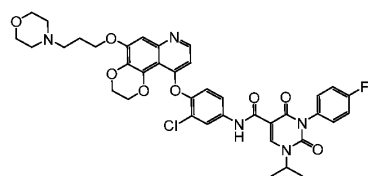


实施例 96

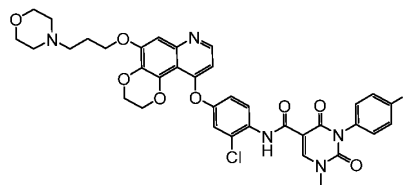
实施例 96: N-(3-氟-4-((5-(3-((环丁基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
向 3-氟-4-((5-(3-((环丁基)(甲基)氨基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(45mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 30%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.80 – 4.75 (m, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 4H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (dt, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 2H), 1.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 728[M+H] $^+$.

实施例 97: N-(3-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 34%;
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.90 – 4.73 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (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), 2.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.96 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS: 746[M+H]⁺.



实施例 97



实施例 98

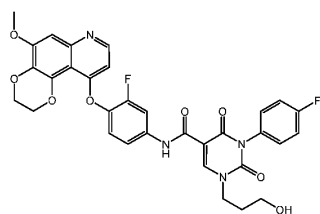
实施例 98: N-(2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 29%;
¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 4H), 7.14 – 7.06 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (ddd, *J* = 31.5, 5.9, 3.1 Hz, 4H), 4.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 17.4 Hz, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.35 (d, *J* = 80.3 Hz, 4H), 2.00 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H). MS: 718[M+H]⁺.

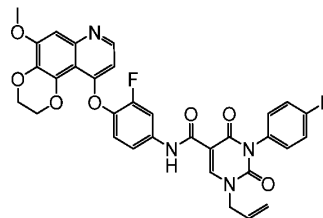
实施例 99: N-(3-氟-4-((5-(3-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟基丙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-(3-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-羟基丙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(33mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 11mg, 收率 17%;

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 27.9, 9.0, 3.7$ Hz, 3H), 7.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.51 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H). MS: 633 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 99



实施例 100

实施例 100: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-烯丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

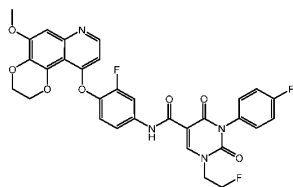
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-烯丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 31%;

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.98 (td, $J = 10.7, 5.1$ Hz, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.92 (s, 3H). MS: 615 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

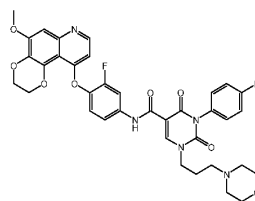
实施例 101: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-(2-氟乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 35%;

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.45 (dt, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 3H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.37 (br, 6H), 3.94 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). MS: 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 101

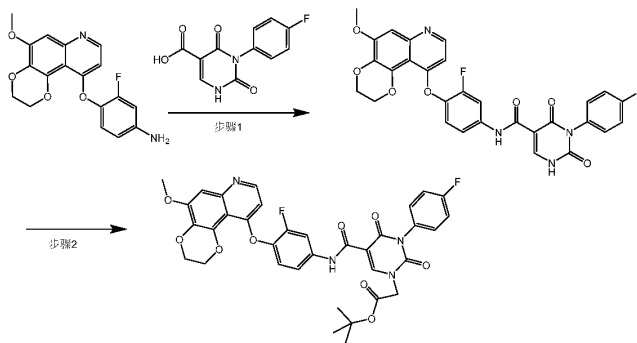


实施例 102

实施例 102: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-(3-吗啉丙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

- 5 向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-(3-吗啉丙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(40mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 31%; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 12.9$, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.9$, 5.1 Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 4.03 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.35 (br, 4H), 2.00 (dt, $J = 12.8$, 6.8 Hz, 2H), 1.89 – 1.83 (m, 2H). MS: 702[M+H] $^+$.
- 10

- 15 实施例 103: 2-(5-((3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)苯基)氨基甲酰基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯



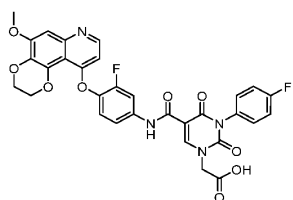
步骤 1): N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

- 20 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(340mg, 1mmol) 的干燥 DMF(5mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(275mg, 1.1mmol), HATU(1mmol), DIEA(2mmol), 室温搅拌反应 10 小时, 加水打浆, 过滤干燥得白色固体 170mg, 收率 30%, MS: 575[M+H] $^+$;

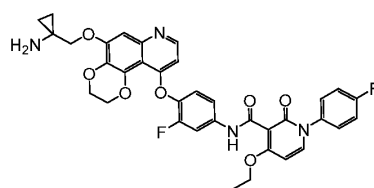
步骤 2): N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟

苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(115mg, 0.2mmol), 2-溴乙酸叔丁酯(40mg, 0.2mmol)和碳酸钾(70mg, 0.5mmol)的 DMF(1mL)溶液加热至 50℃反应两小时, 加水, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 浓缩得黄色油状物经制备液相纯化得白色固体产物 60mg, 收率 43%; ¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 12.9, 2.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). MS: 689[M+H]⁺.

实施例 104: 2-(5-((3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)氨基甲酰基)-3-(4-氟苯基)-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(20mg, 0.3mmol)加入 4M 氯化氢浓度二氧六环(2mL)中, 室温搅拌 2 小时, 浓缩, 由制备液相纯化得白色固体产物 12mg, 收率 65%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.26 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.34 (s, 4H), 3.92 (s, 3H). MS: 633[M+H]⁺.



实施例 104

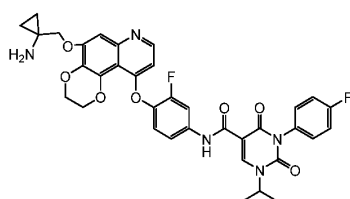


实施例 105

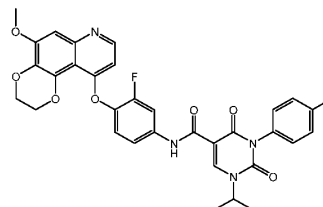
实施例 105: N-(4-((5-((1-氨基环丙基)甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺向(1-(((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 将此黄色固体加入三氟乙酸(1mL)的二氯甲烷(3mL)溶液中, 室温搅拌反应两小时, 浓缩得黄色油状物, 由制备液相纯化得白色固体产物 15mg, 收率 23%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.88 – 7.75 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.64 – 0.53 (m, 4H). MS: 657 [M+H]⁺.

实施例 106: N-(3-氯-4-((5-((1-氨基环丙基)甲氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向(1-(((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 将此黄色固体加入三氟乙酸(1mL)的二氯甲烷(3mL), 室温搅拌反应两小时, 浓缩得黄色油状物, 由制备液相纯化得白色固体产物 11mg, 收率 16%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.63 (dt, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 4H). MS: 672[M+H] $^+$.



实施例 106



实施例 107

实施例 107: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

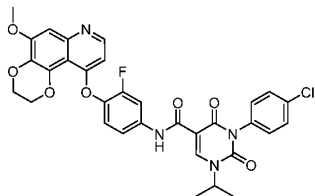
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-甲基苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 18mg, 收率 29%;

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.88 – 4.65 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 613[M+H] $^+$.

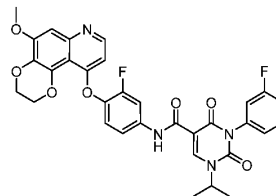
实施例 108: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氯苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氯苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(33mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 33%; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 12.9,$

2.5 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 633 $[M+H]^+$.



实施例 108



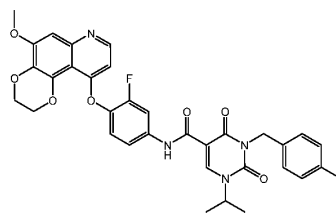
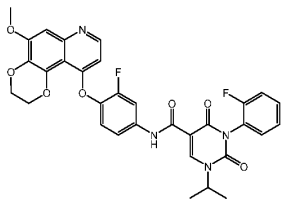
实施例 109

实施例 109: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(3-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 41%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 13.0$, 2.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 1H), 7.41 (dt, $J = 8.7$, 1.6 Hz, 1H), 7.27 (ddd, $J = 9.0$, 4.1, 1.9 Hz, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.83 – 4.64 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.86 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS: 617 $[M+H]^+$.

实施例 110: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(2-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(2-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 31%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 13.0$, 2.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.33 (m, 5H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (dd, $J = 5.1$, 1.0 Hz, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 617 $[M+H]^+$.



实施例 110

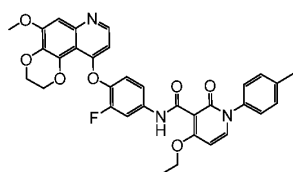
实施例 111

实施例 111: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苄基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

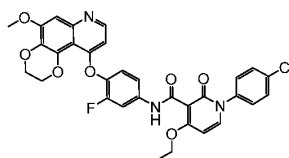
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苄基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(32mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 33%; ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 5.6$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.79 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 631 [M+H] $^+$.

实施例 112: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-2-氧代-4-乙氧基-1-(4-甲基苯基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 4-乙氧基-1-(4-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 35%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 13.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 17.4, 6.5$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 4.8$ Hz, 4H), 4.25 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 598 [M+H] $^+$.



实施例 112



实施例 113

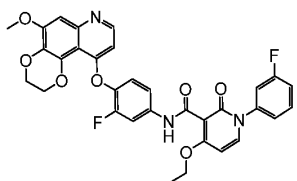
实施例 113: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-2-氧代-4-乙氧基-1-(4-氯苯基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 4-乙氧基-1-(4-氯苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 40%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.94 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m,

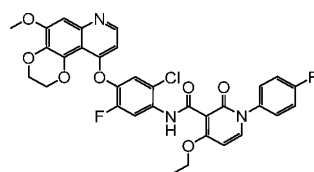
2H), 7.45 (dd, $J = 9.4, 3.0$ Hz, 3H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (p, $J = 4.6, 3.8$ Hz, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 618[M+H]⁺.

5 实施例 114: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-2-氧代-4-乙氧基-1-(3-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 4-乙氧基-1-(3-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 16mg, 收率 27%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.58 (td, $J = 8.1, 6.4$ Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 4.8$ Hz, 4H), 4.27 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 602[M+H]⁺.



15 实施例 114



实施例 115

实施例 115: N-(2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1-(4-氟苯基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

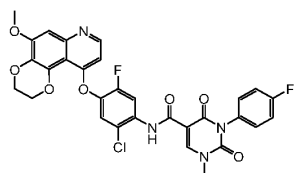
向 2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (38mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 47%;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.50 – 8.42 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz, 3H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.59 (dd, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 2H), 4.32 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H), 3.92 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 636[M+H]⁺.

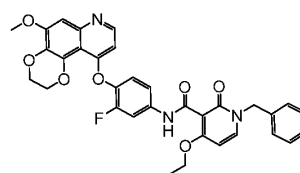
实施例 116: N-(2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (38mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小

时,加水淬灭,过滤得到浅黄色固体,由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 42%;
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.49 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). MS: 623[M+H] $^+$.



实施例 116



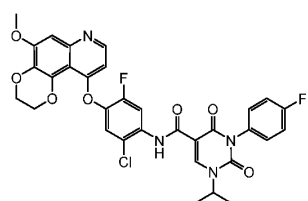
实施例 117

实施例 117: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-2-氧代-4-乙氧基-1-苄基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

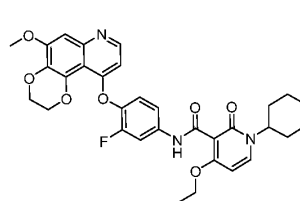
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 4-乙氧基-1-苄基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 19mg, 收率 32%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.46 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.96 – 7.81 (m, 2H), 7.41 (dt, $J = 8.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.38 – 4.27 (m, 4H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 598 [M+H] $^+$.

实施例 118: N-(2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 2-氯-5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺 (38mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 30mg, 收率 46%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.82 – 4.74 (m, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS: 651[M+H] $^+$.



实施例 118



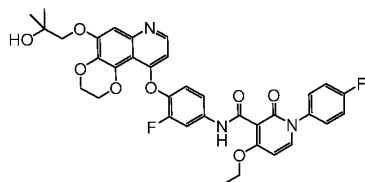
实施例 119

实施例 119: 1-环己基-4-乙氧基-N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

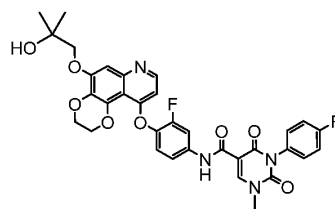
向 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 4-乙氧基-1-环己基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(29mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 29mg, 收率 40%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.51 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 13.0$, 2.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.29 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.06 (dt, $J = 8.3$, 4.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.84 (s, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.54 – 1.24 (m, 9H). MS: 590 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 120: N-(3-氟-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 1-((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)-2-甲基丙基-2-醇(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 32%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.46 (ddt, $J = 8.5$, 6.1, 2.9 Hz, 3H), 7.37 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.38 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (s, 6H). MS: 660 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 120



实施例 121

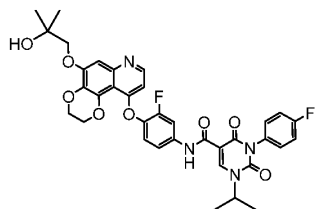
实施例 121: N-(3-氟-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

向 1-((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)-2-甲基丙基-2-醇(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 43%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 13.0$, 2.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.25 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 5.2$, 1.0 Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H),

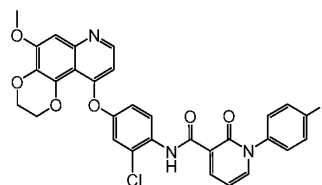
4.36 (q, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.26 (s, 6H).MS: 647 $[M+H]^+$.

实施例 122: N-(3-氟-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

5 向 1-((10-(4-氨基-2-氟苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)-2-甲基丙基-2-醇(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(31mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 37%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H),
10 7.97 (dd, $J = 13.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.47 (dd, $J = 5.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.83 – 4.72 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.35 (q, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.86 (s, 2H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.25 (s, 6H).MS: 675 $[M+H]^+$.



实施例 122



实施例 123

15 实施例 123: N-(2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

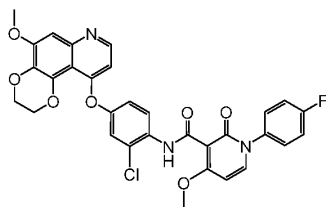
2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(36mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过
20 滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 35mg, 收率 61%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 13.4, 4.5$ Hz, 4H), 3.93 (s, 3H). MS: 574 $[M+H]^+$.

25

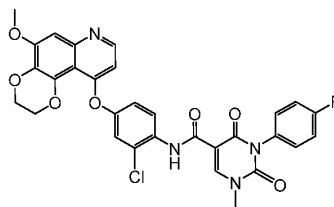
实施例 124: N-(2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(36mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯
30 (28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬

灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 41%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 9.8, 7.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J = 7.9, 6.5$ Hz, 2H), 4.35 – 4.25 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). MS: 604[M+H] $^+$.



实施例 124.



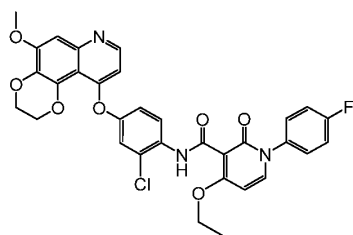
实施例 125

实施例 125: N-(2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

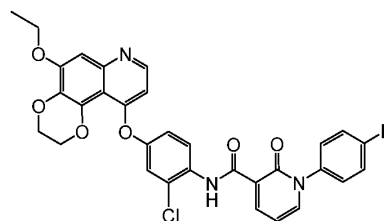
2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(36mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 36%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 – 8.45 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.13 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.34 – 4.23 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). MS: 605[M+H] $^+$.

实施例 126: N-(2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

2-氯-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(36mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 40%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.62-6.55 (m, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 6H), 3.93 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 618[M+H] $^+$.



实施例 126.



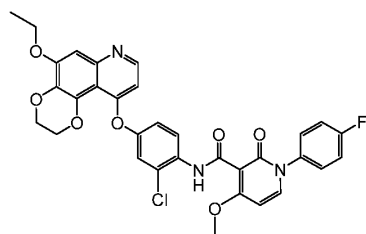
实施例 127

实施例 127: N-(2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

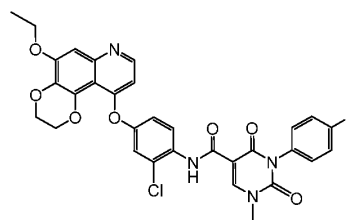
- 5 2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 36%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.66 – 8.59 (m, 2H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 4H), 4.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS: 588[M+H] $^+$.
- 10

实施例 128: N-(2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

- 15 2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 24mg, 收率 39%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.64 – 6.56 (m, 2H), 4.36 – 4.25 (m, 4H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 618[M+H] $^+$.
- 20



实施例 128



实施例 129

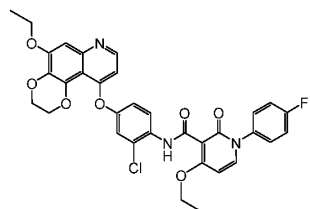
实施例 129: N-(2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

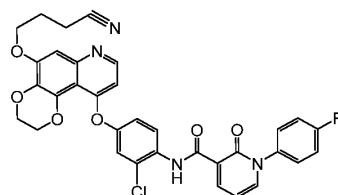
2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 40%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.35 – 4.24 (m, 4H), 4.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS: 619[M+H] $^+$.

实施例 130: N-(2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

2-氯-4-((5-乙氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 44%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 9.9, 7.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.58 (dd, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 6H), 4.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 6H). MS: 632[M+H] $^+$.



实施例 130



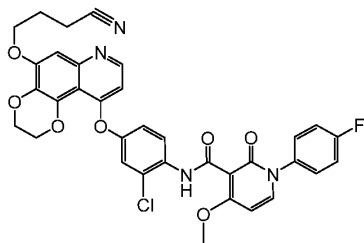
实施例 131

实施例 131: N-(2-氯-4-((5-(3-氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

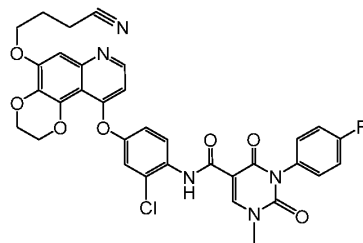
4-((10-(4-氨基-3-氯苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丁腈(41mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 45%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.66 – 8.58 (m, 2H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.78 – 6.69 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 17.9, 4.7$ Hz, 4H), 4.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.17 – 2.05 (m, 2H). MS: 627[M+H] $^+$.

实施例 132: N-(2-氯-4-((5-(3-氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

4-((10-(4-氨基-3-氯苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丁腈(41mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 24mg, 收率 37%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, 2H), 4.35 – 4.28 (m, 4H), 4.21 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.13 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H).MS: 657[M+H] $^+$.



实施例 132



实施例 133

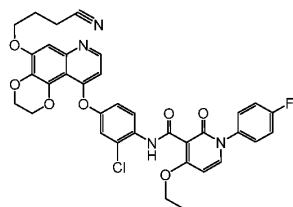
实施例 133: N-(2-氯-4-((5-(3-氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

4-((10-(4-氨基-3-氯苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丁腈(41mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 38%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 5H), 7.18 – 7.04 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 18.0, 4.7$ Hz, 4H), 4.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H).MS: 658 [M+H] $^+$.

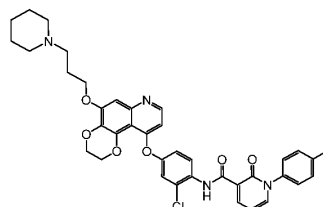
实施例 134: N-(2-氯-4-((5-(3-氰基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

4-((10-(4-氨基-3-氯苯氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-5-基)氧基)丁腈(41mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 39%;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.65 – 6.52 (m, 2H), 4.31 (dd, $J = 15.2, 6.0$ Hz, 6H), 4.21 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.12 (dq, $J = 12.2, 6.1, 5.4$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).
 5 MS: 671[M+H] $^+$.



实施例 134



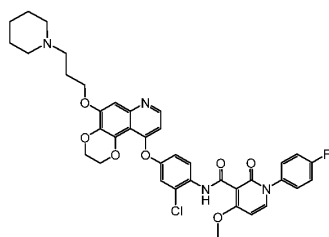
实施例 135

实施例 135: N-(2-氯-4-((5-((3-吡啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

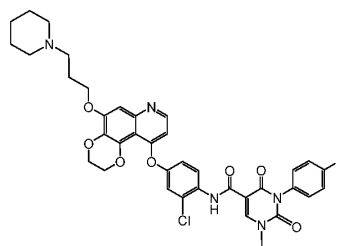
10 2-氯-4-((5-(3-(吡啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 30mg, 收率 44%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.66 – 8.57 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 21.6, 6.0$ Hz, 4H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.51 (p, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H). MS: 685[M+H] $^+$.

20 实施例 136: N-(2-氯-4-((5-((3-吡啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

2-氯-4-((5-(3-(吡啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 37%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.60 (dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 4H), 4.16 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H). MS: 715[M+H] $^+$.

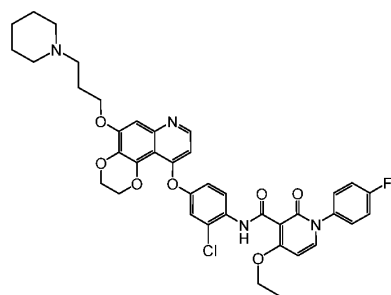


实施例 136

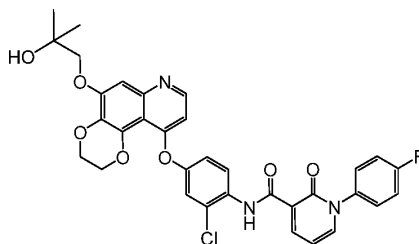


实施例 137

- 实施例 137: N-(2-氯-4-((5-((3-哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
- 2-氯-4-((5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 30mg, 收率 42%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 – 8.44 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 7.13 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.61 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (ddd, J = 21.5, 6.1, 3.0 Hz, 4H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 4H), 1.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 2H). MS: 716[M+H] $^+$.
- 实施例 138: N-(2-氯-4-((5-((3-哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
- 2-氯-4-((5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 32mg, 收率 44%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 6.5 Hz, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 6H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 4H), 1.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.40-1.34 (m, 5H). MS: 729[M+H] $^+$.



实施例 138



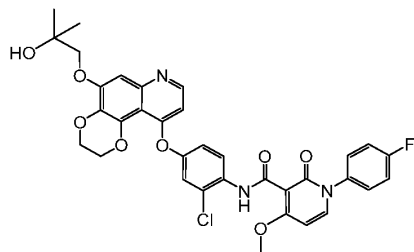
实施例 139

实施例 139: N-(2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

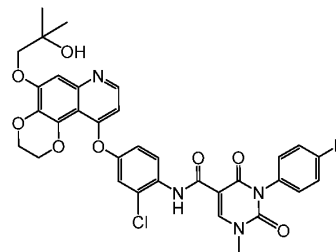
2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(42mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 40%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.66 – 8.58 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.31 (ddd, $J = 24.9, 5.9, 3.1$ Hz, 4H), 3.87 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). MS: 632[M+H] $^+$ 。

实施例 140: N-(2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(42mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 30mg, 收率 45%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 6.61 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.25 (s, 6H). MS: 662[M+H] $^+$ 。



实施例 140



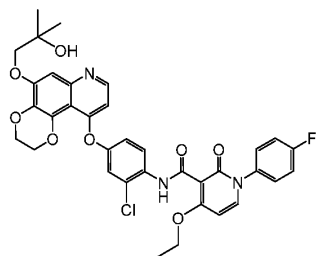
实施例 141

实施例 141: N-(2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

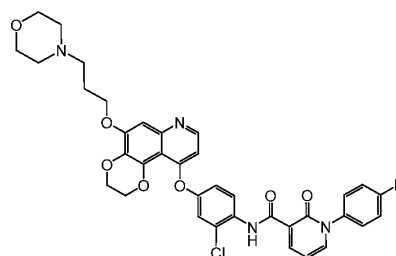
2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(42mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 50%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 – 8.45 (m, 2H), 7.45 – 7.31 (m, 5H), 7.13 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). MS: 663[M+H] $^+$.

实施例 142: N-(2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

2-氯-4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(42mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 29mg, 收率 43%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 20.2, 6.5$ Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 6H), 4.11 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.26 (s, 6H). MS: 676[M+H] $^+$.



实施例 142



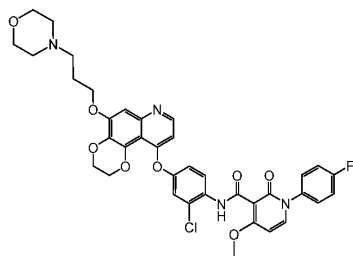
实施例 143

实施例 143: N-(2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

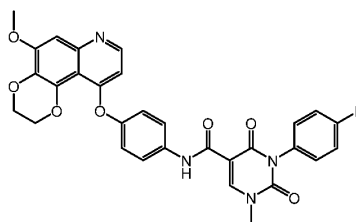
2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 41%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.32 (s, 1H), 8.66 – 8.58 (m, 2H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.17 –

7.06 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 21.4$ Hz, 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 (s, 4H), 1.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H). MS: 687[M+H]⁺.

- 5 实施例 144: N-(2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
2-氯-4-((5-(3-吗啉丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(47mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小
10 时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 32mg, 收率 45%;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.9, 4.9$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 2H), 6.64 – 6.56 (m, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 4H), 4.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.50 – 2.35 (m, 6H), 1.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H). MS:
15 717[M+H]⁺.



实施例 144

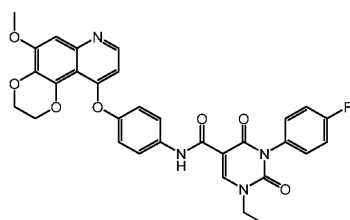


实施例 145

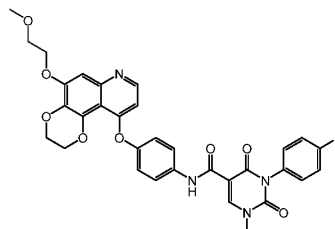
- 实施例 145: N-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(33mg, 0.1mmol) 的干燥
20 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯
(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬
灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 37%; ¹H NMR (400
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H),
25 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.14 – 7.05 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.92
(s, 3H), 3.53 (s, 3H). MS: 571[M+H]⁺.

- 实施例 146: N-(4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(33mg, 0.1mmol) 的干燥
30 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯

(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 43%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.31 (tt, $J = 5.0, 3.3$ Hz, 4H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 585[M+H] $^+$.



实施例 146



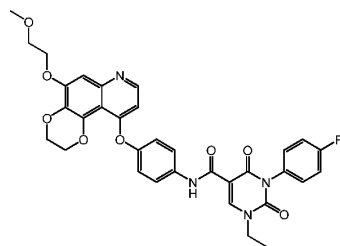
实施例 147

实施例 147: N-(4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

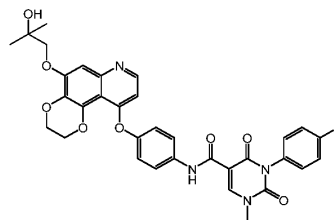
4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 27mg, 收率 44%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.14 – 7.05 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 6H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.35 (s, 3H). MS: 615[M+H] $^+$.

实施例 148: N-(4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(37mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 21mg, 收率 33%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 7.14 – 7.05 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 4H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 629[M+H] $^+$.



实施例 148



实施例 149

实施例 149: N-(4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

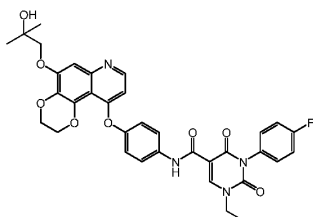
5 4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 31mg, 收率 48%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 4H), 7.16 – 7.06 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.42 – 4.21 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (s, 6H). MS: 629[M+H] $^+$.

10

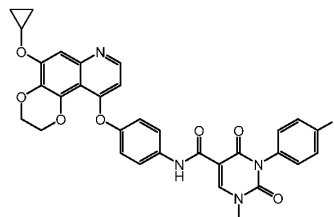
实施例 150: N-(4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

15 4-((5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 30mg, 收率 47%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.49-7.30 (m, 4H), 7.16-7.06 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.41-4.25 (m, 4H), 4.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.31-1.25 (m, 9H). MS: 643[M+H] $^+$.

20



实施例 150



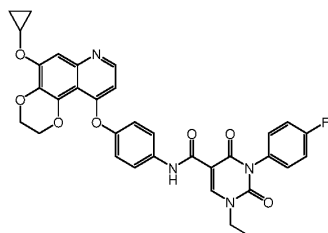
实施例 151

25 实施例 151: N-(4-((5-环丙基氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

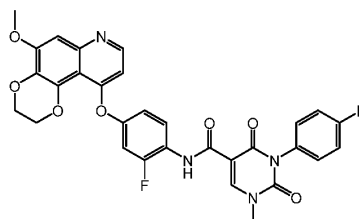
4-((5-环丙基氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(35mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰

氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 20mg, 收率 36%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.36 (s, 2H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 4H), 4.01 (dt, $J = 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 0.76 (s, 2H). MS: 597[M+H] $^+$.

实施例 152: N-(4-((5-环丙基氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
4-((5-环丙基氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(35mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 18mg, 收率 29%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.04-4.00 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 0.76 (s, 2H). MS: 611[M+H] $^+$.



实施例 152

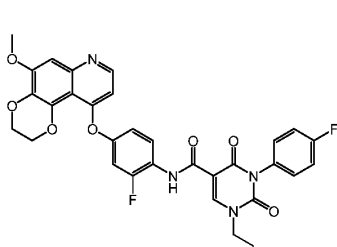


实施例 153

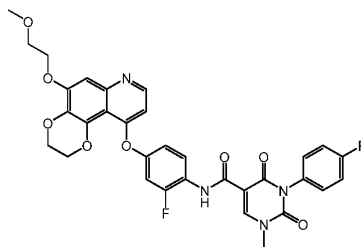
实施例 153: N-(2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(35mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 43%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.40 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 11.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). MS: 589[M+H] $^+$.

实施例 154: N-(2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

2-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(35mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 22mg, 收率 37%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.39 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 4H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 603[M+H] $^+$ 。



实施例 154



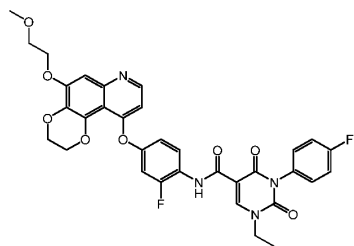
实施例 155

实施例 155: N-(2-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

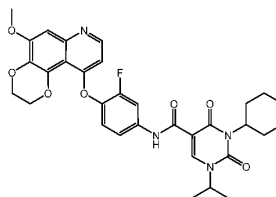
2-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(28mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 41%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.40 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.19 (dd, $J = 11.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.36 – 4.21 (m, 6H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (s, 3H). MS: 633[M+H] $^+$ 。

实施例 156: N-(2-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

2-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(39mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 24mg, 收率 37%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.40 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 4H), 7.21 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.37 – 4.22 (m, 6H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 647 [M+H] $^+$ 。



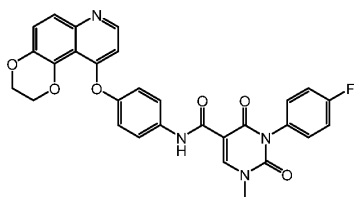
实施例 156



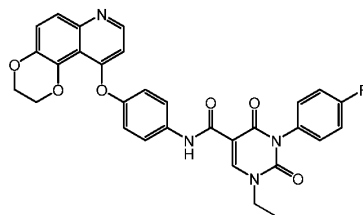
实施例 157

- 实施例 157: N-(3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-环己基-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
- 3-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(34mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(1mL)溶液中分别加入 3-环己基-1-异丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 43%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.80 – 4.72 (m, 2H), 4.34 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.38 – 2.30 (m, 2H), 1.83 – 1.80 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.37-1.35(m, 6H), 1.21 – 1.11 (m, 2H). MS: 605[M+H] $^+$.

- 实施例 158: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
- 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(30mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 45%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 5H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 4H), 3.53 (s, 3H). MS: 541[M+H] $^+$.



实施例 158

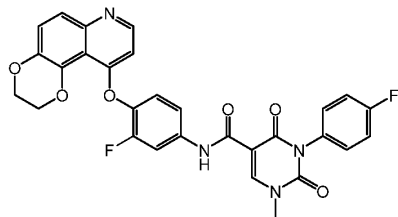


实施例 159

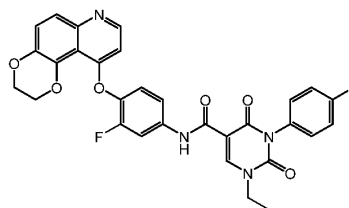
- 实施例 159: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
- 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(30mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯

(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 45%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.80 – 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 5H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 4.8$ Hz, 4H), 4.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 555[M+H] $^+$ 。

实施例 160: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 45%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 12.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 5H), 7.29 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.54 (s, 3H). MS: 559[M+H] $^+$ 。



实施例 160

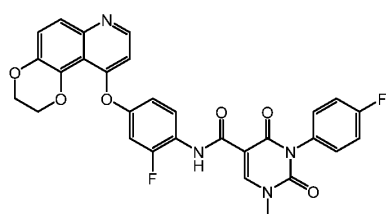


实施例 161

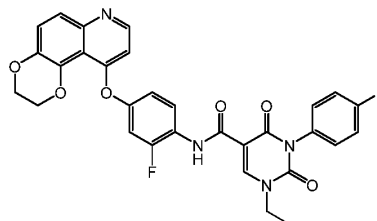
实施例 161: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 38mg, 收率 66%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 16.5, 8.7$ Hz, 2H), 7.47 – 7.24 (m, 6H), 6.59 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 573[M+H] $^+$ 。

实施例 162: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯

(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 50%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.42 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 5H), 7.23 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 7.03 – 6.95 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 4H), 3.54 (s, 3H). MS:559[M+H] $^+$ 。



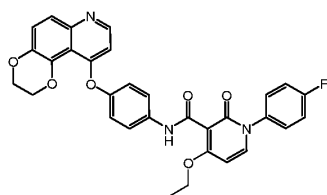
实施例 162



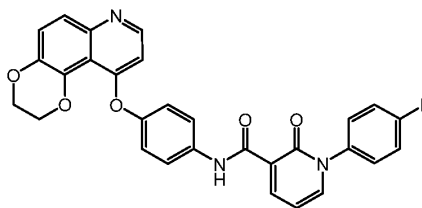
实施例 163

实施例 163: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 32mg, 收率 56%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 5H), 7.23 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 8.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.36 – 4.25 (m, 4H), 4.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS:573[M+H] $^+$ 。

实施例 164: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺
 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(30mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 35mg, 收率 63%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 6.53 (dd, $J = 16.7, 6.5$ Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:554[M+H] $^+$ 。



实施例 164



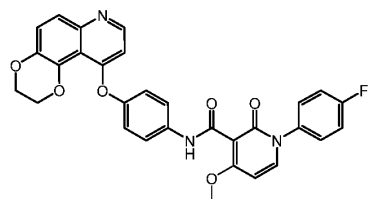
实施例 165

实施例 165: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

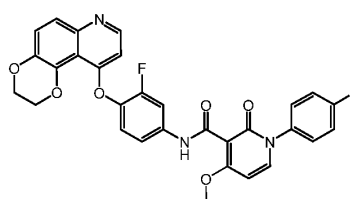
- 5 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(30mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 28mg, 收率 55%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J = 5.0$ Hz, 4H). MS: 510[M+H] $^+$.
- 10

实施例 166: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯基)-4-甲氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

- 15 4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)苯胺(30mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 4-甲氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 61%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 7.38 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H), 6.54 (dd, $J = 6.5, 4.3$ Hz, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.92 (s, 3H). MS: 540[M+H] $^+$.
- 20



实施例 166



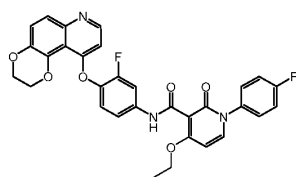
实施例 167

实施例 167: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

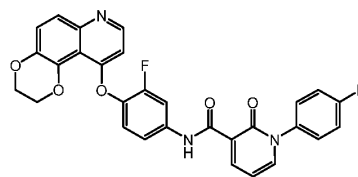
4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 4-甲氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 31mg, 收率 56%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 3H), 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.30 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.59 – 6.51 (m, 2H), 4.38 (d, $J = 3.5$ Hz, 4H), 3.93 (s, 3H). MS:558[M+H] $^+$ 。

实施例 168: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 35mg, 收率 61%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.58 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.97 – 7.83 (m, 2H), 7.58 – 7.26 (m, 8H), 6.55 (dd, $J = 21.5, 6.5$ Hz, 2H), 4.38 (s, 4H), 4.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:572[M+H] $^+$ 。



实施例 168



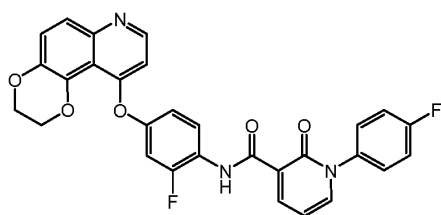
实施例 169

实施例 169: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

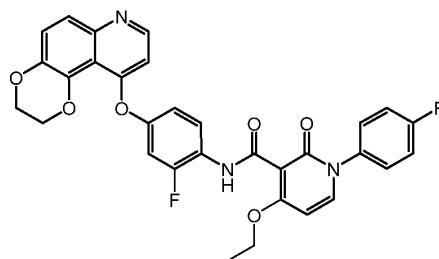
4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-3-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 63%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 13.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.58 – 7.37 (m, 5H), 7.29 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H). MS:528[M+H] $^+$ 。

实施例 170: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(25mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 26mg, 收率 49%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 7.3, 2.2$ Hz, 1H), 8.57 – 8.47 (m, 2H), 8.14 (dd, $J = 6.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 3H), 7.23 (dd, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 6.79 – 6.70 (m, 2H), 4.36 – 4.26 (m, 4H). MS:528[M+H] $^+$ 。



实施例 170



实施例 171

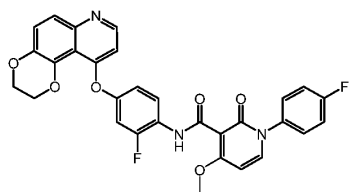
实施例 171: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 4-乙氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 31mg, 收率 54%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.16 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.16 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.36 – 4.22 (m, 6H), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS:572[M+H] $^+$ 。

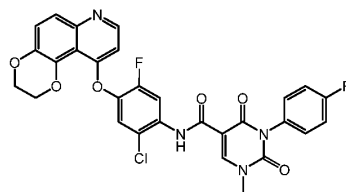
实施例 172: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-4-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-氟苯胺(32mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 4-甲氧基-1-(4-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 59%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.21 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.45 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 9.2$ Hz, 3H), 7.16 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J =$

8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 4H), 3.95 (s, 3H). MS: 558[M+H]⁺.



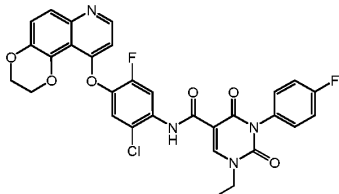
实施例 172



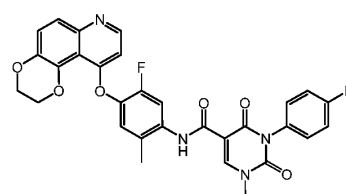
实施例 173

5 实施例 173: N-(2-氯-4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
2-氯-4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟苯胺(35mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯 (30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬
10 灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 56%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.55 (s, 3H). MS: 593[M+H]⁺.

15 实施例 174: N-(2-氯-4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
2-氯-4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟苯胺(35mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯 (30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬
20 灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 32mg, 收率 53%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 607[M+H]⁺.



实施例 174



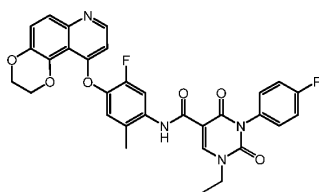
实施例 175

25 实施例 175: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

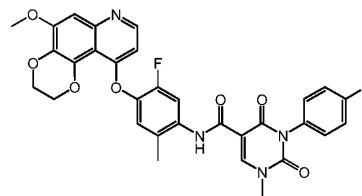
4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟-2-甲基苯胺(33mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 58%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 5H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). MS: 573[M+H] $^+$.

实施例 176: N-(4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟-2-甲基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

4-((2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-5-氟-2-甲基苯胺(33mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 31mg, 收率 53%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 5H), 7.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 587[M+H] $^+$.



实施例 176



实施例 177

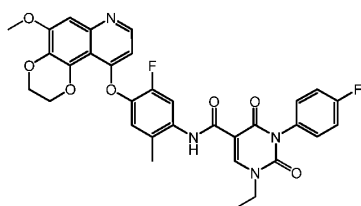
实施例 177: N-(5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯胺(36mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 32mg, 收率 53%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.44 – 8.35 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS: 603[M+H] $^+$.

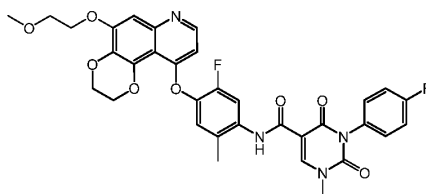
实施例 178: N-(5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

5-氟-4-((5-甲氧基-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯胺(36mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 35mg, 收率 57%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.45 – 8.34 (m, 2H), 7.48 – 7.32 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



实施例 178



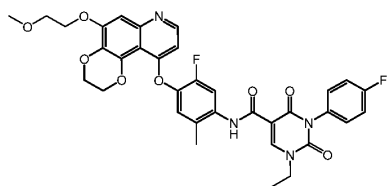
实施例 179

实施例 179: N-(5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

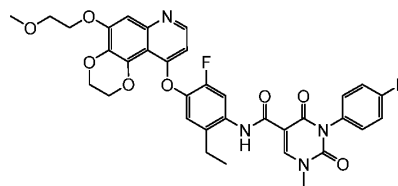
5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯胺(40mg, 0.1mmol)的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 51%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.33 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 2.7$ Hz, 4H), 4.35 – 4.27 (m, 2H), 3.81 – 3.74 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). MS: 647 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 180: N-(5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-甲基苯胺(40mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 34mg, 收率 51%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 2H), 7.46 – 7.34 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 5.4, 3.4$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 661 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



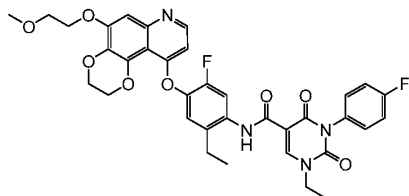
实施例 180



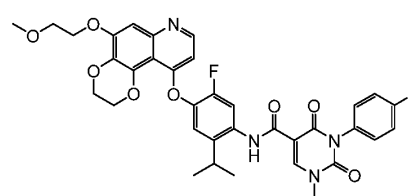
实施例 181

实施例 181: N-(5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-乙基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
 5 5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-乙基苯胺 (42mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 29mg, 收率 44%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 – 8.32 (m, 2H),
 10 7.39 (p, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.25 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 3H), 2.57 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS: 661[M+H] $^+$.

实施例 182: N-(5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-乙基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺
 15 5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-乙基苯胺 (42mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 33mg, 收率 49%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.44 – 8.32 (m, 2H),
 20 7.48 – 7.32 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.42 (dd, $J = 5.2, 1.1$ Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 4.29 – 4.21 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.34 – 1.21 (m, 3H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS: 675[M+H] $^+$.



实施例 182

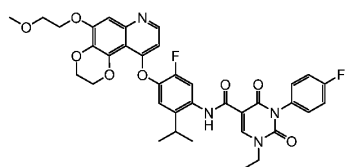


实施例 183

实施例 183: N-(5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-异丙基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺

5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-异丙基苯胺 (43mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 25mg, 收率 37%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 7.40 (h, $J = 8.6, 7.0$ Hz, 4H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.28 – 4.21 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.02 (dd, $J = 14.2, 7.5$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS: 675[M+H] $^+$ 。

实施例 184: N-(5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-异丙基苯基)-3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰胺



5-氟-4-((5-(2-甲氧基乙氧基)-2,3-二氢-[1,4]二氧六环[2,3-f]喹啉-10-基)氧基)-2-异丙基苯胺 (43mg, 0.1mmol) 的干燥 DMF(0.5mL)的溶液中分别加入 3-(4-氟苯基)-1-乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酰氯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(0.5mL)溶液和三乙胺(0.1mL), 室温搅拌反应 5 小时, 加水淬灭, 过滤得到浅黄色固体, 由制备液相纯化得白色固体产物 29mg, 收率 42%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.39 (dd, $J = 5.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.37 (s, 4H), 4.25 (s, 2H), 4.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.04 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). MS: 689[M+H] $^+$ 。

实验例 1. 小分子化合物抑制 TRKA 激酶活性的测试

小分子化合物抑制 TRKA 激酶活性的测试, 基于 Perkin Elmer 公司的 LANCE TR-FRET 技术, 测试方法如下:

1. 化合物稀释: 从最高浓度 2500 nM 开始进行 3 倍梯度稀释后共 11 个浓度 (本实验使用的药物的最大终浓度为 2500 nM, 最低终浓度为 0.042 nM)。

2. 用排枪取 2.5 μL 经梯度稀释的化合物, 加入 384 孔板中。

3. 加酶: 用排枪取 5 μL 2X TRKA 激酶溶液 (浓度为 2nM) 加入到 384 孔板相应的反应孔中, 混匀后室温预反应 5 分钟。

4. 排枪取 2.5 μL 4X ULIGHT-labeled TK Peptide (浓度为 400nM) /ATP (浓度为 40 μM) 混合液加入到 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 混合液 和 7.5 μL 1X Kinase

Assay Buffer。

阳性对照: 在 384 孔板中加入 2.5 μL /孔 4X 底物/ATP 混合液, 2.5 μL /孔含 4%DMSO 的 1X Kinase Assay Buffer, 5 μL /孔 2X TRKA 激酶溶液。反应体系中 DMSO 的终浓度为 1%。

5 6. 离心混匀, 避光室温反应 60 分钟。

7. 终止酶促反应: 用排枪取 5 μL 4X 终止液加入到 384 孔板中孔中, 离心混匀, 室温反应 5 分钟。

8. 显色反应: 用排枪取 5 μL 4X 检测液加入到 384 孔板中孔中进行显色, 离心混匀, 室温反应 60 分钟。

10 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(%)=(阳性孔读值-实验孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值) $\times$ 100%。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)。本发明中部分化合物对酪氨酸激酶 TRKA 抑制活性的测定结果列于表 4, 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。NT 表示未进行相关测试。

实验例 2. 小分子化合物抑制 c-MET 激酶活性的测试

20 基于 Perkin Elmer 公司的 LANCE TR-FRET 技术, 测试方法如下:

11. 化合物稀释: 从最高浓度 2500 nM 开始进行 3 倍梯度稀释后共 11 个浓度 (本实验使用的药物的最大终浓度为 2500 nM, 最低终浓度为 0.042 nM)。

12. 用排枪取 2.5 μL 经梯度稀释的化合物, 加入 384 孔板中。

25 13. 加酶: 用排枪取 5 μL 2X c-MET 激酶溶液 (浓度为 2 nM) 加入到 384 孔板相应的反应孔中, 混匀后室温预反应 5 分钟。

14. 排枪取 2.5 μL 4X Ultra ULIGHT™-JAK-1 (Tyr1023) Peptide (浓度为 400nM) /ATP (浓度为 40 μM) 混合液加入到 384 孔板相应的反应孔中。

15. 阴性对照: 在 384 孔板孔加入 2.5 μL /孔 4X 底物/ATP 混合液 和 7.5 μL 1X Kinase Assay Buffer。

30 16. 阳性对照: 在 384 孔板中加入 2.5 μL /孔 4X 底物/ATP 混合液, 2.5 μL /孔含 16%DMSO 的 1X Kinase Assay Buffer, 5 μL /孔 2X c-MET 激酶溶液。反应体系中 DMSO 的终浓度为 4%。

17. 离心混匀, 避光室温反应 60 分钟。

18. 终止酶促反应: 用排枪取 5 μL 4X 终止液加入到 384 孔板中孔中, 离心混匀, 室温

反应 5 分钟。

19. 显色反应：用排枪取 5 μ L 4X 检测液加入到 384 孔板中孔中进行显色，离心混匀，室温反应 60 分钟。

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

5 21. 原始数据的分析和处理：

22. 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(%)=(阳性孔读值-实验孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值) $\times$ 100%。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）。

10 本发明中部分化合物对酪氨酸激酶 c-MET 抑制活性的测定结果列于表 4，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。NT 表示未进行相关测试

实验例 3. 小分子化合物抑制 MER 激酶活性的测试

15 小分子化合物抑制 MER 激酶活性的测试，基于 Perkin Elmer 公司的 LANCE TR-FRET 技术，测试方法如下：

23. 化合物稀释：从最高浓度 2500 nM 开始进行 3 倍梯度稀释后共 11 个浓度（本实验使用的药物的最大终浓度为 2500 nM，最低终浓度为 0.042 nM）。

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

20 25. 加酶：用排枪取 5 μ L 2X MER 激酶溶液（浓度为 1 nM）加入到 384 孔板相应的反应孔中，混匀后室温预反应 5 分钟。

26. 排枪取 2.5 μ L 4X ULight-labeled Ploy GT（浓度为 200nM） /ATP（浓度为 20 μ M）混合液加入到 384 孔板相应的反应孔中。

25 27. 阴性对照：在 384 孔板孔加入 2.5 μ L/孔 4X 底物/ATP 混合液 和 7.5 μ L 1X Kinase Assay Buffe。

阳性对照：在 384 孔板中加入 2.5 μ L/孔 4X 底物/ATP 混合液，2.5 μ L/孔含 4%DMSO 的 1X Kinase Assay Buffer，5 μ L/孔 2X MER 激酶溶液。反应体系中 DMSO 的终浓度为 1%。

28. 离心混匀，避光室温反应 60 分钟。

30 29. 终止酶促反应：用排枪取 5 μ L 4X 终止液加入到 384 孔板中孔中，离心混匀，室温反应 5 分钟。

30. 显色反应：用排枪取 5 μ L 4X 检测液加入到 384 孔板中孔中进行显色，离心混匀，室温反应 60 分钟。

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

32. 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(%)=(阳性孔读值-实验孔读值)/(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）。本发明中部分化合物对酪氨酸激酶 MER 抑制活性的测定结果列于表 4，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。NT 表示未进行相关测试。

实验例 4. 小分子化合物抑制 VEGFR-2 激酶活性的测试

基于 Perkin Elmer 公司的 LANCE TR-FRET 技术，测试方法如下：

1. 化合物稀释：从最高浓度 2500 nM 开始进行 3 倍梯度稀释后共 11 个浓度（本实验使用的药物的最大终浓度为 2500 nM，最低终浓度为 0.042 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 VEGFR2 激酶溶液（浓度为 0.5nM）加入到 384 孔板相应的反应孔中，混匀后室温预反应 30 分钟。
4. 排枪取 2.5μL 4X Ultra ULIGHT™-JAK-1 (Tyr1023) Peptide（浓度为 200nM）/ATP（浓度为 40μM）混合液加入到 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 混合液 和 7.5μL 1X Kinase Assay Buffer。
6. 阳性对照：在 384 孔板中加入 2.5 μL/孔 4X 底物/ATP 混合液, 2.5 μL/孔含 16%DMSO 的 1X Kinase Assay Buffer, 5 μL/孔 2X VEGFR2 激酶溶液。反应体系中 DMSO 的终浓度为 4%。
7. 离心混匀，避光室温反应 60 分钟。
8. 终止酶促反应：用排枪取 5μL 4X 终止液加入到 384 孔板中孔中，离心混匀，室温反应 5 分钟。
9. 显色反应：用排枪取 5μL 4X 检测液加入到 384 孔板中孔中进行显色，离心混匀，室温反应 60 分钟。
10. 将 384 孔板放入 Envision 读板仪读板，调取相应的程序检测信号。
11. 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(%)=(阳性孔读值-实验孔读值)/(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）。

本发明中部分化合物对酪氨酸激酶 VEGFR-2 抑制活性的测定结果列于表 4，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。NT 表示未进行相关测试。

表 4、本发明部分化合物对 TRKA、c-MET、MER、VEGFR-2 抑制活性测定结果

实施例 编号	TRKA IC ₅₀ (nM)	CMET IC ₅₀ (nM)	MER IC ₅₀ (nM)	VEGFR2 IC ₅₀ (nM)
1	A	A	A	A
2	A	A	A	B
3	A	A	A	B
4	A	A	A	A
5	A	A	A	B
6	A	A	A	B
7	NT	B	C	NT
8	NT	B	C	NT
9	NT	B	C	NT
10	NT	A	B	NT
11	NT	A	B	B
12	NT	A	B	C
13	A	A	A	C
14	B	A	A	NT
15	A	A	A	B
16	A	A	A	NT
17	A	A	A	A
18	A	A	A	A
19	A	A	A	A
20	A	A	A	A
21	A	A	A	A
22	A	A	A	A
23	B	B	C	NT
24	A	B	B	NT
25	B	B	B	NT
26	A	A	B	NT
27	A	A	A	A
28	A	A	A	NT
29	A	A	A	C
30	A	A	A	A
31	A	A	A	A
32	A	A	A	A
33	A	A	A	A
34	A	A	A	A
35	A	A	A	A
36	A	A	A	A
37	A	A	A	B
38	A	A	A	B

39	A	A	A	B
40	A	A	A	B
41	A	A	A	B
42	A	A	A	B
43	B	A	A	NT
44	A	A	A	B
45	B	A	A	C
46	B	A	A	C
47	B	A	B	NT
48	B	A	B	NT
49	A	A	A	A
50	A	A	A	A
51	A	A	A	A
52	A	A	A	A
53	A	A	A	A
54	A	A	A	A
55	A	A	A	B
56	A	A	A	B
57	A	A	A	A
58	B	A	A	A
59	B	A	A	A
60	A	A	A	A
61	A	A	A	A
62	A	A	A	A
63	B	A	A	B
64	A	A	A	B
65	A	A	A	B
66	A	A	A	B
67	A	A	A	A
68	A	A	A	A
69	A	A	A	A
70	A	A	A	A
71	A	A	A	A
72	A	A	A	A
73	A	A	A	B
74	A	A	A	A
75	A	A	A	NT
76	A	B	A	C
77	A	A	A	B
78	A	A	A	C
79	A	A	A	NT
80	A	A	A	C
81	C	B	A	NT
82	B	B	A	NT

83	B	C	B	NT
84	B	B	B	NT
85	A	B	A	B
86	A	A	A	B
87	B	B	A	NT
88	B	A	A	C
89	B	B	A	NT
90	A	A	A	B
91	A	A	A	B
92	A	B	A	C
93	A	A	A	B
94	A	A	A	C
95	A	A	A	C
96	A	A	A	C
97	A	B	A	C
98	A	B	A	C
99	B	A	A	C
100	B	A	A	C
101	B	A	A	C
102	B	A	A	NT
103	NT	NT	B	C
104	A	A	A	D
105	A	A	A	B
106	B	B	A	D
107	C	B	A	NT
108	C	B	B	NT
109	C	A	A	NT
110	C	A	A	NT
111	C	C	B	NT
112	A	A	A	B
113	A	A	A	B
114	B	A	A	B
115	A	A	A	C
116	A	A	A	D
117	B	A	A	C
118	B	B	B	NT
119	D	NT	C	D
120	A	A	A	B
121	B	B	A	C
122	A	A	A	C
123	A	NT	A	D
124	A	NT	A	C
125	A	B	B	NT
126	A	A	A	B

127	A	A	A	C
128	A	A	A	C
129	A	A	A	C
130	A	A	A	B
131	A	A	B	NT
132	A	A	A	C
133	B	A	C	NT
134	A	A	A	B
135	A	A	A	A
136	A	A	A	B
137	A	A	A	B
138	A	A	A	A
139	A	A	A	B
140	A	A	A	C
141	A	A	B	NT
142	A	A	A	B
143	A	A	A	A
144	A	A	NT	B
145	A	A	NT	C
146	A	A	NT	D
147	A	A	NT	B
148	A	A	NT	C
149	A	A	NT	C
150	A	A	NT	C
151	C	A	NT	C
152	D	A	NT	D
153	A	A	NT	C
154	A	A	NT	NT
155	A	A	NT	C
156	A	A	NT	C
157	C	NT	B	NT
158	B	NT	NT	NT
159	B	NT	NT	NT
160	B	NT	NT	NT
161	B	NT	NT	NT
162	A	C	B	C
163	B	NT	NT	NT
164	B	A	NT	NT
165	B	A	NT	NT
166	B	B	NT	NT
167	B	A	NT	NT
168	B	NT	NT	NT
169	A	A	A	B
170	A	B	A	C

171	A	A	A	C
172	A	B	A	D
173	B	NT	NT	NT
174	A	NT	NT	NT
175	A	NT	NT	NT
176	B	NT	NT	NT
177	A	A	A	C
178	A	A	NT	NT
179	A	A	A	C
180	A	A	NT	C
181	A	A	NT	NT
182	B	A	NT	NT
183	B	B	NT	NT
184	B	NT	NT	NT

实验例 5. 小分子化合物对 Ba/F3-AXL 细胞增殖抑制的测试

Ba/F3 Axl 细胞, 购买自康源博创生物科技(北京)有限公司, 货号 KC-0388

hGas6, 购买自 R&D, 货号 885-GSB-050

5 Ba/F3-AXL 细胞检测的方法具体实验步骤如下:

- 1) 化合物的稀释: 设计从终浓度 1000 nM 开始进行 4 倍梯度稀释后共 9 个浓度 (本实验使用的药物的最大终浓度为 1000 nM, 最低终浓度为 0.015 nM)。RPMI-1640 完全培养基 (培养液中加入 100 ng/mL 的 hGas6) 稀释后的化合物浓度为终浓度的 5 倍, DMSO 含量为 1.25%。
- 10 2) 收集生长状态良好的 Ba/F3-AXL 细胞, 转移至 15 mL 离心管中, 以 1000 rpm 的速度离心 5 分钟。
- 3) 弃上清液, 加入上述含 hGas6 的 RPMI-1640 完全培养液, 吹打均匀后用台盼蓝染色并计数, 记录细胞数及存活率(要求存活率大于 90%)。
- 4) 按照每孔接种 20000 细胞/80 μ L 的细胞悬液到 96 孔板中; 设置阳性孔和空白孔。
- 15 5) 在每孔中加入 20 μ L 对应的上述用培养液稀释过的 5 $\times$ 化合物溶液, 混合摇匀; DMSO 终浓度为 0.25%。
- 6) 培养 72 小时后每孔加入 10 μ L CCK-8 试剂, 培养 2 小时 (可以根据颜色深浅来调节反应时间);
- 7) 在多功能读板机于 450 nm 处读其 OD 值。
- 20 8) 数据处理: 细胞存活率 (%) = $[(As-Ab)/(Ac-Ab)] \times 100\%$
As: 实验孔 (含有细胞的培养基、CCK-8、化合物) 的 OD 值,
Ac: 对照孔 (含有细胞的培养基、CCK-8) 的 OD 值,
Ab: 空白孔 (不含细胞和化合物的培养基、CCK-8) 的 OD 值,

然后将数值导入 Graphpad Prism5 软件进行曲线拟合，计算 IC₅₀。

本发明中部分化合物对 **Ba/F3-AXL** 细胞增殖抑制活性的测试结果列于表 5，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。NT 表示未进行相关测试。

表 5、 本发明部分化合物对 **Ba/F3-AXL** 细胞增殖抑制活性的测试结果

实施例 编号	Ba/F3-AXL IC ₅₀ (nM)	实施例 编号	Ba/F3-AXL IC ₅₀ (nM)
1	A	67	A
2	A	68	A
4	A	69	A
5	A	70	A
13	A	71	A
15	A	72	A
16	A	73	A
17	A	74	A
18	A	76	A
19	A	77	A
20	A	78	A
21	A	80	A
22	A	81	A
26	A	82	A
27	A	85	A
28	A	86	A
31	A	87	A
32	A	88	A
33	A	90	A
34	A	91	A
35	A	92	A
36	A	93	A
37	A	94	A
38	A	95	A
39	A	96	A
40	A	98	A
41	A	99	A
42	A	100	A
43	A	101	A
44	A	104	D
45	A	105	A
46	A	106	A
49	A	109	A
50	A	112	A
51	A	113	A
52	A	114	A

53	A	115	A
54	A	116	A
55	A	117	A
56	A	120	A
57	A	121	A
58	A	122	A
59	A	123	A
60	A	124	A
61	A	126	A
62	A	132	A
63	A	134	A
64	A	141	A
65	A	142	A
66	A		

实验例 6. 小分子化合物对 MHCC97H 、 Ba/F3 LMNA-NTRK1 、 Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R 以及 EBC1 细胞增殖抑制的测试

小分子化合物抑制细胞增殖的测试，具体方法如下：

- 5
- 10
- 15
- 20
1. 取培养至对数生长期的细胞（贴壁细胞需要先用胰酶消化并中和），吹打均匀，转移至 15 mL 离心管中，按照 1000 rpm 的条件室温离心 4 分钟；
 2. 弃去上清液，加入 5 mL 完全培养液，吹打均匀，取 10 μL 细胞悬浮液和 10 μL 0.4% 胎盼蓝混匀，在细胞计数仪下进行计数并确保活细胞比例在 90%以上；
 3. 按照附表所示条件每孔接种 80 μL 的细胞混悬液到 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. 5×化合物稀释：将化合物以 3 倍比例进行浓度梯度稀释，共 9 个浓度，用完全培养基完成 80 倍整体稀释，该浓度为最终药物浓度的 5 倍，DMSO 浓度为 1.25%；
 5. 在 96 孔板中实验孔每孔加入 20 μL 对应的不同浓度梯度的化合物，阳性和阴性对照孔加入 20 μL 完全培养液摇匀，每孔中 DMSO 的终浓度为 0.25%；
 6. 培养 72 h 后每孔加入 10 μL CCK-8 试剂，37℃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、化合物)
Ac: 对照孔(含有细胞的培养基、CCK-8)
Ab: 空白孔(不含细胞和化合物的培养基、CCK-8)
 8. 将数值导入 Graphpad Prism5 软件进行 IC₅₀ 计算。

本发明中部分化合物对 MHCC97H 、 Ba/F3 LMNA-NTRK1 、 Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R 以及 EBC1 细胞增殖抑制活性的测试结果列于表 6，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 200 nM, C 表示 IC₅₀ 大于 200 nM 但小于或等于 1000 nM, D 表示 IC₅₀ 大于 1000 nM。NT 表示未进行相关测试。

细胞基本信息和接种条件

细胞名称	来源	培养基	接种密度
MHCC97H	上海瑞鹿生物技术有限公司	DMEM+10% FBS	6000/well
Ba/F3 LMNA-NTRK1	康源博创生物科技（北京）有限公司	RPMI 1640+10% FBS	10000/well
Ba/F3 LMNA-NTRK1-G595R	康源博创生物科技（北京）有限公司	RPMI 1640+10% FBS	10000/well
EBC1	南京科佰生物技术有限公司	MEM+1.0 mM sodium pyruvate+1%NEAA+10%FBS	8000/well

实施例 编号	MHCC97H IC ₅₀ (nM)	Ba/F3	Ba/F3	EBC1 IC ₅₀ (nM)
		LMNA-NTRK1 IC ₅₀ (nM)	LMNA-NTRK1-G595R IC ₅₀ (nM)	
1	A	NT	NT	B
2	C	NT	NT	B
3	B	NT	NT	B
4	A	NT	NT	A
5	B	NT	NT	A
6	B	A	NT	A
11	C	NT	NT	C
12	B	NT	NT	C
13	B	A	NT	B
15	A	A	B	A
16	NT	A	C	NT
17	A	A	NT	A
18	A	A	NT	A
19	A	A	NT	A
20	A	A	NT	A
21	A	A	NT	A
22	A	A	NT	A
24	NT	A	NT	NT
25	NT	NT	NT	NT
26	NT	A	NT	NT
27	B	A	NT	B
28	NT	A	NT	NT
29	NT	A	C	NT
30	NT	A	C	NT
31	A	A	NT	A

32	B	A	NT	A
33	A	A	NT	A
34	A	A	NT	A
35	A	A	NT	A
36	A	A	NT	A
37	NT	A	B	NT
38	NT	A	C	NT
39	B	A	B	A
40	NT	A	NT	NT
41	B	A	B	A
42	A	A	B	A
43	NT	A	B	NT
44	A	A	A	A
45	C	NT	NT	B
46	A	A	B	A
49	A	A	NT	A
50	A	A	NT	A
51	A	A	NT	A
52	A	A	NT	NT
53	A	A	NT	A
54	A	A	NT	A
55	A	A	NT	A
56	A	A	NT	A
57	A	A	NT	A
60	B	A	NT	A
61	A	A	NT	A
62	A	A	NT	A
63	B	NT	NT	A
64	B	B	NT	B
65	A	B	NT	A
66	A	B	NT	A
67	A	A	NT	A
68	C	C	NT	A
69	B	A	NT	A
70	A	A	NT	A
71	A	A	NT	A
72	A	A	NT	A
73	A	A	NT	A
74	B	A	C	A
75	NT	A	C	NT
76	NT	A	NT	NT
77	NT	A	C	NT
78	NT	A	B	NT
79	NT	A	B	NT

80	A	A	NT	A
85	NT	A	NT	NT
86	B	A	B	A
90	NT	A	B	NT
91	NT	A	NT	NT
92	NT	B	NT	NT
93	NT	C	NT	NT
94	NT	B	NT	NT
95	NT	B	NT	NT
96	NT	A	C	NT
97	NT	A	B	NT
98	NT	A	B	NT
99	B	NT	NT	A
100	A	NT	NT	A
101	A	NT	NT	A
104	NT	D	NT	NT
105	B	B	NT	A
106	B	NT	NT	A
112	C	A	NT	B
113	B	A	NT	B
114	B	NT	NT	B
115	A	A	NT	A
116	B	A	A	A
120	NT	A	NT	NT
122	NT	A	C	NT
123	NT	A	NT	NT
124	NT	A	NT	NT
125	NT	A	A	NT
126	NT	A	NT	NT
127	NT	A	NT	NT
128	NT	A	NT	NT
129	NT	A	A	NT
130	NT	A	NT	NT
131	NT	A	NT	NT
132	NT	A	NT	NT
134	NT	A	NT	NT
135	NT	A	NT	NT
136	NT	A	NT	NT
137	NT	A	A	NT
138	NT	A	NT	NT
139	NT	A	NT	NT
140	NT	A	NT	NT
141	NT	A	B	NT
142	NT	A	NT	NT

143	NT	A	NT	NT
144	NT	A	NT	NT
145	NT	A	D	NT
146	NT	A	C	NT
147	NT	A	B	NT
148	NT	A	C	NT
149	NT	A	D	NT
150	NT	A	D	NT
153	NT	A	A	NT
154	NT	A	B	NT
155	NT	A	A	NT
156	NT	A	B	NT
158	NT	C	D	NT
159	NT	C	D	NT
162	NT	A	B	NT
175	NT	A	B	NT
177	B	A	A	NT
178	A	A	A	NT
179	A	A	A	NT
180	A	A	A	NT
181	B	NT	NT	NT
182	A	NT	NT	NT
183	D	NT	NT	NT
184	D	NT	NT	NT

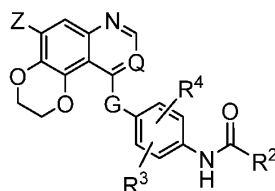
通过上述生物测试，可以发现，本申请的化合物对于 **CMET**、**MER** 以及 **TRK** 激酶均表现出良好的抑制活性。尤其是对于 **TRK** 激酶，细胞测试也可以看出，本申请的部分化合物，不仅对 **Ba/F3 LMNA-NTRK1** 细胞表现出抑制活性，对于 **G595R** 突变的细胞也表现出抑制活性。从而，可以应用于治疗相应疾病的药物制备中。

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酪氨酸激酶异常而引起的疾病。本发明的化合物已被证实能够强力抑制 **TRKA**、**c-MET**、**AXL**、**MER**、**VEGFR2** 等酪氨酸激酶活性，而这些激酶家族与自身免疫疾病及癌症的发生及转移有密切关系。因此，本发明的化合物有利于治疗自身免疫疾病和癌症。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。

以上所述仅为本发明的较佳实施方式而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1. 一种结构式 (I) 的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药:



式 (I)

其中,

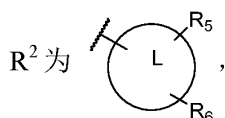
Q 为 N 或者 CH;

G 为 O、S 或者 NH;

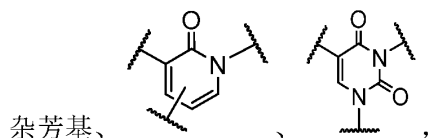
10 Z 为 H 或者 -OR¹;

R¹ 为 -H, 或由 1 至 3 个选自 C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基、C₁-C₃ 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH₂、氧代 (=O) 或 -NR^aR^b 中的取代基所取代或者非取代的 C₃-C₈ 的环烷基, 或由 1 至 3 个选自 C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基、C₁-C₃ 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH₂、C₃-C₇ 的环烷基或 -NR^aR^b 的取代基所取代或者非取代的 C₁-C₁₀ 烷基, 或 -(CH₂)_n-R⁸, 所述 R⁸ 为取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基, 所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基, 且所述取代的 4-8 元杂脂环基被 1 至 3 个选自卤素、C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基、羟基、-NR^aR^b、C₁-C₃ 酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代, n 为 0 至 10 的整数,

R^a 和 R^b 各自独立地为 -H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷硫基取代的 C₁-C₆ 烷基或者单或双 C₁-C₃ 烷基取代或非取代氨基取代的 C₁-C₆ 烷基; R³、R⁴ 各自独立地为 -H、-CF₃、卤素、C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基;



其中, L 为芳基、含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子的 5 至 6 元不饱和杂环基或者



25 R⁵ 为 -H, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 或由 1 至 3 个选自 C₃-C₆ 环烷基、羟基、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、羧基、叔丁氧羰基、烯基、吗啉基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、吡咯基、哌啶基、4,4-二甲基哌啶基、4-甲基-4-羟基-哌啶基、4-甲基-4-氨基哌啶基中的取代基取代的

C₁-C₃ 烷基,

R⁶ 为 $-(CH_2)_t-R^7$, 其中, t 为 0-3 的整数, R⁷ 为未取代或者三氟甲基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基中的一种或多种取代的芳基或杂芳基, 未取代或者三氟甲基、卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基中的一种或多种取代的 C₃-C₆ 环烷基。

- 5 2. 如权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其中, R¹ 为 -H, 或非取代的 C₃-C₈ 的环烷基, 或由 1 至 3 个选自 C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基、C₁-C₃ 酰基、羟基、-F、三氟甲基、氰基、-CONH₂、C₃-C₆ 的环烷基或 -NR^aR^b 的取代基所取代或者非取代的 C₁-C₈ 烷基,

10 或 $-(CH_2)_n-R^8$, 所述 R⁸ 为取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基, 所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基, 且所述取代的 4-8 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 -F、C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、羟基、-NR^aR^b、三氟甲基、氰基、C₁-C₃ 酰基、氧代中的取代基所取代, n 为 0 至 8 的整数,

R^a 和 R^b 各自独立地为 -H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、或者 C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基。

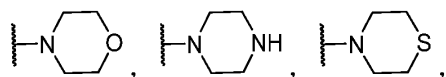
- 15 3. 如权利要求 2 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其中, R¹ 为 -H, 非取代的 C₃-C₆ 的环烷基, 由 1 至 3 个选自 C₁-C₃ 的烷氧基、C₁-C₃ 的烷硫基、C₁-C₃ 酰基、羟基、-F、三氟甲基、氰基、-CONH₂、C₃-C₅ 的环烷基或 -NR^aR^b 的取代基所取代或者非取代的 C₁-C₆ 烷基,

20 或 $-(CH_2)_n-R^8$, 所述 R⁸ 为取代或者非取代的 4-6 元杂脂环基, 所述 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-6 元杂脂环基, 且所述取代的 4-6 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 -F、C₁-C₃ 的烷基、C₁-C₃ 的烷氧基、羟基、-NR^aR^b、三氟甲基、氰基、C₁-C₃ 酰基、氧代中的取代基所取代, n 为 0 至 6 的整数,

R^a 和 R^b 各自独立地为 -H、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、或者 C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₃ 烷基。

- 25 4. 如权利要求 2 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其中, R¹ 为 -H, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 或者由 1 至 3 个选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、-F、三氟甲基、氰基、-CONH₂、环丙基、环丁基、环戊基、-NR^aR^b 的取代基所取代或者非取代的 C₁-C₆ 烷基, 或 $-(CH_2)_n-R^8$, 所述 R⁸ 为取代或者非取代的 4-6 元杂脂环基, 所述 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-6 元杂脂环基, 且所述取代的 4-6 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 -F、甲基、乙基、羟基、氨基、乙酰基、甲酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代, n 为 0 至 6,
- 30

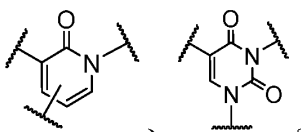
所述 4-6 元杂脂环基选自 4-6 元氧杂环烷基, 或 4-6 元氮杂环烷基, 或 4-6 元硫杂环烷基, 或以下基团:



R^a 和 R^b 各自独立地为 -H、甲基、乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、环丙基、或者环丁基。

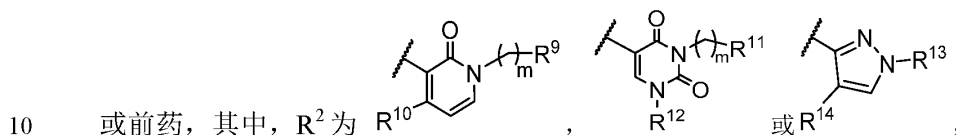
5 5. 如权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其中, R^3 、 R^4 各自独立地为 -H、 $-CF_3$ 、-F、-Cl、甲基、乙基、丙基、异丙基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 其中, R^2 中, L 为苯基、吡啶基、嘧啶基、萘基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁



唑基、吡咯基、吡啶基、吡喃基、

7. 如权利要求 6 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐



10 或前药, 其中, R^2 为 R^{10} , R^{11} , 或 R^{14} ,

其中, R^{10} 、 R^{14} 各自独立地为 H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基,

R^9 、 R^{11} 各自独立地为未取代或者三氟甲基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基中的一种或多种取代的苯基、吡啶基或嘧啶基, 或者未取代或者三氟甲基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基中的一种或多种取代的 C_3 - C_6 环烷基,

15 R^{12} 为 H, C_1 - C_6 烷基, 由 1 至 3 个选自 C_3 - C_6 环烷基、羟基、 C_1 - C_3 烷氧基、卤素、羧基、叔丁氧羰基、烯基、吗啉基中的取代基取代的 C_1 - C_3 烷基,

R^{13} 为未取代或者三氟甲基、卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基中的一种或多种取代的苯基、吡啶基或嘧啶基。

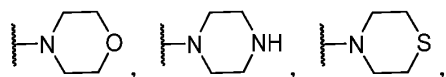
8. 如权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐
20 或前药, 其中, Q 为 CH;

G 为 O;

Z 为 $-OR^1$;

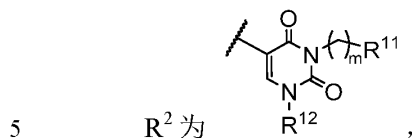
R^1 为由 1 至 3 个选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、-F、三氟甲基、氰基、 $-CONH_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-NR^aR^b$ 的取代基所取代或者非取代的 C_1 - C_6 烷基, 或 $-(CH_2)_n-R^8$, 所述 R^8 为取代或者非取代的 4-6 元杂脂环基, 所述 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-6 元杂脂环基, 且所述取代的 4-6 元杂脂环基被 1 至 3 个选自 -F、甲基、乙基、羟基、氨基、乙酰基、甲酰基、三氟甲基、氰基、氧代中的取代基所取代, n 为 0 至 6,

25 所述 4-6 元杂脂环基选自 4-6 元氧杂环烷基, 或 4-6 元氮杂环烷基, 或 4-6 元硫杂环烷基, 或以下基团:



R^a 和 R^b 各自独立地为 -H、甲基、乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、环丙基、或者环丁基；

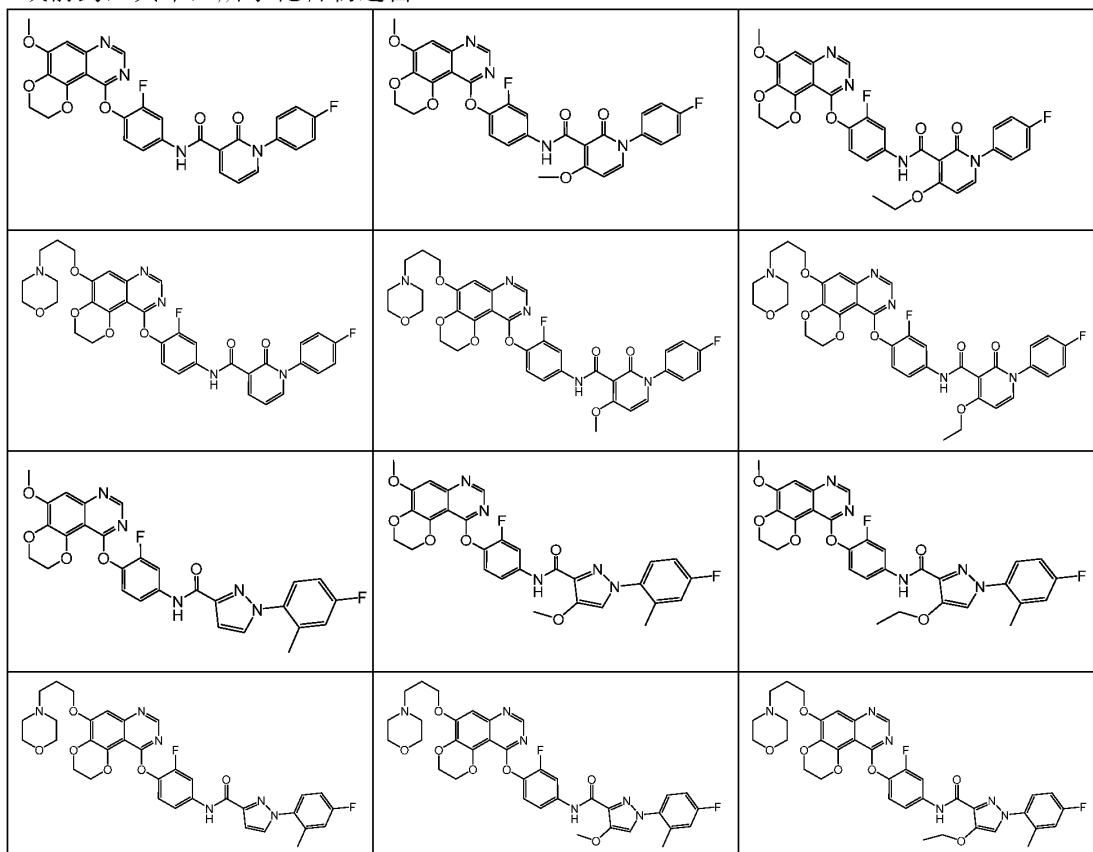
R^3 、 R^4 各自独立地为 -H、-F、-Cl、甲基、乙基；

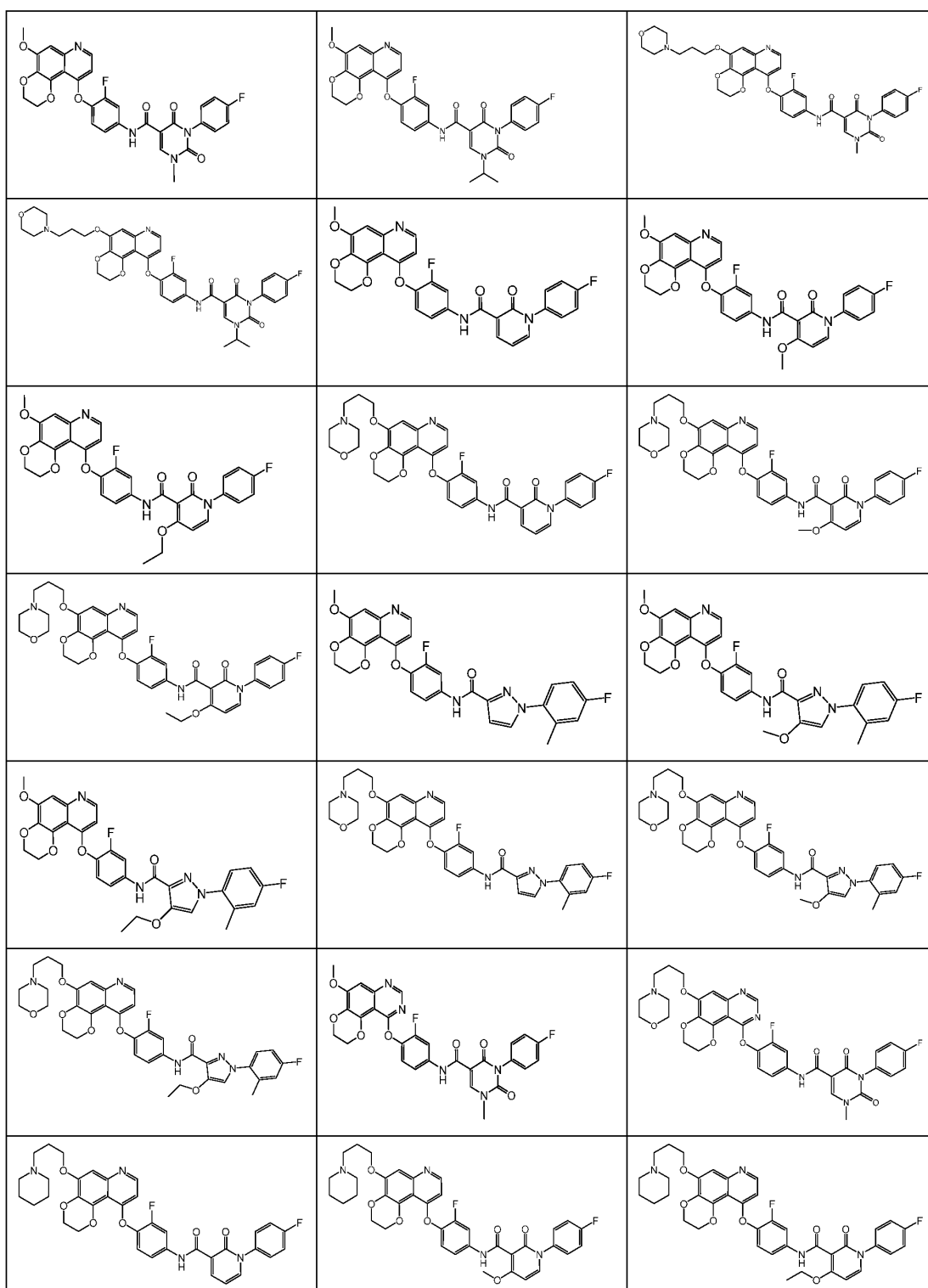


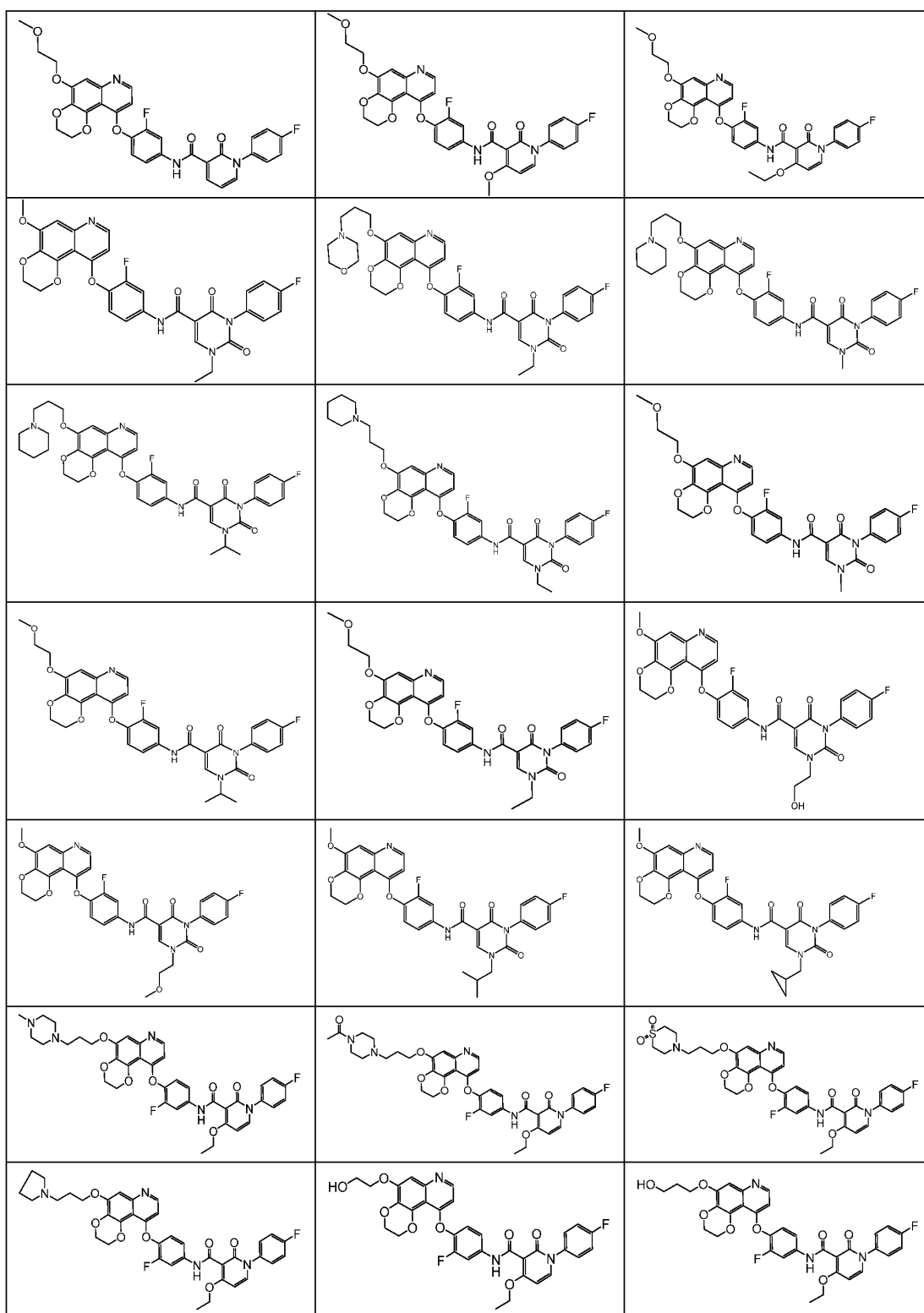
R^{11} 为未取代或者三氟甲基、F、Cl、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基中的一种或多种取代的苯基，

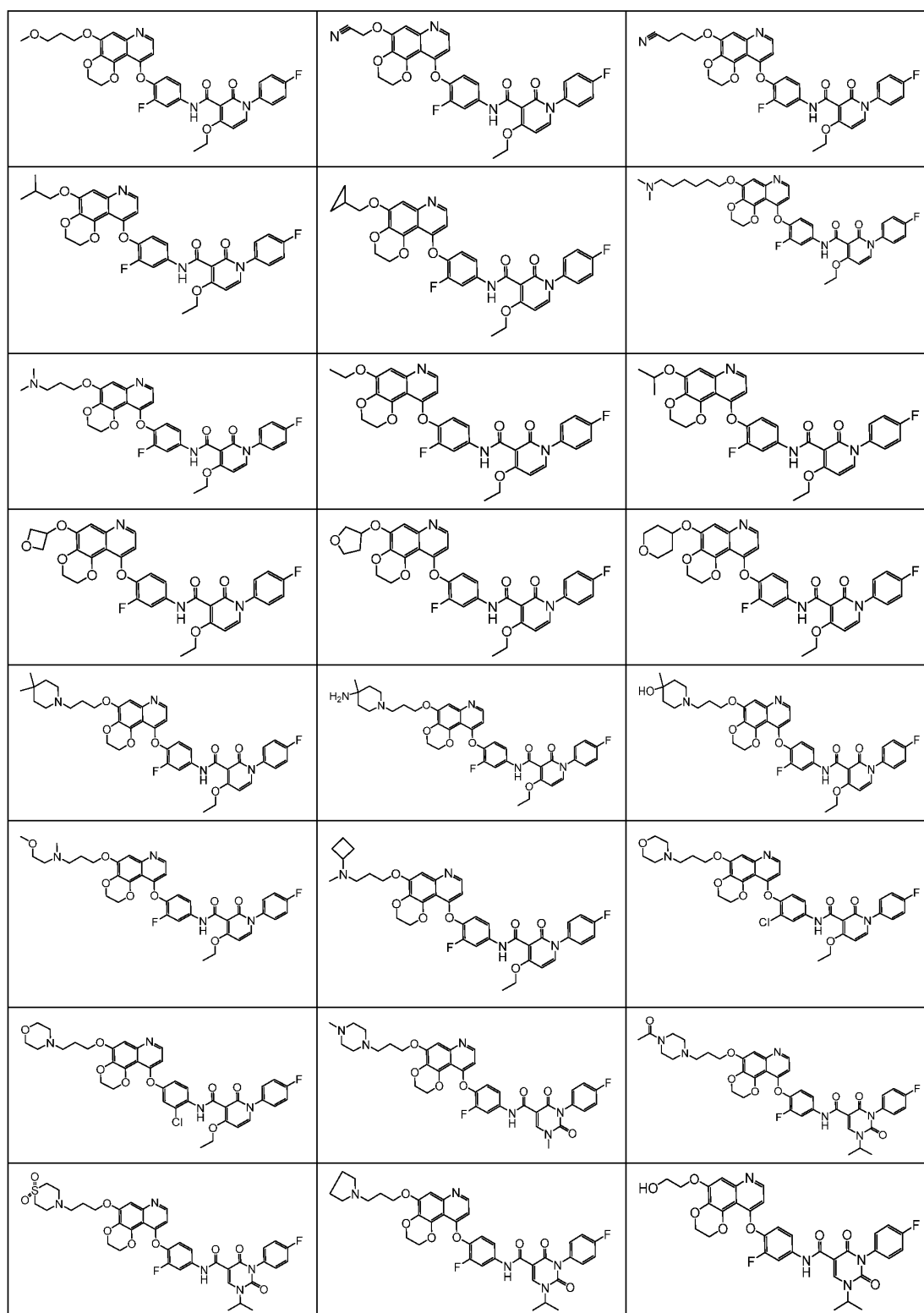
R^{12} 为 H，甲基、乙基、丙基、异丙基。

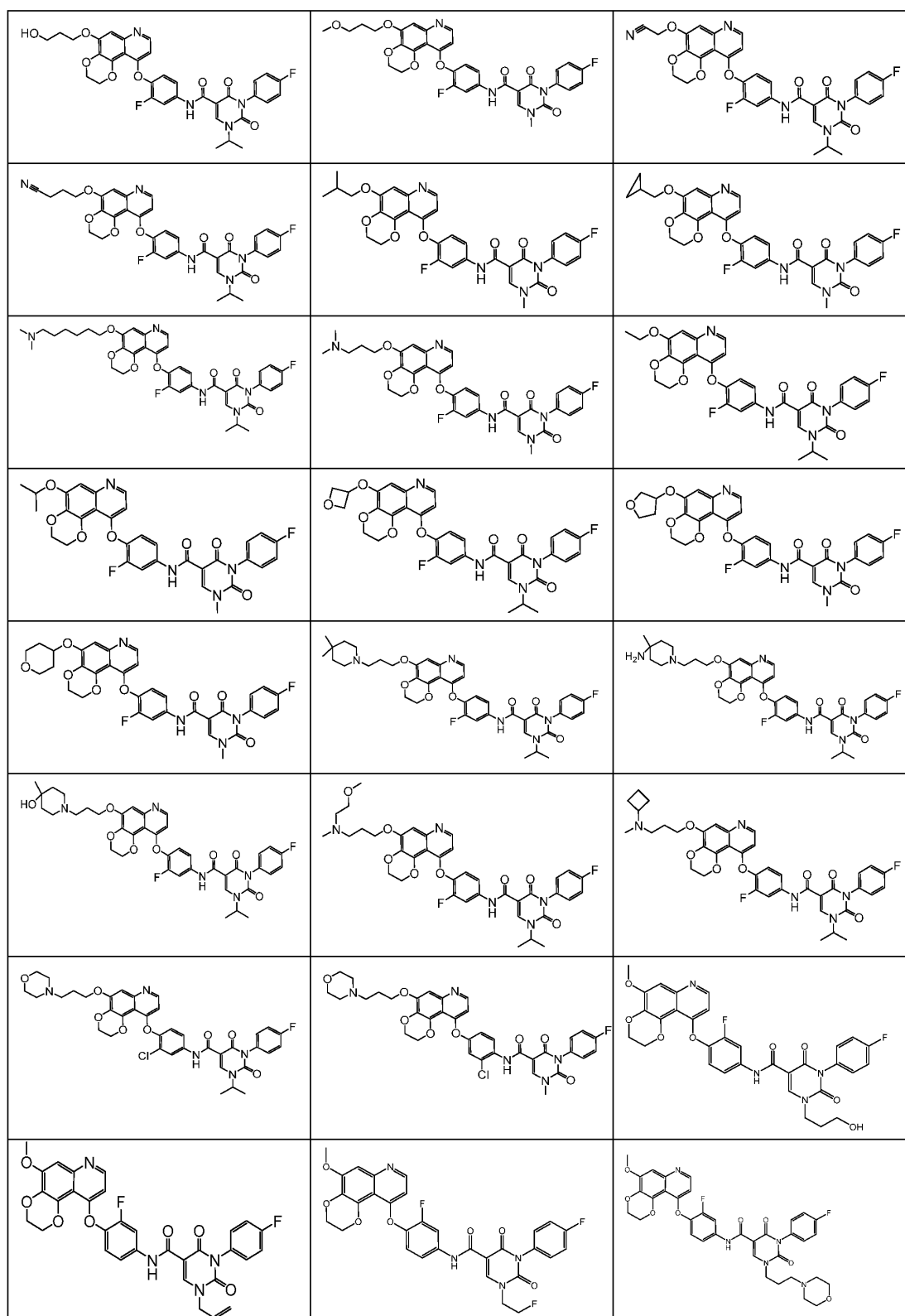
9、如权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐
10 或前药，其中，所示化合物选自：

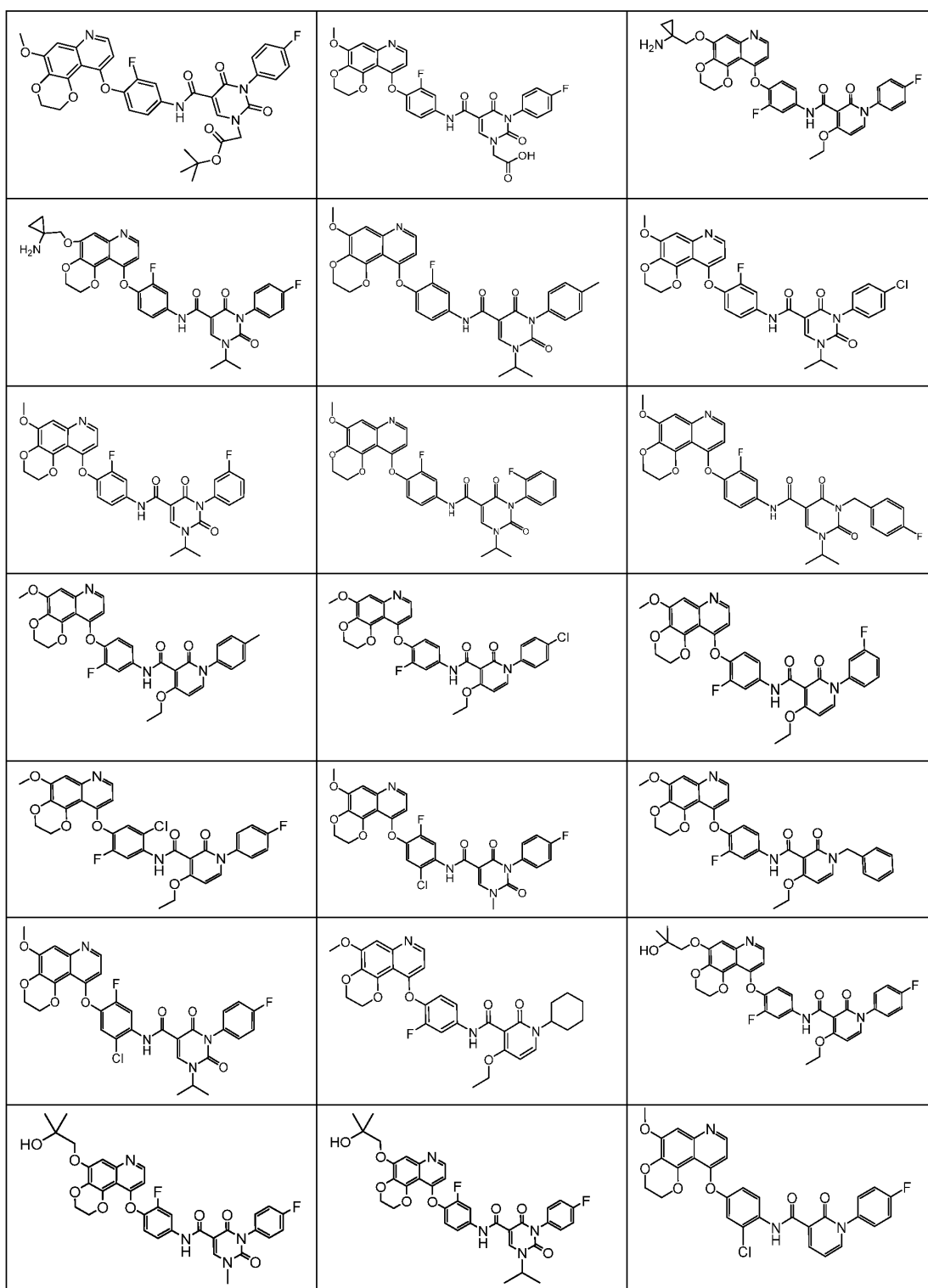


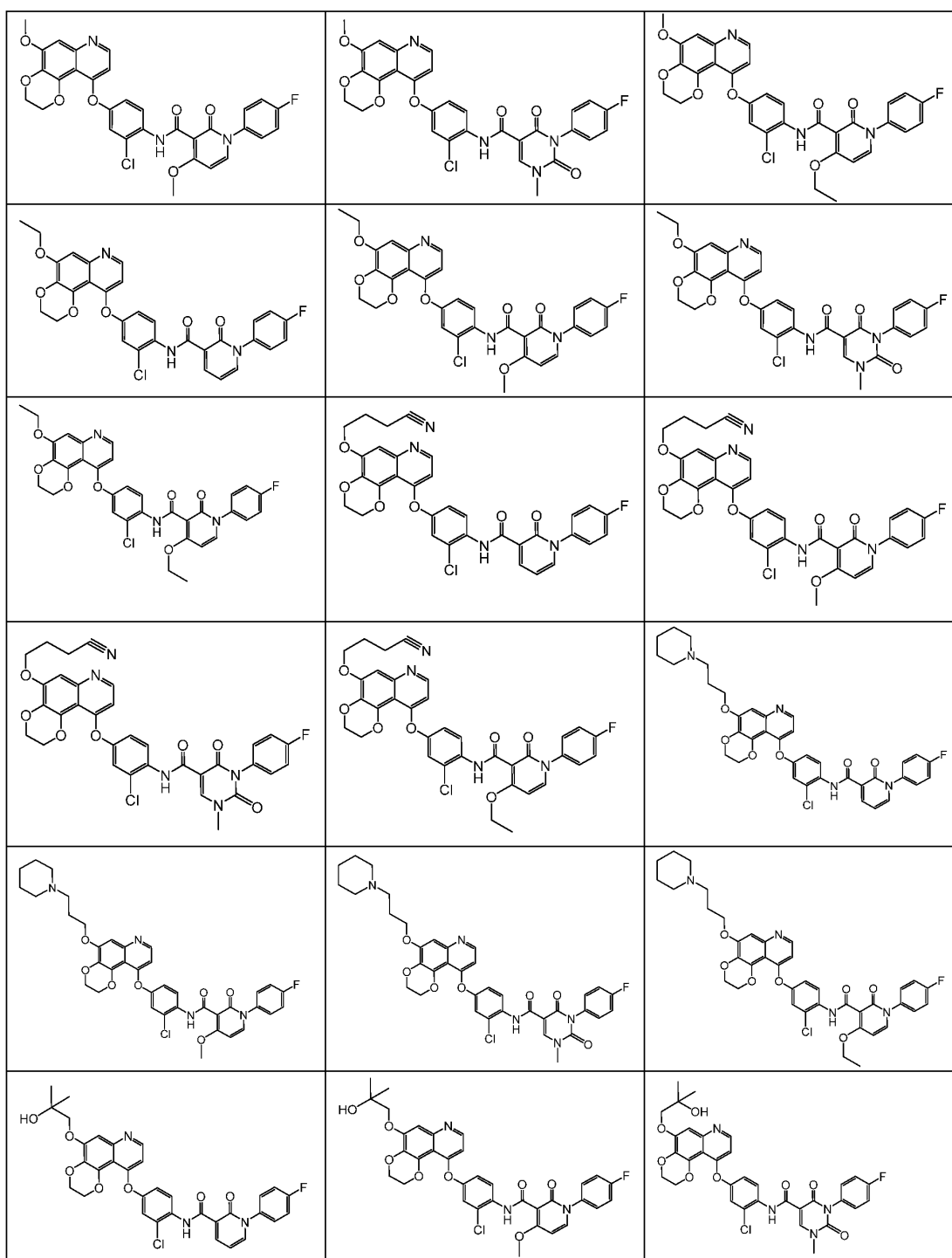


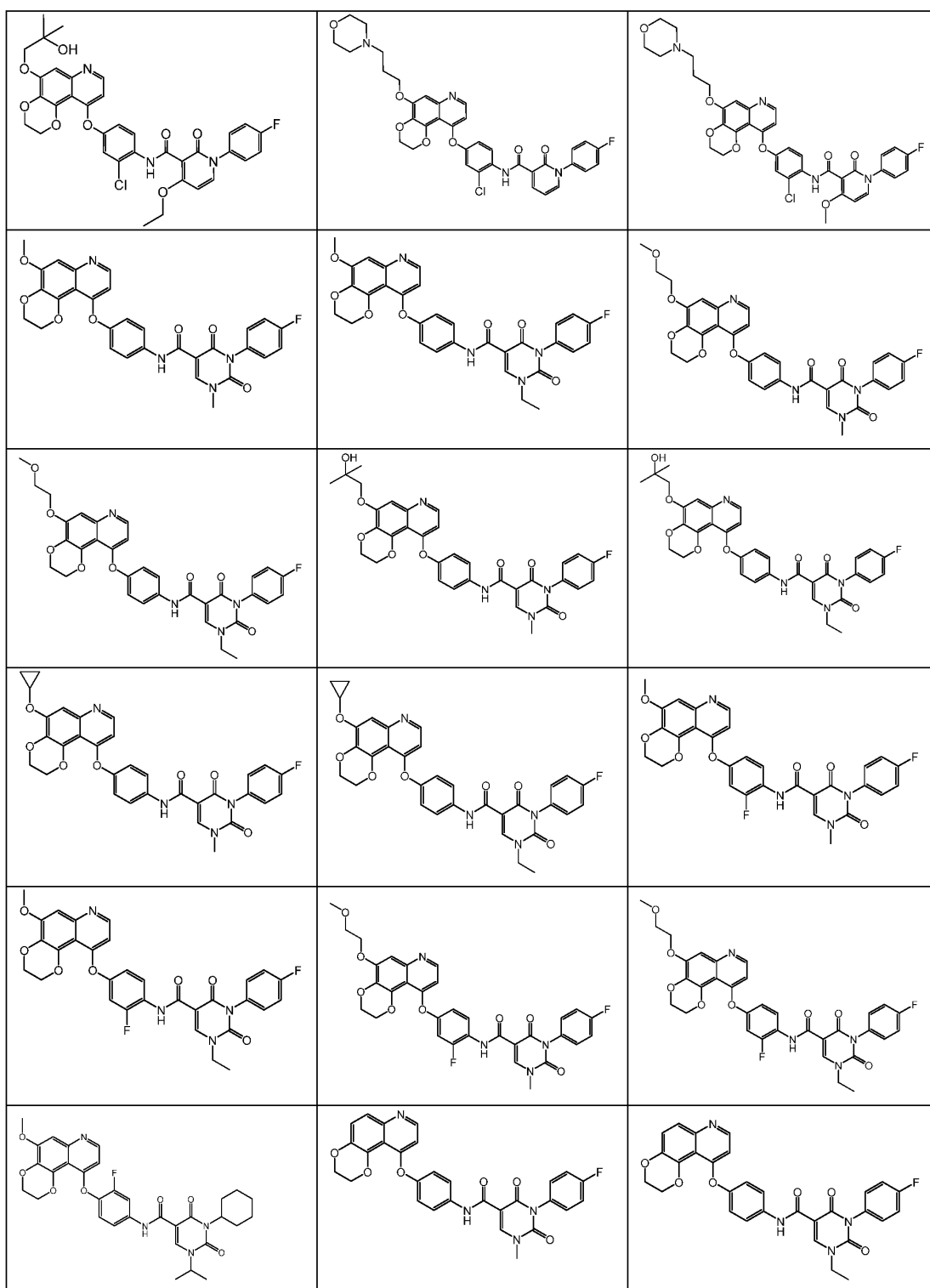


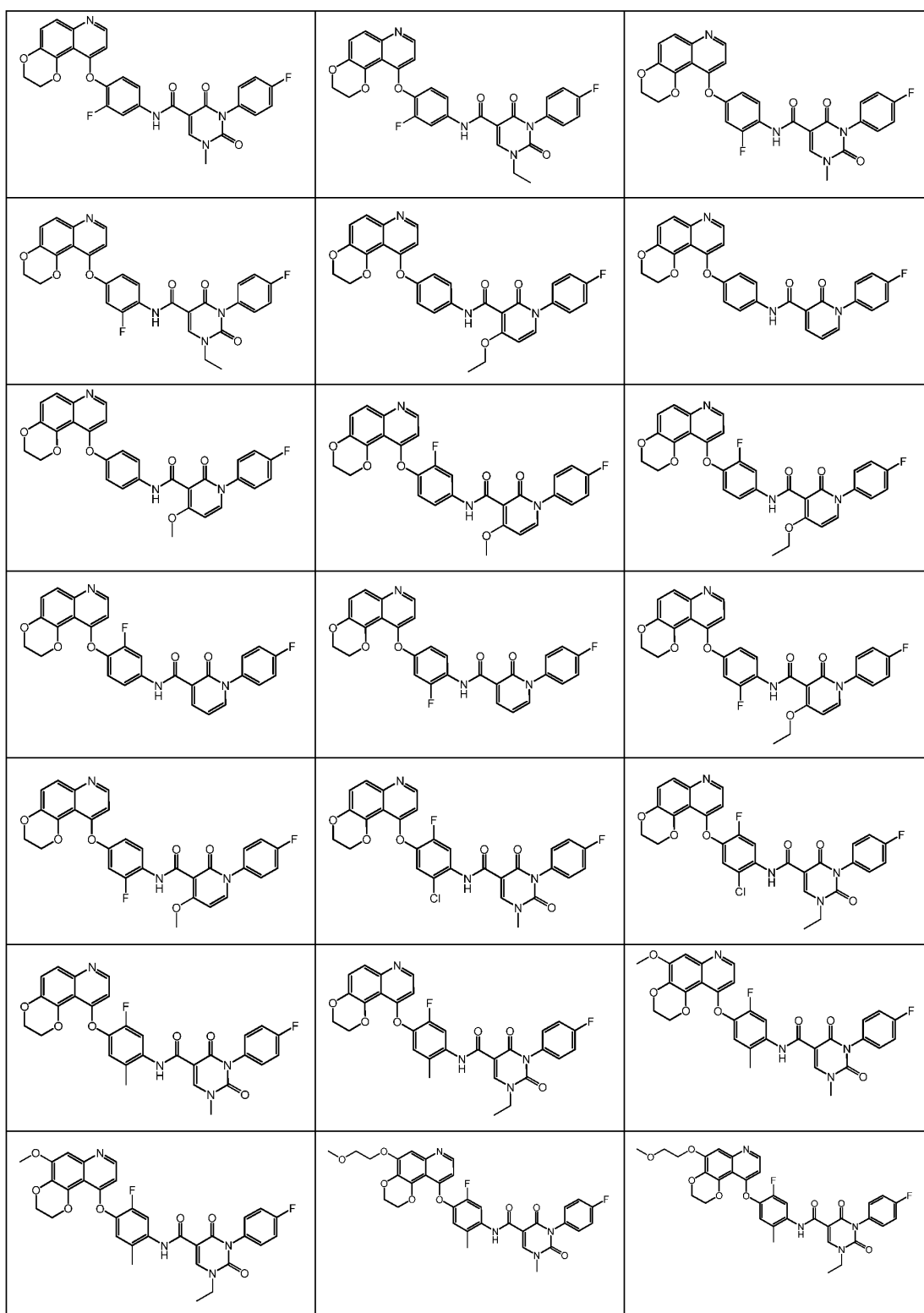


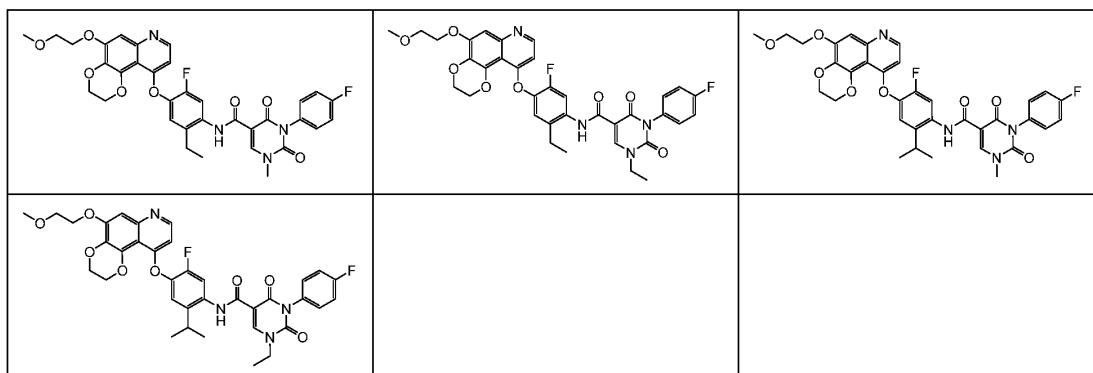






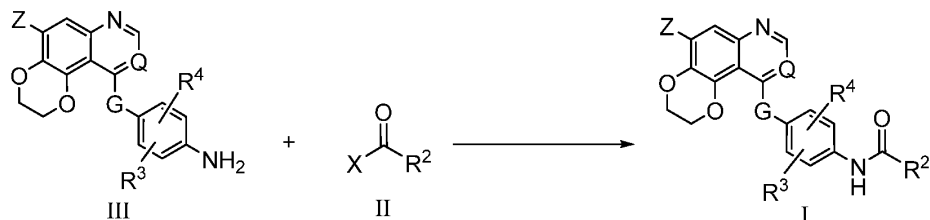






。

10、一种制备权利要求 1-9 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 (III) 所示化合物与式 (II) 所示化合物反应制备得到式 (I) 化合物，其中 Q、G、Z、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1-9 所定义，X 为羟基、卤素，



。

11. 权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药在制备治疗与酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 相关的疾病的药物中的应用，其中，所述与酪氨酸激酶 TRK、c-MET、AXL、MER 和/或 VEGFR2 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、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。

12. 一种药物组合物，包括权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。