

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025 年 6 月 5 日 (05.06.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/113152 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 491/048 (2006.01) **A61K 31/4355** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/131215

(22) 国际申请日: 2024 年 11 月 11 日 (11.11.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202311609923.2 2023 年 11 月 29 日 (29.11.2023) CN

(71) 申请人: 浙江大学 (ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路 866 号 310058 (CN)。中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号 211198 (CN)。

(72) 发明人: 崔孙良 (CUI, Sunliang); 中国浙江省杭州市西湖区浙大路 38 号 310027 (CN)。钱海 (QIAN,

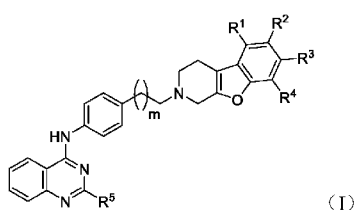
Hai); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号 211198 (CN)。周显晶 (ZHOU, Xianjing); 中国浙江省杭州市西湖区浙大路 38 号 310027 (CN)。石炜 (SHI, Wei); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号 211198 (CN)。赖振成 (LAI, Zhencheng); 中国浙江省杭州市西湖区浙大路 38 号 310027 (CN)。张萍 (ZHANG, Ping); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号 211198 (CN)。

(74) 代理人: 杭州天勤知识产权代理有限公司 (HANGZHOU TIANQIN INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国浙江省杭州市西湖区竞舟路 1 号筑品金座 501 室 310013 (CN)。

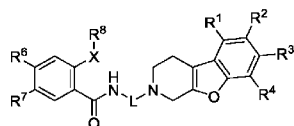
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,

(54) Title: P-GLYCOPROTEIN INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种 P-糖蛋白抑制剂及其制备方法和应用



(I)



(II)

(57) Abstract: Disclosed in the present invention are a compound represented by formula (I) or (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor, and a use thereof. The compounds have significant inhibitory activity on drug-resistant tumor cells having high expression of P-glycoprotein, and have a relatively strong effect of reversing multidrug resistance of tumor cells, and some of the compounds have significantly superior inhibitory activity on P-glycoprotein than Tariquidar, a third-generation P-glycoprotein inhibitor, and have relatively small cytotoxicity. In addition, the compounds can selectively inhibit P-glycoprotein on intestinal epithelial cells, and when orally administered in combination with an anticancer agent that is not easily absorbed in the digestive tract due to the inhibitory effect of intestinal P-glycoprotein, the compounds can improve the bioavailability of the anticancer agent.

(57) 摘要: 本发明公开了式(I)或(II)所示化合物或其可药用的盐及其制备方法和应用: 该类化合物对 P-糖蛋白高表达的耐药肿瘤细胞具有明显抑制活性, 有较强的逆转肿瘤细胞多药耐药的作用, 且部分化合物对 P-糖蛋白抑制活性明显优于第三代 P-糖蛋白抑制剂他立喹达, 并且具有较小的细胞毒性。此外, 该类化合物能够选择性抑制肠道上皮细胞 P-糖蛋白, 与由于肠道 P-糖蛋白的抑制作用而不容易在消化道中吸收的抗癌剂联合口服给药时, 提高抗癌剂的生物利用度。

SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

说明书

一种 P-糖蛋白抑制剂及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一种 *N*-取代-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-*C*]并吡啶类 P-糖蛋白抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

多药耐药（multidrug resistance, MDR）是指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药后，对其它结构和作用机制不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药的机制。

多药耐药的发生是目前肿瘤化学治疗失败的一个主要原因，同时也是肿瘤治疗中最常见、最棘手的问题。

因此，寻找逆转 MDR 药物以抑制多药耐药的产生已成为肿瘤治疗中亟需解决的问题。

肿瘤多药耐药现象产生的机制多样，涉及复杂的分子生物学基础目前尚未被完全解析，但其中肿瘤细胞跨膜蛋白——（P-糖蛋白，P-gp）的过度表达被认为是多药耐药产生的主要原因。过度表达的 P-糖蛋白利用 ATP 水解释放的能量将进入肿瘤细胞内的抗癌剂（如长春生物碱、蒽环类药物、紫杉醇、多柔比星等）泵出细胞外，导致细胞内抗肿瘤药物的浓度低于有效浓度，使肿瘤细胞对多种化疗药物产生耐受，从而产生 MDR。因此，P-糖蛋白抑制剂与抗癌剂联合给药治疗，有望能够解决肿瘤多药耐药问题。

自第一个多药耐药逆转剂维拉帕米被发现以来，多药耐药逆转剂的研究已历经三代。

第一代以维拉帕米和环孢霉素 A 为代表，此类抑制剂具有较大的心血管等副作用。第二代抑制剂活性增强，如 Valspodar 和 Biricodard，但该类抑制剂明显影响与其联合应用抗癌药物的血浆药物动力学，限制了临床上的应用。第三代抑制剂是基于构效关系研究而设计开发的化合物，此类化合物抑制剂具有较好的活性和选择性，如 Elacridar、他立喹达（Tariquidar）和 WK-X-34 等。

然而，由于各种副作用的出现，目前仍未有有效的逆转剂应用于临床治疗。

除癌症细胞外，还在包括肝、小肠、肾和血-脑内皮的许多正常人组织中发现 P-糖蛋白。在所有这些组织中 P-糖蛋白定位于细胞分泌区域。这种定位表明 P-糖蛋白在限制外源毒性物质通过生物屏障的吸收起作用，比如紫杉醇等抗癌剂，由于自身理化

性质以及肠道上皮细胞 P-糖蛋白外排等原因，导致这些药物临床上通常为静脉注射的方式给药。

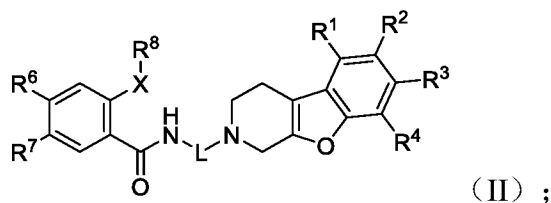
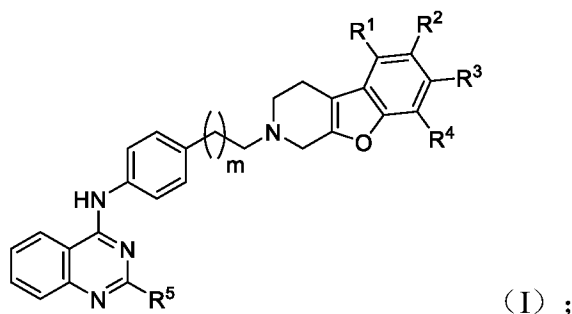
因此，临床上亟需新一代安全、有效的 P-糖蛋白抑制剂，解决肿瘤多药耐药以及提高抗癌剂生物利用度等问题。

针对上述问题，本发明开发了一类结构新颖的 P-糖蛋白抑制剂，并且具有强效的 P-糖蛋白抑制活性。

发明内容

本发明提供了具有 P-糖蛋白抑制活性的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐，均未表现出明显细胞毒性作用，且部分化合物或其可药用盐的 P-糖蛋白抑制活性明显优于第三代 P-糖蛋白抑制剂他立喹达，式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐具有潜在的预防和治疗肿瘤多药耐药发生的作用，可提高抗癌剂口服生物利用度，具备潜在抗肿瘤价值。

式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐：

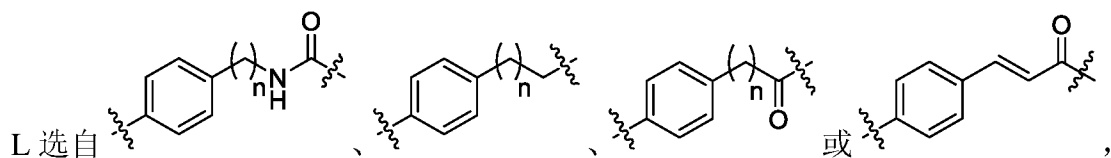


R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 相同或不相同，分别独立选自 H、卤素、 $C_1\sim C_5$ 烷基或 $C_1\sim C_5$ 烷氧基；

R^5 、 R^8 相同或不相同，分别独立选自取代或未取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、色酮基、喹诺酮基或喹喔啉基；所述苯基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、色酮基、喹诺酮基或喹喔啉基上的取代基分别独立选自氰基或卤素；

m 选自 0~4；

X 选自 $-NHC(=O)-$ 或 $-NHS(=O)_2-$ ；



n 分别独立选自 0~4。

本发明所述的可药用的盐可包括与下列酸形成的加成盐：盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸、醋酸、三氟乙酸、丙酮酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、马来酸、苯磺酸、琥珀酸以及与类似的已知可以接受的酸形成的盐。

进一步的，所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐，L 中苯环一端与酰胺键连接。

更进一步的，所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐，所述化合物选自以下任一：

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10a**；

N-(4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10b**；

N-(4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10c**；

N-(4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10d**；

N-(4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10e**；

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10f**；

N-(4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10g**；

N-(4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10h**；

N-(4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10i**；

N-(4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺，可记为化合物 **10j**；

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13a**;

N-(2-((4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13b**;

N-(2-((4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13c**;

N-(2-((4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13d**;

N-(2-((4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13e**;

2-(3-氰基苯甲酰胺基)-*N*-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧化苯甲酰胺, 可记为化合物 **13f**;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)烟酰胺, 可记为化合物 **13g**;

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(3-氟苯甲酰胺基)-4,5-二甲氧基苯甲酰胺, 可记为化合物 **13h**;

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧基-2-(吡啶-3-磺胺基)苯甲酰胺, 可记为化合物 **13i**;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-2-甲酰胺, 可记为化合物 **13j**;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-2-氧乙基)苯基)氨甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13k**;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二氟苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13l**;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13m**;

N-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙基)苯基)氨甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13n**;

(*E*)-*N*-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙-1-烯-1-基)苯基)氨甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺, 可记为化合物 **13o**;

(*E*)-*N*-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙-1-烯-1-基)

苯基)氨甲酰基)苯基)喹啉-3-甲酰胺，可记为化合物 **13p**；

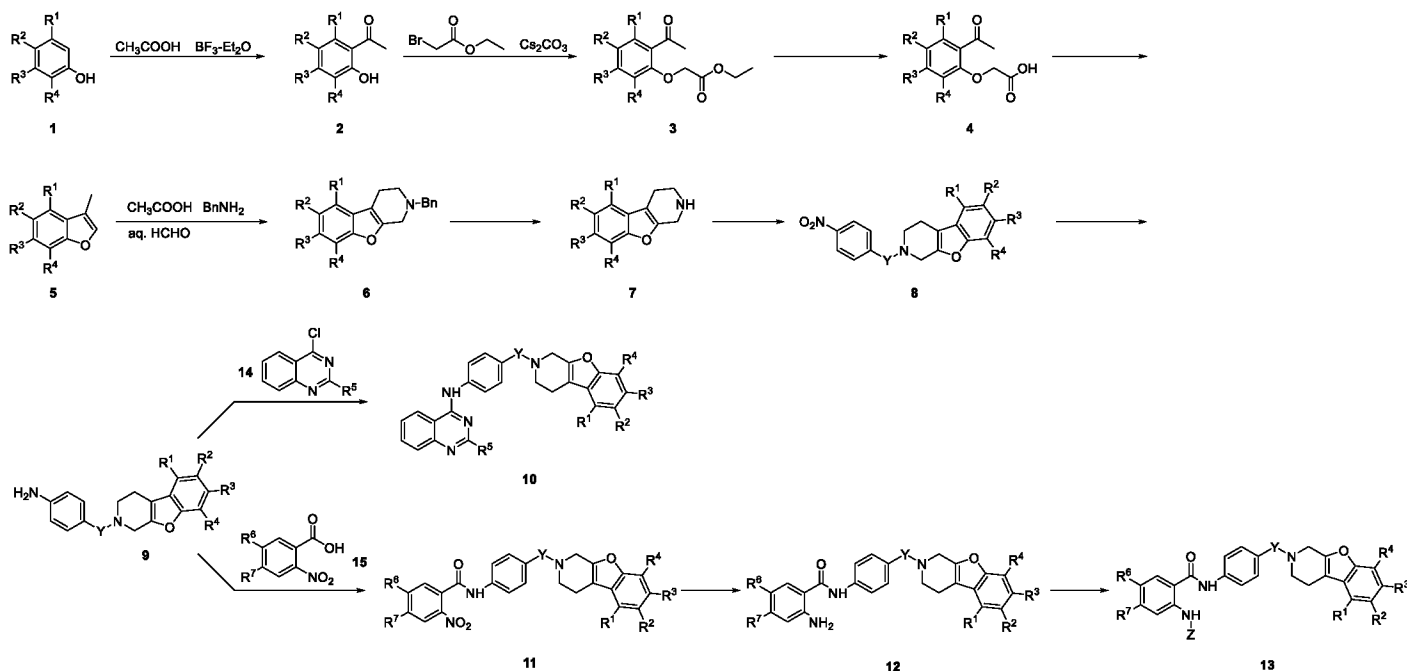
N-(4-(4,5-二甲氧基-2-(喹啉-3-甲酰胺基)苯甲酰胺基)苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-甲酰胺，可记为化合物 **13q**。

上述罗列的具体化合物的化学结构为：

编号	化合物结构	编号	化合物结构	编号	化合物结构
10a		10j		13i	
10b		13a		13j	
10c		13b		13k	
10d		13c		13l	
10e		13d		13m	
10f		13e		13n	
10g		13f		13o	
10h		13g		13p	
10i		13h		13q	

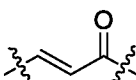
o

本发明还提供了所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物的制备方法，合成路线：



化合物 **10** 即为式 (I) 所示化合物, 其中 Y 为  ;

化合物 **13** 即为式 (II) 所示化合物, 其中 Y 为  、  、  或

 , -NH-Z 为 -X-R⁸;

化合物 **1** 在乙酸/三氟化硼乙醚条件下发生邻位傅克酰基化得到化合物 **2**, 化合物 **2** 与溴乙酸乙酯在碳酸铯作碱下生成化合物 **3**, 化合物 **3** 发生水解反应得到化合物 **4**, 化合物 **4** 发生环化反应得到化合物 **5**, 化合物 **5** 在乙酸溶剂中与苄胺、甲醛水溶液发生多组分反应得到化合物 **6**, 化合物 **6** 脱苄基得到化合物 **7**, 化合物 **7** 与卤代物发生亲核取代反应或者经酰胺缩合反应得到化合物 **8**, 化合物 **8** 经硝基还原反应得到化合物 **9**; 化合物 **9** 与化合物 **14** 发生亲核取代反应得到化合物 **10**; 或者, 化合物 **9** 与化合物 **15** 进行酰胺缩合反应得到化合物 **11**, 化合物 **11** 经硝基还原反应得到化合物 **12**, 化合物 **12** 经酰胺缩合反应或磺胺缩合反应得到化合物 **13**。

本发明还提供了所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐在制备 P-糖蛋白抑制剂中的应用。所述 P-糖蛋白抑制剂可为口服制剂。

所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐能够改进或增加抗癌剂的效力, 增加肿瘤对抗癌剂的敏感性, 降低肿瘤对抗癌剂的 MDR, 具体的, 可通过增强化疗药

物的细胞毒性，或增加治疗药物的净吸收、分布、代谢或消除的特征来提高癌症治疗效果。

因此，本发明还提供了所述的式（I）或（II）所示化合物或其可药用的盐在制备用于提高抗癌症药物癌症治疗效果的抗药性调节剂中的应用。所述抗药性调节剂可为口服制剂。

所述抗癌症药物可为由于肠道 P-糖蛋白的抑制作用而不容易在消化道中吸收的药物，可包括紫杉烷类、长春生物碱、蒽环类药、喜树碱、鬼臼毒素、米托蒽酯、放线菌素、秋水仙碱等。所述紫杉烷类包括紫杉醇、多西他赛。所述长春生物碱包括长春新碱、长春碱。所述蒽环类药包括柔红霉素、多柔比星。所述喜树碱包括托泊替康、伊立替康。

所述癌症可为实体瘤或血液系统恶性肿瘤，可选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤。所述白血病可为急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病。所述淋巴瘤可为霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

本发明还提供了一种药物组合物，包含所述的式（I）或（II）所示化合物或其可药用的盐，以及一种或多种可药用载体、稀释剂、赋形剂。可药用载体是指能与组合物中的活性成分相容（在一些实施方案中，能稳定活性成分）并且对所治疗的个体无害的载体。药用载体和/或赋形剂可选自稀释剂、填充剂、盐、崩解剂、黏合剂、润滑剂、助流剂、润湿剂、控制释放基质、着色剂、调味剂、缓冲剂、稳定剂、增溶剂及其组合。包含本文所述的式（I）或（II）的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以以各种已知的方式、例如口服、局部、直肠、肠胃外、吸入或植入等方式施用。根据治疗目的，可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体制剂、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂（溶液及悬浮液）等。为了使片剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如，载体，如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液，竣甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉，碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等；崩解抑制剂，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油；吸附促进剂，如季胺碱和十二烷基硫酸钠等；润湿剂，如甘油、淀粉等；吸附剂，如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等；以及润滑剂，如纯净

的滑石，硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。为了使丸剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂，例如，载体，如乳糖，淀粉，椰子油，硬化植物油，高岭土和滑石粉等；粘合剂，如阿拉伯树胶粉，黄蓍胶粉，明胶和乙醇等；崩解剂，如琼脂和海带粉等。为了使栓剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂，例如，聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，明胶和半合成的甘油酯等。为了制备针剂形式的药物组合物，可将溶液或悬浮液消毒后（最好加入适量的氯化钠，葡萄糖或甘油等），制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时，也可使用本领域内任何常用的载体，例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的异硬脂醇，聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。本发明中，所述药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状，选择各种剂型的制剂给药。例如，片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或胶囊口服给药；针剂可以单独给药，或者和注射用输送液（如葡萄糖溶液及氨基酸溶液）混合进行静脉注射；栓剂为给药到直肠。

本发明与现有技术相比，有益效果有：式（I）或（II）所示化合物或其可药用的盐能够有效地抑制 P-糖蛋白。该类化合物对 P-糖蛋白高表达的耐药肿瘤细胞（如白血病耐药细胞 K562/A02 等）具有明显抑制活性，有较强的逆转肿瘤细胞多药耐药（MDR）的作用，且部分化合物对 P-糖蛋白抑制活性明显优于第三代 P-糖蛋白抑制剂他立喹达（Tariquidar，XR9576），并且具有较小的细胞毒性。此外，该类化合物能够选择性抑制肠道上皮细胞 P-糖蛋白，与由于肠道 P-糖蛋白的抑制作用而不容易在消化道中吸收的抗癌剂（紫杉醇、多西他赛、多柔比星等）联合口服给药时，提高抗癌剂的生物利用度。

具体实施方式

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。

生物实验实施例一：化合物的细胞毒作用

本实验测试了 27 个化合物对 K562/A02 细胞的细胞毒作用。耐阿霉素的人白血病细胞株 K562/A02 细胞在含 10% FBS，1% 青链霉素的 RPMI 1640 培养液中培养。将处于对数生长期的细胞以每孔 6000 个细胞的密度铺板于 96 孔板中，每孔 100 μ L RPMI 1640 培养基，放置于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 孵箱中孵育 24 h。阿霉素对照组每孔加入 100 μ L

的一系列浓度梯度的阿霉素，空白对照组加入 100 μL 培养液，受试化合物组和阳性对照组分别每孔加入 50 μL 目标化合物（5 μM ）和 50 μL 一系列浓度梯度的阿霉素，每个浓度下设置三个复孔。加药完毕后孵育 48 h，弃去溶液。加入 1 mg/mL 的 MTT 溶液继续孵育 4 h，弃去溶液，加入 DMSO 后摇床振摇 5 min。在酶标仪 490 nm 波长处读数，计算细胞抑制率，并用 Graghpad 5.0 软件中量效曲线计算化合物 IC_{50} 值。

试验结果如表 1 所示，从测试结果可以看出，所有化合物对 K562/A02 细胞均没有明显细胞毒性。

表 1 化合物对 K562/A02 细胞的细胞毒作用

化合物	IC_{50} (5 μM)	化合物	IC_{50} (5 μM)
10a	89.34 $\pm$ 7.88	13e	>100
10b	>100	13f	>100
10c	>100	13g	77.37 $\pm$ 9.78
10d	>100	13h	>100
10e	>100	13i	>100
10f	>100	13j	>100
10g	72.93 $\pm$ 11.32	13k	>100
10h	>100	13l	>100
10i	>100	13m	>100
10j	>100	13n	69.79 $\pm$ 7.89
13a	>100	13o	>100
13b	>100	13p	>100
13c	>100	13q	>100
13d	>100		

生物实验实施例二：化合物对耐阿霉素人白血病细胞（K562/A02）的逆转作用

以 Tariquidar 为阳性对照，K562/A02 细胞在含 10% FBS, 1%青链霉素的 RPMI 1640 培养液中培养。将处于对数生长期的细胞以每孔 6000 个细胞的密度铺板于 96 孔板中，每孔 100 μL RPMI 1640 培养基，放置于 37 $^{\circ}\text{C}$ ，5% CO_2 孵箱中孵育 24h。阿霉素对照组每孔加入 100 μL 的一系列浓度梯度的阿霉素，空白对照组加入 100 μL 培养液，受试化合物组和阳性对照组分别每孔加入 50 μL 目标化合物（5 μM ）和 50 μL 一系列浓度梯度的阿霉素，每个浓度下设置三个复孔。加药完毕后孵育 48 h，弃去溶液。加入 1 mg/mL 的 MTT 溶液继续孵育 4 h，弃去溶液，加入 DMSO 后摇床振摇 5 min。在酶标仪 490 nm 波长处读数，计算细胞抑制率，并用 Graghpad 5.0 软件中量效曲线计算化合物 IC_{50} 值，并求得逆转倍数（RF），逆转倍数以 $\text{IC}_{50}(\text{ADM})/\text{IC}_{50}(\text{ADM}+\text{逆转剂})$ 表示。

本实验分批测定了 27 个化合物在 5 μM 浓度下对耐阿霉素的白血病细胞抗药性的逆转活性，如表 2 所示，试验结果表明，27 个化合物中绝大部分化合物具有逆转 MDR

活性，且部分化合物的逆转活性超过阳性对照品 Tariquidar。

表 2 化合物（5 μM 浓度）对耐阿霉素人白血病细胞耐药性的逆转作用

化合物	IC ₅₀ （5 μM）	逆转倍数（RF）
Control	83.63±4.34	1
Tariquidar	4.076±0.62	20.55
10a	52.93±8.99	1.58
10b	27.03±5.34	3.09
10c	32.14±6.78	2.60
10d	34.63±4.66	2.41
10e	77.12±9.57	1.08
10f	53.76±5.26	1.56
10g	38.06±8.01	2.20
10h	13.76±3.64	6.08
10i	29.62±4.98	2.82
10j	66.28±7.26	1.26
13a	4.36±1.32	18.49
13b	12.08±4.80	6.92
13c	ND	ND
13d	ND	ND
13e	49.51±9.59	1.69
13f	4.52±0.32	18.50
13g	5.33±1.93	15.69
13h	1.67±0.68	50.08
13i	7.08±0.90	11.81
13j	3.37±0.58	24.82
13k	3.63±0.78	23.04
13l	2.46±0.45	34.00
13m	0.95±0.32	88.03
13n	2.01±0.72	41.61
13o	0.89±0.25	93.97
13p	2.23±0.55	37.50
13q	20.77±3.78	4.03

生物实验实施例三：化合物 13o 与抗癌剂口服联合给药，提高抗癌剂生物利用度

紫杉醇（PTX）、多西他赛（DTX）、多柔比星（DOX）等抗肿瘤药物，由于其理化性质以及肠道上皮细胞 P-糖蛋白外排等原因，导致这些药物临床上通常为静脉注射的方式给药。本发明中的化合物 13o 及其药用盐对肠道 P-gp 具有一定抑制作用，能够提高抗癌剂的口服生物利用度。

紫杉醇是一种重要的抗肿瘤药物，通过与细胞内微管蛋白结合，阻碍肿瘤细胞的正常分裂和增殖。主要用于进展期卵巢癌一线以及后继治疗；淋巴结阳性乳腺癌患者在含阿霉素标准方案联合化疗后的辅助治疗；6 个月内复发的乳腺癌；非小细胞肺癌患者；卡波氏肉瘤的治疗。临床上紫杉醇使用剂型通常为溶液型，静脉注射用，容易导致一系列不良反应，包括周围神经性病变、骨髓抑制以及皮肤毒性等。因此化合物

13o 及其药用盐与紫杉醇联合口服给药，能够提高紫杉醇生物利用度，改变紫杉醇传统静脉给药方式，减轻紫杉醇的不良副作用以及提高患者医从性。

随机将 6 只 14-15 周龄大的 Sprague-Dawley (SD) 大鼠禁食超过 12 h 同时允许它们饮水，然后随机分为 2 组。第一组灌胃给予 20 mg/kg 紫杉醇；第二组灌胃同时给予 20 mg/kg 紫杉醇和 10 mg/kg 化合物 **13o**，分别于 0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、12 h、24 h 时间点采集血样以及测定紫杉醇血药浓度。

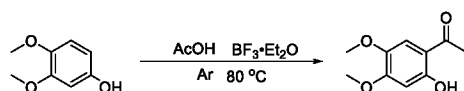
试验结果如表 3 所示，从 AUC_{Last_plasma} 结果上看化合物 **13o** 能够明显提高自身不容易在消化道中吸收的紫杉醇的口服生物利用度。

表 3 PTX 在大鼠体内药动学参数

Dose	PK 参数 (Mean±SD)					
	AUC_{Last_plasma} ($\mu g \cdot h/L$)	C_{max} ($\mu g/L$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	V_z/F (L/kg)	CL_z/F (L/h·kg)
PTX (20 mg/kg)	195.96 ± 49.6	20.55 ± 7.58	7.33 ± 3.06	4.73 ± 0.40	742.60 ± 272.97	107.34 ± 31.32
Cpd 13o (10mg/kg) + PTX (20 mg/kg)	942.603 ± 2.93	153.10 ± 18.34	6.67 ± 1.16	3.06 ± 3.26	93.35 ± 99.27	21.22 ± 0.07

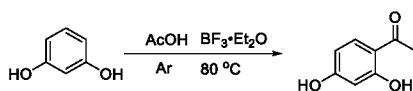
注： AUC_{Last_plasma} 表示药时曲线下面积； C_{max} 表示药物的峰值浓度； T_{max} 表示药物峰值浓度达峰时间； $T_{1/2}$ 表示药物消除半衰期； V_z/F 表示药物表观分布容积； CL_z/F 表示药物清除率。

制备实施例 1



3,4-二甲氧基-2-羟基苯乙酮制备：将 20 g 3,4-二甲氧基苯酚加入到 250 mL 二口瓶中，氩气保护，在 0 °C 下加入 80 mL 48% 三氟化硼乙醚溶液以及 12 mL 醋酸，继续在此温度下反应 30 min，随后移至 80 °C 油浴反应 3 h。反应结束后，0 °C 下加水淬灭，大量黄绿色固体析出，过滤，滤饼进行甲醇重结晶，减压干燥得到灰色固体 18.3 g（产率：72%）。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.64 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 202.09, 160.14, 156.83, 141.91, 111.74, 111.69, 100.57, 56.71, 56.20, 26.39。

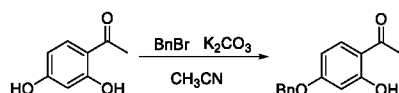
制备实施例 2



2,4-二羟基苯乙酮制备：将 15 g 间苯二酚加入到 250 mL 二口瓶中，氩气保护，在 0 °C 下加入 80 mL 48% 三氟化硼乙醚溶液以及 12 mL 醋酸，继续在此温度下反应 30 min，

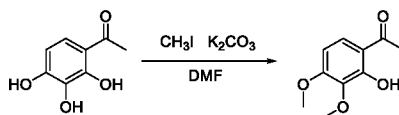
随后移至 80 °C 油浴反应 3 h。反应结束后，0 °C 下加水淬灭，二氯甲烷萃取三次（100 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物用少量混合有机溶液（V_{乙酸乙酯}: V_{石油醚} = 1:3）打浆，过滤，减压干燥得到白色固体 16.5 g（产率：80%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 – 6.34 (m, 2H), 5.91 (s, 1H), 2.56 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.77, 165.12, 162.72, 133.09, 114.33, 107.78, 103.51, 26.22。

制备实施例 3



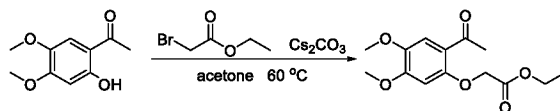
4-苄氧基-2-羟基苯乙酮制备：称量 7.6 g 2,4-二羟基苯乙酮和 7.9 g 碳酸钾加入到 100 mL 二口瓶中，氩气保护，加入 50 mL 乙腈，室温缓慢滴加 6.5 mL 溴化苄，随后加热回流 6 h。反应结束后，减压除去乙腈，二氯甲烷萃取三次（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物用少量混合有机溶液（V_{乙酸乙酯}: V_{石油醚} = 1: 5）打浆，过滤，减压干燥得到白色固体 10.5 g（产率：87%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.74 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 5H), 6.55 – 6.49 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 202.62, 165.23, 135.93, 132.40, 128.74, 128.34, 127.56, 114.14, 108.14, 101.94, 70.24, 26.24。

制备实施例 4



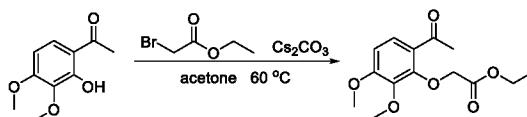
3,4-二甲氧基-2-羟基苯乙酮制备：称量 10 g 原料 2,3,4-三羟基苯乙酮和 17 g 碳酸钾加入到 100 mL 单口瓶中，加入 50 mL DMF，室温下缓慢滴加 8 mL 碘甲烷，室温继续反应 24 h。反应结束后，反应液加入适量水，乙酸乙酯萃取三次（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物用少量混合有机溶液（V_{乙酸乙酯}: V_{石油醚} = 1: 3）打浆，过滤，减压干燥得到白色固体 8.7 g（产率：75%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.54 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 203.27, 158.53, 157.04, 136.50, 127.05, 115.33, 102.92, 60.66, 56.13, 26.39。

制备实施例 5



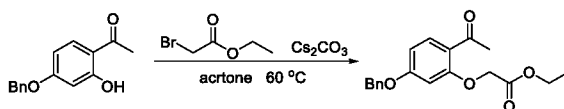
2-(2-乙酰基-4,5-二甲氧基苯氧基)乙酸乙酯制备：11 g 3,4-二甲氧基-2-羟基苯乙酮、20 g 碳酸铯加入到 250 mL 二口瓶中，氩气保护，注射器加入 100 mL 丙酮和 7.5 mL 溴乙酸乙酯，60 °C 反应 3 h。反应结束后，将反应液减压除去，加入 100 mL 水，二氯甲烷萃取三次（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为乙酸乙酯：石油醚=1：5，减压干燥得白色固体 10.4 g（产率：66%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 197.31, 168.27, 153.64, 153.33, 143.84, 120.05, 112.54, 97.50, 66.67, 61.59, 56.23, 56.15, 32.18, 14.17。

制备实施例 6



2-(6-乙酰基-2,3-二甲氧基苯氧基)乙酸乙酯制备：称量原料 8.7 g 和 15 g 碳酸铯加入到 250 mL 二口瓶中，氩气保护，注射器加入 100 mL 丙酮和 7.5 mL 溴乙酸乙酯，60 °C 反应 3h。反应结束后，将反应液减压除去，二氯甲烷萃取三次（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为乙酸乙酯：石油醚=1：3，减压干燥得白色液体 11 g（产率：88%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50 – 7.42 (m, 1H), 6.72 – 6.65 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 2H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.90 – 3.83 (m, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 3H), 2.66 – 2.55 (m, 3H), 1.30 – 1.16 (m, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 198.05, 168.91, 157.21, 151.75, 141.20, 126.16, 125.51, 107.26, 69.89, 61.05, 56.07, 31.24, 14.10。

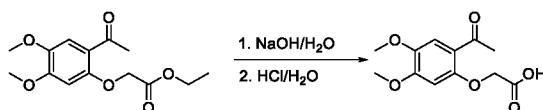
制备实施例 7



2-(2-乙酰基-5-(苄氧基)苯氧基)乙酸乙酯制备：称量原料 10 g 和 13.5 g 碳酸铯加入到 250 mL 二口瓶中，氩气保护，加入 100 mL 丙酮，在室温下经注射器滴加 5.0 mL 溴乙酸乙酯，随后 60 °C 反应 3 h。反应结束后，将反应液减压除去，二氯甲烷萃取三次（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为乙酸乙酯：石油醚=1：3，室温

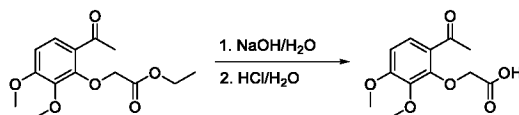
减压干燥得白色固体 12.5 g (产率: 92%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 6.63 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 197.66, 167.97, 163.42, 158.97, 136.08, 132.93, 128.74, 128.34, 127.57, 121.85, 106.91, 99.98, 70.35, 65.55, 61.58, 32.06, 14.16。

制备实施例 8



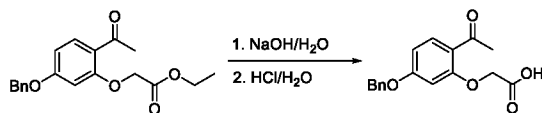
2-(2-乙酰基-4,5-二甲氧基苯氧基)乙酸制备: 称量 10 g 2-(2-乙酰基-4,5-二甲氧基苯氧基)乙酸乙酯加入到 100 mL 单口瓶中, 加入 30 mL 甲醇, 冰浴下滴加 25 mL 2N NaOH 水溶液, 滴加结束后移至室温反应 6 h。反应结束后, 减压除去反应液中的甲醇, 冰浴下向反应液中加入 2M HCl 水溶液, 反应液 pH 调至 2 ~ 3, 继续冰浴条件下搅拌 30 min, 大量白色固体析出, 过滤, 减压干燥得到白色固体产物 8.1 g (产率: 90%)。

制备实施例 9



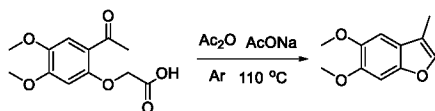
2-(6-乙酰基-2,3-二甲氧基苯氧基)乙酸制备: 称量 10 g 原料加入到 100 mL 单口瓶中, 加入 30 mL 甲醇, 冰浴下滴加 25 mL 2N NaOH 水溶液, 滴加结束后移至室温反应 6 h。反应结束后, 减压除去反应液中的甲醇, 冰浴下向反应液中加入 2M HCl 水溶液, 反应液 pH 调至 2 ~ 3, 继续冰浴条件下搅拌 30 min, 大量白色固体析出, 过滤, 减压干燥得到白色固体产物 7.5 g (产率: 83%)。

制备实施例 10



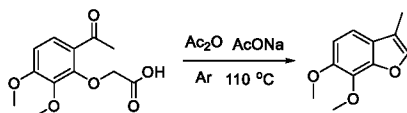
2-(2-乙酰基-5-(苄氧基)苯氧基)乙酸制备: 称量 12 g 原料加入到 100 mL 单口瓶中, 加入 30 mL 甲醇, 冰浴下滴加 25 mL 2N NaOH 水溶液, 滴加结束后移至室温反应 6 h。反应结束后, 减压除去反应液中的甲醇, 冰浴下向反应液中加入 2M HCl 水溶液, 反应液 pH 调至 2 ~ 3, 继续冰浴条件下搅拌 30 min, 大量白色固体析出, 过滤, 减压干燥得到白色固体产物 10.2 g (产率: 93%)。

制备实施例 11



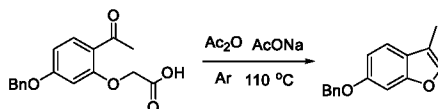
5,6-二甲氧基-3-甲基苯并呋喃制备：将 11 g 2-(2-乙酰基-4,5-二甲氧基苯氧基)乙酸和 25 g 无水乙酸钠加入到 250 mL 二口瓶中，加入 100 mL 乙酸酐，氩气保护，110 °C 反应 12 h。反应结束后，在冰浴下加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，直至无气泡产生，乙酸乙酯萃取（100 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相乙酸乙酯：石油醚 = 1：10，减压干燥得到白色固体 6.3 g（产率：76%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.84, 147.90, 146.31, 140.51, 120.85, 115.67, 100.88, 95.48, 56.47, 56.26, 8.05。

制备实施例 12



6,7-二甲氧基-3-甲基苯并呋喃制备：将 15 g 原料和 34 g 无水乙酸钠加入到 250 mL 二口瓶中，加入 100 mL 乙酸酐，氩气保护，110 °C 反应 12 h。反应结束后，在冰浴下加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，直至无气泡产生，乙酸乙酯萃取（100 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相乙酸乙酯：石油醚 = 1：10，减压干燥得到白色液体 9.5 g（产率：84%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.18 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.77, 147.24, 141.02, 134.76, 125.40, 115.60, 112.39, 109.42, 60.85, 57.36 7.83。

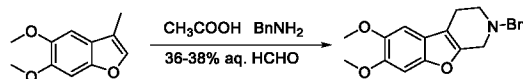
制备实施例 13



6-(苄氧基)-3-甲基苯并呋喃制备：将 15 g 原料和 30 g 无水乙酸钠加入到 250 mL 二口瓶中，加入 100 mL 乙酸酐，氩气保护，110 °C 反应 12 h。反应结束后，冰浴条件下加饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，直至无气泡产生，乙酸乙酯萃取（100 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相乙酸乙酯：石油醚 = 1：10，减压干燥得到白色

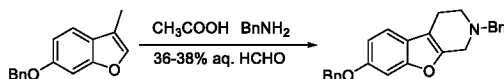
固体 9.7 g (产率: 82%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.31 (m, 7H), 7.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.22 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.09, 156.12, 140.62, 137.06, 128.62, 127.99, 127.53, 122.80, 119.52, 115.52, 112.00, 97.36, 70.66, 7.95。

制备实施例 14



2-苄基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶制备: 称量 3.84 g 5,6-二甲氧基-3-甲基苯并呋喃加入到 100 mL 单口瓶中, 加入 40 mL 乙酸、32 mL 36-38% 甲醛水溶液以及 8.5 g 苄胺, 氩气保护, 60 °C 反应 3 h。反应结束后, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 直至无气泡产生, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 3, 室温减压干燥得白色固体 5.5 g (产率: 85%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.29 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.90 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.41, 149.15, 147.04, 146.24, 138.26, 129.11, 128.43, 127.32, 120.11, 111.35, 100.63, 95.74, 61.88, 56.49, 56.33, 50.34, 50.15, 20.98。

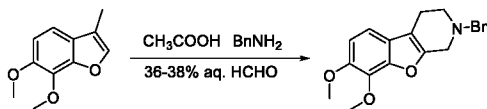
制备实施例 15



2-苄基-7-(苄氧基)-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶制备: 称量 7.15 g 6-(苄氧基)-3-甲基苯并呋喃加入到 250 mL 单口瓶中, 加入 60 mL 乙酸、48 mL 36-38% 甲醛水溶液以及 13 g 苄胺, 氩气保护, 60 °C 反应 3 h。反应结束后, 冷却至室温, 加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 直至无气泡产生, 乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 10, 减压干燥得白色固体 5.6 g (产率: 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.28 (m, 11H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 156.60, 155.65, 137.02, 129.44, 128.60, 127.98, 127.82, 127.53, 121.64, 118.72, 111.85, 111.05, 97.77, 70.72, 61.26, 49.87, 49.66,

20.28。

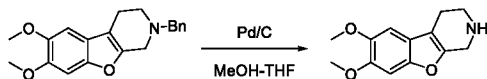
制备实施例 16



2-苄基-7,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶制备：称量 1.92 g 6,7-二甲氧基-3-甲基苯并呋喃加入到 100 mL 单口瓶中，加 10 mL 乙腈、10 mL 36-38% 甲醛水溶液以及 5.7 g 苄胺盐酸盐，90 °C 反应 3 h。反应结束后，冷却至室温，加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，直至无气泡产生，乙酸乙酯萃取（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为乙酸乙酯：石油醚 = 1: 20，减压干燥得白色固体 1.7 g（产率：53%）。

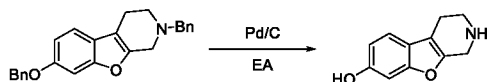
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.26 (m, 5H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.67 – 3.63 (m, 2H), 2.87 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.13, 148.43, 146.63, 138.17, 134.81, 129.11, 128.43, 127.34, 124.43, 111.61, 111.27, 109.20, 61.83, 60.96, 57.33, 50.19, 50.06, 20.86。

制备实施例 17



6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶制备：称量 3.2 g 2-苄基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶加入到 100 mL 二口瓶中，加入 640 mg 10 wt% Pd/C，20 mL THF 和 20 mL 甲醇，氢气置换三次，室温反应 12-24 h。反应结束，过滤（加入硅藻土助滤），二氯甲烷/甲醇混合溶剂洗涤滤饼，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为甲醇：二氯甲烷 = 1: 10，减压干燥得白色固体 2.1 g（产率：90%）。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.32 (bs, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.53 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.24, 148.64, 147.11, 146.21, 120.25, 111.69, 100.52, 95.67, 56.46, 56.31, 43.33, 43.24, 22.68。

制备实施例 18

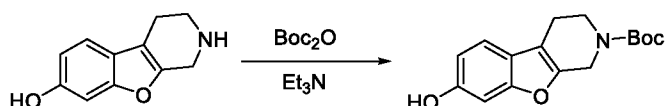


1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶-7-醇制备：称量 6.0 g 原料加入到 100 mL 二口瓶中，

加入 1.2 g 10 wt% Pd/C, 50 mL 乙酸乙酯, 氢气置换三次, 60 °C 反应 6 h。反应结束, 过滤 (加入硅藻土助滤), 二氯甲烷/甲醇混合溶剂洗涤滤饼, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物用少量乙酸乙酯打浆、过滤, 减压干燥得灰白色固体 2.5 g (产率: 81%)。

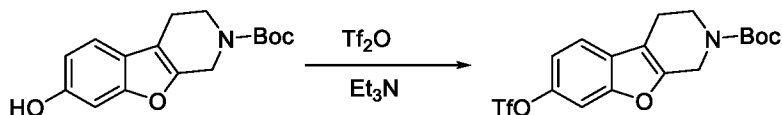
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.53 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.25, 155.05, 151.25, 120.68, 118.97, 111.78, 111.71, 98.32, 42.97, 42.68, 22.43。

制备实施例 19



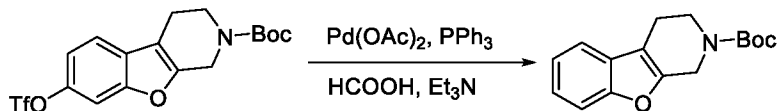
7-羟基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸叔丁酯制备: 称量原料 3.8 g 加入到 100mL 单口瓶中, 加入 30 mL 甲醇, 在 0 °C 下缓慢加入 4.8 g Boc_2O , 随后缓慢滴加 2.8 mL 三乙胺, 继续 0 °C 反应 1 h。反应结束后, 减压除去溶剂, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 3, 减压干燥得白色固体 4.5 g (产率: 77%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.66 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.68, 155.36, 153.81, 121.09, 118.77, 111.56, 98.61, 80.81, 42.48, 40.93, 28.49, 20.78。

制备实施例 20



7-((三氟甲基磺酰基)氧基)-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸叔丁基酯制备: 称量原料 2.9 g 加入到 50 mL 二口瓶中, 加入 25 mL 无水二氯甲烷, -5 °C 条件下分别滴加 2.5 mL 三氟甲磺酸酐和 2.0 mL 三乙胺, 继续反应 3 h。反应结束后, 加少量水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 5, 室温减压干燥得白色固体 3.5 g (产率: 83%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.85, 154.04, 146.02, 128.02, 120.40, 119.22, 117.20, 116.30, 105.46, 80.64, 28.40。

制备实施例 21



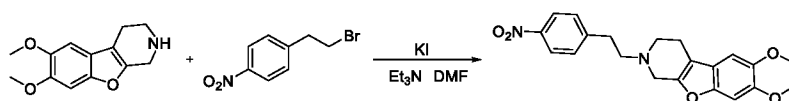
3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-羧酸叔丁酯:称量 1.26 g 原料、33 mg Pd(OAc)₂ 和 80 mg 三苯基膦加入到 25 mL 二口瓶中,加入 15 mL DMF, 氩气置换气体三次, 经注射器加入 0.24 mL 甲酸以及 1.2 mL 三乙胺, 100 °C 反应 3 h。反应结束后, 冷却至室温, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为乙酸乙酯: 石油醚=1: 10, 室温减压干燥得白色固体 650 mg (产率: 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 154.99, 154.77, 127.83, 123.71, 122.65, 118.69, 111.18, 80.35, 42.47, 40.82, 28.47, 20.83。

制备实施例 22



1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶盐酸盐制备: 称量 2.7 g 原料加入到耐压管中, 加入 10 mL 氯化氢乙酸乙酯溶液, 50 °C 反应 6 h。反应结束后, 减压除去溶剂, 残留固体用少量乙酸乙酯打浆, 过滤, 减压干燥得白色固体 1.6 g (产率: 77%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 2H), 7.68 – 7.55 (m, 2H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.96 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.58, 146.07, 127.09, 125.09, 123.66, 119.86, 111.74, 111.68, 41.14, 40.08, 18.01。

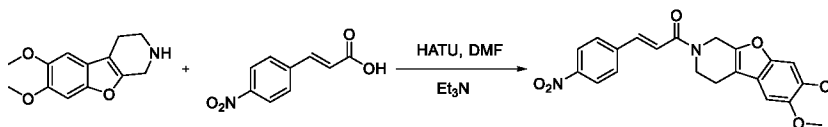
制备实施例 23



6,7-二甲氧基-2-(4-硝基苯乙基)-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶制备: 称量 1.2 g 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶、4-硝基苯乙基溴 2.3 g、83 mg KI 以及 1.0 g 三乙胺加入到 25 mL 二口瓶中, 加入 10 mL DMF, 氩气保护, 100 °C 反应 2 h。反应结束后, 冷却至室温, 加入适量水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为乙酸乙酯: 石油醚 = 1: 3, 室温减压干燥得黄色固体 1.1 g (产率: 58%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.06 – 2.98 (m, 2H),

2.95 – 2.87 (m, 4H), 2.73 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.86, 149.15, 148.10, 147.15, 146.57, 146.30, 129.56, 123.66, 119.91, 111.41, 100.63, 95.72, 58.30, 56.48, 56.33, 50.54, 50.25, 34.08, 20.95。

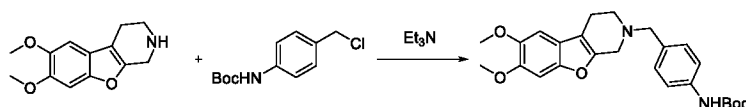
制备实施例 24



(*E*)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮制备：称量 690 mg 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶、700 mg 肉桂酸和 1.35 g HATU 到二口瓶中，氩气保护，0 °C 条件下经注射器分别加入 5 mL DMF 以及 450 mg 三乙胺到反应体系中，滴加结束后继续反应 30 min，随后移至室温反应 1 h。反应结束后，加入适量的水，DCM 萃取（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为二氯甲烷：甲醇 = 50：1，室温减压干燥得黄色固体 1.0 g（产率：82%）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 构象异构体) δ 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.78 – 7.63 (m, 3H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 4.12 – 3.84 (m, 8H), 2.80 (d, *J* = 18.9 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃, 构象异构体) δ 165.39, 149.40, 148.19, 148.11, 147.71, 147.59, 146.76, 146.59, 146.52, 141.34, 140.50, 128.42, 124.17, 121.83, 121.57, 119.26, 113.28, 111.36, 100.62, 100.48, 95.78, 95.65, 56.50, 56.34, 44.13, 44.00, 41.50, 40.37, 22.07, 20.60。

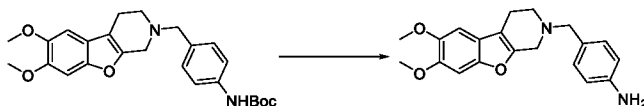
制备实施例 25



(4-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯制备：称量 1.2 g 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶和 1.3 g (4-(氯甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯加入到 25 mL 二口瓶中，氩气保护，加入 10 mL DMF，缓慢滴加 1 mL 三乙胺，随后移至 60 °C 反应 2 h。反应结束后，冷却至室温，乙酸乙酯萃取（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为乙酸乙酯：石油醚=1：3，室温减压干燥得黄色固体 1.7 g（产率：77%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.27 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.89

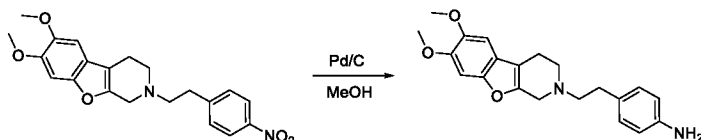
– 2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.50 (s, 9H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.90, 149.78, 149.17, 147.07, 146.22, 137.78, 131.96, 129.93, 119.93, 118.62, 111.31, 100.61, 95.71, 80.52, 61.06, 56.45, 56.30, 50.02, 49.86, 28.37, 20.67。

制备实施例 26



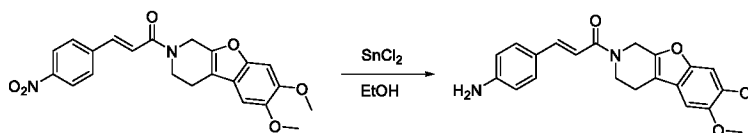
4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶-2(1H)-基)甲基)苯胺制备：称量 1.5 g 原料加入到 50 mL 单口瓶中，加入 10 mL 乙醇以及 5 mL 6N HCl，60 °C 反应 1 h。反应结束后，冷却至室温，用 2N NaOH (aq.) 调至 pH=8 ~ 9，二氯甲烷萃取 (50 mL × 3)，合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为乙酸乙酯：石油醚 = 1: 1，室温减压干燥得黄色固体 950 mg (产率：83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.78 – 3.49 (m, 6H), 2.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.55, 149.12, 146.96, 146.17, 145.71, 130.35, 127.84, 120.13, 115.04, 111.37, 100.62, 95.73, 61.45, 56.47, 56.31, 50.13, 49.92, 20.96。

制备实施例 27



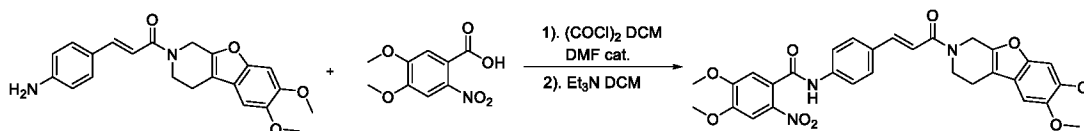
4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶-2(1H)-基)乙基)苯胺制备：称量 1.0 g 6,7-二甲氧基-2-(4-硝基苯乙基)-1,2,3,4-四氢苯并呋喃[2,3-c]吡啶加入到 25 mL 二口瓶中，加入 100 mg 10 wt% Pd/C，10 mL 甲醇，室温反应 2 h。反应结束，过滤，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为乙酸乙酯：石油醚 = 1:1，室温减压干燥得黄色固体 810 mg (产率：88%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05 – 6.99 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.89 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.72 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.29, 149.16, 147.04, 146.22, 144.64, 129.98, 129.52, 120.06, 115.33, 111.41, 100.65, 95.75, 59.89, 56.48, 56.33, 50.63, 50.34, 33.39, 21.03。

制备实施例 28



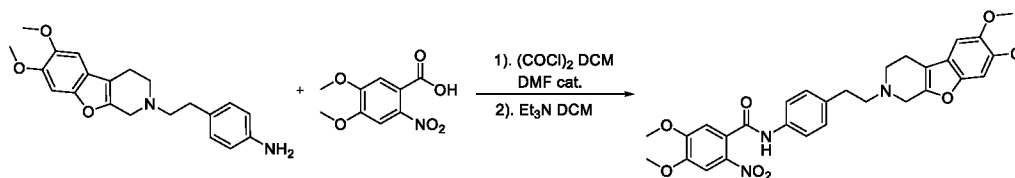
(*E*)-3-(4-氨基苯基)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮:称量 610 mg (*E*)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-(4-硝基苯基)丙-2-烯-1-酮和 900 mg 氯化亚锡加入到耐压管中,加入 6 mL 乙醇和 6 mL 6*N* HCl, 90 °C 反应 3 h。反应结束后, DCM 萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为二氯甲烷: 甲醇 = 50: 1, 室温减压干燥得黄色固体 450 mg (产率: 79%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 10H), 2.77 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.03, 149.34, 148.31, 147.45, 146.44, 143.75, 129.61, 125.45, 119.52, 114.89, 100.56, 95.74, 56.49, 56.34。

制备实施例 29



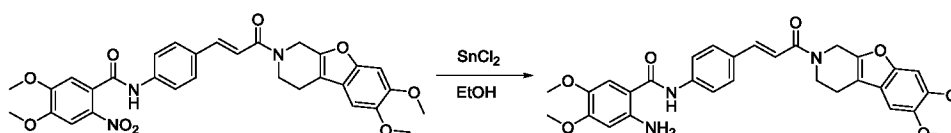
(*E*)-*N*-(4-(3-(7,8-二甲氧基-1,2,3,4-四氢二苯并[b,d]呋喃-3-基)-3-氧代丙-1-烯-1-基)苯基)-4,5-二甲氧氧基-2-硝基苯甲酰胺制备: 称量 340 mg 4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酸加入到二口瓶中, 氩气保护, 经注射器加入 5 mL 无水二氯甲烷和 1 滴 DMF, 0 °C 条件下将 0.4 mL 草酰氯经注射器缓慢加入到反应体系当中, 继续反应 30 min, 后移至室温反应 3 h。反应结束后, 减压除去溶剂以及过量的草酰氯, 残留固体溶于 3 mL 无水二氯甲烷中, 缓慢加入到预先准备好的 380 mg (*E*)-3-(4-氨基苯基)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)丙-2-烯-1-酮 / 5 mL DCM 反应体系当中, 随后加入 200 mg 三乙胺, 继续室温反应 1 h。反应结束后, 加入适量水, 二氯甲烷萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 水洗三次, 饱和食盐水水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离, 流动相为二氯甲烷: 甲醇 = 50: 1, 室温减压干燥得淡黄色固体 440 mg (产率: 75%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 – 8.49 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.59 – 7.38 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.75 (m, 2H), 4.81 – 4.68 (m, 2H), 4.00 – 3.82 (m, 14H), 2.65-2.85 (m, 2H)。

制备实施例 30



N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酰胺制备：称量 340 mg 4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酸加入到二口瓶中，氩气保护，经注射器加入 5 mL 无水二氯甲烷和 1 滴 DMF，0 °C 条件下将 0.4 mL 草酰氯经注射器缓慢加入到反应体系当中，继续反应 30 min，后移至室温反应 3 h。反应结束后，减压除去溶剂以及过量的草酰氯，残留固体溶于 3 mL 无水二氯甲烷中，缓慢加入到预先准备好的 350 mg 4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯胺 / 5 mL DCM 反应体系当中，随后加入 200 mg 三乙胺，继续室温反应 1 h。反应结束后，加入适量水，二氯甲烷萃取（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为二氯甲烷：甲醇 = 50：1，室温减压干燥得黄色固体 410 mg（产率：73%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 12H), 3.70 (s, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 6H), 2.70 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.85, 153.51, 150.03, 149.33, 149.13, 147.01, 146.16, 138.34, 136.70, 135.87, 129.26, 127.28, 120.61, 119.96, 111.41, 110.11, 107.05, 100.64, 95.70, 59.34, 56.68, 56.45, 56.44, 56.28, 50.62, 50.26, 33.61, 20.95。

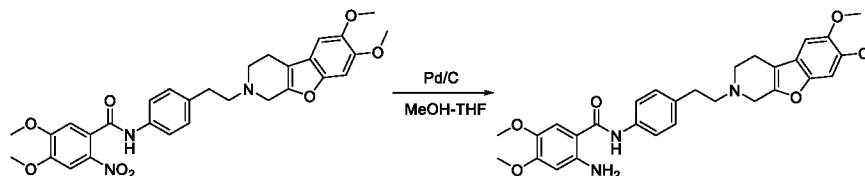
制备实施例 31



(*E*)-2-氨基-*N*-(4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙-1-烯-1-基)苯基)-4,5-二甲氧基苯甲酰胺制备：称量 590 mg 原料和 300 mg 氯化亚锡，加入 3 mL EtOH 和 3 mL 6N HCl，90 °C 反应 3 h。反应结束后，DCM 萃取（50 mL × 3），合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为二氯甲烷：甲醇 = 50：1，室温减压干燥得黄色固体 410 mg（产率：74%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD, 构象异构体) δ 7.63 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 – 6.74 (m, 2H), 6.22 – 6.15 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.02 – 3.67 (m, 14H), 2.81 – 2.61 (m, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃+CD₃OD, 构象异构体) δ 167.71, 167.03, 153.67, 149.35, 147.38,

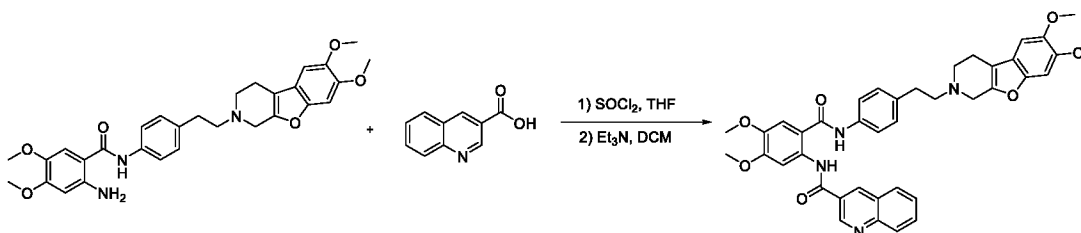
146.34, 145.17, 143.21, 140.82, 140.17, 130.40, 128.63, 120.64, 119.39, 115.35, 111.87, 107.54, 100.89, 100.61, 95.75, 57.00, 56.41, 56.23, 55.68, 43.94, 41.38, 40.26, 21.88, 20.54。

制备实施例 32



2-氨基-*N*-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧基苯甲酰胺制备：称量 400 mg 2-氨基-*N*-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧基苯甲酰胺加入到 25 mL 二口瓶中，加入 80 mg 10 wt% Pd/C，5 mL 甲醇和 5 mL 四氢呋喃，室温反应 2 h。反应结束，过滤，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为二氯甲烷：甲醇 = 50:1，室温减压干燥得黄色固体 320 mg（产率：85%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 6H), 2.72 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.20, 153.64, 150.00, 149.17, 147.06, 146.22, 144.98, 141.08, 136.25, 135.99, 129.23, 120.94, 119.97, 111.40, 111.27, 107.64, 101.04, 100.62, 95.72, 59.33, 57.11, 56.45, 56.31, 55.81, 50.56, 50.21, 33.59, 20.91。

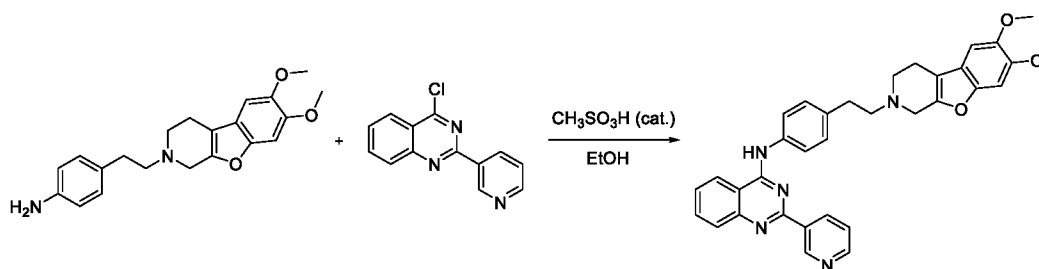
制备实施例 33



N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：称量 70mg 喹啉-3-羧酸加入到 10 mL 单口瓶中，加入 5 mL 无水四氢呋喃以及 0.15 mL 氯化亚砷，氩气保护，60 °C 反应 12 h。反应结束后减压除去溶剂以及过量的氯化亚砷，得到灰色固体。称量 106 mg 2-氨基-*N*-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧基苯甲酰胺加入到 10 mL 单口瓶中，加入 5 mL 无水二氯甲烷，将现制备酰氯加入到反应体系当中，随后加入 40 mg 三乙胺，室温继续反应 1 h。反应结束后，加入适量 1N NaOH 溶液，室温搅拌 30 min，二氯甲烷萃取（50 mL × 3），合并有机相，水洗三

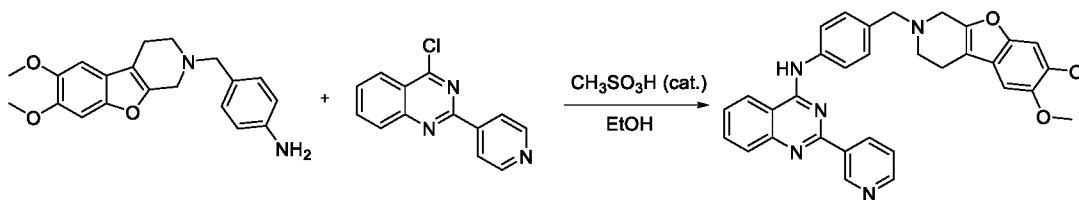
次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为二氯甲烷：甲醇 = 50：1，室温减压干燥得黄色固体 85 mg 化合物 **13a** (产率：62%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 9.47 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.00 – 2.85 (m, 6H), 2.77 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 167.90, 163.69, 152.36, 149.41, 149.17, 148.72, 148.56, 147.05, 146.12, 144.51, 136.31, 136.01, 135.85, 135.11, 131.72, 129.19, 129.05, 128.50, 127.63, 127.29, 126.96, 121.84, 119.75, 112.59, 111.27, 110.75, 104.79, 100.70, 95.70, 59.14, 56.33, 56.29, 56.16, 55.97, 50.42, 50.05, 33.18, 20.52。

制备实施例 34



N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺制备：称量 105 mg 4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯胺和 72 mg 4-氯-2-(吡啶-3-基)喹唑啉加入到 Schlenk 管中，氩气保护，加入 3 mL 无水乙醇以及 3 μL 甲磺酸，70 °C 反应 5 h。反应结束后，DCM 萃取 (30 mL × 3)，合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为二氯甲烷：甲醇 = 50：1，室温减压干燥得黄色固体 110 mg 化合物 **10a** (产率：66%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.79 (dt, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.00 – 2.89 (m, 6H), 2.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.51, 157.49, 150.83, 150.30, 150.11, 149.15, 147.04, 146.21, 136.46, 136.24, 135.75, 134.18, 133.10, 129.31, 126.52, 123.27, 121.69, 120.36, 120.00, 114.02, 111.41, 100.62, 95.72, 59.36, 56.46, 56.31, 50.63, 50.33, 33.73, 20.99。

制备实施例 35



N-(4-(((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺制备：称量 100 mg 4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯胺和 72 mg 4-氯-2-(吡啶-3-基)喹唑啉加入到 Schlenk 管中，氩气保护，加入 3 mL 无水乙醇以及 3 μ L 甲磺酸，70 $^{\circ}$ C 反应 5h。反应结束后，DCM 萃取 (30 mL $\times$ 3)，合并有机相，水洗三次，饱和食盐水水洗一次，无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂得到粗产物。粗产物进行柱色谱分离，流动相为二氯甲烷：甲醇 = 50：1，室温减压干燥得黄色固体 95 mg 化合物 **10b** (产率：58%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 – 7.75 (m, 5H), 7.73 – 7.33 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.73 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.52, 157.46, 150.87, 150.29, 149.14, 147.02, 146.21, 137.52, 135.77, 134.25, 134.16, 133.16, 129.80, 129.38, 126.60, 123.30, 121.36, 120.35, 120.06, 114.04, 111.37, 100.60, 95.71, 61.33, 56.46, 56.31, 50.32, 50.14, 20.96。

制备实施例 36

N-(4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺制备：

参照制备实施例 34 中制备方法，制备得到黄色固体化合物 **10c** (产率：68%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.74 – 9.71 (m, 1H), 8.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.71 – 8.66 (m, 1H), 7.97 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 3H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 11.8, 7.4 Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 2.98 – 2.88 (m, 6H), 2.73 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.50, 157.53, 150.90, 150.84, 150.83, 150.31, 148.50, 146.71, 136.51, 136.20, 135.76, 134.79, 134.21, 133.08, 129.28, 126.51, 124.33, 123.28, 121.73, 120.48, 114.05, 111.71, 111.37, 109.23, 61.01, 59.29, 57.31, 50.49, 50.23, 33.73, 20.88。

制备实施例 37

N-(4-(((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺制备：参照制备实施例 35 中制备方法，制备得到黄色固体化合物 **10d** (产率：

63%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 8.79 (dt, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.54, 157.46, 151.06, 150.89, 150.88, 150.30, 148.42, 146.64, 137.52, 135.77, 134.80, 134.24, 134.16, 133.16, 129.78, 129.39, 126.60, 124.41, 123.30, 121.37, 120.33, 114.03, 111.64, 111.31, 109.21, 61.32, 60.95, 57.32, 50.21, 50.06, 20.88。

制备实施例 38

N-(4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺制备；参照制备实施例 34 中制备方法，制备得到黄色固体化合物 **10e** (产率：61%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.47 – 7.39 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 6H), 2.83 – 2.76 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.55, 157.49, 154.75, 151.26, 150.87, 150.34, 136.45, 136.28, 135.75, 134.17, 133.12, 129.37, 129.34, 128.09, 126.54, 123.33, 123.27, 122.43, 121.70, 120.33, 118.62, 114.01, 111.43, 111.08, 59.37, 50.58, 50.24, 33.72, 20.88。

制备实施例 39

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺制备：

参照制备实施例 34 中制备方法，制备得到黄色固体化合物 **10f** (产率：63%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.03 – 2.91 (m, 6H), 2.75 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.32, 157.64, 150.77, 150.24, 150.08, 149.17, 147.09, 146.25, 146.14, 136.45, 136.35, 133.19, 129.60, 129.32, 127.01, 122.40, 121.68, 120.37, 119.98, 114.29, 111.42, 100.62, 95.73, 59.34, 56.47, 56.32, 50.67, 50.33, 33.74, 20.99。

制备实施例 40

N-(4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹

唑啉-4-胺制备:

参照制备实施例 35 中制备方法, 制备得到黄色固体化合物 **10g** (产率: 65%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.93 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.32, 157.62, 150.79, 150.27, 149.15, 147.06, 146.24, 146.09, 137.48, 134.40, 133.24, 129.77, 129.64, 127.07, 122.39, 121.41, 120.36, 120.04, 114.30, 111.37, 100.60, 95.71, 61.36, 56.47, 56.31, 50.32, 50.23, 20.98。

制备实施例 41

N-(4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)唑啉-4-胺制备: 参照制备实施例 34 中制备方法, 制备得到黄色固体化合物 **10h** (产率: 63%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.37 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.01 – 2.92 (m, 6H), 2.74 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.32, 157.65, 150.86, 150.76, 150.24, 148.55, 146.73, 146.15, 136.46, 136.33, 134.80, 133.19, 129.59, 129.31, 127.01, 124.29, 122.40, 121.67, 120.38, 114.30, 111.72, 111.37, 109.26, 61.01, 59.25, 57.31, 50.52, 50.22, 33.76, 20.87。

制备实施例 42

N-(4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)唑啉-4-胺制备: 参照制备实施例 35 中制备方法, 制备得到黄色固体化合物 **10i** (产率: 59%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.93 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H)。¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.31, 157.61, 151.01, 150.78, 150.26, 148.48, 146.67, 146.11, 137.52, 134.79, 134.32, 133.23, 129.76, 129.62, 127.07, 124.36, 122.40, 121.37, 120.38, 114.31, 111.68, 111.31, 109.24, 61.30, 60.96, 57.30, 50.20, 50.11, 20.87。

制备实施例 43

N-(4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹啉-4-胺
制备：参照制备实施例 34 中制备方法，制备得到黄色固体化合物 **10j**（产率：71%）。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.37 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 2H), 8.02 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.12 – 2.89 (m, 6H), 2.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)。

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.33, 157.61, 154.73, 151.22, 150.76, 150.24, 146.11, 136.42, 136.36, 133.18, 129.61, 129.32, 128.06, 127.01, 123.35, 122.45, 122.38, 121.65, 120.32, 118.60, 114.27, 111.42, 111.07, 59.32, 50.60, 50.22, 33.74, 20.87。

制备实施例 44

N-(2-((4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)氨基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13b**（产率：53%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.45 (s, 1H), 9.54 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.69 (m, 2H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.49, 163.96, 152.92, 150.19, 149.42, 149.15, 148.82, 147.05, 146.22, 144.68, 136.54, 135.85, 135.80, 131.50, 129.90, 129.41, 129.24, 127.52, 127.25, 126.95, 121.01, 120.02, 112.14, 111.36, 109.66, 105.06, 100.58, 95.71, 61.25, 56.46, 56.31, 56.19, 50.27, 50.10, 20.94。

制备实施例 45

N-(2-((4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13c**（产率：49%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.45 (s, 1H), 9.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.76 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.96 – 2.86 (m, 6H), 2.75 – 2.70 (m, 2H)。 ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.43, 163.92, 152.90, 150.84, 149.40, 148.81, 148.53, 146.71, 144.67, 137.14, 135.81, 135.80, 135.43, 134.78, 131.47, 129.44,

129.39, 129.20, 127.48, 127.26, 126.94, 124.28, 121.27, 112.13, 111.71, 111.35, 109.64, 109.24, 105.08, 61.00, 59.21, 57.30, 56.50, 56.18, 50.48, 50.19, 33.73, 20.87。

制备实施例 46

N-(2-((4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)氨基甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13d**（产率：43%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.46 (s, 1H), 9.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 167.80, 163.76, 152.56, 150.61, 148.95, 148.67, 148.42, 146.60, 144.55, 136.95, 136.01, 135.31, 134.66, 134.17, 131.70, 129.89, 129.23, 128.82, 127.63, 127.28, 126.98, 124.21, 121.35, 112.50, 111.76, 111.25, 110.53, 109.25, 104.88, 61.20, 60.89, 57.25, 56.41, 56.10, 49.98, 49.89, 20.58。

制备实施例 47

N-(2-((4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13e**（产率：47%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 12.47 (s, 1H), 9.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 – 7.80 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 6H), 2.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.46, 163.92, 154.74, 152.84, 151.13, 149.38, 148.81, 144.65, 137.06, 135.83, 135.74, 135.51, 131.49, 129.44, 129.38, 129.22, 128.04, 127.50, 127.25, 126.94, 123.38, 122.47, 121.29, 118.63, 112.19, 111.41, 111.09, 109.71, 105.06, 59.26, 56.47, 56.18, 50.54, 50.17, 33.67, 20.83。

制备实施例 48

2-(3-氰基苯甲酰胺基)-*N*-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧化苯甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13f**（产率：42%）。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (t, *J*

= 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.76 – 4.40 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.57 – 3.39 (m, 4H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.46, 163.14, 151.92, 149.49, 148.30, 146.95, 144.92, 137.67, 136.28, 135.76, 133.88, 131.97, 131.30, 130.77, 129.40, 122.36, 118.71, 118.58, 115.00, 112.53, 112.48, 111.68, 105.79, 101.97, 96.57, 56.51, 56.49, 56.46, 56.12, 49.95, 48.08, 29.64, 18.26。

制备实施例 49

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)烟酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13g** (产率：45%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.26 (s, 1H), 9.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.7, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 6H), 2.76 – 2.70 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.43, 163.83, 152.81, 152.58, 150.10, 149.14, 147.01, 146.18, 144.63, 137.22, 135.59, 135.38, 134.81, 130.25, 129.49, 123.57, 121.32, 119.95, 112.13, 111.42, 109.51, 104.97, 100.51, 95.65, 59.37, 56.43, 56.31, 56.19, 50.66, 50.34, 33.77, 21.04。

制备实施例 50

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(3-氟苯甲酰胺基)-4,5-二甲氧基苯甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13h** (产率：43%)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 12.05 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76 – 3.72 (m, 5H), 2.97 – 2.85 (m, 6H), 2.77 – 2.71 (m, 2H)。

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.41, 164.35, 152.74, 149.15, 147.05, 146.21, 144.55, 135.58, 135.50, 130.58, 130.50, 129.48, 122.72, 122.69, 121.29, 119.94, 119.07, 118.86, 114.96, 114.73, 112.32, 111.42, 109.57, 105.01, 100.54, 95.67, 59.35, 56.45, 56.42, 56.32, 56.15, 50.66, 50.32, 33.74, 21.01。

制备实施例 51

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧基

-2-(吡啶-3-磺胺基)苯甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13i**（产率：45%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.30 – 7.17 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.96 – 2.85 (m, 6H), 2.76 – 2.71 (m, 2H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 166.11, 153.31, 152.70, 149.95, 149.14, 147.93, 147.05, 146.37, 146.20, 137.22, 135.58, 135.13, 134.98, 132.48, 129.39, 123.77, 121.06, 119.92, 115.95, 111.42, 109.23, 107.62, 100.53, 95.67, 59.21, 56.47, 56.42, 56.35, 56.30, 50.62, 50.30, 33.65, 20.97。

制备实施例 52

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-2-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13j**（产率：43%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 6H), 2.57 (s, 2H)。 ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 171.45, 165.96, 155.85, 153.26, 153.12, 151.13, 150.16, 148.69, 148.08, 147.23, 144.53, 140.35, 139.83, 137.44, 136.07, 135.01, 134.37, 132.97, 132.61, 125.68, 123.73, 118.61, 115.27, 115.10, 108.88, 104.81, 99.76, 63.07, 60.29, 60.09, 59.85, 54.38, 53.95, 36.99, 24.35。

制备实施例 53

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-2-氧乙基)苯基)氨基甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13k**（产率：44%）。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 构象异构体) δ 12.58 – 12.50 (m, 1H), 9.53 – 9.49 (m, 1H), 8.76 – 8.72 (m, 1H), 8.68 – 8.60 (m, 1H), 8.53 – 8.50 (m, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 7.01 – 6.95 (m, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 4.80 – 4.56 (m, 2H), 3.96 – 3.92 (m, 4H), 3.91 – 3.88 (m, 3H), 3.88 – 3.85 (m, 3H), 3.83 – 3.80 (m, 4H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 2H)。 ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃, 构象异构体) δ 170.50, 170.44, 167.54, 167.52, 163.89, 163.85, 152.70, 152.66, 149.34, 149.31, 148.75, 148.66, 148.20, 147.62, 147.49, 146.81, 146.54, 146.42, 144.55, 136.50, 136.45, 135.97, 135.84, 135.73, 135.68, 131.47, 131.45, 131.15, 130.92, 129.36, 129.33, 129.26, 129.21,

129.18, 127.48, 127.46, 127.29, 127.26, 126.95, 126.92, 121.52, 119.30, 119.23, 113.06, 112.16, 112.10, 111.32, 110.01, 104.93, 100.59, 100.44, 95.74, 95.63, 56.43, 56.39, 56.29, 56.13, 44.23, 44.03, 40.93, 40.85, 40.55, 39.94, 21.67, 20.60。

制备实施例 54

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基甲酰)-4,5-二氟苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13l** (产率：39%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.49 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.97 – 8.65 (m, 3H), 8.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.90 – 7.77 (m, 1H), 7.74 – 7.54 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.74 (s, 2H), 2.92 (bs, 6H), 2.73 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.05, 163.94, 150.04, 149.53, 149.15, 148.59, 147.06, 146.22, 137.48, 136.16, 135.22, 131.70, 129.42, 129.23, 127.61, 126.90, 126.77, 121.50, 119.97, 116.83, 116.13, 111.43, 111.32, 111.09, 100.58, 95.69, 59.30, 56.46, 56.32, 50.63, 50.33, 33.75, 21.00。

制备实施例 55

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基甲酰)苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13m** (产率：43%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.08 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.99 – 2.85 (m, 6H), 2.73 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.47, 164.18, 150.08, 149.48, 149.15, 148.70, 147.04, 146.20, 139.08, 137.01, 136.05, 135.77, 132.59, 131.62, 129.47, 129.21, 127.59, 127.28, 127.14, 126.95, 123.38, 121.95, 121.55, 120.92, 119.98, 111.42, 100.58, 95.70, 59.37, 56.44, 56.31, 50.63, 50.33, 33.76, 21.01。

制备实施例 56

N-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙基)苯基)氨基甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13n** (产率：46%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 构象异构体) δ 12.51 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 – 8.22 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.84 – 7.79

(m, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 – 3.91 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 15.8, 8.0$ Hz, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 构象异构体) δ 171.47, 171.32, 167.51, 167.42, 163.85, 152.83, 149.35, 149.29, 148.79, 148.73, 148.53, 147.57, 147.44, 147.04, 146.50, 146.41, 144.61, 138.08, 137.95, 135.92, 135.85, 135.80, 135.57, 131.47, 129.35, 129.20, 129.09, 127.49, 127.30, 126.95, 121.46, 121.32, 119.37, 119.31, 113.09, 112.08, 111.29, 109.79, 105.00, 100.56, 100.42, 95.75, 95.58, 56.45, 56.41, 56.28, 56.25, 56.16, 43.68, 43.35, 40.78, 39.71, 35.78, 35.33, 30.80, 30.78, 21.74, 20.60。

制备实施例 57

(*E*)-*N*-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙-1-烯-1-基)苯基)氨甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13o** (产率：38%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 构象异构体) δ 9.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 6.89 – 6.75 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.73 (d, $J = 21.9$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 构象异构体) δ 167.82, 166.87, 163.60, 152.60, 149.33, 148.91, 148.51, 148.17, 147.51, 146.97, 146.40, 144.45, 142.92, 139.51, 136.09, 135.37, 131.72, 131.15, 129.22, 128.80, 128.65, 127.65, 127.17, 126.95, 121.14, 119.33, 116.21, 115.89, 112.17, 110.56, 104.67, 100.58, 100.49, 95.72, 95.62, 56.40, 56.30, 56.25, 56.06, 44.05, 43.95, 41.41, 21.91, 20.56。

制备实施例 58

(*E*)-*N*-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙-1-烯-1-基)苯基)氨甲酰基)苯基)喹啉-3-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13p** (产率：46%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 构象异构体) δ 9.45 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 – 7.59 (m, 5H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.12 – 6.86 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 2.98 – 2.68 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 构象异构体) δ 165.64, 164.48,

161.12, 146.69, 145.95, 145.71, 145.34, 144.67, 144.32, 143.60, 140.39, 136.91, 136.33, 133.68, 130.18, 129.29, 128.60, 126.57, 125.94, 125.61, 125.45, 125.16, 124.55, 124.34, 120.99, 118.87, 118.80, 118.58, 116.72, 113.20, 110.31, 108.89, 97.98, 93.06, 53.60, 53.41, 41.28, 38.66, 37.67, 19.10, 17.78。

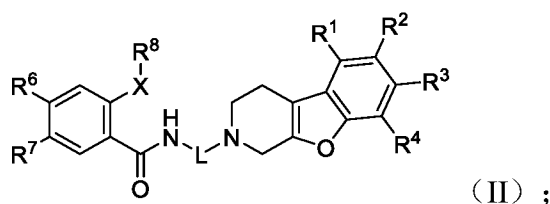
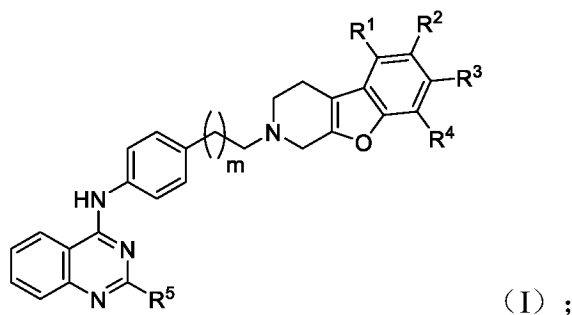
制备实施例 59

N-(4-(4,5-二甲氧基-2-(喹啉-3-甲酰胺基)苯甲酰胺基)苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-甲酰胺制备：参照制备实施例 33 中制备方法，制备得到淡黄色固体化合物 **13q**（产率：43%）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 9.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 168.01, 163.58, 158.22, 152.39, 149.22, 148.72, 148.46, 148.12, 147.26, 146.24, 144.48, 136.56, 136.13, 135.24, 131.74, 129.18, 128.54, 128.01, 127.65, 127.30, 126.97, 121.98, 119.51, 112.26, 110.64, 104.66, 100.58, 95.65, 56.35, 56.27, 56.19, 56.01, 44.29, 42.26, 41.61, 20.96。

此外应理解，在阅读了本发明的上述描述内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求 书

1.式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐:

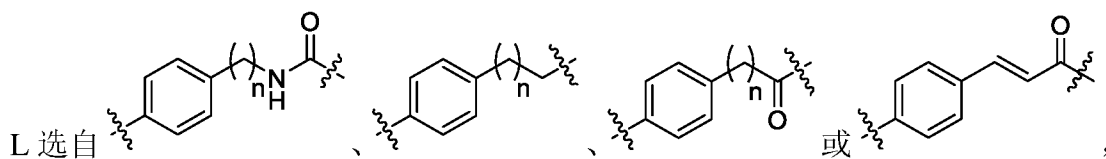


R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 相同或不相同, 分别独立选自 H、卤素、 $C_1\sim C_5$ 烷基或 $C_1\sim C_5$ 烷氧基;

R^5 、 R^8 相同或不相同, 分别独立选自取代或未取代的苯基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、色酮基、喹诺酮基或喹喔啉基; 所述苯基、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、色酮基、喹诺酮基或喹喔啉基上的取代基分别独立选自氰基或卤素;

m 选自 0~4;

X 选自 $-NHC(=O)-$ 或 $-NHS(=O)_2-$;



n 分别独立选自 0~4。

2.根据权利要求 1 所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐, 其特征在于, L 中苯环一端与酰胺键连接。

3.根据权利要求 2 所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐, 其特征在于, 所述化合物选自以下任一:

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹啉-4-胺;

N-(4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹

唑啉-4-胺;

N-(4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)

喹唑啉-4-胺;

N-(4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹

唑啉-4-胺;

N-(4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺;

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)

喹唑啉-4-胺;

N-(4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹

唑啉-4-胺;

N-(4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)

喹唑啉-4-胺;

N-(4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹

唑啉-4-胺;

N-(4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(2-((4-((6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(2-((4-(2-(7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(2-((4-((7,8-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)甲基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(2-((4-(2-(3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

2-(3-氰基苯甲酰胺基)-*N*-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧化苯甲酰胺;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)烟酰胺;

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-2-(3-氟苯甲酰胺基)-4,5-二甲氧基苯甲酰胺;

N-(4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)-4,5-二甲氧基-2-(吡啶-3-磺胺基)苯甲酰胺;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基甲酰)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-2-甲酰胺;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-2-氧乙基)苯基)氨基甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基甲酰)-4,5-二氟苯基)喹啉-3-甲酰胺;

N-(2-((4-(2-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)乙基)苯基)氨基甲酰)苯基)喹啉-3-甲酰胺;

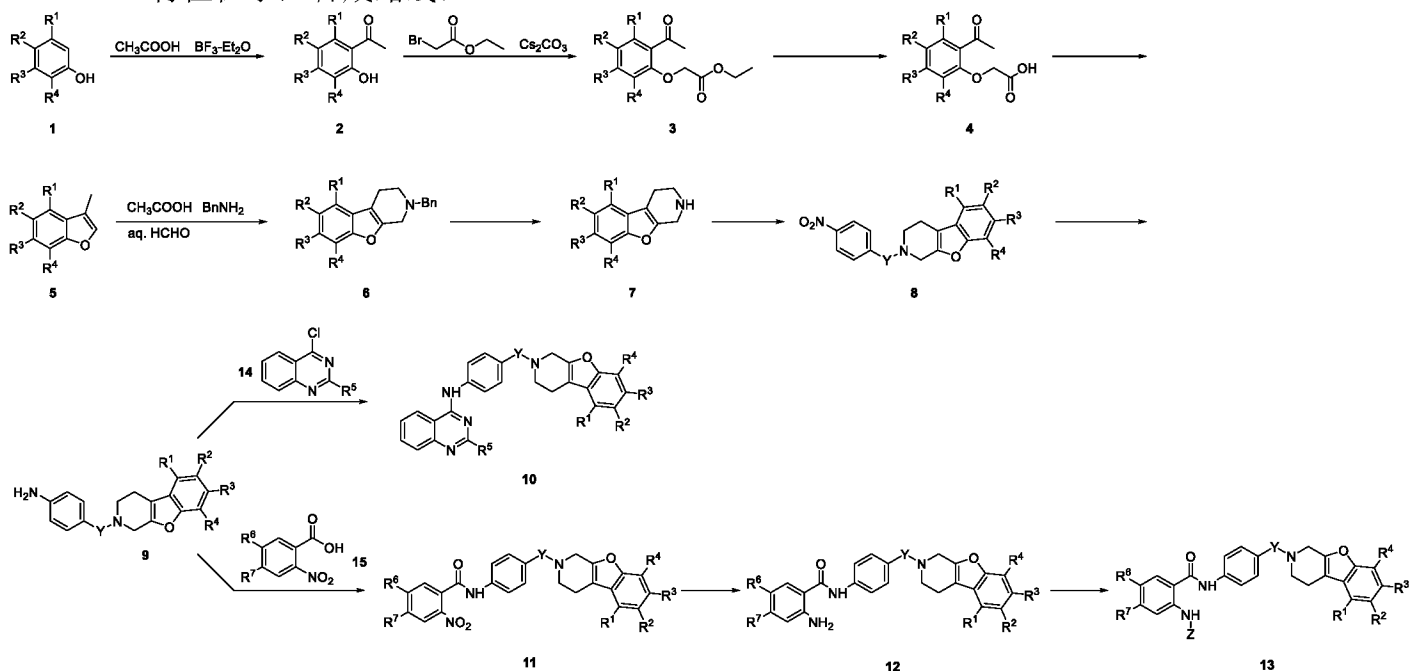
N-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙基)苯基)氨基甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

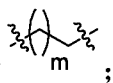
(*E*)-*N*-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙-1-烯-1-基)苯基)氨基甲酰基)-4,5-二甲氧基苯基)喹啉-3-甲酰胺;

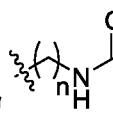
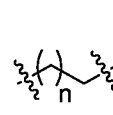
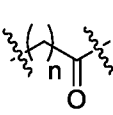
(*E*)-*N*-(2-((4-(3-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-基)-3-氧丙-1-烯-1-基)苯基)氨基甲酰基)苯基)喹啉-3-甲酰胺;

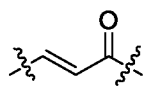
N-(4-(4,5-二甲氧基-2-(喹啉-3-甲酰胺基)苯甲酰胺基)苯基)-6,7-二甲氧基-3,4-二氢苯并呋喃[2,3-*c*]吡啶-2(1*H*)-甲酰胺。

4.一种根据权利要求 1~3 任一项所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物的制备方法, 其特征在于, 合成路线:



化合物 **10** 即为式 (I) 所示化合物, 其中 Y 为  ;

化合物 **13** 即为式 (II) 所示化合物, 其中 Y 为  、  、  或

 , -NH-Z 为 -X-R⁸;

化合物 **1** 在乙酸/三氟化硼乙醚条件下发生邻位傅克酰基化得到化合物 **2**, 化合物 **2** 与溴乙酸乙酯在碳酸铯作碱下生成化合物 **3**, 化合物 **3** 发生水解反应得到化合物 **4**, 化合物 **4** 发生环化反应得到化合物 **5**, 化合物 **5** 在乙酸溶剂中与苄胺、甲醛水溶液发生多组分反应得到化合物 **6**, 化合物 **6** 脱苄基得到化合物 **7**, 化合物 **7** 与卤代物发生亲核取代反应或者经酰胺缩合反应得到化合物 **8**, 化合物 **8** 经硝基还原反应得到化合物 **9**; 化合物 **9** 与化合物 **14** 发生亲核取代反应得到化合物 **10**; 或者, 化合物 **9** 与化合物 **15** 进行酰胺缩合反应得到化合物 **11**, 化合物 **11** 经硝基还原反应得到化合物 **12**, 化合物 **12** 经酰胺缩合反应或磺胺缩合反应得到化合物 **13**。

5. 根据权利要求 1~3 任一项所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐在制备 P-糖蛋白抑制剂中的应用。

6. 根据权利要求 5 所述的应用, 其特征在于, 所述 P-糖蛋白抑制剂为口服制剂。

7. 根据权利要求 1~3 任一项所述的式 (I) 或 (II) 所示化合物或其可药用的盐在制备用于提高抗癌药物癌症治疗效果的抗药性调节剂中的应用。

8. 根据权利要求 7 所述的应用, 其特征在于, 所述抗癌药物为由于肠道 P-糖蛋白的抑制作用而不容易在消化道中吸收的药物, 包括紫杉烷类、长春生物碱、蒽环类药物、喜树碱、鬼臼毒素、米托蒽酯、放线菌素、秋水仙碱;

所述紫杉烷类包括紫杉醇、多西他赛;

所述长春生物碱包括长春新碱、长春碱;

所述蒽环类药物包括柔红霉素、多柔比星;

所述喜树碱包括托泊替康、伊立替康。

9. 根据权利要求 7 所述的应用, 其特征在于, 所述癌症为实体瘤或血液系统恶性肿瘤, 选自白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤;

所述白血病为急性淋巴细胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓性白血病;

所述淋巴瘤为霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

10.根据权利要求 7 所述的应用，其特征在于，所述抗药性调节剂为口服制剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/131215

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 491/048(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/4355(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, ENTXT, VEN, STN(Registry, Marpat, Caplus), CNKI, 万方, WANFANG: P-糖蛋白, 抑制剂, 肿瘤, 多药耐药, P-glycoprotein, inhibitor, cancer, tumor, MDR, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 117603219 A (ZHEJIANG UNIVERSITY et al.) 27 February 2024 (2024-02-27) claims 1-10	1-10
PX	ZHOU, Xianjing et al. "Highly Potent and Intestine Specific P-Glycoprotein Inhibitor to Enable Oral Delivery of Taxol" <i>Angewandte Chemie International Edition</i> , Vol. 63, No. 45, 17 September 2024 (2024-09-17), ISSN: 1433-7851, e202412649	1-10
A	CN 106117182 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 16 November 2016 (2016-11-16) entire document, in particular claim 1, and description, paragraph 0039	1-10
A	CN 1241181 A (XENOVA LTD.) 12 January 2000 (2000-01-12) entire document, in particular claims 1-2 and 8, and embodiment 4	1-10
A	CN 102603630 A (UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY BEIJING) 25 July 2012 (2012-07-25) entire document	1-10
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14 February 2025		Date of mailing of the international search report 20 February 2025
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1088577 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INC.) 29 June 1994 (1994-06-29) entire document	1-10
A	CN 1168631 A (ELI LILLY AND COMPANY) 24 December 1997 (1997-12-24) entire document	1-10
A	WO 2005033101 A1 (HANMI PHARM. CO., LTD. et al.) 14 April 2005 (2005-04-14) entire document	1-10
A	WO 2010006032 A1 (DUQUESNE UNIVERSITY OF THE HOLY SPIRIT et al.) 14 January 2010 (2010-01-14) entire document	1-10
A	WO 9401408 A1 (LABORATOIRES GLAXO SA et al.) 20 January 1994 (1994-01-20) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/131215

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	117603219	A	27 February 2024	None			
CN	106117182	A	16 November 2016	CN	106117182	B	30 August 2019
CN	1241181	A	12 January 2000	WO	9817648	A1	30 April 1998
				AU	4633997	A	15 May 1998
				NO	991836	A	17 June 1999
				ZA	9709329	A	30 June 1999
				EP	0934276	A1	11 August 1999
				BR	9711935	A	24 August 1999
				GB	2334521	A	25 August 1999
				CZ	9901353	A3	15 September 1999
				KR	20000049278	A	12 January 2000
				SK	50999	A3	14 August 2000
				HU	0001531	A2	28 August 2000
				CN	100354265	C	12 December 2007
CN	102603630	A	25 July 2012	CN	102603630	B	20 August 2014
CN	1088577	A	29 June 1994	DK	0662958	T3	31 March 2003
				PL	308217	A1	24 July 1995
				HK	1013992	A1	17 September 1999
				IL	107109	A0	28 December 1993
				IL	107109	A	12 March 1999
				NZ	256772	A	24 March 1997
				EP	0662958	A1	19 July 1995
				EP	0662958	B1	11 December 2002
				ES	2188595	T3	01 July 2003
				CA	2144962	A1	14 April 1994
				CA	2144962	C	20 May 2003
				UA	63874	C2	16 February 2004
				RU	95110938	A	10 January 1997
				RU	2158258	C2	27 October 2000
				TW	304943	B	11 May 1997
				MX	9305934	A	31 March 1994
				HUT	72046	A	28 March 1996
				SK	38995	A3	09 August 1995
				SK	284129	B6	08 September 2004
				FI	951454	A0	27 March 1995
				NO	951162	D0	27 March 1995
				NO	951162	L	29 May 1995
				NO	305596	B1	28 June 1999
				BG	99585	A	29 December 1995
				BG	62729	B1	30 June 2000
				AU	5164893	A	26 April 1994
				AU	690082	B2	23 April 1998
				IS	4073	A	29 March 1994
				MY	119483	A	30 June 2005
				JPH	08502256	A	12 March 1996
				JP	3635493	B2	06 April 2005
				PT	662958	E	30 April 2003
				WO	9407858	A1	14 April 1994
				KR	100300112	B1	22 October 2001
				RO	117791	B1	30 July 2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/131215

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				SG	47517	A1	17 April 1998
				NZ	314207	A	22 December 2000
				ATE	229506	T1	15 December 2002
				CZ	76995	A3	13 December 1995
				CZ	287396	B6	15 November 2000
				DE	69332563	D1	23 January 2003
				DE	69332563	T2	27 November 2003
CN	1168631	A	24 December 1997	HUT	77604	A	29 June 1998
				CZ	113797	A3	17 September 1997
				ZA	9508688	B	14 April 1997
				JPH	10512544	A	02 December 1998
				IL	115582	A0	19 January 1996
				US	6121292	A	19 September 2000
				ZA	958688	B	14 April 1997
				EP	0820769	A2	28 January 1998
				EP	0820769	A3	19 August 1998
				CA	2202661	A1	25 April 1996
				NO	971704	D0	14 April 1997
				NO	971704	L	13 May 1997
				MX	9702700	A	28 June 1997
				WO	9611677	A1	25 April 1996
				FI	971568	A0	14 April 1997
				FI	971568	A	12 June 1997
				EP	0709090	A2	01 May 1996
				EP	0709090	A3	28 August 1996
				AU	3829895	A	06 May 1996
				AU	702301	B2	18 February 1999
WO	2005033101	A1	14 April 2005	US	6124311	A	26 September 2000
				EP	1711490	A1	18 October 2006
				EP	1711490	A4	04 April 2007
				KR	20050034024	A	14 April 2005
WO	2010006032	A1	14 January 2010	KR	100580743	B1	15 May 2006
				US	2015252053	A1	10 September 2015
				US	9458167	B2	04 October 2016
				CA	3012806	A1	14 January 2010
				US	2018127434	A1	10 May 2018
				US	10414777	B2	17 September 2019
				US	2019062341	A1	28 February 2019
				US	10464944	B2	05 November 2019
				US	2019359630	A1	28 November 2019
				US	11091500	B2	17 August 2021
				US	2017022217	A1	26 January 2017
				US	9802955	B2	31 October 2017
				US	2009082374	A1	26 March 2009
				US	7982035	B2	19 July 2011
				US	2017246170	A1	31 August 2017
				US	9987283	B2	05 June 2018
				US	2011288108	A1	24 November 2011
				US	8309564	B2	13 November 2012
				US	2011295002	A1	01 December 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/131215

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				US	9056869	B2	16 June 2015		
				US	2013096146	A1	18 April 2013		
				US	9045489	B2	02 June 2015		
				CA	2730319	A1	14 January 2010		
				CA	2730319	C	04 September 2018		
				EP	2310014	A1	20 April 2011		
				EP	2310014	A4	31 August 2011		
				EP	2310014	B1	18 March 2020		
				US	2015232477	A1	20 August 2015		
				US	9556198	B2	31 January 2017		
				US	2020017521	A1	16 January 2020		
				US	10676483	B2	09 June 2020		

WO	9401408	A1	20 January 1994	US	5663179	A	02 September 1997		
				ATE	152443	T1	15 May 1997		
				JPH	08508974	A	24 September 1996		
				JP	2718830	B2	25 February 1998		
				DE	69310367	D1	05 June 1997		
				DE	69310367	T2	14 August 1997		
				EP	0649410	A1	26 April 1995		
				EP	0649410	B1	02 May 1997		
				ES	2103479	T3	16 September 1997		
				AU	4567193	A	31 January 1994		
				GR	3024073	T3	31 October 1997		
				DK	0649410	T3	15 September 1997		

A. 主题的分类

C07D 491/048(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/4355(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT,ENTXT,VEN,STN(Registry,Marpac,Caplus),CNKI,万方: P-糖蛋白, 抑制剂, 肿瘤, 多药耐药, P-glycoprotein, inhibitor, cancer, tumor, MDR, 结构式检索

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 117603219 A (浙江大学等) 2024年2月27日 (2024 - 02 - 27) 权利要求1-10	1-10
PX	ZHOU, Xianjing等. "Highly Potent and Intestine Specific P-Glycoprotein Inhibitor to Enable Oral Delivery of Taxol" Angewandte Chemie International Edition, 第63卷, 第45期, 2024年9月17日 (2024 - 09 - 17), ISSN: 1433-7851, e202412649	1-10
A	CN 106117182 A (中国药科大学) 2016年11月16日 (2016 - 11 - 16) 全文, 特别是权利要求1和说明书第0039段	1-10
A	CN 1241181 A (埃克森诺瓦有限公司) 2000年1月12日 (2000 - 01 - 12) 全文, 特别是权利要求1-2、8和实施例4	1-10
A	CN 102603630 A (北京科技大学) 2012年7月25日 (2012 - 07 - 25) 全文	1-10

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“p” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2025年2月14日

国际检索报告邮寄日期

2025年2月20日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

占跃晨

电话号码 (+86) 010-62086307

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1088577 A (沃泰克斯药物股份有限公司) 1994年6月29日 (1994 - 06 - 29) 全文	1-10
A	CN 1168631 A (伊莱利利公司) 1997年12月24日 (1997 - 12 - 24) 全文	1-10
A	WO 2005033101 A1 (HANMI PHARM IND CO LTD等) 2005年4月14日 (2005 - 04 - 14) 全文	1-10
A	WO 2010006032 A1 (UNIV HOLY GHOST DUQUESNE等) 2010年1月14日 (2010 - 01 - 14) 全文	1-10
A	WO 9401408 A1 (GLAXO LAB SA等) 1994年1月20日 (1994 - 01 - 20) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/131215

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	117603219	A	2024年2月27日	无	
CN	106117182	A	2016年11月16日	CN	106117182 B 2019年8月30日
CN	1241181	A	2000年1月12日	WO	9817648 A1 1998年4月30日
				AU	4633997 A 1998年5月15日
				NO	991836 A 1999年6月17日
				ZA	9709329 A 1999年6月30日
				EP	0934276 A1 1999年8月11日
				BR	9711935 A 1999年8月24日
				GB	2334521 A 1999年8月25日
				CZ	9901353 A3 1999年9月15日
				KR	20000049278 A 2000年1月12日
				SK	50999 A3 2000年8月14日
				HU	0001531 A2 2000年8月28日
				CN	100354265 C 2007年12月12日
CN	102603630	A	2012年7月25日	CN	102603630 B 2014年8月20日
CN	1088577	A	1994年6月29日	DK	0662958 T3 2003年3月31日
				PL	308217 A1 1995年7月24日
				HK	1013992 A1 1999年9月17日
				IL	107109 A0 1993年12月28日
				IL	107109 A 1999年3月12日
				NZ	256772 A 1997年3月24日
				EP	0662958 A1 1995年7月19日
				EP	0662958 B1 2002年12月11日
				ES	2188595 T3 2003年7月1日
				CA	2144962 A1 1994年4月14日
				CA	2144962 C 2003年5月20日
				UA	63874 C2 2004年2月16日
				RU	95110938 A 1997年1月10日
				RU	2158258 C2 2000年10月27日
				TW	304943 B 1997年5月11日
				MX	9305934 A 1994年3月31日
				HUT	72046 A 1996年3月28日
				SK	38995 A3 1995年8月9日
				SK	284129 B6 2004年9月8日
				FI	951454 A0 1995年3月27日
				NO	951162 D0 1995年3月27日
				NO	951162 L 1995年5月29日
				NO	305596 B1 1999年6月28日
				BG	99585 A 1995年12月29日
				BG	62729 B1 2000年6月30日
				AU	5164893 A 1994年4月26日
				AU	690082 B2 1998年4月23日
				IS	4073 A 1994年3月29日
				MY	119483 A 2005年6月30日
				JPH	08502256 A 1996年3月12日
				JP	3635493 B2 2005年4月6日
				PT	662958 E 2003年4月30日
				WO	9407858 A1 1994年4月14日
				KR	100300112 B1 2001年10月22日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/131215

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	公布日 (年/月/日)
						RO 117791 B1	2002年7月30日
						SG 47517 A1	1998年4月17日
						NZ 314207 A	2000年12月22日
						ATE 229506 T1	2002年12月15日
						CZ 76995 A3	1995年12月13日
						CZ 287396 B6	2000年11月15日
						DE 69332563 D1	2003年1月23日
						DE 69332563 T2	2003年11月27日
CN	1168631	A	1997年12月24日	HUT	77604	A	1998年6月29日
				CZ	113797	A3	1997年9月17日
				ZA	9508688	B	1997年4月14日
				JPH	10512544	A	1998年12月2日
				IL	115582	A0	1996年1月19日
				US	6121292	A	2000年9月19日
				ZA	958688	B	1997年4月14日
				EP	0820769	A2	1998年1月28日
				EP	0820769	A3	1998年8月19日
				CA	2202661	A1	1996年4月25日
				NO	971704	D0	1997年4月14日
				NO	971704	L	1997年5月13日
				MX	9702700	A	1997年6月28日
				WO	9611677	A1	1996年4月25日
				FI	971568	A0	1997年4月14日
				FI	971568	A	1997年6月12日
				EP	0709090	A2	1996年5月1日
				EP	0709090	A3	1996年8月28日
				AU	3829895	A	1996年5月6日
				AU	702301	B2	1999年2月18日
				US	6124311	A	2000年9月26日
WO	2005033101	A1	2005年4月14日	EP	1711490	A1	2006年10月18日
				EP	1711490	A4	2007年4月4日
				KR	20050034024	A	2005年4月14日
				KR	100580743	B1	2006年5月15日
WO	2010006032	A1	2010年1月14日	US	2015252053	A1	2015年9月10日
				US	9458167	B2	2016年10月4日
				CA	3012806	A1	2010年1月14日
				US	2018127434	A1	2018年5月10日
				US	10414777	B2	2019年9月17日
				US	2019062341	A1	2019年2月28日
				US	10464944	B2	2019年11月5日
				US	2019359630	A1	2019年11月28日
				US	11091500	B2	2021年8月17日
				US	2017022217	A1	2017年1月26日
				US	9802955	B2	2017年10月31日
				US	2009082374	A1	2009年3月26日
				US	7982035	B2	2011年7月19日
				US	2017246170	A1	2017年8月31日
				US	9987283	B2	2018年6月5日
				US	2011288108	A1	2011年11月24日
				US	8309564	B2	2012年11月13日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/131215

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	2011295002	A1	2011年12月1日
				US	9056869	B2	2015年6月16日
				US	2013096146	A1	2013年4月18日
				US	9045489	B2	2015年6月2日
				CA	2730319	A1	2010年1月14日
				CA	2730319	C	2018年9月4日
				EP	2310014	A1	2011年4月20日
				EP	2310014	A4	2011年8月31日
				EP	2310014	B1	2020年3月18日
				US	2015232477	A1	2015年8月20日
				US	9556198	B2	2017年1月31日
				US	2020017521	A1	2020年1月16日
				US	10676483	B2	2020年6月9日
WO	9401408	A1	1994年1月20日	US	5663179	A	1997年9月2日
				ATE	152443	T1	1997年5月15日
				JPH	08508974	A	1996年9月24日
				JP	2718830	B2	1998年2月25日
				DE	69310367	D1	1997年6月5日
				DE	69310367	T2	1997年8月14日
				EP	0649410	A1	1995年4月26日
				EP	0649410	B1	1997年5月2日
				ES	2103479	T3	1997年9月16日
				AU	4567193	A	1994年1月31日
				GR	3024073	T3	1997年10月31日
				DK	0649410	T3	1997年9月15日