

(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
2019年9月12日 (12.09.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/170086 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 498/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/077026

(22) 国际申请日: 2019年3月5日 (05.03.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810182471.7 2018年3月6日 (06.03.2018) CN

(71) 申请人: 北京赛特明强医药科技有限公司 (BEIJING SCITECH-MQ PHARMACEUTICALS LIMITED) [CN/CN]; 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。

(72) 发明人: 张强 (ZHANG, Qiang); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。于善楠 (YU, Shannan); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。王中祥 (WANG, Zhongxiang); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。冯守业 (FENG, Shouye); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。郑南桥 (ZHENG, Nanqiao); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。杨海龙 (YANG, Hailong); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。杨磊夫 (YANG, Leifu); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。张宏波 (ZHANG, Hongbo); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。周利凯 (ZHOU, Likai); 中国北京市顺义区林河北大街10号, Beijing 101320 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京

市东城区北三环东路36号北京环球贸易中心C座16层, Beijing 100013 (CN)。

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

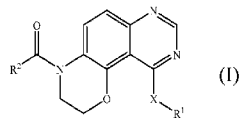
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: ACYL-SUBSTITUTED OXAZINO-QUINAZOLINE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 一种酰基取代的噁嗪并喹唑啉类化合物、制备方法及其应用



(57) Abstract: Provided are an acyl-substituted oxazino-quinazoline compound, a preparation method therefor, and uses thereof. More particularly provided is a compound shown in formula (I), an isomer, a hydrate, a solvate, a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug thereof, a preparation method therefor, and uses thereof in preparing a drug acting as a kinase inhibitor. Said compound has a good inhibitory activity on mutant EGFR kinases and a moderate inhibitory activity on wild-type EGFR kinases. (I)

(57) 摘要: 一种酰基取代的噁嗪并喹唑啉类化合物、制备方法及其应用, 具体涉及式(I)所示化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 其制备方法及其在制备作为激酶抑制剂的药物中的应用。化合物对突变型EGFR激酶具有良好的抑制活性, 同时展示出对野生型EGFR激酶也具有适度的抑制活性。



WO 2019/170086 A1

一种酰基取代的噁嗪并喹啉类化合物、制备方法及其应用

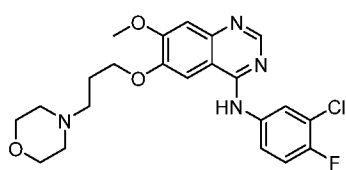
5 技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及一种酰基取代的噁嗪并喹啉类化合物、制备方法及其应用。

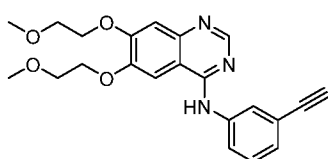
背景技术

10 蛋白激酶是细胞生命活动重要的信号使者，可催化将 ATP 末端的 γ -磷酸基团转移至底物氨基酸残基(丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸)中的羟基受体上，从而激活目标蛋白(Johnson L. N., and Lewis R. J., (2001) Structural basis for control by phosphorylation. *Cheminform.* 101, 2209.)。蛋白激酶参与了众多的生理过程，包括细胞增殖、存活、凋亡、代谢、转录以及分化等(Adams J. A., (2001) Kinetic and catalytic mechanisms of protein kinases. *Chemical reviews.* 101, 2271.)。在人体现有药物靶点中，蛋白激酶家族成员占比高达 10%(Santos R.,
15 Ursu O., Gaulton A., et al. (2017) A comprehensive map of molecular drug targets. *Nature Reviews Drug Discovery.* 16, 19.)。

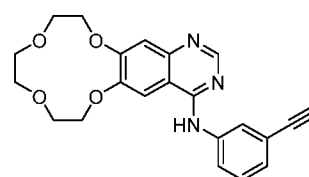
表皮生长因子受体(ErbB)酪氨酸激酶可通过多种途径调节细胞增殖、迁移、分化、凋亡以及细胞移动。在多种形式的恶性肿瘤中，ErbB 家族成员以及其部分配体通常过表达、
20 扩增或突变，这使其成为重要的治疗靶标。该家族蛋白激酶包括：ErbB1/EGFR/HER1、ErbB2/HER2、ErbB3/HER3 和 ErbB4/HER4。其中 EGFR 是开发非小细胞肺癌的重要靶点(Dienstmann R., et. al., (2001) Personalizing Therapy with Targeted Agents in Non-Small Cell Lung Cancer. *ONCOTARGET.* 2(3), 165.)。



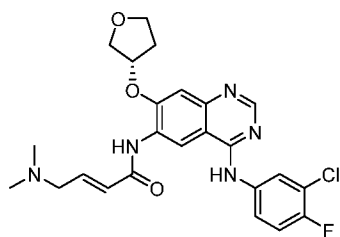
Gefitinib



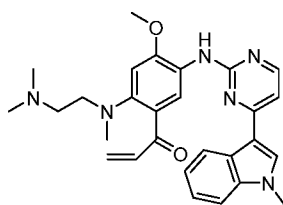
Erlotinib



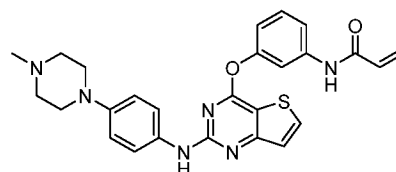
Icotinib



Afatinib



Osimertinib

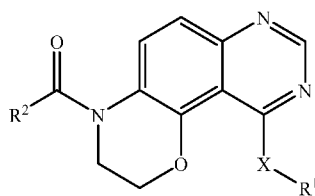


Olmutinib

吉非替尼 (Gefitinib)、埃罗替尼(Erlotinib)、埃克替尼(Icotinib)是第一代靶向 EGFR 的可逆型激酶抑制剂,用于治疗非小细胞癌。该类抑制剂同时对野生型和激活突变型 EGFR 具有抑制作用,且在临床上取得了较大的成功,但是受体患者服用一段时间后耐药性的出现,尤其是 T790M 突变导致的耐药性使疗效降低或失效。第二代 EGFR 抑制剂阿法替尼 (Afatinib)为非可逆型抑制剂,其含有迈克尔受体,可与位于 ATP 结合口袋入口处的半胱氨酸残基(Cys797)发生共价键结合,该抑制剂针对 T790M 突变型 EGFR 激酶和野生型 EGFR 激酶均表现出极强的活性,且对于 T790M 突变型 EGFR 激酶的抑制活性高于野生型 EGFR 激酶,这使得该药物临床应用中治疗窗口较窄,使用效果并不理想(Camidge, D. R., et. al. (2014) Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 11, 473.)。第三代的 EGFR 激酶抑制剂奥希替尼(Osimertinib)和奥莫替尼 (Olmotinib)实现了对 T790M 突变型 EGFR 激酶相比野生型 EGFR 激酶的高选择性抑制,拉大了临床使用窗口,实现了对 T790M 突变病人的有效治疗。已知的三代 EGFR 激酶抑制剂在临床上产生耐药性的原因之一,是由于其对野生型 EGFR 抑制活性过于微弱而导致的病人服药一段时间后,体内产生的野生型 EGFR 激酶的扩增(Chen L., et. al. (2017) Recent Progress of Small-Molecule Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against C797S Resistance in Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Medicinal Chemistry. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b01310)。基于此,开发具有对 T790M 突变型 EGFR 激酶良好的抑制活性,同时展示出对野生型 EGFR 激酶适度的抑制活性的新型活性分子具有重要意义。

发明内容

本发明提供一种式(I)所示化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药,



式 (I)

式(I)中,

X 为 O 或 NH ;

R¹ 为 ---R^3 或 ---L---R^3 ;

L 为 C₁-C₄ 直链烷基,或分别独立地被 R⁴、R⁵ 取代的 C₁-C₄ 直链烷基;

R⁴ 和 R⁵ 分别独立的为 H 或 C₁-C₃ 烷基;

R³ 为 -H, 未被取代或被卤素、羟基、氰基、羧基取代的 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, C₃-C₇ 环烷基, 芳基, 4-7 元杂环基, 5-6 元杂芳基, 或者并环结构;

所述并环结构选自芳环并 5-6 元杂芳环基, 5-6 元杂芳环并 5-6 元杂芳环基, 芳环并 5-6 元环烷基, 芳环并 5-6 元杂环基, 5-6 元杂芳环并 5-6 元环烷基或 5-6 元杂芳环并 5-6 元杂环基;

所述杂环基、杂芳环基含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

5 所述的芳基、杂芳基、杂环基或并环结构为非取代或分别独立的被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₃ 炔基、C₂-C₃ 烯基、-NR⁷R⁸ 或 -MR⁶ 的取代基取代;

R¹、R² 分别独立的为 H 或 C₁-C₃ 的烷基;

M 为 -O(CH₂)_q- 或 -C(O)-, 其中 q 为 1-4 的整数;

10 R⁶ 为 -H, 羟基, C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, 或 -NR⁷R⁸;

R⁷ 和 R⁸ 分别独立的为 -H, C₁-C₃ 烷基, 或者 R⁷、R⁸ 相连接形成 4-7 元杂环;

R² 为  或 ;

L₁ 选自: , ;

T₁ 为 C₁-C₈ 直链烷基, 或分别独立地被 R⁹、R¹⁰ 取代的 C₁-C₈ 直链烷基;

15 R⁹ 和 R¹⁰ 分别独立的为 -H 或 C₁-C₃ 烷基;

R¹¹ 为 -H, 羟基, C₁-C₃ 烷基, C₃-C₇ 环烷基, C₁-C₃ 烷氧基, C₁-C₃ 烷硫基, 4-7 元杂环基或 -NR¹²R¹³,

R¹² 和 R¹³ 分别独立的为 -H, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, 被羟基取代的 C₁-C₆ 烷基或被 C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基;

20 所述的 4-7 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂环基, 所述杂环基未被取代或被 C₁-C₃ 烷基、醛基、C₁-C₄ 烷基酰基、氨基酰基、单或双取代的 C₁-C₃ 氨基酰基、C₁-C₃ 烷基砷基、C₁-C₃ 烷基亚砷基中的一种或两种取代或杂环中的硫被一至二个氧原子氧化。

在一个优选的实施方案中,

25 R¹ 为  或 ;

L 为 C₁-C₃ 直链烷基, 或分别独立地被 R⁴、R⁵ 取代的 C₁-C₃ 直链烷基;

R⁴ 和 R⁵ 分别独立的为 -H 或 C₁-C₃ 烷基;

R³ 为 -H, 未被取代或被卤素、羟基、氰基、羧基取代的 C₁-C₃ 烷基, C₁-C₃ 烷氧基, C₃-C₆ 环烷基, 芳基, 5-6 元杂环基, 5-6 元杂芳基, 或者并环结构;

30 所述并环结构选自苯并 5-6 杂芳环基, 5-6 元杂芳环并 5-6 元杂芳环基, 苯并 5-6 环烷基, 苯并 5-6 杂环基, 5-6 元杂芳环并 5-6 环烷基, 5-6 元杂芳环并 5-6 元杂环基,

所述杂环基、杂芳环基含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

所述的芳基、杂芳基、杂环基或并环结构为非取代或分别独立地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、C₂-C₃ 炔基、C₂-C₃

烯基、-NR'R"或-MR⁶的取代基取代；


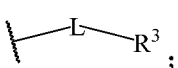
R'和R"分别独立的为H或C₁-C₃的烷基；

M为-O(CH₂)_q-或-C(O)-，其中q为1-3的整数；

R⁶为H，羟基，C₁-C₃烷基，C₁-C₃烷氧基，或-NR⁷R⁸；

5 R⁷、R⁸分别独立的为H，C₁-C₃烷基或者R⁷、R⁸相连接形成5-6元杂环。

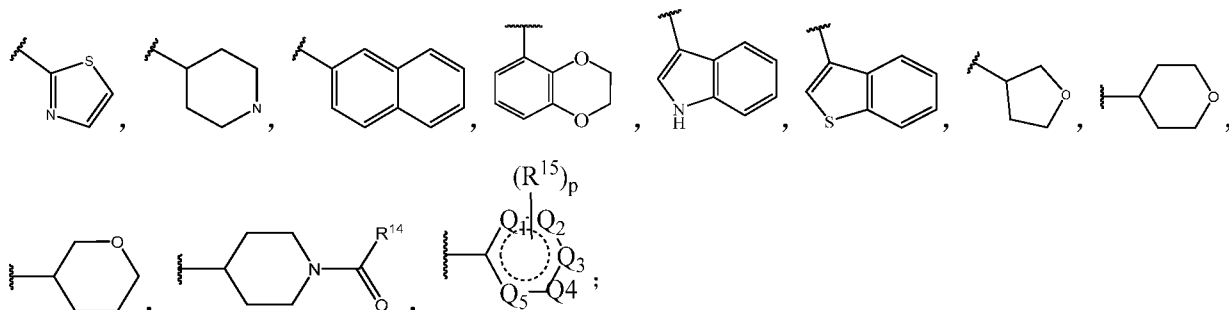
在另一个优选的实施方案中，

R¹为  或  ；

L为C₁-C₃直链烷基，或分别独立地被R⁴、R⁵取代的C₁-C₂直链烷基；

R⁴和R⁵分别独立的为-H或甲基；

10 R³选自：-H，甲基，乙基，丙基，异丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，羟基，羧基，1-羟基-1-甲基乙基，或以下基团：



R¹⁴为-H或C₁-C₃烷基；

15 Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅分别独立的为N或CH；

(R¹⁵)_p为p个相同或不同的R¹⁵取代基，p为0，1，2或3；

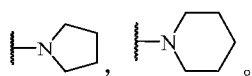
R¹⁵选自-H，-F，-Cl，-Br，-CF₃，-OCF₃，甲基，乙基，丙基，异丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，乙炔基，乙烯基，环丙基，环丁基，羟基，氰基，-NR'R"或-MR⁶；


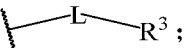
R'、R"分别独立的为H，甲基，乙基，丙基或异丙基；

20 M为-O(CH₂)_q-或-C(O)-，其中q为1，2或3；

R⁶为H，甲基，乙基，丙基，异丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，或-NR⁷R⁸；

R⁷、R⁸独立的为H、甲基，乙基，丙基，异丙基，或R⁷、R⁸相连接形成5-6元杂环，所述的5-6元杂环优选：

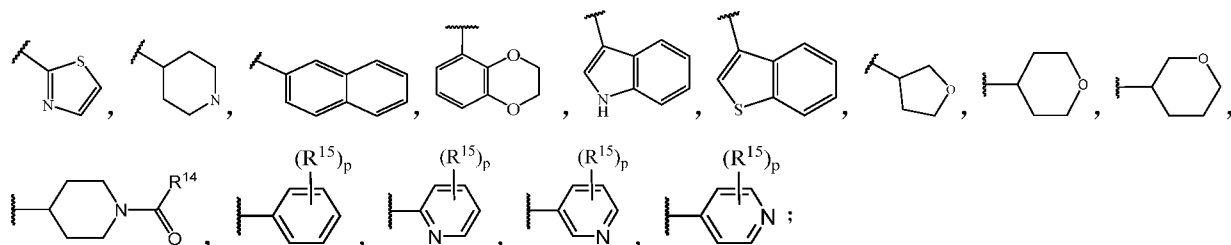


25 在一些优选的实施方案中，R¹为  或  ；

L为C₁-C₃直链烷基，或分别独立地被R⁴、R⁵取代的C₁-C₃直链烷基；

R⁴和R⁵分别独立的为-H或甲基；

R³选自：-H，甲基，乙基，丙基，异丙基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，环丙基，环丁基，环戊基，环己基，羟基，羧基，1-羟基-1-甲基乙基，或以下基团：



R¹⁴ 为 -H 或 C₁-C₃ 烷基;

(R¹⁵)_p 为 p 个相同或不同的 R¹⁵ 取代基, p 为 0, 1, 2 或 3;

5 R¹⁵ 选自 -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 乙炔基, 乙烯基, 环丙基, 环丁基, 羟基, 氰基, -NR'R"或-MR⁶;

R', R"分别独立的为 H, 甲基, 乙基, 丙基或异丙基;

M 为 -O(CH₂)_q-或-C(O)-, 其中 q 为 1, 2 或 3;

10 R⁶ 为 H, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 或-NR⁷R⁸;

R⁷, R⁸ 独立的为 H、甲基、乙基、丙基、异丙基, 或 R⁷, R⁸ 相连接形成 或 。
优选地,

R² 为 或 ;

L₁ 选自: , ;

15 T₁ 为 C₁-C₆ 直链烷基, 或分别独立地被 R⁹、R¹⁰ 取代的 C₁-C₆ 直链烷基;

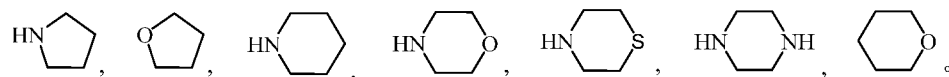
R⁹ 和 R¹⁰ 分别独立的为 -H 或甲基;

R¹¹ 为 -H, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 5-6 元杂环基或 -NR¹²R¹³;

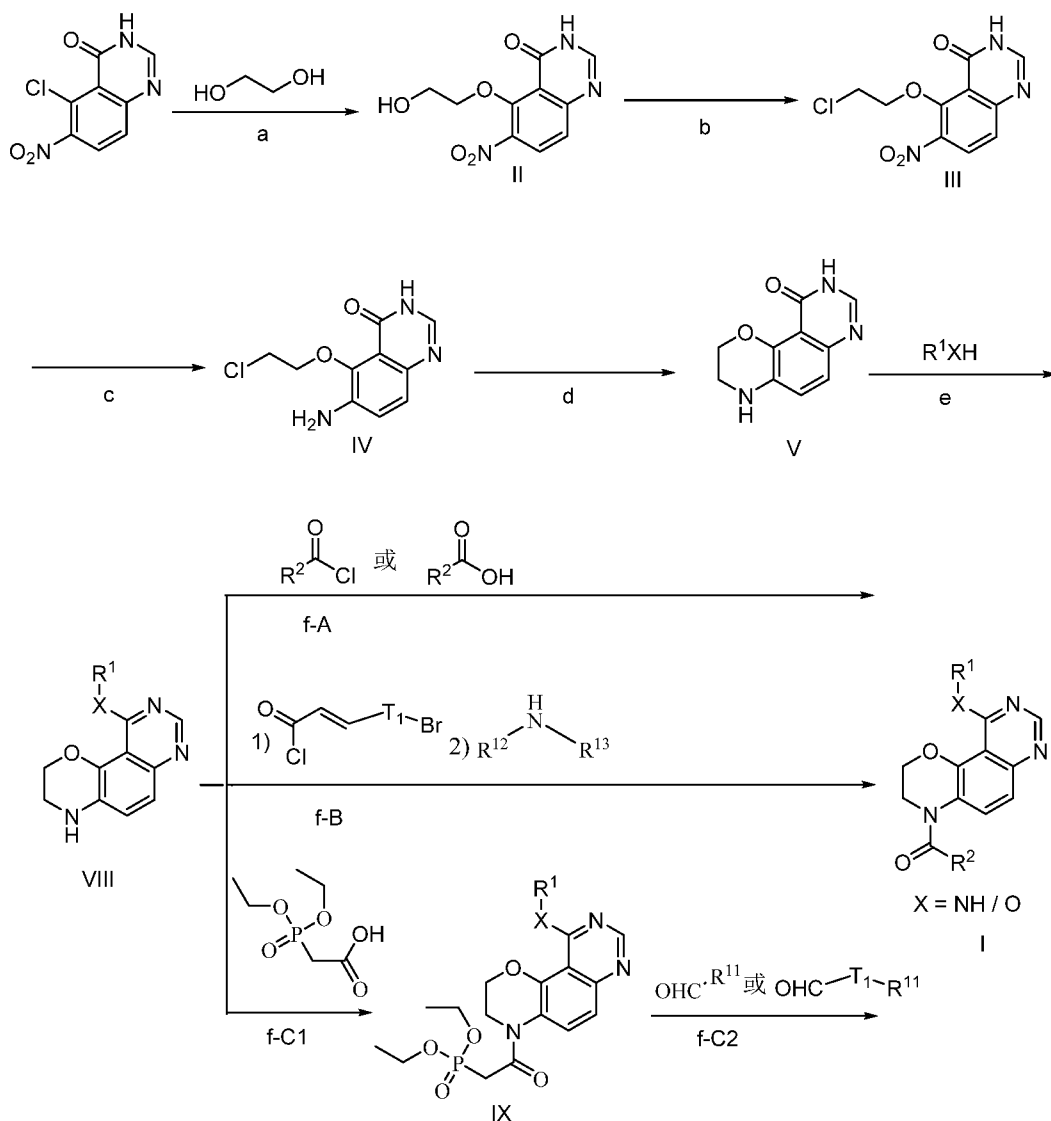
20 R¹² 和 R¹³ 分别独立的为 -H, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基, 己基, 异丙基, 仲丁基, 异丁基, 1-乙基丙基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 羟乙基, 羟丙基, 羟丁基, 甲氧基乙基, 甲氧基丙基, 甲氧基丁基, 乙氧基乙基, 乙氧基丙基, 乙氧基丁基, 丙氧基乙基, 丙氧基丙基, 丙氧基丁基, 异丙氧基乙基, 异丙氧基丙基或异丙氧基丁基;

25 所述的 5-6 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂环基, 所述的 5-6 元杂环基未被取代或被甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 醛基, 甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基, 氨基酰基, 甲氨基酰基, 二甲氨基酰基, 甲砷基, 乙砷基, 异丙砷基, 甲亚砷基, 乙亚砷基, 异丙亚砷基中的一种或两种取代或杂环中的硫被一至二个氧原子氧化;

所述的 5-6 元杂环选自:



和 T_1 如前文所定义。



反应步骤 a): 将 5-氯-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮与乙二醇加氢化钠充分接触获得式 II 表示的化合物 5-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮。

5 反应步骤 b): 将式 II 所表示的 5-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮与氯化试剂充分接触后加入水获得式 III 所示的 5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮，

所述的氯化试剂包含但不限于三氯氧磷，氯化亚砷，三氯化磷，五氯化磷和氯气之一或者两者以上的联用。

10 反应步骤 c): 将式 III 所示的 5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮进行还原反应得到式 IV 所示的 5-(2-氯乙氧基)-6-氨基喹唑啉-4(3H)-酮。

还原反应的条件包含但不限于氢气与雷尼镍，氢气与钨碳，铁粉，锌粉或氯化亚锡。

反应步骤 d): 将式 IV 所示的 5-(2-氯乙氧基)-6-氨基喹唑啉-4(3H)-酮溶于溶剂中，加热获得式 V 所示的 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-10-酮；

15 所述的溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环和二氯乙烷之一及两者以上的组合；

优选地, 该反应可在碱催化条件下进行, 所述的碱包含但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯的一种或两种以上的组合。

5 反应步骤 e): 将式 V 所示的 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹啉-10-酮, R^1XH 与卡特缩合剂充分接触获得式 VII 所示的噁嗪并喹啉类化合物;



优选地, 卡特缩合剂选自苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)或者六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷(PyBOP)的其中一个或者两者的组合;

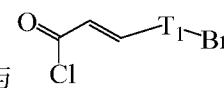
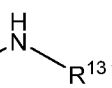
10 优选地, 上述反应也可以在碱性条件下进行, 所述的碱包含但不限于三乙胺, 二异丙基乙基胺, 三乙稀二胺, 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU), 吡啶, N-甲基吗啉, 4-二甲氨基吡啶, 碳酸钠, 碳酸钾和碳酸铯的一种或者两种以上的联用。

反应步骤 f-A): 将式 VIII 所示的化合物与 $R^2C(O)Cl$ 发生缩合反应, 或 R^2COOH 与氯化试剂反应后再与式 VIII 所示的化合物发生缩合反应得到式 I 所示化合物;




所述的氯化试剂选自三氯氧磷、氯化亚砷、草酰氯、三氯化磷和五氯化磷其中的一种或者两种以上的组合;


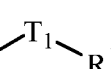
15 优选地, 上述反应可以在碱性条件下进行, 所述的碱包括但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯的一种或两种以上的组合。

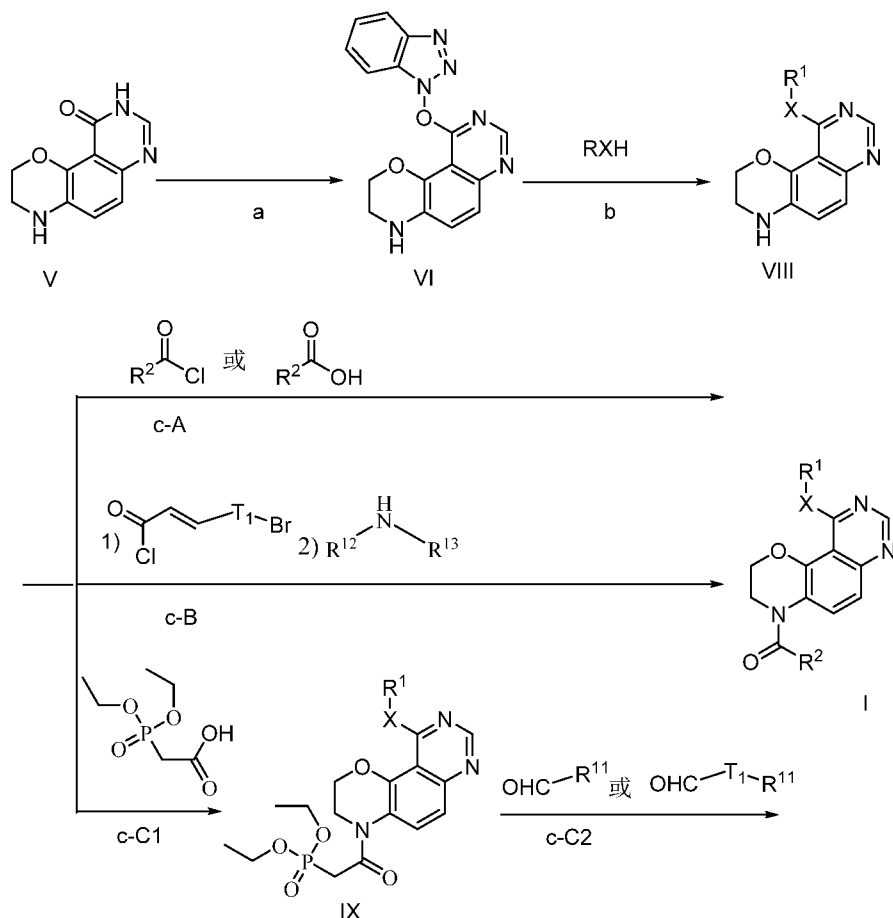
反应步骤 f-B): 或者, 当 R^2 为  L_1 T_1 R^{11} , 且 R^{11} 为 $HNR^{12}R^{13}$, L_1 为 

20 时, 由式 VIII 化合物与  反应后加入连有 R^{12} 和 R^{13} 取代基的胺(R^{12} ) 反应制备式 I 化合物;

优选地, 上述反应可在有机溶剂中进行, 所述的有机溶剂包含但不限于四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环和二氯乙烷之一及两者以上的组合;

25 反应步骤 f-C): 或者, 当 R^2 为  L_1 R^{11} 或  L_1 T_1 R^{11} , 且 L_1 为  时, 由式 VIII 化合物与 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸在缩合剂作用下进行步骤 f-C1

反应得到式 IX 所示化合物, 式 IX 化合物进一步与 OHC  R^{11} 或 OHC  R^{11} 发生步骤 f-C2 反应得到式 I 化合物。



优选地，所述缩合剂包括但不限于碳二亚胺型缩合剂，鎊盐类缩合剂，有机磷类缩合剂及其他类别缩合剂的一种或两种以上，优选 *N,N'*-羰基二咪唑(CDI)，*N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC)，*N,N'*-二异丙基碳二亚胺(DIC)，羟基苯并三唑(HOBT)，*N,N'*-二异丙基乙胺(DIEA)，1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt)，*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲四氟硼酸酯(TBTU)，苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎊六氟磷酸盐(BOP)，2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HCTU)，2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)，丙基磷酸酐(T3P)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)，1-乙基(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC)，六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷鎊(PyBOP)，(3H-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶-3-氧基)三-1-吡咯烷基鎊六氟磷酸盐(PyAOP)中一种或两种以上的组合；

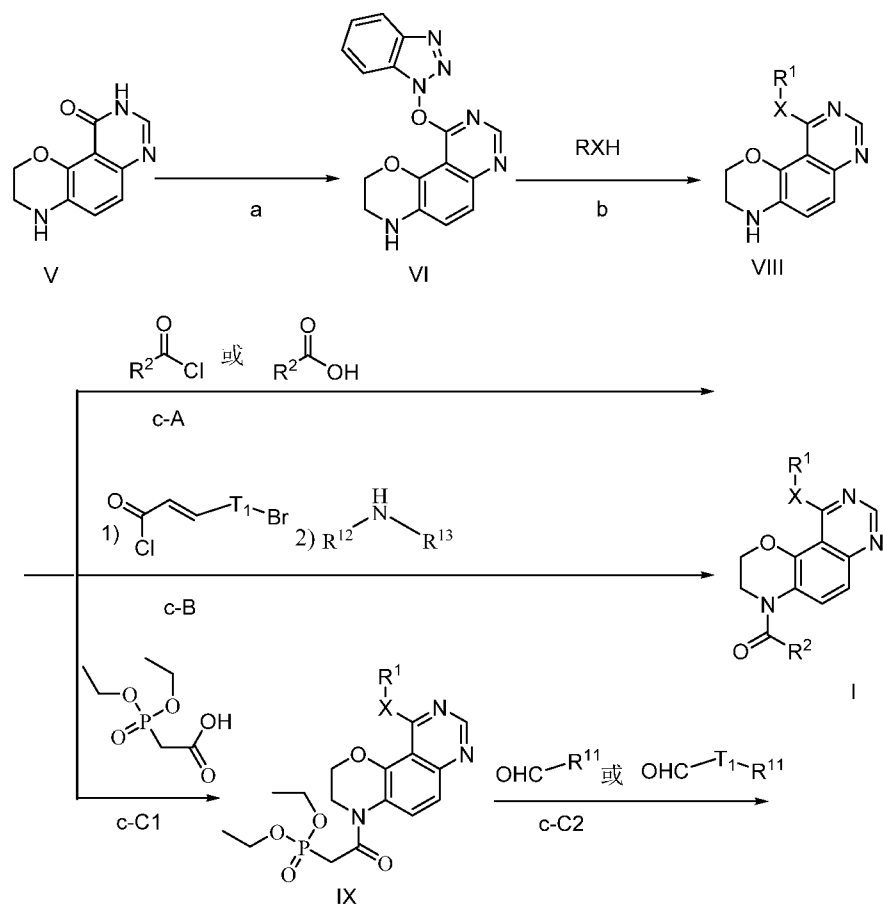
优选地，此步骤可在有机碱中进行，所述的有机碱包含但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺(DIEA)，吡啶，4-二甲氨基吡啶(DMAP)，2,6-二甲基吡啶(Lutidine)，1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)和 *N*-甲基吗啉一种或两种以上的组合。

优选地，步骤 f-C2 可在非质子性溶剂中，碱的作用下发生。所述的非质子性溶剂包含但不限于四氢呋喃(THF)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环之一及两者以上的组合；所述的碱包含但不限于氯化钠、双三甲基硅基胺基锂之一及两者的组合。

上述步骤 f-A)、步骤 f-B)和 f-C)之间为并列选择的步骤，即式 VIII 所示化合物可通过 f-A)、步骤 f-B)和 f-C)其中之一制备式所示化合物，即式 VIII 所示化合物可通过 f-A)制备

式(I)所示化合物, 或式 VIII 所示化合物通过步骤 f-B)制备式(I)所示化合物, 或者通过 f-C)制备式(I)所示化合物。

式 I 所示化合物的制备路线二: 其中, R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 L_1 、 X 和 T_1 如前文所定义。



5

反应步骤 a): 将式 V 所示的 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹唑啉-10-酮, 与卡特缩合剂充分接触获得式 VI 所示的化合物。其中 R^1 为权利要求 1 中所述的取代基。优选地, 卡特缩合剂选自苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)或者六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷(PyBOP)的其中一个或者两者的组合; 上述反应也可以在碱性条件下进行, 所述的碱包含但不限于三乙胺, 二异丙基乙基胺, 三乙烯二胺, 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU), 吡啶, N-甲基吗啉, 4-二甲氨基吡啶, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸铯的一种或者两种以上的联用。

10

反应步骤 b): 将式 VI 所示的 10-((1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-1-基)氧)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹唑啉与 R^1XH 在有机溶剂中充分接触得式 VIII 所示化合物。优选地, 有机溶剂选自甲醇、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环、二氯乙烷之一及两者以上的组合; 优选地, 该反应可在碱催化条件下进行, 所述的碱包含但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氯化钠的一种或两种以上的组合; 优选地, 该反应可在酸催化条件下进行, 所述的酸包含但不限于

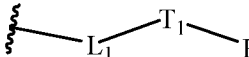
15

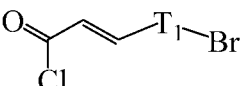
甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、盐酸中的一种或者两种以上的组合。

反应步骤 c-A): 将式 VIII 所示的化合物与 $R^2C(O)Cl$ 或 R^2COOH 与氯化试剂反应后发生缩合反应得到式 I 所示化合物;

5 所述的氯化试剂优选于三氯氧磷、氯化亚砷、草酰氯、三氯化磷和五氯化磷其中的一种或者两种以上的组合;

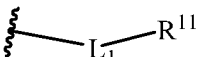

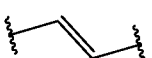
优选地, 上述反应可以在碱性条件下进行, 所述的碱包括但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、N-甲基吗啉、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯的一种或两种以上的组合。

反应步骤 c-B): 或者, 当 R^2 为 , 且 R^{11} 为 $HNR^{12}R^{13}$, L 为乙烯基

10 时, 由式 VIII 化合物与  反应后加入连有 R^{12} 和 R^{13} 取代基的胺 ($R^{12}-N(R^{13})$)

反应制备式 I 化合物;

优选地, 上述反应可在有机溶剂中进行, 所述的有机溶剂包含但不限于四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环和二氯乙烷之一及两者以上的组合;

15 反应步骤 c-C): 或者, 当 R^2 为  或 , 且 L_1 为  时, 由式 VIII 化合物与 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸在缩合剂作用下进行步骤 c-C1

反应得到式 IX 所示化合物, 式 IX 化合物进一步与 $OHC-R^{11}$ 或 $OHC-T_1-R^{11}$ 发生步骤 c-C2 反应得到式 I 化合物;

20 优选地, 所述缩合剂包括但不限于碳二亚胺型缩合剂, 鎊盐类缩合剂, 有机磷类缩合剂及其他类别缩合剂的一种或两种以上, 优选 N,N'-羰基二咪唑(CDI), N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC), N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC), 羟基苯并三唑(HOBT), N,N'-二异丙基乙胺(DIEA), 1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt), O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟硼酸酯(TBTU), 苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎊六氟磷酸盐(BOP), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HCTU), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU), 丙基磷酸酐(T3P), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI), 1-乙基(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺 (EDC), 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷鎊(PyBOP), (3H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧基)三-1-吡咯烷基鎊六氟磷酸盐(PyAOP)中一种或两种以上的组合;

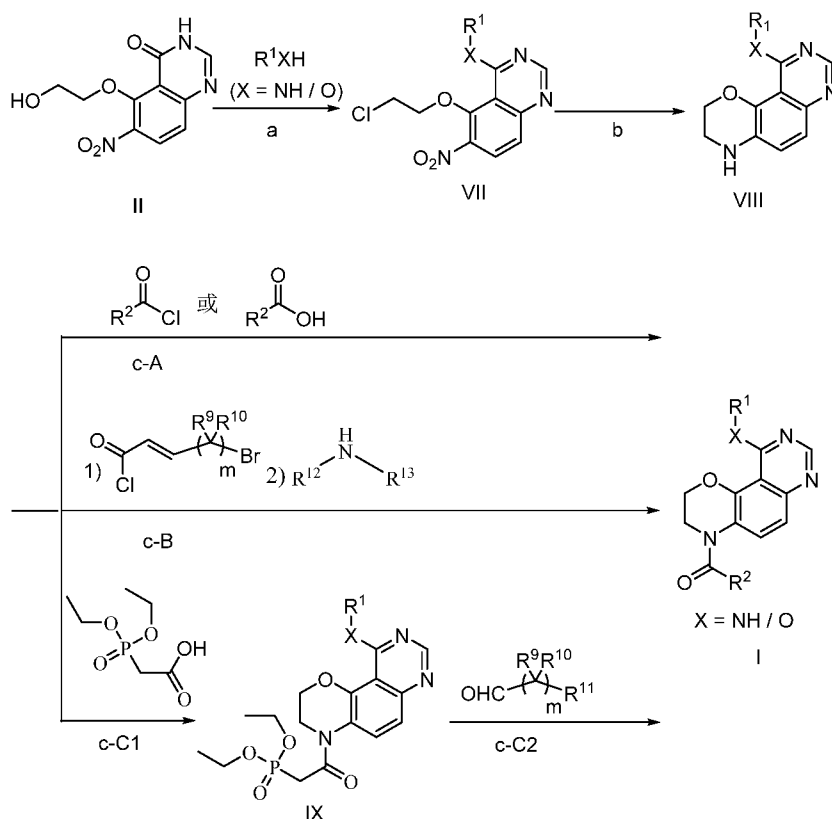
30 优选地, 此步骤可在有机碱中进行, 所述的有机碱包含但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺(DIEA), 吡啶, 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 2,6-二甲基吡啶(Lutidine)和 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)或 N-甲基吗啉一种或两种以上的组合。

优选地, 步骤 c-C2 可在非质子性溶剂中, 碱的作用下发生。所述的非质子性溶剂包含

但不限于四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环之一及两者以上的组合；所述的碱包含但不限于氢氧化钠、双三甲基硅基胺基锂之一及两者的组合。

上述步骤 c-A)、步骤 c-B)和 c-C)之间为并列选择的步骤，即式 VIII 所示化合物可通过 c-A)、步骤 c-B)和 c-C)其中之一制备式(I)所示化合物，或式 VIII 所示化合物可通过 c-A)制备式(I)所示化合物，或式 VIII 所示化合物通过步骤 c-B)制备式(I)所示化合物，或者通过 c-C)制备式(I)所示化合物。

目标化合物的制备路线三，其中， R^1 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 L_1 、 X 和 T_1 如前文所定义。



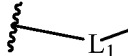
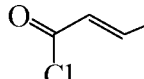
反应步骤 a): 将式 II 表示的化合物 5-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮与氯化试剂反应后再与 R^1XH 接触获得式 VII 所示的喹唑啉类化合物。氯化试剂包含但不限于三氯氧磷，氯化亚砷，三氯化磷，五氯化磷，氯气之一或者两者以上的联用。

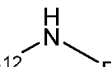
反应步骤 b): 将式 VII 所示的喹唑啉类化合物在还原条件下得式 VIII 所示的噁嗪并喹唑啉类化合物，所述的还原条件包含但不限于氢气与雷尼镍，氢气与钨碳，铁粉，锌粉，氯化亚锡。

反应步骤 c-A): 将式 VIII 所示的化合物与 $R^2C(O)Cl$ 或 R^2COOH 与氯化试剂反应后发生缩合反应得到式 I 所示化合物；

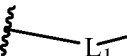
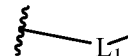
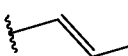
所述的氯化试剂优选于三氯氧磷、氯化亚砷、草酰氯、三氯化磷、五氯化磷其中的一种或者两种以上的组合；优选地，上述反应可以在碱性条件下进行，所述的碱包括但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、N-甲

基吗啉、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯的一种或两种以上的组合。

反应步骤 c-B): 或者, 反应步骤 c-B): 或者, 当 R^2 为 , 且 R^{11} 为 $HNR^{12}R^{13}$, L 为乙烯基时, 由式 VIII 化合物与  反应后加入连有 R^{12} 和 R^{13}

取代基的胺(R^{12}  R^{13})反应制备式 I 化合物;

5 优选地, 上述反应可在有机溶剂中进行, 所述的有机溶剂包含但不限于四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环、二氯乙烷之一及两者以上的组合;

反应步骤 c-C): 或者, 当 R^2 为  或 , 且 L_1 为  时, 由式 VIII 化合物与 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸在缩合剂作用下进行步骤 c-C1

10 反应得到式 IX 所示化合物, 式 IX 化合物进一步与 $OHC-\overset{R^{11}}{\text{C}}$ 或 $OHC-\overset{\text{T}_1}{\text{C}}-\overset{R^{11}}{\text{C}}$ 发生步骤 c-C2 反应得到式 I 化合物。

优选地, 所述缩合剂包括但不限于碳二亚胺型缩合剂, 鎊盐类缩合剂, 有机磷类缩合剂及其他类别缩合剂的一种或两种以上, 优选 N,N'-羰基二咪唑(CDI), N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC), N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC), 羟基苯并三唑(HOBT), N,N'-二异丙基乙胺(DIEA),
15 1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑(HOAt), O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟硼酸酯(TBTU), 苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎊六氟磷酸盐(BOP), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HBTU)、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯(HCTU), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU), 丙基磷酸酐(T3P), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI), 1-乙基(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺
20 (EDC), 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷鎊(PyBOP), (3H-1,2,3 三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧基)三-1-吡咯烷基鎊六氟磷酸盐(PyAOP)中一种或两种以上的组合;

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

25 优选地, 步骤 c-C2 可在非质子性溶剂中, 碱的作用下发生。所述的非质子性溶剂包含但不限于四氢呋喃(THF)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二氧六环之一及两者以上的组合; 所述的碱包含但不限于氢氧化钠、双三甲基硅基胺基锂之一及两者的组合。

上述步骤 c-A)、步骤 c-B)和 c-C)之间为并列选择的步骤, 即式 VIII 所示化合物可通过
30 c-A)、步骤 c-B)和 c-C)其中之一制备式所示化合物, 即式 VIII 所示化合物可通过 c-A)制备式(I)所示化合物, 或式 VIII 所示化合物通过步骤 c-B)制备式(I)所示化合物, 或者通过 c-C)

制备式(I)所示化合物。

发明详述

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

除非有特殊说明，在此使用的烷基包括饱和单价的烃基，这些烃基有直链，支链或环状部分。比如，烷基包括甲基，乙基，丙基，异丙基，环丙基，n-丁基，异丁基，仲-丁基，叔-丁基，环丁基，n-戊基，3-(2-甲基)丁基，2-戊基，2-甲基丁基，新戊基，环戊基，n-己基，2-己基，2-甲基戊基和环己基。烷氧基由先前描述的直链，支链或环状烷基组成的氧化醚。类似的，烯基和炔基包括直链，支链或环状烯基和炔基。

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

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

在这里使用的术语“杂芳基”，除非有特别说明，代表未被取代或已被取代的稳定的 5 或 6 元单环芳香环体系，也可以代表未被取代或已被取代的 9 或 10 元苯稠杂芳环体系或二环杂芳环体系，它们由碳原子和由 1 至 4 个从 N, O, S 中选择的杂原子组成，其中 N, S 杂原子可以被随意氧化，N 杂原子还可以被随意季铵化。杂芳基可以和任何杂原子或碳原子黏附起来，从而组成一个稳定的结构。杂芳基的例子包括(但并不局限于)噻蒽基，呋喃基，咪唑基，异噁唑基，哌唑基，吡唑基，吡咯基，噻唑基，噻二唑基，三唑基，吡啶基，哒嗪基，吡啶基，氮杂吡啶基，吡啶基，苯并咪唑基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并异噁唑基，苯并噁唑基，苯并吡唑基，苯并噻唑基，苯并噻二唑基，苯并三唑基，腺嘌呤基，喹啉基或异喹啉基。

术语“羰基”指的是 C(O)基。

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

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

的形式。

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

作为活性成分的本发明的化合物，以及制备该化合物的方法，都是本发明的内容。而且，一些化合物的晶型形式可以作为多晶体存在，这种形式也可以被包括在目前的发明里。另外，一些化合物可以和水(即水合物)或普通的有机溶剂一起形成溶剂化物，这种溶剂化物也被包括在此项发明的范畴内。

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

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

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

本发明的化合物可以作为单独使用，也可以与一种或多种其它本发明的化合物或与一种或多种其它药剂联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制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
5 发明的化合物与另一种药剂一起使用，给药方式为每种药剂同时共同给药或每种药剂顺序
给药，无论哪种情况，目的都是要达到药物的最佳效果。共同给药包括同时递送剂型，以
及每种化合物分别的单独剂型。因此，本发明的化合物的给药可以与已知的本领域的其他
疗法同时使用，例如，在癌症治疗中使用放射治疗或细胞生长抑制剂、细胞毒性剂、其它
抗癌剂等附加疗法来改善癌症状。本发明并不限于给药的顺序；本发明的化合物可以先前施
10 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
15 类可紧密的与药学载体混合在一起，这是根据传统的制药配料技术而进行的，其中的载体
可根据按不同的给药方式(例如，口服或肠外给药)设计好的制备形式而采用多种多样的形
式。适当的药学上可接受的载体在技术上是众所周知的。对一些这类药学可接受的载体的
描述可以在《药学赋形剂手册》里找到，该书由美国药学会和英国药学会联合出版。

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

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

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

本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物的使用，制备治疗与酪氨酸
30 激酶 EGFR、HER2、HER3、HER4 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
性或难治的一种或多种其它治疗)以及其它疾病(包括但不限于眼底疾病、银屑病、动脉粥
样化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化等)的药剂。所述癌症包括但不限于：非小细胞肺
癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结

肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌中的任一种。

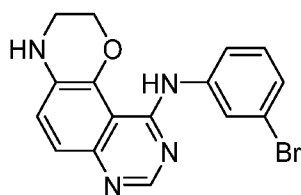
5 下面提供的实施例可以更好的说明本发明，除非特别说明，所有的温度为摄氏度。

具体实施方式

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

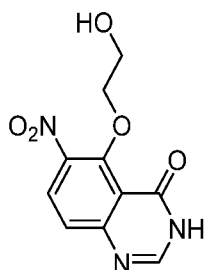
式 VIII 所示的中间体化合物的合成

中间体 N-(3-溴苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-10-胺(VIII-1)



15

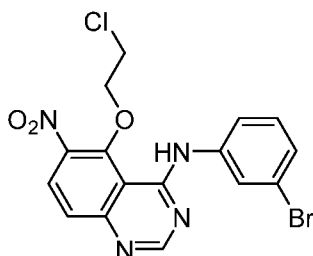
步骤 1) 5-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(II)的制备



20

将乙二醇(352.7 g, 5.7 mol)溶于 1 升 DMF 中，冰水浴冷却，加入氢氧化钠(68.2 g, 2.8 mol)，搅拌 0.5 小时后加入 5-氯-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮，(128 g, 0.57 mol)，缓慢升至室温，搅拌至反应完毕。加入乙酸乙酯至有大量固体析出，抽滤，所得固体用水打浆，盐酸调至弱酸性后抽滤，得白色固体 129.7 克，产率 91%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.55 (1H, s), 8.13 – 8.28 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.9 Hz), 4.76 (1H, s), 4.04 – 4.32 (2H, m), 3.60 – 3.84 (2H, m); MS: 252[M+H]⁺。

步骤 2) N-(3-溴苯基)-5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(VII-1)的制备

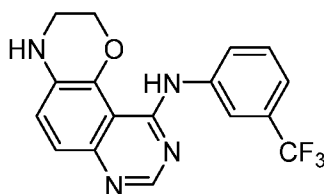


5 5-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹啉-4(3H)-酮(3 g, 11.94 mmol)加入到圆底烧瓶中, 加入二氯亚砷搅拌溶解, 滴入催化量二甲基甲酰胺, 加热反应液回流至原料反应完全, 减压蒸干得黄色固体直接溶于二氯甲烷中, 然后加入 3-溴苯胺(2 g, 11.94 mmol)的乙醇溶液, 搅拌至反应完全, 加入正己烷搅拌至有大量固体析出, 抽滤、石油醚洗涤、晾干得黄色固体 3.7 克, 产率 88%。MS: 423[M+H]⁺。

步骤3) N-(3-溴苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-1)的制备

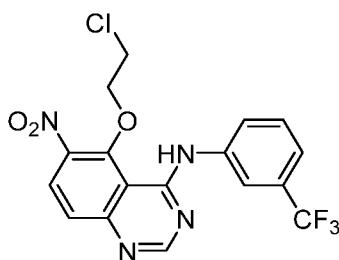
10 N-(3-溴苯基)-5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹啉-4-胺(3.7 g, 8.7 mmol)加入到圆底烧瓶中, 加入乙醇和水的混合溶剂, 然后依次加入铁粉(1.3 g, 22.7 mmol)、醋酸(1.85 mL, 32.27 mmol), 反应液加热搅拌至反应完全, 蒸去溶剂, 乙酸乙酯萃取、浓缩、柱层析得黄色固体 2.0 克, 产率 65%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 6.5, 4.5 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 4.48 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 3.46 (dd, J = 7.0, 4.1 Hz, 2H)。¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 156.23, 150.81, 143.54, 141.31, 135.47, 132.35, 130.91, 125.99, 123.70, 123.50, 121.97, 121.18, 120.48, 107.23, 65.92; MS: 357[M+H]⁺。

15 中间体 N-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-2)的制备



步骤 1)同 VIII-1 合成路线的步骤 1)。

20 步骤 2) N-(3-(三氟甲基)苯基)-5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹啉-4-胺(VII-2)的制备

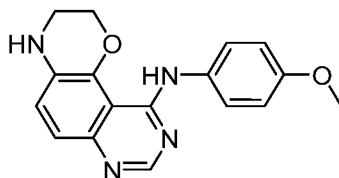


参考 N-(3-溴苯基)-5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹啉-4-胺(VII-1)的制备方法的步骤 2), 具体实施方式为以相同摩尔当量的 3-三氟甲基苯胺替代 3-溴苯胺。MS: 413[M+H]⁺。

步骤 3) N-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-10-胺(VIII-2)的制备

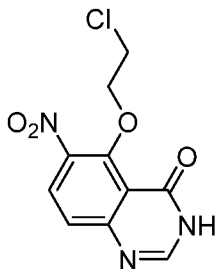
参考 N-(3-溴苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-10-胺(VIII-1)的制备方法的步骤 3), 具体实施方式为以相同摩尔当量的 N-(3-(三氟甲基)苯基)-5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(VII-2)替代 N-(3-溴苯基)-5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺(VII-1), 产率 60%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.51-4.46 (m, 2H), 3.51-3.43 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 156.39, 150.69, 143.35, 140.46, 135.54, 132.42, 130.08, 129.92, 125.80, 125.52, 123.59, 121.03, 119.75, 117.8, 107.20, 65.94; MS: 347[M+H]⁺.

中间体N-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-10-胺(VIII-3)的制备



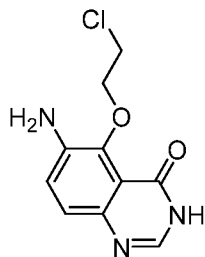
步骤 1)同 VIII-1 合成路线的步骤 1)。

步骤 2) 5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(III)的制备



将5-(2-羟基乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮, (129.7 g, 0.52 mol)置于烧瓶中, 加入200毫升三氯氧磷, 加热回流至反应完毕。蒸去三氯氧磷, 加水打浆至析出大量固体, 抽滤, 得白色固体120.8克, 产率87%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.55 (s, 1H), 8.24 – 8.21 (m, 2H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 5.4 Hz, 2H); MS: 270[M+H]⁺.

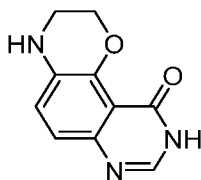
步骤 3) 5-(2-氯乙氧基)-6-氨基喹唑啉-4(3H)-酮(IV)的制备



将5-(2-氯乙氧基)-6-硝基喹唑啉-4(3H)-酮(120.8 g, 0.45 mol)溶于甲醇与四氢呋喃的混合溶剂中, 加入40克雷尼镍, 氢气环境下室温搅拌至反应完毕。抽滤, 浓缩得黄色固体107.4克, 产率100%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.24 (d, J = 2.2 Hz,

2H), 5.32 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.6 Hz, 2H); MS: 240[M+H]⁺。

步骤 4) 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-酮(V)的制备

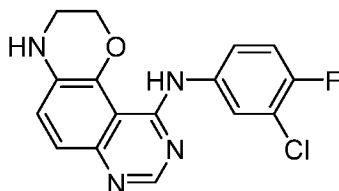


将 5-(2-氯乙氧基)-6-氨基喹啉-4(3H)-酮(107.4 g, 0.45 mol)溶于 1 升 DMF 中, 加入三乙胺(94 mL, 0.68 mol), 加热至反应完毕后蒸去 DMF, 加入二氯甲烷搅拌至析出大量固体, 抽滤, 得白色固体 80 克, 产率 88%。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 11.66 (1H, s), 7.67 (1H, s), 6.96 – 7.03 (2H, m), 6.11 (1H, s), 4.13 – 4.21 (2H, m), 3.25 – 3.33 (2H, m); MS: 204[M+H]⁺。

步骤 5) N-(4-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-3)的制备

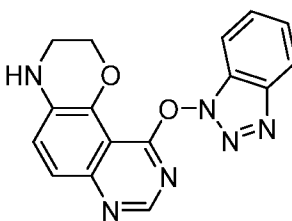
将 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-酮(0.5 g, 2.46 mmol), 4-甲氧基苯胺(605 mg, 4.92 mmol), 苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)(1.4 g, 3.20 mmol)置于圆底烧瓶中, 加入 5 毫升乙腈, 搅拌均匀后加入 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)(0.56 g, 3.69 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 蒸去溶剂, 所得混合物硅胶柱层析, 得到棕色固体 568 毫克, 产率 75%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.01 – 6.87 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.44 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 – 3.44 (m, 2H); MS: 309[M+H]⁺。

中间体N-(3-氯4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-4)的制备



步骤 1)至步骤 4)同 VIII-3 的制备方法中的步骤 1)至步骤 4)。

步骤 5) 10-((1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-1-基)氧)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉(VI)的制备



将 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-酮(20.3g, 100 mmol)和苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)(44.2 g, 100 mmol)置于圆底烧瓶中, 加入乙腈搅拌均匀后加入 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)(15.2 g, 100 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加水搅拌至析出大量固体、抽滤, 得 28 克黄色固体, 产率 87%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H),

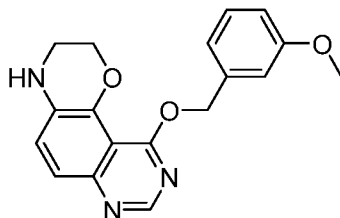
7.58 – 7.47 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.41 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.58 – 3.47 (m, 2H); MS: 321[M+H]⁺。

步骤6) N-(3-氯4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-4)的制备

将 10-((1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-1-基)氧)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉 (320 mg, 1 mmol)和间氯对氟苯胺(145 mg, 1 mmol), 对甲苯磺酸一水合物(17 mg, 0.1 mmol)溶于

5 异丙醇中, 室温搅拌至反应完毕, 加水搅拌、抽滤, 得 300 毫克黄色固体产品, 产率 91%。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (s, 1H), 8.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.26 – 8.14 (m, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.46 (t, 4.3 Hz, 2H), 3.58 – 3.56 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ 156.26, 153.52, 150.81, 143.53, 136.93, 135.55, 132.29, 123.47, 123.21, 122.27, 121.12, 119.41, 117.04, 107.11, 65.90; MS: 331[M+H]⁺。

10 中间体 10-(4-(3-氟苄氧基)苯氧基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉(VIII-5)的制备

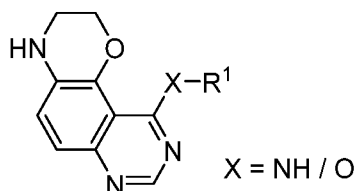


步骤 1)至步骤 5)同 VIII-4 的制备方法的步骤 1)至步骤 5)。

步骤 6) 10-((3-甲氧基苄基)氧基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉 (VIII-5)的制备

15 将间甲氧基苯甲醇 138 毫克(1 mmol), 溶于 5 毫升二甲基甲酰胺中, 加入氢化钠 24 毫克, 室温搅拌至不再有气体产生后加入 10-((1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-1-基)氧)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉(VI)320 毫克(1 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加水淬灭, 抽滤后得到 290 毫克黄色固体产品, 产率 89%。MS: 324[M+H]⁺。

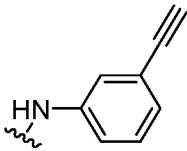
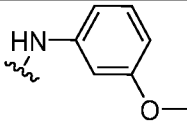
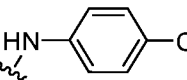
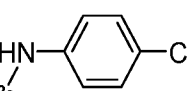
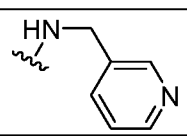
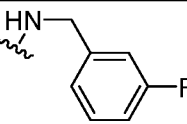
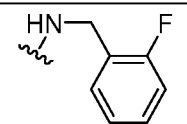
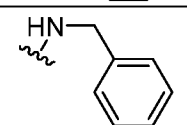
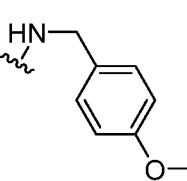
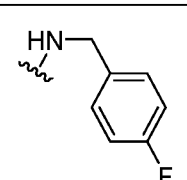
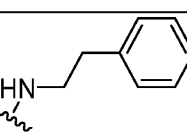
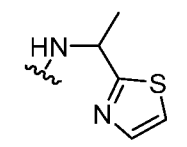
中间体 VIII-6 至 VIII-93 制备

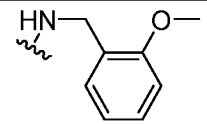
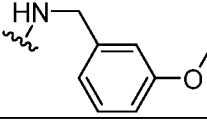
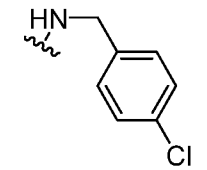
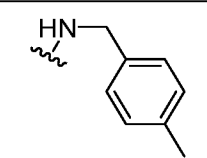
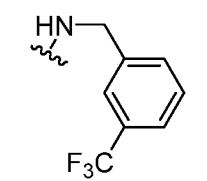
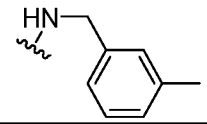
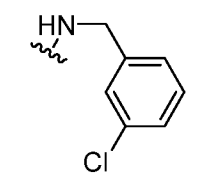
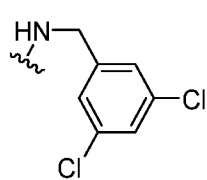
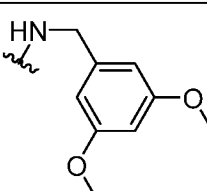
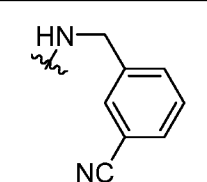


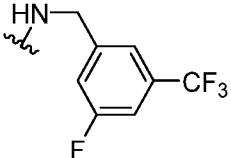
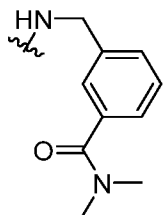
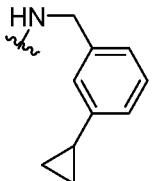
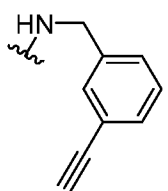
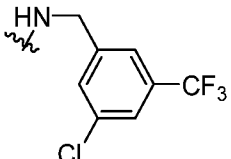
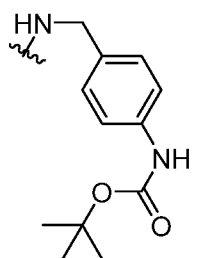
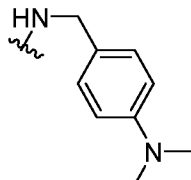
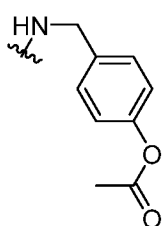
步骤 1)至步骤 4)同 VIII-3 的合成方法中的步骤 1)至步骤 4)。

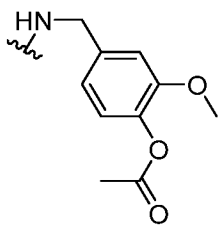
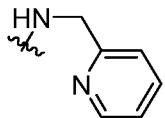
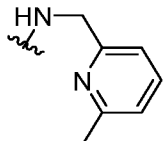
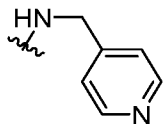
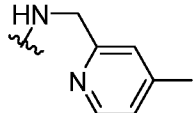
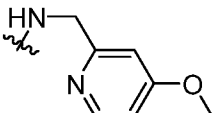
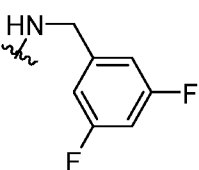
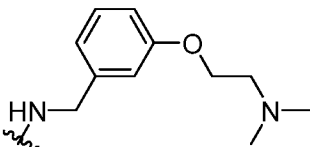
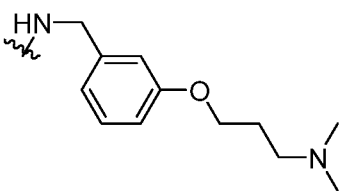
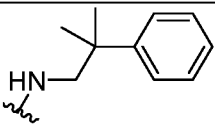
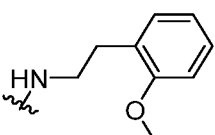
20 步骤 5)参考 VIII-3 合成路线的步骤 5), 其操作完全相同, 实施方法为以 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-酮(V)为起始原料, 将下表中相等摩尔当量的 R¹XH 替代 4-甲氧基苯胺。具体实施化合物如下:

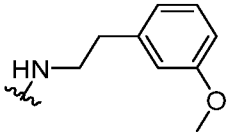
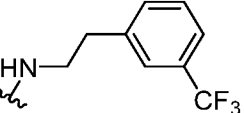
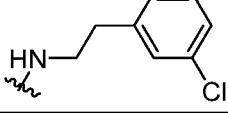
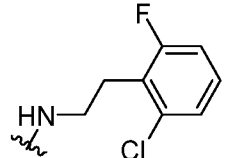
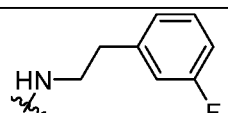
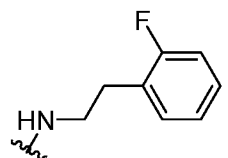
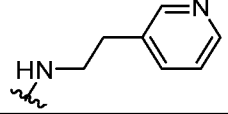
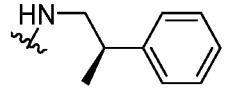
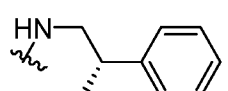
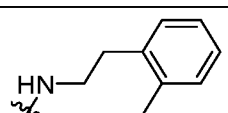
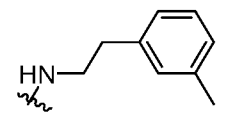
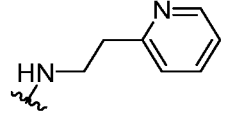
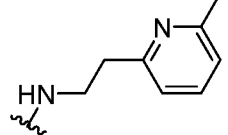
化合物编号	R ¹ X	化合物名称	LCMS m/z = (M+H) ⁺
VIII-6		N-(4-乙炔基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	303

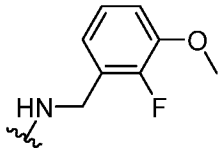
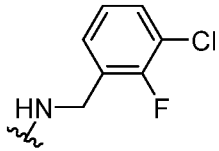
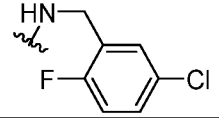
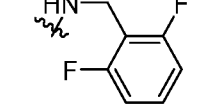
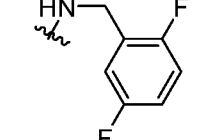
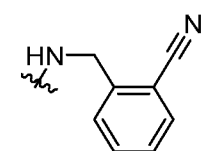
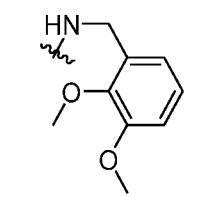
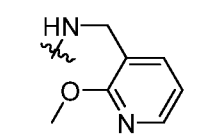
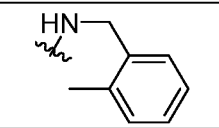
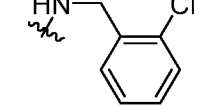
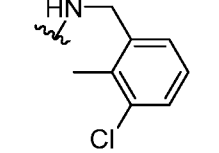
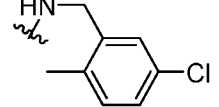
VIII-7		N-(3-乙炔基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	303
VIII-8		N-(3-甲氧基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	309
VIII-9		N-(4-氯苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	313
VIII-10		N-(4-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	304
VIII-11		N-(吡啶-3-甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	294
VIII-12		N-(3-氟苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	311
VIII-13		N-(2-氟苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	311
VIII-14		N-苄基-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	293
VIII-15		N-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	323
VIII-16		N-(4-氟苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	311
VIII-17		N-苄乙基-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	307
VIII-18		N-(1-(噻唑-2)乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	314

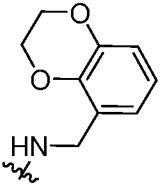
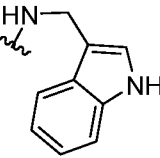
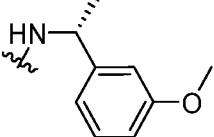
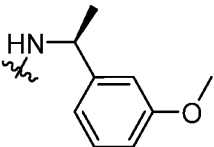
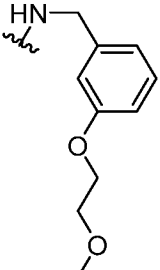
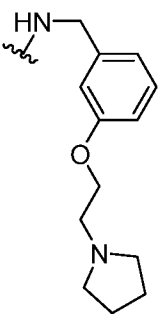
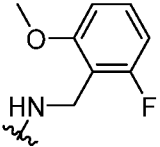
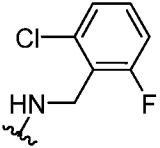
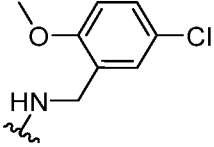
VIII-19		N-(2-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	323
VIII-20		N-(3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	323
VIII-21		N-(4-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	327
VIII-22		N-(4-甲基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	307
VIII-23		N-(3-三氟甲基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	361
VIII-24		N-(3-甲基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	307
VIII-25		N-(3-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	327
VIII-26		N-(3,5-二氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	361
VIII-27		N-(3,5-二甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	353
VIII-28		N-(3-氰基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]噻唑啉-10-胺	318

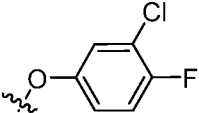
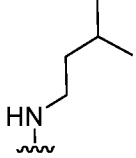
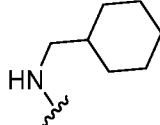
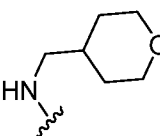
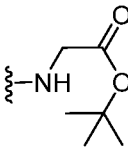
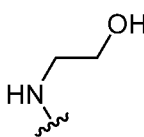
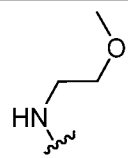
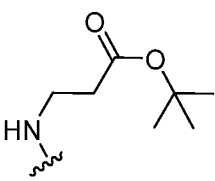
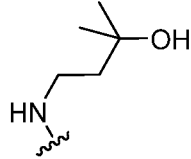
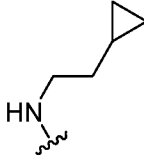
VIII-29		N-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	379
VIII-30		3-(((3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺	364
VIII-31		N-(3-环丙基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	333
VIII-32		N-(3-乙炔基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	317
VIII-33		N-(3-氯-5-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	395
VIII-34		叔丁基(4-(((3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)甲基)苯基)甲酸叔丁酯	408
VIII-35		N-(4-(二甲氨基)苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	336
VIII-36		4-(((3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)甲基)苯基乙酸酯	351

VIII-37		4-(((3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)甲基)-2-甲氧基苯基乙酸酯	381
VIII-38		N-(吡啶-2-甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	294
VIII-39		N-(6-甲基吡啶-2-甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	308
VIII-40		N-(吡啶-4-甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	294
VIII-41		N-(4-甲基吡啶-2-甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	308
VIII-42		N-(4-甲氧基吡啶-2-甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	324
VIII-43		N-(3,5-二氟苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	329
VIII-44		N-(3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	380
VIII-45		N-(3-(2-(二甲氨基)丙氧基)苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	394
VIII-46		N-(2-甲基-2-苯基丙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	335
VIII-47		N-(2-甲氧基苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	337

VIII-48		N-(3-甲氧基苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-10-胺	337
VIII-49		N-(3-(三氟甲基)苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-10-胺	375
VIII-50		N-(3-氯苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹 啉-10-胺	341
VIII-51		N-(2-氯-6 氟苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-10-胺	359
VIII-52		N-(3-氟苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹 啉-10-胺	325
VIII-53		N-(2-氟苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹 啉-10-胺	325
VIII-54		N-(2-(吡啶-3-)乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-10-胺	308
VIII-55		(R)-N-(2-苯基丙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-10-胺	321
VIII-56		(S)-N-(2-苯基丙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-10-胺	321
VIII-57		N-(2-甲基苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f] 喹啉-10-胺	321
VIII-58		N-(3-甲基苯乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f] 喹啉-10-胺	321
VIII-59		N-(2-(吡啶-2-乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-10-胺	308
VIII-60		N-(2-(6-甲基吡啶-2-乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪 并[2,3-f]喹啉-10-胺	322

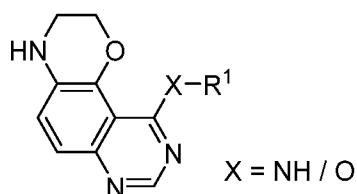
VIII-61		N-(2-氟-3-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	341
VIII-62		N-(2-氟-3-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	345
VIII-63		N-(2-氟-5-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	345
VIII-64		N-(2,6-二氟苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	329
VIII-65		N-(2,5-二氟苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	329
VIII-66		N-(2-氰基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	318
VIII-67		N-(2,3-二甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	353
VIII-68		N-((2-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	322
VIII-69		N-(2-甲基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	307
VIII-70		N-(2-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	327
VIII-71		N-(2-甲基-3-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	341
VIII-72		N-(2-甲基-5-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	341

VIII-73		N-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-5-基)甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	351
VIII-74		N-((1H-吲哚-3-基)甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	332
VIII-75		(R)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	337
VIII-76		(S)-N-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	337
VIII-77		N-(3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	367
VIII-78		N-(3-(2-(吡咯烷-1-乙氧基)苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	406
VIII-79		N-(2-氟-6-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	341
VIII-80		N-(2-氟-6-氯苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	345
VIII-81		N-(5-氯-2-甲氧基苄基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	357

VIII-82		10-(3-氯-4-氟苯氧基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并 [2,3-f]喹啉	332
VIII-83		N-异戊基-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉 -10-胺	273
VIII-84		N-(环己基甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹 啉-10-胺	299
VIII-85		N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹 啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	301
VIII-86		叔丁基(3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10- 基)甘氨酸酯	317
VIII-87		2-((3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-基) 氨基)乙-1-醇	247
VIII-88		N-(2-甲氧基乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f] 喹啉-10-胺	261
VIII-89		叔丁基 3-((3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉 -10-基)氨基)丙酸酯	331
VIII-90		4-((3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-基) 氨基)-2-甲基丁-2-醇	289
VIII-91		N-(2-环丙基乙基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f] 喹啉-10-胺	271

VIII-92		1-(4-(2-((3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)乙基)哌啶-1-乙-1-酮	356
VIII-93		1-(4-(2-((3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)甲基)哌啶-1-乙-1-酮	342

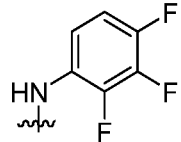
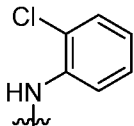
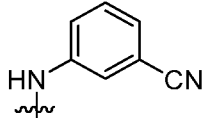
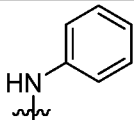
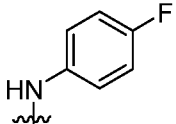
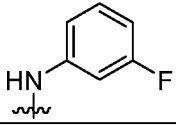
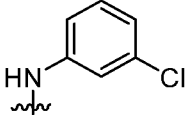
中间体 VIII-94 至 VIII-103 制备



步骤 1)至步骤 5)同化合物 VIII-4 的合成步骤 1)至步骤 5)。

- 5 步骤 6)参考化合物 VIII-4 的合成步骤 6)，其操作完全相同，实施方法为以 10-((1H-苯并[d][1,2,3]三氮唑-1-氧基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉(VI)为起始原料，将下表中相同摩尔当量的 R¹XH 替代间氯对氟苯胺。具体实施化合物如下表所示：

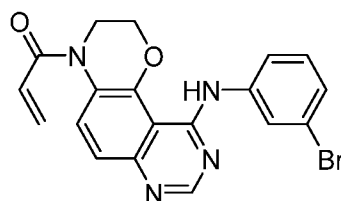
化合物编号	R ¹ X	中间体化合物	
		名称	LCMS m/z = (M+H) ⁺
VIII-94		N-(3-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	349
VIII-95		N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	365
VIII-96		N-(3-氯-2-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	331
VIII-97		N-(3,4-二氯苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺	347

VIII-98		N-(2,3,4-三氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	333
VIII-99		N-(2-氯苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	313
VIII-100		N-(3-氰基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	304
VIII-101		N-苯基-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	279
VIII-102		N-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	297
VIII-103		N-(3-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	297
VIII-104		N-(3-氯苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺	313

实施例化合物的制备

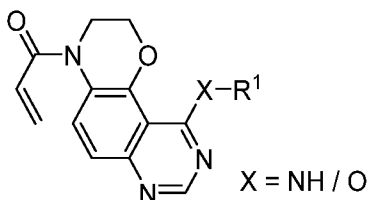
实施例 1

1-(10-((3-溴苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮的制备



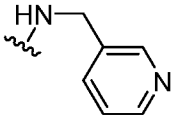
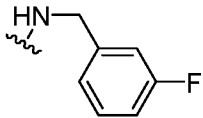
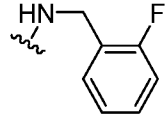
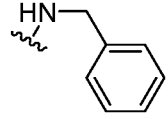
将 N-(3-溴苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-1)(178 mg, 0.5 mmol) 溶于四氢呋喃中，加入丙烯酰氯(45.3 mg, 0.5 mmol)，室温搅拌至反应完毕，加碳酸钾水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩后硅胶柱层析纯化，得到类白色固体 164 毫克，产率 80%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.35-6.30 (m, 1H), 5.95-5.91 (m, 1H), 4.71 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 4.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 164.73, 159.84, 151.01, 144.14, 138.83, 133.14, 131.11, 130.22, 129.97, 129.30, 128.50, 125.08, 124.18, 121.67, 114.41, 104.95, 100.00, 69.07; HRMS (ESI): m/z 411.0457 calcd for C₁₉H₁₅BrN₄O₂ [M+H]⁺, found 411.0455.

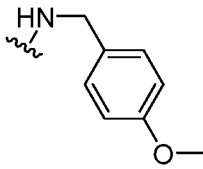
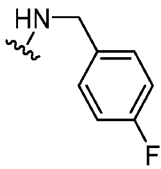
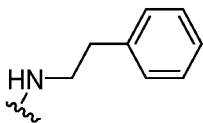
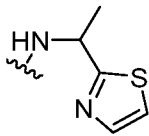
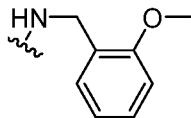
实施例 2-82

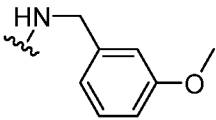
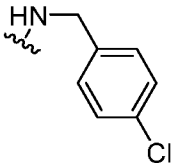
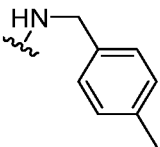
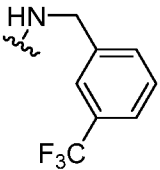


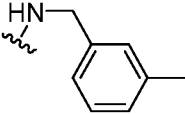
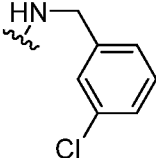
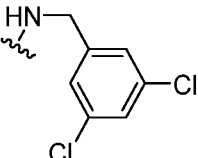
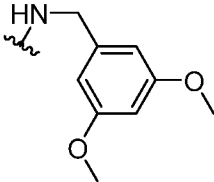
参考实施例 1 的制备方法，其操作完全相同，实施方式为以相同的摩尔当量的式 VIII 中 R^1X 为下表中取代基的中间体替代 N-(3-溴苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-1)，具体实施的化合物如下表所示：

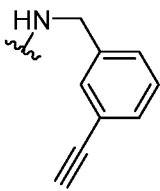
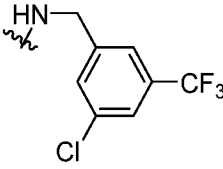
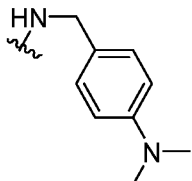
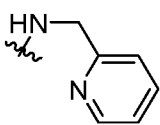
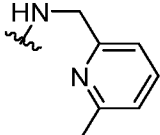
实施 例编 号	起始中 间体编 号	R^1X	实施例化合物		
			名称	LCMS m/z = (M+H) ⁺	HNMR
2	VIII-104		1-(10-((3-氯苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	367	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.39 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 2H), 4.21 - 3.96 (m, 2H).
3	VIII-4		1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	385	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.91-6.70 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.89 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
4	VIII-2		1-(10-((3-三氟甲基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	401	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 16.2, 10.5 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.76-4.67 (m, 2H), 4.19-4.05 (m, 2H).

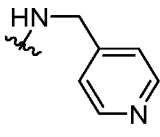
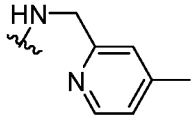
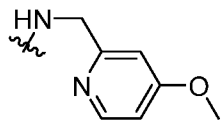
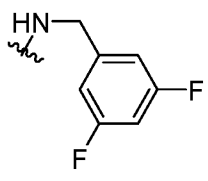
5	VIII-11		1-(10-((吡啶-3-甲基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	348	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 – 8.80 (m, 1H), 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.47 – 8.40 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 – 7.64 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.38 – 6.26 (m, 1H), 5.92 – 5.82 (m, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.60-4.55 (m, 2H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 2H).
6	VIII-12		1-(10-((3-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	365	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 – 8.70 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 – 7.53 (m, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 1H), 7.29 – 7.11 (m, 3H), 7.10 – 6.95 (m, 1H), 6.85 – 6.67 (m, 1H), 6.40 – 6.20 (m, 1H), 5.99 – 5.76 (m, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 2H).
7	VIII-13		1-(10-((2-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	365	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76-8.70 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.05 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.50 – 6.15 (m, 1H), 5.95 – 5.73 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 2H).
8	VIII-14		1-(10-(苄基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	347	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79-8.72 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 4H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.38 – 6.18 (m, 1H), 6.00 – 5.78 (m, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.8 Hz, 2H).

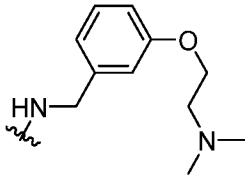
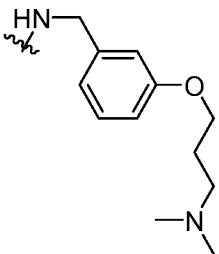
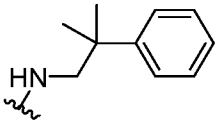
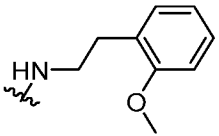
9	VIII-15		1-(10-((4-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	377	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69-8.65 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.40 – 6.15 (m, 1H), 5.99 – 5.65 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H).
10	VIII-16		1-(10-((4-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	365	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82-8.76 m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.84 – 7.61 (m, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.79-7.74 (m, 1H), 6.34 – 6.21 (m, 1H), 5.92 – 5.79 (m, 1H), 4.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 2H).
11	VIII-17		1-(10-(苄基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	361	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.80 – 7.54 (m, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.41 – 6.20 (m, 1H), 6.01 – 5.65 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.86 – 3.69 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.3 Hz, 2H).
12	VIII-18		1-(10-((1-(噻唑-2-基)乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	368	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 1H), 6.36 – 6.27 (m, 1H), 5.91 – 5.81 (m, 2H), 4.67 – 4.56 (m, 2H), 4.09 – 3.99 (m, 2H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
13	VIII-19		1-(10-((2-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	377	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68-8.60 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 – 7.56 (m,

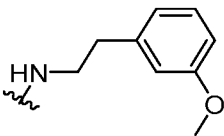
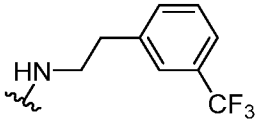
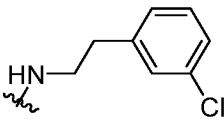
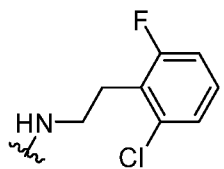
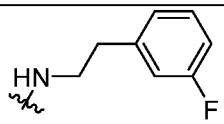
			基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮		1H), 7.33 – 7.09 (m, 3H), 7.09 – 6.98 (m, 1H), 6.94 – 6.83 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.35 – 6.22 (m, 1H), 5.94 – 5.71 (m, 1H), 4.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).
14	VIII-20		1-(10-((3-甲氧基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	377	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78-8.68 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 – 7.56 (m, 1H), 7.35 – 7.09 (m, 2H), 7.02 – 6.87 (m, 2H), 6.83 – 6.63 (m, 2H), 6.42 – 6.21 (m, 1H), 6.05 – 5.69 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H).
15	VIII-21		1-(10-((4-氯苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	381	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86-8.78 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.94 – 7.54 (m, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 4H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.66 (m, 1H), 6.47 – 6.20 (m, 1H), 6.00 – 5.75 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 4.6, 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.7, 4.7 Hz, 2H).
16	VIII-22		1-(10-((4-甲基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	361	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75-8.66 (m, 1H), 8.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.01 – 7.49 (m, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.86 – 6.59 (m, 1H), 6.53 – 6.12 (m, 1H), 6.02 – 5.71 (m, 1H), 4.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.66 – 4.43 (m, 2H), 4.02 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).
17	VIII-23		1-(10-((3-三氟甲基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-	415	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 – 8.87 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 – 6.72 (m, 1H), 6.34 – 6.27 (m, 1H),

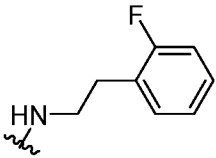
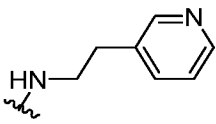
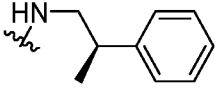
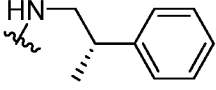
			基)丙-2-烯-1-酮		5.89 – 5.84 (m, 1H), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.59 – 4.55 (m, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H).
18	VIII-24		1-(10-((3-甲基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	361	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 – 8.71 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.81 – 6.71 (m, 1H), 6.33 – 6.27 (m, 1H), 5.89 – 5.83 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).
19	VIII-25		1-(10-((3-氯苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	381	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 – 8.78 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.84 – 6.71 (m, 1H), 6.34 – 6.26 (m, 1H), 5.90 – 5.82 (m, 1H), 4.83 – 4.74 (m, 2H), 4.57 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.7 Hz, 2H).
20	VIII-26		1-(10-((3,5-二氯苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	415	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 – 8.83 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.83 – 6.71 (m, 1H), 6.34 – 6.27 (m, 1H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 4.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.60 – 4.56 (m, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H).
21	VIII-27		1-(10-((3,5-二甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	407	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74-8.68 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 6.83 – 6.69 (m, 1H), 6.57 – 6.49 (m, 2H), 6.41 – 6.23 (m, 2H), 5.89 – 5.81 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.70 (s, 6H).

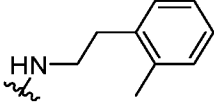
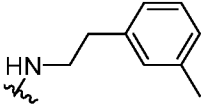
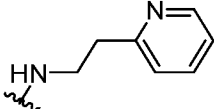
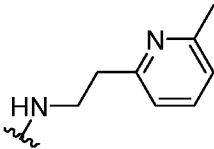
26	VIII-32		1-(10-((3-乙炔基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	371	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85-8.76 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.66 (m, 1H), 6.34 – 6.24 (m, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.03 (t, J = 4.8 Hz, 2H).
27	VIII-33		1-(10-((3-氯-5-(三氟甲基)苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	449	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.95 – 8.88 (m, 1H), 8.36 – 8.30 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 4H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.83 – 6.71 (m, 1H), 6.34 – 6.28 (m, 1H), 5.89 – 5.84 (m, 1H), 4.89 – 4.82 (m, 2H), 4.58 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.4 Hz, 2H).
28	VIII-35		1-(10-((4-(二甲氨基)苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	390	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 – 8.51 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 3H), 6.80 – 6.71 (m, 1H), 6.69 – 6.66 (m, 2H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 – 4.51 (m, 2H), 4.02 – 3.97 (m, 2H), 2.84 (s, 6H).
29	VIII-38		1-(10-((吡啶-2-甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	348	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 – 9.07 (m, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 – 7.60 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 6.83 – 6.71 (m, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 1H), 5.90 – 5.83 (m, 1H), 4.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H).
30	VIII-39		1-(10-(((6-甲基吡啶-2)甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	362	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.30 – 9.24 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.79 – 7.61 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.15

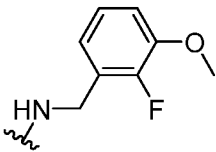
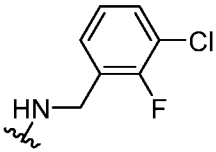
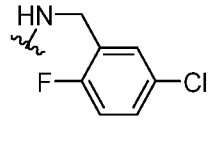
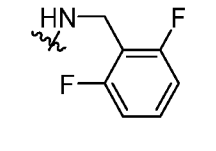
			-4H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-4- 基)丙-2-烯-1-酮		(m, 2H), 6.82 – 6.72 (m, 1H), 6.34 – 6.27 (m, 1H), 5.89 – 5.84 (m, 1H), 4.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H).
31	VIII-40		1-(10-((吡啶-4- 甲基)氨基)-2,3- 二氢-4H-[1,4]噁 嗪并[2,3-f]喹啉 -4-基)丙-2-烯 -1-酮	348	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 – 8.82 (m, 1H), 8.52 – 8.43 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.81 – 7.66 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 6.84 – 6.73 (m, 1H), 6.36 – 6.27 (m, 1H), 5.92 – 5.82 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
32	VIII-41		1-(10-(((4-甲 基吡啶-2)甲基)氨 基)-2,3-二氢 -4H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-4- 基)丙-2-烯-1-酮	362	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.39 – 8.29 (m, 1H), 7.86 – 7.68 (m, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.84 – 6.70 (m, 1H), 6.36 – 6.26 (m, 1H), 5.92 – 5.81 (m, 1H), 4.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).
33	VIII-42		1-(10-(((4-甲 氧基吡啶-2)甲基) 氨基)-2,3-二氢 -4H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-4- 基)丙-2-烯-1-酮	378	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.12 – 9.06 (m, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.93 (m, 1H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 6.83 – 6.72 (m, 1H), 6.35 – 6.27 (m, 1H), 5.89 – 5.83 (m, 1H), 4.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).
34	VIII-43		1-(10-((3,5-二氟 苄基)氨基)-2,3- 二氢-4H-[1,4]噁 嗪并[2,3-f]喹啉 -4-基)丙-2-烯	383	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 – 8.82 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 – 7.59 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 3H), 6.82 – 6.71 (m, 1H), 6.34 – 6.27 (m, 1H), 5.91 – 5.83 (m, 1H),

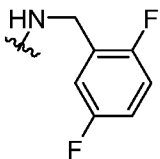
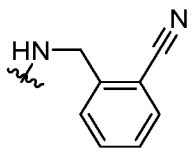
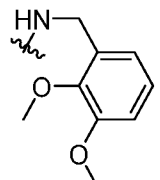
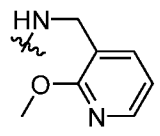
			-1-酮		4.79 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.05 – 4.01 (m, 2H).
35	VIII-44		1-(10-((3-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	434	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78-8.70 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 6.83 – 6.69 (m, 2H), 6.35 – 6.26 (m, 1H), 5.90 – 5.82 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.62 – 4.51 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 4H), 2.61 – 2.54 (m, 2H), 2.17 (s, 6H).
36	VIII-45		1-(10-((3-(3-(二甲氨基)丙氧基)苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	448	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78-8.70 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 2H), 6.99 – 6.89 (m, 2H), 6.85 – 6.69 (m, 2H), 6.35 – 6.24 (m, 1H), 5.90 – 5.82 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.08 – 3.90 (m, 4H), 2.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.86 – 1.74 (m, 2H).
37	VIII-46		1-(10-((2-甲基-2-苯基丙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	389	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.77- 7.73 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 3H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.75 – 6.65 (m, 1H), 6.30 – 6.24 (m, 1H), 5.85 – 5.81 (m, 1H), 4.21 – 4.16 (m, 2H), 3.94 – 3.90 (m, 2H), 3.82 – 3.78 (m, 2H), 1.39 (s, 6H).
38	VIII-47		1-(10-((2-甲氧基苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	391	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.80 – 6.66 (m, 1H), 6.33 – 6.25 (m, 1H), 5.88 – 5.82 (m, 1H), 4.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 –

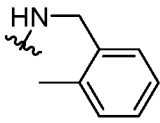
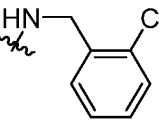
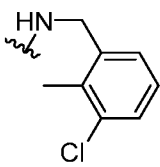
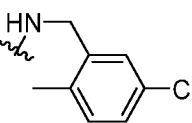
					3.72 (m, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 2H).
39	VIII-48		1-(10-((3-甲氧基苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	391	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 1H), 7.88 – 7.61 (m, 1H), 7.31 – 7.18 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 2H), 6.83 – 6.70 (m, 2H), 6.34 – 6.24 (m, 1H), 5.86 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.3 Hz, 2H).
40	VIII-49		1-(10-((3-三氟甲基苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	429	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 – 8.34 (m, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 7.79 – 7.53 (m, 5H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 6.83 – 6.68 (m, 1H), 6.36 – 6.26 (m, 1H), 5.92 – 5.82 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
41	VIII-50		1-(10-((3-氯苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	395	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (s, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 1H), 6.33 – 6.27 (m, 1H), 5.88 – 5.83 (m, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 2H), 4.03 – 3.99 (m, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 2H), 2.99 – 2.94 (m, 2H).
42	VIII-51		1-(10-((2-氯-6-氟苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	413	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.81 – 6.70 (m, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 5.88 – 5.83 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84 – 3.77 (m, 2H), 3.18 – 3.12 (m, 2H).
43	VIII-52		1-(10-((3-氟苯乙基)氨基)-2,3-	379	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44

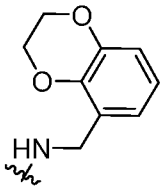
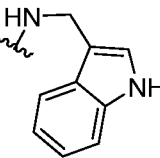
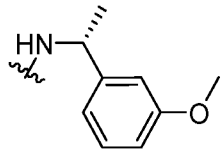
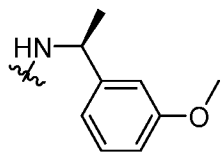
			二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮		- 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 1H), 6.29 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.3 Hz, 2H).
44	VIII-53		1-(10-((2-氟苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	379	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.13 (m, 4H), 6.82 - 6.67 (m, 1H), 6.33 - 6.24 (m, 1H), 5.94 - 5.79 (m, 1H), 4.58 - 4.41 (m, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H).
45	VIII-54		1-(10-((2-(吡啶-3-基)乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	362	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 - 8.49 (m, 1H), 8.48 - 8.41 (m, 1H), 8.41 - 8.34 (m, 1H), 8.27 - 8.17 (m, 1H), 7.80 - 7.64 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 6.84 - 6.69 (m, 1H), 6.36 - 6.24 (m, 1H), 5.91 - 5.80 (m, 1H), 4.49 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H).
46	VIII-55		(R)-1-(10-((2-苯基丙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	375	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 4H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.67 (m, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 5.86 - 5.82 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
47	VIII-56		(S)-1-(10-((2-苯基丙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	375	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.94 - 7.84 (m, 1H), 7.78 - 7.57 (m,

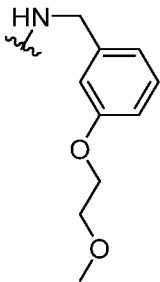
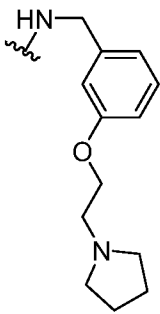
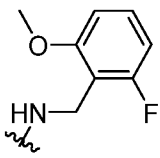
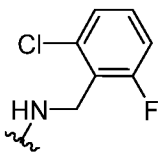
			基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮		1H), 7.44 – 7.33 (m, 4H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.78 – 6.62 (m, 1H), 6.35 – 6.25 (m, 1H), 5.88 – 5.77 (m, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
48	VIII-57		1-(10-((2-甲基苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	375	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.33 – 8.28 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 3H), 6.81 – 6.69 (m, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 5.88 – 5.83 (m, 1H), 4.51 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).
49	VIII-58		1-(10-((3-甲基苯乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	375	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.24-8.16 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 6.35 – 6.22 (m, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 2.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).
50	VIII-59		1-(10-((2-(吡啶-2-基)乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	362	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 – 8.54 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.83 – 7.66 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 1H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 5.87 – 5.83 (m, 1H), 4.55 – 4.50 (m, 2H), 4.03 – 3.98 (m, 2H), 3.93 – 3.87 (m, 2H), 3.13 – 3.08 (m, 2H).
51	VIII-60		1-(10-((2-(6-甲基吡啶-2-基)乙基)氨基)-2,3-二	376	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 – 8.30 (m, 2H), 7.81 – 7.57 (m, 2H), 7.26 – 7.08 (m, 3H), 6.85 – 6.66 (m, 1H),

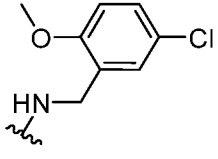
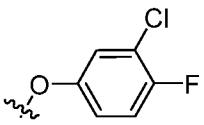
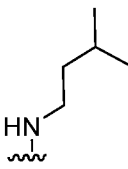
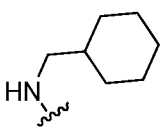
			氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮		6.40 – 6.24 (m, 1H), 5.92 – 5.80 (m, 1H), 4.50 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.06 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).
52	VIII-61		1-(10-((2-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	395	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 – 8.69 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 2H), 6.88 – 6.84 (m, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).
53	VIII-62		1-(10-((3-氯-2-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	399	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86-8.78 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 6.84 – 6.71 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
54	VIII-63		1-(10-((5-氯-2-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	399	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84-7.78 (m, 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.84 – 6.71 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
55	VIII-64		1-(10-((2,6-二氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉	383	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50-8.42 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.80-6.70

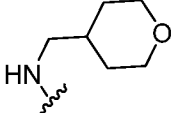
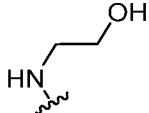
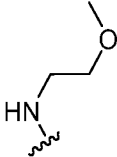
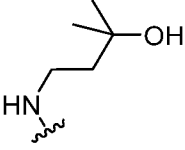
			啉-4-基)丙-2-烯-1-酮		(m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
56	VIII-65		1-(10-((2,5-二氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	383	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80-8.71 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.15 – 7.07 (m, 2H), 6.83 – 6.71 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
57	VIII-66		1-(10-((2-氰基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	372	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99-8.90 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 – 6.72 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
58	VIII-67		1-(10-((2,3-二甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	407	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68-8.60 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.80 – 6.71 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).
59	VIII-68		1-(10-(((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉	378	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78-8.68 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 1H), 6.81

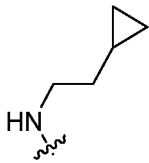
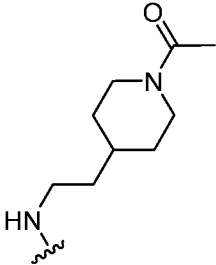
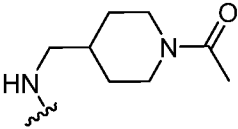
			-4-基)丙-2-烯-1-酮		- 6.72 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6, Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H).
60	VIII-69		1-(10-((2-甲基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	361	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68-8.58 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 – 7.62 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).
61	VIII-70		1-(10-((2-氯苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	381	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85-8.75 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 3H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.72 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.7, 2.0 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
62	VIII-71		1-(10-((3-氯-2-甲基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	395	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75-8.65 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 3H), 6.81 – 6.71 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).
63	VIII-72		1-(10-((5-氯-2-甲基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]噻唑啉-4-	395	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78-8.68 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 6.82 – 6.73 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.73

			基)丙-2-烯-1-酮		(d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).
64	VIII-73		1-(10-(((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-5-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	405	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68-8.58 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 4H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.39 – 4.35 (m, 2H), 4.30 – 4.26 (m, 2H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
65	VIII-74		1-(10-(((1H-吡咯-3-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	386	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.43-8.33(m, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
66	VIII-75		(R)-1-(10-(((1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	391	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 – 7.13 (m, 2H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 6.90 – 6.67 (m, 2H), 6.38 – 6.19 (m, 1H), 5.90 – 5.80 (m, 1H), 5.54 – 5.39 (m, 1H), 4.73 – 4.53 (m, 2H), 4.13 – 3.94 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
67	VIII-76		(S)-1-(10-(((1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉	391	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.06 – 6.96 (m, 2H), 6.85 – 6.61 (m, 2H), 6.36 – 6.25 (m, 1H), 5.91 – 5.81 (m, 1H), 5.53 –

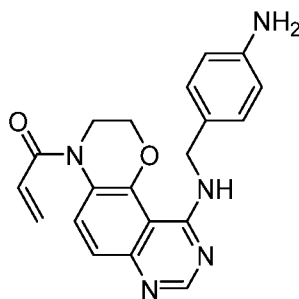
			-4-基)丙-2-烯-1-酮		5.41 (m, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 4.13 – 3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
68	VIII-77		1-(10-((3-(2-甲氧基乙氧基)苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	421	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80-8.70 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 2H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 6.84 – 6.68 (m, 2H), 6.34 – 6.25 (m, 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.13 – 3.92 (m, 4H), 3.66-3.28 (m, 2H), 3.27 (s, 3H).
69	VIII-78		1-(10-((3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	460	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76-8.68 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.83 – 6.67 (m, 2H), 6.35 – 6.25 (m, 1H), 5.90 – 5.80 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.08 – 3.94 (m, 4H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.49 – 2.43 (m, 4H), 1.72 – 1.58 (m, 4H).
70	VIII-79		1-(10-((2-氟-6-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	395	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48-8.38 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 6.78 – 6.68 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H).
71	VIII-80		1-(10-((2-氟-6-氯苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-	399	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48-8.38 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J =

			基)丙-2-烯-1-酮		10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
72	VIII-81		1-(10-((5-氯-2-甲氧基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	411	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 – 8.69 (m, 1H), 8.49 – 8.34 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.07 (m, 2H), 6.97 – 6.74 (m, 1H), 6.46 – 6.30 (m, 1H), 6.00 – 5.87 (m, 1H), 4.88 – 4.75 (m, 2H), 4.72 – 4.60 (m, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.96 (s, 3H).
73	VIII-82		1-(10-(3-氯-4-氟苯氧基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	386	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.47 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 1H), 6.89 – 6.72 (m, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 5.94 – 5.84 (m, 1H), 4.54 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H).
74	VIII-83		1-(10-(异戊基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	327	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 – 8.12 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 – 6.67 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 0.94 (d, J = 4.0 Hz, 6H).
75	VIII-84		1-(10-((环己基甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	353	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 7.81 – 7.57 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 – 6.69 (m, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 1H), 5.91 – 5.80 (m, 1H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.46-3.34 (m, 2H), 1.80 – 1.58 (m, 6H), 1.28 – 1.15 (m, 3H), 1.07 – 0.92

					(m, 2H).
76	VIII-85		1-(10-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	355	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 1H), 6.41 – 6.19 (m, 1H), 6.03 – 5.71 (m, 1H), 4.57 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H).
77	VIII-87		1-(10-((2-羟乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	301	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.69 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.55 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 4H).
78	VIII-88		1-(10-((2-甲氧基乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	315	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.28-8.18 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.57 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H).
79	VIII-90		1-(10-((3-羟基-3-甲基丁基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	343	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 – 7.46 (m, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 1H), 6.47 – 6.12 (m, 1H), 5.98 – 5.74 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.50 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 1.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H).

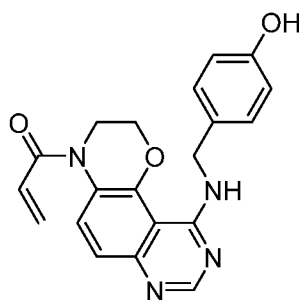
80	VIII-91		1-(10-((2-环丙基乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	325	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 0.78 – 0.70 (m, 1H), 0.48 – 0.43 (m, 2H), 0.13 – 0.09 (m, 2H).
81	VIII-92		1-(10-((2-(1-乙酰基吡咯啉-4-基)乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	410	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.24-8.16 m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 – 6.68 (m, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 2H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 3H), 1.18 – 0.84 (m, 3H).
82	VIII-93		1-(10-((2-(1-乙酰基吡咯啉-4-基)甲基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮	396	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 – 8.53 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 4.03 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.24 – 1.19 (m, 2H), 1.08 – 1.02 (m, 1H).

实施例 83 1-(10-((4-氨基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-烯-1-酮的制备



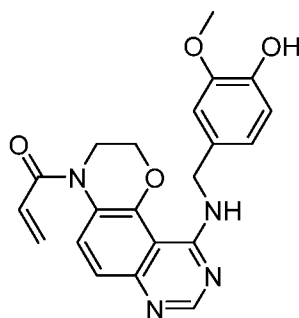
将叔丁基(4-(((3,4-二氢-2H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)甲基)苯胺甲酸叔丁酯(VIII-34)(203 mg, 0.5 mmol)溶于四氢呋喃中，加入丙烯酰氯(45.3 mg, 0.5 mmol)，室温搅拌至原料消失后加入 1 毫升盐酸，搅拌至反应完毕，加碳酸钾水溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩后硅胶柱层析纯化，得到类白色固体 95 毫克，产率 53%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 – 8.42 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 – 7.01 (m, 2H), 6.81 – 6.68 (m, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 2H), 6.33 – 6.25 (m, 1H), 5.87 – 5.82 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.63 – 4.57 (m, 2H), 4.53 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.8 Hz, 2H); MS: 362[M+H]⁺。

实施例 84: 1-(10-((4-羟基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮的制备



将 4-(((3,4-二氢-2H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)甲基)乙酸苯酯(VIII-36)(175 mg, 0.5 mmol)溶于 5 毫升四氢呋喃中，冰浴冷却，加入丙烯酰氯(45.3 mg, 0.5 mmol)，室温搅拌至原料消失后加入浓盐酸 1 毫升，继续搅拌至反应完毕，得到类白色固体 63 毫克，产率 35%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.62 – 8.56 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 6.79 – 6.68 (m, 3H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 5.85 (dd, J = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 2H), 4.54 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H); MS: 363[M+H]⁺。

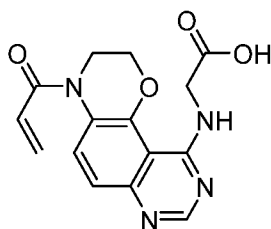
实施例 85: 1-(10-((4-羟基-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮的制备



参考实施例 84 的制备方法，其操作完全相同。具体实施方式为以相等摩尔当量的化

合物 VIII-37 替换 VIII-36。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 – 6.98 (m, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 3H), 6.33 – 6.26 (m, 1H), 5.88 – 5.83 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H); MS: 393[M+H]⁺。

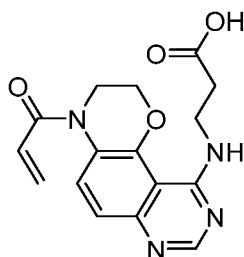
5 实施例 86: (4-丙烯酰基-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)甘氨酸的制备



10 将叔丁基(3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)甘氨酸酯(VIII-86)(158 mg, 0.5 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中, 冰浴冷却, 加入丙烯酰氯 45.3 mg (0.5 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后硅胶柱层析纯化, 得到目标化合物 63 mg, 产率 40%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.13 (s, 1H), 9.78-9.68 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 1H), 6.33 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 4.6 Hz, 2H); MS: 315[M+H]⁺。

15

实施例 87: 3-((4-丙烯酰基-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)丙酸的制备

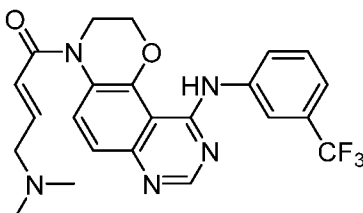


20 参考实施例 86 的制备方法, 具体实施方法为以相同摩尔当量的叔丁基 3-((3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)氨基)丙酸酯(VIII-89)替代叔丁基(3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-基)甘氨酸酯(VIII-86)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.67 (s, 1H), 9.78-9.68 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 6.32 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.95 – 3.89 (m, 2H), 2.68 (t, J = 7.1 Hz, 2H); MS: 329[M+H]⁺。

25

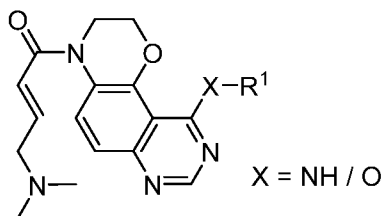
实施例 88

(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((3-(三氟甲基)苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮的制备



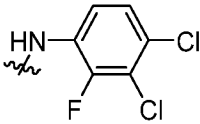

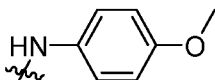
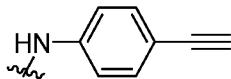
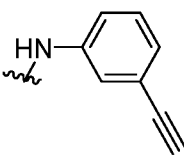
将 N-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-2)(173 mg, 0.5 mmol)溶于四氢呋喃和二甲基甲酰胺的混合溶剂中,加入反式-4-二甲氨基巴豆酰氯盐
 5 酸盐(92 mg, 0.5 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加碳酸钾水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后硅胶柱层析纯化, 得到类白色固体 173 毫克, 产率 76%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69-7.58 (m, 1H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 15.2, 5.9 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.10 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 164.30, 157.61, 154.31, 149.24, 144.55, 142.70, 139.98, 130.57, 130.01, 129.83, 126.84, 125.75, 123.57, 122.39, 120.65, 119.35, 119.16,
 10 106.49, 68.80, 60.35, 45.63; MS: 458[M+H]⁺。

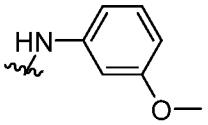
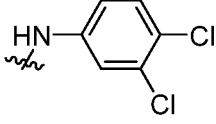
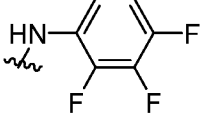
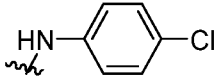
实施例 89-105

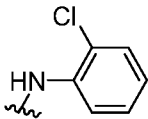
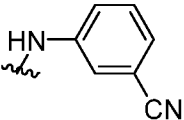
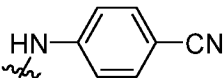
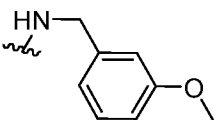
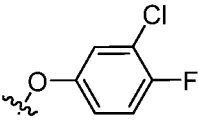


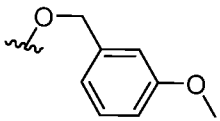
实施例 89-105 的制备参考实施例 88 的制备方法, 其操作完全相同, 实施方式为以相
 15 同的摩尔当量的式 VIII 中 R¹X 为下表中取代基的中间体替代 N-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-2), 具体实施的化合物如下表所示:

实施例 编号	起始中 间体编 号	R ¹ X	实施例化合物		
			名称	LCMS m/z = (M+H) ⁺	HNMR
89	VIII-4		(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮	442	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.59 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.73-4.63 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.09 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).
90	VIII-94		(E)-1-(10-((3-氯-2,4-二氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮	460	(400 MHz, Chloroform-d) δ 9.95 (s, 1H), 8.74 - 8.62 (m, 2H), 7.68 (d, J = 20.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.63 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.40 (s, 6H).

91	VIII-95		(E)-1-(10-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮	476	(400 MHz, Chloroform-d) δ 10.12 (s, 1H), 8.83 – 8.73 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.80 – 7.54 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 1H), 6.72 – 6.55 (m, 1H), 4.70 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.41 – 3.39 (m, 2H), 2.42 (s, 6H).
92	VIII-96		(E)-1-(10-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮	442	(400 MHz, Chloroform-d) δ 10.15 (s, 1H), 8.85 – 8.75 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.59 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).
93	VIII-3		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((4-甲氧基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	420	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 2H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 6.64 – 6.51 (m, 1H), 4.65 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H).
94	VIII-6		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((4-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	414	(400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.38 (s, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 3H), 7.47 – 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.77 (m, 1H), 6.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H).
95	VIII-7		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢	414	(400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.08 – 7.96 (m, 1H), 7.96 – 7.74 (m, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 1H), 7.05 – 6.94 (m, 1H),

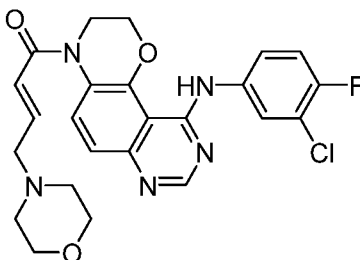
			-4H-[1,4]噁嗪并 [2,3-f]喹啉-4- 基)丁-2-烯-1-酮		6.67 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.24 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H).
96	VIII-8		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((3-甲氧基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	420	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.61 – 6.54 (m, 1H), 4.69 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 – 3.05 (m, 2H), 2.17 (s, 6H).
97	VIII-97		(E)-1-(10-((3,4-二氯苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮	458	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.69 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 6H).
98	VIII-98		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((2,3,4-三氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	444	(400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.09 – 7.97 (m, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 1H), 4.64 – 4.55 (m, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 2H), 3.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).
99	VIII-9		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((4-氯苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	424	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.96 – 7.75 (m, 3H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 6.63 – 6.52 (m, 1H), 4.67 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H).

100	VIII-99		(E)-1-(10-((2-氯苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮	424	(400 MHz, Chloroform-d) δ 10.41 (s, 1H), 8.97 – 8.86 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.75 – 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.42 (s, 6H).
101	VIII-100		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((3-氰基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	415	(400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.11 – 8.00 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (t, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.04 – 6.96 (m, 1H), 6.67 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H).
102	VIII-10		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((4-氰基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	415	(400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.61 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.05 – 6.95 (m, 1H), 6.69 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H).
103	VIII-20		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((3-甲氧基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	434	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76-8.66 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 6.98 – 6.84 (m, 2H), 6.82 – 6.68 (m, 2H), 6.55 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.06 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 6H).
104	VIII-82		(E)-1-(10-(3-氯-4-氟苯氧基)-	443	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 – 8.57 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.69 – 7.62 (m,

			2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯-1-酮		1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 6.64 – 6.56 (m, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 2H), 4.06 – 4.01 (m, 2H), 3.17 – 3.11 (m, 2H), 2.22 (s, 6H).
105	VIII-5		(E)-4-(二甲氨基)-1-(10-((3-甲氧基苄基)氧基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	435	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 1H), 6.85 – 6.74 (m, 1H), 6.56 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.51 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.16 (s, 6H).

实施例 106

(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-吗啉丁-2-烯-1-酮的制备



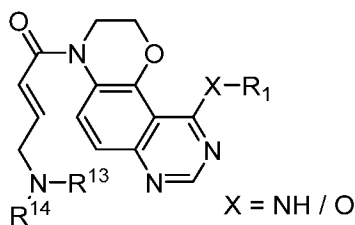
5

将 N-(3-氯-4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-4)(165 mg, 0.5 mmol), 溶于二氯甲烷和二甲基甲酰胺的混合溶剂中, 加入 4-溴代巴豆酰氯(91 mg, 0.5 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后直接溶于乙腈中, 加入二异丙基乙基胺 (129 mg, 1 mmol)和吗啉(87 mg, 1 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后硅胶柱层析纯化, 得到类白色固体 61 毫克, 产率 25%。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.96-7.72 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (dt, J = 15.1, 5.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.70-3.48 (m, 4H), 3.15 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.44-2.38 (m, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO) δ 157.58, 154.35, 153.14, 149.22, 143.74, 142.71, 136.38, 130.52, 124.75, 123.77, 123.72, 122.28, 119.44, 119.25, 117.07, 116.90, 106.37, 68.77, 66.64, 59.37, 53.79; HRMS (ESI): m/z 484.1552 calcd for C₂₄H₂₃ClFN₅O₃ [M+H]⁺, found 484.1550.

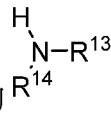
10

15


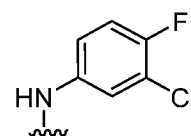
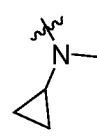
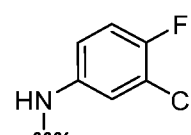
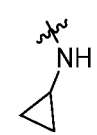
实施例 107-122

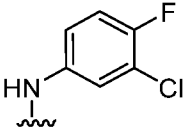
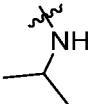
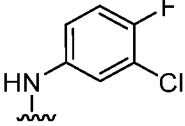
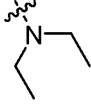
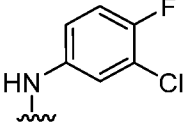
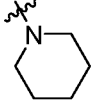


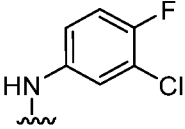
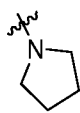
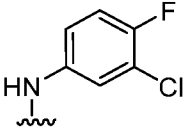
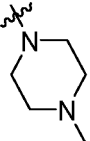
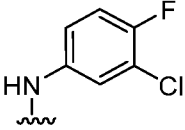
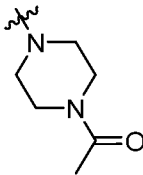
实施例 107-122 的制备参考实施例 106 的制备方法，其操作完全相同，实施方式为以相同的摩尔当量的式 VIII 中 R¹X 为下表中取代基的中间体替代 N-(3-氯-4-氟苯基)-3,4-二氢

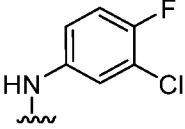
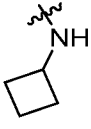
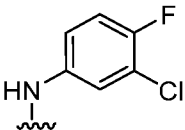
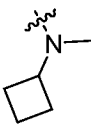
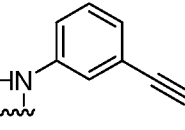
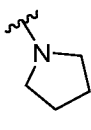
-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-4)，以相等的摩尔当量的  替代吗啉。具体实施的化合物如下表所示：

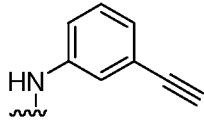
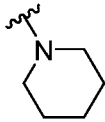
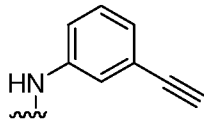
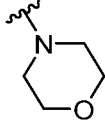
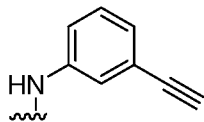
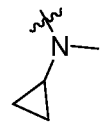
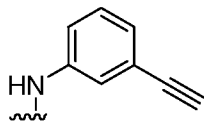
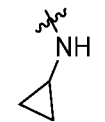
5

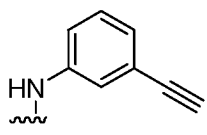
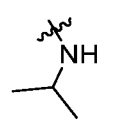
实施例编号	起始中间体编号	R ¹ X		实施例化合物		
				名称	LCMS m/z = (M+H) ⁺	HNMR
107	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮	468	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 – 8.08 (m, 1H), 7.97 – 7.71 (m, 2H), 7.45 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 – 6.78 (m, 1H), 6.55 – 6.52 (m, 1H), 4.67 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.31 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 0.52 – 0.22 (m, 4H).
108	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(环丙基氨基)丁-2-烯-1-酮	454	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.97 – 7.77 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 1H), 6.58 – 6.55 (m, 1H), 4.66 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 0.44 – 0.20 (m, 4H).

109	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)-4-(异丙基氨基)丁-2-烯-1-酮	456	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 – 6.82 (m, 1H), 4.68 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 6H).
110	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)-4-(二乙基氨基)丁-2-烯-1-酮	470	(400 M, CDCl ₃) δ 9.55(s, 1H), 8.66(s, 1H), 7.97-7.95(m, 1H), 7.55-7.49(m, 3H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 7.09-7.04(m, 1H), 4.76-4.68(m, 2H), 4.32-4.22(m, 2H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.80-2.70(m, 6H), 2.26-2.21(m, 2H), 2.06-2.00(m, 2H)
111	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹唑啉-4-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮	482	(400 M, dmso-d ₆) δ 9.94(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.19-8.16(m, 1H), 7.83-7.79(m, 2H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.34-7.32(m, 1H), 6.85-6.82(m, 1H), 6.68(br, 1H), 4.73-4.64(m, 2H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.35-3.05(m, 2H), 2.58-2.44(m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H),

						1.47-1.36(m, 2H)
112	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮	468	(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.56(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.98-7.96(m, 1H), 7.56-7.49(m, 3H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.21-7.17(m, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 4.76-4.66(m, 2H), 4.30-4.22(m, 2H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.11-2.09(m, 4H), 2.05-2.02(m, 4H).
113	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)丁-2-烯-1-酮	497	(400 M, CDCl ₃) δ 9.57(s, 1H), 8.65(s, 1H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.57-7.54(m, 2H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.21-7.16(m, 1H), 7.06-7.00(m, 1H), 6.58-6.54(m, 1H), 4.76-4.66(m, 2H), 4.22-4.12(m, 2H), 3.32-3.30(m, 2H), 2.99-2.87(m, 8H), 2.76(s, 3H).
114	VIII-4			(E)-4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	525	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.79 (m, 1H), 6.69 – 6.58 (m, 1H), 4.68 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.54 – 3.39 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.48 – 2.32 (m, 4H), 2.00 (s, 3H).

115	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(环丁基氨基)丁-2-烯-1-酮	468	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 – 8.16 (m, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 6.93 – 6.84 (m, 1H), 6.57 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.28 (brs, 1H), 3.17 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 3.16 – 3.14 (m, 1H), 2.12 – 2.05 (m, 2H), 1.64 – 1.54 (m, 4H).
116	VIII-4			(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮	482	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.94 – 7.75 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 1H), 6.64 – 6.52 (m, 1H), 4.67 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H).
117	VIII-7			(E)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮	440	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 – 7.73 (m, 2H), 7.48 – 7.21 (m, 3H), 6.89 – 6.68 (m, 2H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.06 – 2.71 (m, 4H), 1.90 – 1.74 (m, 4H).

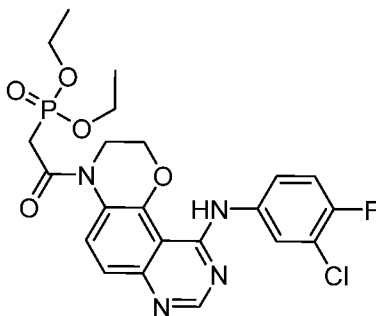
118	VIII-7			(E)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮	454	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 1H), 6.63 – 6.55 (m, 1H), 4.69 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.12 – 3.10 (m, 2H), 2.36 – 2.34 (m, 4H), 1.50 – 1.48 (m, 4H), 1.38 – 1.36 (m, 2H).
119	VIII-7			(E)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-吗啉丁-2-烯-1-酮	456	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 – 8.04 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.09 – 7.08 (m, 1H), 6.89 – 6.88 (m, 1H), 4.96 – 4.95 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.33 – 4.31 (m, 2H), 3.86 – 6.84 (m, 4H), 3.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 – 2.66 (m, 4H).
120	VIII-7			(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-烯-1-酮	440	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.92 – 7.78 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.89 – 6.80 (m, 1H), 6.60 – 6.52 (m, 1H), 4.72 – 4.66 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.34 – 3.29 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77-1.68 (m, 1H), 0.48-0.40 (m, 2H), 0.32 (t, J = 3.3 Hz, 2H).
121	VIII-7			(E)-4-(环丙基氨基)-1-(10-((3-	426	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 – 7.80

				乙炔基苯基) 氨基)-2,3-二 氢-4H-[1,4] 噁嗪并[2,3-f] 喹啉-4-基) 丁-2-烯-1-酮		(m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.58 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.43 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.19-2.10(m, 1H), 0.44-1.36 (m, 2H), 0.30-0.22 (m, 2H).
122	VIII-7			(E)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(异丙基氨基)丁-2-烯-1-酮	428	400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 1H), 6.67 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.07 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 1.26 – 1.21 (m, 6H).

实施例123

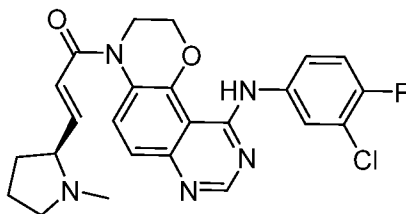
(S,E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备

5 步骤1) 二乙基(2-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯的制备(IX-1)



10 将N-(3-氯-4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-4)(165 mg, 0.5 mmol), 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸 (0.5 mmol)溶于四氢呋喃中, 加入N,N'-羰基二咪唑(81 mg, 0.5 mmol), 室温搅拌至反应完全, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析得黄色固体218毫克, 产率86%。MS: 509[M+H]⁺。

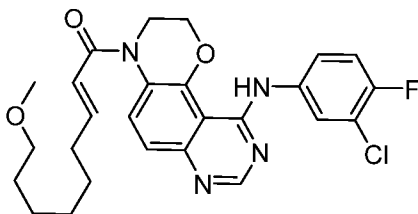
步骤2) (S,E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备



将二乙基(2-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯(IX-1)(218 mg, 0.43 mmol)溶于四氢呋喃,冷却至-78°C,滴入1摩尔每升的双三甲基硅基胺基锂甲苯溶液(0.65 mL, 0.65 mmol),继续搅拌至原料消失,加入(S)-1-甲基吡咯烷基-2-甲醛(48.6 mg, 0.43 mmol),升至室温继续搅拌至反应完毕,加入水和乙酸乙酯萃取,有机相浓缩,柱层析得到类白色固体148毫克,产率74%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.32 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 1H), 6.62 – 6.47 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 2H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 3.09 – 2.94 (m, 1H), 3.00 – 2.76 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 4H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.55 (m, 1H); MS: 468[M+H]⁺.

实施例124

(E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-9-甲氧基壬-2-烯-1-酮



步骤1) 同实施例123步骤1)

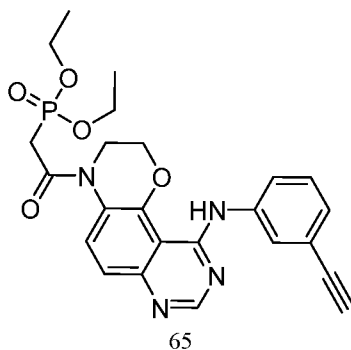
步骤2) (E)-1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-9-甲氧基壬-2-烯-1-酮的制备

参考实施例123步骤2),其操作完全相同,具体实施方式为以相等摩尔当量的7-甲氧基庚醛替代(S)-1-甲基吡咯烷基-2-甲醛。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 – 8.15 (m, 1H), 7.96 – 7.77 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 6.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.33 – 3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 8H); MS: 499[M+H]⁺.

实施例125

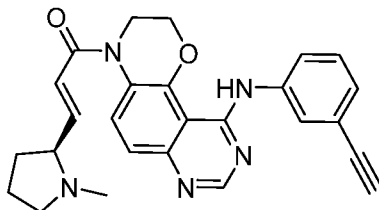
(S,E)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-3-(1-甲基吡咯烷基-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备

步骤1) 二乙基(2-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噻嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯的制备(IX-2)



参考实施例123步骤1), 其操作完全相同, 具体实施方式为以相等摩尔当量的N-(3-乙炔基苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-7)替代N-(3-氯-4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-4)。产率85%。MS: 481[M+H]⁺。

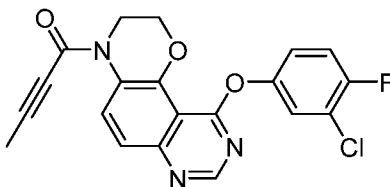
步骤2) (S,E)-1-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备



参考实施例123步骤2), 其操作完全相同, 具体实施方式为以相等摩尔当量的二乙基(2-(10-((3-乙炔基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯(IX-2)替代二乙基(2-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯(IX-1)。产率70%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 – 7.96 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.22 (m, 3H), 6.52 – 6.27 (m, 1H), 6.11 – 5.88 (m, 1H), 4.70-4.64 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 4H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.58 – 1.39 (m, 2H); MS: 440[M+H]⁺。

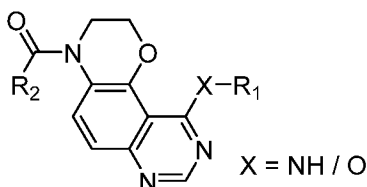
实施例126

1-(10-(3-氯-4-氟苯氧基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮的制备



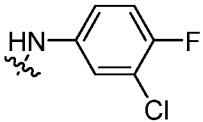

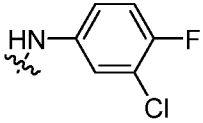

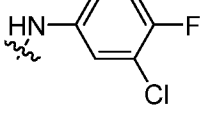

将 2-丁炔酸(42 mg, 0.5 mmol)溶于二氯甲烷中, 滴入 0.05 毫升二甲基甲酰胺, 冰浴冷却后加入草酰氯 (32 mg, 0.25 mmol), 继续搅拌 0.5 小时后加入 10-(3-氯-4-氟苯氧基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(VIII-4)(165 mg, 0.5 mmol), 升至室温继续搅拌至反应完毕, 加碳酸钾水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后柱层析得类白色固体产品 69 毫克, 产率 34%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 – 8.38 (m, 1H), 7.71 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 1H), 4.64 – 4.50 (m, 2H), 4.34 – 4.13 (m, 2H), 1.84 (s, 3H); MS: 398[M+H]⁺。

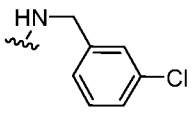

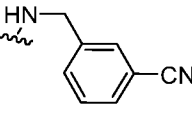

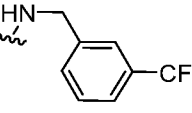

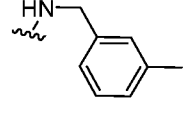

实施例 127-147

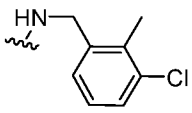

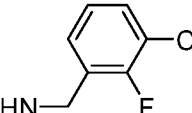

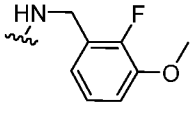

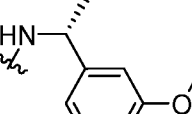



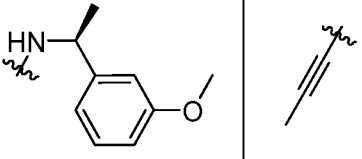

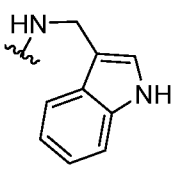

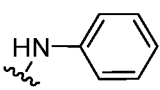

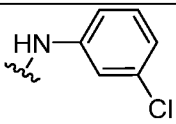

实施例 127- 147 的制备参考实施例 126 的制备方法, 其操作完全相同, 具体实施方式为以相同的摩尔当量的式 VIII 中 R¹X 为下表中取代基的中间体替代 10-(3-氯-4-氟苯氧基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺, 以相等摩尔当量的 R² 为下表中所示取代

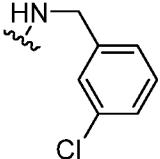

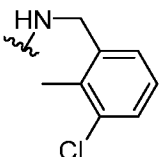

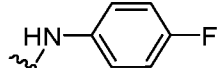

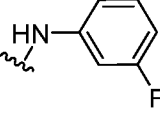

基的羧酸替代 2-丁炔酸。具体实施的化合物如下表所示：

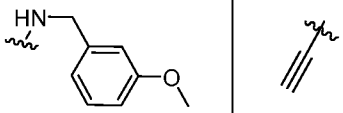

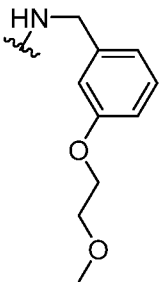

实施 例编 号	起始中 间体编 号	R ₁ X	R ₂	化合物 A		
				名称	LCMS m/z = (M+H) ⁺	HNMR
127	VIII-4			1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	383	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.19 – 8.11 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 2H), 4.39 – 4.18 (m, 2H).
128	VIII-4			1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	397	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 1H), 7.84 – 7.71 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.81 – 4.60 (m, 2H), 4.39 – 4.14 (m, 2H), 2.14 (s, 3H).
129	VIII-4			1-(10-((3-氯-4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-3-环丙基丙-2-炔-1-酮	423	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.32 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 4.76 – 4.60 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 1H), 1.07 – 0.81 (m, 4H).

130	VIII-25			1-(10-((3-氯苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	393	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88-8.78 (m, 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.67 – 4.56 (m, 2H), 4.35 – 4.12 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).
131	VIII-28			1-(10-((3-氰基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	384	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90-8.80 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.65 – 4.54 (m, 2H), 4.33 – 4.19 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).
132	VIII-23			1-(10-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	427	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 – 8.87 (m, 1H), 8.36-8.28 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.66 – 4.55 (m, 2H), 4.31 – 4.18 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).
133	VIII-24			1-(10-((3-甲基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	373	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77-8.67 (m, 1H), 8.34-8.23 (m, 2H), 7.23 – 7.10 (m, 4H), 7.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

134	VIII-71			1-(10-((3-氯-2-甲基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	407	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75-8.65 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 3H), 4.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 3H).
135	VIII-62			1-(10-((3-氯-2-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	411	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88-8.76 (m, 1H), 8.36-8.27 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).
136	VIII-61			1-(10-((2-氟-3-甲氧基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	407	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.21 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.85 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).
137	VIII-75			(R)-1-(10-((1-(3-甲氧基苯基)乙基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丁-2-炔-1-酮	403	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 2H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.04 – 6.96 (m, 2H), 6.85 – 6.77 (m, 1H), 5.53-5.43 (m, 1H), 4.71-4.60 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.74 (s,

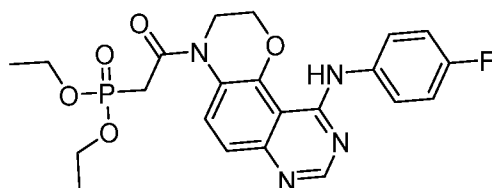
						3H), 2.22-2.06 m, 3H), 1.60-1.50 (m, 3H).
138	VIII-76			(S)-1-(10-((1-(3- 甲氧基苯基)乙 基)氨基)-2,3-二 氢-4H-[1,4]噻唑 并[2,3-f]喹啉 -4-基)丁-2-炔-1- 酮	403	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35-8.28 (m, 2H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 2H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 5.52-5.40 (m, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H).
139	VIII-74			1-(10-(((1H- 吲 哚-3-) 甲基) 氨 基)-2,3- 二 氢 -4H-[1,4]噻唑并 [2,3-f]喹啉-4- 基)丁-2-炔-1-酮	398	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.42-8.31 (m, 1H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 1H), 7.06-6.95 (m, 1H), 4.91 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.56-4.45 (m, 2H), 4.24-4.13 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 3H).
140	VIII-101			1-(10-(苯 基 氨 基)- 2,3- 二 氢 -4H-[1,4]噻唑并 [2,3-f]喹啉-4- 基)丙-2-炔-1-酮	331	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 2H).
141	VIII-104			1-(10-((3- 氯 苯 基)氨基)-2,3-二	365	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.10

				氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	(s, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.77 – 4.75 (m, 2H), 4.30 – 4.28 (m, 2H).
142	VIII-25			1-(10-((3-氯苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	379 (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.35-8.24 (m, 2H), 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.66 - 4.64 (m, 2H), 4.30 - 4.26 (m, 2H).
143	VIII-71			1-(10-((3-氯-2-甲基苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	393 (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76-8.66 (m, 1H), 8.36-8.26 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.22 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.79 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.64 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).
144	VIII-102			1-(10-((4-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	349 (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.43 – 8.33 (m, 1H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 4.71 – 4.69 (m, 2H), 4.29 – 4.26 (m, 2H).
145	VIII-103			1-(10-((3-氟苄基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	349 (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 – 8.37 (m, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H),

						4.35-2.24 (m, 2H).
146	VIII-20			1-(10-((3-甲氧基苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	375	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 – 8.66 (m, 1H), 8.35 – 8.24 (m, 1H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.66-4.50 (m, 2H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.72 (s, 3H).
147	VIII-77			1-(10-((3-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹唑啉-4-基)丙-2-炔-1-酮	419	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80-8.68(m, 1H), 8.35-8.25 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.70-4.58 (m, 2H), 4.30-4.19 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.27 (s, 3H).

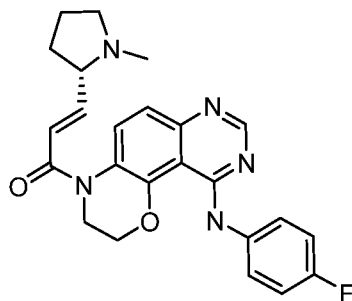
实施例 148: (S, E)-1-(10-((4-氟苯基(氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹唑啉-4-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备

5 步骤 1): 二乙基(2-(10-((4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹唑啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯的制备



10 将 N-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹唑啉-10-胺(148 mg, 0.5 mmol), 2-(二乙氧基磷酰基)乙酸 (98 mg, 0.5 mmol)溶于四氢呋喃中, 加入 N,N'-羰基二咪唑(81 mg, 0.5 mmol), 油浴 40°C 搅拌至反应完全, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 柱层析得黄色固体 168 毫克, 产率 71%。MS: 475[M+H]⁺。

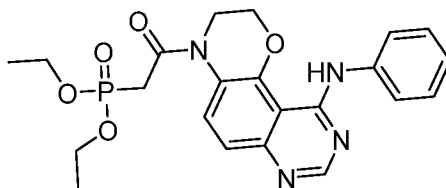
步骤 2): (S, E)-1-(10-((4-氟苯基(氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]喹啉并[2,3-f]喹唑啉-4-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备



将二乙基(2-(10-((4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯(168 mg, 0.35 mmol)溶于四氢呋喃, 冷却至-78°C, 滴入1摩尔每升的双三甲基硅基胺基锂甲苯溶液(0.53 mL, 0.53 mmol), 继续搅拌至原料消失, 加入(R)-1-甲基吡咯烷基-2-甲醛(39.6 mg, 0.35 mmol), 升至室温继续搅拌至反应完毕, 加入水和乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩, 经高效液相制备色谱分离得到白色固体 83 毫克, 产率 54%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 – 7.51 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.74 – 6.63 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.78 – 4.52 (m, 2H), 4.20 – 3.86 (m, 2H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 1H); MS: 434[M+H]⁺。

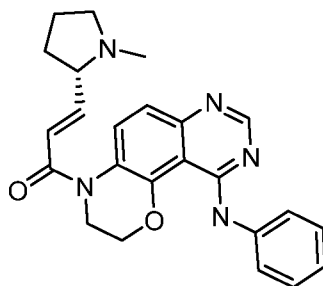
实施例 149: (S, E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)-1-(10-(苯基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮的制备

步骤 1) 二乙基(2-氧代-2-(10-(苯基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹啉-4-基)乙基)磷酸酯的制备



采用与实施例 148 步骤 1)相似的方法进行制备, 不同之处在于以相等摩尔当量的 N-苯基-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺代替 N-(4-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺。产率 77%。MS: 457[M+H]⁺。

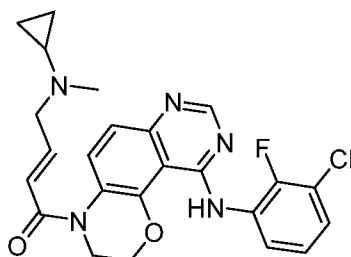
步骤 2) (S, E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)-1-(10-(苯基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)丙-2-烯-1-酮的制备



采用与实施例 148 步骤 2)相似的方法进行制备, 不同之处在于以相等摩尔当量的二乙基(2-氧代-2-(10-(苯基氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹啉-4-基)乙基)磷酸酯代替二乙基(2-(10-((4-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪[2,3-f]喹啉-4-基)-2-氧代乙基)磷酸酯。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 – 7.69 (m, 3H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.76 – 6.64 (m, 1H), 6.55 (d, *J* =

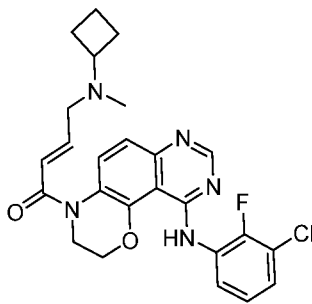
15.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.53 (m, 2H), 4.20 – 3.89 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.18 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 1H); MS: 416[M+H]⁺。

- 5 实施例 150: (E)-1-(10-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮的制备



- 10 将 N-(3-氯-2-氟苯基)-3,4-二氢-2H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-10-胺(165 mg, 0.5 mmol), 溶于二甲基甲酰胺中, 加入 4-溴代巴豆酰氯(91 mg, 0.5 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后直接溶于乙腈中, 加入二异丙基乙基胺 (129 mg, 1 mmol)和 N-甲基环丙胺(71 mg, 1 mmol), 室温搅拌至反应完毕, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相浓缩后经高效液相制备色谱纯化, 得到白色固体 84 毫克, 产率 36%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 6.90 – 6.81 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.06 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.78 – 1.73 (m, 1H), 0.47 – 0.42 (m, 2H), 0.34 – 0.30 (m, 2H); MS: 468[M+H]⁺。
- 15

- 实施例 151: (E)-1-(10-((3-氯-2-氟苯基)氨基)-2,3-二氢-4H-[1,4]噁嗪并[2,3-f]喹啉-4-基)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮的制备



- 20 采用与实施例 150 相似的方法进行制备, 不同之处在于以相等摩尔当量的 N-甲基环丁胺盐酸盐代替 N-甲基环丙胺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.86 – 6.79 (m, 1H), 6.61 – 6.54 (m, 1H), 4.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H); MS: 482[M+H]⁺。
- 25

实验例 1.

小分子化合物抑制 EGFR^{WT}、EGFR^{T790M} 及 HER2 激酶活性的测试, 测试方法如下:

- 1) 化合物的稀释

- 30 在96孔板a中, 将化合物用DMSO溶液按3倍比例稀释, 形成11个梯度, 第12个梯度为纯

DMSO溶液(作为阳性对照);取一块新的96孔板b,将上述溶液用超纯水稀释25倍(DMSO浓度为4%)。

2) 将化合物转盘到384孔板

将上述96孔板b中用超纯水稀释过的化合物溶液按照2复孔的标准转盘到384孔板相应的孔中。

3) 加4×激酶溶液:用排枪取2.5μl上述4×激酶溶液加入到384孔板相应的反应孔中,混匀室温预反应5分钟。

4) 加2×底物/ATP 混合液:用排枪取5μl上述2×底物/ATP 混合液到384孔板相应的反应孔中。

5) 阴性对照:在384孔板中设置阴性对照孔,每孔加入2.5 μl 4×底物、2.5 μl 4×酶溶液、2.5 μl 1×Kinase Assay Buffer和2.5 μl含4% DMSO的超纯水。

6) 离心混匀,避光室温反应2小时。

7) 终止酶促反应:

吸取5 μl上述4×终止液到384孔板相应孔,离心混匀,室温反应5分钟。

8) 显色反应:

吸取5μl上述4×检测液加入到384孔板相应孔,离心混匀,室温反应1小时。

9) 将384孔板放入读板仪,调取相应的程序检测信号。

10) IC₅₀分析:

孔读值=10000*EU665值/ EU615值

抑制率=(阳性对照孔读值- 实验孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值)*100%

将药物浓度和相应抑制率输入GraphPad Prism 5处理可计算出相应的IC₅₀。

EGFR^{WT} 激酶活性抑制分子筛选实验条件:

反应体系中EGFR激酶终浓度0.35 nM, ATP的终浓度为150 μM, 底物ULight™-labeled JAK-1 (Tyr1023) Peptide 的终浓度100 nM, 酶促反应时间为2小时。

反应体系中化合物最高终浓度为2.5 μM, 经3倍梯度稀释后共11个浓度, 最低终浓度为0.042 nM。DMSO终浓度为1%。

EGFR^{T790M} 激酶活性抑制分子筛选实验条件:

反应体系中EGFR(T790M)激酶终浓度0.05 nM, ATP的终浓度为5 μM, 底物ULight™-labeled PolyGT 的终浓度100 nM, 酶促反应时间为2小时。

反应体系中化合物最高终浓度为2.5 μM ，经3倍梯度稀释后共11个浓度，最低终浓度为0.042 nM。DMSO终浓度为1%。

HER2 激酶活性抑制分子筛选实验条件：

反应体系中HER2激酶终浓度为10 nM，ATP的终浓度10 μM ，底物ULight™-labeled PolyGT终浓度为100 nM，酶促反应时间为2小时。

反应体系中化合物最高终浓度为2.5 μM ，经3倍梯度稀释后共11个浓度，最低终浓度为0.042 nM。DMSO终浓度为1%。

表(一)列出了本专利中部分化合物对酪氨酸激酶抑制活性的测定结果，其中A表示 IC_{50} 小于或等于 50 nM, B 表示 IC_{50} 大于 50 nM 但小于或等于 500 nM, C 表示 IC_{50} 大于 500 nM 但小于或等于 5000 nM, D 表示 IC_{50} 大于 5000 nM, NT 表示没有测试相对应的激酶。

表(一)、 本发明化合物对 EGFR 及 HER2 激酶抑制活性测定结果

实施例 编号	EGFR ^{WT} IC ₅₀ nM	EGFR ^{T790M} IC ₅₀ nM	HER2 IC ₅₀ nM	实施例 编号	EGFR ^{WT} IC ₅₀ nM	EGFR ^{T790M} IC ₅₀ nM	HER2 IC ₅₀ nM
1	A	NT	A	77	A	NT	NT
2	B	NT	C	78	A	NT	NT
3	A	B	B	79	A	B	NT
4	A	NT	NT	80	A	A	NT
5	A	B	NT	81	C	NT	NT
6	A	A	A	82	C	NT	NT
7	A	A	A	83	B	B	NT
8	A	A	A	84	NT	B	B
9	B	NT	NT	85	NT	C	NT
10	A	A	A	86	B	NT	NT
11	A	A	NT	87	C	NT	NT
12	A	B	NT	88	A	A	A
13	A	A	A	89	A	A	A
14	A	A	A	90	A	B	NT
15	A	B	NT	91	A	NT	NT
16	A	B	NT	92	A	B	NT
17	A	A	A	93	C	NT	A
18	A	A	A	94	C	NT	A
19	A	A	A	95	A	A	A
20	A	A	NT	96	C	NT	B
21	B	B	NT	97	A	B	A
22	A	A	A	98	A	C	A
23	A	A	A	99	A	A	A
24	B	NT	NT	100	A	B	NT
25	A	A	A	101	A	A	A
26	A	A	A	102	A	B	A
27	B	NT	NT	103	B	NT	NT

28	C	NT	NT	104	A	B	A
29	A	B	NT	105	C	NT	NT
30	A	A	NT	106	A	A	A
31	A	B	NT	107	A	A	A
32	NT	C	NT	108	A	A	A
33	B	NT	NT	109	A	A	NT
34	A	A	A	110	A	A	A
35	B	B	NT	111	A	A	A
36	B	NT	NT	112	A	A	A
37	A	NT	NT	113	A	A	A
38	A	B	NT	114	NT	A	A
39	A	A	NT	115	A	A	NT
40	A	A	NT	116	A	NT	A
41	A	A	A	117	A	A	A
42	A	A	NT	118	A	A	NT
43	A	A	NT	119	A	B	NT
44	A	A	NT	120	NT	A	A
45	NT	B	NT	121	NT	A	A
46	A	A	NT	122	A	NT	NT
47	A	A	NT	123	A	A	NT
48	NT	A	NT	124	C	NT	NT
49	A	A	NT	125	NT	B	NT
50	A	B	NT	126	A	A	NT
51	B	B	NT	127	A	A	NT
52	A	A	NT	128	A	A	NT
53	A	A	NT	129	A	A	NT
54	A	A	NT	130	A	A	NT
55	A	A	NT	131	A	NT	NT
56	A	A	NT	132	A	B	NT
57	A	A	NT	133	A	B	NT
58	B	NT	NT	134	A	B	NT
59	A	NT	NT	135	A	B	NT
60	A	A	NT	136	B	NT	NT
61	A	A	NT	137	B	NT	NT
62	A	A	NT	138	C	NT	NT
63	A	NT	NT	139	B	NT	NT
64	A	A	NT	140	A	A	NT
65	A	A	NT	141	A	A	NT
66	A	A	NT	142	A	A	NT
67	B	NT	NT	143	NT	A	NT
68	A	A	NT	144	A	A	NT
69	B	NT	NT	145	A	A	NT
70	A	NT	NT	146	A	NT	NT
71	A	B	NT	147	A	A	NT

72	A	NT	NT	148	NT	B	NT
73	A	A	A	149	NT	B	NT
74	A	A	NT	150	A	NT	NT
75	A	B	NT	151	A	A	NT
76	B	B	NT				

实验例 2.

小分子化合物抑制细胞增殖的测试，具体方法如下：

1. 在 T75 细胞培养瓶中加入 600 μL 胰酶，于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中消化约 1min，随后加入 5mL DMEM 的完全培养液，吹打均匀，转移至 15 mL 离心管中，1000 rpm, 4 min 离心；
 2. 弃去上清液，加入 5mL DMEM 完全培养液，吹打均匀，取 10 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；
 3. 分别将 BT474 和 HCC827 细胞系按照 10000 和 3000 个/孔/80 μL 的细胞密度接种于 96 孔板中培养过夜，96 孔板外周 36 孔不加细胞仅加无菌水，仅里面 60 孔用于细胞实验和对照；
 4. 化合物稀释：化合物以 10mM 为起始浓度进行 3 倍稀释，共 10 个浓度；
 5. 在每孔中加入 20 μL 不同种类不同浓度的化合物，其余孔加入 20 μL 完全培养液摇匀，每孔中 DMSO 的浓度为 0.25%；
 6. 培养 72 h 后每孔加入 10 μL CCK-8 试剂，37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 1-2 h；于 450 nm 处读其 OD 值；
 7. 细胞存活率(%)=[(As-Ab)/(Ac-Ab)]*100%
As: 实验孔(含有细胞的培养基、CCK-8、compound)
Ac: 对照孔(含有细胞的培养基、CCK-8)
Ab: 空白孔(不含细胞和 compound 的培养基、CCK-8)
 8. 将数值导入 Graphpad Prism5 软件进行 IC₅₀(最高存活率 50% 时的化合物浓度) 计算。
- 表(二)列出了本发明中代表性化合物对 HCC827 和 BT474 癌细胞的活性测定结果。其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 50 nM, B 表示 IC₅₀ 大于 50 nM 但小于或等于 500 nM, C 表示 IC₅₀ 大于 500 nM 但小于或等于 5000 nM, D 表示 IC₅₀ 大于 5000 nM, NT 表示没有测试相对应的细胞。

表(二)、本发明代表性化合物对细胞活性的测定结果

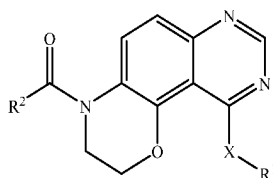
实施例 编号	HCC827 IC50	BT474 IC50	实施例 编号	HCC827 IC50	BT474 IC50
1	NT	B	71	D	NT
3	B	NT	72	C	NT
5	C	NT	73	B	NT
6	B	NT	74	B	NT
7	B	NT	75	C	NT

8	B	NT	77	D	NT
10	B	NT	80	B	NT
11	B	NT	88	NT	B
12	C	NT	89	A	A
13	C	NT	90	A	NT
14	C	NT	91	A	D
15	C	NT	92	A	NT
16	C	NT	94	NT	B
17	C	C	95	A	A
18	C	C	97	A	A
19	B	NT	98	A	NT
22	C	NT	99	A	NT
23	B	NT	100	A	NT
25	NT	C	101	A	B
29	C	NT	102	NT	B
31	C	NT	103	A	NT
34	B	NT	104	A	B
38	C	NT	106	A	A
39	D	NT	107	A	A
41	C	NT	108	A	B
42	B	NT	109	A	NT
43	B	C	110	A	NT
44	B	NT	111	A	A
46	C	NT	112	A	A
47	C	NT	113	A	NT
48	B	NT	114	A	NT
49	C	NT	116	A	A
52	C	NT	117	A	B
53	A	NT	118	A	NT
54	C	NT	119	A	NT
55	C	NT	120	A	B
56	A	NT	121	A	B
57	B	NT	123	A	NT
58	C	NT	126	B	NT
59	B	NT	127	C	NT
60	B	NT	128	A	NT
61	B	NT	130	B	NT
62	A	NT	134	B	NT
63	C	NT	135	B	NT
64	C	NT	140	B	NT
65	C	NT	141	B	NT
66	C	NT	143	B	NT
68	C	NT	145	B	NT
70	C	NT	146	C	NT

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

权利要求书

1、一种式(I)所示化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药，



式 (I)

式(I)中，

X 为 O 或 NH；

R¹ 为 或 ；

L 为 C₁-C₄ 直链烷基，或分别独立地被 R⁴、R⁵ 取代的 C₁-C₄ 直链烷基；

R⁴ 和 R⁵ 分别独立的为 H 或 C₁-C₃ 烷基；

R³ 为 -H，未被取代或被卤素、羟基、氰基、羧基取代的 C₁-C₆ 烷基，C₁-C₆ 烷氧基，C₃-C₇ 环烷基，芳基，4-7 元杂环基，5-6 元杂芳基，或者并环结构；

所述并环结构选自芳环并 5-6 元杂芳环基，5-6 元杂芳环并 5-6 元杂芳环基，芳环并 5-6 元环烷基，芳环并 5-6 元杂环基，5-6 元杂芳环并 5-6 元环烷基或 5-6 元杂芳环并 5-6 元杂环基；

所述杂环基、杂芳环基含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

所述的芳基、杂芳基、杂环基或并环结构为非取代或分别独立的被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤代 C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₃ 炔基、C₂-C₃ 烯基、-NR⁷R⁸ 或 -MR⁶ 的取代基取代；

R⁷、R⁸ 分别独立的为 H 或 C₁-C₃ 的烷基；

M 为 -O(CH₂)_q- 或 -C(O)-，其中 q 为 1-4 的整数；

R⁶ 为 -H，羟基，C₁-C₃ 烷基，C₁-C₃ 烷氧基，或 -NR⁷R⁸；

R⁷ 和 R⁸ 分别独立的为 -H，C₁-C₃ 烷基，或者 R⁷、R⁸ 相连接形成 4-7 元杂环；

R² 为 或 ；

L₁ 选自：，；

T₁ 为 C₁-C₈ 直链烷基，或分别独立地被 R⁹、R¹⁰ 取代的 C₁-C₈ 直链烷基；

R⁹ 和 R¹⁰ 分别独立的为 -H 或 C₁-C₃ 烷基；

R¹¹ 为 -H，羟基，C₁-C₃ 烷基，C₃-C₇ 环烷基，C₁-C₃ 烷氧基，C₁-C₃ 烷硫基，4-7 元杂

环基或 $-NR^{12}R^{13}$,

R^{12} 和 R^{13} 分别独立的为 $-H$, C_1-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基, 被羟基取代的 C_1-C_6 烷基或被 C_1-C_3 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基;

所述的 4-7 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂环基, 所述杂环基未被取代或被 C_1-C_3 烷基、醛基、 C_1-C_4 烷基酰基、氨基酰基、单或双取代的 C_1-C_3 氨基酰基、 C_1-C_3 烷基砷基、 C_1-C_3 烷基亚砷基中的一种或两种取代或杂环中的硫被一至二个氧原子氧化。

2、根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 其特征在于,

R^1 为 ;

L 为 C_1-C_3 直链烷基, 或分别独立地被 R^4 、 R^5 取代的 C_1-C_3 直链烷基;

R^4 和 R^5 分别独立的为 $-H$ 或 C_1-C_3 烷基;

R^3 为 $-H$, 未被取代或被卤素、羟基、氰基、羧基取代的 C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 烷氧基, C_3-C_6 环烷基, 芳基, 5-6 元杂环基, 5-6 元杂芳基, 或者并环结构;

所述并环结构选自苯并 5-6 杂芳环基, 5-6 元杂芳环并 5-6 元杂芳环基, 苯并 5-6 环烷基, 苯并 5-6 杂环基, 5-6 元杂芳环并 5-6 环烷基, 5-6 元杂芳环并 5-6 元杂环基,

所述杂环基、杂芳环基含 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子;

所述的芳基、杂芳基、杂环基或并环结构为非取代或分别独立地被 1-3 个选自卤素、氰基、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 环烷基、 C_2-C_3 炔基、 C_2-C_3 烯基、 $-NR'R''$ 或 $-MR^6$ 的取代基取代;

R' 和 R'' 分别独立的为 H 或 C_1-C_3 的烷基;

M 为 $-O(CH_2)_q-$ 或 $-C(O)-$, 其中 q 为 1-3 的整数;

R^6 为 H, 羟基, C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 烷氧基, 或 $-NR^7R^8$;

R^7 、 R^8 分别独立的为 H, C_1-C_3 烷基或者 R^7 、 R^8 相连接形成 5-6 元杂环。

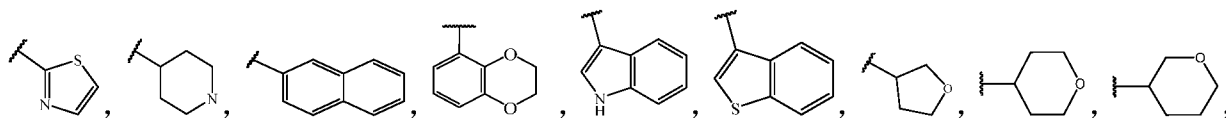
3、根据权利要求 1 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 其特征在于,

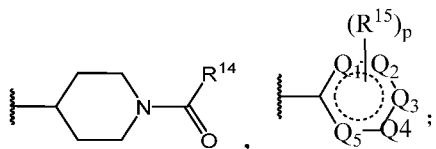
R^1 为 ;

L 为 C_1-C_3 直链烷基, 或分别独立地被 R^4 、 R^5 取代的 C_1-C_3 直链烷基;

R^4 和 R^5 分别独立的为 $-H$ 或甲基;

R^3 选自: $-H$, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 羟基, 羧基, 1-羟基-1-甲基乙基, 或以下基团:





R¹⁴ 为 -H 或 C₁-C₃ 烷基;

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄、Q₅ 分别独立的为 N 或 CH;

(R¹⁵)_p 为 p 个相同或不同的 R¹⁵ 取代基, p 为 0, 1, 2 或 3;

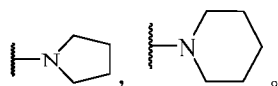
5 R¹⁵ 选自 -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 乙炔基, 乙烯基, 环丙基, 环丁基, 羟基, 氰基, -NR'R''或-MR⁶;

R', R''分别独立的为 H, 甲基, 乙基, 丙基或异丙基;

M 为 -O(CH₂)_q-或-C(O)-, 其中 q 为 1, 2 或 3;

10 R⁶ 为 H, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 或-NR⁷R⁸;

R⁷、R⁸独立的为 H、甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 或 R⁷、R⁸相连接形成 5-6 元杂环, 所述的 5-6 元杂环优选:



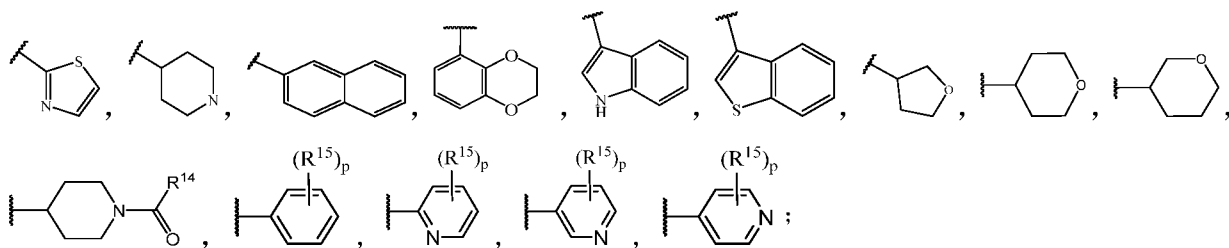
15 4、根据权利要求 3 所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药, 其特征在于,

R¹ 为 或 ;

L 为 C₁-C₃ 直链烷基, 或分别独立地被 R⁴、R⁵ 取代的 C₁-C₃ 直链烷基;

R⁴ 和 R⁵ 分别独立的为 -H 或甲基;

20 R³ 选自: -H, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 羟基, 羧基, 1-羟基-1-甲基乙基, 或以下基团:



R¹⁴ 为 -H 或 C₁-C₃ 烷基;

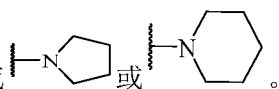
(R¹⁵)_p 为 p 个相同或不同的 R¹⁵ 取代基, p 为 0, 1, 2 或 3;

25 R¹⁵ 选自 -H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, -OCF₃, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 乙炔基, 乙烯基, 环丙基, 环丁基, 羟基, 氰基, -NR'R''或-MR⁶;

R', R''分别独立的为 H, 甲基, 乙基, 丙基或异丙基;

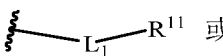
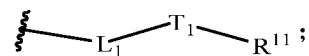
M 为 -O(CH₂)_q-或-C(O)-, 其中 q 为 1, 2 或 3;

R^6 为 H, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 或 $-NR^7R^8$;

R^7, R^8 独立的为 H、甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 或 R^7, R^8 相连接形成 。

5、根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药

5 药上可接受的盐及其前药, 其特征在于,

R^2 为  或 ;

L_1 选自: , ;

T_1 为 C_1-C_6 直链烷基, 或分别独立地被 R^9, R^{10} 取代的 C_1-C_6 直链烷基;

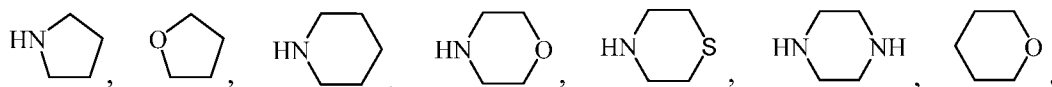
R^9 和 R^{10} 分别独立的为 -H 或甲基;

10 R^{11} 为 -H, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 5-6 元杂环基或 $-NR^{12}R^{13}$;

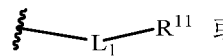
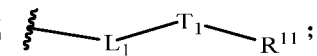
R^{12} 和 R^{13} 分别独立的为 -H, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基, 己基, 异丙基, 仲丁基, 异丁基, 1-乙基丙基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 羟乙基, 羟丙基, 羟丁基, 15 甲氧基乙基, 甲氧基丙基, 甲氧基丁基, 乙氧基乙基, 乙氧基丙基, 乙氧基丁基, 丙氧基乙基, 丙氧基丙基, 丙氧基丁基, 异丙氧基乙基, 异丙氧基丙基或异丙氧基丁基;

所述的 5-6 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂环基, 所述的 5-6 元杂环基未被取代或被甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 醛基, 甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 20 异丁酰基, 氨基酰基, 甲氨基酰基, 二甲氨基酰基, 甲砜基, 乙砜基, 异丙砜基, 甲亚砜基, 乙亚砜基, 异丙亚砜基中的一种或两种取代或杂环中的硫被一至二个氧原子氧化;

所述的 5-6 元杂环选自:



6、根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物、其异构体、水合物、溶剂化物、其药

25 R^2 为  或 ;

L_1 选自: , ;

T_1 为 C_1-C_6 直链烷基, 或分别独立地被 R^9, R^{10} 取代的 C_1-C_6 直链烷基;

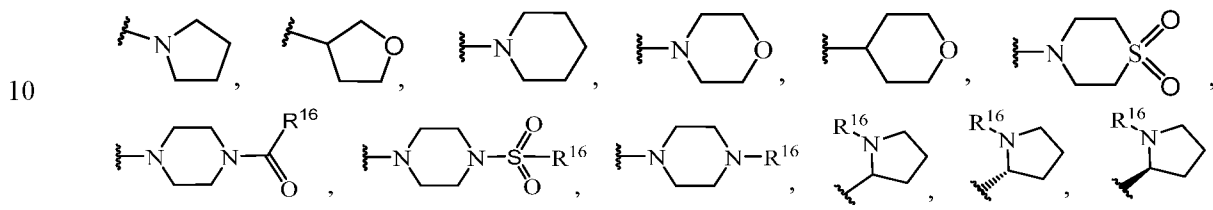
R^9 和 R^{10} 分别独立的为 -H 或甲基;

30 R^{11} 为 -H, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 5-6 元杂环基或 $-NR^{12}R^{13}$;

R^{12} 和 R^{13} 分别独立的为 -H, 甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 戊基, 己基, 异丙基, 仲丁基, 异丁基, 1-乙基丙基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 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, 丙氧基乙基, 丙氧基丙基, 异丙氧基乙基或异丙氧基丙基;

5 所述的 5-6 元杂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂环基, 所述的 5-6 元杂环基未被取代或被甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 醛基, 甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 异丁酰基, 氨基酰基, 甲氨基酰基, 二甲氨基酰基, 甲砒基, 乙砒基, 异丙砒基, 甲亚砒基, 乙亚砒基, 异丙亚砒基中的一种或两种取代或杂环中的硫被一至二个氧原子氧化;

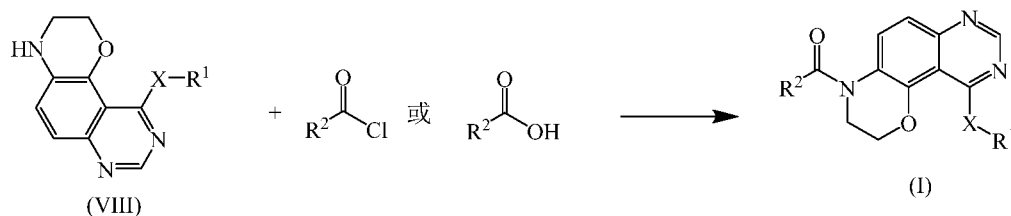
所述的 5-6 元杂环基选自:



R^{16} 为 H, 氨基, 甲氨基, 二甲氨基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基。

7、一种制备权利要求 1-6 所述的化合物、其异构体、溶剂化物、其药学上可接受的盐及其前药的制备方法, 包含以下步骤,

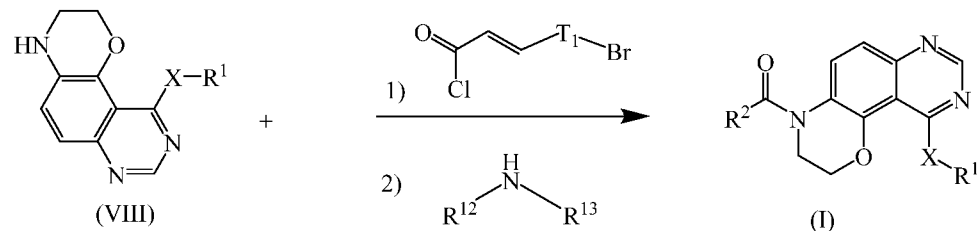
15 由 $R^2C(O)Cl$ 与式(VIII)化合物反应, 或 R^2COOH 发生氯化反应后与式(VIII)化合物反应制备式(I)化合物;



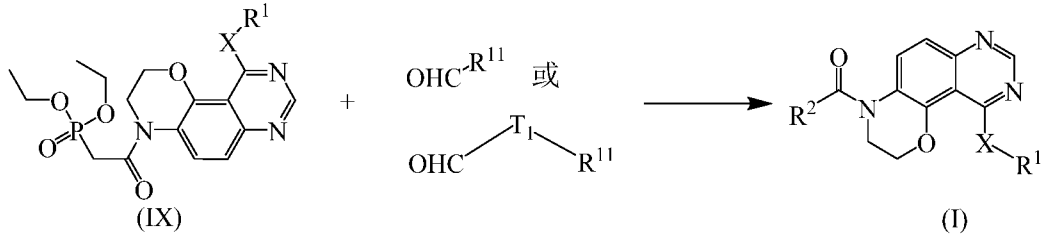
或者, 当 R^2 为 $L_1-T_1-R^{11}$,

且 L_1 为 , R^{11} 为 $-NR^{12}R^{13}$ 时, 由式(VIII)化合物与 及连有 R^{12}

20 和 R^{13} 取代基的胺($HNR^{12}R^{13}$)反应制备式(I)化合物;

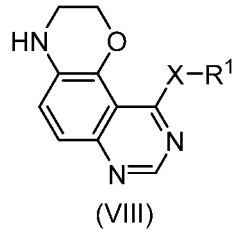


或者, R^2 为 L_1-R^{11} 或 $L_1-T_1-R^{11}$, 且 L_1 为 , 由式(IX)化合物与 $OHC-R^{11}$ 或 $OHC-T_1-R^{11}$ 反应制备式(I)化合物,



R¹、R²、R¹¹、R¹²、R¹³、X、L₁ 和 T₁ 如权利要求 1-6 所定义。

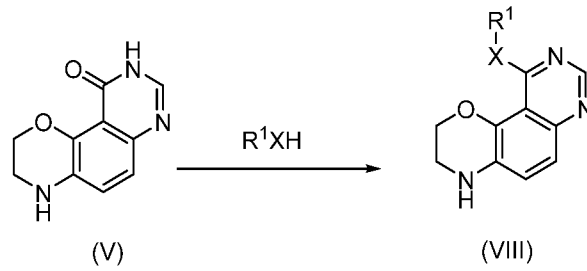
8、一种式(VIII)所示的化合物，



5 X 和 R¹ 如权利要求 1-6 所定义。

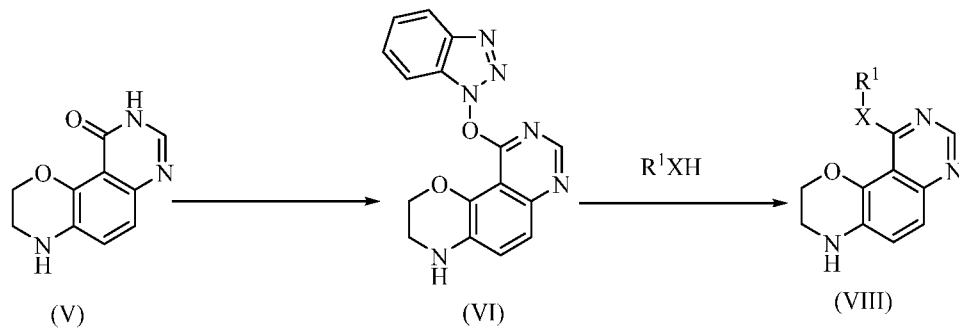
9、一种制备权利要求 8 所述的化合物的方法，包含以下步骤：

方法 A：



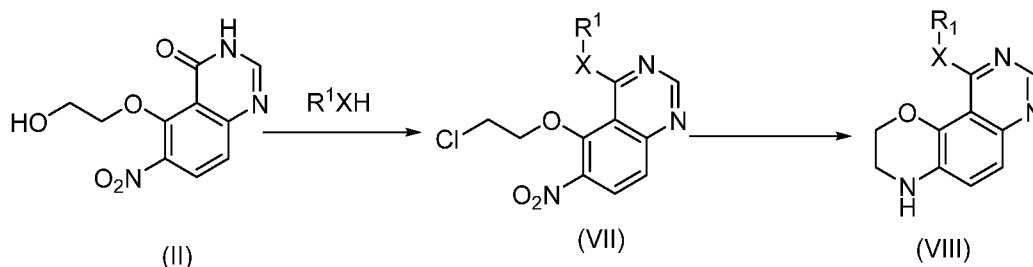
10 将式(V)所示的 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-10-酮，R¹XH，与卡特缩合剂充分接触获得式(VIII)所示化合物，其中 X 和 R¹ 如权利要求 1-6 所定义，

或者方法 B：



15 将式(V)所示的 2,3,4,9-四氢-10H-[1,4]噻唑并[2,3-f]喹啉-10-酮与卡特缩合剂充分接触获得式(VI)所示的化合物，化合物(VI)进一步与 R¹XH 反应得到式(VIII)所示化合物，其中 X 和 R¹ 如权利要求 1-6 所定义，

或者方法 C：



将式(II)所示的化合物与氯化试剂反应后与 R^1XH 反应得到式(VII)所示化合物, 式(VII)所示化合物进一步发生还原关环反应后得到式(VIII)所示化合物, 其中 X 和 R^1 如权利要求 1-6 所定义。

5 10、根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、水合物、溶剂化物、或前药, 其中, 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、环己氨基磺酸盐、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。

11、一种治疗与酪氨酸激酶 EGFR、HER2、HER3、HER4 相关疾病的药用组合物, 其由权利要求 1-6 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其水合物或其溶剂化物或其前药与药学上可接受的载体或赋形剂组成。

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

13、根据权利要求 1-6 中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其前药用于制备治疗与酪氨酸激酶 EGFR、HER2、HER3、HER4 相关的癌症及自身免疫疾病的药物中的应用, 其中所述癌症及自身免疫疾病包括: 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。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/077026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 498/04(2006.01)i; A61P 35/00(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)

C07D498; A61P35

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

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

CNABS; SIPOABS; DWPI; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; ISI_Web of Science; STN-Caplus; 赛特明强, 张强, 于善楠, 王钟祥, 冯守业, 郑南桥, 杨海龙, 杨磊夫, 张宏波, 周利凯, 喹唑啉, 噁嗪, 癌, 瘤, 蛋白激酶, quinazoline, oxazine, kinase, cancer, tumor, tumour, 式(I)结构式, structural formula (I), 式(VIII)结构式, structural formula (VIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103965213 A (JIANGSU AOSAIKANG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 06 August 2014 (2014-08-06) claims 1-10, and description, paragraphs [0009]-[0092]	1-13
A	CN 102875570 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 16 January 2013 (2013-01-16) claims 1-7	1-13
A	CN 104530063 A (BEIJING DALITAI PHARMACY TECHNOLOGY CO., LTD.) 22 April 2015 (2015-04-22) claims 1-9	1-13

 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

"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

05 May 2019

Date of mailing of the international search report

20 May 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

**National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)**
**No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088**
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/077026

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103965213	A	06 August 2014	CN	103965212	A	06 August 2014
				CN	103965211	A	06 August 2014
				WO	2014117698	A1	07 August 2014

CN	102875570	A	16 January 2013	CN	102875570	B	04 November 2015

CN	104530063	A	22 April 2015	CN	104530063	B	18 January 2017
				JP	6473828	B2	20 February 2019
				AU	2016207168	B2	10 May 2018
				JP	2017537154	A	14 December 2017
				WO	2016112847	A1	21 July 2016
				US	2017355683	A1	14 December 2017
				EP	3246328	A1	22 November 2017
				EP	3246328	A4	06 June 2018
				US	10106508	B2	23 October 2018
				AU	2016207168	A1	03 August 2017

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 498/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D498; A61P35</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;SIP0ABS;DWPI;CNTXT;EPTXT;USTXT;WOTXT;CNKI;ISI_Web of Science;STN-Caplus:赛特明强, 张强, 于善楠, 王钟祥, 冯守业, 郑南桥, 杨海龙, 杨磊夫, 张宏波, 周利凯, 啞啞啞, 啞啞, 蛋白激酶, quinazoline, oxazine, kinase, cancer, tumor, tumour, 式(I)结构式, 式(VIII)结构式</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 103965213 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-10, 说明书第[0009]-[0092]段</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102875570 A (浙江大学) 2013年 1月 16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-7</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104530063 A (北京达立泰制药科技有限公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 权利要求1-9</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 103965213 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-10, 说明书第[0009]-[0092]段	1-13	A	CN 102875570 A (浙江大学) 2013年 1月 16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-7	1-13	A	CN 104530063 A (北京达立泰制药科技有限公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 权利要求1-9	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 103965213 A (江苏奥赛康药业股份有限公司) 2014年 8月 6日 (2014 - 08 - 06) 权利要求1-10, 说明书第[0009]-[0092]段	1-13												
A	CN 102875570 A (浙江大学) 2013年 1月 16日 (2013 - 01 - 16) 权利要求1-7	1-13												
A	CN 104530063 A (北京达立泰制药科技有限公司) 2015年 4月 22日 (2015 - 04 - 22) 权利要求1-9	1-13												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 5月 5日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 5月 20日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>潘晓娇</p> <p>电话号码 (86-512)88996510</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/077026

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	103965213	A	2014年 8月 6日	CN	103965212	A	2014年 8月 6日
				CN	103965211	A	2014年 8月 6日
				WO	2014117698	A1	2014年 8月 7日
CN	102875570	A	2013年 1月 16日	CN	102875570	B	2015年 11月 4日
CN	104530063	A	2015年 4月 22日	CN	104530063	B	2017年 1月 18日
				JP	6473828	B2	2019年 2月 20日
				AU	2016207168	B2	2018年 5月 10日
				JP	2017537154	A	2017年 12月 14日
				WO	2016112847	A1	2016年 7月 21日
				US	2017355683	A1	2017年 12月 14日
				EP	3246328	A1	2017年 11月 22日
				EP	3246328	A4	2018年 6月 6日
				US	10106508	B2	2018年 10月 23日
				AU	2016207168	A1	2017年 8月 3日