

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2025年1月2日 (02.01.2025)



(10) 国际公布号  
**WO 2025/001997 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 215/48 (2006.01)	A61P 11/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	A61P 15/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)	A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)	A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	

(71) 申请人: 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院(ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES) [CN/CN]; 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN).

(72) 发明人: 郑志兵(ZHENG, Zhibing); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。李鹏运(LI, Pengyun); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。李松(LI, Song); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。刘彦东(LIU, Yandong); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。肖军海(XIAO, Junhai); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。钟武(ZHONG, Wu); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。李行舟(LI, Xingzhou); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。周辛波(ZHOU, Xinbo); 中国北京市海淀区

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/100648

(22) 国际申请日: 2024年6月21日 (21.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202310774707.7 2023年6月28日 (28.06.2023) CN

(54) Title: QUINOLINE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 喹啉类化合物及其制备方法、药物组合物及医药用途

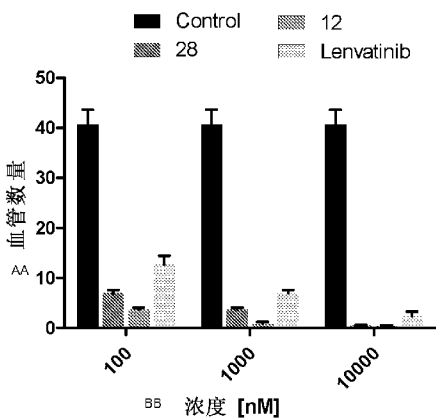
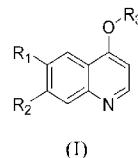


图 1

AA Number of vessels  
BB Concentration [nM]



(57) Abstract: The present invention relates to the field of medicines, and in particular to a compound represented by formula (I), and a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, stable isotope derivative, isomer, solvate or polymorph thereof. The present invention further relates to a preparation method for the compound, a pharmaceutical composition comprising the compound, and medical use and method for the compound and the pharmaceutical composition. The compound of the present invention can block VEGF/VEGFR pathway, can prevent or treat diseases related to the VEGF/VEGFR pathway, for example, significantly inhibits the activity of a protein kinase such as VEGF, and has anti-tumor activity.

(57) 摘要: 本发明属于医药领域, 具体涉及式(I)所示的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物; 还涉及化合物的制备方法、包含上述化合物的药用组合物、它们的医药用途及医用方法。本发明化合物可阻断VEGF/VEGFR通路, 能够预防或治疗与VEGF/VEGFR通路有关的疾病, 例如显著抑制VEGF等蛋白激酶活性, 具有抗肿瘤活性。



WO 2025/001997 A1

太平路27号, Beijing 100850 (CN)。樊士勇(FAN, Shiyong); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。肖典(XIAO, Dian); 中国北京市海淀区太平路27号, Beijing 100850 (CN)。

(74) 代理人: 中国贸促会专利商标事务有限公司(CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区复兴门内大街158号远洋大厦F10层, Beijing 100031 (CN)。

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

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 喹啉类化合物及其制备方法、药物组合物及医药用途

本申请是以申请号为 202310774707.7, 申请日为 2023 年 6 月 28 日的中国专利申请为基础, 并主张其优先权, 该中国专利申请的所有申请内容在此作为整体引入本申请中。

### 技术领域

本发明属于医药领域, 具体涉及喹啉类化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物, 还涉及上述化合物的制备方法、药物组合物及它们的医药用途。

### 背景技术

蛋白酪氨酸激酶 (Tyrosine Protein Kinase, TPK) 是细胞信号传递过程中的重要因子, 参与一系列细胞功能, 与细胞生长、分化、增殖密切相关, 它催化 ATP 的  $\gamma$  磷酸基转移到许多重要蛋白质的酪氨酸残基上, 使酚羟基磷酸化, 从而传递信号。酪氨酸激酶属于蛋白激酶家族, 按其结构可以分为两大类: 受体酪氨酸蛋白激酶 (Receptor PTKs) 和非受体酪氨酸蛋白激酶 (Non-receptor PTKs), 这两类酪氨酸蛋白激酶按结构同源性可进一步分为多个酶属。人体共有 518 种激酶基因, 其中 90 种 PTKs 已被发现, 包括受体型的酪氨酸激酶 58 种和非受体型的酪氨酸激酶 32 种。受体型的酪氨酸激酶包括血小板生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 等成员, 它们通常具有一个细胞外结构域、一个跨膜区以及一个细胞内激酶域。癌症临床研究表明, 这些受体及其配体与很多肿瘤都有重要联系, 很多癌症出现了相关生长因子的过量表达, 导致过量的酪氨酸磷酸化信号传入细胞。非受体型的酪氨酸激酶 (nrPTKs) 一般没有细胞外结构, 它们通常与细胞膜耦联或存在于胞质中, 包括 Abl 激酶、Src 激酶、C-端 Src 激酶等成员。在肿瘤组织中 nrPTKs 常被激活, 再激活下游的信号传导途径, 促进细胞增殖、抵抗细胞凋亡, 促使肿瘤发生和发展。TPK 分成受体依赖型酪氨酸蛋白激酶 (RTK) 和非受体依赖型酪氨酸蛋白激酶。受体依赖型即催化性受体, 是通过跨膜结构的酶蛋白受体连接细胞内外, 与生长因子配体结合后激活信号传导。受体型的酪氨酸蛋白激酶包括 EGFR、PDGFR 和 M-CSF 以及 FGFR、VEGFR 和 HGFR

等。RTK 都含有活性的细胞内结构域。肿瘤的发生跟受体与相应配体的结合有着密切关系，大多恶性肿瘤都出现了生长因子的过量表达，导致异常的酪氨酸磷酸化信号传入到细胞中。肿瘤细胞中受体激活后通过与下游分子结合并激活，使其具有酪氨酸激酶活性，促进细胞增殖。

血管生成是由血管形成新萌芽的过程或从预先存在的血管分裂出来的过程。在正常生理条件下，血管生成是促血管生成因子和抑血管生成因子协调作用的复杂过程。当血管生成发生异常就会引起一系列的疾病，包括视网膜病、关节炎、子宫内膜异位症、动脉粥样硬化和癌症。Folkman 在 70 年代初就已经证实原发性肿瘤的生长、转移必须依赖新血管的生成。事实上，肿瘤为了生长需要新的毛细血管来提供营养并带走代谢废物，新血管也为在后期的肿瘤细胞转移中提供帮助。

血管生成取决于多种生长因子，其中 VEGF 在肿瘤血管生成时对内皮细胞表现出的专一性、重要性而使其成为研究热点。VEGF 是刺激血管生成的众多因子中最强有力的生长因子，又称血管通透因子，它直接作用于内皮细胞，促使有丝分裂发生、新生血管生长。VEGF 家族成员有 A、B、C、D、E 和胎盘生长因子。多数恶性肿瘤细胞有自分泌 VEGF 功能，转移的肿瘤细胞释放 VEGF 刺激了局部血管生成。

作为 VEGF 的特异受体 VEGFR 在肿瘤新生血管中高表达。血管内皮细胞具有遗传稳定性，所以 VEGFR 抑制剂不易产生耐药性，易于到达靶点，在肿瘤组织内高浓度聚集。VEGFR 主要有 3 类：VEGFR-1 (FLT-1)；VEGFR-2 (KDR) 和 VEGFR-3 (FLT-4)。VEGFR 是具有高度特异性的跨膜受体，蛋白结构由胞外区、跨膜区和胞内区 3 部分组成。胞外区是其与 VEGF 的结合位点，含有 7 个免疫球蛋白样的功能区；胞内区有 1 个插入片段的酪氨酸蛋白激酶 (PTK)；VEGFR 的生物学功能是其配体结合后通过级联式的磷酸化反应使信号逐级传导和放大，引起细胞相应的生物学效应，从而诱导血管内皮细胞的分裂、增殖和迁移，增强毛细血管通透性、使血浆外渗，促成周围血管大量形成。

研究证明 VEGF/VEGFR 通路与肿瘤血管生成和淋巴管形成密切相关。该信号通路为自身的生存发展创造了有利的微环境，它可促进其微血管的生成，获取丰富的营养供应，淋巴管的生成在肿瘤扩散过程中发挥着更重要的作用，因此阻断 VEGF/VEGFR 信号通路可以有效抑制肿瘤血管生成和淋巴管生成，抑制肿瘤的生长和转移。

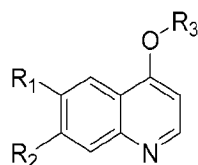
## 发明内容

本发明的目的是提供一种作用于 VEGFR 的小分子化合物，其可阻断

VEGF/VEGFR 通路，能够预防或治疗与 VEGF/VEGFR 通路有关的疾病。例如具有强效的血管形成抑制作用和抗肿瘤活性，对伴有新生血管形成异常增殖的其他各种疾病有改善、预防和治疗作用。

本发明人经过研究现已发现，具有下面通式(I)的化合物可作用于 VEGF/VEGFR 通路，显著抑制 VEGF 等蛋白激酶活性，并具有显著的抗肿瘤作用。

本发明第一方面涉及式(I)所示的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物；



(I)

其中，

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢，烷基，烷氧基，烷氧羰基，氨基烷酰基，烷氨基羰基；

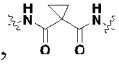
R<sub>3</sub> 选自 ; 其中，R<sub>4</sub> 选自  $-(NR_6)_{n1}-C(O)-(NR_7)_{n2}-$ , ; R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地选自 H，烷基；n<sub>1</sub> 和 n<sub>2</sub> 各自独立地选自 0，1；R<sub>5</sub> 选自取代或未取代的烷基，取代或未取代的芳基，取代或未取代的杂芳基，取代或未取代的杂环基，环烷基，环烯基，H，链烯基，炔基，烷氨基羰基，氨基羰基，氰基；所述取代为被如下的一个或多个取代基所取代：卤素，烷基，烷氧基，卤代烷基，硝基，环烷基，芳基。

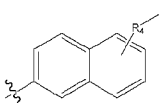
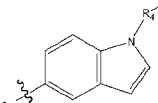
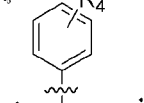
本发明第一方面的任意实施方式中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧羰基，氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酰基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氨基羰基。

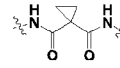
本发明第一方面的任意实施方式中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酰基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氨基羰基。

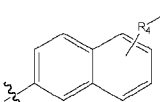
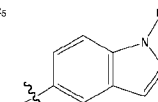
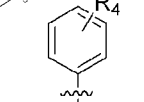
本发明第一方面的任意实施方式中，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氨基甲酰基，甲氧基。

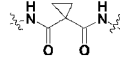
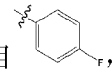
本发明第一方面的任意实施方式中，R<sub>3</sub> 选自 ;

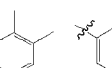
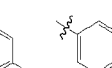
其中,  $R_4$  选自  $-(NR_6)_{n1}-C(O)-(NR_7)_{n2}-$ , ;  $R_6$  和  $R_7$  各自独立地选自 H,  $C_1-C_6$  烷基;  $n1$  和  $n2$  各自独立地选自 0, 1;  $R_5$  选自取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基, 取代或未取代的 5-10 元芳基, 取代或未取代的 5-10 元杂芳基, 取代或未取代的 5-10 元杂环基; 所述取代为被如下的一个或多个取代基所取代: 卤素,  $C_1-C_6$  烷基,  $C_1-C_6$  烷氧基, 卤代  $C_1-C_6$  烷基, 硝基, 3-6 元环烷基, 5-10 元芳基。

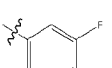
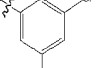

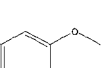
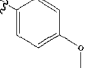
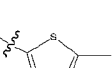
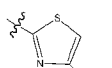
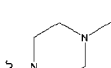
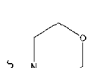
本发明第一方面的任意实施方式中,  $R_3$  选自 , , ;

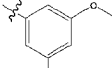
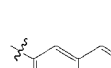
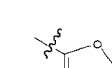
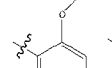
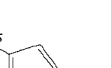

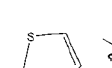
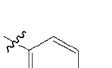
其中,  $R_4$  选自  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(CH_3)-$ ,  $-NH(CO)NH-$ , ;  $R_5$  选自取代或未取代的苯基, 取代或未取代的吡啶基, 乙基, 取代或未取代的噻唑基, 取代或未取代的甲基, 取代或未取代的哌嗪基, 取代或未取代的吗啉基, 取代或未取代的萘基, 取代或未取代的噁唑基, 取代或未取代的异噁唑基; 所述取代为被如下的一个或多个取代基所取代: 氟, 甲基, 氯, 甲氧基, 三氟甲基, 乙氧基, 硝基, 溴, 环丙基, 苯基。

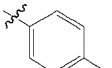
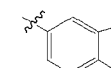
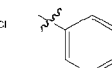
本发明第一方面的任意实施方式中,  $R_3$  选自 , , ;

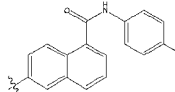
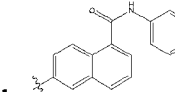
其中,  $R_4$  选自  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(CH_3)-$ ,  $-NH(CO)NH-$ , ;  $R_5$  选自 ,

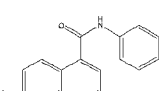
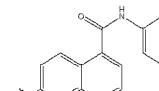
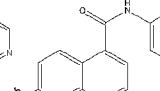
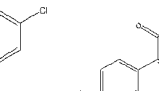
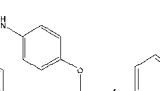
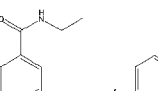
, 苯基, , , , 乙基, , , , , ,

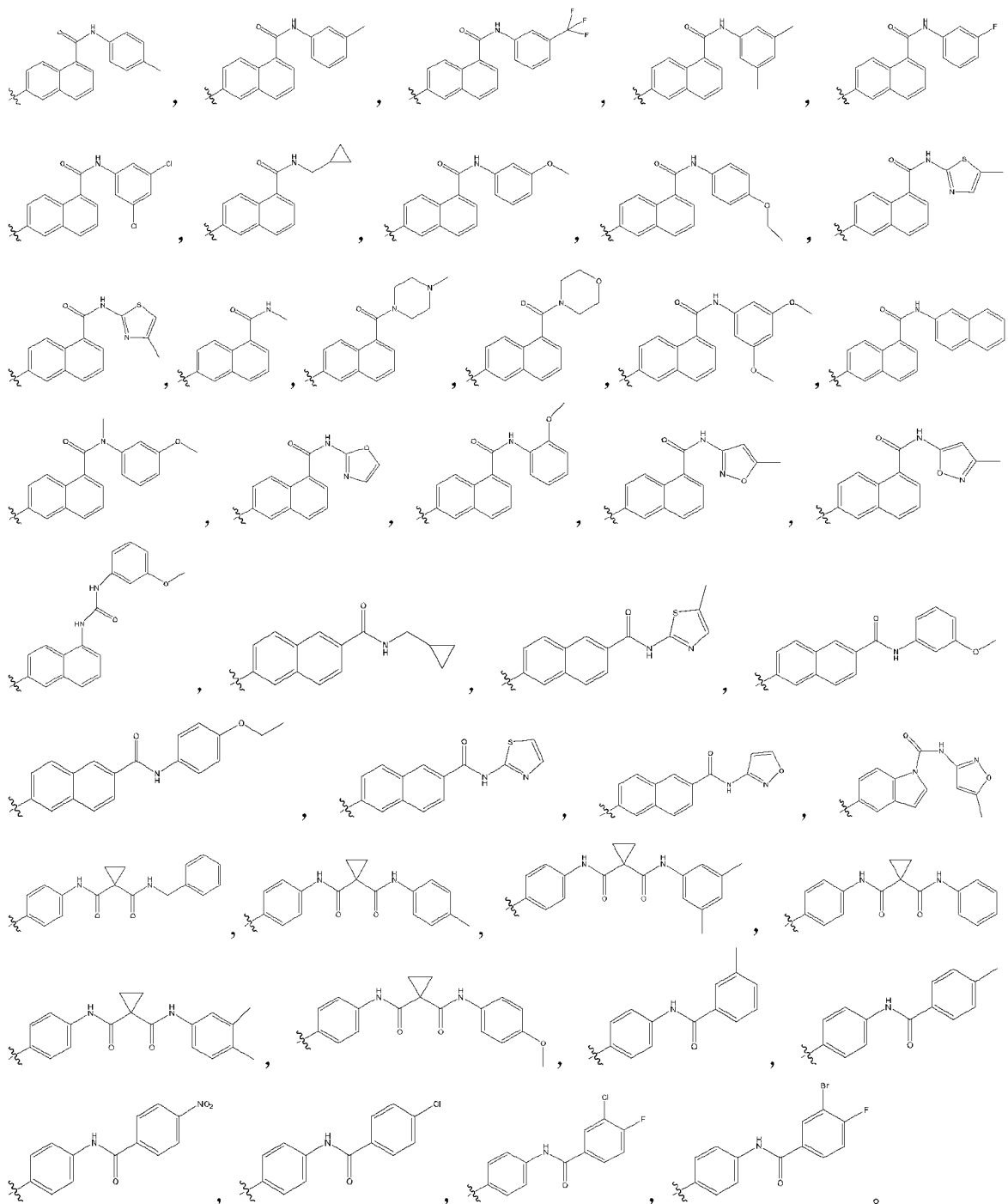
, , , , , , , 甲基, , ,

, , , , , , , 苄基, ,

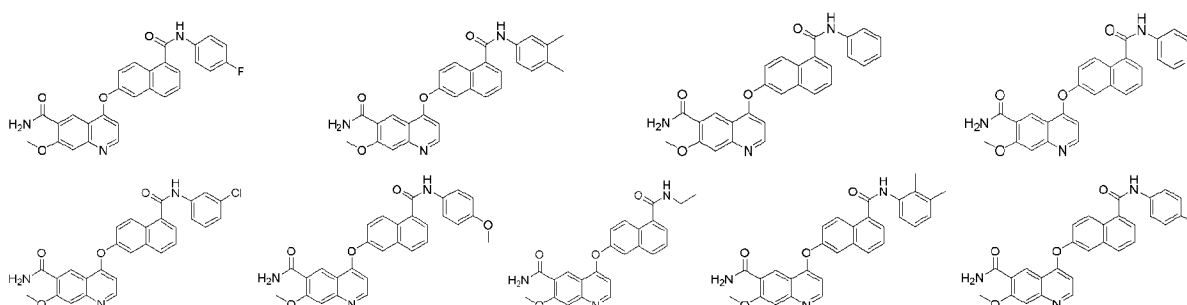
, , 

本发明第一方面的任意实施方式中,  $R_3$  选自 , ,

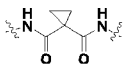
, , , , , ,

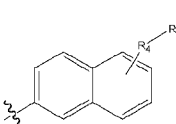
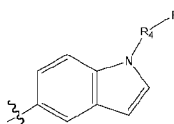
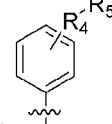


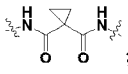
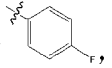
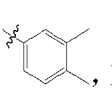
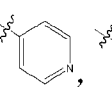
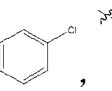
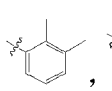
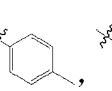
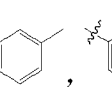
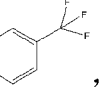
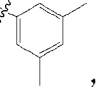
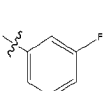
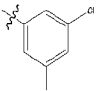
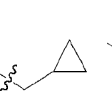
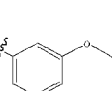
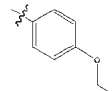
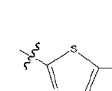
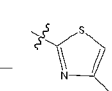
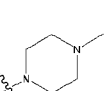
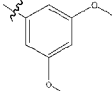
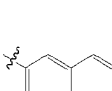
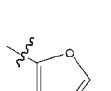
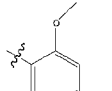
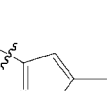
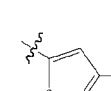
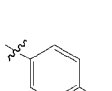
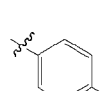
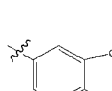
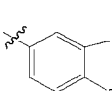
本发明第一方面的任意实施方式中，所述化合物选自：

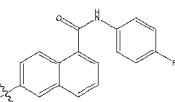
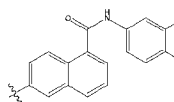
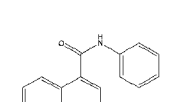
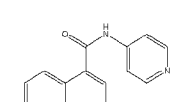
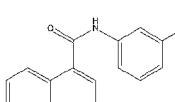
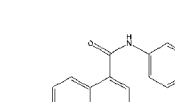
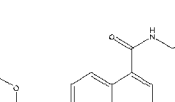
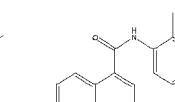
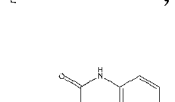
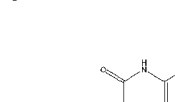
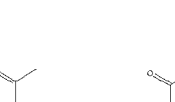
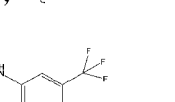
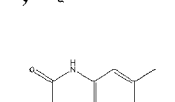
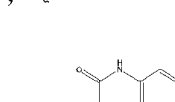
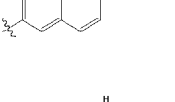
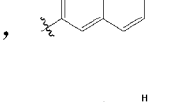
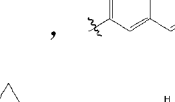
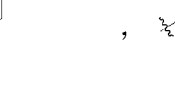
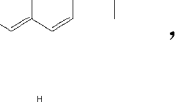
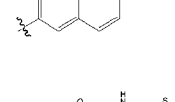
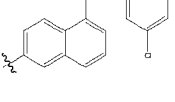
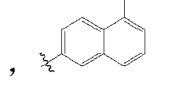
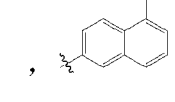
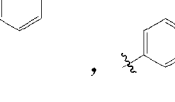
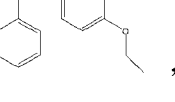


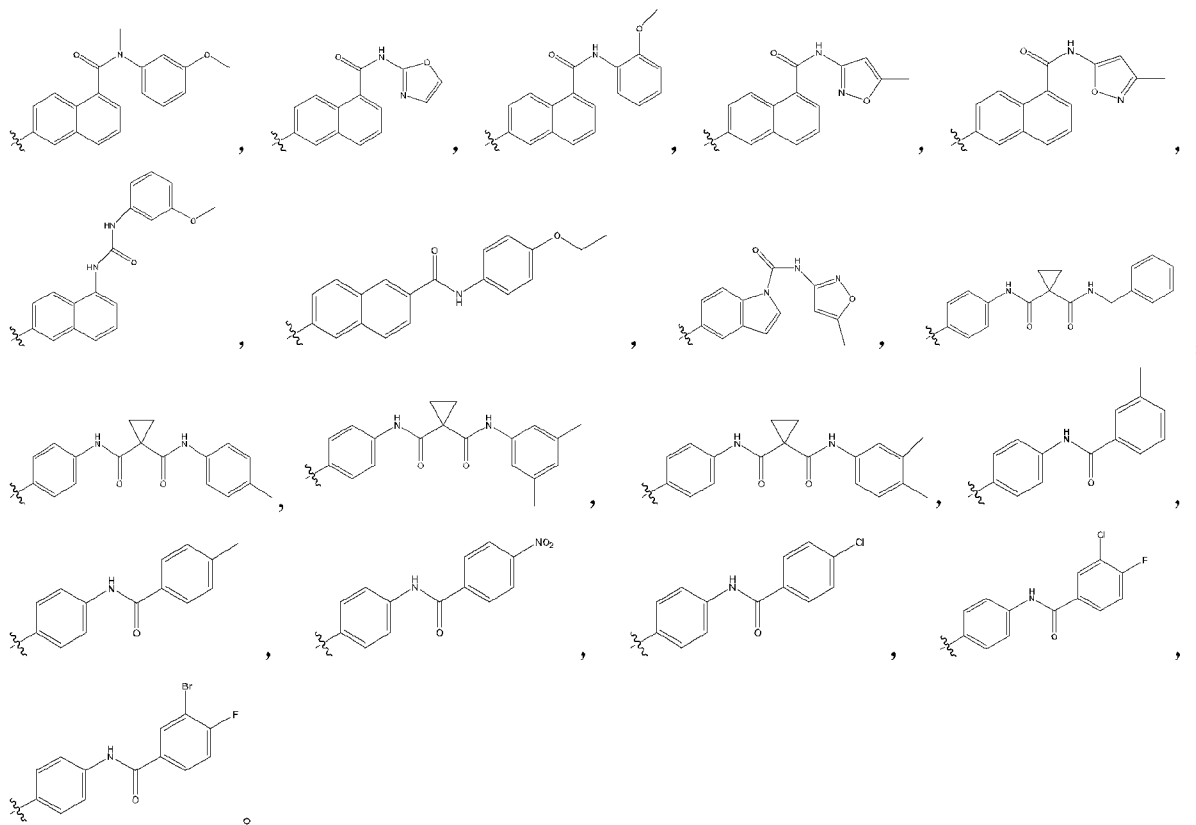


其中,  $R_4$  选自  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(CH_3)-$ ,  $-NH(CO)NH-$ , ;  $R_5$  选自取代或未取代的苯基, 取代或未取代的吡啶基, 乙基, 取代的噻唑基, 取代或未取代的甲基, 取代或未取代的哌嗪基, 取代或未取代的萘基, 取代或未取代的噁唑基, 取代的异噁唑基; 所述取代为被如下的一个或多个取代基所取代: 氟, 甲基, 氯, 甲氧基, 三氟甲基, 乙氧基, 硝基, 溴, 环丙基, 苯基。

本发明第一方面的任意实施方式中,  $R_3$  选自 , , ;

其中,  $R_4$  选自  $-C(O)NH-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)N(CH_3)-$ ,  $-NH(CO)NH-$ , ;  $R_5$  选自 , , 苯基, , , 乙基, , , , , , , , , , , , , 甲基, , , , , , , , 苄基, , , , 

本发明第一方面的任意实施方式中,  $R_3$  选自 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , 

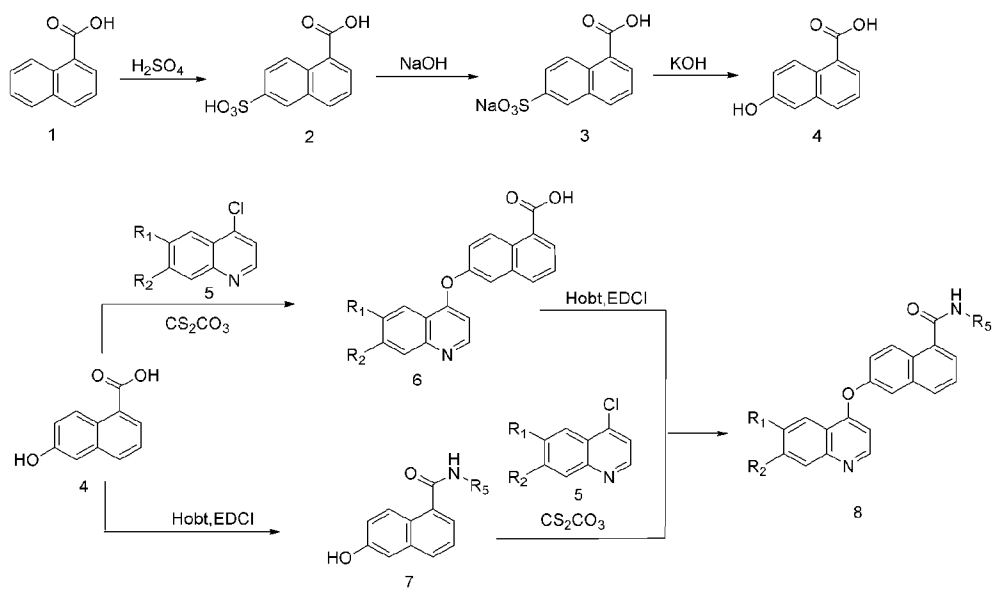


本发明第二方面提供了制备本发明第一方面的化合物的方法，其为如下的方法 A 至方法 E 中的任意一种方法；

所述方法 A 包括：

将 1-萘甲酸经过甲磺酸化和碱融反应，得到中间体 4；

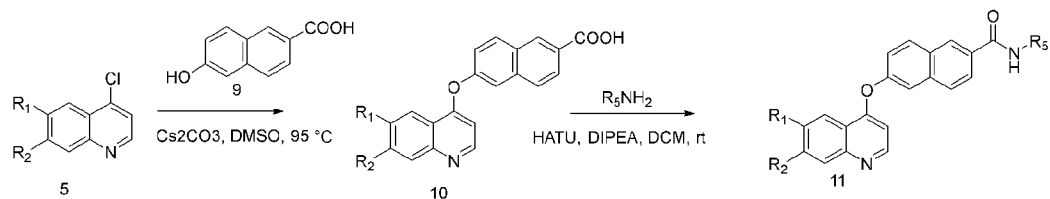
将中间体 4 与中间体 5 反应，得到中间体 6，然后以 Hobt、EDCI 为缩合剂，将中间体 6 与胺反应，得到目标化合物 8；或者，以 Hobt、EDCI 为缩合剂，将中间体 4 与胺反应，得到中间体 7，然后将中间体 7 与中间体 5 反应，得到目标化合物 8；



所述方法 B 包括:

将中间体 5 与 2-羟基-6-萘甲酸反应, 得到中间体 10;

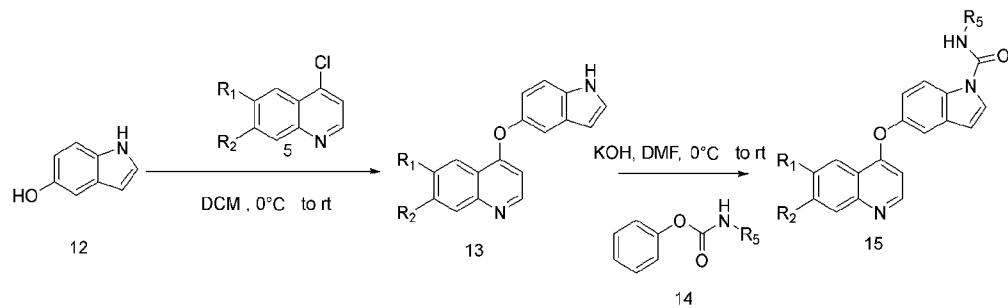
将中间体 10 与氨基化合物进行酰胺缩合, 得到目标化合物 11;



所述方法 C 包括:

将中间体 5 与 5-羟基吲哚反应, 得到中间体 13;

将中间体 13 与中间体 14 反应, 得到目标化合物 15;



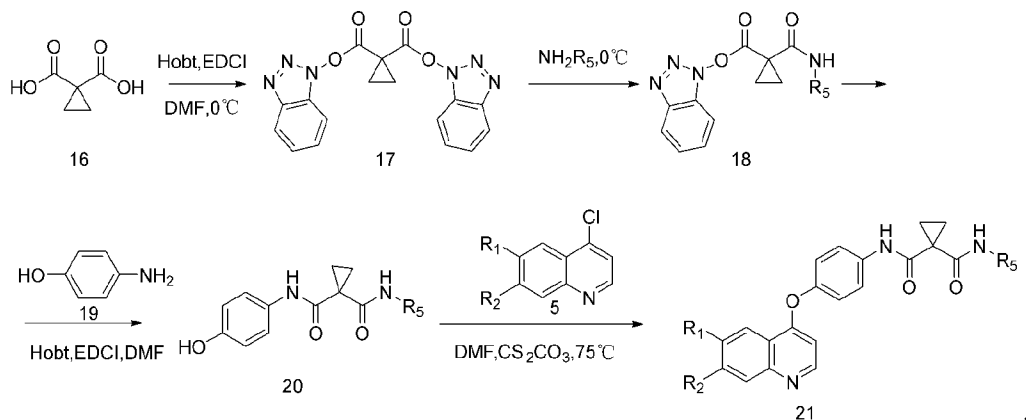
所述方法 D 包括:

将原料中间体 16 与 Hobt、EDCI 反应, 得到中间体 17;

将中间体 17 与  $\text{NH}_2\text{R}_5$  反应, 得到中间体 18;

将中间体 18 与 4-羟基苯胺反应, 得到中间体 20;

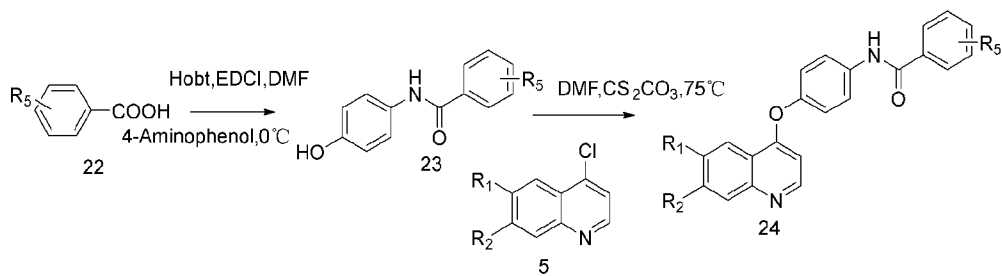
将中间体 20 与中间体 5 反应，得到目标化合物 21；



所述方法 E 包括：

将原料化合物 22 缩合酰化，得到中间体 23；

将中间体 23 与中间体 5 进行亲核取代反应，得到目标化合物 24；



上述的 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>5</sub> 的定义如本发明第一方面中所述。

本发明化合物的制备方法可以包括（但不限于）上述方法。在具体操作过程中，可以根据需要对方法中的步骤进行扩展或合并。

本发明第三方面涉及一种药物组合物，包含本发明第一方面的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物；任选地，所述药物组合物还包含药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明第三方面的任意实施方式中，所述药物组合物还包含用于治疗肿瘤的其他药物和/或免疫调节剂（例如选自免疫检查点抑制剂、抗生素类药、烷化剂、抗代谢药、激素药、免疫活性剂、干扰素类活性剂中的一种或多种）。

本发明第三方面的任意实施方式中，用于治疗肿瘤的其他药物为除本发明第一方面的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物及多晶型物以外的用于治疗肿瘤的药物。

本发明第四方面涉及本发明第一方面的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者本发明第三方面的药物组合物在

制备用于预防和/或治疗与 VEGF/VEGFR 通路有关疾病的药物中的用途。

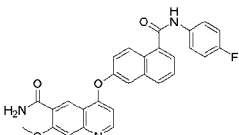
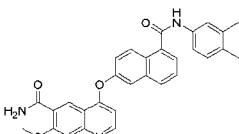
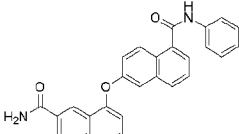
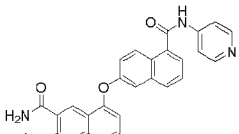
本发明的第五方面涉及一种预防和/或治疗与 VEGF/VEGFR 通路有关疾病的方法，包括将有效量的本发明第一方面的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者有效量的本发明第三方面的药物组合物施用于有需求的受试者。

本发明第一方面的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者有效量的本发明第三方面的药物组合物，用于预防和/或治疗与 VEGF/VEGFR 通路有关疾病。

在任意实施方式中，所述与 VEGF/VEGFR 通路有关疾病选自动脉粥样硬化、肺纤维化、视网膜病、子宫内膜异位症、关节炎和癌症中的一种或多种。

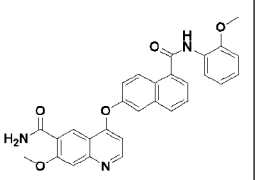
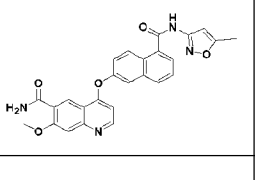
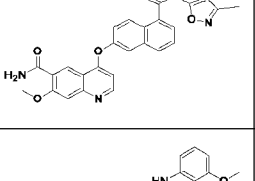
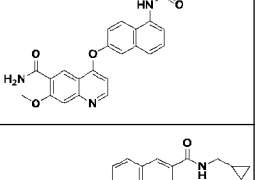
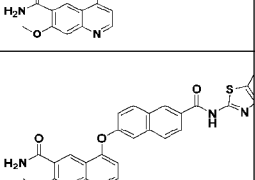
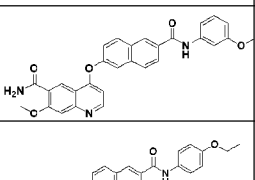
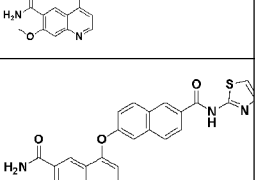
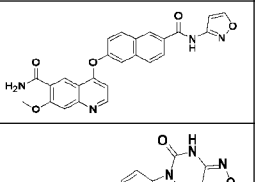
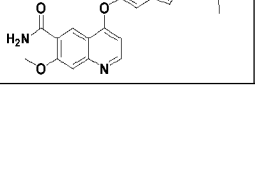

在任意实施方式中，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌（例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌）、骨癌、脑癌、直肠癌、食管癌、肾癌（例如肾实质癌）、舌癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、睾丸癌、黑色素瘤、淋巴瘤、甲状腺瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、肝细胞瘤中的一种或多种。

前述化合物的列表如下：

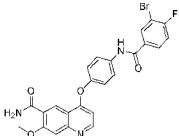
化合物编号	名称	结构	分子量
1	4-(5-[(4-氟苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺		481.4
2	4-(5-[(3,4-二甲基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺		491.2
3	4-(5-[(苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺		463.1
4	4-[5-[(4-吡啶基)氨基甲酰基])萘-2-氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺		464.1

5	4-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基]) 萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲 酰胺		497.1
6	4-(5-[(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基]) 萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹 啉甲酰胺		493.1
7	4-(5-[(乙基)氨基甲酰基])萘-2- 氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺		415.1
8	4-(5-[(2, 3-二甲基苯基)氨基甲酰基]) 萘-2-氧基)-7-甲氧基-6- 喹啉甲酰胺		491.1
9	4-(5-[(4-甲基苯基)氨基甲酰基]) 萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹 啉甲酰胺		477.1
10	4-(5-[(3-甲基苯基)氨基甲酰基]) 萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹 啉甲酰胺		477.1
11	4-(5-[(3-三氟甲基苯基)氨基甲 酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6- 喹啉甲酰胺		531.1
12	4-(5-[(3, 5-二甲基苯基)氨基 甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基- 6-喹啉甲酰胺		491.1
13	4-(5-[(3-氟苯基)氨基甲酰基]) 萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲 酰胺		481.1
14	4-(5-[(3, 5-二氯苯基)氨基甲 酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6- 喹啉甲酰胺		532.1
15	4-((5-((环丙基)氨基甲酰基) 萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲 酰胺		440.49

16	7-甲氧基-4-((5-((3-甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		492.52
17	4-((5-((4-乙氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺		506.55
18	7-甲氧基-4-((5-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		483.53
19	7-甲氧基-4-((5-((4-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		483.53
20	7-甲氧基-4-((5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		400.42
21	7-甲氧基-4-((5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		469.53
22	7-甲氧基-4-((5-(吗啉-4-羰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		456.49
23	4-((6-((3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺		522.55
24	7-甲氧基-4-((5-(萘-2-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		512.55
25	7-甲氧基-4-((5-((3-甲氧基苯基)(甲基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		506.55
26	7-甲氧基-4-((5-(噁唑-2-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		453.44

27	7-甲氧基-4-((5-((2-甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		492.52
28	7-甲氧基-4-((5-((5-甲基异恶唑-3-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		467.47
29	7-甲氧基-4-((5-((3-甲基异恶唑-5-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		467.47
30	7-甲氧基-4-((5-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		507.53
31	4-((6-((环丙基甲基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺		440.49
32	7-甲氧基-4-((6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		483.53
33	7-甲氧基-4-((6-((3-甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		492.52
34	4-((6-((4-乙氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺		506.55
35	7-甲氧基-4-((6-(噻唑-2-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		469.50
36	4-((6-(异恶唑-3-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺		453.44
37	7-甲氧基-4-((1-((5-甲基异恶唑-3-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-5-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺		456.45

38	N-苄基-N'-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-1,1-环丙烷二甲酰胺		510.2
39	N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(4-甲基苄基)-1,1-环丙烷二甲酰胺		510.2
40	N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(3,5-二甲基苄基)-1,1-环丙烷二甲酰胺		524.2
41	N-苄基-N'-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-1,1-环丙烷二甲酰胺		496.1
42	N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(3,4-二甲基苄基)-1,1-环丙烷二甲酰胺		523.1
43	N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(4-甲氧基苄基)-1,1-环丙烷二甲酰胺		526.1
44	7-甲氧基-4-(4-(3-甲基苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺		427.1
45	7-甲氧基-4-(4-(4-甲基苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺		427.1
46	7-甲氧基-4-(4-(4-硝基苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺		458.1
47	7-甲氧基-4-(4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺		447.1
48	7-甲氧基-4-(4-(4-氯-3-氟苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺		464.1

49	7-甲氧基-4-(4-(4-氟-3-溴苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺		510.0
----	--------------------------------------	--	-------

本发明的产品、方法以及应用已经通过较佳实施例进行了描述，相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术，且所得到的技术方案均囊括在本发明要求保护的范围内。

本发明中的术语“药学可接受的盐”包括本发明化合物与制药学上可接受的无机或有机酸形成的酸盐或与制药学上可接受的碱形成的碱盐。其中酸盐包括但不限于：盐酸盐，氢溴酸盐，氢碘酸盐，硝酸盐，硫酸盐，硫酸氢盐，磷酸盐，磷酸氢盐，乙酸盐，丙酸盐，丁酸盐，草酸盐，三甲基乙酸盐，己二酸盐，藻酸盐，乳酸盐，柠檬酸盐，酒石酸盐，琥珀酸盐，马来酸盐，富马酸盐，苦味酸盐，天冬氨酸盐，葡糖酸盐，苯甲酸盐，甲磺酸盐，乙磺酸盐，苯磺酸盐，对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐；碱盐包括但不限于：铵盐，碱金属盐如钠和钾盐，碱土金属盐如钙和镁盐，有机碱盐如二环己胺和 N-甲基-D-葡糖胺盐，以及氨基酸盐如精氨酸和赖氨酸盐。

本发明中的术语“碱”，通常只要是有机合成上作为碱已知的物质均可，没有特别的限定，例如碳酸钠，碳酸氢钠，碳酸钾，碳酸氢钾，氢化钠，氢化钾，叔丁醇钠，叔丁醇钾，碳酸铯，三乙胺，三甲胺，N-甲基吗啉，N，N-二甲基苯胺，吡啶，异喹啉，氢氧化钾，氢氧化钠，甲醇钠，甲醇钾等。

本发明中的术语“药学上可接受的载体”包括但不限于：离子交换剂，氧化铝，硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘油，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶态氧化硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，纤维素物质，聚乙二醇，羧甲基纤维素钠，聚丙烯酸酯，蜂蜡，聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物和羊毛脂。

本发明中的术语“烷基”是指烷烃分子中少掉一个氢原子而成的烃基。例如 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-2</sub> 烷基；具体实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

本发明中的术语“烷氧基”是指以烷基—O—形式提供的基团，其中，“烷基”定义如前述。例如 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-2</sub> 烷氧基；具体实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

本发明中的术语“烷氧羰基”是指以烷氧基—C(O)—形式提供的基团，其中，“烷氧

基”定义如前述。例如 C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基、C<sub>1-2</sub> 烷氧基羰基；具体实例包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基等。

本发明中的术语“烷酰基”是指含有单羧基的饱和脂肪酸脱掉羟基形成的基团。例如 C<sub>1-6</sub> 烷酰基、C<sub>1-4</sub> 烷酰基、C<sub>1-2</sub> 烷酰基；具体实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、正丙酰基、异丙酰基等。

本发明中的术语“氨基烷酰基”是 NH<sub>2</sub>—烷酰基—形式提供的基团，其中“烷酰基”定义如前述。例如氨基 C<sub>1-6</sub> 烷酰基、氨基 C<sub>1-4</sub> 烷酰基、氨基 C<sub>1-2</sub> 烷酰基；具体实例包括但不限于氨基甲酰基、氨基乙酰基、氨基正丙酰基、氨基异丙酰基、氨基正丁酰基等。

本发明中的术语“烷氨基酰基”是以烷基—NH—C(O)—形式提供的基团，其中，“烷基”定义如前所述。例如 C<sub>1-6</sub> 烷氨基酰基、C<sub>1-4</sub> 烷氨基酰基、C<sub>2-6</sub> 烷氨基酰基、C<sub>1-2</sub> 烷氨基酰基；具体实例包括但不限于甲基氨基酰基、乙基氨基酰基、正丙基氨基酰基、异丙基氨基酰基、正丁基氨基酰基等。

本发明中的术语“芳基”是指具有芳香性的单环或稠环基团。例如 5-10 元芳基、5-8 元芳基、5-6 元芳基；具体实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基等。

本发明中的术语“杂芳基”是指至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的具有芳香性的单环或稠环基团。例如 5-10 元杂芳基、5-8 元杂芳基、5-7 元杂芳基、5-6 元杂芳基；具体实例包括但不限于吡啶基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、吡啶基、咪唑基、喹啉基等。

本发明中的术语“杂环基”是指至少含有一个 N、O 或 S 杂原子的单环或多环饱和烃基。例如 5-10 元杂环基、5-8 元杂环基、5-7 元杂环基、5-6 元杂环基；具体实例包括但不限于哌嗪基、吗啉基等。

本发明中的术语“环烷基”是指单环饱和烷烃环中少掉一个氢原子而成的基团。例如 3-6 元环烷基、5-6 元环烷基；具体实例包括但不限于环丁烷基、环戊烷基、环己烷基等。

本发明的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者本发明药物组合物具有全身和/或局部作用，因此可以适宜的途径进行给药，例如口服、胃肠外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、经皮、结膜、局部给药或以植入物的形式给药。可以以适于这些给药途径的给药形式进行给药。

适于口服给药的有可以迅速和/或以改变的方式传递活性成分的公知的给药形式，如片剂（未包衣片或包衣片，如具有肠包衣或膜包衣的片剂）、胶囊、糖衣片、颗粒、小药丸、粉剂、乳剂、混悬液和气雾剂。

采用胃肠外给药可能可避免吸收步骤（静脉内、动脉内、心内、脊柱内或腰髓内给药）或者包含吸收（肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内给药）。适于胃肠外给药的给药形式特别是用于注射和输入的溶液、混悬液、乳剂、冷冻干燥物和无菌粉末形式的制剂。

适于其他的给药途径有：例如吸入（特别是粉末吸入、喷雾）的药物、鼻滴剂/溶液、喷雾剂；用于舌、舌下或颊给药的片剂或胶囊、栓剂、用于耳朵和眼睛的制剂、阴道胶囊、水性混悬液（洗剂、振摇混合物）、亲脂性混悬液、软膏、乳膏、乳液、糊剂、撒粉或植入物，如斯腾特固定模。

可以用本身已知的方法将该活性成分转化成所述的给药形式。其可以用惰性无毒的适宜药用赋形剂来实现。其特别是包括载体（例如微晶纤维素）、溶剂（例如液体聚乙二醇）、乳化剂（例如十二烷基硫酸钠）、分散剂（例如聚乙烯吡咯烷酮）、合成和天然生物聚合物（例如蛋白质）、稳定剂（例如抗氧化剂和抗坏血酸）、着色剂（例如无机颜料如氧化铁）或矫味剂和/或掩味剂。在适宜的情况中，所说的活性成分可以以微囊包封的形式存在于一种或多种上述载体中。

除本发明化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物之外，上述药物制剂还可以包含其他的药物活性成分。

### 附图说明

图1为化合物12和28对HUVECs细胞体外血管形成抑制作用效果图。

图2为化合物12和28对肝癌HepG2裸鼠异种移植瘤的抑制效果图。

图3为化合物12和28对人甲状腺癌8305C裸鼠异种移植瘤的抑制效果图。

图4为化合物12和28对人甲状腺癌8305C裸鼠异种移植瘤新生血管及增殖抑制免疫组化效果图。

### 具体实施方式

提供以下实施例以便为本领域技术人员提供如何进行制备和评估本文请求保护的方法和对化合物的完整公开说明。本实施例仅仅示例本发明而非限制本发明的范围。

下面更为具体地描述本发明式(I)结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以通过将任选本说明书中所描述的或本领域已知的各种合成方法的进行组合来更方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员更容易的进行。

下面的实施例是本发明优选的说明性优选方案，对本发明不构成任何限制。

对于以下全部实施例，可以使用本领域技术人员已知的标准操作和纯化方法。除非另有说明，所有温度以°C(摄氏度)表示。化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或质谱(MS)来确证的。化合物熔点由 RY-1 型熔点仪测定，温度计未经校正，是以°C给出。<sup>1</sup>H-NMR 由日本电子 JNM-ECA-400 型核磁共振仪测定。质谱由 API3000 (ESI) 型质谱仪测定。所有反应用溶剂除注明外都未经标准化预处理。下面实施例中如无特殊说明，%是指质量百分比。柱色谱用硅胶为青岛海洋化工厂生产(200-300 目)；薄层色谱用硅胶板为烟台化学工业研究所生产的薄层色谱硅胶预制板。本发明化合物可参照本领域常规方法，并使用合适试剂、原料和本领域人员已知的纯化方法制备。

### 实施例 1: 4-[5-[(4-氟苯基)氨基甲酰基]萘-2-氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺的合成(化合物 1)

#### 1.1 4-[(2, 2-二甲基-4, 6-二氧化-1, 3-二噁烷-5-亚甲基)氨基]-2-甲氧基苯甲酸甲酯(2)

将 50.0g (347.0 mmol) 丙二酸环(亚)异丙酯、100.0g (942.0 mmol) 原甲酸三甲酯、125 mL 异丙醇加入到 250 mL 三颈瓶中，加热回流搅拌 40 min。加入 25.0g(138.0 mmol)2-甲氧基-4-氨基苯甲酸甲酯继续回流搅拌 10 min。冷却至室温，过滤，滤饼用乙醚(50 mL×2)洗涤，真空干燥，得黄色结晶状固体 42.75 g, 收率 92.4%，mp. 200~202°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm) :11.22(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.69(d, J=8.5Hz, 1H), 7.40(d, J=2.0Hz, 1H), 7.16(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(d, J=16.9Hz, 3H), 1.67(d, J=17.1Hz, 6H)。ESI-MS m/z:336.1[M+H]<sup>+</sup>。

#### 1.2 7-甲氧基-4-氧代-1, 4-二氢喹啉-6-羧酸甲酯(3)

将 20g (59.6 mmol) 1.1 的产物(2)、100 mL 二苯醚加入到 250 mL 圆底烧瓶中，加热至 200°C 搅拌 30 min，反应结束后降温至 40°C，加入乙醚，搅拌 30 min。过滤，滤饼用乙醚洗涤，真空干燥，得淡黄色固体(3)12.6 g, 收率 90.5%，mp. 243~246°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm) :11.64(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.83(dd, J=7.5, 5.8Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 5.95(dd, J=7.5, 1.1Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.77(s, 3H)。ESI-MS m/z:234.2[M+H]<sup>+</sup>。

#### 1.3 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-羧酸甲酯(4)

将 5.0g (21 mmol) 1.2 产物(3)、15 mL 氯化亚砷加入到 100 mL 圆底烧瓶中，氮气保护下回流搅拌 1h。减压蒸出氯化亚砷，将所得剩余淡黄色固体加入到 200 mL 饱和碳酸氢

钠溶液（含 3 mL 乙酸乙酯）中，搅拌至无气泡冒出，过滤，滤饼用水洗涤，滤饼直接用于下一步反应。

#### 1.4 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (5)

将 1.3 的滤饼（中间体 4）、150 mL 体积分数 28% 氨水、5 mL 乙酸乙酯加入到圆底烧瓶中，室温搅拌 6 h。过滤，滤饼用水洗涤，真空干燥，得淡黄色固体 (5) 3.86 g，收率 76.1%，mp.214~218°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  (ppm): 8.78(d, *J*=4.8Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.64(d, *J*=4.8Hz, 1H), 4.00(s, 3H)。ESI MS *m/z*: 237.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 1.5 1-(2-氯-4-羟基苯基)-3-环丙基脲

将 4g (27.9 mmol) 4-氨基-3-氯苯酚、14 mL DMF 加入到 50 mL 圆底烧瓶中，冰浴冷却下滴加 3.8 g (48.4 mmol) 吡啶，缓慢滴加 4.9g (31.6 mmol) 氯甲酸苯酯，滴加完毕后于室温搅拌 1.5 h 得到中间体。在冰浴冷却下缓慢滴加 2.39g (41.5 mmol) 环丙胺，室温搅拌 5 h。加入 81.2 mL 水、7.2 mL 盐酸(6 mol·L<sup>-1</sup>)，搅拌过夜。过滤，洗涤，真空干燥，得灰色固体 4.84 g，收率 77.3%，mp 155~159°C。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  (ppm): 9.47(s, 1H), 7.66(d, *J*=8.9Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 6.80(d, *J*=2.7Hz, 1H), 6.75(d, *J*=2.7Hz, 1H), 6.63(dd, *J*=8.9, 2.8Hz, 1H), 0.58(td, *J*=6.8, 4.8Hz, 2H), 0.43~0.26(m, 2H)。ESI-MS *m/z*: 227.5[M+H]<sup>+</sup>, 249.1[M+Na]<sup>+</sup>。

#### 1.6 6-磺酸钠-1-萘甲酸

将 5.00 g (29.04 mmol) 1-萘甲酸加入 50 mL 的茄型瓶中，常温下将 6.0 mL 浓硫酸加入至茄型瓶中。缓慢升温至 115°C 恒温 3 h。TLC 监测，反应完全。将反应母液缓慢滴加到 30ml 水中，冷却至室温后，用饱和 NaOH 调 pH 至 4 左右（溶液颜色由酒红色变为乳白色并伴有大量固体析出）。抽滤，滤饼用少量蒸馏水洗涤，得淡黄色固体，真空干燥得产物 5.01 g，收率 62.7%。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$  (ppm): 13.16(s, 1H), 8.81(d, *J*=9.0Hz, 1H), 8.27~8.20(m, 2H), 8.15(dd, *J*=7.2, 1.2Hz, 1H), 7.82(dd, *J*=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.64~7.53(m, 1H)。ESI-MS *m/z*: 257[M-H]<sup>-</sup>。

#### 1.7 6-羟基-1-萘甲酸

将 5.00 g (18.25mmol) 6-磺酸钠-1-萘甲酸用研钵研磨成细粉状，分成三批。将 15.00 g (165.00 mmol) KOH 加入至 100mL 坩埚中，用电热套加热至 300°C 左右（KOH 熔融），将研磨好的 6-磺酸钠-1-萘甲酸分批加入至坩埚中（加热过程边加入边搅拌）。加入完毕后恒温搅拌 10 分钟，停止加热。冷却 50°C 左右，缓慢加入 25.0 mL 水，坩埚中的液体呈混浊

状。然后将坩埚中的液体转移至烧杯中，用浓盐酸调 pH 至 2 左右（调节过程中溶液中有大量灰白色固体析出）。抽滤，滤饼用少量水清洗，真空干燥得 1.55 g 灰白色固体，产率 44.9%。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 13.03(s, 1H), 9.93(s, 1H), 8.72(d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 8.02~7.76(m, 2H), 7.45(dd,  $J=8.1, 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.30~6.98(m, 2H)。ESI-MS  $m/z$ : 257[M-H] $^-$ 。

#### 1.8 6-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸

将 6-羟基-1-萘甲酸 (9, 1.08g, 5.74 mmol)、碳酸铯 (5.2g, 16.0mmol)、DMF (11.0 mL) 依次加入至茄型瓶（氮气保护）中，常温搅拌 10 min。然后将 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (5, 0.8g, 3.39 mmol) 加入至茄型瓶中，常温搅拌 10 min 后缓慢升温至 75°C，恒温反应 5h，TLC 监测反应完全后，将反应液冷却至室温，加入 20.0 mL 蒸馏水，用饱和  $\text{NaHCO}_3$  调节 pH 至 4~5，有大量固体析出。抽滤，滤饼用少量水洗涤，真空干燥得到白色固体。得 1.7 g，产率：68.9%。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.05(d,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 8.73(s, 1H), 8.69(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.20(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.96(d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.90(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.67(t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.65~7.62(m, 1H), 7.56(s, 1H), 6.64(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.05(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ : 387[M-H] $^-$ 。

#### 1.9 4-(5-[(4-氟苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺的合成

将 0.30g (0.77mmol) 6-(6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基氧基)-1-萘甲酸 (10)、0.30 g EDCI (1.54 mmol)、0.21 g Hobt (1.54 mmol)、DMF (5.0 mL) 置于茄型瓶中，氮气保护，冰浴条件下搅拌。1h 后 TLC 监测反应完全。然后往茄型瓶中加入对氟苯胺，加入后撤去冰浴，常温下反应 5h，TLC 监测反应完全。将 50.0 mL 蒸馏水加入到反应液中搅拌 30 min，抽滤，滤饼用蒸馏水洗涤 (10 mL $\times$ 3)，真空干燥得灰黄色固体，经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇，体积比 20:1)，得白色固体 0.10g，收率 27.0%。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.71(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.71(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.36(d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 8.12(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.97(d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.89(s, 1H), 7.88~7.83(m, 2H), 7.81(dd,  $J=7.1, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78(s, 1H), 7.69(dd,  $J=8.2, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60(dd,  $J=9.2, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.57(s, 1H), 7.30~7.18(m, 2H), 6.63(d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.06(s, 3H)。ESI-MS  $m/z$ : 482.4[M+H] $^+$ , 504.0[M+Na] $^+$ 。

#### 实施例 2: 4-(5-[(3,4-二甲基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 2)

方法参照实施例 1，经柱色谱分离（二氯甲烷-甲醇，体积比 20:1），得 0.08 g。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.46 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.34 (d,  $J =$

9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 5.4, 4.6 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。ESI-MS m/z:492.2[M+H]<sup>+</sup>, 514.4[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 3: 4-(5-[(苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 3)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.11 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.72~7.66 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。ESI-MS m/z:464.1[M+H]<sup>+</sup>, 486.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 4: 4-(5-[(4-吡啶基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 4)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.11 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :11.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 4.9, 1.5 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。ESI-MS m/z:465.1[M+H]<sup>+</sup>, 487.1[M+Na]<sup>+</sup>, 929.3[2M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 5: 4-(5-[(3-氯苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 5)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.07 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76~7.66 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。ESI-MS m/z:498.1[M+H]<sup>+</sup>。

**实施例 6: 4-(5-[(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 6)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.16 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.52 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J =

9.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.71~7.64 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。ESI-MS m/z:494.1[M+H]<sup>+</sup>, 516.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 7: 4-(5-[(乙基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 7)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.13 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.74 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ESI-MS m/z:416.1[M+H]<sup>+</sup>, 438.1[M+Na]<sup>+</sup>, 831.1[2M+H]<sup>+</sup>, 853.2[2M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 8: 4-(5-[(2,3-二甲基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 8)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.09 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.47 (s,1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.70~7.64 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。ESI-MS m/z:492.1[M+H]<sup>+</sup>, 514.1[M+Na]<sup>+</sup>, 530.1[M+K]<sup>+</sup>。

**实施例 9: 4-(5-[(4-甲基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 9)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.11 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。ESI-MS m/z:478.1[M+H]<sup>+</sup>, 500.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 10: 4-(5-[(3-甲基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺 (化合物 10)**

方法参照实施例 1，经柱色谱分离（二氯甲烷-甲醇，体积比 20:1），得 0.10 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。ESI-MS m/z:478.1 [M+H]<sup>+</sup>, 500.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 11： 4-(5-[(3-三氟甲基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺（化合物 11）**

方法参照实施例 1，经柱色谱分离（二氯甲烷-甲醇，体积比 20:1），得 0.09 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 11.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.2, 1.1 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。ESI-MS m/z:532.1[M+H]<sup>+</sup>, 554.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 12： 4-(5-[(3, 5-二甲基苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺（化合物 12）**

方法参照实施例 1，经柱色谱分离（二氯甲烷-甲醇，体积比 20:1），得 0.09 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.49 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.70 ~ 7.64 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.28 (s, 6H)。ESI-MS m/z:492.1[M+H]<sup>+</sup>, 514.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 13： 4-(5-[(3-氟苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺（化合物 13）**

方法参照实施例 1，经柱色谱分离（二氯甲烷-甲醇，体积比 20:1），得 0.09 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ (ppm) :10.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.62~7.57 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 6.98 (tdd, J = 9.1, 2.6, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。ESI-MS m/z:482.1[M+H]<sup>+</sup>, 504.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 14： 4-(5-[(3, 5-二氯苯基)氨基甲酰基])萘-2-氧基)-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺（化**

## 合物 14)

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 得 0.09 g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) :10.98 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.74~7.67 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.63 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*:533.1[M+H]<sup>+</sup>, 555.1[M+Na]<sup>+</sup>。

## 实施例 15: 4-((5-((环丙基甲基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (化合物 15)

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 8.69 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (q, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.12 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 0.51 – 0.45 (m, 2H), 0.31 – 0.27 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) 168.16, 165.74, 161.23, 158.05, 153.25, 151.59, 151.44, 135.04, 134.22, 129.28, 128.38, 127.62, 126.04, 125.17, 124.89, 124.61, 121.13, 117.64, 114.60, 107.85, 103.76, 56.12, 43.22, 10.91, 3.17 (2C)。MS [M + H]<sup>+</sup> 442.18。

## 实施例 16: 7-甲氧基-4-((5-((3-甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 16)

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 10.61 (s, 1H), 8.71 – 8.65 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 165.48, 164.21, 159.58, 157.89, 156.50, 151.76, 150.12, 150.08, 138.82, 133.17, 132.71, 128.23, 127.90, 126.56, 125.92, 124.54, 123.81, 123.67, 123.05, 119.92, 116.17, 113.08, 110.55, 107.61, 106.36, 104.07, 102.30, 54.59, 53.41。MS [M + H]<sup>+</sup> 494.18。

## 实施例 17: 4-((5-((4-乙氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (化合物 17)

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 10.50 (s, 1H), 8.80 – 8.68 (m, 2H), 8.36 (d, *J* = 9.1 Hz,

1H), 8.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 – 7.65 (m, 5H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 5H), 1.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 166.52, 165.69, 161.47, 158.22, 154.80, 153.01, 151.53, 151.06, 134.99, 134.26, 132.22, 129.62, 128.79, 128.23, 127.58, 126.12, 125.33, 124.69, 121.35 (2C), 120.65, 117.75, 114.62, 114.31 (2C), 107.52, 103.83, 63.04, 56.16, 14.60。 MS [M + H]<sup>+</sup> 508.19。

**实施例 18: 7-甲氧基-4-((5-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 18)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.68 (s, 1H), 8.76 (dt,  $J = 6.9, 2.7$  Hz, 2H), 8.55 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (dd,  $J = 8.4, 4.4$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 168.09, 165.70, 161.30, 158.15, 153.13, 151.63, 151.40, 151.05, 139.54, 134.56, 131.61, 130.80, 127.99, 127.62, 125.95, 125.31, 124.62, 121.75, 120.64, 119.76, 117.87, 114.61, 107.69, 103.86, 56.15, 11.06。 MS [M + H]<sup>+</sup> 485.13。

**实施例 19: 7-甲氧基-4-((5-((4-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 19)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.77 (s, 1H), 8.77 (dd,  $J = 4.4, 1.4$  Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 8.4, 1.4$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 6.89 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.25 – 6.22 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.09 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 166.55, 165.72, 161.15, 158.07, 153.25, 151.64 (d,  $J = 7.2$  Hz), 146.70, 134.31, 131.51, 130.89, 128.00, 127.62, 126.68, 125.94, 125.23, 124.61, 121.78, 117.85, 114.62, 108.10, 107.86, 103.84, 56.13, 16.78。 MS [M + H]<sup>+</sup> 485.13。

**实施例 20: 7-甲氧基-4-((5-(甲基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 20)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.75 (s, 1H), 8.72 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.92 – 7.90 (m,

1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 2H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 6.64 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.89 – 2.86 (m, 4H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 169.26 (2C), 166.28, 161.89, 158.68, 153.71, 152.00, 135.44, 134.80, 129.95, 129.05, 128.20, 126.61, 125.80, 125.50, 125.20, 121.68, 118.20, 115.17, 108.29, 104.32, 56.70, 26.66。MS [M + H]<sup>+</sup> 402.14。

**实施例 21: 7-甲氧基-4-((5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 21)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 9.30 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J = 7.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 9.1, 2.2$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (brs, 2H), 3.31 (q,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.61 (brs, 2H), 2.34 (brs, 5H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 168.99, 166.21, 162.73, 158.40, 153.72, 152.60, 152.06, 134.63, 134.20, 128.89, 128.60, 127.66, 126.34, 123.79, 121.99, 121.84, 118.43, 116.02, 108.32 (2C), 103.72, 56.40, 55.43, 54.81, 47.04, 45.89, 41.58。MS [M + H]<sup>+</sup> 471.20。

**实施例 22: 7-甲氧基-4-((5-(吗啉-4-羰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 22)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 9.33 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.68 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (dd,  $J = 9.0, 2.4$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.09 – 3.92 (m, 1H), 3.87 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.59 (dddd,  $J = 17.5, 11.2, 8.4, 3.1$  Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.38 – 3.24 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*)  $\delta$  (ppm): 169.12, 166.21, 162.77, 158.47, 153.59, 152.48, 152.09, 134.65, 133.87, 129.02, 128.59, 127.64, 127.54, 126.36, 123.88, 122.10, 121.91, 118.48, 115.99, 108.24, 103.70, 67.15, 67.02, 56.42, 47.75, 42.31。MS [M + H]<sup>+</sup> 458.17。

**实施例 23: 4-((6-((3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (化合物 23)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 10.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.68 (dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12 (d,  $J$

= 2.3 Hz, 2H), 6.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.31 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 167.05, 165.74, 161.18, 160.40 (2C), 158.07, 153.23, 151.60, 151.55, 140.85, 134.64, 134.24, 129.81, 128.09, 127.46, 126.06, 125.38, 125.23, 124.60, 121.46, 117.73, 114.61, 107.81, 103.83, 98.14 (2C), 95.70, 56.14, 55.05 (2C)。MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  524.17。

**实施例 24: 7-甲氧基-4-((5-(萘-2-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 24)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.89 (s, 1H), 8.73 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 16.8, 9.9$  Hz, 5H), 7.81 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.06 (s, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 167.81, 166.29, 161.73, 158.64, 153.83, 152.24, 152.19, 137.33, 135.30, 134.87, 133.89, 130.55, 130.42, 128.85, 128.71, 128.09, 127.99, 127.96, 126.98, 126.69, 125.98, 125.79, 125.33, 125.20, 122.09, 121.00, 118.31, 116.61, 115.21, 108.43, 104.44, 56.70。MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  514.18。

**实施例 25: 7-甲氧基-4-((5-((3-甲氧基苯基)(甲基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 25)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.74 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 3H), 7.55 (d,  $J = 10.7$  Hz, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.51 (s, 6H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 169.40, 166.33, 161.75, 159.77, 158.65, 153.83, 152.27, 151.99, 145.33, 135.55, 134.31, 130.04, 128.92, 128.81, 127.93, 126.38, 126.18, 125.80, 125.56, 125.22, 121.79, 119.35, 118.17, 115.23, 113.08, 108.51, 104.29, 56.74, 55.54, 37.48。MS  $[\text{M} + \text{H}]^+$  508.18。

**实施例 26: 7-甲氧基-4-((5-(噁唑-2-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 26)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。 $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 167.00, 166.31, 161.65, 158.61, 153.87, 153.52, 152.27,

152.23, 137.21, 134.88, 132.80, 131.34, 128.43, 128.01, 127.42, 126.84, 126.50, 125.77, 125.16, 122.33, 118.38, 115.19, 108.47, 104.47, 56.69。MS  $[M + H]^+$  455.14。

**实施例 27: 7-甲氧基-4-((5-((2-甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 27)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.73 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.67 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 9.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 167.53, 166.28, 161.79, 158.64, 153.83, 152.19, 152.14, 152.10, 135.24, 134.85, 130.32, 128.88, 128.23, 127.29, 126.65, 126.46, 125.85, 125.74, 125.22, 124.89, 121.94, 120.73, 118.27, 115.20, 112.05, 108.43, 104.38, 56.69, 56.23。MS  $[M + H]^+$  494.18。

**实施例 28: 7-甲氧基-4-((5-((5-甲基异恶唑-3-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 28)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.60 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.37 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.97 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.3, 7.1$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 9.3, 2.5$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.62 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 170.12, 167.45, 166.29, 161.68, 158.83, 158.61, 153.85, 152.24, 152.21, 134.83, 133.38, 131.07, 128.51, 128.05, 126.70, 126.51, 125.76, 125.18, 122.22, 118.37, 115.19, 108.48, 104.43, 97.29, 56.69, 12.63。MS  $[M + H]^+$  469.15。

**实施例 29: 7-甲氧基-4-((5-((3-甲基异恶唑-5-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 29)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.25 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 9.3, 2.6$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.65 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 165.72,

165.07, 161.16, 161.06, 160.66, 158.05, 153.29, 151.76, 151.67, 134.31, 131.95, 130.91, 127.84, 127.46, 126.44, 125.92, 125.22, 124.59, 121.83, 117.82, 114.63, 107.91, 103.93, 89.61, 56.13, 11.32。MS [M + H]<sup>+</sup> 469.15。

**实施例 30: 7-甲氧基-4-((5-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 30)**

方法参照实施例 1, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 20:1), 黄色固体, 0.06 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.10 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.60 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 165.75, 161.32, 159.69, 158.05, 153.29, 152.78, 151.63, 151.39, 140.88, 134.81, 134.61, 129.57, 127.06, 125.10, 124.72, 124.49, 123.89, 122.67, 120.12, 117.92, 117.37, 114.64, 110.41, 107.86, 107.29, 103.84, 103.68, 56.13, 54.86。MS [M + H]<sup>+</sup> 509.16。

**实施例 31: 4-((6-((环丙基甲基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (化合物 31)**

### 31.1 6-((6-氨基甲酰基-7-甲氧基喹啉-4-基)氧基)-2-萘甲酸 (10)

将 6-羟基-2-萘甲酸 (1.91 g, 10.17 mmol) 溶于二甲亚砜 (35 mL), 加入碳酸铯 (8.26 g, 25.42 mmol), 室温搅拌 10 min 后, 加入化合物 5 (2.00 g, 8.5 mmol), 加热至 95°C 反应 10 h。TLC 监测化合物 5 反应完全, 将反应液自然冷却至室温后, 将反应用水稀释后用乙酸乙酯萃取, 收集水层, 用 1N HCl 调 pH 至 6.5, 有大量固体产生, 抽滤, 滤饼用水洗 3 次, 风干得产物粗品, 粗品用 MeOH 重结晶得目标产物, 橙黄色固体, 2.91 g, 产率 88.5%。MS <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 13.13 (s, 1H), 8.69 – 8.62 (m, 3H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.86 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。[M + H]<sup>+</sup> 388.20。

### 31.2 4-((6-((环丙基甲基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺

将化合物 10 (0.30 g, 0.77 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入 HATU (0.59 g, 1.55 mmol) 和 DIPEA (0.25 g, 1.93 mmol), 室温反应 30 min 后, 加入环丙基甲基胺 (0.07 g, 0.93 mmol), 继续室温反应 4 h。TLC 监测化合物 10 反应完全, 反应中有固体产生, 抽滤, 滤饼风干后用柱层析 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/80 to 1/40) 纯化得目标产物, 白色固体, 0.11 g, 产

率 32.1%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.85 (dd, *J* = 5.3, 2.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 1.10 – 0.99 (m, 1H), 0.47 – 0.38 (m, 2H), 0.27 – 0.19 (m, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :166.43, 166.27, 161.72, 158.67, 153.77, 153.25, 152.06, 135.61, 132.39, 132.26, 130.57, 128.01, 127.94, 125.82, 125.66, 125.21, 121.71, 117.51, 115.23, 108.32, 104.61, 56.70, 44.20, 11.52, 3.87 (2C)。MS [M + H]<sup>+</sup> 442.1760。

**实施例 32: 7-甲氧基-4-((6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 32)**

方法参照实施例 31, 经柱色谱分离 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/80 to 1/40), 黄色固体, 0.11 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :12.60 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :165.71, 164.79, 160.91, 158.06, 153.36, 153.31, 151.69 (2C), 135.69, 132.08, 129.82, 129.42, 129.02, 127.75, 126.39, 125.24, 124.62, 121.42, 116.95 (2C), 114.69, 107.92 (2C), 104.21, 56.13, 11.06。MS [M + H]<sup>+</sup> 485.12。

**实施例 33: 7-甲氧基-4-((6-((3-甲氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 33)**

方法参照实施例 31, 经柱色谱分离 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/80 to 1/40), 黄色固体, 0.11 g。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.39 (s, 1H), 8.71 – 8.67 (m, 2H), 8.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :165.73, 165.36, 160.96, 159.41, 158.07, 153.32, 153.05, 151.71, 140.34, 135.31, 132.05, 131.84, 129.89, 129.37, 127.98, 127.64, 125.33, 125.23, 124.65, 121.31, 116.91, 114.73, 112.50, 109.15, 107.93, 105.98, 104.20, 56.13, 54.95。MS [M + H]<sup>+</sup> 494.16。

**实施例 34: 4-((6-((4-乙氧基苯基)氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺**

## (化合物 34)

方法参照实施例 31, 经柱色谱分离 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/80 to 1/40), 黄色固体, 0.11 g。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :10.34 (s, 1H), 8.75 – 8.69 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :165.70, 164.85, 161.12, 158.13, 154.78, 153.19, 152.89, 151.48, 135.19, 132.20, 132.09, 131.80, 129.94, 127.80, 127.58, 125.31, 124.65, 121.89 (2C), 121.25, 116.95, 114.69, 114.21 (2C), 107.74 (2C), 104.14, 63.00, 56.14, 14.63。 MS [M + H]<sup>+</sup> 508.18。

**实施例 35: 7-甲氧基-4-((6-(噻唑-2-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 35)**

方法参照实施例 31, 经柱色谱分离 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/80 to 1/40), 黄色固体, 0.11 g。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :12.79 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 165.72, 164.94, 160.90, 158.76, 158.06, 153.42, 153.32, 151.70, 135.74, 132.11, 129.81, 129.26, 129.09, 127.80, 125.24, 125.21, 124.62, 121.45, 116.95, 114.70, 113.81, 107.93 (2C), 104.23, 56.14。 MS [M + H]<sup>+</sup> 471.11。

**实施例 36: 4-((6-(异恶唑-3-基氨基甲酰基)萘-2-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (化合物 36)**

方法参照实施例 31, 经柱色谱分离 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1/80 to 1/40), 黄色固体, 0.11 g。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) :11.67 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H)。 <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 171.96, 165.72, 165.25, 160.94, 160.08, 158.07, 153.34, 153.30, 151.65, 135.66, 132.05, 130.16, 129.78, 128.90, 127.74, 125.27, 124.62, 121.42, 116.93, 114.70, 107.88 (2C), 104.23, 99.74, 56.14。 MS [M + H]<sup>+</sup> 455.13。

**实施例 37: 7-甲氧基-4-((1-((5-甲基异恶唑-3-基)氨基甲酰)-1H-吡啶-5-基)氧基)喹啉-6-**

## 甲酰胺（化合物 37）

## 37.1 4-((1H-吡啶-5-基)氧基)-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺（13）

将 5-羟基吡啶（0.29 g, 2.11 mmol）溶于二甲亚砜（7 mL），加入碳酸铯（2.07 g, 6.36 mmol），室温反应 30 min 后，加入 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺（0.5 g, 2.11 mmol），升温至 90°C 反应 3 h 后。TLC 监测原料反应完全，冷却至室温，加入 100 mL 水，析出大量固体，抽滤得棕色固体，烘干。棕色固体通过硅胶柱层析（MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N=80/1/0.01）纯化，得目标产物，黄色固体，0.35 g，产率 49.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.32 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 50.0 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (ddd, *J* = 2.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。MS [M + H]<sup>+</sup> 334.10。

## 37.2 7-甲氧基-4-((1-((5-甲基异恶唑-3-基)氨基甲酰)-1H-吡啶-5-基)氧基)喹啉-6-甲酰胺

将化合物 13（0.20 g, 0.60 mmol）溶于 N,N 二甲基甲酰胺（5 mL），冰浴下加入 KOH（0.05 g, 0.90 mmol），冰浴反应 30 min 后，加入化合物 14（0.20 g, 0.90 mmol），室温反应 4 h。TLC 监测化合物 13 反应完全，用乙酸乙酯稀释反应液，再用水萃取，饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液洗一次，饱和 NaCl 水溶液洗一次，收集有机层，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后浓缩得粗品，将粗品用 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 打浆得目标化合物，白色固体，0.12 g，产率 42.0%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.31 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.94 – 7.73 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 169.69, 165.69, 162.55, 158.43, 158.19, 152.84, 150.86, 148.94 (2C), 133.20, 131.05, 126.88, 125.14, 124.77, 117.42, 116.80, 114.45, 112.76, 107.27 (2C), 102.97, 96.76, 56.13, 12.06。MS [M + H]<sup>+</sup> 458.13。

## 实施例 38: N-苄基-N'-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-1,1-环丙烷二甲酰胺（化合物 38）

## 38.1 N-苄基-N'-（4-羟基苯基）环丙烷-1,1-二甲酰胺（20）

将 1.0g（7.69 mmol）1,1-环丙基二羧酸、4.40g EDCI（23.07 mmol）、3.11g Hobt（23.07 mmol）、DMF（15.0 mL）放入茄型瓶中，氮气保护，冰浴条件下搅拌。1h 后 TLC 监测反应完全。然后往茄型瓶中缓慢加入苄胺，加入后继续冰浴 3h 后 TLC 监测反应完全。然后往茄型瓶中缓慢加入对羟基苯胺，加入后撤去冰浴，常温下反应 5h，TLC 监测反应

完全。将 50.0 mL 蒸馏水加入到反应液中搅拌 30min, 抽滤, 滤饼用蒸馏水洗涤(10.0 mL×3), 真空干燥得白色固体后经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 60:1), 得 0.59 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 9.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.44~7.37 (m, 2H), 7.33~7.24 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.72~6.64 (m, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 1.91~1.71 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*: 311.1[M+H]<sup>+</sup>, 333.1[M+Na]<sup>+</sup>, 643.2[2M+Na]<sup>+</sup>。

### 38.2 N-苄基-N'-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-1,1-环丙烷二甲酰胺

将 N-苄基-N'- (4-羟基苯基) 环丙烷-1,1-二甲酰胺 (20) (0.55g, 1.78 mmol)、DMF (5.0 mL)、碳酸铯 (0.62 g, 1.90 mmol) 分别加入至茄型瓶(氮气保护)中常温搅拌 10 min, 然后将 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺(5)(0.3g, 1.27 mmol)加入至茄型瓶中缓慢升温至 75°C, 恒温反应 24h 后 TLC 监测反应完全, 将反应液冷却至室温后加入 20.0ml 蒸馏水, 有大量固体析出。抽滤, 滤饼用少量水洗涤, 真空干燥得到棕色固体。经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 9.84 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.87~7.83 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30~7.25 (m, 2H), 7.11~7.04 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.86 (dt, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 2H)。ESI-MS *m/z*: 511.2[M+H]<sup>+</sup>, 533.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 39: N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(4-甲基苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺 (化合物 39)**

方法参照实施例 38, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.21 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.29~7.24 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H)。ESI-MS *m/z*: 511.2[M+H]<sup>+</sup>, 533.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 40: N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(3, 5-二甲基苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺 (化合物 40)**

方法参照实施例 38, 经柱色谱分离(二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 9.52 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.44~7.37 (m, 2H), 7.33~7.24 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H)。ESI-MS *m/z*: 325.1[M+H]<sup>+</sup>, 347.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 41: N-苯基-N'-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-1,1-环丙烷二甲酰胺 (化合物 41)**

方法参照实施例 38, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.19 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.37~7.21 (m, 4H), 7.07 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.48 (s, 4H)。ESI-MS *m/z*: 497.1[M+H]<sup>+</sup>, 519.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 42: N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(3, 4-二甲基苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺 (化合物 42)**

方法参照实施例 38, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.20 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29~7.27 (m, 1H), 7.25 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (s, 4H)。ESI-MS *m/z*: 524.1[M+H]<sup>+</sup>, 537.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 43: N-[4-[(6-甲酰胺基-7-甲氧基-4-喹啉基)氧基]苯基]-N'-(4-甲氧基苯基)-1,1-环丙烷二甲酰胺 (化合物 43)**

方法参照实施例 38, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.24 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 7.48 (t, *J* = 4.5 Hz, 3H), 7.28~7.17 (m, 2H), 6.90~6.78 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.43 (s, 4H)。ESI-MS *m/z*: 527.1[M+H]<sup>+</sup>, 549.1[M+Na]<sup>+</sup>, 1053.3[2M+H]<sup>+</sup>。

**实施例 44: 7-甲氧基-4-(4-(3-甲基苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 44)**

44.1 N-(4-羟基苯基)-3-甲基苯甲酰胺 (23) 的合成

将 1.0 g (7.30 mmol) 4-氨基苯甲酸 (22)、1.67 g EDCI (8.76 mmol)、1.17 g Hobt (8.76 mmol)、DMF (10.0 mL) 放入茄型瓶中, 氮气保护, 冰浴条件下搅拌。1h 后 TLC 监测反应完全。然后往茄型瓶中加入对氨基苯酚, 加入后撤去冰浴, 常温下反应 5h, TLC 监测反应完全。将 50.0 mL 蒸馏水加入到反应液中搅拌 30min, 抽滤, 滤饼用蒸馏水洗涤 (10.0ml×3), 真空干燥得白色固体 0.87g。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 9.92 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55~7.49 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.77~6.69 (m, 2H), 2.38 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*: 228.1[M+H]<sup>+</sup>, 250.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**44.2 7-甲氧基-4-(4-(3-甲基苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺**

将 N-(4-羟基苯基)-3-甲基苯甲酰胺 (**23**) 0.30 g (1.32 mmol)、DMF (5.0 mL)、碳酸铯 0.56 g (1.71 mmol) 分别加入至茄型瓶 (氮气保护) 中常温搅拌 10 min, 然后将 4-氯-7-甲氧基喹啉-6-甲酰胺 (**5**) (0.3g, 1.27 mmol) 加入至茄型瓶中缓慢升温至 75°C, 恒温反应 24h 后 TLC 监测反应完全, 将反应液冷却至室温后加入 20.0 mL 蒸馏水, 有大量固体析出。抽滤, 滤饼用少量水洗涤, 真空干燥得到棕色固体。经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm):10.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.97~7.92 (m, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34~7.28 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*:428.1[M+H]<sup>+</sup>, 450.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 45: 7-甲氧基-4-(4-(4-甲基苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 45)**

方法参照实施例 44, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm):10.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.96~7.93 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 7.33~7.30 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*:428.1[M+H]<sup>+</sup>, 450.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 46: 7-甲氧基-4-(4-(4-硝基苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 46)**

方法参照实施例 44, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.77 (s, 1H), 8.72~8.67 (m, 2H), 8.41 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*:459.1[M+H]<sup>+</sup>, 481.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 47: 7-甲氧基-4-(4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 47)**

方法参照实施例 44, 经柱色谱分离 (二氯甲烷-甲醇, 体积比 40:1), 得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm):10.51 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.04~7.99 (m, 2H), 7.96~7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67~7.65 (m, 1H), 7.64~7.62 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36~7.33 (m, 1H), 7.33~7.30 (m, 1H), 6.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*:448.1[M+H]<sup>+</sup>, 470.0[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 48: 7-甲氧基-4-(4-(4-氯-3-氟苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺 (化合物 48)**

方法参照实施例 44，经柱色谱分离（二氯甲烷-甲醇，体积比 40:1），得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (ddd, *J* = 8.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67~7.60 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*: 465.1[M+H]<sup>+</sup>, 487.1[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 49: 7-甲氧基-4-(4-(4-氟-3-溴苯甲酰基)苯氧基)喹啉-6-甲酰胺(化合物 49)**

方法参照实施例 44，经柱色谱分离（二氯甲烷-甲醇，体积比 40:1），得 0.09 g 白色固体。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 10.49 (s, 1H), 10.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31~7.27 (m, 2H), 6.48 (dt, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*: 511.0[M+H]<sup>+</sup>, 433.0[M+Na]<sup>+</sup>。

**实施例 50: 化合物对 VEGFR-2 激酶活性的抑制能力**

测定化合物对酪氨酸激酶 VEGFR 的抑制活性

**1、实验材料和仪器**

材料和试剂	厂商	Cat#
HTRF KinEASE-TK kit	Cisbio	62TK0PEC
VEGFR-2	signalchem	K01-11G
MnCl <sub>2</sub>	Sigma	M1787
MgCl <sub>2</sub>	Sigma	M1028
ATP	Promega	V910B
耗材和仪器	厂商	Cat#
384-well plate, white, low volume, round-bottom	Greiner	784075
384-Well Polypropylene microplate, Clear, Flatt Bottom, Bar Code	Labcyte	P-05525-BC
96-well polypropylene plate	Nunc	249944
Plate shaker	Thermo	4625-1 CECN/THZ Q
Centrifuge	Eppendorf	5810R
Envision 2104 multi-label Reader	PerkinElmer	74785
Echo	Labcyte	550

## 2、实验步骤

### 1) 化合物储液的制备

所有化合物溶于 DMSO，制备成适当浓度的储液。三个月内使用的化合物室温储存于干燥器内，其它的可以在-20°C长期储存。

### 2) 工作液的制备

化合物储液用 DMSO 稀释，进行 3 倍梯度稀释，稀释 12 次得 12 个浓度点。起始浓度依据化合物的初筛活性确定，0.05 mM，或 1 mM 起。

### 3) 制备 1 X kinase buffer

1 个体积的 5X enzymatic buffer（为 HTRF KinEASE-TK kit 中的试剂）加 4 个体积的蒸馏水配制成 1 X kinase buffer;

配置后的 1 X kinase buffer 中 含有：5 mM MgCl<sub>2</sub>; 1 mM DTT; 1 mM MnCl<sub>2</sub>;

4) 激酶 VEGFR-2 的滴定(ATP, TK-substrate-biotin, 均为 HTRF KinEASE-TK kit 中的试剂)

用 1X kinase buffer 制备 5 ng/μL 的 5X VEGFR-2。

用 1X kinase buffer 对 5 ng/μL 的 5X VEGFR-2 进行 2 倍梯度稀释，稀释 8 次得 8 个浓度点。

将梯度稀释的 VEGFR-2 加入 384 实验板中（784075, Greiner），2 μL/孔。每孔再加 4μL 1X kinase buffer，1000g 离心 30s。

用 1X kinase buffer 制备 5μM 的 5X TK-substrate-biotin 和 500 μM 的 5X ATP。上述 384 实验板每孔加 2 μL 的 5X TK-substrate-biotin 和 2μL 的 5X ATP。

上述的 384 实验板中，激酶 VEGFR-2 的起始浓度为 1 ng/μL，TK-substrate-biotin 和 ATP 的浓度分别为 1μM 和 100μM，1000g 离心 30s，封板，室温放置 40 min。

用 HTRF detection buffer（为 HTRF KinEASE-TK kit 中的试剂）制备 250nM 的 4X Sa-XL 665（为 HTRF KinEASE-TK kit 中的试剂）。上述的 384 实验板每孔加制备的 5 μL Sa-XL665 和 5 μL TK-antibody- Cryptate（为 HTRF KinEASE-TK kit 中的试剂）。1000g 离心 30 s,室温放置 60 min。

Envision 2104 plate reader 读取荧光值。激发光：320nm; 发射光：620 nm（Cryptate）和 665 nm（XL665）。

### 5) ATP Km 值的确定

用 1 X kinase buffer 制备 0.156 ng/ $\mu$ L 的 5 X VEGFR-2。384 实验板中每孔加 2  $\mu$ L 的 5X VEGFR-2。384 实验板中每孔再加 4  $\mu$ L 1 X kinase buffer, 1000g 离心 30s。

用 1X kinase buffer 制备 5 $\mu$ M 的 5X TK-substrate-biotin。用 1 X kinase buffer 对 ATP 进行 3 倍梯度稀释, 起始浓度 300 $\mu$ M, 稀释 12 次得 12 个浓度点。

前述的 384 实验板每孔加 2  $\mu$ L 的 5X TK-substrate-biotin 和 2 $\mu$ L 梯度稀释的 ATP, 1000g 离心 30s, 封板, 室温放置 40 min。

用 HTRF detection buffer 制备 250nM 的 4X Sa-XL 665。前述的 384 实验板每孔加 5  $\mu$ L 的 4X Sa-XL 665 和 5  $\mu$ L 的 TK-antibody-Cryptate (为 HTRF KinEASE-TK kit 中的试剂)。1000g 离心 30s, 室温放置 60 min。

Envision 2104 plate reader 读取荧光值。激发光: 320nm; 发射光: 620 nm(Cryptate) 和 665 nm (XL665)。

## 6) 化合物的筛选

用 Echo550 转移步骤 2) 中制备的 10nL 化合物稀释液到 384 实验板中 (784075, Greiner), 1000g 离心 1min, 封板。用 1 X kinase buffer 制备 0.156 ng/ $\mu$ L 的 5 X VEGFR-2, 将 5 X VEGFR-2 加至上面的 384 孔实验板中, 2  $\mu$ L/well, 1000g 离心 30s, 室温放置 10 min。用 1X kinase buffer 制备 5  $\mu$ M 的 5 X TK-substrate-biotin 和 500  $\mu$ M 的 5 X ATP。加 5 X TK-substrate- biotin 和 5 X ATP 到前述的 384 孔实验板中, 每孔各 2  $\mu$ L, 1000g 离心 30s, 封板, 室温放置 40 min。

用 HTRF detection buffer 制备 250 nM 的 4X Sa-XL665。前述的 384 实验板每孔加 5  $\mu$ L 的 4X Sa-XL665 和 5 $\mu$ L 的 TK-antibody- Cryptate (为 HTRF KinEASE-TK kit 中的试剂)。1000g 离心 30s, 室温放置 60 min。

Envision 2104 plate reader 读取荧光值。激发光: 320nm; 发射光: 620nm(Cryptate) 和 665nm (XL665)。

## 7) 数据分析

A. 计算每孔 665/620 的比值;

B. 计算抑制百分比:

$$\text{抑制百分比} = 1 - 100\% \times (\text{Signal}_{\text{cmpd}} - \text{Signal}_{\text{Ave\_PC}}) / (\text{Signal}_{\text{Ave\_VC}} - \text{Signal}_{\text{Ave\_PC}}).$$

其中,  $\text{Signal}_{\text{cmpd}}$  表示实验孔的 665/620 比值;  $\text{Signal}_{\text{Ave\_PC}}$  表示空白孔的 665/620 比值 (不含细胞和化合物);  $\text{Signal}_{\text{Ave\_VC}}$  表示对照孔的 665/620 比值 (不含化合物);

C. 绘制曲线和计算化合物的  $\text{IC}_{50}$ ;

用 Graphpad 5.0 通过非线性回归（剂量响应-可变斜率）的方法，对抑制百分比和化合物浓度的对数的关系进行拟合。

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))})$$

Y 为抑制百分比，X 为化合物浓度的对数值，Bottom 为最大抑制百分比，Top 为最小抑制百分比，HillSlope 为取现斜率系数。

### 8) 试验结果

HTRF 实验结果（表 1）显示 47 个化合物对 VEGFR2 的抑制活性，其中 28 个化合物 IC<sub>50</sub> 值小于 10 nM，19 个化合物酶抑制活性优于阳性对照 Lenvatinib，其中化合物 6，16，26，28 酶抑制活性超过 Lenvatinib 的 4 倍。

表 1 化合物的 VEGFR2 酶抑制活性（IC<sub>50</sub> 值）

实施例编号	IC <sub>50</sub> (nM)		Lenvatinib 的 IC <sub>50</sub> / 化合物 IC <sub>50</sub>	实施例编号	IC <sub>50</sub> (nM)		Lenvatinib 的 IC <sub>50</sub> / 化合物 IC <sub>50</sub>
	化合物	Lenvatinib			化合物	Lenvatinib	
1	1.65	1.80	1.09	25	179	3.93	0.02
2	1.47	1.80	1.22	26	0.897	3.93	4.38
3	0.80	1.80	2.25	27	3.27	3.93	1.20
4	2.27	1.80	0.79	28	0.603	3.93	6.52
5	2.46	1.80	0.73	29	1.16	3.93	3.38
6	0.37	1.80	4.86	30	3.57	6.76	1.89
7	0.54	1.80	3.33	31	>1000	6.76	—
8	1.15	1.80	1.57	32	>1000	6.76	—
9	0.79	1.80	2.28	33	>1000	6.76	—
10	2.70	1.80	0.67	34	654	6.76	0.01
11	3.15	1.80	0.57	35	>1000	6.76	—
12	3.63	1.80	0.5	36	>1000	6.76	—
13	0.62	1.80	2.9	37	2.11	3.93	1.87
14	3.79	1.80	0.47	38	29.01	1.8	0.06
15	14.7	3.93	0.27	39	25.6	1.8	0.07
16	0.327	3.93	12.0	40	3.96	1.8	0.45
17	1.07	3.93	3.68	41	12	1.8	0.15
18	2.39	3.93	1.64	42	3.89	1.8	0.46
19	1.45	3.93	2.72	43	13.25	1.8	0.14
20	15.8	3.93	0.25	44	120.7	1.8	0.01
21	372	3.93	0.01	45	214	1.8	0.01
22	>1000	6.76	—	46	154.3	1.8	0.01
23	2.93	3.93	1.34	47	199.1	1.8	0.01
24	4.56	3.93	0.86				

**实施例 51：化合物对其他酪氨酸激酶的抑制**

参照实施例 50 方法，测定化合物对其他酪氨酸激酶的抑制活性，包括 Kit, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, PDGF $\beta$ , Met, EGFR, Flt4, PDGF $\alpha$ , Ret。

**1、实验材料和仪器**

材料和试剂	厂商	Cat#
HTRF KinEASE-TK kit	Cisbio	62TK0PEC
Kit	signalchem	K06-11BG
FGFR1	signalchem	F04-19BG
FGFR2	signalchem	F05-11G
FGFR3	signalchem	F06-11G
Flt1	signalchem	F11-11G
PDGF $\beta$	signalchem	P13-11G
Met	signalchem	M52-18G
EGFR	signalchem	E10-112G
Flt4	signalchem	F13-11G
PDGF $\alpha$	signalchem	P12-18G
Ret	signalchem	R02-11H
MnCl <sub>2</sub>	Sigma	M1787
MgCl <sub>2</sub>	Sigma	M1028
ATP	Promega	V910B
耗材和仪器	厂商	Cat#
384-well plate, white, low volume, round-bottom	Greiner	784075
384-Well Polypropylene microplate, Clear, Flatt Bottom, Bar Code	Labcyte	P-05525-BC
96-well polypropylene plate	Nunc	249944
Plate shaker	Thermo	4625-1 CECN/THZ Q
Centrifuge	Eppendorf	5810R
Envision 2104 multi-label Reader	PerkinElmer	74785
Echo	Labcyte	550

2、试验结果如表 2 所示。

表 2. 受试化合物对 Kit, FGFR1 等酪氨酸激酶抑制的 IC<sub>50</sub> (μM)

化合物 IC <sub>50</sub> (μM)	BIBF- 1120	XL- 184	AEE7 87	lenvat inib	4	9	11	8
Kit	--	0.010 4	--	0.002 4	0.003 3	0.006 1	0.006 9	0.003 9
FGFR1	0.042 2	--	--	0.029 6	0.156 8	0.031 3	0.101 4	0.047 8
FGFR2	0.026 1	--	--	0.010 7	0.075 5	0.013 4	0.040 6	0.028 5
FGFR3	0.019 6	--	--	0.045 3	0.200 6	0.045	0.110 3	0.062 4
Flt1	0.018 9	--	--	0.004 6	0.004 3	0.005 1	0.001 8	0.002 1
PDGFβ	0.004 5	--	--	0.023 6	0.002 1	0.005 1	0.004	0.003 1
Met	--	0.005	--	0.179 7	1.283	>10	0.177	0.203 9
EGFR	--	--	0.000 1	0.509 8	>10	>10	>10	>10
Flt4	--	0.021 5	--	0.005	0.001 6	0.004 2	0.001 6	0.001 3
PDGFα	0.007 4	--	--	0.012 1	0.001 3	0.008 6	0.003 1	0.000 9
Ret	--	0.017 6	--	0.001 9	0.002 8	0.014 2	0.001	0.001 6

注：编号为实施例号。BIBF-1120, XL-184, AEE787, lenvatinib (乐伐替尼) 为阳性对照药。

测定化合物对多种酪氨酸激酶有抑制活性，结果显示，化合物 4、9、11、8 对 Kit, FGFR1, FGFR2, FGFR3, Flt1, PDGFβ, Flt4, PDGFα, Ret 等激酶均具有良好的抑制活性，而对 Met, EGFR 的抑制活性较低。

### 实施例 52：化合物抗 HepG2、A549 和 HUVECs 细胞增殖活性评价

本实施例中的细胞模型选取人肺癌 A549、人肝癌 HepG2 和人脐静脉血管内皮细胞 HUVECs，基于 VEGFR2 酶抑制活性评价结果，测定本发明的部分化合物对 A549、HepG2 和 HUVECs 细胞的增殖抑制活性。

#### 1、实验材料和仪器

材料和试剂	厂商	Cat#
A549	ATCC	CCL-185

HepG2	ATCC	HB-8065
HUVEC	ATCC	PCS-100-010
CCK-8	Dojindo	CK04
DMEM	GIBCO	C11995500BT
RPMI-1640	GIBCO	C11875500BT
Fetal Bovine Serum (FBS)	Hyclone	SH30406.05
DMSO	Sigma	D8418
耗材和仪器	厂商	Cat#
96-well polypropylene plate	Corning	3599
Plate shaker	Thermo	4625-1 CECN/THZ Q
Centrifuge	Eppendorf	5810R
Envision 2104 multi-label Reader	PerkinElmer	74785
Echo	Labcyte	550

## 2、实验步骤

### (1) 溶液的配制

①将筛选出的化合物分别溶于 DMSO，制备成 10 mM 的储液。三个月内使用的化合物室温储存于干燥器内，其它的可以在-20°C长期储存。

②将上述化合物储液及阳性参比化合物 Lenvatinib 都用 DMSO 稀释，起始浓度 10 μM，在 A549、HepG2、HUVECs 细胞实验中，进行 2 倍梯度稀释，8 个浓度点，最低为 0.078 μM。振荡器上震荡 5 min。

### (2) 细胞加药

①处于对数生长期的 A549、HepG2、HUVECs 细胞种于 96 孔板中，每孔 3000-4000 细胞量，将培养板在培养箱预培养 24 小时（在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 的条件下）。

②更换孔板中的培养基，向培养板加入 100 μL 相应浓度的化合物及阳性对照。

③将培养板在培养箱孵育 72 小时，向每孔加入 10 μL CCK-8 溶液，再将培养板在培养箱内孵育 1-4 小时。

④用酶标仪测定在 450 nm 处的吸光度。

### (3) 数据处理

①计算抑制百分比：

$$\text{抑制百分比} = 1 - 100\% \times (\text{Signal}_{\text{compd}} - \text{Signal}_{\text{Ave\_PC}}) / (\text{Signal}_{\text{Ave\_VC}} - \text{Signal}_{\text{Ave\_PC}}).$$

其中，Signal<sub>compd</sub> 表示实验孔吸光度；Signal<sub>Ave\_PC</sub> 表示空白孔吸光度（不含细胞和化合

物);  $Signal_{Ave\_VC}$  表示对照孔吸光度 (不含化合物);

②计算化合物的  $IC_{50}$  和 Plot 效应剂量曲线:

使用 GraphPad 6.0, 通过将抑制百分比和化合物浓度的对数拟合为非线性回归 (剂量响应-可变斜率) 来计算  $IC_{50}$  值。

$$Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * HillSlope)})$$

Y 为抑制百分比, X 为化合物浓度的对数值, Bottom 为最大抑制百分比, Top 为最小抑制百分比, HillSlope 为取现斜率系数。

### 3、实验结果

上述化合物及阳性参比化合物 Lenvatinib 对 A549、HepG2、HUVECs 细胞的测试结果表 3 所示: 在 A549 细胞系中, 化合物普遍具有较好的抗增殖活性, 30 个化合物的抗 A549 细胞增殖活性优于阳性对照药 Lenvatinib, 其中化合物 1、10、13、27、44 的活性超过 Lenvatinib 的 5 倍。在 HepG2 细胞系中, 27 个化合物的抗 A549 细胞增殖活性优于阳性对照药 Lenvatinib, 其中化合物 1、2、3、5、8、10、12、14、23、39、45、46、49 的活性超过 Lenvatinib 的 10 倍。在 HUVECs 中, 7 个化合物的抗 HUVECs 增殖活性优于 Lenvatinib。

表 3. 化合物抗 A549、HepG2、HUVECs 细胞抗增殖活性 ( $IC_{50}$  值)

编号	细胞抗增殖活性 ( $IC_{50}$ , $\mu M$ )					
	A549	Lenvatinib 的 $IC_{50}$ / 化合物 $IC_{50}$ .	HepG2	Lenvatinib 的 $IC_{50}$ / 化合物 $IC_{50}$ .	HUVEC	Lenvatinib 的 $IC_{50}$ / 化合物 $IC_{50}$ .
Lenvatinib	0.467	—	13.2	—	0.110	—
1	0.081	5.79	0.01	>100	0.059	1.87
2	1.418	0.33	0.339	38.96	0.062	0.95
3	0.103	4.52	1.28	10.31	0.061	0.96
4	0.228	2.05	23.4	0.57	0.101	0.58
5	0.126	3.70	1.18	11.22	0.065	0.90
6	10.090	0.05	86.3	0.15	0.159	0.37
7	0.242	1.93	38.8	0.34	0.078	0.76
8	0.242	1.93	0.512	25.78	0.091	0.64
9	0.161	2.90	4.60	2.87	0.073	0.80
10	0.041	11.26	0.01	>100	0.078	0.75
11	0.519	0.90	4.54	2.91	0.070	0.84
12	0.101	4.61	0.110	>100	0.070	0.84
13	0.083	5.60	3.64	3.63	0.106	0.55

14	0.100	4.67	1.10	12.05	0.138	0.42
15	0.153	3.05	33.7	0.39	0.287	0.20
16	0.497	0.94	2.78	4.75	0.232	0.25
17	0.115	4.06	63.8	0.21	0.097	0.61
18	0.333	1.40	7.73	1.71	0.133	0.44
19	3.580	0.13	14.7	0.90	0.378	0.16
20	0.661	0.71	38.5	0.34	0.089	0.66
21	0.140	3.34	17.9	0.74	0.225	0.26
23	0.108	4.32	0.513	25.73	0.104	0.56
24	0.495	0.94	2.89	4.57	0.083	0.71
25	0.138	3.38	2.44	5.41	0.069	0.86
26	3.080	0.15	11.9	1.11	0.160	0.37
27	0.066	7.12	1.55	8.52	0.226	0.26
28	0.138	3.38	5.85	2.26	0.079	0.74
29	0.257	1.82	17.7	0.75	0.038	1.54
30	0.121	3.86	88.8	0.15	0.141	0.42
34	0.662	0.71	ND	ND	0.475	0.12
37	0.190	2.46	16.7	0.79	0.045	1.30
38	4.444	0.11	15.6	0.85	0.215	0.27
39	0.228	2.05	0.917	14.40	0.055	1.06
40	0.250	1.87	8.55	1.54	0.139	0.42
44	0.093	5.01	4.13	3.20	0.067	0.87
45	0.099	4.72	0.949	13.91	0.045	1.29
46	0.070	6.69	0.314	42.11	0.053	1.11
47	0.120	3.88	12.5	1.06	0.132	0.45
48	0.308	1.52	2.39	5.52	0.079	0.74
49	0.264	1.77	0.872	15.13	0.065	0.90

ND: Not detected。化合物 10  $\mu$ M 浓度下抑制率 < 50% 的未拟合出 IC<sub>50</sub> 值。

### 实施例 53：化合物的抗多种肿瘤细胞增殖活性评价

参照实施例 52 方法，测定化合物对多种肿瘤细胞的抑制活性，包括人肺癌（EBC-1、NCI-H1975），人肝癌（SMMC-7721、PLCPRF5），人乳腺癌（MCF7、ZR75-1、Hs578T、MDA-MB-231、HCC-38），人卵巢癌（A2780、SKOV3），人肾癌 786-O，人结肠直肠癌（HT-29、NCI-H23、HCT-116），人胃癌 Hs746T 和人宫颈癌 Hela 细胞。

#### 1、实验材料和仪器

材料和试剂	厂商	Cat#
EBC-1	Najing Cobioer	CBP60091

NCI-H1975	Pricella	CL-0298
SMMC-7721	Pricella	CL-0216
PLCPRF5	Pricella	CL-0415
MCF7	Pricella	CL-0149
ZR75-1	Pricella	CL-0247
Hs578T	Pricella	CL-0114
MDA-MB-231	Pricella	CL-0150B
HCC-38	Pricella	CL-0347
A2780	Pricella	CL-0013
SKOV3	Pricella	CL-0215
786-O	Pricella	CL-0010
HT-29	Pricella	CL-0118
NCI-H23	Pricella	CL-0397
HCT-116	Pricella	CL-0096
Hs746T	Pricella	CL-0115
Hela	Pricella	CL-0101
CCK-8	Dojindo	CK04
DMEM	GIBCO	C11995500BT
RPMI-1640	GIBCO	C11875500BT
Fetal Bovine Serum (FBS)	Hyclone	SH30406.05
DMSO	Sigma	D8418
耗材和仪器	厂商	Cat#
96-well polypropylene plate	Corning	3599
Plate shaker	Thermo	4625-1 CECN/THZ Q
Centrifuge	Eppendorf	5810R
Envision 2104 multi-label Reader	PerkinElmer	74785
Echo	Labcyte	550

2、试验结果如表 4 所示：5 个化合物对所测试的 8 类肿瘤细胞均具有较好的抗增殖活性，其中，化合物 12 和 45 对 17 种肿瘤细胞的抗增殖活性均优于 Lenvatinib。

表 4. 优选化合物对多种肿瘤细胞的抗增殖活性 (IC<sub>50</sub> 值)

肿瘤类型	细胞系	细胞抗增殖活性 (IC <sub>50</sub> , μM)					Lenvatinib
		2	12	27	28	45	
肺癌	EBC-1	2.17	1.47	5.73	18.37	4.55	6.822

	NCI-H1975	2.3	0.84	3.28	5.65	8.33	12.54
肝癌	SMMC-7721	2.77	2.41	6.86	ND	0.71	2.49
	PLCPRF5	5.19	1.56	6.23	ND	13.63	20.67
乳腺癌	MCF7	4.59	1.23	6.70	12.69	5.35	ND
	ZR75-1	0.56	0.23	1.26	2.84	0.88	10.45
	Hs578T	0.91	0.32	0.701	0.75	4.84	ND
	MDA-MB-231	10.72	2.65	8.79	ND	6.23	ND
	HCC-38	2.99	0.83	2.43	4.71	1.05	2.29
卵巢癌	A2780	3.02	0.8	2.83	3.54	0.7	1.39
	SKOV3	3.03	3.17	9.32	22.03	2.9	ND
肾癌	786-O	12.97	3.49	8.82	ND	ND	ND
结肠癌	HT-29	9.76	3.41	8.01	1.52	4.06	ND
	NCI-H23	3.09	1.47	4.98	17.7	0.57	2.54
	HCT-116	2.95	3.83	7.03	ND	6.65	13.1
胃癌	Hs746T	ND	5.16	16.3	ND	11.42	ND
宫颈癌	Hela	0.54	0.64	2.51	4.95	1.32	4.2

ND: Not detected。化合物最高浓度 27  $\mu\text{M}$  下抑制率 < 50% 的未拟合出  $\text{IC}_{50}$  值。

#### 实施例 54: 化合物在体外的抗新生血管形成活性

本实施例中的细胞模型选取 HUVECs, 测定本发明的部分化合物对 HUVECs 细胞新生血管的抑制活性。

#### 1、实验材料和仪器

材料和试剂	厂商	Cat#
HUVEC	ATCC	PCS-100-010
DMEM	GIBCO	C11995500BT
Fetal Bovine Serum (FBS)	Hyclone	SH30406.05
Matrigel 基底膜基质	Corning	356234
DMSO	Sigma	D8418
耗材和仪器	厂商	Cat#
96-well polypropylene plate	Corning	3599
Plate shaker	Thermo	4625-1 CECN/THZ Q
Centrifuge	Eppendorf	5810R
Echo	Labcyte	550

#### 2、实验步骤

##### (1) 准备基质胶

- ① 实验前一天将 Matrigel 置于冰盒中, 放入 4°C 冰箱, 使胶能过夜缓慢融化。
- ② 开始实验前, 将 Matrigel 始终保持放在冰盒中。
- ③ 冰上操作。Matrigel 用预冷枪头混匀。

## (2) 铺基质胶

提前将 96 孔板和枪头预冷，准备两个预冷 1.5mL 离心管用于稀释 Matrigel。按照 1:1 的比例，用基础 DMEM 培养基稀释 Matrigel 后，于每孔中加入 50 $\mu$ L Matrigel，避免产生气泡。在 37 $^{\circ}$ C 培养箱中放置 45min-1h。

## (3) 铺细胞及溶液的配置、加药

①当 HUVEC 细胞长满 70~80%时，消化下来，并用含 10%FBS 的 DMEM 重悬，计数，使每孔加入 50 $\mu$ L 重悬液，浓度为 30000 个细胞/孔，重复三孔。

②将化合物 12、28 分别溶于 DMSO，制备成 10 mM 的储液。三个月内使用的化合物室温储存于干燥器内，其它的可以在-20 $^{\circ}$ C长期储存。

③将上述化合物储液及阳性参比化合物 Lenvatinib 都用 DMSO 稀释，设置 3 个浓度点，分别为 0.1、1 和 10  $\mu$ M。振荡器上震荡 5 min。37 $^{\circ}$ C 培养箱孵育，四小时后可见血管形成，并采集图像。

## 3、实验结果

以受试化合物浓度的对数为横坐标，血管生成数量为纵坐标绘制剂量效应曲线，如图 1 显示：上述化合物及阳性参比化合物 Lenvatinib 均能显著抑制 HUVECs 细胞体外血管形成，其中同等剂量下，化合物 12 和 28 的抑制活性显著优于 Lenvatinib。

## 实施例 55：化合物在体内的抗人肝癌 HepG2 裸鼠移植肿瘤活性

本实施例中细胞模型选取肝癌 HepG2 细胞株，测定化合物对肿瘤细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用。评价方法和结果如下文所述。

### 1. 实验材料和仪器

材料和试剂	厂商	Cat#
HepG2	ATCC	HB-8065
DMEM	GIBCO	C11995500BT
Fetal Bovine Serum (FBS)	Hyclone	SH30406.05
DMSO	Sigma	D8418
BALB/c 裸鼠	斯贝福	——
耗材和设备	厂商	Cat#
培养皿 100X20MM TC 表面 PS	Corning/康宁	430167

### 2. 肿瘤模型的建立

将人肝癌细胞 HepG2（来源于 ATCC）用含 10%胎牛血清的高糖 DMEM 于 37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中常规培养，体外传三代后，待细胞生长至 80%以上且融合率达到所需量时，

消化收集细胞，细胞经过 PBS 洗涤后计数，调整细胞浓度至约  $5 \times 10^7$  个/mL 置于 4 mL 离心管中置冰上备用。

选雌性 4~5 周龄的 Balb/C 裸鼠，皮下异位接种人肝癌细胞系 HepG2 肿瘤细胞。抓取小鼠，使其侧位，用 75% 酒精消毒前肢腋部，用 1 mL 注射器吸取 100  $\mu$ L 细胞悬液注射至腋部皮下，即  $5 \times 10^6$  个细胞/只/100  $\mu$ L。

### 3. 实验动物分组及给药

待肿瘤生长至 90~150  $\text{mm}^3$  后，将动物随机分组，每组 6 只，按不同的给药形式喂养，分别为：

模型对照组：每天灌胃相同体积的空白溶媒（DMSO：0.5%羧甲基纤维素钠：蒸馏水 =1:1:8）；

受试组：每天灌胃 30 mg/kg（小鼠体重）的化合物 12、28 溶液。

阳性对照组：每天灌胃 30 mg/kg（小鼠体重）的 Lenvatinib 溶液。

给药途经为经口灌胃，给药频率为每天一次，连续给药 25 天，首次给药当天定义为试验第 1 天，两天一次测量并记录小鼠的肿瘤体积变化。肿瘤体积测量使用游标卡尺，测量肿瘤的长径（a）和短径（b），计算肿瘤体积，肿瘤体积  $V (\text{mm}^3) = a \times b^2 / 2$ 。实验结束后，解剖小鼠，称量肿瘤重量。数据经 GraphPad Prism 6 软件进行录入与统计分析。数据均用  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  (Standard Error of Mean, 标准误) 表示，采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)， $P \leq 0.05$  被认为差异有统计学意义。

### 4. 实验结果

如图2及表5所示，实验结果表明，化合物12，28显著抑制HepG2移植瘤的生长，同等剂量下，效果优于阳性药Lenvatinib。

表 5. 化合物 12, 28 对肝癌 HepG2 裸鼠异种移植瘤的抑制作用

化合物	平均体积 ( $\text{mm}^3$ ) (Day 11)	抑瘤率 TGI (%)
Control	$2099.7 \pm 360.4$	—
Lenvatinib	$367.0 \pm 61.0$	87.32%
<b>12</b>	$160.5 \pm 23.8$	98.01%
<b>28</b>	$183.2 \pm 33.9$	96.74%

#### 实施例 56：化合物在体内的抗人甲状腺癌 8305C 移植肿瘤活性

本实施例中细胞模型选取人甲状腺癌8305C细胞株，测定化合物对肿瘤细胞裸鼠移植瘤

生长的抑制作用。评价方法和结果如下文所述。

### 1. 实验材料和仪器

材料和试剂	厂商	Cat#
8305C	Pricella	CL-0613
RPMI-1640	GIBCO	C11875500BT
Fetal Bovine Serum (FBS)	Hyclone	SH30406.05
DMSO	Sigma	D8418
BALB/c 裸鼠	斯贝福	——
耗材和设备	厂商	Cat#
培养皿 100X20MM TC 表面 PS	Corning/康宁	430167

### 2. 肿瘤模型的建立

将人肝癌细胞 HepG2（来源于 ATCC）用含 10%胎牛血清的高糖 DMEM 于 37°C、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中常规培养，体外传三代后，待细胞生长至 80%以上且融合率达到所需量时，消化收集细胞，细胞经过 PBS 洗涤后计数，调整细胞浓度至约 5x10<sup>7</sup> 个/mL 置于 4 mL 离心管中置冰上备用。

选雌性 4~5 周龄的 Balb/C 裸鼠，皮下异位接种人肝癌细胞系 HepG2 肿瘤细胞。抓取小鼠，使其侧位，用 75%酒精消毒前肢腋部，用 1 mL 注射器吸取 100 μL 细胞悬液注射至腋部皮下，即 5 X 10<sup>6</sup> 个细胞/只/100 μL。

#### 2. 实验动物分组及给药

待肿瘤生长至 90~150 mm<sup>3</sup> 后，将动物随机分组，每组 6 只，按不同的给药形式喂养，分别为：

模型对照组：每天灌胃相同体积的空白溶媒（DMSO：0.5%羧甲基纤维素钠：蒸馏水 =1:1:8）；

受试组：灌胃 60 mg/kg（小鼠体重）的化合物 12、28 溶液，每两天一次。

阳性对照组：灌胃 60 mg/kg（小鼠体重）的 Lenvatinib 溶液，每两天一次。

给药途经为经口灌胃，给药频率为每两一次，连续给药 20 天，首次给药当天定义为试验第 1 天，两天一次测量并记录小鼠的肿瘤体积变化。肿瘤体积测量使用游标卡尺，测量肿瘤的长径（a）和短径（b），计算肿瘤体积，肿瘤体积 V（mm<sup>3</sup>）=a x b<sup>2</sup>/2。实验结束后，解剖小鼠，称量肿瘤重量，并选取代表性肿瘤进行血管内皮分化标志物 CD31 和增殖标志

物 Ki67 免疫组化染色。数据经 GraphPad Prism 6 软件进行录入与统计分析。数据均用 mean  $\pm$  SEM (Standard Error of Mean, 标准误) 表示, 采用单因素方差分析 (one-way ANOVA),  $P \leq 0.05$  被认为差异有统计学意义。

### 3. 实验结果

如图3及表6所示, 实验结果表明, 化合物12、28显著抑制人甲状腺癌8305C移植瘤的生长, 同等剂量下, 效果优于阳性药Lenvatinib。随着给药时间的延长, 化合物12、28组均未出现明显的肿瘤增长的现象。如图4的 (a) 至 (c) 免疫组化结果显示, 化合物12、28显著抑制人甲状腺癌8305C移植瘤新生血管的生成, 等剂量下, 效果显著优于阳性药Lenvatinib。

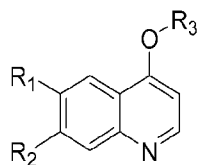
表 6. 化合物 12、28 对人甲状腺癌 8305C 裸鼠异种移植瘤的抑制作用

化合物	平均体积 (mm <sup>3</sup> ) (Day 12)	抑瘤率 TGI (%)
Control	1637.5 $\pm$ 387.1	—
Lenvatinib	402.6 $\pm$ 103.0	83.4%
12	191.3 $\pm$ 13.8	97.9%
28	195.5 $\pm$ 41.8	95.3%

以上所述仅是本发明的优选实施方式, 并不用于限制本发明, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明技术原理的前提下, 还可以做出若干改进和变型, 这些改进和变型也应视为本发明的保护范围。

## 权 利 要 求

1、式(I)所示的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物；



(I)

其中，

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢，烷基，烷氧基，烷氧羰基，氨基烷酰基，烷氨基羰基；

R<sub>3</sub> 选自 ; 其中, R<sub>4</sub> 选自  $-(NR_6)_{n1}-C(O)-(NR_7)_{n2}-$ ,  
 ; R<sub>6</sub> 和 R<sub>7</sub> 各自独立地选自 H, 烷基; n<sub>1</sub> 和 n<sub>2</sub> 各自独立地选自 0, 1; R<sub>5</sub> 选自取代或未取代的烷基, 取代或未取代的芳基, 取代或未取代的杂芳基, 取代或未取代的杂环基, 环烷基, 环烯基, H, 链烯基, 炔基, 烷氨基羰基, 氨基羰基, 氰基; 所述取代为被如下的一个或多个取代基所取代: 卤素, 烷基, 烷氧基, 卤代烷基, 硝基, 环烷基, 芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物，其中，

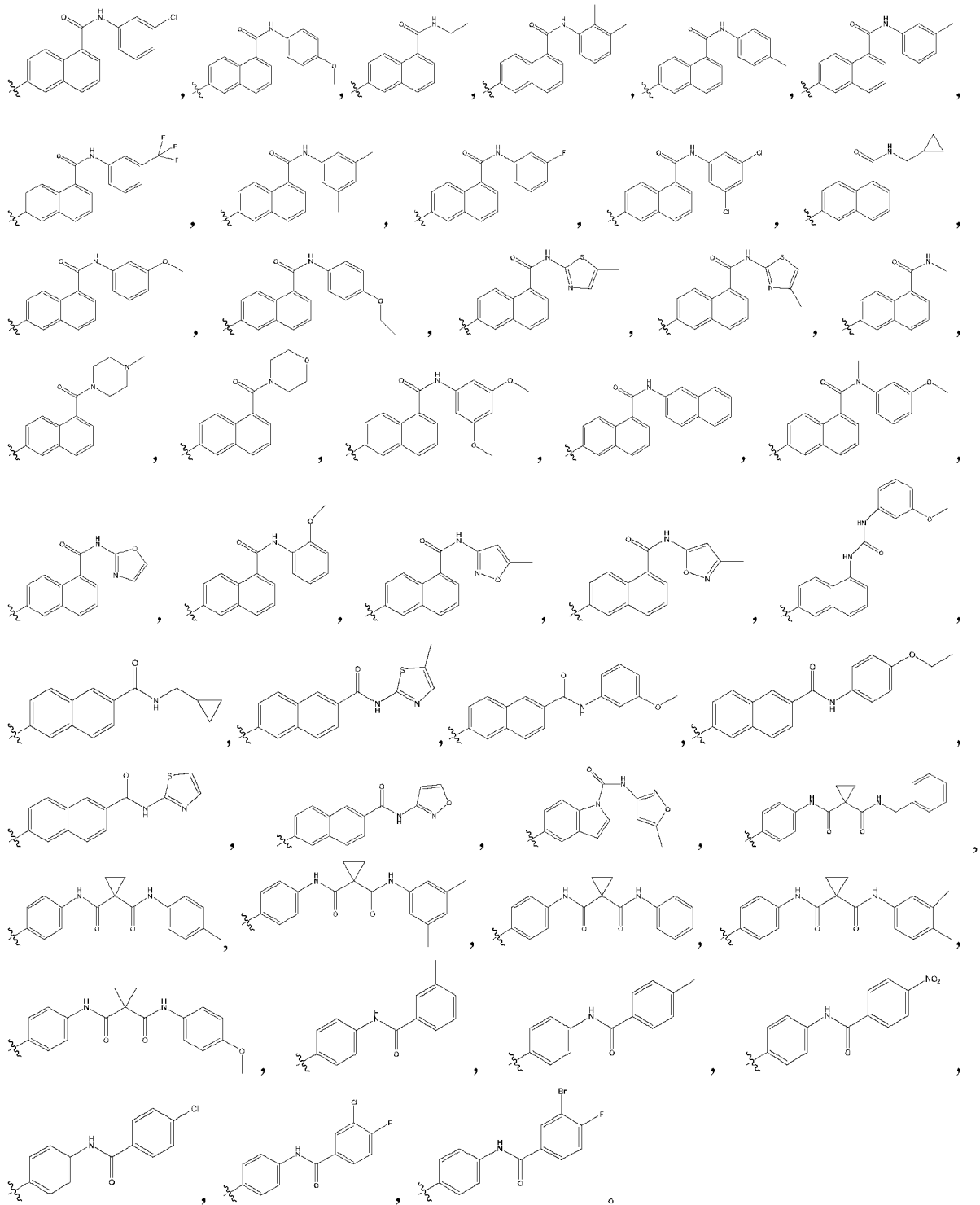
R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氢，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 直链或支链烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧羰基，氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酰基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氨基羰基；

优选地，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氨基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷酰基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氨基羰基；

更优选地，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各自独立地选自氨基甲酰基，甲氧基。

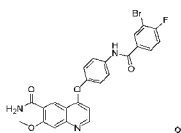
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物，其中，





4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物，其中，所述化合物选自：



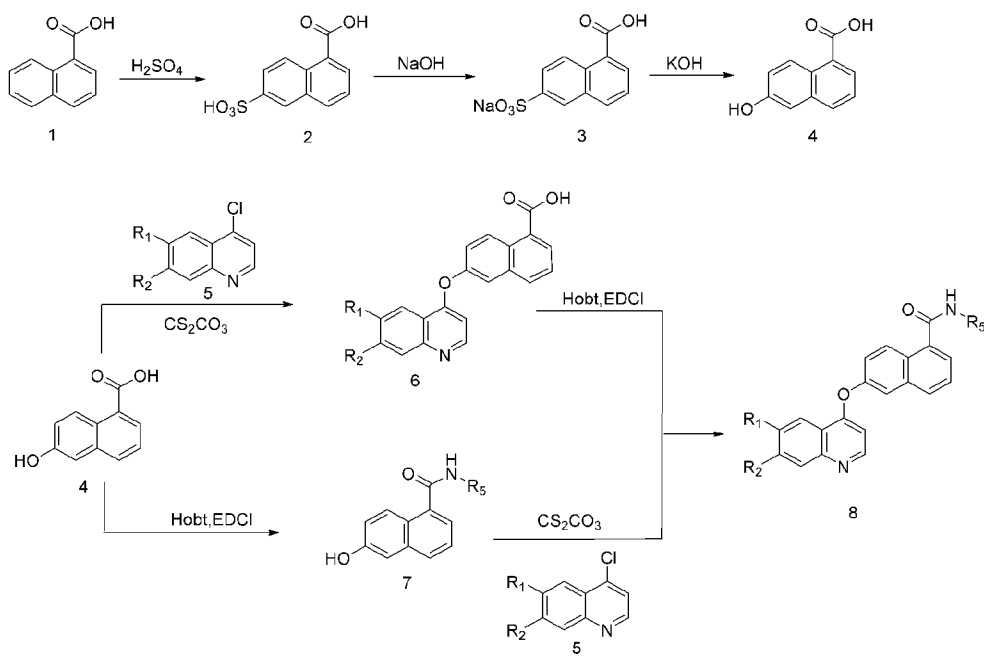


5. 制备权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物的方法，其为如下的方法 A 至方法 E 中的任意一种方法：

所述方法 A 包括：

将 1-萘甲酸经过甲磺酸化和碱融反应，得到中间体 4；

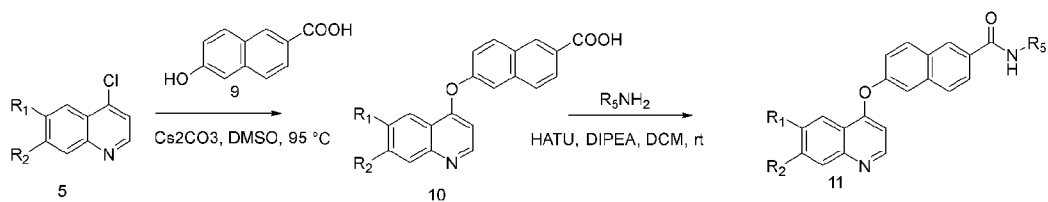
将中间体 4 与中间体 5 反应，得到中间体 6，然后以 Hobt、EDCI 为缩合剂，将中间体 6 与胺反应，得到目标化合物 8；或者，以 Hobt、EDCI 为缩合剂，将中间体 4 与胺反应，得到中间体 7，然后将中间体 7 与中间体 5 反应，得到目标化合物 8；



所述方法 B 包括：

将中间体 5 与 2-羟基-6-萘甲酸反应，得到中间体 10；

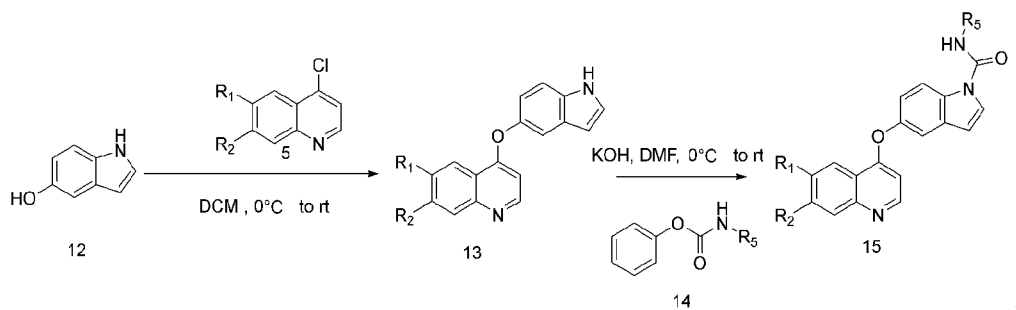
将中间体 10 与氨基化合物进行酰胺缩合，得到目标化合物 11；



所述方法 C 包括:

将中间体 5 与 5-羟基吲哚反应, 得到中间体 13;

将中间体 13 与中间体 14 反应, 得到目标化合物 15;



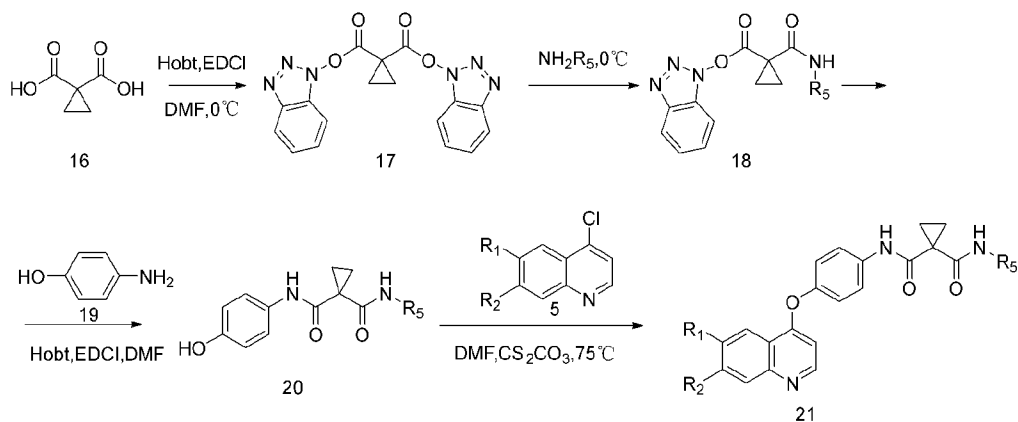
所述方法 D 包括:

将原料中间体 16 与 Hobt、EDCI 反应, 得到中间体 17;

将中间体 17 与  $\text{NH}_2\text{R}_5$  反应, 得到中间体 18;

将中间体 18 与 4-羟基苯胺反应, 得到中间体 20;

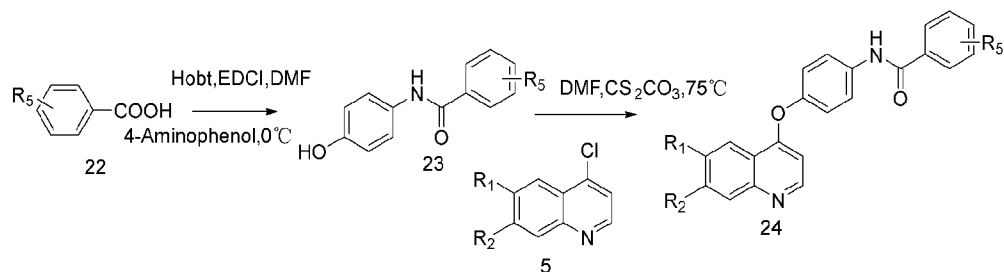
将中间体 20 与中间体 5 反应, 得到目标化合物 21;



所述方法 E 包括:

将原料化合物 22 缩合酰化, 得到中间体 23;

将中间体 23 与中间体 5 进行亲核取代反应, 得到目标化合物 24;



上述的  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_5$  的定义如权利要求 1 至 4 任一项中所述。

6. 一种药物组合物，包含权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物；

任选地，所述药物组合物还包含药学上可接受的载体或赋形剂。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其还包含用于治疗肿瘤的其它药物和/或免疫调节剂（比如选自免疫检查点抑制剂、抗生素类药、烷化剂、抗代谢药、激素药、免疫活性剂、干扰素类活性剂中的一种或多种）。

8. 权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者权利要求 6 或 7 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与 VEGF/VEGFR 通路有关疾病的药物中的用途。

9. 根据权利要求 8 所述的用途，其中，所述与 VEGF/VEGFR 通路有关疾病选自动脉硬化、肺纤维化、视网膜病、子宫内膜异位症、关节炎和癌症中的一种或多种。

10. 根据权利要求 9 所述的用途，其中，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌（例如小细胞肺癌、非小细胞肺癌）、骨癌、脑癌、直肠癌、食管癌、肾癌（例如肾实质癌）、舌癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、睾丸癌、黑色素瘤、淋巴瘤、甲状腺瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、肝细胞癌中的一种或多种。

11. 一种预防和/或治疗与 VEGF/VEGFR 通路有关疾病的方法，包括将有效量的

权利要求1至4中任一项所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者有效量的权利要求6或7所述的药物组合物施用于有需求的受试者。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中，所述与VEGF/VEGFR通路有关疾病选自动脉粥样硬化、肺纤维化、视网膜病、子宫内膜异位症、关节炎和癌症中的一种或多种。

13. 权利要求1至4中任一项所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者权利要求6或7所述的药物组合物，用于预防和/或治疗与VEGF/VEGFR通路有关疾病。

14. 根据权利要求13所述的化合物、其药学可接受的盐、前药、稳定同位素衍生物、异构体、溶剂化物或多晶型物或者药物组合物，其中，所述与VEGF/VEGFR通路有关疾病选自动脉粥样硬化、肺纤维化、视网膜病、子宫内膜异位症、关节炎和癌症中的一种或多种。

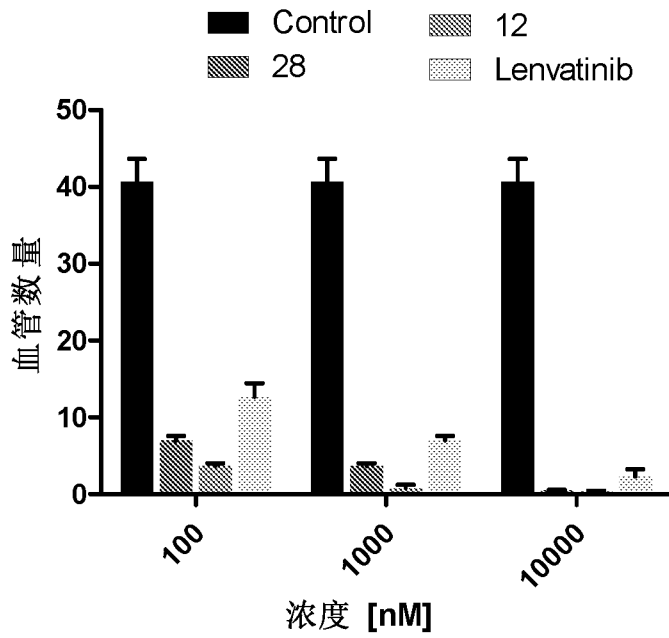


图 1

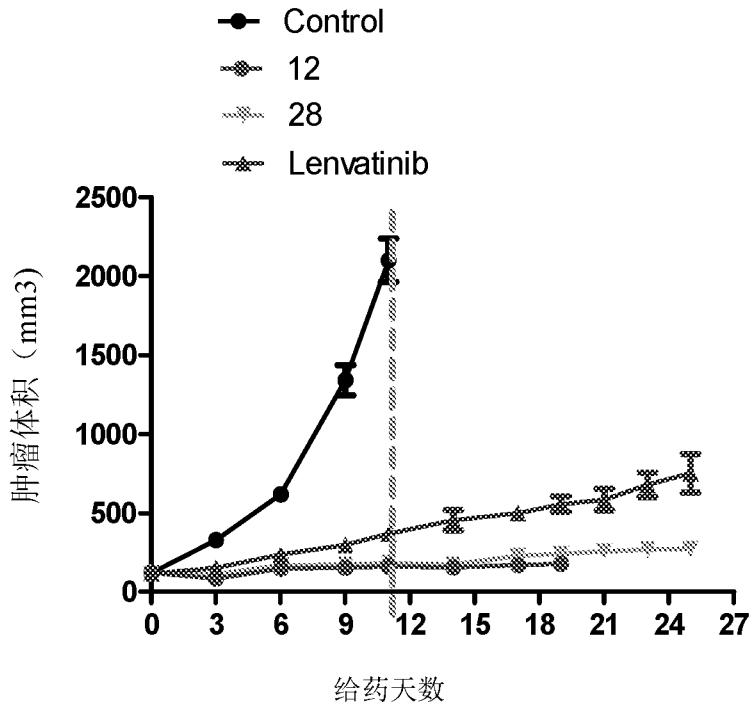


图 2

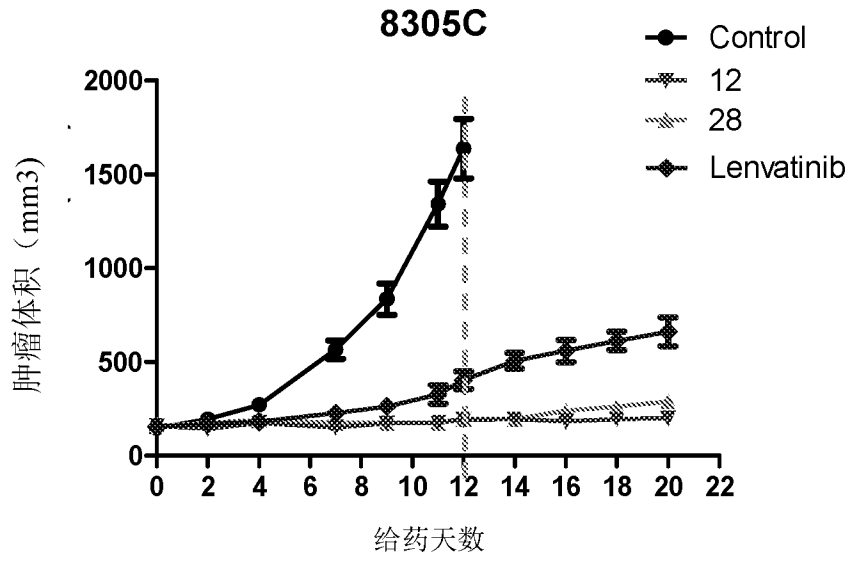
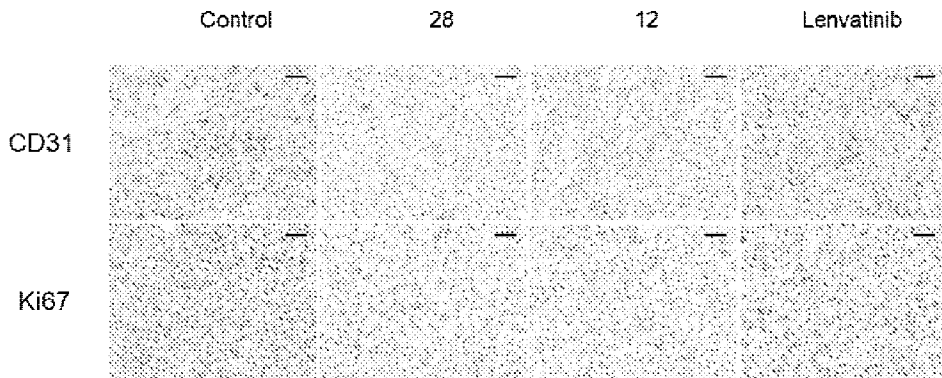
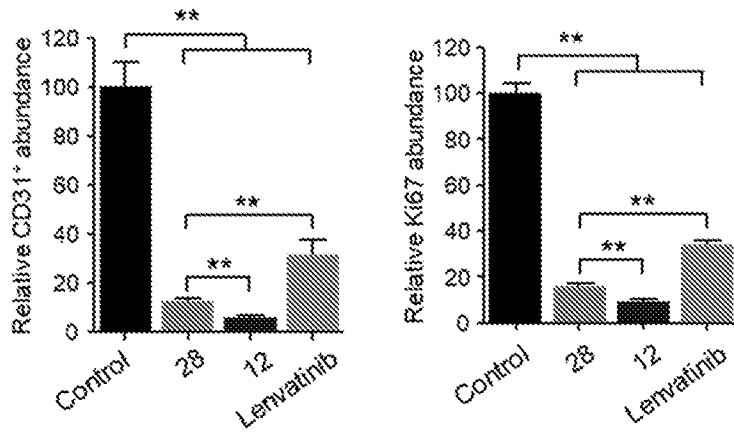


图 3



(a)



(b)

(c)

图 4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/100648

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 215/48(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/496 (2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC:C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT; ENTXTC; CNABS; DWPI; WOTXT; EPTXT; USTXT; STN-registry; STN-hcaplus; 中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 郑志兵, 李鹏运, 李松, 刘彦东, 肖军海, 钟武, 李行舟, 周辛波, 樊士勇, 肖典, 喹啉, 苯, 噻唑, 噁唑, 异噁唑, 激酶, 酪氨酸, 癌症, 根据式(I)的结构式检索, search according to structural formula (I), VEGFR, VEGF, Quinolin+, Benzene, Thiazole, Oxazole, Isoxazole, Tyrosine Protein Kinase, Kinase, +Cancer+, +Tumor+		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 116751161 A (ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES OF THE PLA ACADEMY OF MILITARY SCIENCE) 15 September 2023 (2023-09-15) claims 1-10, and description, embodiments 1-49, and tables 2-3	1-14
PX	CN 116751162 A (ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES OF THE PLA ACADEMY OF MILITARY SCIENCE) 15 September 2023 (2023-09-15) claims 1-10, embodiments 1-13, and tables 1-4	1-14
X	CN 115417867 A (ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES OF THE PLA ACADEMY OF MILITARY SCIENCE) 02 December 2022 (2022-12-02) claims 3 and 6-9, and description, embodiments 1-3, and paragraph [0017]	1-14
X	CN 1478078 A (EISAI CO., LTD.) 25 February 2004 (2004-02-25) claims 11-42, and description, tables 1, 2, 3, 24, 25, 31, 33, 34, 35, 40 and 42, and Preparation method 3	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>26 August 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>14 September 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2024/100648**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1933839 A (AMGEN INC.) 21 March 2007 (2007-03-21) claims 1, 28 and 61-71, and description, page 94, Scheme 12, and pages 297, 298, 406-408 and 459	1-14
X	CN 109761899 A (LU, Ruiyan) 17 May 2019 (2019-05-17) claims 1-10, and description, embodiment 1, and table 1	1-14
X	CN 111757735 A (EXELIXIS INC.) 09 October 2020 (2020-10-09) claims 83-93, and description, embodiments 1-4, and table 2	1-14
X	CN 114853746 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 05 August 2022 (2022-08-05) claims 1-19, and description, embodiments 1-8, and table 1	1-14
X	CN 113939503 A (EXELIXIS INC.) 14 January 2022 (2022-01-14) claims 1 and 144-148	1-3, 6-14
X	CN 113329790 A (EXELIXIS INC.) 31 August 2021 (2021-08-31) claims 1, 71, 92, 101 and 137-141	1-3, 6-14

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

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

1.  Claims Nos.: **11, 12**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 11 and 12 set forth a method for preventing and/or treating diseases related to VEGF/VEGFR pathway, which is a disease treatment method that is practiced on a living human or animal body for the direct purpose of disease treatment, and falls within the category of methods for treatment of the human or animal body by therapy, that is, falls within the cases set out in PCT Rule 39.1(iv) for which an international search is not required.  
  
The search for claims 11 and 12 is made on the basis of the following reasonably expected amendment:  
  
the subject matter thereof is amended to be the use in the preparation of a drug for preventing and/or treating diseases related to VEGF/VEGFR pathway.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/100648**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	116751161	A	15 September 2023	None			
CN	116751162	A	15 September 2023	None			
CN	115417867	A	02 December 2022	HK	40081273	A0	19 May 2023
CN	1478078	A	25 February 2004	JPWO	2002032872	A1	26 February 2004
				JP	3712393	B2	02 November 2005
				JP	2005272474	A	06 October 2005
				JP	4354929	B2	28 October 2009
				NO	326781	B1	16 February 2009
				AU	9598601	A	29 April 2002
				NZ	525324	A	24 March 2005
				MX	242553	B	06 December 2006
				US	2004053908	A1	18 March 2004
				US	7253286	B2	07 August 2007
				WO	0232872	A1	25 April 2002
				WO	0232872	A8	26 September 2002
				KR	20030040552	A	22 May 2003
				KR	100600550	B1	13 July 2006
				US	2010197911	A1	05 August 2010
				US	7973160	B2	05 July 2011
				AU	2001295986	B2	17 August 2006
				DE	60137273	D1	12 February 2009
				AU	2006236039	A1	07 December 2006
				AU	2006236039	B2	22 May 2008
				EP	1506962	A2	16 February 2005
				EP	1506962	A3	02 March 2005
				EP	1506962	B1	02 July 2008
				RU	2264389	C2	20 November 2005
				US	2011118470	A1	19 May 2011
				US	8372981	B2	12 February 2013
				EP	1415987	A1	06 May 2004
				EP	1415987	A4	18 August 2004
				EP	1415987	B1	28 February 2007
				KR	20050108426	A	16 November 2005
				KR	100589032	B1	14 June 2006
				EP	1777218	A1	25 April 2007
				EP	1777218	B1	31 December 2008
				HU	230302	B1	28 December 2015
				ES	2318649	T3	01 May 2009
				ES	2282299	T3	16 October 2007
				IL	155447	A	05 June 2008
				US	2006160832	A1	20 July 2006
				US	2006247259	A1	02 November 2006
				US	7612092	B2	03 November 2009
				JP	2009215313	A	24 September 2009
				JP	5086304	B2	28 November 2012
				DE	60134679	D1	14 August 2008
				DE	60126997	D1	12 April 2007
				AU	2006203099	A1	10 August 2006
				CA	2426461	C	12 April 2011
				TWI	304061	B	11 December 2008

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/100648**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				NO 20031731 A	19 June 2003
				NO 20074657 A	19 June 2003
				MX 2003003362 A1	01 October 2003
				HU 0302603 A2	28 November 2003
				ZA 200303567 A	27 October 2004
				CN 1308310 C	04 April 2007
				CN 101024627 A	29 August 2007
				CN 101029022 A	05 September 2007
				DE 60126997 T2	25 October 2007
				IL 189677 A	31 October 2010
				CN 101029022 B	12 January 2011
-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	1933839	A	21 March 2007	US 2009176774 A1	09 July 2009
				US 8178557 B2	15 May 2012
				US 2006241115 A1	26 October 2006
				US 7435823 B2	14 October 2008
				EA 011402 B1	27 February 2009
				CA 2553423 C	20 March 2012
				AU 2005206571 B2	12 August 2010
				AU 2005206571 B8	02 September 2010
				TW 200536851 A	16 November 2005
				KR 20070026390 A	08 March 2007
				BRPI 0507373 A	10 July 2007
				JP 2007518824 A	12 July 2007
				JP 4932495 B2	16 May 2012
				WO 2005070891 A2	04 August 2005
				WO 2005070891 A3	20 October 2005
				EP 1713484 A2	25 October 2006
				SG 124033 A1	30 August 2006
				AU 2005206571 A1	31 August 2006
				MX 2006008327 A1	01 October 2006
				NO 20063693 A	23 October 2006
				IN 200602683 P4	08 June 2007
				ZA 200606941 A	27 February 2008
				GE 200804439 B	25 July 2008
				SG 124033 B	31 March 2009
				UZ 3927 C	29 May 2009
				MX 272325 B	02 December 2009
-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	109761899	A	17 May 2019	CN 109761899 B	15 November 2022
-----	-----	-----	-----	-----	-----
CN	111757735	A	09 October 2020	BR 112020015201 A2	29 December 2020
				IL 300824 A	01 April 2023
				WO 2019148044 A1	01 August 2019
				US 2021040076 A1	11 February 2021
				US 11542259 B2	03 January 2023
				CA 3088200 A1	01 August 2019
				KR 20200115582 A	07 October 2020
				PH 12020551208 A1	17 May 2021
				AU 2019212801 A1	20 August 2020
				AU 2019212801 B2	04 July 2024
				JP 2023103446 A	26 July 2023
				US 2024043414 A1	08 February 2024

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/100648**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				EP 3743070 A1	02 December 2020
				IL 276032 A	31 August 2020
				JP 2021511360 A	06 May 2021
				JP 7321165 B2	04 August 2023
				SG 11202006921 A1	28 August 2020
				IN 202017035147 A	25 September 2020
				VN 77058 A	26 April 2021
				HK 40039571 A0	16 July 2021
				HK 40042257 A0	27 August 2021
				MX 404796 B	31 July 2023
				CN 111757735 B	22 September 2023
				CN 117402114 A	16 January 2024
				IN 509549 B	16 February 2024
				CN 117603138 A	27 February 2024
				CN 117820226 A	05 April 2024
				IN 202318013557 A	26 April 2024
-----					
CN	114853746	A	05 August 2022	None	
-----					
CN	113939503	A	14 January 2022	BR 112021024300 A2	11 January 2022
				JP 2022535072 A	04 August 2022
				US 2023052703 A1	16 February 2023
				KR 20220016117 A	08 February 2022
				CA 3139148 A1	10 December 2020
				IL 288484 A	01 January 2022
				EP 3976587 A1	06 April 2022
				WO 2020247019 A1	10 December 2020
				AU 2019449809 A1	16 December 2021
				MX 2021014773 A	18 January 2022
				SG 11202111978 A	29 November 2021
				CN 113939503 B	07 May 2024
				VN 84893 A	25 March 2022
				HK 40067664 A0	09 September 2022
				HK 40074144 A0	30 December 2022
-----					
CN	113329790	A	31 August 2021	WO 2020123800 A1	18 June 2020
				MX 2021006951 A	15 July 2021
				JP 2022512399 A	03 February 2022
				JP 7509779 B2	02 July 2024
				AU 2019395419 A1	01 July 2021
				PH 12021551356 A1	06 December 2021
				TW 202039440 A	01 November 2020
				KR 20210102381 A	19 August 2021
				EP 3894012 A1	20 October 2021
				US 2023029213 A1	26 January 2023
				US 12017995 B2	25 June 2024
				IL 283860 A	29 July 2021
				BR 112021011333 A2	31 August 2021
				CA 3122840 A1	18 June 2020
				JP 2024038167 A	19 March 2024
				SG 11202105949 A1	29 July 2021
				VN 81195 A	25 October 2021
				IN 202117030710 A	10 December 2021

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/100648**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HK 40060502 A0	20 May 2022
		HK 40061293 A0	27 May 2022
		IN 473868 B	01 December 2023
<hr/>			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 215/48(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 417/12(2006.01)i; A61K 31/47(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/496 (2006.01)i; A61K 31/5377(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>IPC:C07D; A61K; A61P</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>CNTEXT;ENTXTC;CNABS;DWPI;WOTXT;EPTXT;USTXT;STN-registry;STN-hcaplus;中国人民解放军军事科学院军事医学研究院, 郑志兵, 李鹏运, 李松, 刘彦东, 肖军海, 钟武, 李行舟, 周辛波, 樊士勇, 肖典, 啞啞, 苯, 噻啞, 噻啞, 异噻啞, 激酶, 酪氨酸, 癌症, 根据式(I)的结构式检索, VEGFR, VEGF, Quinolin+, Benzene, Thiazole, Oxazole, Isoxazole, Tyrosine Protein Kinase, Kinase, +Cancer+, +Tumor+</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>PX</td> <td>CN 116751161 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2023年9月15日 (2023 - 09 - 15) 权利要求1-10, 说明书实施例1-49, 表2-表3</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 116751162 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2023年9月15日 (2023 - 09 - 15) 权利要求1-10, 实施例1-13, 表1-表4</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 115417867 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2022年12月2日 (2022 - 12 - 02) 权利要求3、6-9, 说明书实施例1-3、第[0017]段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年2月25日 (2004 - 02 - 25) 权利要求11-42, 说明书表1、2、3、24、25、31、33、34、35、40、42、制备方法3</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “D” 申请人在国际申请中引证的文件          “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件          “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 116751161 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2023年9月15日 (2023 - 09 - 15) 权利要求1-10, 说明书实施例1-49, 表2-表3	1-14	PX	CN 116751162 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2023年9月15日 (2023 - 09 - 15) 权利要求1-10, 实施例1-13, 表1-表4	1-14	X	CN 115417867 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2022年12月2日 (2022 - 12 - 02) 权利要求3、6-9, 说明书实施例1-3、第[0017]段	1-14	X	CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年2月25日 (2004 - 02 - 25) 权利要求11-42, 说明书表1、2、3、24、25、31、33、34、35、40、42、制备方法3	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 116751161 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2023年9月15日 (2023 - 09 - 15) 权利要求1-10, 说明书实施例1-49, 表2-表3	1-14															
PX	CN 116751162 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2023年9月15日 (2023 - 09 - 15) 权利要求1-10, 实施例1-13, 表1-表4	1-14															
X	CN 115417867 A (中国人民解放军军事科学院军事医学研究院) 2022年12月2日 (2022 - 12 - 02) 权利要求3、6-9, 说明书实施例1-3、第[0017]段	1-14															
X	CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年2月25日 (2004 - 02 - 25) 权利要求11-42, 说明书表1、2、3、24、25、31、33、34、35、40、42、制备方法3	1-14															
国际检索实际完成的日期	2024年8月26日	国际检索报告邮寄日期	2024年9月14日														
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	黄清昌 电话号码 (+86) 0512-88996877														

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1933839 A (安进公司) 2007年3月21日 (2007 - 03 - 21) 权利要求1,28,61-71, 说明书第94页方案12、第297、298、406-408、459页	1-14
X	CN 109761899 A (陆瑞燕) 2019年5月17日 (2019 - 05 - 17) 权利要求1-10, 说明书实施例1, 表1	1-14
X	CN 111757735 A (埃克塞里艾克西斯公司) 2020年10月9日 (2020 - 10 - 09) 权利要求83-93, 说明书实施例1-4, 表2	1-14
X	CN 114853746 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年8月5日 (2022 - 08 - 05) 权利要求1-19, 说明书实施例1-8, 表1	1-14
X	CN 113939503 A (埃克塞里艾克西斯公司) 2022年1月14日 (2022 - 01 - 14) 权利要求1, 144-148	1-3,6-14
X	CN 113329790 A (埃克塞里艾克西斯公司) 2021年8月31日 (2021 - 08 - 31) 权利要求1, 71, 92, 101, 137-141	1-3,6-14

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 11,12  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
权利要求11和12请求保护一种预防和/或治疗与VEGF/VEGFR通路有关疾病的方法，其是以有生命的人体或动物体为实施对象，以治疗疾病为直接目的的疾病的治疗方法，属于处置人体或动物体的治疗方法的范畴，即属于PCT细则39.1 (iv) 所列的无需进行国际检索的情形。  
对权利要求11和12的检索是基于如下合理预期的修改而作出的：  
将其保护主题修改为在制备预防和/或治疗与VEGF/VEGFR通路有关疾病的药物中的应用。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/100648

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	116751161	A	2023年9月15日	无			
CN	116751162	A	2023年9月15日	无			
CN	115417867	A	2022年12月2日	HK	40081273	A0	2023年5月19日
CN	1478078	A	2004年2月25日	JPWO	2002032872	A1	2004年2月26日
				JP	3712393	B2	2005年11月2日
				JP	2005272474	A	2005年10月6日
				JP	4354929	B2	2009年10月28日
				NO	326781	B1	2009年2月16日
				AU	9598601	A	2002年4月29日
				NZ	525324	A	2005年3月24日
				MX	242553	B	2006年12月6日
				US	2004053908	A1	2004年3月18日
				US	7253286	B2	2007年8月7日
				WO	0232872	A1	2002年4月25日
				WO	0232872	A8	2002年9月26日
				KR	20030040552	A	2003年5月22日
				KR	100600550	B1	2006年7月13日
				US	2010197911	A1	2010年8月5日
				US	7973160	B2	2011年7月5日
				AU	2001295986	B2	2006年8月17日
				DE	60137273	D1	2009年2月12日
				AU	2006236039	A1	2006年12月7日
				AU	2006236039	B2	2008年5月22日
				EP	1506962	A2	2005年2月16日
				EP	1506962	A3	2005年3月2日
				EP	1506962	B1	2008年7月2日
				RU	2264389	C2	2005年11月20日
				US	2011118470	A1	2011年5月19日
				US	8372981	B2	2013年2月12日
				EP	1415987	A1	2004年5月6日
				EP	1415987	A4	2004年8月18日
				EP	1415987	B1	2007年2月28日
				KR	20050108426	A	2005年11月16日
				KR	100589032	B1	2006年6月14日
				EP	1777218	A1	2007年4月25日
				EP	1777218	B1	2008年12月31日
				HU	230302	B1	2015年12月28日
				ES	2318649	T3	2009年5月1日
				ES	2282299	T3	2007年10月16日
				IL	155447	A	2008年6月5日
				US	2006160832	A1	2006年7月20日
				US	2006247259	A1	2006年11月2日
				US	7612092	B2	2009年11月3日
				JP	2009215313	A	2009年9月24日
				JP	5086304	B2	2012年11月28日
				DE	60134679	D1	2008年8月14日
				DE	60126997	D1	2007年4月12日
				AU	2006203099	A1	2006年8月10日
				CA	2426461	C	2011年4月12日
				TWI	304061	B	2008年12月11日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/100648

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)
		NO 20031731 A	2003年6月19日
		NO 20074657 A	2003年6月19日
		MX 2003003362 A1	2003年10月1日
		HU 0302603 A2	2003年11月28日
		ZA 200303567 A	2004年10月27日
		CN 1308310 C	2007年4月4日
		CN 101024627 A	2007年8月29日
		CN 101029022 A	2007年9月5日
		DE 60126997 T2	2007年10月25日
		IL 189677 A	2010年10月31日
		CN 101029022 B	2011年1月12日
CN 1933839 A	2007年3月21日	US 2009176774 A1	2009年7月9日
		US 8178557 B2	2012年5月15日
		US 2006241115 A1	2006年10月26日
		US 7435823 B2	2008年10月14日
		EA 011402 B1	2009年2月27日
		CA 2553423 C	2012年3月20日
		AU 2005206571 B2	2010年8月12日
		AU 2005206571 B8	2010年9月2日
		TW 200536851 A	2005年11月16日
		KR 20070026390 A	2007年3月8日
		BR-PI 0507373 A	2007年7月10日
		JP 2007518824 A	2007年7月12日
		JP 4932495 B2	2012年5月16日
		WO 2005070891 A2	2005年8月4日
		WO 2005070891 A3	2005年10月20日
		EP 1713484 A2	2006年10月25日
		SG 124033 A1	2006年8月30日
		AU 2005206571 A1	2006年8月31日
		MX 2006008327 A1	2006年10月1日
		NO 20063693 A	2006年10月23日
		IN 200602683 P4	2007年6月8日
		ZA 200606941 A	2008年2月27日
		GE 200804439 B	2008年7月25日
		SG 124033 B	2009年3月31日
		UZ 3927 C	2009年5月29日
		MX 272325 B	2009年12月2日
CN 109761899 A	2019年5月17日	CN 109761899 B	2022年11月15日
CN 111757735 A	2020年10月9日	BR 112020015201 A2	2020年12月29日
		IL 300824 A	2023年4月1日
		WO 2019148044 A1	2019年8月1日
		US 2021040076 A1	2021年2月11日
		US 11542259 B2	2023年1月3日
		CA 3088200 A1	2019年8月1日
		KR 20200115582 A	2020年10月7日
		PH 12020551208 A1	2021年5月17日
		AU 2019212801 A1	2020年8月20日
		AU 2019212801 B2	2024年7月4日
		JP 2023103446 A	2023年7月26日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/100648

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		US 2024043414 A1	2024年2月8日
		EP 3743070 A1	2020年12月2日
		IL 276032 A	2020年8月31日
		JP 2021511360 A	2021年5月6日
		JP 7321165 B2	2023年8月4日
		SG 11202006921 A1	2020年8月28日
		IN 202017035147 A	2020年9月25日
		VN 77058 A	2021年4月26日
		HK 40039571 A0	2021年7月16日
		HK 40042257 A0	2021年8月27日
		MX 404796 B	2023年7月31日
		CN 111757735 B	2023年9月22日
		CN 117402114 A	2024年1月16日
		IN 509549 B	2024年2月16日
		CN 117603138 A	2024年2月27日
		CN 117820226 A	2024年4月5日
		IN 202318013557 A	2024年4月26日
-----			
CN 114853746 A	2022年8月5日	无	
-----			
CN 113939503 A	2022年1月14日	BR 112021024300 A2	2022年1月11日
		JP 2022535072 A	2022年8月4日
		US 2023052703 A1	2023年2月16日
		KR 20220016117 A	2022年2月8日
		CA 3139148 A1	2020年12月10日
		IL 288484 A	2022年1月1日
		EP 3976587 A1	2022年4月6日
		WO 2020247019 A1	2020年12月10日
		AU 2019449809 A1	2021年12月16日
		MX 2021014773 A	2022年1月18日
		SG 11202111978 A	2021年11月29日
		CN 113939503 B	2024年5月7日
		VN 84893 A	2022年3月25日
		HK 40067664 A0	2022年9月9日
		HK 40074144 A0	2022年12月30日
-----			
CN 113329790 A	2021年8月31日	WO 2020123800 A1	2020年6月18日
		MX 2021006951 A	2021年7月15日
		JP 2022512399 A	2022年2月3日
		JP 7509779 B2	2024年7月2日
		AU 2019395419 A1	2021年7月1日
		PH 12021551356 A1	2021年12月6日
		TW 202039440 A	2020年11月1日
		KR 20210102381 A	2021年8月19日
		EP 3894012 A1	2021年10月20日
		US 2023029213 A1	2023年1月26日
		US 12017995 B2	2024年6月25日
		IL 283860 A	2021年7月29日
		BR 112021011333 A2	2021年8月31日
		CA 3122840 A1	2020年6月18日
		JP 2024038167 A	2024年3月19日
		SG 11202105949 A1	2021年7月29日
		VN 81195 A	2021年10月25日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/100648

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)
		IN 202117030710 A	2021年12月10日
		HK 40060502 A0	2022年5月20日
		HK 40061293 A0	2022年5月27日
		IN 473868 B	2023年12月1日
-----			