



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119528824 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 28

(21) 申请号 202411684986.9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2019.12.09

C07D 239/95 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 401/04 (2006.01)

62/777,715 2018.12.10 US

C07D 239/96 (2006.01)

62/835,853 2019.04.18 US

C07D 403/04 (2006.01)

62/883,945 2019.08.07 US

C07D 417/04 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 405/12 (2006.01)

201980081299.9 2019.12.09

C07D 401/12 (2006.01)

(71) 申请人 伊迪亚生物科学有限公司

C07D 471/04 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

C07D 487/04 (2006.01)

(72) 发明人 M·阿拉姆 L·克利里

C07D 413/12 (2006.01)

M·弗勒里 裴中华 R·斯蒂尔

A61K 31/517 (2006.01)

J·萨顿 J·E·诺克斯

A61K 31/519 (2006.01)

Z·E·R·纽伯

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限

公司 31266

专利代理师 徐迅 崔佳佳

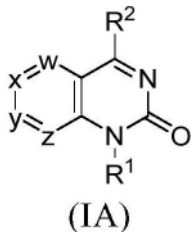
权利要求书10页 说明书391页

(54) 发明名称

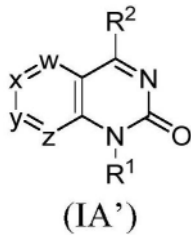
2-氧代喹唑啉衍生物作为甲硫氨酸腺苷转移酶2A抑制剂

(57) 摘要

本文公开了式 (IA) 所示的某些2-氧代喹唑啉衍生物,其为甲硫氨酸腺苷转移酶2A (MAT2A) 抑制剂。本文还公开了包括此类化合物的药物组合物和可通过抑制MAT2A进行治疗的疾病的的治疗方法,例如癌症,包括特征在于甲硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 活性降低或无活性的癌症。



1. 一种式 (IA') 化合物、或其药学上可接受的盐:



其中:

w为CR<sup>3</sup>或N;x为CR<sup>4</sup>或N;y为CR<sup>5</sup>或N;z为CR<sup>6</sup>或N,其中:

R<sup>3</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

R<sup>5</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个不是氢;

R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>,其中R<sup>7</sup>为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基是未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代;

R<sup>2</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>,其中:

R<sup>8</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被R<sup>8</sup>、R<sup>h</sup>和/或R<sup>i</sup>取代;

R<sup>9</sup>为氢、烷基、氘代烷基或环烷基;和

R<sup>10</sup>为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、氨基烷基、

氨基磺酰基烷基、硫脲基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

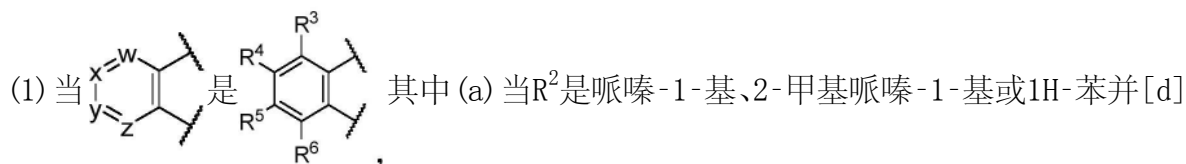
$X^b$ 为键或亚烷基;和

$R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

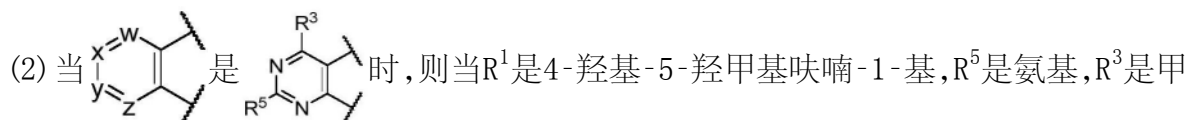
$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

$R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^1$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;前提是当 $R^1$ 是杂环基时, $R^f$ 不是羟基;

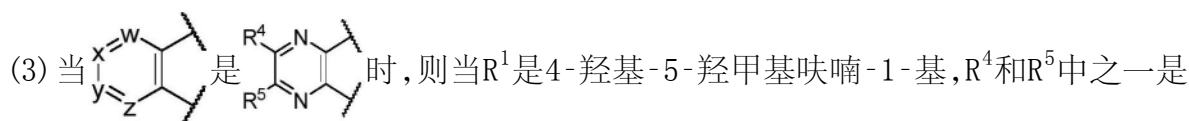
前提是:



[1,2,3]三唑-1-基, $R^3$ 和 $R^6$ 是氢, $R^4$ 是氯, $R^5$ 是溴或5-甲基吡唑-4-基时,则 $R^1$ 不是2-异丙基苯基;(b)当 $R^2$ 和 $R^6$ 是甲基且 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢时;或 $R^2$ 和 $R^3$ 是甲基且 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是氢时,则 $R^1$ 不是2,5-、2,6-或2,8-二甲基喹啉-4-基或2-甲基-5-甲氧基-、2-甲基-6-甲氧基-或2-甲基-8-甲氧基喹啉-4-基;(c)当 $R^2$ 是氨基或乙酰氨基, $R^4$ 是二甲基氨基,且 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是氢时,则 $R^1$ 不是4-羟基-5-羟甲基-四氢呋喃-2-基;(d)当 $R^5$ 是氟, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 是氢且 $R^2$ 是4-氨基羰基甲基-2-甲基苯基氨基时,则 $R^1$ 不是4-氟-2-(2-噻唑-2-基甲氧基)苯基、4-氟-2-(2-吡啶-2-基甲氧基)苯基或4-氯-2-甲氧基苯基;(e)当 $R^6$ 是氟, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢,且 $R^2$ 是4-氨基羰基甲基-2-甲基苯基氨基时,则 $R^1$ 不是4-氟-2-甲氧基苯基;(f)当 $R^1$ 是4-氯-2-乙氧基苯基, $R^5$ 是氟,且 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 是氢时,则 $R^2$ 不是3-(2-氧代咪唑烷-1-基)-2-甲基苯基氨基;

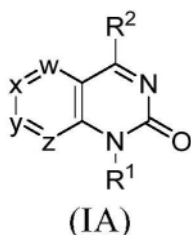


氧基时;则 $R^2$ 不是氨基;和



氢,  $R^4$ 和 $R^5$ 中另一个是甲基或 $R^4$ 和 $R^5$ 均为甲基时, 则 $R^2$ 不是氨基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有如式(IA)所示的结构:



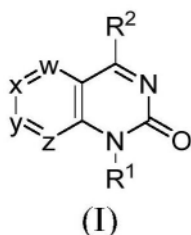
其中:

$R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基; 前提是: (i) w、x、y和z中最多两个可以为N, 且(ii)  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢;

$R^{10}$ 为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基, 其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代; 和

$R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^1$ 和 $R^0$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ , 其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基, 且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基; 前提是当 $R^1$ 是杂环基时,  $R^f$ 不是羟基。

3. 如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物具有式(I)所示的结构:



其中:

$R^3$ 和 $R^5$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基, 其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代;

$R^1$ 为 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、苯基、杂芳基、杂环基、桥杂环

基、稠杂环基或螺杂环基,其中苯基、杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代;

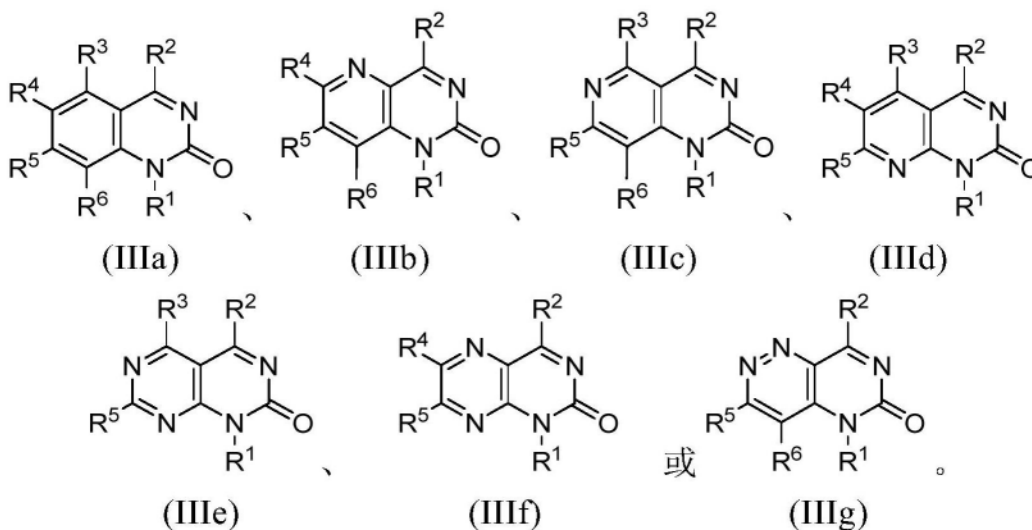
$R^9$ 为氢、烷基或环烷基;和

$R^{10}$ 为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

$R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有以下式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIe)或(IIIg)所示的结构:



5. 如权利要求4所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式(IIIa)所示的结构。

6. 如权利要求4所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式(IIId)所示的结构。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^2$ 为 $-NR^9R^{10}$ 。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^2$ 为 $-OR^8$ 。

9. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^2$ 为 $R^{11}$ 。

10. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^9$ 为氘代烷基。

11. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^9$ 为氢。

12. 如权利要求1至7中任一项所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^9$ 为烷基。

13. 如权利要求12所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^9$ 为甲基或乙基。

14. 如权利要求1至7和11至13中任一项所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^{10}$ 为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基或二烷基氨基羰基烷基。

15. 如权利要求14所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^{10}$ 为氢。

16. 如权利要求8或14所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为烷基。

17. 如权利要求16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为甲基。

18. 如权利要求1至8和11至13所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基或环烷基烷基,每个环可以独立地为未取代的或被一个或两个独立地选自烷基、卤素或氰基的取代基取代。

19. 如权利要求18所述的化合物,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环丙基、环丁基、1-甲基环丙基、(顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基-2,2-二甲基环丁基、1-氰基环丁基、环丙基甲基、1-羟基环丙基、1-氟环丙基、(反式)-3-羟基-1-甲基环丁基、(顺式)-3-氰基环丁基、1-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-氰基环丁基、(2S,1R)-2-羟基环丁基、(1S,2S)-2-羟基环丁基、(1S,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-氟环丙基、1-氟环丙基甲基、(1S,2R)-2-氟环丙基、(1R,2S)-2-氟环丙基、(1S,2S)-2-氟环丙基、2,2-二氟环丙基、(R)-1-环丙基乙基或2,2-二氟环丙基甲基。

20. 如权利要求18所述的化合物,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环丙基、环丁基、1-甲基环丙基、(顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基-2,2-二甲基环丁基、1-氰基环丁基、(反式)-3-羟基-1-甲基环丁基、(顺式)-3-氰基环丁基、1-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-氰基环丁基、(2S,1R)-2-羟基环丁基、(1S,2S)-2-羟基环丁基、(1S,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-氟环丙基、(1S,2R)-2-氟环丙基、(1R,2S)-2-氟环丙基、(1S,2S)-2-氟环丙基或2,2-二氟环丙基。

21. 如权利要求18所述的化合物,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环丙基甲基、1-羟基环丙基、1-氟环丙基、1-氟环丙基甲基、(R)-1-环丙基乙基或2,2-二氟环丙基甲基。

22. 如权利要求1至8和11至13所述的化合物或其药学上的可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂芳基或杂芳烷基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。

23. 如权利要求22所述的化合物,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为杂芳基,其独立地选自吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基和吲唑基,每个环是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。

24. 如权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为杂芳

基,其独立地选自吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基和吡啶基,每个环是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。

25. 如权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为杂芳烷基,其独立地选自吡唑基甲基、吡唑基乙基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、吡嗪基甲基、吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、哒嗪基乙基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、异喹啉基甲基、异喹啉基乙基、吲哚基甲基、吲哚基乙基、吡啶基甲基和吡啶基乙基,每个环是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。

26. 如权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为杂芳烷基,其独立地选自吡唑基甲基、吡唑基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、吡嗪基甲基、吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、哒嗪基乙基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、异喹啉基甲基、异喹啉基乙基、吲哚基甲基、吲哚基乙基、吡啶基甲基和吡啶基乙基,每个环是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。

27. 如权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为1-甲基-1H-吡唑-5-基、异噁唑-4-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基异噁唑-3-基、5-甲基异噁唑-4-基、3-甲氧基异噁唑-5-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、3-甲基异噁唑-4-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噻唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-(二氟甲基)吡啶-4-基、2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基、5-甲氧基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、3-氰基吡啶-4-基、3-甲氧基吡啶-4-基、3-氟吡啶-4-基、3-氯吡啶-4-基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基、1-甲基吡唑-3-基甲基、3-甲氧基异噁唑-5-基甲基、噁唑-2-基甲基、噁唑-4-基甲基、噁唑-5-基甲基、异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、异噁唑-5-基甲基、1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基、1-甲基-1H-吡唑-5-基甲基、吡啶-4-基甲基、吡啶-3-基甲基或吡啶-2-基甲基。

28. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^2$ 为 $R^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 为未取代的杂环基或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代的杂环基。

29. 如权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^{11}$ 为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、2-氧代氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,每个环是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代。

30. 如权利要求28所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^{11}$ 为氮杂环丁烷-1-基、4-羟基氮杂环丁烷-1-基、4-甲基氨基羰基氮杂环丁烷-1-基、4-二甲基氨基羰基氮杂环丁烷-1-基、2-氢甲基-氮杂环丁烷-1-基、2-甲基氮杂环丁烷-1-基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、3-羟基吡咯烷-1-基、3,3-二甲基吡咯烷-1-基、3-甲氧基吡咯烷-1-基、3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、2-羧基哌啶-1-基、2-氨基羰基哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基或吗啉-4-基。

31. 如权利要求1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^5$ 为烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基羰基、杂芳基、杂环基,其中所述杂环基或杂芳基是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。

32. 如权利要求31所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^5$ 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、环戊基、氰基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、氧杂环丁烷-3-基、吡咯烷-1-基、四氢呋喃基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基,其中所述杂环基或杂芳基是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。

33. 如权利要求31所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^5$ 为氯、甲基、乙基、三氟甲基、1,1-二氟乙基或环丙基。

34. 如权利要求32所述的化合物,其特征在于, $R^5$ 为氯、三氟甲基或乙基。

35. 如权利要求1至34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^4$ 和 $R^6$ 独立地选自氢、甲基、氯、氟、溴、甲氧基、甲硫基、甲基磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。

36. 如权利要求35所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^4$ 为氢、氟、溴、甲基、甲氧基或氰基,且 $R^6$ 为氢。

37. 如权利要求1至34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^4$ 和 $R^6$ 为氢。

38. 如权利要求1至37中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^3$ 为氢、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基。

39. 如权利要求38所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^3$ 为氢或甲氧基。

40. 如权利要求38所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^3$ 为氢。

41. 如权利要求38所述的化合物或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^3$ 为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基氨基或二甲基氨基。

42. 如权利要求1至41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^1$ 为 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为未取代的苯基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基,其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基; $R^f$ 选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素和氰基。

43. 如权利要求1至41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^1$ 为 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为未取代的苯基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基,其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,且 $R^f$ 选自羟基、氟、氯、氰基和甲基。

44. 如权利要求1至41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^1$ 为 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为未取代的苯基或被 $R^f$ 取代的苯基,其中 $R^f$ 为氟、氯、溴或甲基,且其中 $R^f$ 连接到苯环上的碳原子,该碳原子位于连接到喹唑酮氮上的苯环的碳原子的邻位。

45. 如权利要求1至41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^1$ 为 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为未取代的杂芳基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的杂芳基,其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自烷

基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基； $R^f$ 选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素和氰基。

46. 如权利要求1至41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^1$ 为 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为5或6元杂芳基环,例如吡咯基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基,其未被取代或被独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基的 $R^d$ 和/或 $R^e$ 取代和/或被选自羟基、氟、氯、氰基和甲基的 $R^f$ 取代。

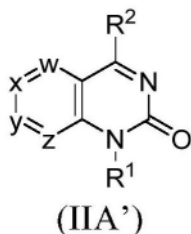
47. 如权利要求1至41中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其特征在于, $R^1$ 为未取代的吡啶基或被 $R^f$ 取代的吡啶基,其中 $R^f$ 为氟、氯、溴或甲基,且其中 $R^f$ 连接到吡啶环上的碳原子,该碳原子位于连接到喹唑酮氮上的吡啶环的碳原子的邻位。

48. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述化合物选自表1中的化合物2-52、54-83、85-97、99-102、104-106、109、112-129、132-146、148-151、153-155、157、159-165、167-190、192、195-209、211、214、216-228、230-252、255-287、289-304、306-310、312-339、341-353、355、366-374、376-387、389-528、530-772或其药学上可接受的盐。

49. 一种药物组合物,其包括权利要求1-48中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、至少一种药学上可接受的赋形剂。

50. 一种治疗患者的由MAT2A介导的疾病的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的:

(a) 式 (IIA') 化合物



其中:

w为 $CR^3$ 或N;x为 $CR^4$ 或N;y为 $CR^5$ 或N;z为 $CR^6$ 或N,其中:

$R^3$ 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代;

$R^5$ 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨

基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代;

$R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii) $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢;

$R^1$ 为 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代;

$R^2$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O- $R^8$ 、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>,其中:

$R^8$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^8$ 、 $R^h$ 和/或 $R^i$ 取代;

$R^9$ 为氢、烷基、氘代烷基或环烷基;和

$R^{10}$ 为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基烷基、硫脲基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

X<sup>b</sup>为键或亚烷基;和

$R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

$R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

$R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羰基烷基、氨基羰基烷基或-X<sup>c</sup>-R<sup>12</sup>,其中X<sup>c</sup>为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;前提是当 $R^l$ 是杂环基时, $R^f$ 不是羟基;或

(b) 权利要求2至47中任一项所述的化合物;

其药学上可接受的盐。

51. 如权利要求50所述的方法,其特征在于,所述疾病是癌症。

52. 一种治疗患者MTAP缺失型癌症的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求48所定义的式(IA')化合物或如权利要求2至48中任一项所述的化合物;  
其药学上可接受的盐,任选地在药物组合物中。

53. 一种用于治疗患者癌症的方法,其中所述癌症的特征在于MTAP基因表达降低或不表达、MTAP基因缺失或MTAP蛋白功能降低,该方法包括向受试者施用治疗有效量的如权利要求48所定义的式(IA')化合物或如权利要求2至48中任一项所述的化合物;  
其药学上可接受的盐,任选地在药物组合物中。

54. 如权利要求51至53中任一项所述的方法,其特征在于,所述癌症是白血病、神经胶质瘤、黑素瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、星形细胞瘤、骨肉瘤、头颈癌、粘液样软骨肉瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌、软组织肉瘤、非霍奇金淋巴瘤或间皮瘤。

## 2-氧代喹啉生物作为甲硫氨酸腺苷转移酶2A抑制剂

[0001] 本申请是2019年12月9日提交的申请号为201980081299.9,发明名称为“2-氧代喹啉生物作为甲硫氨酸腺苷转移酶2A抑制剂”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请根据35U.S.C§119(e)要求于2018年12月10日提交的美国临时申请No.62/777,715、2019年4月18日提交的美国临时申请No.62/835,853和2019年8月7日提交的美国临时申请No.62/883,945的优先权,出于所有目的,各个的内容通过引用整体并入。

[0004] 联邦资助的研究与开发下的有关发明权利的声明

[0005] 不适用

[0006] 在光盘上提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附录的引用

[0007] 不适用

### 背景技术

[0008] 癌症是全世界范围内的主要死亡原因。主流治疗方法,例如化疗和免疫疗法的局限性在于它们的细胞毒性作用不仅限于癌细胞,而且不良反应会发生在正常组织内。因此,需要新的策略来更好地靶向癌细胞。

[0009] 当两个或多个基因表达的缺陷的组合导致细胞死亡时,会发生合成致死(synthetic lethality),而这些基因中只有一个缺陷则不会。合成致死的概念源自果蝇模型系统的研究,其中两个或多个独立基因突变的组合导致细胞死亡(与生存力形成对比,其仅在其中一个基因突变或缺失时发生)。最近,大量研究探索了癌细胞的适应不良的遗传变化,使它们易受合成致死方法的攻击。这些肿瘤特异性遗传缺陷导致可诱导肿瘤细胞死亡同时保留正常细胞的靶向药物的使用。

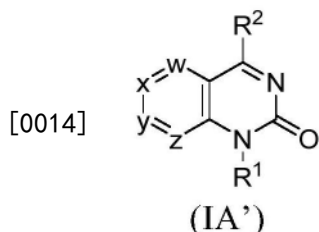
[0010] 甲硫氨酸腺苷转移酶2A(Methionine adenosyltransferase, MAT2A)是一种利用甲硫氨酸(methionine, Met)和三磷酸腺苷(ATP)生成s-腺苷甲硫氨酸(s-adenosyl methionine, SAM)的酶。SAM是细胞中主要的甲基供体,用于甲基化包括DNA、RNA和蛋白质在内的多种底物。利用SAM作为甲基供体的一种甲基化酶是蛋白质精氨酸N-甲基转移酶5(PRMT5)。虽然SAM是PRMT5活性所必需的,但PRMT5被5'甲硫腺苷(MTA)竞争性抑制。由于MTA是甲硫氨酸补救途径的一部分,因此在甲硫腺苷磷酸化酶(methylthioadenosine phosphorylase, MTAP)启动的过程中,细胞的MTA水平保持偏低。

[0011] MTAP位于9号染色体上的一个基因座中,其经常在患有癌症的患者的细胞中从几种起源组织中缺失,包括中枢神经系统、胰腺、食道、膀胱和肺(cBioPortal数据库)。与表达MTAP的细胞相比,MTAP的缺失导致MTA的积累,使缺失MTAP的细胞(MTAP-deleted cells)更加依赖于SAM的产生,进而依赖于MAT2A的活性。在对约400个癌细胞系的shRNA细胞系筛选中,与MTAP WT细胞相比,MAT2A敲低(knockdown)导致更大百分比的缺失MTAP的细胞丧失活力(参见McDonald等.2017年细胞170,577-592页)。此外,MAT2A蛋白的可诱导敲低降低了体内肿瘤的生长(参见Marjon等人,2016年细胞报道15(3),574-587)。这些结果表明,MAT2A抑制剂可能为癌症患者(包括具有缺失MTAP的肿瘤的那些)提供一种新颖的治疗方法。

## 发明内容

[0012] 本文公开了某些2-氧代喹唑啉衍生物,它们是甲硫氨酸腺苷转移酶2A (MAT2A) 抑制剂。本文还公开了包括此类化合物的药物组合物和治疗可通过抑制MAT2A治疗的疾病的方法,例如癌症,包括特征在于甲硫腺苷磷酸化酶 (MTAP) 活性降低或无活性的癌症。

[0013] 在第一方面,提供式 (IA') 化合物、或其药学上可接受的盐:



[0015] 其中:

[0016] w为CR<sup>4</sup>或N;x为CR<sup>4</sup>或N;y为CR<sup>5</sup>或N;z为CR<sup>6</sup>或N,其中:

[0017] R<sup>3</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

[0018] R<sup>5</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

[0019] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个不是氢;

[0020] R<sup>1</sup>为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基,或-X<sup>a</sup>-R<sup>7</sup>,其中X<sup>a</sup>是键或亚烷基,R<sup>7</sup>是环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基是未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代;

[0021] R<sup>2</sup>为氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>,其中:

[0022] R<sup>8</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳

基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^g$ 、 $R^h$ 和/或 $R^i$ 取代;

[0023]  $R^9$ 为氢、烷基、氘代烷基或环烷基;和

[0024]  $R^{10}$ 为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基烷基、硫脲基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

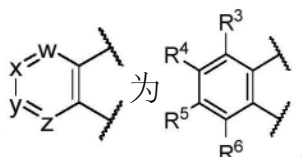
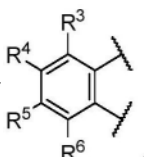
[0025]  $X^b$ 为键或亚烷基;和

[0026]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

[0027]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

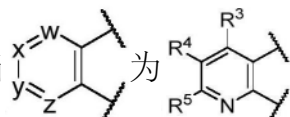
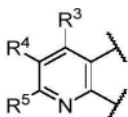
[0028]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;前提是当 $R^l$ 是杂环基且一个 $R^d$ 和 $R^e$ 是羟基时, $R^f$ 不是羟基;

[0029] 前提是:

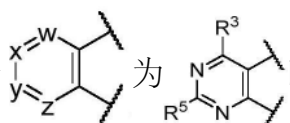
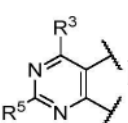
[0030] (1) 当  为  其中:(a) 当 $R^2$ 为氯、哌嗪-1-基、2-甲基哌嗪-1-基或

1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基, $R^3$ 和 $R^6$ 为氢, $R^4$ 为氯,且 $R^5$ 为溴或5-甲基吡唑-4-基时,则 $R^1$ 不是2-异丙基苄基;(b) 当 $R^2$ 为呋喃-2-基、噻吩-2-基、甲基或丁基, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^5$ 为甲基时,则 $R^1$ 不是异丙基;(c) 当 $R^2$ 为氢, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为氯时,则 $R^1$ 不是苄基;(d) 当 $R^2$ 为氢, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为溴时,则 $R^1$ 不是2-吗啉-4-基乙基;(e) 当 $R^2$ 为环丙基、甲基、二氟甲基或五氟乙基, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为氯或氟时,则 $R^1$ 不是4-甲氧基苄基;(f) 当 $R^2$ 为环己基、吡啶-2-基或呋喃-2-基, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为氯时,则 $R^1$ 不是环丙基甲基;(g) 当 $R^2$ 为氢或噻吩-2-基, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为甲氧基时;或 $R^2$ 为噻吩-2-基, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^5$ 为甲基时,则 $R^1$ 不为环丙基甲基或2,2,2-三氟乙基;(h) 当 $R^2$ 和 $R^6$ 为甲基,且 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 为氢时;或 $R^2$ 和 $R^3$ 为甲基,且 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时,则 $R^1$ 不是2,5-、2,6-或2,8-二甲基喹啉-4-基或2-甲基-5-甲氧基-、2-甲基-6-甲氧基-或2-甲基-8-甲氧基喹啉-4-基;(i) 当 $R^2$ 为三氟甲基, $R^3$ 为甲氧基或甲基,且 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时;或 $R^2$ 为三氟甲基, $R^3$ 为氟或氢, $R^4$ 为卤素、甲基、甲氧基、异丙基或

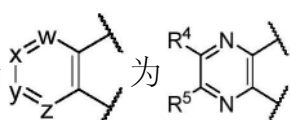
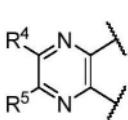
三氟甲基,且 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时,则 $R^1$ 不是4-甲氧基苄基或萘-1-基甲基;(j)当 $R^2$ 和 $R^3$ 为氯且 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时;或 $R^2$ 为三氟甲基, $R^3$ 为氯,且 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时;或 $R^4$ 为氨基, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^2$ 为1-甲基-1-咪唑-2-基乙基氨基、1-环丙基乙基氨基、1-咪唑-2-基乙基氨基、2-羟基-1-甲基乙基氨基或3-羟基-1-甲基丙基氨基时;或 $R^3$ 为甲氧基, $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^2$ 为2-甲基-2-苯基丙基氨基时;或 $R^4$ 为氯, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为H,且 $R^2$ 为1-萘-2-基甲基哌啶-4-基氨基、1-乙氧基羰基哌啶-4-基氨基或1-喹啉-6-基甲基哌啶-4-基氨基时,则 $R^1$ 不是甲基;(k)当 $R^2$ 是甲基, $R^3$ 和 $R^6$ 是氢,且 $R^4$ 和 $R^5$ 是甲氧基时,则 $R^1$ 不是甲基、2-吡啶-2-基乙基或3-苯基丙基;(l)当 $R^2$ 为三氟甲基, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为氯、甲氧基或氟时,则 $R^1$ 不是苄基、4-甲基苄基或3,5-二甲基苄基;(m)当 $R^2$ 为甲基, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为溴时,则 $R^1$ 不为乙基;(n)当 $R^2$ 为4-甲氧基环己基氨基, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^4$ 为碘时;或 $R^2$ 为甲基, $R^3$ 和 $R^4$ 为甲氧基,且 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时;则 $R^1$ 不是甲基;(o)当 $R^2$ 是氨基或乙酰氨基, $R^4$ 是二甲基氨基,且 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 是氢时,则 $R^1$ 不是4-羟基-5-羟甲基-四氢呋喃-2-基;(p)当 $R^4$ 为氯, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^1$ 为2,2,2-三氟乙基时,则 $R^2$ 不是1-乙氧基羰基哌啶-4-基氨基或8-氮杂双环[3.2.1]辛-3基氨基;(q)当 $R^5$ 为氟, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^2$ 为-4-氨基羰基甲基-2-甲基苯基氨基时,则 $R^1$ 不是4-氟-2-(2-噻唑-2-基甲氧基)苯基、4-氟-2-(2-吡啶-2-基甲氧基)苯基或4-氯-2-甲氧基苯基;(r)当 $R^6$ 是氟, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢,且 $R^2$ 是4-氨基羰基甲基-2-甲基苯基氨基时,则 $R^1$ 不是4-氟-2-甲氧基苯基;(s)当 $R^1$ 为4-氯-2-乙氧基苄基, $R^5$ 为氟,且 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 为氢时,则 $R^2$ 不是3-(2-氧代咪唑烷-1-基)-2-甲基苯基氨基;和(t)当 $R^4$ 为氯, $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢,且 $R^1$ 为戊基时,则 $R^2$ 不是1-萘-1-基甲基哌啶-4-基氨基、1-萘-2-基甲基哌啶-4-基氨基或1-乙氧基羰基哌啶-4-基氨基。

[0031] (2) 当  为  时,则(a)当 $R^2$ 是氢, $R^3$ 和 $R^5$ 是甲基, $R^4$ 是氢时,则 $R^1$ 不是

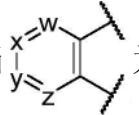
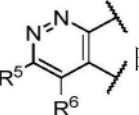
2-二甲基氨基乙基或2-二异丙基氨基乙基;(b)当 $R^2$ 为氯, $R^3$ 为3-戊氧基, $R^4$ 为氢,且 $R^5$ 为甲基时,则 $R^1$ 不是2,4,6-三甲基苯基;(c)当 $R^2$ 为环己基、3-羟基-或4-羟基环己基、或3-甲基环己基, $R^3$ 和 $R^4$ 为氢,且 $R^5$ 为甲基、羟甲基或乙基时,则 $R^1$ 不为乙基;(d)当 $R^2$ 和 $R^3$ 是氢, $R^4$ 是氰基,且 $R^5$ 是氨基时,则 $R^1$ 不是烯丙基、苄基、甲基或乙基;

[0032] (3) 当  为  时,则(a)当 $R^2$ 为氢, $R^3$ 为氯,且 $R^5$ 为1,3-二羟基丙-2-基

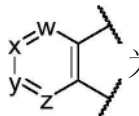
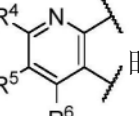
氨基、3-二乙基氨基丙基氨基或4-(4-甲基哌啶-1-基)哌啶-1-基时,则 $R^1$ 不是2,4-二氟苯基、2,6-二氟苯基或4-三氟甲基苯基;(b)当 $R^2$ 和 $R^3$ 为氢,且 $R^5$ 为吡啶-4-基氨基时,则 $R^1$ 不是环戊基;(c)当 $R^1$ 为4-羟基-5-羟甲基呋喃-1-基, $R^5$ 为氨基,且 $R^3$ 为甲氧基时;或当 $R^1$ 为4-甲氧基苄基, $R^3$ 为甲氧基,且 $R^5$ 为氨基时,则 $R^2$ 不是氨基;

[0033] (4) 当  为  时,则(a)当 $R^2$ 和 $R^5$ 是甲氧基,且 $R^4$ 是氢时;或当 $R^2$ 为氢、

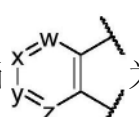
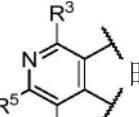
氨基或二甲基氨基, $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个为氢,且 $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个为甲基或 $R^4$ 和 $R^5$ 为甲基时;则 $R^1$ 不是甲基;(b)当 $R^1$ 为4-羟基-5-羟甲基呋喃-1-基, $R^4$ 和 $R^5$ 中的一个为氢, $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个为甲基或 $R^4$ 和 $R^5$ 均为甲基时,则 $R^2$ 不为氨基;

[0034] (5) 当  为  时, 则 (a) 当 R<sup>2</sup> 为 4-羟基环己基氨基、二甲基氨基羰基

甲基氨基或 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基, R<sup>5</sup> 为氯或 6-甲氧基吡啶-3-基, 且 R<sup>6</sup> 为氢时, 则 R<sup>1</sup> 不是 2-乙氧基乙基; (b) 当 R<sup>2</sup> 是 4-羟基环己基氨基、4-(2-羟乙基)-哌嗪-1-基、4-羟基哌啶-1-基、2-羟乙基氨基、哌啶-4-基氨基、二甲基氨基羰基甲基氨基, 或 2-吗啉-4-基乙基氨基, R<sup>5</sup> 为氯或 6-甲氧基吡啶-3-基, 且 R<sup>6</sup> 为氢时, 则 R<sup>1</sup> 不是 2-丙氧基乙基;

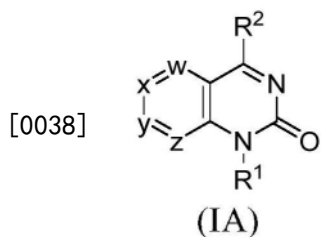
[0035] (6) 当  为  时, 则当 R<sup>2</sup> 是 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基或 4-羟基环己基

氨基, R<sup>4</sup> 和 R<sup>6</sup> 是氢, 且 R<sup>5</sup> 是氯或 6-甲氧基吡啶-3-基时, 则 R<sup>1</sup> 不是 2-丙氧基乙基; 和

[0036] (7) 当  为  时, 则当 R<sup>2</sup> 是 2-异丙氧基乙基氨基、4-羟基-环己基氨

基、4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基、2-(吗啉-4-基)乙基氨基, R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 是氢, 且 R<sup>5</sup> 是 6-甲氧基吡啶-3-基时, 则 R<sup>1</sup> 不是 2-丙氧基乙基。

[0037] 在第一方面的一个实施方式中, 提供式 (IA) 化合物:



[0039] 其中,

[0040] w 为 CR<sup>3</sup> 或 N; x 为 CR<sup>4</sup> 或 N; y 为 CR<sup>5</sup> 或 N; z 为 CR<sup>6</sup> 或 N, 其中:

[0041] R<sup>3</sup> 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基, 其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup> 和/或 R<sup>c</sup> 取代;

[0042] R<sup>5</sup> 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基, 其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟

基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代；

[0043]  $R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基；前提是：(i) w、x、y和z中最多两个可以为N，且(ii)  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢；

[0044]  $R^1$ 为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基，或 $-X^a-R^7$ ，其中 $X^a$ 是键或亚烷基， $R^7$ 是环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基，其中芳基、杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代；

[0045]  $R^2$ 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-X^b-R^{11}$ ，其中：

[0046]  $R^8$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^8$ 、 $R^n$ 和/或 $R^i$ 取代；

[0047]  $R^9$ 为氢、烷基、氘代烷基或环烷基；和

[0048]  $R^{10}$ 为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代；

[0049]  $X^b$ 为键或亚烷基；和

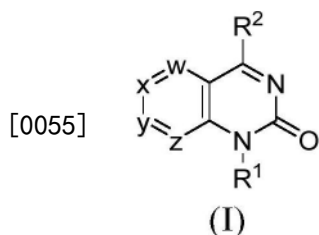
[0050]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基，其中杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代；和

[0051]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基；和

[0052]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ ，其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基，并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基；前提是当 $R^l$ 是杂环基且一个 $R^d$ 和 $R^e$ 是羟基时，则 $R^f$ 不是羟基；或

[0053] 其药学上可接受的盐。

[0054] 在第一方面的另一实施方式中，提供式(I)化合物：



[0056] 其中,

[0057] w为CR<sup>3</sup>或N;x为CR<sup>4</sup>或N;y为CR<sup>5</sup>或N;z为CR<sup>6</sup>或N,其中:

[0058] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

[0059] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个不是氢;

[0060] R<sup>1</sup>为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基,或-X<sup>a</sup>-R<sup>7</sup>,其中X<sup>a</sup>是键或亚烷基且R<sup>7</sup>是环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身是未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代;

[0061] R<sup>2</sup>为氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>,其中:

[0062] R<sup>8</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>和/或R<sup>i</sup>取代;

[0063] R<sup>9</sup>为氢、烷基或环烷基;和

[0064] R<sup>10</sup>为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被R<sup>j</sup>、R<sup>k</sup>和/或R<sup>l</sup>取代;

[0065] X<sup>b</sup>为键或亚烷基;和

[0066] R<sup>11</sup>为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基本身是未取代的或被R<sup>m</sup>、R<sup>n</sup>和/或R<sup>o</sup>取代;和

[0067] R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>、R<sup>j</sup>、R<sup>k</sup>、R<sup>m</sup>和R<sup>n</sup>独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺

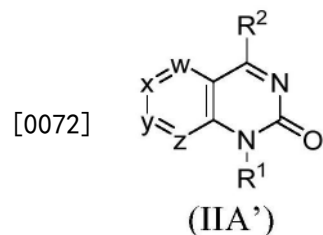
酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基；和

[0068]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基或 $-X^c-R^{12}$ ，其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基，并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基；或

[0069] 其药学上可接受的盐。

[0070] 在第二方面，提供了一种药物组合物，包括：

[0071] (a) 式 (IIA') 化合物：



[0073] 其中：

[0074] w为 $CR^3$ 或N；x为 $CR^4$ 或N；y为 $CR^5$ 或N；z为 $CR^6$ 或N，其中：

[0075]  $R^3$ 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基，其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代；

[0076]  $R^5$ 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基，其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代；

[0077]  $R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基；前提是：(i) w、x、y和z中最多两个可以为N，且(ii)  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢；

[0078]  $R^1$ 为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基，或 $-X^a-R^7$ ，其中 $X^a$ 是键或亚烷基且 $R^7$ 是环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基，其中芳基、杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代；

[0079]  $R^2$ 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-X^b-R^{11}$ ,其中:

[0080]  $R^8$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^g$ 、 $R^h$ 和/或 $R^i$ 取代;

[0081]  $R^9$ 为氢、烷基、氘代烷基或环烷基;和

[0082]  $R^{10}$ 为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基烷基、硫脲基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

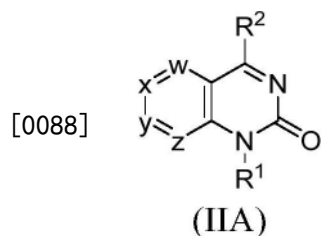
[0083]  $X^b$ 为键或亚烷基;和

[0084]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

[0085]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

[0086]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;前提是当 $R^l$ 是杂环基且一个 $R^d$ 和 $R^e$ 是羟基时, $R^f$ 不是羟基;或

[0087] (b) 式 (IIA) 化合物:



[0089] 其中:

[0090] w为 $CR^3$ 或N;x为 $CR^4$ 或N;y为 $CR^5$ 或N;z为 $CR^6$ 或N,其中:

[0091]  $R^3$ 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷基氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨

基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基，其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代；

[0092]  $R^5$ 为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基，其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代；

[0093]  $R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基；前提是：(i)w、x、y和z中最多两个可以为N，且(ii) $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢；

[0094]  $R^1$ 为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基，或 $-X^a-R^7$ ，其中 $X^a$ 是键或亚烷基且 $R^7$ 是环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代；

[0095]  $R^2$ 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-X^b-R^{11}$ ，其中：

[0096]  $R^8$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^g$ 、 $R^h$ 和/或 $R^i$ 取代；

[0097]  $R^9$ 为氢、烷基、卤代烷基或环烷基；和

[0098]  $R^{10}$ 为氢、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代；

[0099]  $X^b$ 为键或亚烷基；和

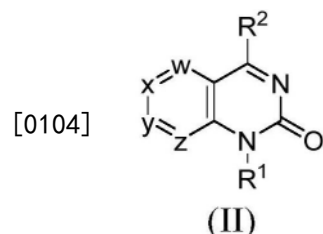
[0100]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基，其中杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代；和

[0101]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷

基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基；和

[0102]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ ，其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基，并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基；

[0103] (c) 式 (II) 化合物：



[0105] 其中：

[0106] w为 $CR^3$ 或N；x为 $CR^4$ 或N；y为 $CR^5$ 或N；z为 $CR^6$ 或N，其中：

[0107]  $R^3$ 和 $R^5$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基，其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代；

[0108]  $R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基；前提是：(i) w、x、y和z中最多两个可以为N，且(ii)  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢；

[0109]  $R^1$ 为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基，或 $-X^a-R^7$ ，其中 $X^a$ 是键或亚烷基， $R^7$ 是环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代；

[0110]  $R^2$ 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-X^b-R^{11}$ ，其中：

[0111]  $R^8$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^g$ 、 $R^h$ 和/或 $R^i$ 取代；

[0112]  $R^9$ 为氢、烷基或环烷基；和

[0113]  $R^{10}$ 为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、

杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

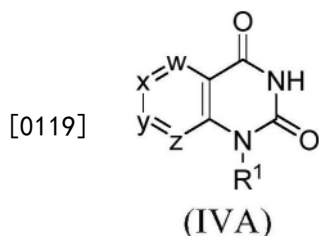
[0114]  $X^b$ 为键或亚烷基;和

[0115]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

[0116]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

[0117]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;

[0118] (d)式(IVA)化合物:



[0120] 其中:

[0121] w为 $CR^3$ 或N; $x$ 为 $CR^4$ 或N; $y$ 为 $CR^5$ 或N; $z$ 为 $CR^6$ 或N,其中:

[0122]  $R^3$ 和 $R^5$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷基、杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代;

[0123]  $R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii) $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢,且(iii) $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个是氢;

[0124]  $R^1$ 为5至8元的环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基和螺杂环基是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代,其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和 $R^f$ 为烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基

和任选取代的杂环基;或

[0125] (e) 式 (IA')、(IA)、(I) 或 (IV) 化合物;

[0126] (或本文公开的其任何实施方式),或其药学上可接受的盐;

[0127] 和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0128] 在第三方面,提供了一种治疗患者的由MAT2A介导的疾病的方法,包括向该患者施用治疗有效量的式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式),或其药学上可接受的盐。在第三方面的第一实施方式中,所述患者被认为需要这种治疗。在第三方面的第二实施方式及其中包含的第一实施方式中,式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式),或其药学上可接受的盐以药物组合物的形式施用。在第三方面的第三实施方式及其中包含的第一和第二实施方式中,所述疾病由MAT2A的过表达介导。在第三方面的第四实施方式及其中包含的第一、第二和第三实施方式中,所述疾病是癌症。

[0129] 在第四方面,提供了一种治疗患者MTAP缺失型癌症(MTAP null cancer)的方法,包括向该患者施用治疗有效量的式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式),或其药学上可接受的盐。在第四方面的第一实施方式中,所述患者被认为需要这种治疗。在第四方面的第二实施方式及其中包含的第一实施方式中,式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式),或其药学上可接受的盐以药物组合物的形式施用。

[0130] 在第五方面,提供一种抑制在细胞中通过MAT2A由甲硫氨酸和ATP合成S-腺苷甲硫氨酸(SAM)的方法,包括将所述细胞与有效量的式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式)或其药学上可接受的盐接触。

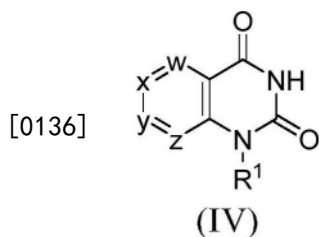
[0131] 在第六方面,提供一种用于治疗患者癌症的方法,其中所述癌症的特征在于甲硫腺苷磷酸化酶(MTAP)基因表达降低或不表达、MTAP基因缺失或MTAP蛋白功能降低,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式),或其药学上可接受的盐,任选地在药物组合物中。

[0132] 在第七方面,提供式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式)或其药学上可接受的盐用于抑制细胞中通过MAT2A从甲硫氨酸和ATP合成S-腺苷甲硫氨酸(SAM)。

[0133] 在第八方面,提供式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式)或其药学上可接受的盐用于患者疾病的治疗,其中所述疾病由MAT2A的过表达介导。

[0134] 在第九方面,提供式 (IA')、(IA)、(I)、(IIA)、(II)、(IVA) 或 (IV) 化合物(或本文公开的其实施方式)或其药学上可接受的盐用于患者癌症的治疗,其中所述癌症的特征在于甲基硫腺苷磷酸化酶(MTAP)基因表达降低或不表达、MTAP基因缺失或MTAP蛋白功能降低。

[0135] 在第十方面,提供一种式 (IV) 化合物、或其互变异构形式;或其药学上可接受的盐:



[0137] 其中:

[0138] w为CR<sup>3</sup>或N;x为CR<sup>4</sup>或N;y为CR<sup>5</sup>或N;z为CR<sup>6</sup>或N,其中:

[0139] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基、杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分是未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

[0140] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个不是氢,且(iii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个是氢;

[0141] R<sup>1</sup>为5至8元的环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基和螺杂环基是未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代,其中R<sup>d</sup>和R<sup>e</sup>独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和R<sup>f</sup>为烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基或-X<sup>c</sup>-R<sup>12</sup>,其中X<sup>c</sup>为键、亚烷基或杂亚烷基,并且R<sup>12</sup>为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;

[0142] 前提是式(IV)化合物不为:

[0143] (1)R<sup>1</sup>不是(a)被羟基或氟取代的5-羟甲基四氢呋喃-2-基或5-羟甲基四氢呋喃-2-基;(b)3-羟基-4-羟甲基环戊基;和(c)被氟或羟基取代的5-氨基甲基四氢呋喃-2-基;

[0144] (2)当为时,其中:(a)当R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>为氟,且R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>为氢时;或R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>为

氟,R<sup>3</sup>和R<sup>6</sup>为氢时;或R<sup>5</sup>为氟,且R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>为氢时,则R<sup>1</sup>不为环戊基或四氢呋喃-3-基;(b)当R<sup>5</sup>是氯,且R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>是氢时,则R<sup>1</sup>不是苯基、2-甲氧基苯基、3,4-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、3-氯苯基、4-甲氧基苯基、3-甲基苯基、2-乙氧基苯基或4-乙氧基苯基;(c)当R<sup>3</sup>是氟且R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>是氢时,则R<sup>1</sup>不是4-氯苯基;(d)当R<sup>4</sup>为溴,且R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>为氢时,则R<sup>1</sup>不是2,4-二溴苯基或2-溴-4-甲基苯基;(e)当R<sup>4</sup>为氯,R<sup>5</sup>为溴,且R<sup>3</sup>和R<sup>6</sup>为氢时,则R<sup>1</sup>不是3-氰基苯基、2-异丙基苯基、1-甲基丙基苯基或3-环丙基吡啶-4-基;(f)当R<sup>4</sup>为三氟甲基且R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>为氢时,则R<sup>1</sup>不是5-氯-2-羟苯基或5-氯-2-甲氧基苯基;(g)当R<sup>4</sup>为

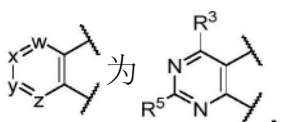
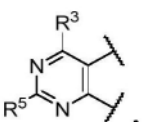
2,2-二氟乙氧基且 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时,则 $R^1$ 不是哌啶-4-基;和(h)当 $R^5$ 为甲氧基且 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 为氢时;或 $R^4$ 和 $R^5$ 为氟, $R^3$ 为氢,且 $R^6$ 为甲基时,则 $R^1$ 不为苯基;

[0145] (3) 当  为 , 则 (a) 当 $R^3$ 和 $R^5$ 为甲基,且 $R^4$ 为氢时,则 $R^1$ 不是4-乙氧基

苯基; (b) 当 $R^3$ 为3-戊氧基, $R^5$ 为甲基且 $R^4$ 为氢时,则 $R^1$ 不是2,4,6-三甲基苯基; (c) 当 $R^4$ 和 $R^5$ 为氯且 $R^3$ 为氢时,则 $R^1$ 不是2-异丙基-6-甲基苯基; (d) 当 $R^5$ 为三氟甲基且 $R^3$ 和 $R^4$ 为氢时,则 $R^1$ 不是苯基、4,6-二甲氧基嘧啶-2-基或4-羟基-6-甲氧基嘧啶-2-基; (e) 当 $R^4$ 为氨基且 $R^3$ 和 $R^5$ 为氢时,则 $R^1$ 不为苯基、2-甲基苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、2-、3-或4-氯苯基、4-乙基苯基、环戊基、环己基、2,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、或2-或4-甲氧基苯基; (f) 当 $R^4$ 为溴,且 $R^3$ 和 $R^5$ 为氢时;或 $R^4$ 为氢, $R^3$ 和 $R^5$ 中的一个为甲基,且 $R^3$ 和 $R^5$ 中的另一个为氢时;或 $R^4$ 是氢, $R^3$ 和 $R^5$ 是甲基时;或 $R^5$ 为氨基, $R^3$ 和 $R^4$ 为氢时;或 $R^5$ 是氨基, $R^3$ 是氢,且 $R^4$ 是氰基时;或 $R^4$ 为2-羟乙基, $R^3$ 为氢,且 $R^5$ 为甲基时,则 $R^1$ 不为苯基;以及 (g)  $R^3$ 是咪喃-2-基, $R^4$ 和 $R^5$ 是氢时,则 $R^1$ 不是环己基;

[0146] (4) 当  为 , 则 (a) 当 $R^4$ 和 $R^5$ 为甲基时,则 $R^1$ 不是苯基、2-氯苯基、3-氯

苯基、2-甲氧基苯基、4-甲基苯基或4-甲氧基苯基;和

[0147] (5) 当  为 , 则当 $R^3$ 和 $R^5$ 为乙氨基或氯时,则 $R^1$ 不是苯基。

[0148] 在第十方面的一个实施方式中,式(IV)中的 $w$ 、 $x$ 、 $y$ 、 $z$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 如以下实施方式5、21、22、23、27至34以其中包含的子实施方式中所定义。

[0149] 式(IV)化合物用作合成式(IA)、(I)、(IIA)和(II)化合物的中间体,并且还抑制MAT2A。

## 具体实施方式

[0150] 在进一步描述本发明之前,应理解,本发明不限于本文阐述的特定实施方式,还应理解本发明使用的术语仅是为了描述特定实施方式的目的,且不在进行限制。

[0151] 除非上下文另外明确指出,否则本文和所附权利要求书中使用的单数形式“一(a)”,“一(an)”和“该”包括复数指示物。还应注意的是,权利要求书可以被撰写为排除任何可选要素。因此,该陈述旨在作为使用与权利要求要素的叙述有关的诸如“唯一”、“仅”等排他性术语,或使用“否定”限制的先行基础。

[0152] 在提供值的范围的情况下,应理解,在该范围的上限和下限之间的每一个中间值,到下限的十分之一,除非上下文另外明确指出,以及在所陈述的范围内的任何其他所陈述的或中间值均包括在本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内,并且也包括在本发明内,但要遵守所述范围内的任何明确排除的限制。当所述范围包括一个或两个限值时,排除那些被包括的限值的任一个或两个的范围也包括在本发明中。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员

通常所理解的不同含义。

[0153] 当需要时,本文的任何定义可以与任何其他定义组合使用以描述复合结构基团。按照惯例,任何这样定义的跟随元素是附着于母体部分的元素。例如,复合基团烷氧基烷基是指烷氧基通过烷基连接至母体分子。

[0154] 提供本文所讨论的出版物仅用于其在本申请的申请日之前的公开。此外,提供的公开日期可能与实际的公开日期不同,可能需要独立确认。

[0155] 定义:

[0156] 除非另外说明,否则在说明书和权利要求书中使用的下列术语出于本申请的目的而定义,且具有以下含义:

[0157] “烷基”是指具有1至6个碳原子的直链饱和一价烃基或3至6个碳原子的支链饱和一价烃基,例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基等。本领域技术人员应认识到术语“烷基”可包括“亚烷基”基团。

[0158] 除非另外说明,“亚烷基”是指具有1至6个碳原子的直链饱和二价烃基或3至6个碳原子的支链饱和二价烃基,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0159] “烯基”是指包含双键的具有2至6个碳原子的直链一价烃基或3至6个碳原子的支链一价烃基,例如丙烯基、丁烯基等。

[0160] “炔基”是指包含三键的具有2至6个碳原子的直链一价烃基或3至6个碳原子的支链一价烃基,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

[0161] “烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基或2-丙氧基、正、异或叔丁氧基等。

[0162] “烷氧基烷基”是指被一个如上定义的烷氧基取代的具有1至6个碳原子的直链一价烃基或3至6个碳的支链一价烃基,例如2-甲氧基乙基、1-、2-或3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基等。

[0163] “烷氧基烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的烷氧基烷基,例如甲氧基乙氧基、乙氧基丙氧基等。

[0164] “烷氧基烷基氨基”是指-NRR'基团,其中R是氢或烷基,R'是烷氧基烷基,各自如上所定义,例如,甲氧基乙基氨基、甲氧基丙基氨基等。

[0165] “烷基羰基”是指-C(O)R基团,其中R是本文定义的烷基,例如,甲基羰基、乙基羰基等。

[0166] “烷氧基羰基”是指-C(O)OR基团,其中R是如上定义的烷基,例如,甲氧羰基、乙氧羰基等。

[0167] “烷氧基羧基烷基”是指被烷氧基羧基取代的如上定义的烷基,例如,甲基羧基甲基、乙基羧基乙基等。

[0168] “烷硫基”是指-SR基团,其中R是如上定义的烷基,例如甲硫基、乙硫基等。

[0169] “烷基磺酰基”是指-SO<sub>2</sub>R基团,其中R是如上定义的烷基,例如,甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

[0170] “烷基磺酰基烷基”是指-(亚烷基)-SO<sub>2</sub>R基团,其中R是如上定义的烷基,例如,甲基磺酰基乙基、乙基磺酰基甲基等。

[0171] “氨基”是指-NH<sub>2</sub>。

[0172] “烷基氨基”是指-NHR基团,其中R是如上定义的烷基,例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或2-丙基氨基等。

[0173] “氨基烷基”是指被-NR'R”取代的具有1至6个碳原子的直链一价烃基或3至6个碳原子的支链一价烃基,其中R'和R”独立地为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基或烷基羰基,各自如本文定义,例如氨基甲基、氨基乙基、甲基氨基甲基等。

[0174] “氨基烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的氨基烷基,例如氨基乙氧基、甲基氨基丙氧基、二甲基氨基乙氧基、二乙基氨基丙氧基等。

[0175] “氨基烷基氨基”是指-NRR'基团,其中R是氢或烷基,且R'是氨基烷基,各自如上定义,例如,氨基乙基氨基、甲基氨基丙基氨基、二甲基氨基乙基氨基、二乙基氨基丙基氨基等。

[0176] “氨基羰基”是指-CONH<sub>2</sub>基团。

[0177] “烷基氨基羰基”是指-CONHR基团,其中R是如上定义的烷基,例如,甲基氨基羰基、乙基氨基羰基等。

[0178] “氨基磺酰基”是指-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>基团。

[0179] “氨基磺酰基烷基”是指-(亚烷基)SO<sub>2</sub>NRR'基团,其中R为氢或烷基,且R'为氢、烷基或环烷基,或R和R'与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,如上定义,例如,甲基氨基磺酰基乙基、二甲基磺酰基乙基等。

[0180] “烷基氨基磺酰基”是指-SO<sub>2</sub>NHR基团,其中R是如上定义的烷基,例如,甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基等。

[0181] “氨基羰基烷基”是指-(亚烷基)-CONRR'基团,其中R'和R”独立地为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基或烷氧基烷基,各自如本文定义,例如,氨基羰基乙基、甲基氨基羰基乙基、二甲基氨基羰基乙基等。

[0182] “氨基磺酰基烷基”是指-(亚烷基)-SO<sub>2</sub>NRR'基团,其中R'和R”独立地为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基或烷氧基烷基,各自如本文定义,例如,氨基磺酰基乙基、甲基氨基磺酰基乙基、二甲基氨基磺酰基乙基等。

[0183] “芳基”是指具有6至10个环原子的单价单环或双环的芳香烃基,例如苯基或萘基。

[0184] “芳烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的芳基,例如苄基、苯乙基等。

[0185] “桥环烷基”是指饱和的单环5至7元烃基,其中两个不相邻的环原子通过(CRR')<sub>n</sub>基团连接,其中n为1至3,且每个R独立地为H或甲基(在本文中也称为桥联基)。桥环烷基任选地被一个或两个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。桥环烷基的实例包括但不限于双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。

[0186] “桥环烷基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的桥环烷基。实例包括但不限于双环[2.2.1]庚基甲基等。

[0187] “桥杂环基”是指具有5至7个环碳环原子的饱和单环,其中两个不相邻的环原子通过(CRR')<sub>n</sub>基团连接,其中n为1至3,且每个R独立地为H或甲基(在本文中也称为“桥联”基),并且进一步地,其中一个或两个环碳原子(包括桥联基团中的原子)被选自N、O或S(O)<sub>n</sub>的杂原子取代,其中n为0至2的整数。桥杂环基任选地被一个或两个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。实例包括但不限于2-氮杂双环[2.2.2]辛烷,奎宁环,7-氧

杂双环[2.2.1]庚烷等。

[0188] “桥杂环基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的桥杂环基(包括特定的桥杂环基环)。

[0189] “环烷基”是指具有3至6个碳原子的单环一价烃基,其可以是饱和的或含有一个双键。环烷基可以是未取代的或被一个或两个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-氰基环丙-1-基、1-氰基甲基环丙-1-基、3-氟环己基等。当环烷基含有双键时,其在本文中称为环烯基。

[0190] “环烷基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义环烷基。实例包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基等。

[0191] “环烷基烷基氧基”是指-O-R基团,其中R是如上定义环烷基。实例包括但不限于环丙基甲氧基、环丁基甲氧基等。

[0192] “环烷基氧基烷基”是指-(亚烷基)-OR基团,其中R是如上定义环烷基。实例包括但不限于环丙氧基甲基、环丙氧基乙基、环丁氧基乙基等。

[0193] “环烷基磺酰基氨基”是指-NRSO<sub>2</sub>-R'基团,其中R是氢或烷基,R'是环烷基,各自如上定义。实例包括但不限于环丙基磺酰基氨基、N-环丙基磺酰基N(CH<sub>3</sub>)等。

[0194] “氰基烷基”是指被氰基取代的如上定义的烷基,例如氰基甲基、氰基乙基等。

[0195] “羧基”是指-COOH基团。

[0196] “羧基烷基”是指被羧基取代的如上定义的烷基,例如羧甲基、羧乙基等。

[0197] “氘代烷基”是指如上所定义的烷基,其中烷基链中的1至6个氢原子被氘原子取代。实例包括但不限于-CD<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHD<sub>2</sub>等。

[0198] “二烷基氨基”是指-NRR'基团,其中R和R'是如上定义的烷基,例如二甲基氨基、甲基乙基氨基等。

[0199] “二烷基氨基羰基”是指-CONRR'基团,其中R和R'是如上定义的烷基,例如二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基等。

[0200] “二烷基氨基磺酰基”是指-SO<sub>2</sub>NRR'基团,其中R和R'是如上定义的烷基,例如二甲基氨基磺酰基、二乙基氨基磺酰基等。

[0201] “稠环烷基”是指与如本文定义的苯基或五或六元杂芳基环稠合的具有3至6个碳原子的饱和一价烃基,且任选地被1、2或3个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基和氰基的取代基取代。实例包括但不限于四氢萘基、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶基、4,5,6,7-四氢苯并噁唑基等。

[0202] “稠杂环基”是指与如本文定义环烷基、苯基或五或六元杂芳基环稠合的如本文定义的杂环基。稠杂环基任选地被1或2个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。实例包括但不限于4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮等。

[0203] “稠杂环基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的稠杂环基氧基(包括特定的稠杂环基环)。

[0204] “卤素”是指氟、氯、溴或碘,优选氟或氯。

[0205] “卤代烷基”是指被1至5个卤素原子取代的如上定义的烷基,例如氟原子或氯原子,包括被不同卤素取代的基团,例如-CH<sub>2</sub>Cl、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等。当

烷基仅被氟取代时,在本申请中可以称为氟烷基。

[0206] “卤代烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的卤代烷基,例如-OCF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>等。当R是卤代烷基(其中该烷基仅被氟取代)时,在本申请中被称为氟烷氧基。

[0207] “卤代烷氧基烷基”是指被卤代烷氧基取代的烷基基团,各自如上定义,例如三氟甲氧基乙基等。

[0208] “杂亚烷基”是指具有2至6个碳原子的直链饱和二价烃基或3至6个碳原子的支链饱和二价烃基,其中一个碳原子被-O-、-NR-、-NR'CO-、-CONR'-、SO<sub>2</sub>NR'-或-NR'SO<sub>2</sub>-取代,除非另有说明,否则R和R'独立地为H或本文定义的烷基,例如,-CH<sub>2</sub>O-、-OCH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-、-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH-、-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-等。

[0209] “羟烷基”是指被一个或两个羟基取代的具有1至6个碳原子的直链一价烃基或3或6个碳的支链一价烃基,前提是如果存在两个羟基,则它们不同时在相同的碳原子上。代表性实例包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、3-羟丁基、4-羟丁基、2,3-二羟丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟丁基、3,4-二羟丁基和2-(羟甲基)-3-羟丙基、优选2-羟乙基、2,3-二羟丙基和1-(羟甲基)-2-羟乙基。

[0210] “羟烷氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的羟烷基,例如,羟乙氧基、羟丙氧基等。

[0211] “羟烷基氨基”是指-NRR'基团,其中R为氢或烷基,且R'为羟烷基,各自如上定义,例如,羟乙基氨基、羟丙基氨基等。

[0212] 除非另有说明,否则“杂芳基”是指具有5至10个环原子的单价单环或双环芳香基团,其中一个或多个(在一个实施方式中,一个、两个或三个)环原子是选自N、O或S的杂原子,其余的环原子为碳。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、吡啶基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。如本文所定义,术语“杂芳基”和“芳基”是相互独立的。当杂芳基环含有5或6个环原子时,在本文中也称为5或6元杂芳基。

[0213] “杂芳烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的杂芳基(包括特定的环)。

[0214] “杂芳基氧基”是指-OR,其中R是如上定义的杂芳基(包括特定的环)。

[0215] “杂芳烷基氧基”是指-O-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的杂芳基(包括特定的环)。

[0216] “杂芳基羰基”是指-COR,其中R是如上定义的杂芳基(包括特定的环)。

[0217] “杂芳基氨基”是指-NRR',其中R是氢或烷基,R'是如上定义的杂芳基(包括特定的环)。

[0218] “杂环基”是指具有4至8个环原子的饱和或不饱和单价单环基团,其中1或2个环原子是选自N、O或S(O)<sub>n</sub>的杂原子,其中n是0至2的整数,剩余的环原子为C。另外,杂环基环中的1或2个环碳原子可以任选地被-CO-基团替换。更具体地,术语杂环基包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基(homopiperidino)、2-氧代吡咯烷

基、2-氧代哌啶基、吗啉代、哌嗪代、四氢-吡喃基、硫代吗啉代等。当杂环基环不饱和时,它可以包含一个或两个环双键,条件是环不是芳香环。当杂环基包含至少一个氮原子时,其在本文中可被称为杂环氨基。

[0219] “杂环基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的杂环基(包括特定的杂环基环)。例如,氧杂环丁烷基乙基、哌啶基乙基等。

[0220] “杂环基氧基”是指-OR基团,其中R是如上定义的杂环基(包括特定的杂环基环)。

[0221] “杂环基烷氧基”是指-O-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的杂环基(包括特定的杂环基环)。例如,氧杂环丁烷基乙氧基、哌啶基乙氧基等。

[0222] “杂环基羰基”是指-COR,其中R是如上定义的杂环基(包括特定的环)。

[0223] “杂环基氨基”是指-NRR'基团,其中R是氢或烷基,并且R'是如上定义的杂环基(包括特定的杂环基环)。

[0224] “杂环基氧基烷基”是指-(亚烷基)-OR基团,其中R是如上定义的杂环基(包括特定的杂环基环)。例如,氧杂环丁烷基氧基乙基、哌啶基氧基乙基等。

[0225] “杂环基氧基烷氧基”是指-O-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的杂环基氧基(包括特定的杂环基环)。例如,氧杂环丁烷基氧基乙氧基、哌啶基氧基乙氧基等。

[0226] “杂环基氧基烷基氨基”是指-NR-(亚烷基)-R'基团,其中R是氢或烷基,并且R'是如上定义的杂环基氧基(包括特定的杂环基环)。例如,氧杂环丁烷基氧基乙基氨基、哌啶基氧基乙基氨基等。

[0227] 如本文单独或组合所用,“氧代”是指=O。

[0228] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上发现的特定取代基。当本文公开的化合物包含相对酸性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足够量的所需碱(纯净物或在合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯、仲和叔胺的盐,包括取代胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明的化合物包含相对碱性的官能团时,可以通过使这种化合物的中性形式与足够量的所需酸(纯净物或在合适的惰性溶剂中)接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自以下无机酸的盐,例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等,以及衍生自以下相对无毒的有机酸的盐,例如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐,例如精氨酸盐等,以及以下有机酸的盐,例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等(参见,例如,Berge, S.M.等,“药用盐”,药学科学杂志,1977年,66,1-19页)。本发明的某些特定化合物同时包含碱性和酸性官能团,这使得该化合物可以转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0229] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面与各种盐形式

不同,但是出于本发明的目的,这些盐与化合物的母体形式等效。

[0230] 本公开还包括本公开的化合物的被保护的衍生物。例如,当本公开的化合物包含诸如羟基、羧基、硫醇的基团或任何包含一个或多个氮原子的基团时,这些基团可以被合适的保护基保护。合适的保护基团的完整列表可在T.W.Greene,有机合成中的保护基,第5版,约翰威利父子股份有限公司(John Wiley&Sons,Inc)(2014年)找到,其公开内容通过引用整体并入本文。本公开的化合物的被保护的衍生物可以通过本领域众所周知的方法来制备。

[0231] 本公开还包括式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IVA)和(IV)化合物的前药,或其药学上可接受的盐。本文描述的化合物的前药是在生理条件下容易发生化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。前药的一个实例,非限制,是作为酯施用的化合物(“前药”),然后被代谢水解为羧酸,即活性实体。另外,前药可以在离体环境中通过化学或生化方法转化为本发明的化合物。例如,当将前药置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,其可以缓慢地转化为本发明的化合物。

[0232] 某些式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IVA)和(IV)化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通常,溶剂化形式等效于非溶剂化形式,并且旨在包括在本发明的范围内。某些式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IVA)和(IV)化合物可以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本公开所预期的用途是等同的,并且旨在落入本公开的范围内。

[0233] 某些式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IVA)和(IV)化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如,单独的对映异构体)均旨在包括在本发明的范围内。当显示立体化学描述时,是指其中存在一种异构体且基本不含另一种异构体的化合物。“基本上不含”的另一种异构体表示两种异构体的比率至少为80/20,更优选为90/10,或95/5或更高。在一些实施方式中,其中一个异构体将以至少99%的量存在。

[0234] 式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IVA)和(IV)化合物还可在构成这种化合物的一个或多个原子上包含非自然量的同位素。非自然量的同位素可以定义为所讨论原子的自然界中发现的量到100%的量。仅在存在一个或多个富集同位素的原子时才不同。可被掺入本发明化合物,例如式(I)、(IA)、(II)、(IIA)、(IVA)和(IV)化合物(以及本文公开的其任何实施方式,包括特定的化合物)的示例性同位素,包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,例如分别为<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I。同位素标记的化合物(例如,用<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C标记的化合物)可用于化合物或底物组织分布测定。氚(即<sup>3</sup>H)和碳-14(即<sup>14</sup>C)同位素因其易于制备和可检测性而有用。此外,用较重的同位素例如氘(即<sup>2</sup>H)取代可以提供由于更好的代谢稳定性而产生的某些治疗优势(例如,体内半衰期增加或剂量要求减少)。在一些实施方式中,在本文公开的包括在下面的表1中的化合物中,一个或多个氢原子被<sup>2</sup>H或<sup>3</sup>H取代,或一个或多个碳原子被<sup>13</sup>C-或<sup>14</sup>C-富集的碳取代。正电子发射同位素(例如<sup>15</sup>O、<sup>13</sup>N、<sup>11</sup>C和<sup>15</sup>F)可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体的占有率。同位素标记的化合物通常可以按照与方案或本文实施例中公开的相似的以下步骤,用同位素标记的试剂替换非同位素标记的试剂来制备。

[0235] “任选取代的芳基”是指芳基,其任选地被1、2或3个独立地选自烷基、环烷基、羧

基、烷氧基羰基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷基磺酰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基的取代基取代。

[0236] “任选取代的杂芳基”是指如上定义的杂芳基,其任选地被1、2或3个独立地选自烷基、烷基磺酰基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基和氰基的取代基取代。

[0237] 除非另有说明,否则“任选取代的杂环基”是指如上定义的杂环基,其任选地被1、2或3个独立地选自烷基、烷基磺酰基、环烷基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟烷基、烷氧基、烷氧基烷基、氨基烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基和氰基的取代基取代。

[0238] “药学上可接受的载体或赋形剂”是指可用于制备药物组合物的载体或赋形剂,通常安全、无毒且不是生物学或其他方面不期望的,并且包括兽医用途以及人类药物用途均可接受的载体或赋形剂。在说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的载体/赋形剂”包括一种或多种这样的赋形剂。

[0239] “螺环烷基”是指具有6至10个环碳原子的饱和双环,其中环仅通过一个原子连接,该连接原子也称为螺原子,最通常为季碳(“螺碳”)。螺环烷基环任选地被1或2个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基和氰基的取代基取代。代表性实例包括但不限于螺[3.3]庚烷、螺[3.4]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷(1:2:1:1)等。

[0240] “螺环烷基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的螺环烷基(包括特定的螺环烷基)。

[0241] “螺杂环基”是指具有6至10个环原子的饱和双环,其中1、2或3个环原子是选自N、O或S(O)<sub>n</sub>的杂原子,其中n是0至2的整数,剩余的环原子为C,并且环仅通过一个原子连接,该连接原子也称为螺原子,最通常为季碳(“螺碳”)。螺杂环基任选地被1或2个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基和氰基的取代基取代。实例包括但不限于,代表性的实例包括但不限于2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷,2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.4]壬烷、2-氮杂螺[3.5]壬烷、2,7-二氮杂螺[4.4]壬烷等。

[0242] “螺杂环基烷基”是指-(亚烷基)-R基团,其中R是如上定义的螺杂环基(包括特定的螺杂环基)。

[0243] “磺酰基氨基”是指-NRSO<sub>2</sub>R'基团,其中R是氢或烷基,并且R'是烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基,各自如本文所定义。

[0244] “取代的环烷基”是指被1、2或3个取代基取代的具有3至6个碳原子的饱和单环一价烃基,其中三个取代基中的两个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基、卤代烷基或卤代烷氧基,第三个取代基是烷基、卤素、羟烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或氰基。实例包括但不限于3-羟基-3-三氟环丁基,2,2-二甲基-3-羟基环丁基等。

[0245] “取代的环烷基烷基”是指-(亚烷基)-取代的环烷基,每个术语如本文定义。实例包括但不限于1-羟甲基环丙-1-基甲基等。

[0246] 如本文所用,“约”旨在限定修饰的数值,从而将该值表示为在误差范围内的变数。当未列举特定的误差范围(例如图表或数据表中给出的平均值的标准偏差)时,术语“约”应理解为表示涵盖±10%,优选为±5%的范围,所述值和范围均包括在内。

[0247] 如本文所用,“疾病”旨在与术语“紊乱”、“病症”和“病状”(如在医学病状中)通常同义,可互换使用,因为它们均反映出人体或动物体或其一部分的损害正常功能的异常病

状,通常表现为区别的体征和症状,并导致人体或动物的寿命缩短或生活质量降低。

[0248] “患者”通常与术语“受试者”同义,并且如本文所用,包括所有哺乳动物(包括人类在内)。患者的例子包括人、牲畜(例如牛、山羊、绵羊、猪和兔子),以及陪伴动物(例如狗、猫、兔和马)。优选地,患者是人类。

[0249] 如本文所用,“需要治疗”是指由医师或其他护理者做出的受试者需要或将从治疗中受益的判断。该判断是基于医师或护理人员专业知识范围内的多种因素做出的。

[0250] “施用”、“给药”等,在用于例如患者,细胞,组织,器官或生物流体时,是指将例如式(I)化合物、包含其的药物组合物或诊断剂与受试者,细胞,组织,器官或生物流体接触。在细胞的情况下,施用包括试剂与细胞的接触(例如体外或离体),以及试剂与流体的接触,其中流体与细胞接触。

[0251] 如本文所用,“治疗有效量”是指式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或本文所述的子实施方式和/或其药学上可接受的盐,当将其单独或作为药物组合物的一部分并以单次剂量或作为一系列剂量的一部分施用于治疗疾病的患者时,足以影响这种疾病的治疗的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。治疗有效量可以通过测量相关的生理效应来确定,并且可以结合给药方案和对受试者状况的诊断分析等来调整治疗有效量。举例来说,在给药后的特定时间测量式(I)化合物(或其代谢物)的血清水平可以指示是否已使用了治疗有效量。

[0252] “治疗”或疾病的“治疗”包括:

[0253] (1) 预防疾病,即在可能暴露于或易患该疾病但尚未经历或未显示出疾病症状的哺乳动物中使得疾病的临床症状不发展;

[0254] (2) 抑制疾病,即阻止或减轻疾病或其临床症状的发展;或者

[0255] (3) 缓解疾病,即引起疾病或其临床症状消退。

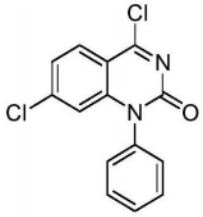
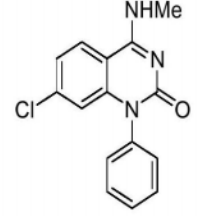
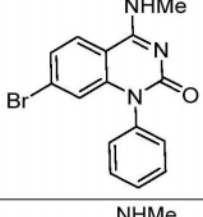
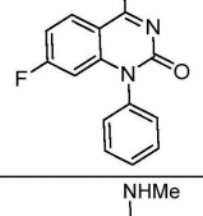
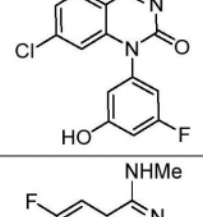
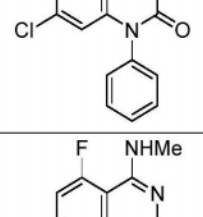
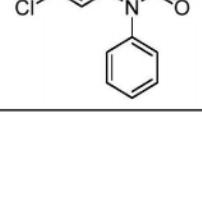
[0256] 关于MAT2A的“抑制”、“降低”或这些术语的任何变形包括任何可测量的降低或完全抑制以达到期望的结果。例如,与其正常活性相比,MAT2A活性的降低可以减少约、至多约或至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更高,或其任何可推导的范围。

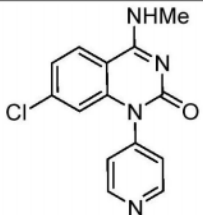

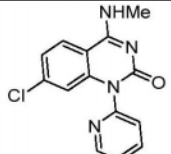
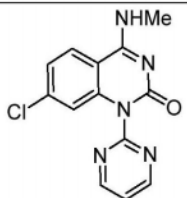
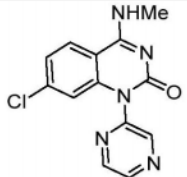
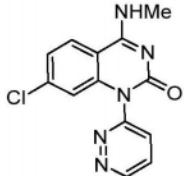
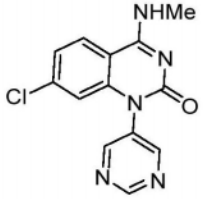
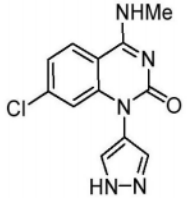
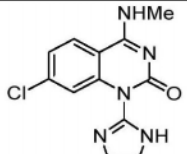
[0257] “脲基”是指-NHCONRR'基团,其中R和R'独立地是氢或烷基,如上文定义,例如,-NHCONH甲基,-NHCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>等。“硫脲基烷基”是指-(亚烷基)-NHSO<sub>2</sub>NRR'基团,其中R和R'独立地是氢或烷基,如上文定义,例如,-亚乙基-NHSO<sub>2</sub>NH甲基,-亚丙基-NHSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>等。

[0258] 代表性的式(I)化合物在下表1中列出:

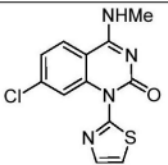
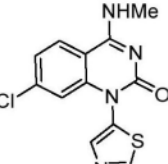
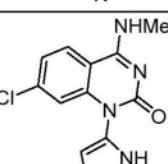
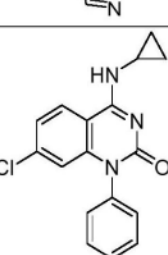
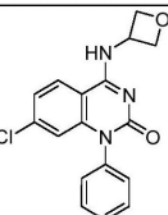
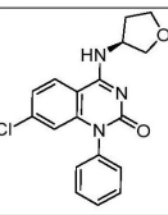
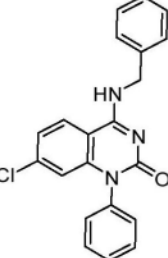
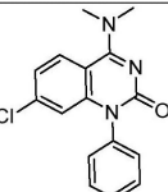
[0259] 表1

[0260]

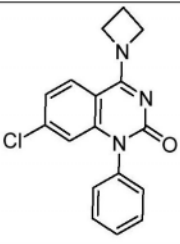
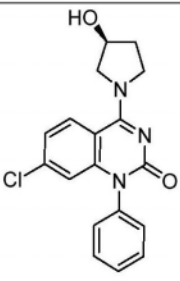
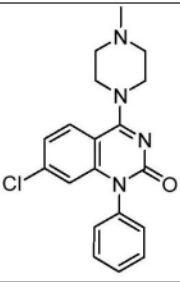
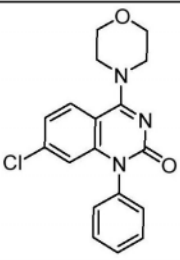
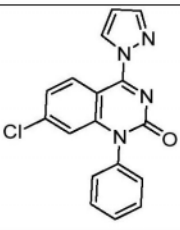
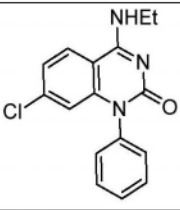
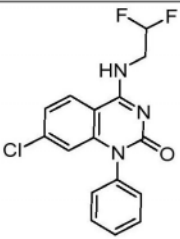
化合物编号	结构	名称	质谱
1		4,7-二氯-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
2		7-氯-4-(甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
3		7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
4		7-氟-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
5		7-氯-1-(5-氟-3-羟基-苯基)-4-(甲基氨基)-氢喹唑啉-2-酮	
6		7-氯-6-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
7		7-氯-5-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	

8		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-4-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
9		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
10		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-2-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
11		7-氯-4-(甲基氨基)-1-咪啶-2-基-喹唑啉-2(1H)-酮	
[0261] 12		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(咪啶-2-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
13		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(咪啶-3-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
14		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(咪啶-5-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
15		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(1H-咪啶-4-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
16		7-氯-1-(1H-咪啶-2-基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	

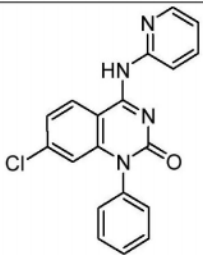
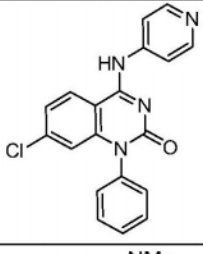
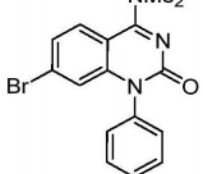
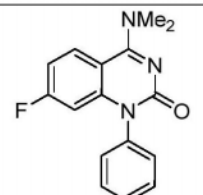
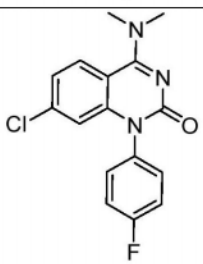
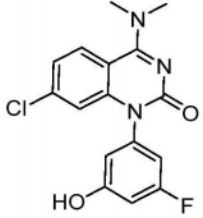
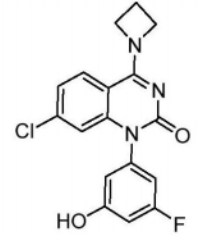
[0262]

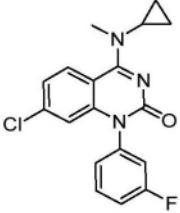
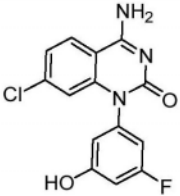
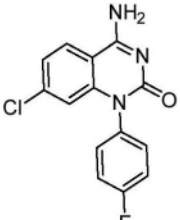
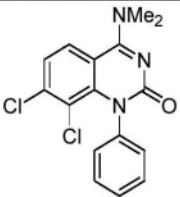
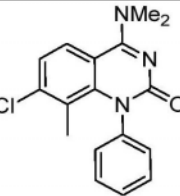
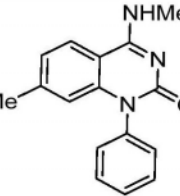
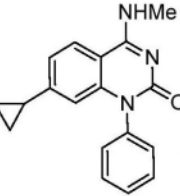
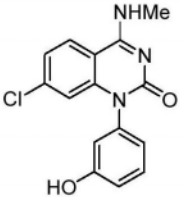
17		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(噻唑-2-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
18		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(噻唑-5-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
19		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(1H-吡唑-5-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
20		7-氯-4-(环丙基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
21		7-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
22		(S)-7-氯-1-苯基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
23		4-(苄基氨基)-7-氯-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
24		7-氯-4-(二甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	

[0263]

25		4-(氮杂环丁烷-1-基)-7-氯-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
26		(S)-7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
27		7-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
28		7-氯-4-吗啉代-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
29		7-氯-1-苯基-4-(1H-吡唑-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮	
30		7-氯-4-(乙基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
31		7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	

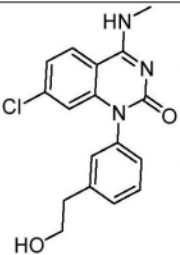
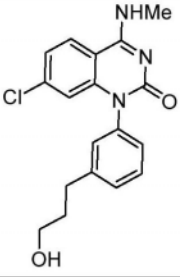
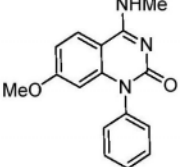
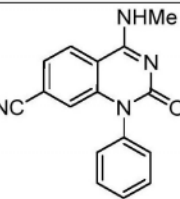
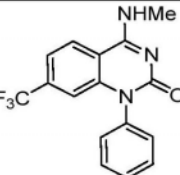
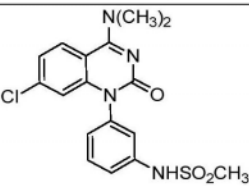
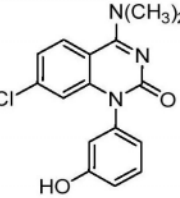
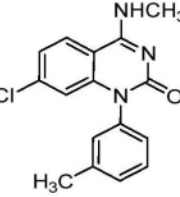
[0264]

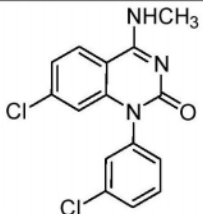

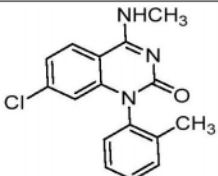
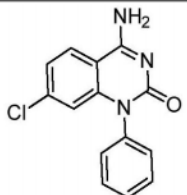

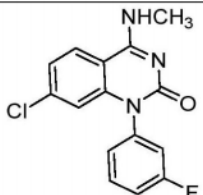
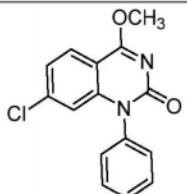
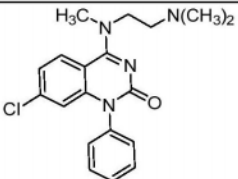
32		7-氯-1-苯基-4-(吡啶-2-基-氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	
33		7-氯-1-苯基-4-(吡啶-4-基-氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	
34		7-溴-4-(二甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
35		4-(二甲基氨基)-7-氟-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
36		4-(二甲基氨基)-7-氯-1-(4-氟苯基)-氢喹唑啉-2-酮	
37		4-(二甲基氨基)-7-氯-1-(5-氟-3-羟基苯基)氢-喹唑啉-2-酮	
38		4-氮杂环丁烷基-7-氯-1-(5-氟-3-羟基-苯基)氢喹唑啉-2-酮	

39		7-氯-4-(环丙基甲基氨基)-1-(3-氟苯基)氢喹唑啉-2-酮	
40		4-氨基-7-氯-1-(5-氟-3-羟基苯基)-氢喹唑啉-2-酮	
41		4-氨基-7-氯-1-(4-氟苯基)-氢-喹唑啉-2-酮	
42		7,8-二氯-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
43		7-氯-4-(二甲基氨基)-8-甲基-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
44		7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
45		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
46		7-氯-1-(3-羟基苯基)-4-(甲基氨基)-氢喹唑啉-2-酮	

[0265]

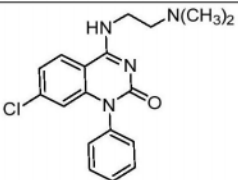
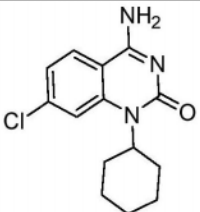
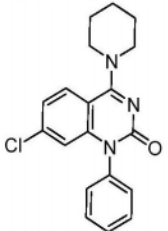
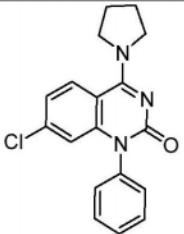
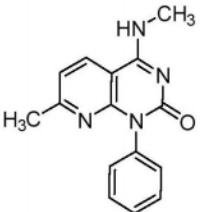
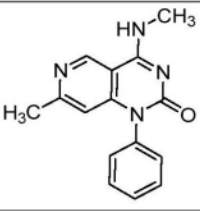
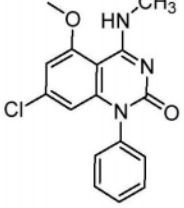
[0266]

47		7-氯-1-[3-(2-羟乙基)苯基]-4-(甲基氨基)-氢喹唑啉-2-酮
48		7-氯-1-[3-(3-羟丙基)-苯基]-4-(甲基氨基)氢-喹唑啉-2-酮
49		7-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮
50		4-(甲基氨基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢-喹唑啉-7-甲腈
51		4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮
52		N-(3-(7-氯-4-(二甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯基)-甲磺酰胺
54		4-(二甲基氨基)-7-氯-1-(3-羟苯基)氢喹唑啉-2-酮
55		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-甲基苯基)氢喹唑啉-2-酮

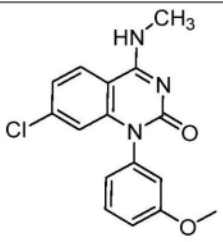
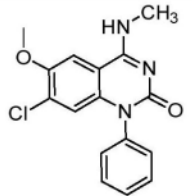
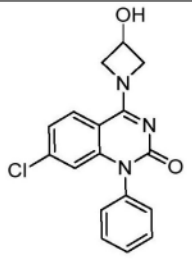
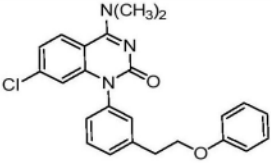
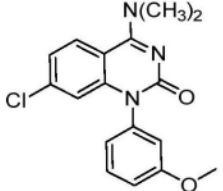
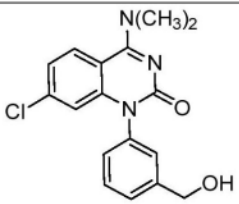
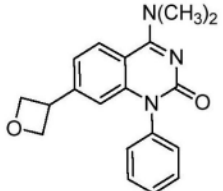
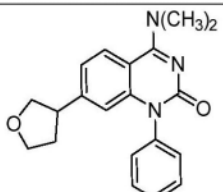
56		7-氯-1-(3-氯苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	
57		7-氯-1-(2-氟苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	
58		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基苯基)氢喹唑啉-2-酮	
59		4-氨基-7-氯-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
60		1-(3-溴苯基)-7-氯-4-(二甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	
61		7-氯-1-(3-氟苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	
62		7-氯-4-甲氧基-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮	
63		7-氯-4-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)-氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	

[0267]

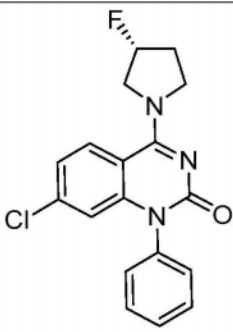
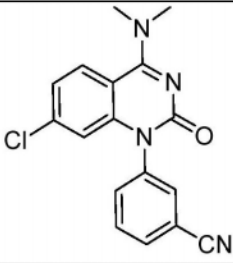
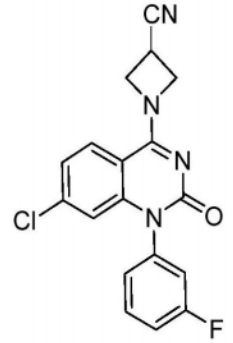
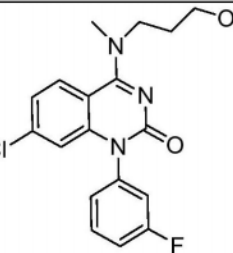
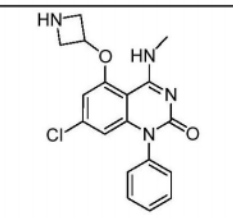
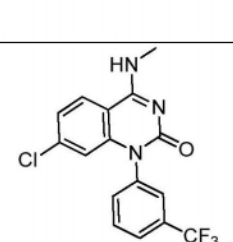
[0268]

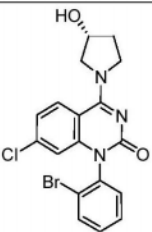
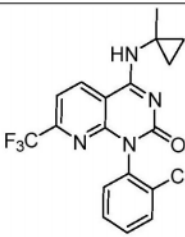
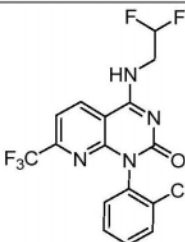
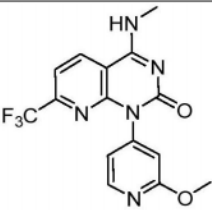
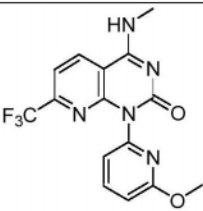
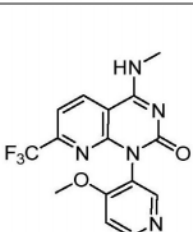
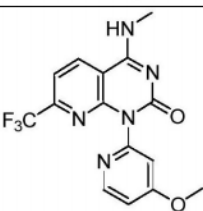
64		7-氯-4-((2-(二甲基氨基)乙基)-氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
65		4-氨基-7-氯-1-环己基-喹唑啉-2(1H)-酮	
66		7-氯-1-苯基-4-(哌啶-1-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
67		7-氯-1-苯基-4-(吡咯烷-1-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	
68		7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	
69		7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	
70		7-氯-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	

[0269]

71		7-氯-1-(3-甲氧基苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
73		7-氯-6-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
74		7-氯-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
75		7-氯-4-(二甲基氨基)-1-(3-(2-苯氧基乙基)苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
76		4-(二甲基氨基)-7-氯-1-(3-甲氧基苯基)氢喹唑啉-2-酮
77		4-(二甲基氨基)-7-氯-1-[3-(羟甲基)苯基]氢喹唑啉-2-酮
78		4-(二甲基氨基)-7-(氧杂环丁烷-3-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
79		4-(二甲基氨基)-1-苯基-7-(四氢呋喃-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮

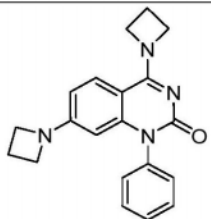
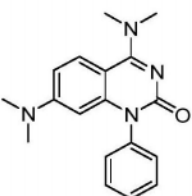
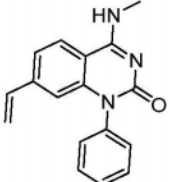
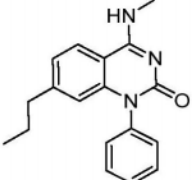
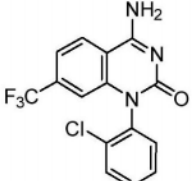
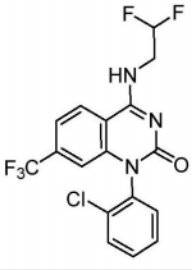
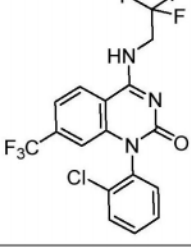
[0270]

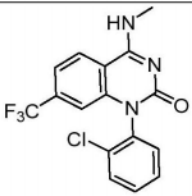
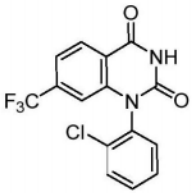
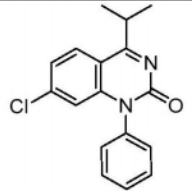
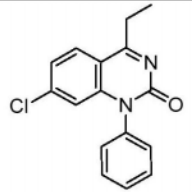
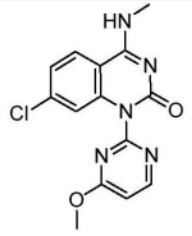
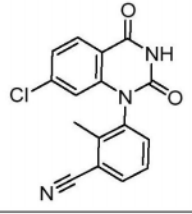
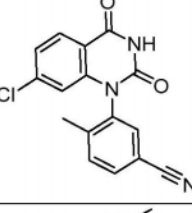
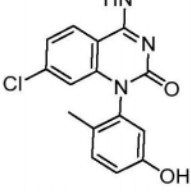
80		(R)-7-氯-4-(3-氟吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	
81		3-[4-(二甲基氨基)-7-氯-2-氧代氢喹唑啉基]苯甲腈	
82		1-(7-氯-1-(3-氟苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈	
83		7-氯-1-(3-氟苯基)-4-((3-羟丙基)(甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	
85		5-氮杂环丁烷-3-基氧基-7-氯-4-(甲基-氨基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 357.1
86		7-氯-4-(甲基氨基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 354.04

87		4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(2-溴苯基)-7-氯氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 420.04
88		1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 395.05
89		1-(2-氯苯基)-4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 405.1
90		1-(2-甲氧基吡啶-4-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 352.0
91		1-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 352.0
92		1-(4-甲氧基吡啶-3-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 352.0
93		1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 352.0

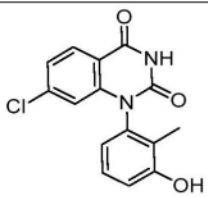
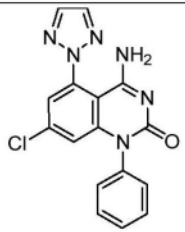
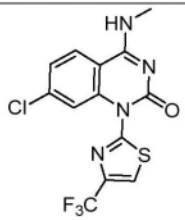
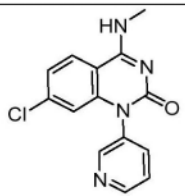
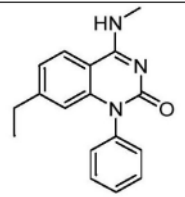
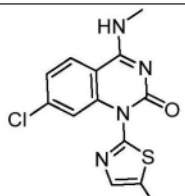
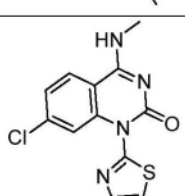
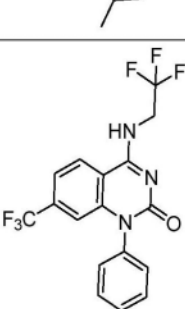
[0271]

[0272]

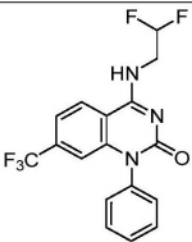
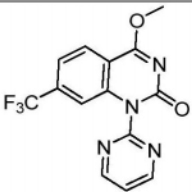
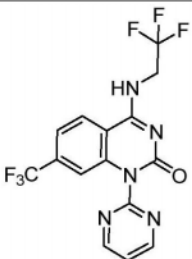
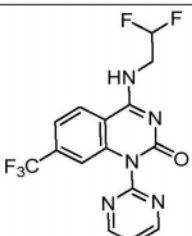
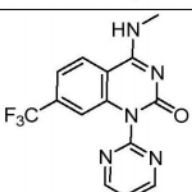
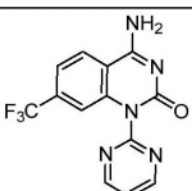
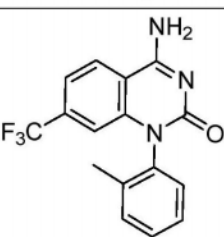
94		4,7-二(氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 333.2
94		4,7-双(二甲基氨基)-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 309.2
96		4-(甲基氨基)-1-苯基-7-乙烯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 278.15
97		4-(甲基氨基)-1-苯基-7-丙基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 294.2
99		4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 340.0
100		1-(2-氯苯基)-4-[(2,2-二氟-乙基)氨基]-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 404.0
101		1-(2-氯苯基)-4-[(2,2,2-三氟-乙基)氨基]-7-(三氟甲基)氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 422.0

102		1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 354.1
103		1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 341.0
104		7-氯-4-(甲基乙基)-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 299.19
105		7-氯-4-乙基-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 285.21
[0273] 106		7-氯-1-(4-甲氧基咪唑-2-基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 318.12
107		3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)-2-甲基-苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 310.13
108		3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)-4-甲基-苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 310.06
109		7-氯-1-(3-羟基-6-甲基苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 316.18

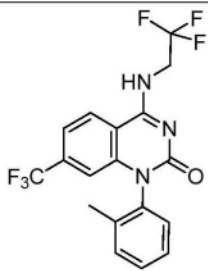
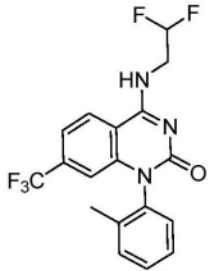
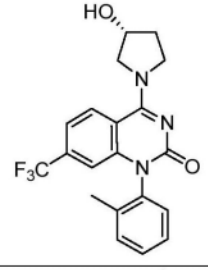
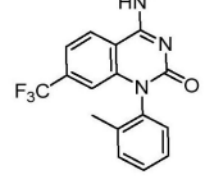
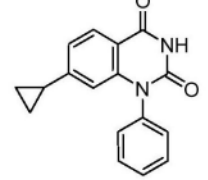
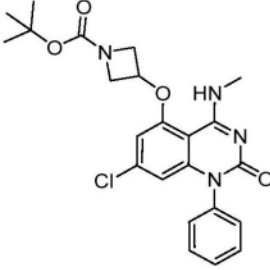
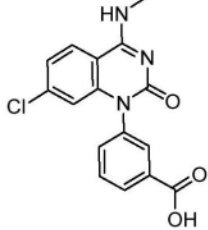
[0274]

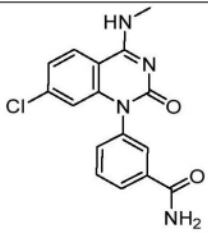
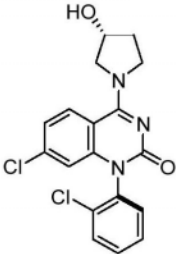
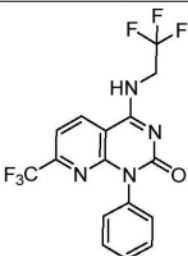
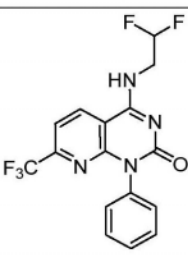
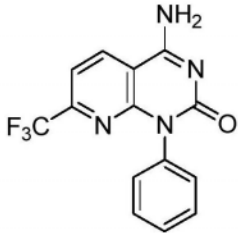
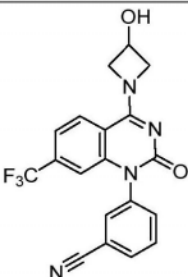
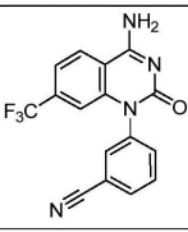
110		7-氯-1-(3-羟基-2-甲基苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 303.13
112		4-氨基-7-氯-1-苯基-5-(1,2,3-三唑-2-基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 339.11
113		7-氯-4-(甲基氨基)-1-[4-(三氟甲基)(1,3-噻唑-2-基)]氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 361.0
114		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-吡啶基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 287.1
115		7-乙基-4-(甲基氨基)-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 280.1
116		7-氯-1-(5-甲基(1,3-噻唑-2-基))-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 307.0
117		7-氯-1-(4-甲基(1,3-噻唑-2-基))-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 307.0
118		1-苯基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 388.0

[0275]

119		4-(((2,2-二氟乙基)氨基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 370.0
120		4-甲氧基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 323.0
121		1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑啉-2-酮-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)	m/z [M+H] <sup>+</sup> 390.0
122		4-(((2,2-二氟乙基)氨基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 372.0
123		4-(甲基氨基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 322.0
124		4-氨基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 308.0
125		4-氨基-1-(2-甲基苯基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 320.0

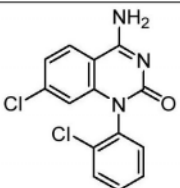
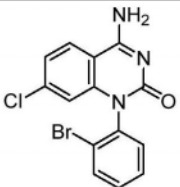
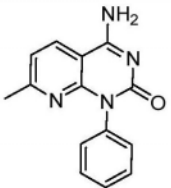
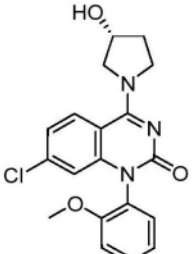
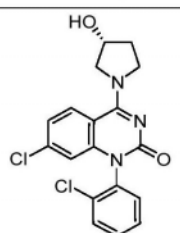
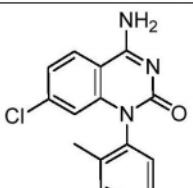
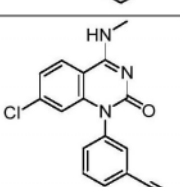
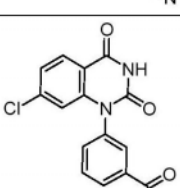
[0276]

126		1-(2-甲基苯基)-4-[(2,2,2-三氟-乙基)氨基]-7-(三氟甲基)氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 402.0
127		4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1-(2-甲基苯基)-7-(三氟甲基)氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 384.0
128		4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(2-甲基苯基)-7-(三氟甲基)氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 390.0
129		4-(甲基氨基)-1-(2-甲基苯基)-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 334.0
130		7-环丙基-1-苯基-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 279.21
132		3-[7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-苯基氢喹唑啉-5-基-氧基]氮杂环丁烷甲酸叔丁酯	m/z [M+H] <sup>+</sup> 457.13
133		3-[7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-(4-羧基苯基)氢喹唑啉-5-基]苯甲酸	m/z [M+H] <sup>+</sup> 330.11

134		3-[7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-氢喹唑啉-1-基]苯甲酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 329.11
135		4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-7-氯-1-(2-氯苯基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 376.10
136		1-苯基-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 389.0
[0277] 137		4-(((2,2-二氟乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 371.0
138		4-氨基-1-苯基-7-(三氟甲基)-氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 307.0
139		3-[4-(3-羟基氮杂环丁烷基)-2-氧代-7-(三氟甲基)氢喹唑啉基]-苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 387.0
140		3-[4-氨基-2-氧代-7-(三氟甲基)-氢喹唑啉基]苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 331.0

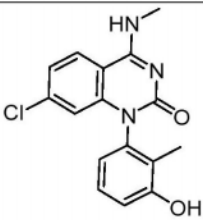
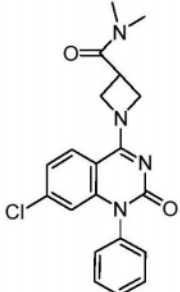
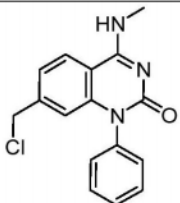
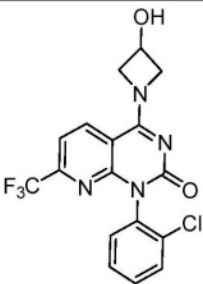
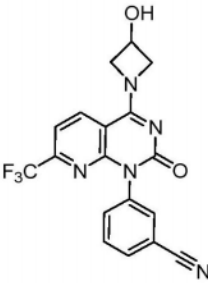
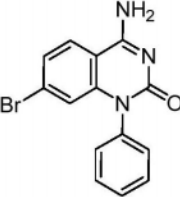
[0278]

141		3-[4-((3R)-3-羟基吡咯烷基)-2-氧代-7-(三氟甲基)氢喹啉基]-苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 401.1
142		3-[4-(甲基氨基)-2-氧代-7-(三氟-甲基)氢喹啉基]苯-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 345.1
143		7-(二氟甲基)-4-(甲基氨基)-1-苯基氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 302.0
144		4-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.0
145		4-((3R)-3-羟基吡咯烷基)-1-苯基-7-(三氟甲基)氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 376.0
146		4-氨基-1-苯基-7-(三氟甲基)-氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 306.0
147		1-(2-甲基苯基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氢喹啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.0

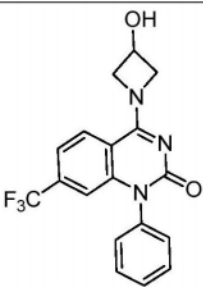
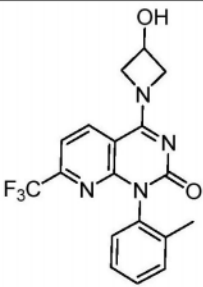
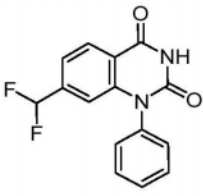
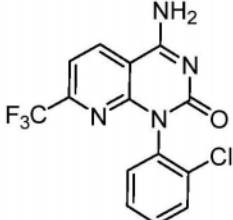
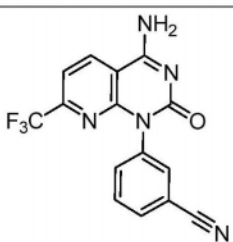

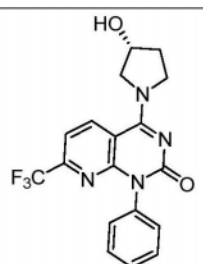
148		4-氨基-7-氯-1-(2-氯苯基)- 氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 307.06
149		4-氨基-1-(2-溴苯基)-7-氯- 氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 349.98
150		4-氨基-7-甲基-1-苯基氢- 吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 353.24
151		4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1- 基)-7-氯-1-(2-甲氧基苯基) 氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 372.10
153		4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1- 基)-7-氯-1-(2-氯苯基)氢- 喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 376.04
154		4-氨基-7-氯-1-(2-甲基苯 基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 386.0
155		3-[7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧 代-氢喹唑啉基]苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 311.12
156		3-(7-氯-4-羟基-2-氧代氢- 喹唑啉基)苯甲酸	m/z [M+H] <sup>+</sup> 317.06

[0279]

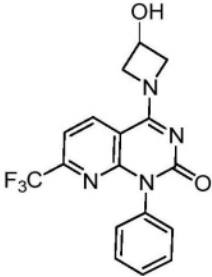
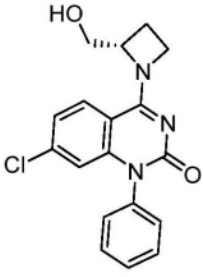
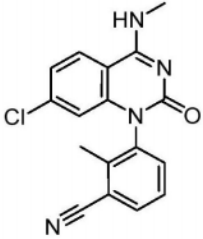
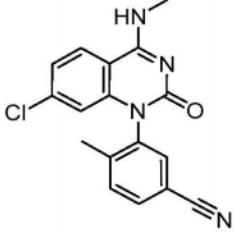
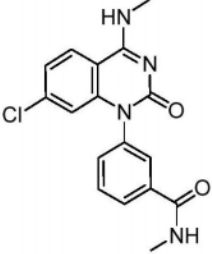
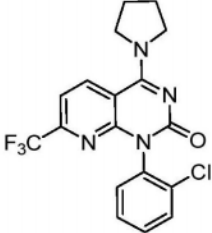
[0280]

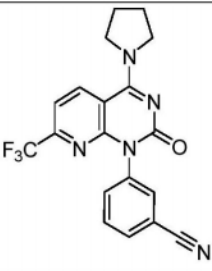
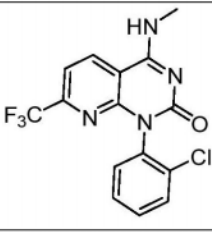
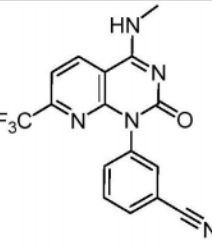
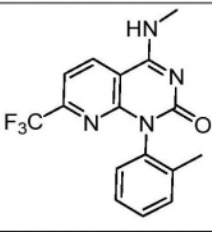
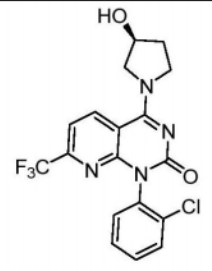
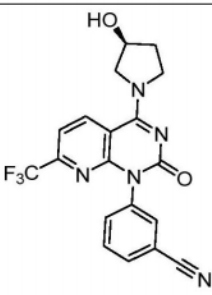
157		7-氯-1-(3-羟基-2-甲基苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 316.12
159		[1-(7-氯-2-氧代-1-苯基氢喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-基]-N,N-二甲基甲酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 383.1
160		7-(氯甲基)-4-(甲基氨基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 300.0
161		1-(2-氯苯基)-4-(3-羟基-氮杂环丁基)-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 397.1
162		3-(4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 388.1
163		4-氨基-7-溴-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 316.0

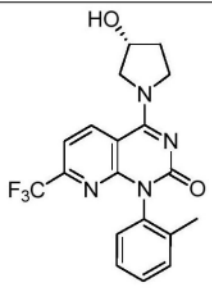
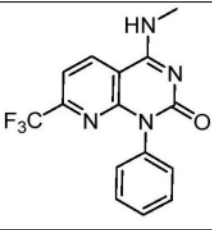
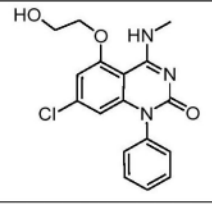
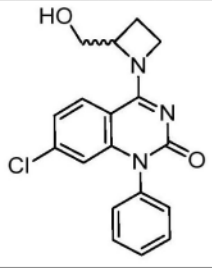
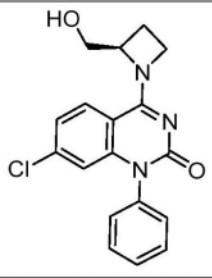
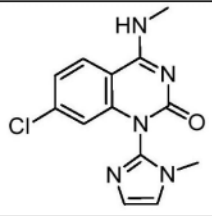
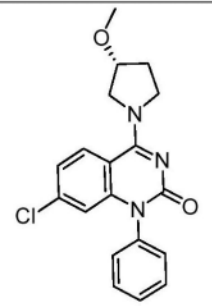
[0281]

164		4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 362.0
165		4-(3-羟基氮杂环丁烷基)-1-(2-甲基-苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 377.24
166		7-(二氟甲基)-1-苯基-1,3-二氢唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 289.0
167		4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 341.10
168		3-(4-氨基-2-氧代-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(2H)-基)-苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 332.10
169		4-氨基-1-(2-甲基苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.1
170		(R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 377.15

[0282]

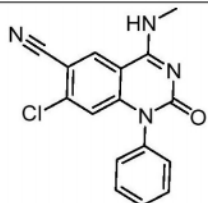
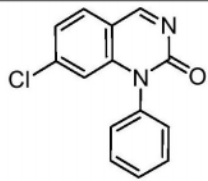
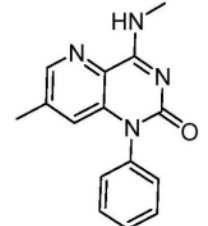
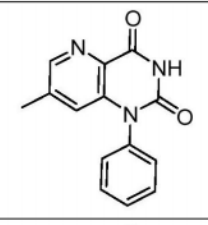
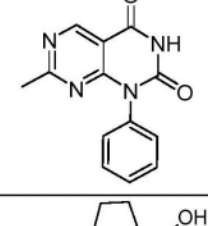
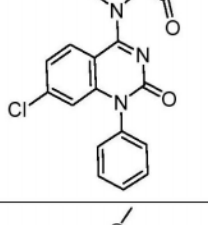
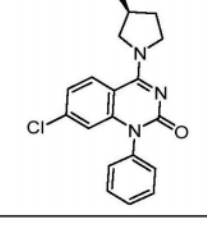
171		4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 363.0
172		(S)-7-氯-4-(2-(羟甲基)-氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.1
173		3-[7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-氢喹唑啉基]-2-甲基苯-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 325.11
174		3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-喹唑啉-1(2H)-基)-2-甲基-苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 325.11
175		3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-喹唑啉-1(2H)-基)苯甲酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 343.1
176		1-(2-氯苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 395.10

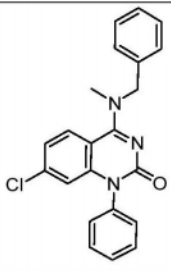
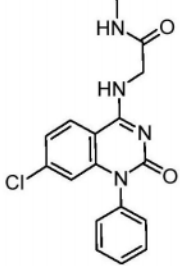
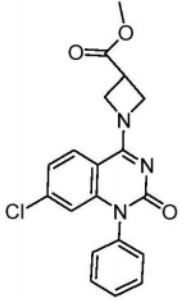
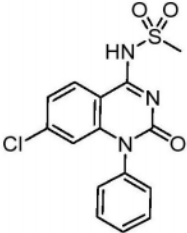
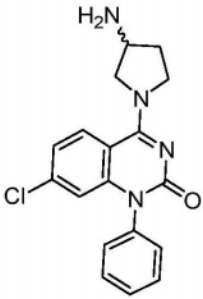
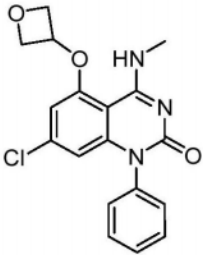
177		3-(2-氧代-4-(吡咯烷-1-基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 385.15	
178		1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 355.10	
179		3-[4-(甲基氨基)-2-氧代-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 346.1	
[0283]	180		4-(甲基氨基)-1-(2-甲基苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 335.10
181		(S)-1-(2-氯苯基)-4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.10	
182		(S)-3-(4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-2-氧代-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-1(2H)-基)苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 402.1	

183		(R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 391.2
184		4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.1
185		7-氯-5-(2-羟基乙氧基)-4-(甲基氨基)-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 346.17
186		7-氯-4-[2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.17
187		(R)-7-氯-4-(2-(羟甲基)-氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.17
188		7-氯-4-(甲基氨基)-1-(1-甲基-咪唑-2-基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 290.0
189		(R)-7-氯-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 356.24

[0284]

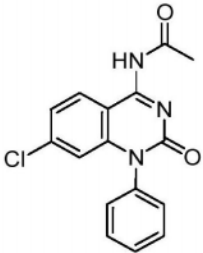
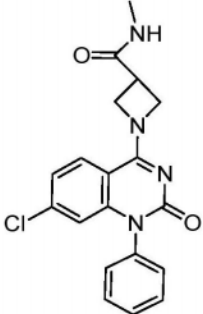
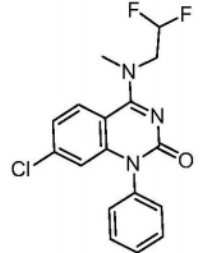
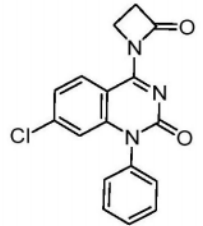
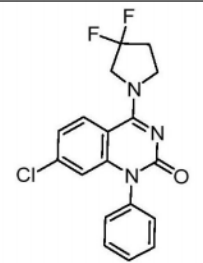
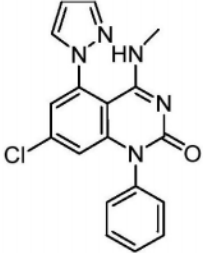
[0285]

190		7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-苯基氢喹唑啉-6-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 311.18
191		7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 257.26
192		7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基-吡啶并[3,2-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 267.29
193		7-甲基-1-苯基吡啶并[3,2-d]-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 254.24
194		7-甲基-1-苯基嘧啶并[4,5-d]-嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 254.26
195		(2S)-1-(7-氯-2-氧代-1-苯基氢-喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-甲酸	m/z [M+H] <sup>+</sup> 370.12
196		(S)-7-氯-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 356.24

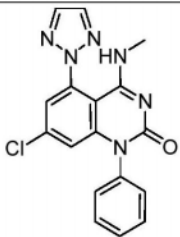
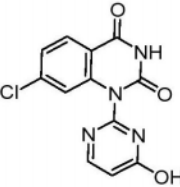
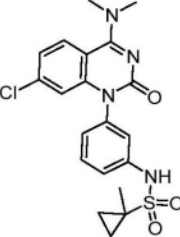
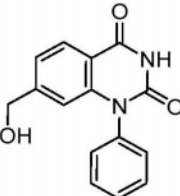
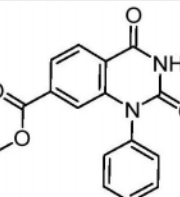
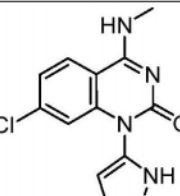

197		7-氯-4-[甲基苄基氨基]-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 376.24
188		2-((7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)(甲基)氨基)-N-甲基乙酰胺	$m/z$ $[M+H]^+$ 343.10
199		1-(7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯	$m/z$ $[M+H]^+$ 370.10
200		N-(7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)甲烷磺酰胺	$m/z$ $[M+H]^+$ 350.04
201		4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 341.11
202		7-氯-4-(甲基氨基)-5-氧杂环丁烷-3-基氧基-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 358.10

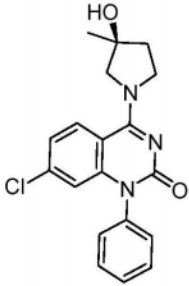
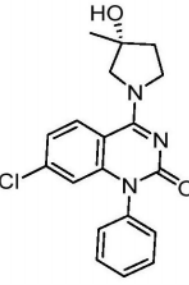
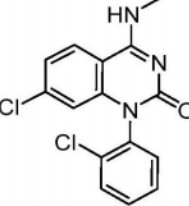
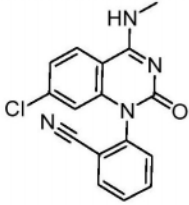
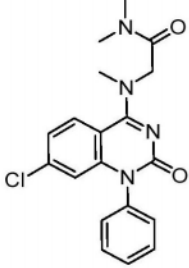
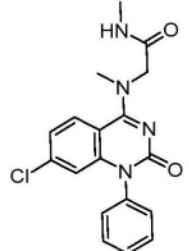
[0286]

[0287]

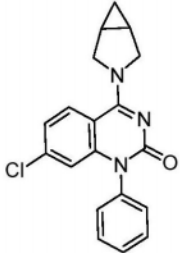
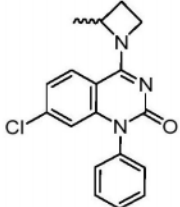
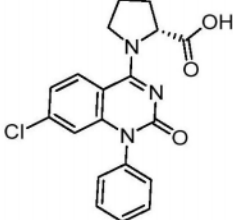
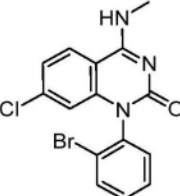
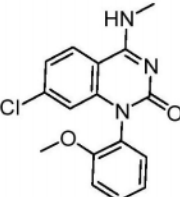
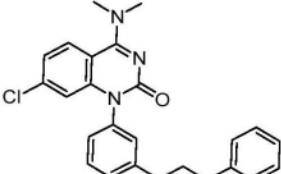
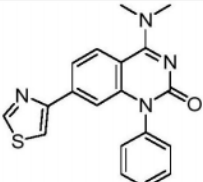
203		N-(7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)乙酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 314.12
204		1-(7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)-N-甲基-氮杂环丁烷-3-甲酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 369.22
205		4-[(2,2-二氟乙基)甲基氨基]-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 350.10
206		7-氯-4-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 326.17
207		4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 328.17
208		7-氯-4-(甲基氨基)-1-苯基-5-(1H-吡唑-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 352.18

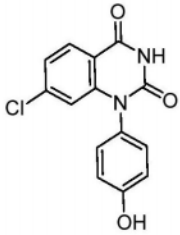
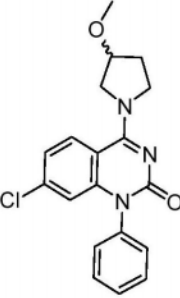
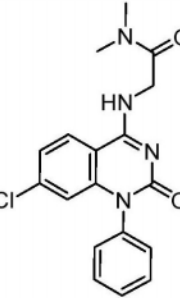
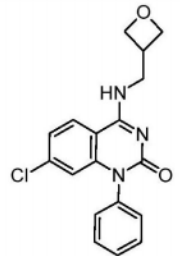
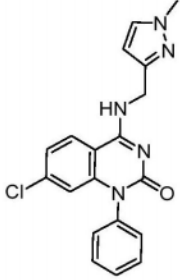
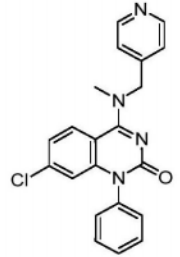
[0288]

209		7-氯-4-(甲基氨基)-1-苯基-5-(1,2,3-三唑-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 353.1
210		7-氯-1-(4-羟基咪唑-2-基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 291.0
211		4-(二甲基氨基)-7-氯-1-(3-{(甲基环丙基)磺酰基}氨基)苯基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 433.1
212		7-(羟甲基)-1-苯基-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 269.0
213		2,4-二氧化-1-苯基-1,3-二氢-喹唑啉-7-甲酸乙酯	m/z [M+H] <sup>+</sup> 311.0
214		7-氯-4-(甲基氨基)-1-咪唑-5-基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 276.1
215		7-氯-1-(1-甲基咪唑-2-基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 277.1

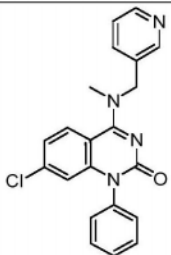
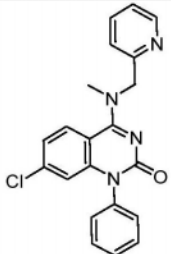
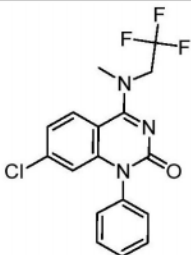
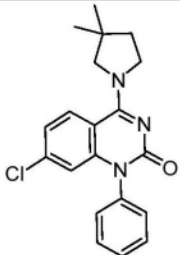
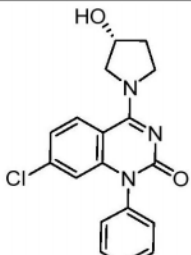
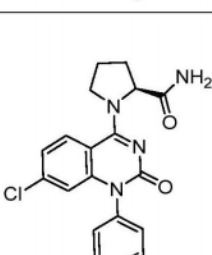
216		4-((3S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 256.12
217		4-((3R)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 256.12
218		7-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 320.0
219		2-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 311.0
220		2-((7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)(甲基氨基)-N,N-二甲基乙酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 371.18
221		2-((7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)(甲基氨基)-N-甲基乙酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 357.12

[0289]

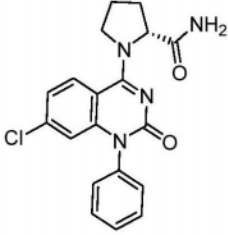
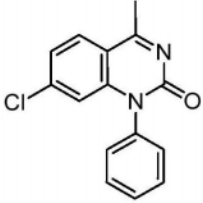
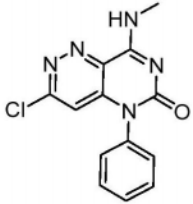
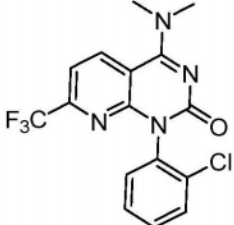
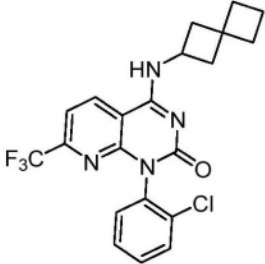
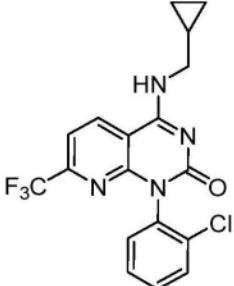
222		4-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.13	
223		7-氯-4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 326.13	
224		(2R)-1-(7-氯-2-氧代-1-苯基氢喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-甲酸	m/z [M+H] <sup>+</sup> 370.12	
[0290]	225		1-(2-溴苯基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 364.0
226		7-氯-1-(2-甲氧基苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 316.0	
227		4-(二甲基氨基)-7-氯-1-[3-(3-苯基丙基)苯基]氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 418.2	
228		4-(二甲基氨基)-1-苯基-7-(1,3-噻唑-4-基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 349.0	

229		7-氯-1-(4-羟苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 289.1
230		7-氯-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 356.12
231		2-[(7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基]-N,N-二甲基乙酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 357.12
232		7-氯-4-[(氧杂环丁烷-3-基甲基)氨基]-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.23
233		7-氯-4-[(1-甲基咪唑-3-基)-甲基]氨基}-1-苯基氢-喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 366.24
234		7-氯-4-[甲基(吡啶-4-基甲基)-氨基]-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 377.1

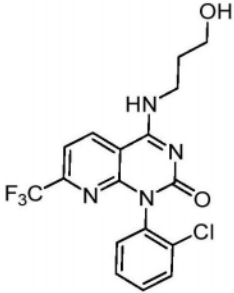
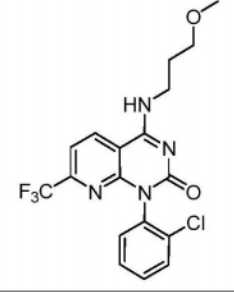
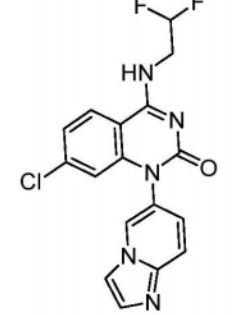
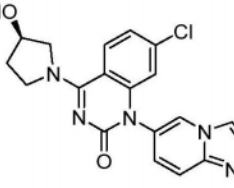
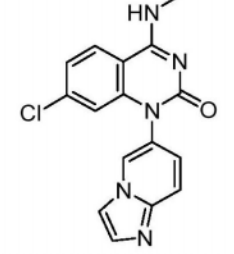
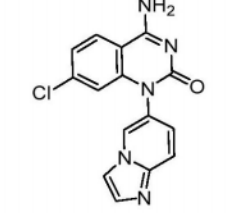
[0291]

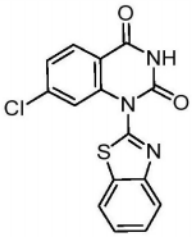
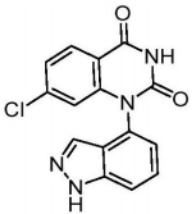
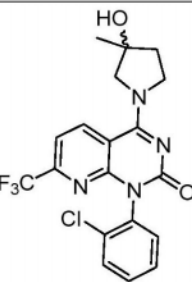
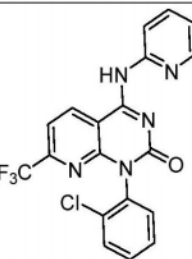
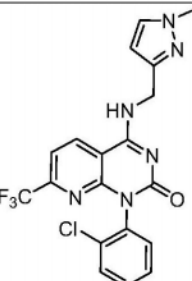
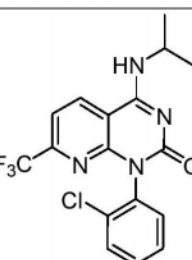
235		7-氯-4-[甲基(吡啶-3-基甲基)-氨基]-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 377.24
236		7-氯-4-[甲基(吡啶-2-基甲基)-氨基]-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 377.12
237		7-氯-4-[甲基(2,2,2-三氟乙基)-氨基]-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 368.18
238		4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 354.12
239		4-((3R)-3-羟基吡咯烷基)-7-氯-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.19
240		(2S)-1-(7-氯-2-氧代-1-苯基氢喹唑啉-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 369.18

[0292]

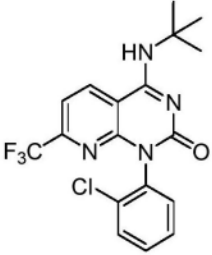
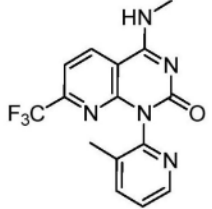
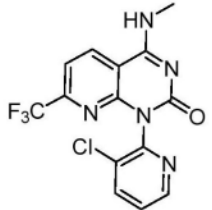
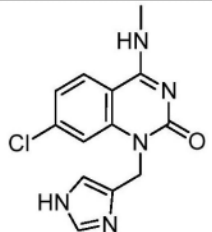
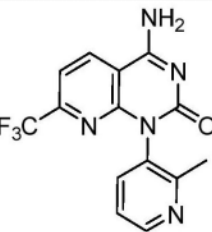
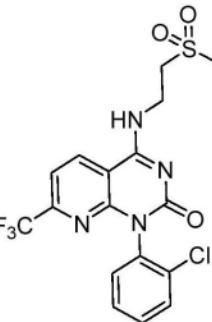
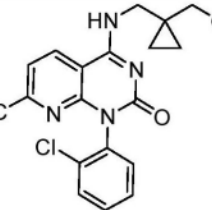
241		(2R)-1-(7-氯-2-氧代-1-苯基氢-喹啉-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 369.19	
242		7-氯-4-甲基-1-苯基氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 271.1	
243		3-氯-8-(甲基氨基)-5-苯基-5-氢咪唑并[5,4-c]噻嗪-6-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 288.16	
[0293]	244		1-(2-氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]噻嗪-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 369.05
245		1-(2-氯苯基)-4-(螺[3.3]庚-2-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]噻嗪-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 435.10	
246		1-(2-氯苯基)-4-((环丙基-甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]噻嗪-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 395.05	

[0294]

247		1-(2-氯苯基)-4-[(3-羟基-丙基)氨基]-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.05
248		1-(2-氯苯基)-4-[(3-甲氧基-丙基)氨基]-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 413.10
249		4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-7-氯-1-(4-氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 376.0
250		4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-7-氯-1-(4-氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 382.00
251		7-氯-1-(4-氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 326.00
252		4-氨基-7-氯-1-(4-氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 312.00

253		1-苯并噻唑-2-基-7-氯-1,3-二氢噻唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 330.0	
254		1-(1H-咪唑-4-基)-7-氯-1,3-二氢噻唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 313.0	
255		1-(2-氯苯基)-4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-7-(三氟甲基)氢吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.37	
[0295]	256		1-(2-氯苯基)-4-(2-吡啶基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 418.35
257		1-(2-氯苯基)-4-[(1-甲基吡啶-3-基)甲基氨基]-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 435.35	
258		1-(2-氯苯基)-4-[(甲基乙基)-氨基]-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 383.34	

[0296]

259		4-[(叔丁基)氨基]-1-(2-氯-苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 397.39
260		1-(3-甲基(2-吡啶基))-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 336.37
261		1-(3-氯(2-吡啶基))-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 356.36
262		7-氯-1-(咪唑-4-基甲基)-4-(甲基氨基)氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 290.36
263		4-氨基-1-(2-甲基(3-吡啶基))-7-(三氟甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 322.10
264		1-(2-氯苯基)-4-{[2-(甲基-磺酰基)乙基]氨基}-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 447.00
265		1-(2-氯苯基)-4-(((1-(羟基-甲基)环丙基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.00

[0297]

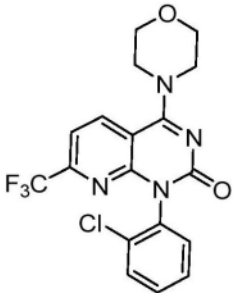
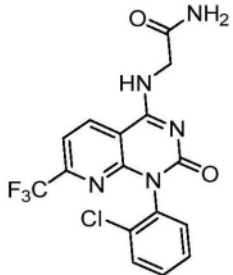
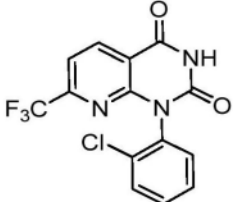
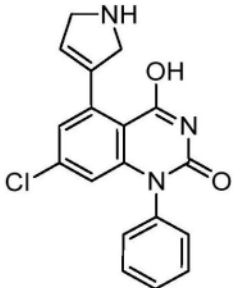
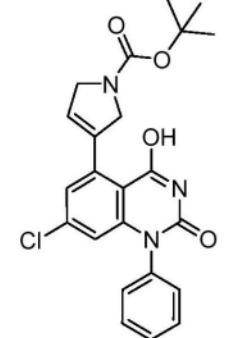
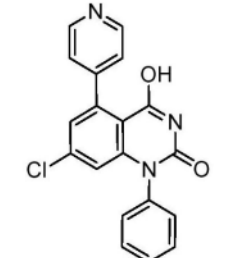
266		4-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 426.00
267		4-{[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 412.00
268		1-(2-氯苯基)-4-(((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.00
269		1-(2-氯苯基)-4-(((1s,3s)-3-羟基-1-甲基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.00
270		1-(2-氯苯基)-4-(((1s,3s)-3-甲氧基环丁基)氨基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.00
271		1-(2-氯苯基)-4-[(氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基]-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.00

[0298]

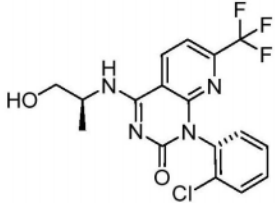
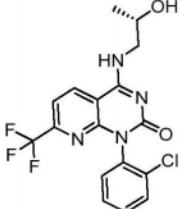
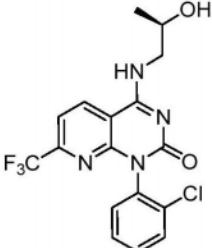
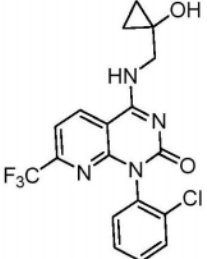
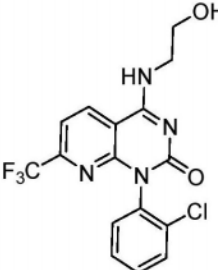
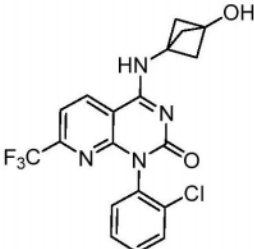
272		4-((甲基-d3)氨基)-1-(2-甲基-苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.20
273		4-(((1S)-2-羟基-异丙基)氨基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟-甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.00
274		1-(2-氯苯基)-4-(氧杂环丁烷-3-基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 397.0
275		4-(((顺式)-3-羟基-3-(三氟甲基)-环丁基)氨基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 479.00
276		4-(((顺式)-3-羟基-2,2-二甲基环丁基)氨基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 439.00
277		1-(((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)环丁烷-1-基)丙腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 420.00
278		3-(((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟-甲基)-1,2-二氢吡啶并-[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-丙基)丙腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 394.00

[0299]

279		(R)-7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(1H-咪唑-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 382.0
280		7-氯-4-(二甲基氨基)-1-(1H-咪唑-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 340.0
281		(R)-7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(1H-苯并咪唑-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 382.0
282		4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 385.0
283		4-((3R)-3-羟基吡咯烷基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 391.0
284		1-(2-甲基吡啶-3-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 335.0
285		4-氨基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.0

286		1-(2-氯苯基)-4-吗啉-4-基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]咪唑-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.40
287		2-(((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]咪唑-4-基)氨基)乙酰胺	m/z [M+H] <sup>+</sup> 398.36
288		1-(2-氯苯基)-4-羟基-7-(三氟甲基)氢吡啶并[2,3-d]-咪唑-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.31
289		7-氯-5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-羟基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 340.37
290		3-(7-氯-4-羟基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯	m/z [M+H] <sup>+</sup> 440.12
291		7-氯-4-羟基-1-苯基-5-(吡啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 350.09

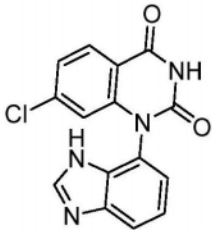
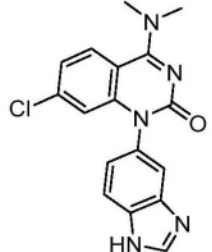
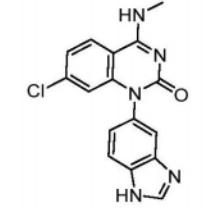
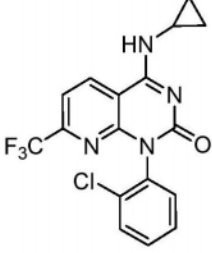
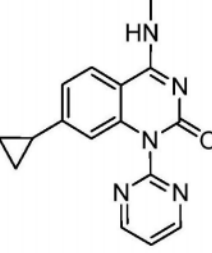
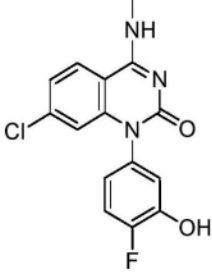
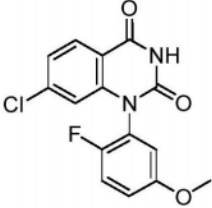
[0300]

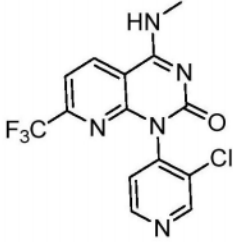
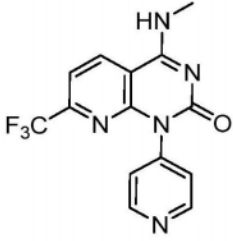
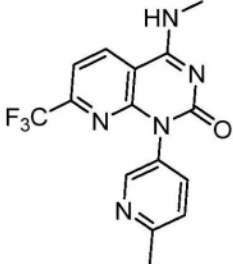
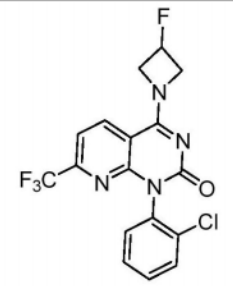
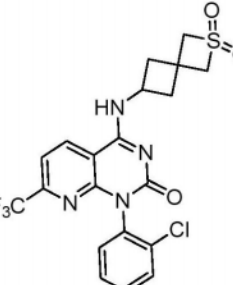
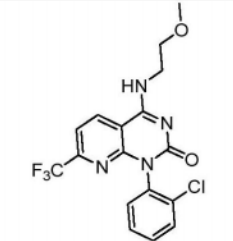
292		4-(((1S)-2-羟基-异丙基)氨基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.10
293		4-(((2S)-2-羟基丙基)氨基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.10
294		4-(((2R)-2-羟基丙基)氨基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.10
[0301] 295		1-(2-氯苯基)-4-{{[(羟基环丙基)甲基]氨基}}-7-(三氟-甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.10
296		1-(2-氯苯基)-4-[(2-羟基-乙基)氨基]-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 385.10
297		1-(2-氯苯基)-4-[(3-羟基-双环[1.1.1]戊基)氨基]-7-(三氟-甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 423.10

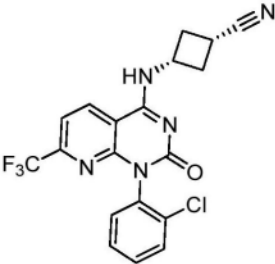
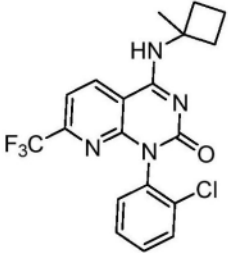

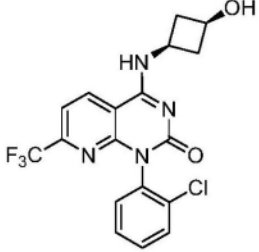
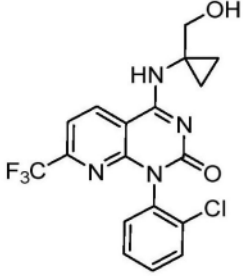
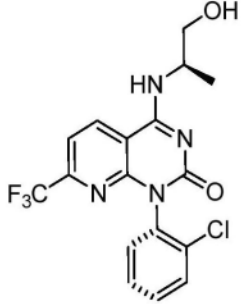
[0302]

298		4-[[[(反式)-3-羟基-1-甲基环-丁基)氨基]-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.10
299		4-[[[(反式)-3-羟基-3-(三氟-甲基)环丁基]氨基]-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 479.10
300		4-[[[(反式)-3-羟基-3-甲基环丁基)氨基]-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.10
301		4-[(反式)-3-甲氧基环丁基)氨基]-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 425.10
302		6-溴-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹啉啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 432.0
303		6-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 398.0
304		1-(2-氯苯基)-6-氟-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)氢-喹啉啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 372.0

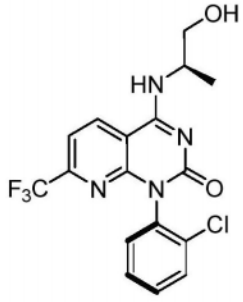
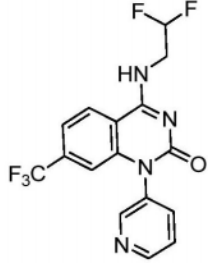

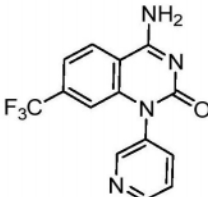
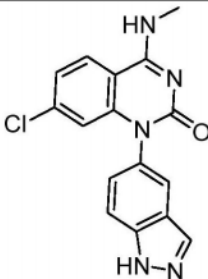
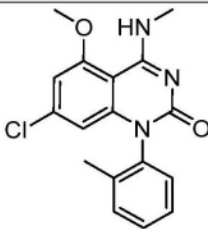
[0303]

305		1-苯并咪唑-7-基-7-氯-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 313.0
306		1-苯并咪唑-5-基-4-(二甲氨基)-7-氯氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 340.0
307		1-苯并咪唑-5-基-7-氯-4-(甲基-氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 326.0
308		1-(2-氯苯基)-4-(环丙基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]咪啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 381.28
309		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-咪啶-2-基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 294.30
310		7-氯-1-(4-氟-3-羟基苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 320.34
311		7-氯-1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.31

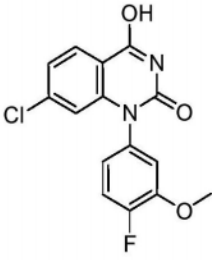
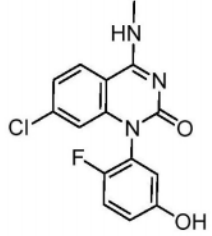
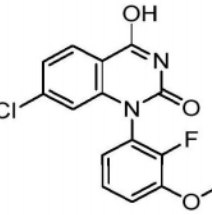
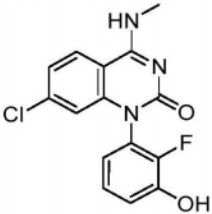
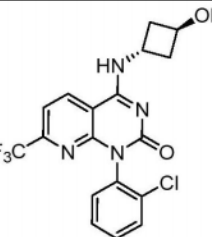
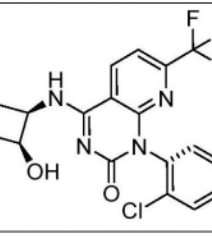
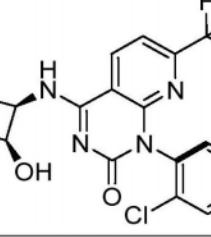
312		1-(3-氯-吡啶-4-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 356.00	
313		4-(甲基氨基)-1-(吡啶-4-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 322.00	
314		1-(6-甲基-吡啶-3-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 336.0	
[0304]	315		1-(2-氯苯基)-4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.10
316		1-(2-氯苯基)-4-((2,2-二氧化-2-噻螺[3.3]庚-6-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 485.10	
317		1-(2-氯苯基)-4-[(2-甲氧基乙基)-氨基]-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.10	

318		(1s,3s)-3-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]咪啶-4-基)氨基)环丁烷-1-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 420.10
319		1-(2-氯苯基)-4-[(甲基环丁基)氨基]-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]咪啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 409.20
320		1-(2-氯苯基)-4-(环丁基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-咪啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 395.10
[0305] 321		(1s,3s)-3-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]咪啶-4-基)氨基)环丁烷-1-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.10
322		1-(2-氯苯基)-4-[(羟-甲基)环丙基]氨基}-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]咪啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.10
323		(R)-(1S <sub>a</sub> )-(2-氯苯基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]咪啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.10

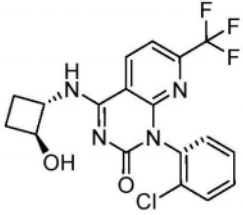
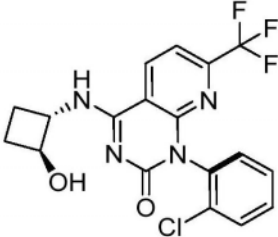
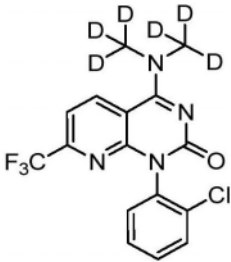
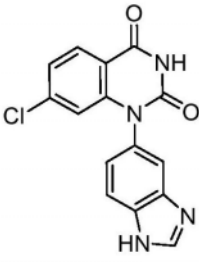
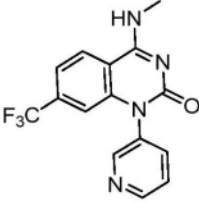
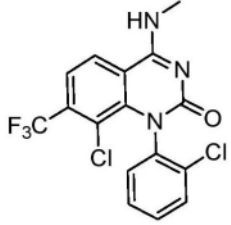
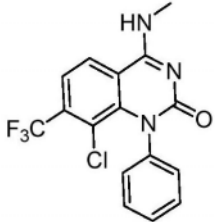
[0306]

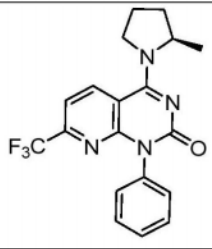
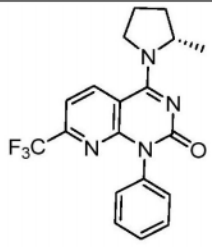
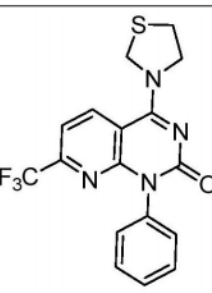
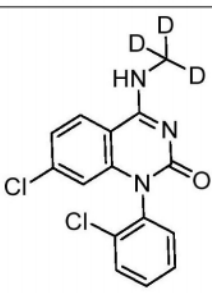
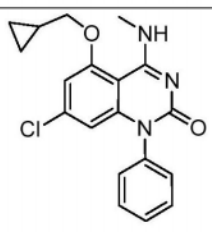
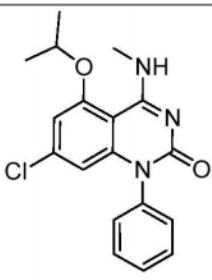
324		(R)-(1R <sub>a</sub> )-(2-氯苯基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-7-(三氟-甲基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.10
325		4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 371.0
326		4-((3R)-3-羟基吡咯烷基)-1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 372.0
327		4-氨基-1-(吡啶-3-基)-7-(三氟-甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 307.0
328		1-(1H-咪唑-5-基)-7-氯-4-(甲基-氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 326.0
329		7-氯-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基苯基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 330.1

[0307]

330		7-氯-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-羟基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 319.05
331		7-氯-1-(6-氟-3-羟基苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 319.06
332		7-氯-1-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4-羟基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 320.06
333		7-氯-1-(2-氟-3-羟基苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 320.27
334		1-(2-氯苯基)-4-(((1R,3R)-3-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.00
335		4-(((2S,1R)-2-羟基环丁基)氨基)-(1S <sub>a</sub> )-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)氢-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.00
336		4-(((2S,1R)-2-羟基环丁基)氨基)-(1R <sub>a</sub> )-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)氢-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.00

[0308]

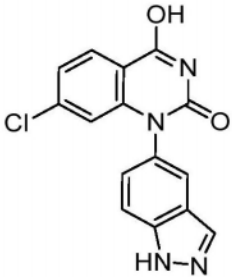
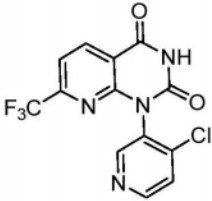
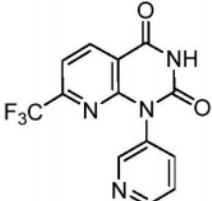
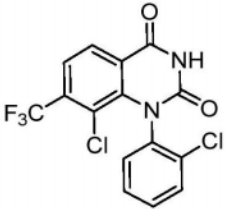
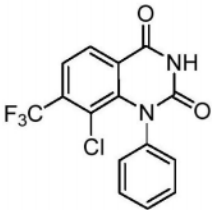
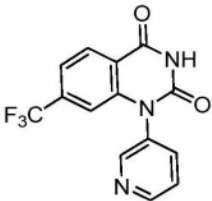
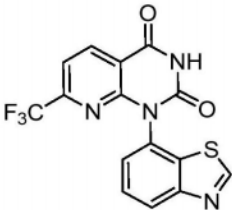
337		4-(((1S,2S)-2-羟基环丁基)-氨基)-(1Sa)-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)氢-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.00
338		4-(((1S,2S)-2-羟基环丁基)-氨基)-(1Ra)-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)氢-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 411.00
339		4-(双(甲基-d3)氨基)-1-(2-氯-苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 375.00
340		1-(1H-苯并[d]咪唑-5-基)-7-氯-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 313.0
341		4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.0
342		8-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 388.0
343		8-氯-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 354.04

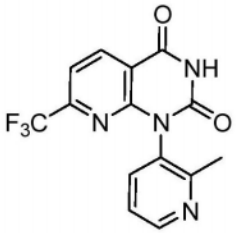
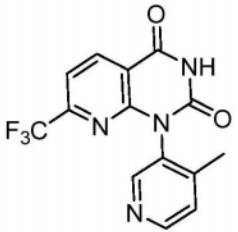
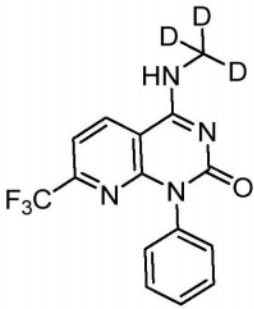
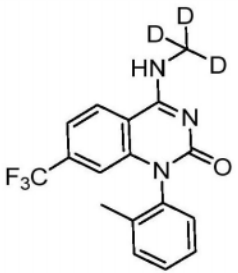
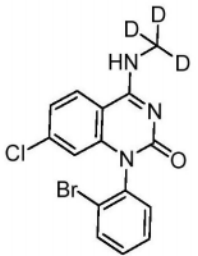
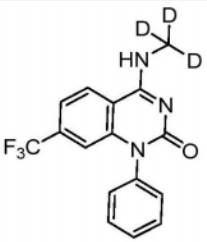
344		4-((2R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 375.1
345		4-((2S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 375.1
346		1-苯基-4-(1,3-噻唑烷-3-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 379.1
347		7-氯-1-(2-氯苯基)-4-((甲基-d3)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 324.1
348		7-氯-5-(环丙基甲氧基)-4-(甲基氨基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 356.32
349		7-氯-4-(甲基氨基)-5-(甲基-乙氧基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 344.33

[0309]

[0310]

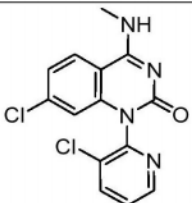
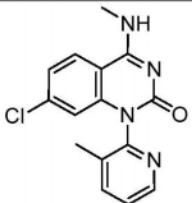
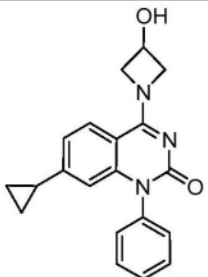
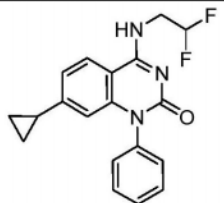
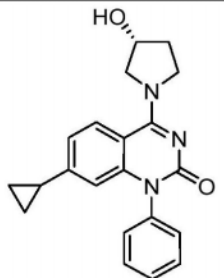
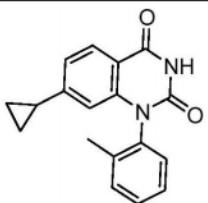
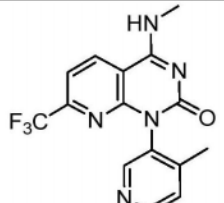
350		7-氯-4-(甲基氨基)-1-苯基-5-(2,2,2-三氟乙氧基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 384.31
351		1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 370.26
352		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基苯基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 306.33
353		7-氯-1-(3-环丙基苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 326.32
354		7-氯-1-(3-二氟甲基苯基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 323.26
355		7-氯-1-(3-(二氟甲基)苯基)-4-(甲基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 336.30
356		7-氯-1-(3-三氟甲基苯基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 339.29

357		1-(1H-吡唑-5-基)-7-氯-4-羟基-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 313.0
358		1-(4-氯吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 343.0
359		1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 309.00
[0311] 360		8-氯-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮-1	m/z [M-H] <sup>-</sup> 373.0
361		8-氯-1-苯基-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M-H] <sup>-</sup> 339.0
362		1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 308.0
363		1-苯并噻唑-7-基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 365.0

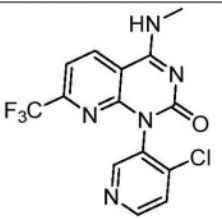
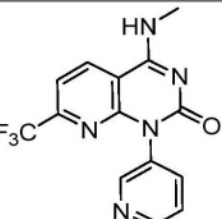
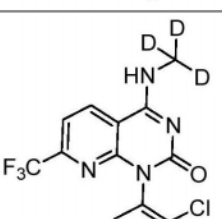
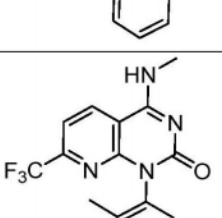
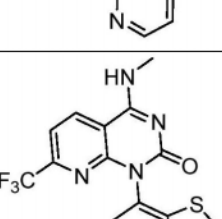
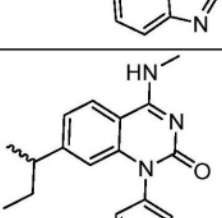
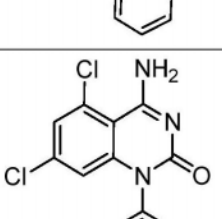
364		1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]咪啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 323.1
365		1-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]咪啶-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 323.1
366		4-((甲基-d3)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]咪啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 324.1
367		4-((甲基-d3)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 337.2
368		1-(2-溴苯基)-7-氯-4-((甲基-d3)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 367.0
369		4-((甲基-d3)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 323.2

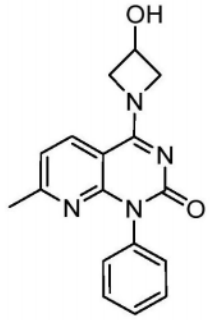
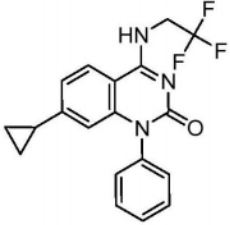
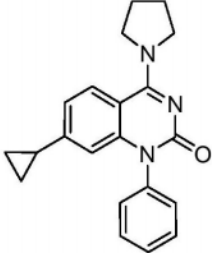
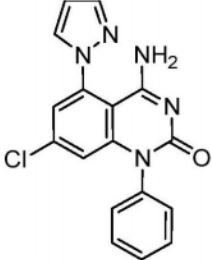
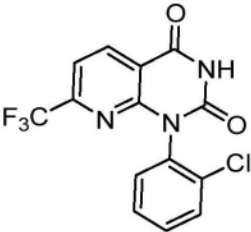
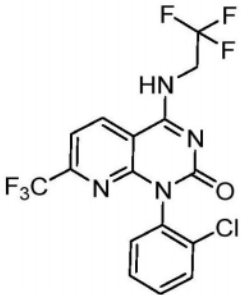
[0312]

[0313]

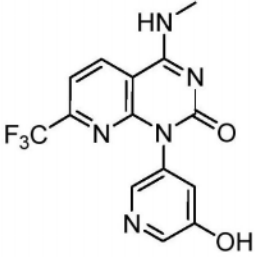
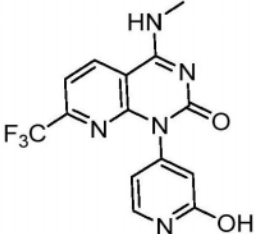
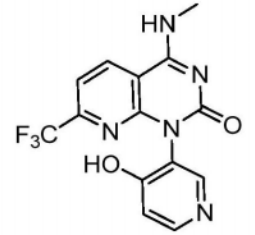
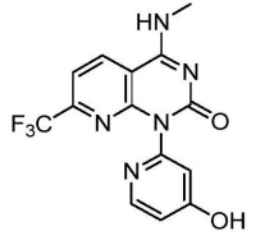
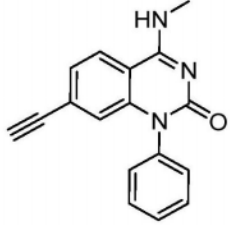
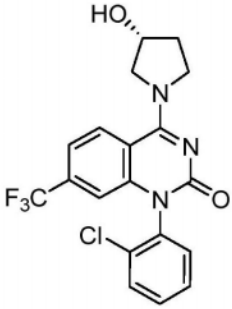
370		7-氯-1-(3-氯(2-吡啶基))-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 321.26
371		7-氯-1-(3-甲基吡啶-2-基))-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 301.3
372		7-环丙基-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 334.36
373		7-环丙基-4-((2-氟丙基)-氨基)-1-苯基氢喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.35
374		4-((3R)-3-羟基吡咯烷基)-7-环丙基-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 348.37
375		7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 293.25
376		4-(甲基氨基)-1-(4-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 336.1

[0314]

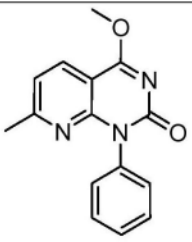
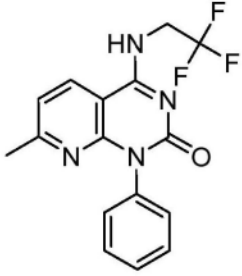
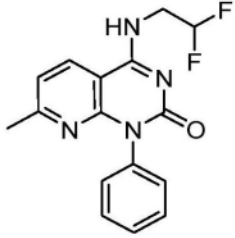
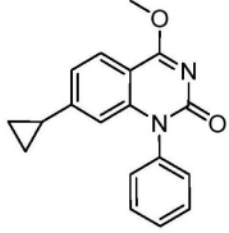
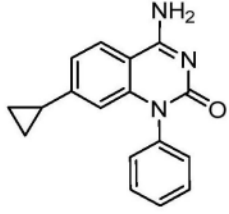
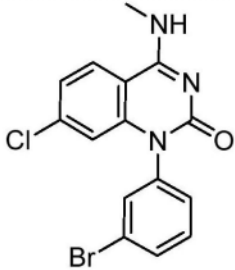
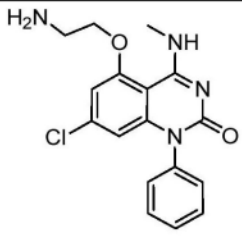
377		1-(4-氯吡啶-3-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 356.00
378		4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 322.10
379		1-(2-氯苯基)-4-((甲基-d3)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 358.00
380		4-(甲基氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 336.1
381		1-苯并噻唑-7-基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 378.0
382		4-(甲基氨基)-7-(甲基丙基)-1-苯基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 308.2
383		4-氨基-5,7-二氯-1-苯基-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 306.23

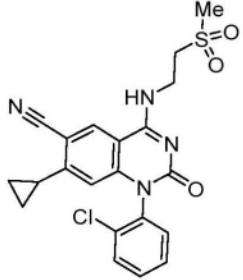
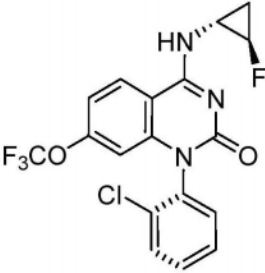
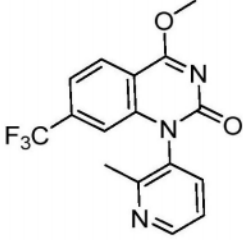
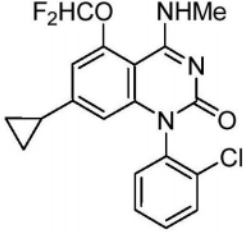
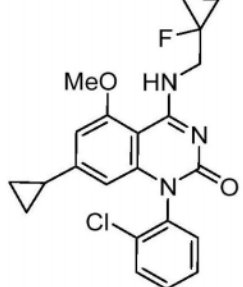
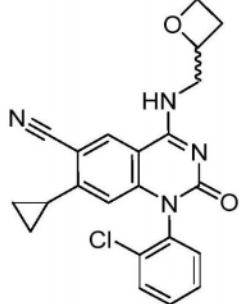
384		4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-7-甲基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 309.32
385		7-环丙基-1-苯基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 360.36
386		7-环丙基-1-苯基-4-吡咯烷-1-基氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 332.38
387		4-氨基-7-氯-1-苯基-5-吡唑-1-基氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.31
388		1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-1,3-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 342.0
389		1-(2-氯苯基)-4-[(2,2,2-三氟-乙基)氨基]-7-(三氟-甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 423.10

[0315]

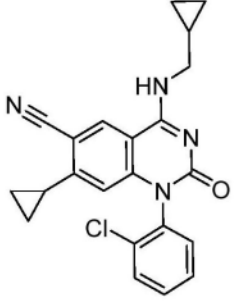
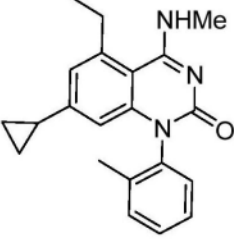
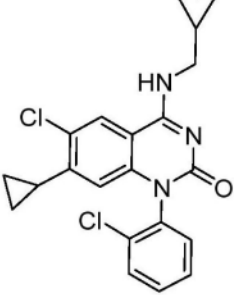
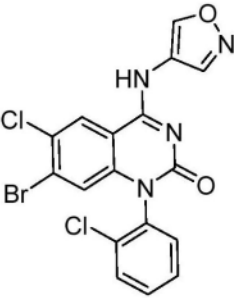
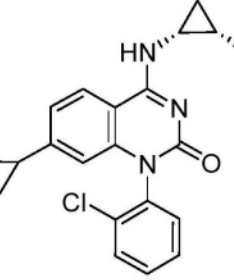
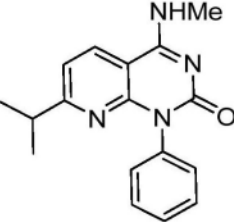
390		1-(5-羟基吡啶-3-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.10	
391		1-(2-羟基吡啶-4-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.10	
392		1-(4-羟基吡啶-3-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.10	
[0316]	393		1-(5-羟基吡啶-2-基)-4-(甲基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.10
394		7-乙炔基-4-(甲基氨基)-1-苯基-氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 276.0	
395		4-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)氢-喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 410.0	

[0317]

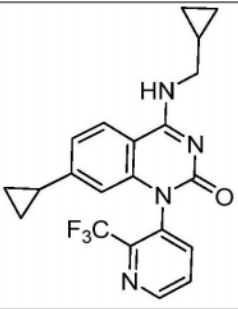
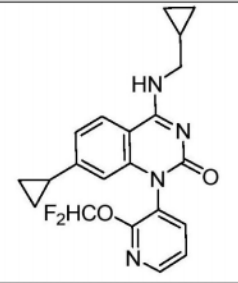
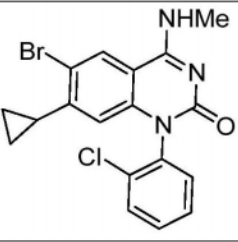
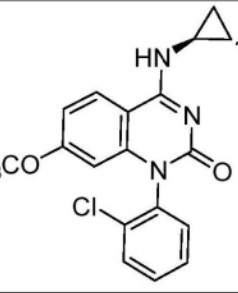
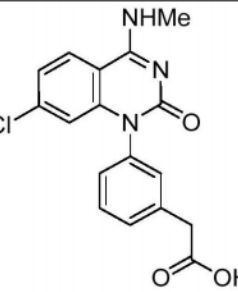
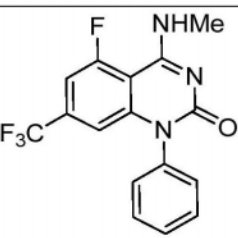
396		4-甲氧基-7-甲基-1-苯基吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 268.12
397		7-甲基-1-苯基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 335.16
398		4-[(2,2-二氟乙基)氨基]-7-甲基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 317.17
399		7-环丙基-4-甲氧基-1-苯基-氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 293.1
400		4-氨基-7-环丙基-1-苯基氢-喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 278.21
401		1-(3-溴苯基)-7-氯-4-(甲基氨基)氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 363.97
402		5-(2-氨基乙氧基)-7-氯-4-(甲基-氨基)-1-苯基氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 345.1

403		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 443.1
404		4-(((1R,2R)-2-氟环丙基)-氨基]-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 414.0.
405		4-甲氧基-7-甲基-1-(2-甲基-吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 336.40
406		5-(二氟甲氧基)-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 392.3.
407		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1R,2R)-2-氟环丙基)甲基)氨基]-5-甲氧基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 414.39
408		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 407.0

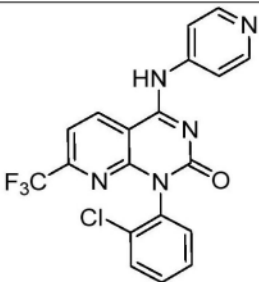
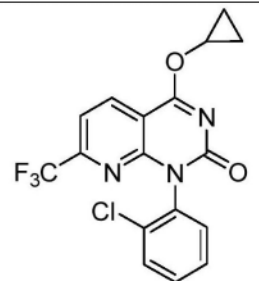
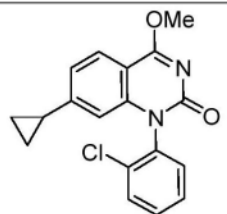
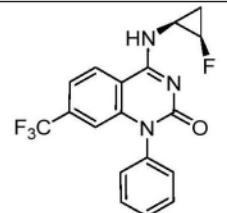
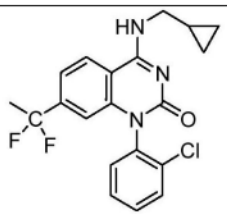
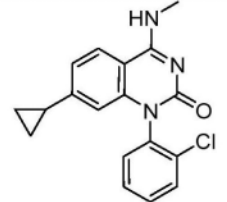
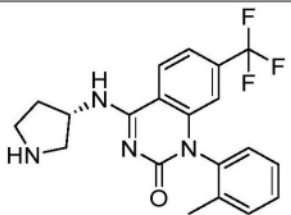
[0318]

409		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	m/z [M+H] <sup>+</sup> 391.0
410		7-环丙基-5-乙基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基苯基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 334.37.
411		6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-[(环丙基甲基)氨基]-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 400.1.
412		7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基氨基)氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 452.9 (major)
413		4-(((2S,1R)-2-氟环丙基)氨基)-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 370.0
414		4-(甲基氨基)-7-(甲基乙基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 295.1

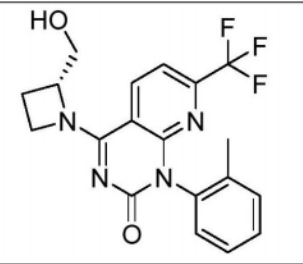
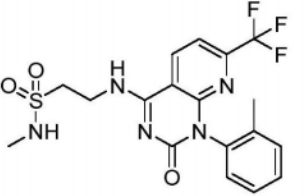
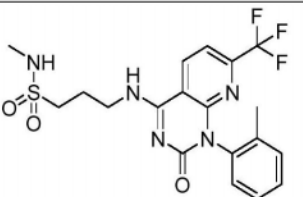
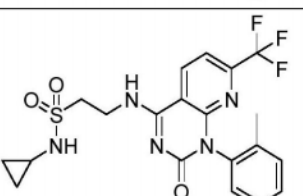
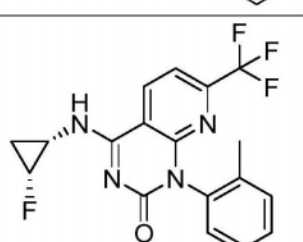
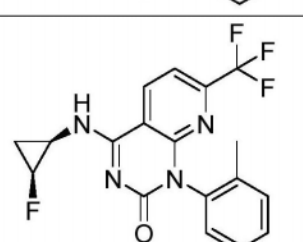
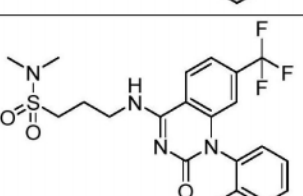
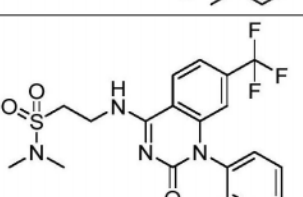
[0319]

415		7-环丙基-4-[(环丙基甲基)-氨基]-1-[2-(三氟甲基)(3-吡啶基)]氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 399.1
416		1-[2-(二氟甲氧基)(3-吡啶基)]-7-环丙基-4-[(环丙基甲基)-氨基]氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 401.1.
417		6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环-丙基-4-(甲基氨基)氢-喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 404.0
418		1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟-甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 414.0.
419		2-(3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)苯基)乙酸	m/z [M+H] <sup>+</sup> 344.30.
420		5-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)氢喹啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 338.1.

[0320]

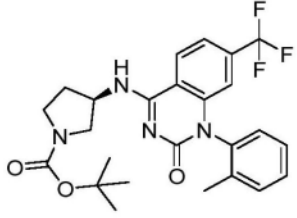
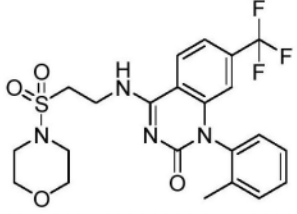
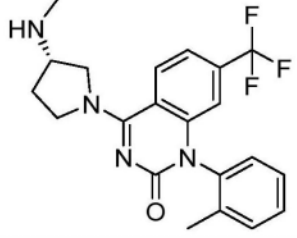
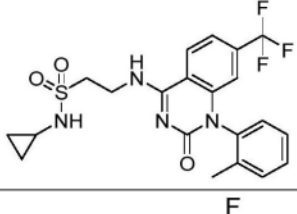
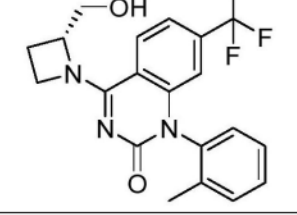
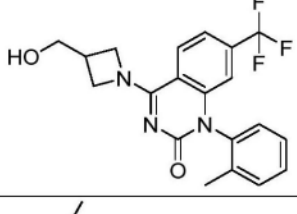
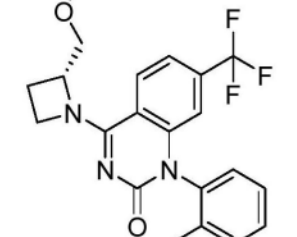
421		1-(2-氯苯基)-4-(吡啶-4-基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 418.00.
422		1-(2-氯苯基)-4-环丙氧基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 382.33
423		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-甲氧基氢喹唑啉-2-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 327.16.
424		4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 364.1
425		1-(2-氯苯基)-4-((环丙基-甲基)氨基)-7-(1,1-二氟乙基)-喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 390.1
426		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 326.0
427		(S)-4-(吡咯烷-3-基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	m/z [M+H] <sup>+</sup> 389.15

[0321]

428		(R)-4-(2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 391.1
429		N-甲基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 442.1
430		N-甲基-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 456.1
431		N-环丙基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 468.1
432		4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 379.1
433		4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 379.1
434		N,N-二甲基-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 469.1
435		N,N-二甲基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 455.1

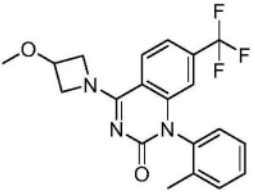

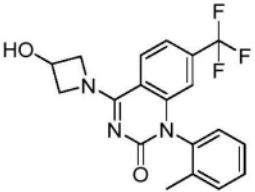

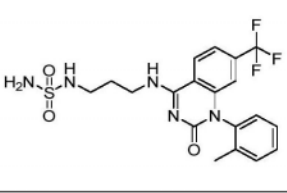
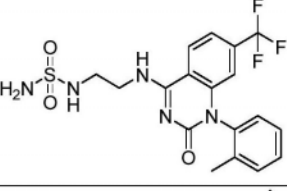
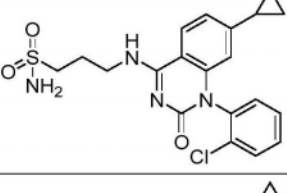
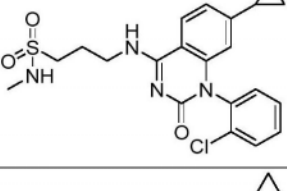
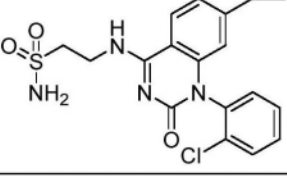
[0322]

[0323]

436		(R)-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 489.2
437		4-((2-(吗啉代磺酰基)乙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 497.1
438		(S)-4-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 403.1
439		N-环丙基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 467.1
440		(R)-4-(2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.1
441		4-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.1
442		(R)-4-(2-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 404

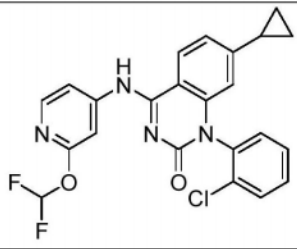
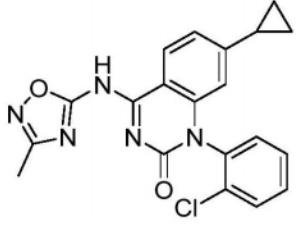
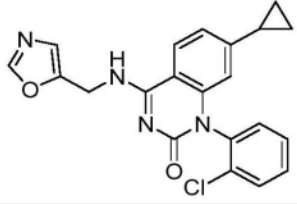
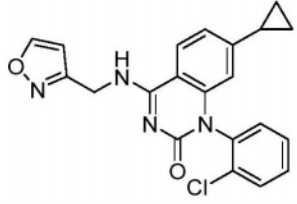
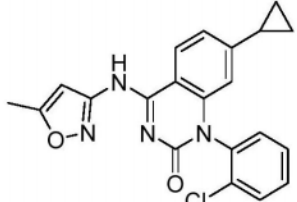
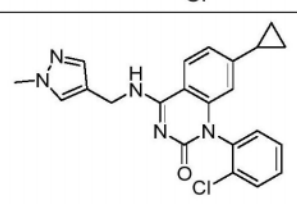
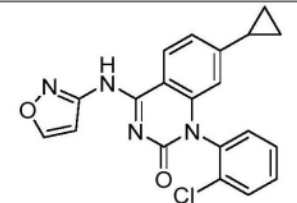
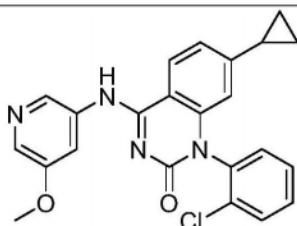
443		4-(((3S,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 406.1
444		4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 378.1
445		4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 378.1
446		3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟-甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)-氨基)丙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 441.1
447		N-甲基-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 455.1
448		2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟-甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)-氨基)乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 427.05
449		N-甲基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 441.1
450		(S)-4-(2-(羟甲基)吗啉代)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 420.1

[0324]

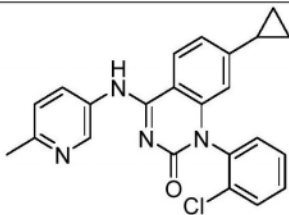
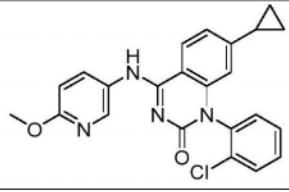
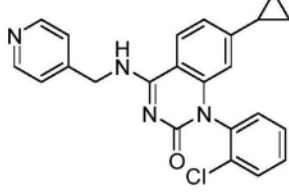
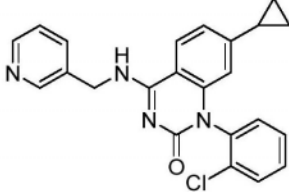
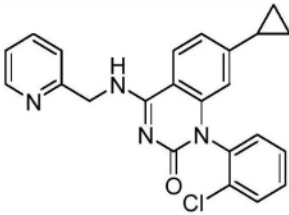
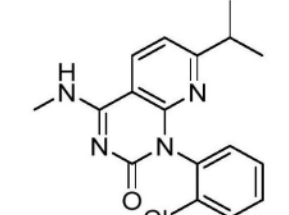
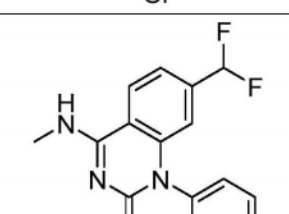
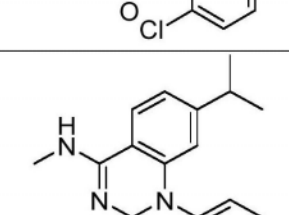
451		4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.1
452		(4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 417.1
453		4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 376.1
454		1-(2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 385.1
[0325] 455		氨基(3-{[1-(2-甲基苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-4-基]-氨基}丙基)磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 456.1
456		氨基(2-{[1-(2-甲基苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)氢喹唑啉-4-基]-氨基}乙基)磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 442.1
457		(3-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)-氨基)丙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 433.1
458		3-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 447.0
459		2-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)-氨基)乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 419.0

460		2-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 433.1
461		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 410.1
462		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(3-羟基哌啶-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 396.1
463		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 368.1
464		(3-([1-(2-氯苯基)-7-环丙基]-2-氧代氢喹唑啉-4-基)氨基)-丙基磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 448.1
465		(2-([1-(2-氯苯基)-7-环丙基]-2-氧代氢喹唑啉-4-基)氨基)-乙基磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 434.0
466		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 439.1
467		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-环丙基吡啶-4-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 429.1

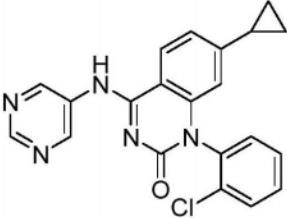
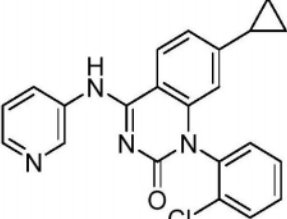
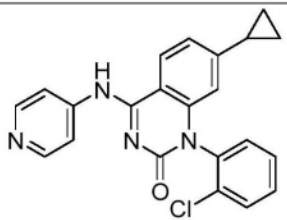
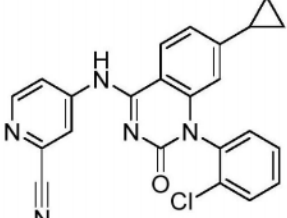
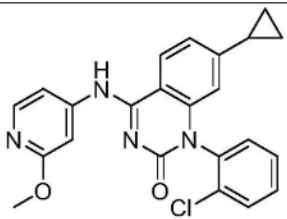
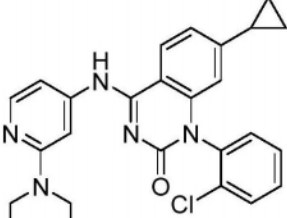
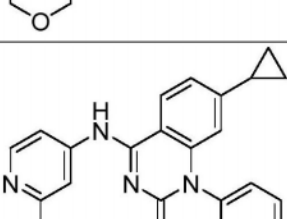
[0326]

468		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 455.1
469		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.1
470		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((噁唑-5-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 393.1
471		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((异噁唑-3-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 393.1
472		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 393.1
473		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1-甲基-1H-吡唑基-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 406.1
474		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噁唑-3-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 379.05
475		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 419.1

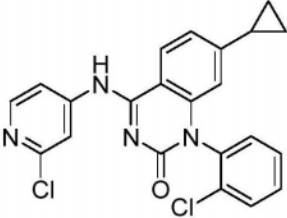

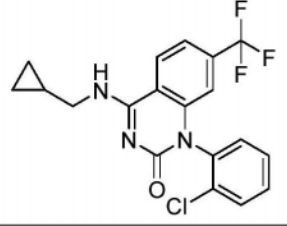
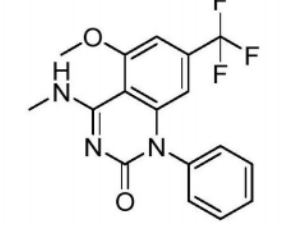
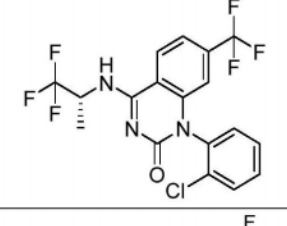
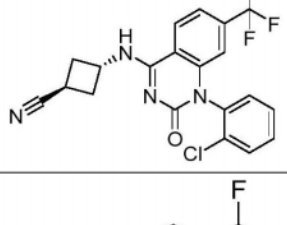
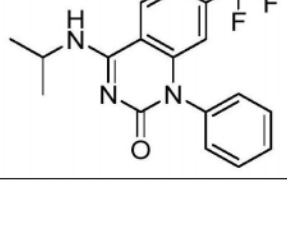
[0327]

476		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 403.1
477		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 419.1
478		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((吡啶-4-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 403.1
479		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 403.1
[0328] 480		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 403.1
481		1-(2-氯苯基)-7-异丙基-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 329.1
482		1-(2-氯苯基)-7-(二氟甲基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 336.0
483		1-(2-氯苯基)-7-异丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 328.1

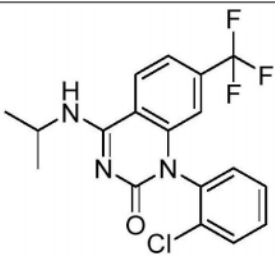
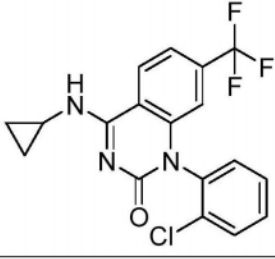
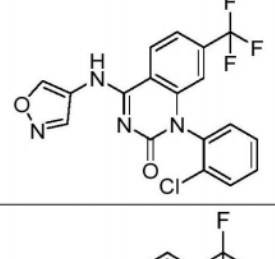
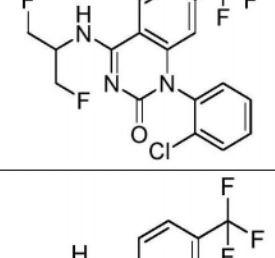
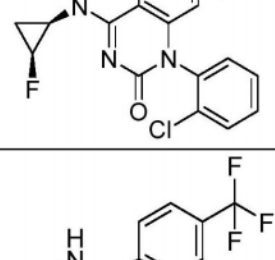
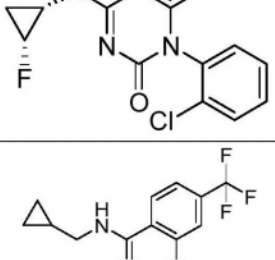
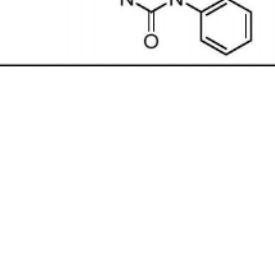
[0329]

484		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(吡啶-5-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.05
485		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 389.05
486		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(吡啶-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 389.05
487		4-(((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)吡啶甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 414.1
488		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 419.1
489		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 474.1
490		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((2-氟吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 407.0

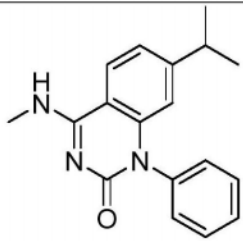
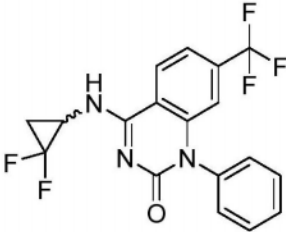
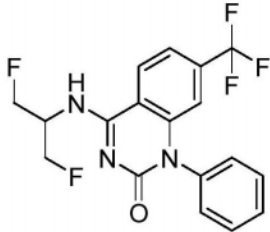
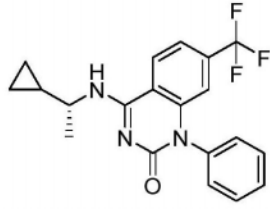
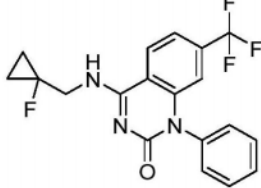
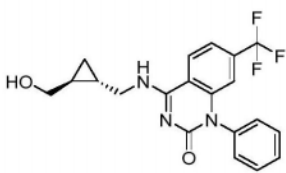
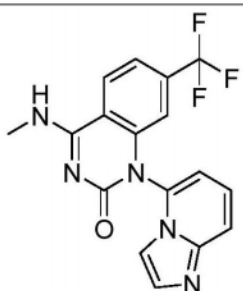
[0330]

491		1-(2-氯苯基)-4-((2-氯吡啶-4-基)氨基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 423.0
492		1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 384.1
493		1-(2-氯苯基)-4-((环丙基-甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.1
494		5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 350.1
495		(R)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)-氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 436.0
496		(1,3-反式)-3-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢-喹唑啉-4-基)氨基)-环丁烷-1-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 419.05
497		4-(异丙基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 348.1

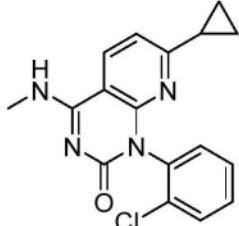
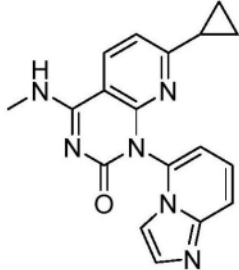
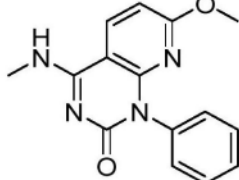
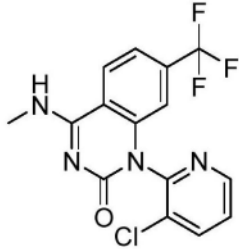
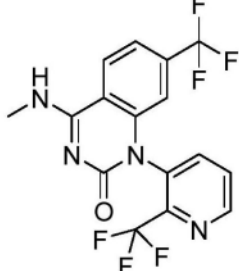
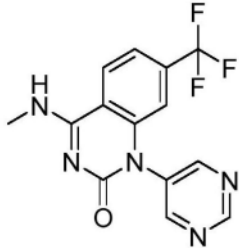
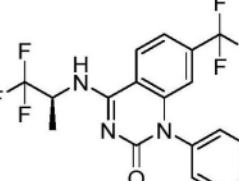
[0331]

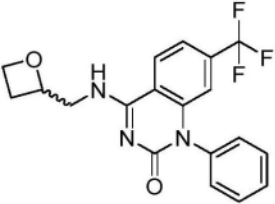
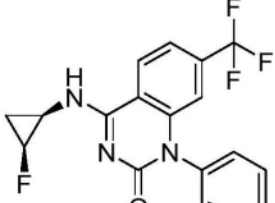
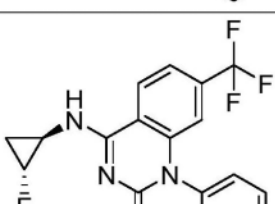
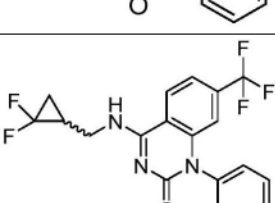
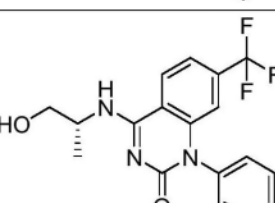
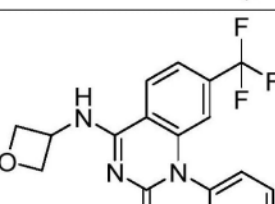
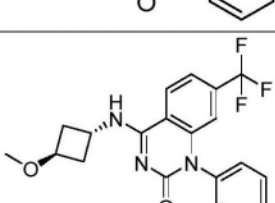
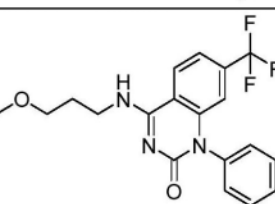
498		1-(2-氯苯基)-4-(异丙基氨基)-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 382.0
499		1-(2-氯苯基)-4-(环丙基-氨基)-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 380.0
500		1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基-氨基)-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 406.75
501		1-(2-氯苯基)-4-((1,3-二氟-丙-2-基)氨基)-7-(三氟甲基)-喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 418.1
502		1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟-甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 398.05
503		1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟-甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 398.1
504		4-((环丙基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 360.1

[0332]

505		7-异丙基-4-(甲基氨基)-1-苯基-喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 294.2
506		4-((2,2-二氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 382.05
507		4-((1,3-二氟丙-2-基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 384.1
508		(R)-4-((1-环丙基乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 374.1
509		4-(((1-氟环丙基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 378.1
510		4-((((反式)-2-(羟甲基)环丙基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.1
511		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 360.1

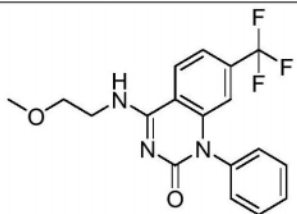
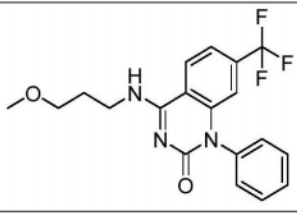
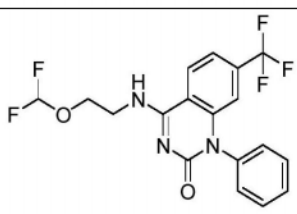
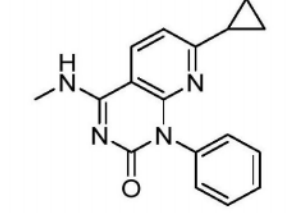
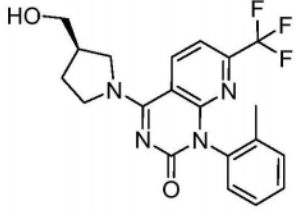
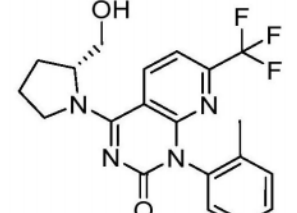
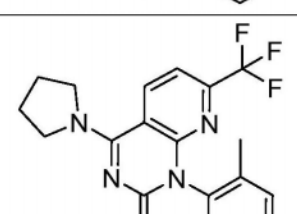
[0333]

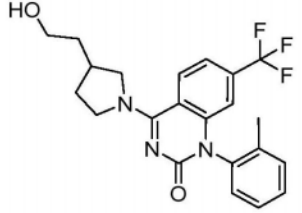
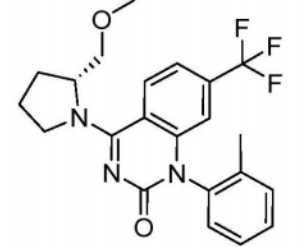
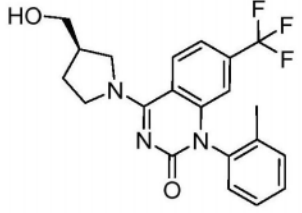
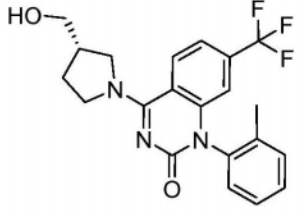
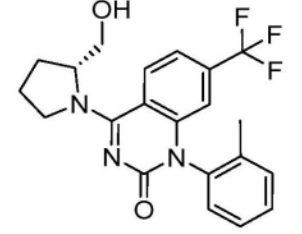
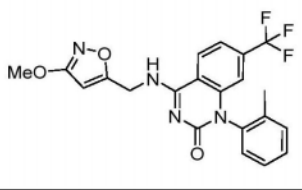
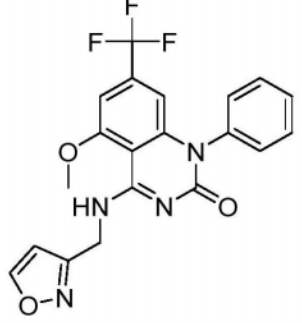
512		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 327.1
513		7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 333.1
514		7-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 283.1
515		1-(3-氯吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 355.0
516		4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 389.1
517		4-(甲基氨基)-1-(吡啶-5-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 322.1
518		(S)-1-苯基-7-(三氟甲基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 402.1

519		4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 376.1
520		4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 364.1
521		4-(((1,2-反式)-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 364.1
522		4-(((2,2-二氟环丙基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 396.1
523		(R)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 364.1
524		4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 362.1
525		4-(((1,3-反式)-3-甲氧基环丁基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.1
526		4-((3-甲氧基丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 378.1

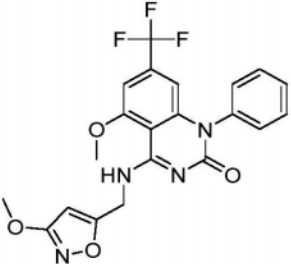
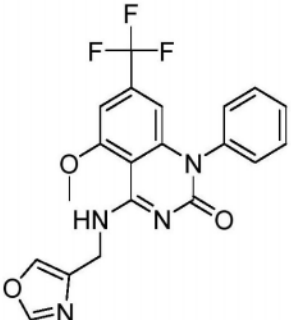
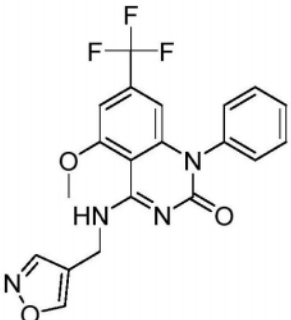
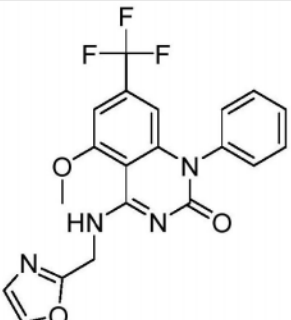
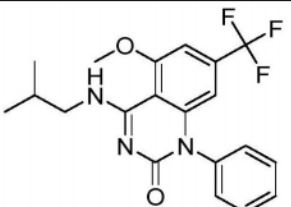
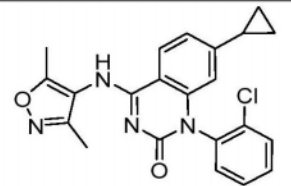
[0334]

[0335]

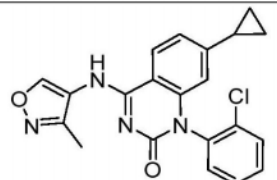
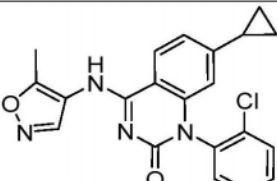
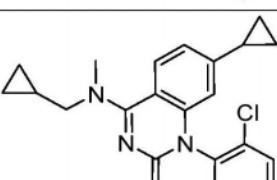
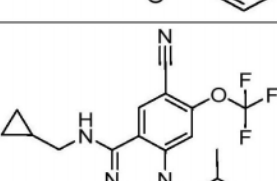
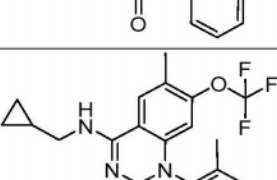
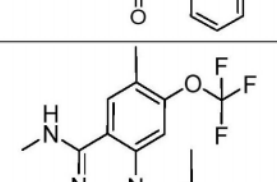
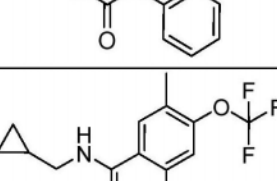
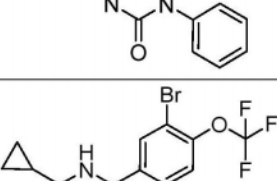
527		4-((2-甲氧基乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 364.1
528		4-((3-甲氧基丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 378.1
530		4-((2-(二氟甲氧基)乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 400.1
531		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 293.1
532		(R)-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 405.00
533		(R)-4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 405.00
534		4-(吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 375.2

535		4-(3-(2-羟乙基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 418.1
536		(R)-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 418.1
537		(R)-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 404.1
538		(S)-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 404.1
539		(R)-4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 404.1
540		4-(((3-甲氧基异噁唑-5-基)甲基)-氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 431.1
541		4-((异噁唑-3-基甲基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 417.1

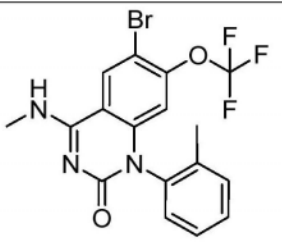
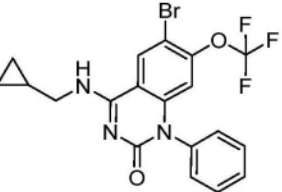
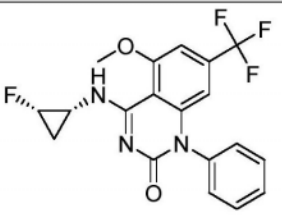
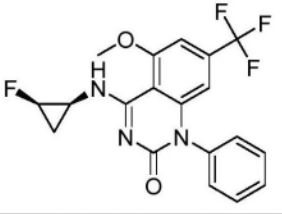
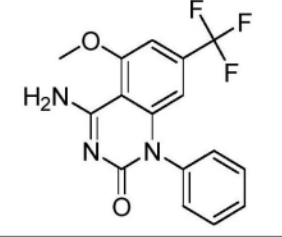
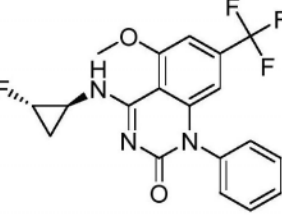
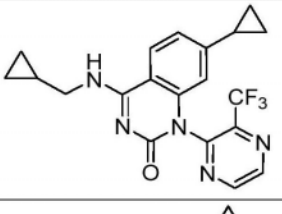
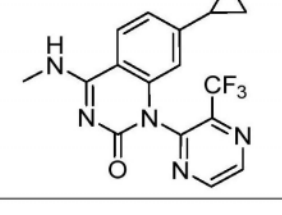
[0336]

542		5-甲氧基-4-(((3-甲氧基异噁唑-5-基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 447.1
543		5-甲氧基-4-((噁唑-4-基甲基)-氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 417.1
544		4-((异噁唑-4-基甲基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 417.1
545		5-甲氧基-4-((噁唑-2-基甲基)-氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 417.1
546		4-(异丁基氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 392.15
547		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 407.1

[0337]

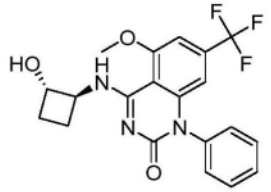
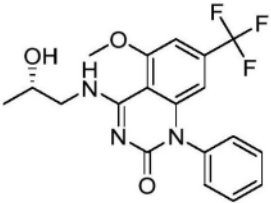
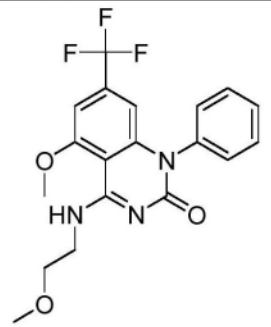
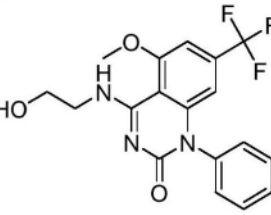
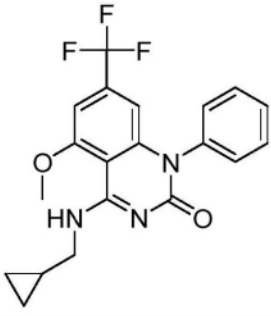
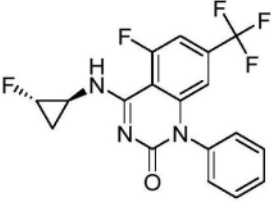
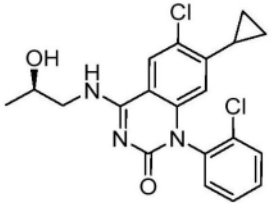
548		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-甲基异噁唑-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 393.1
549		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((5-甲基异噁唑-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 393.1
550		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)(甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 380.15
551		4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲基	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 415.1
552		4-((环丙基甲基)氨基)-6-甲基-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 404.1
553		6-甲基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 364.1
554		4-((环丙基甲基)氨基)-6-甲基-1-苯基-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.1
555		6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 468.0, 470.0

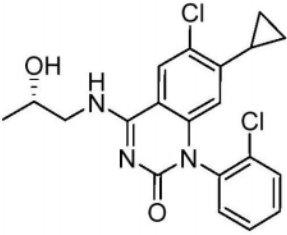
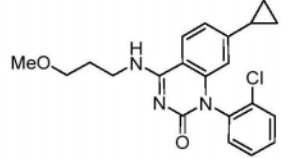
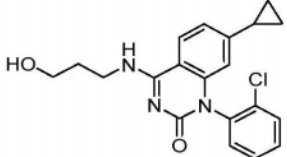
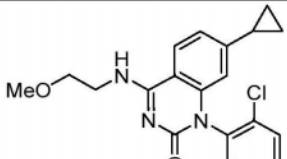
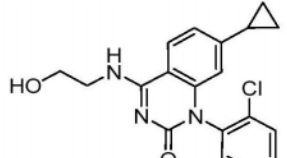
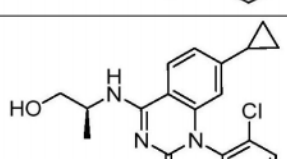
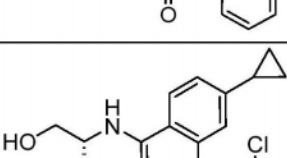
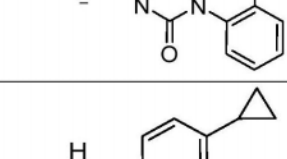
[0338]

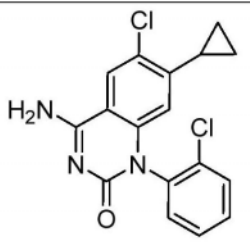
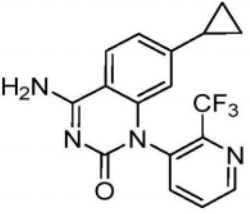
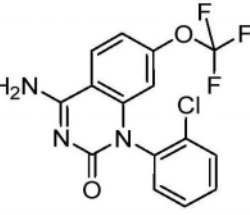
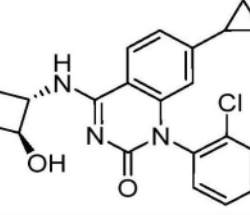
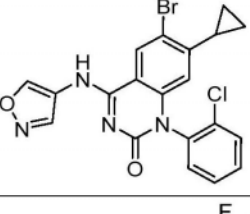
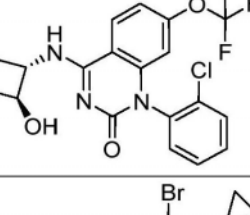
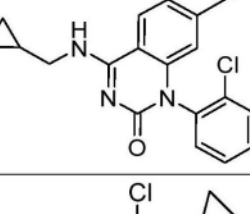
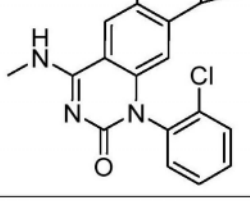
556		6-溴-4-(甲基氨基)-1-(邻甲基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 430.0, 428.0
557		6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 456.1, 454.1
558		4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.05
559		4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.05
560		4-氨基-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 336.0
561		4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.05
562		7-环丙基-4-(环丙基甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 402.1
563		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 362.1

[0339]

[0340]

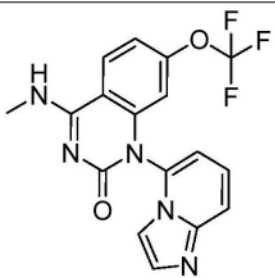
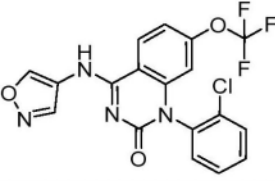
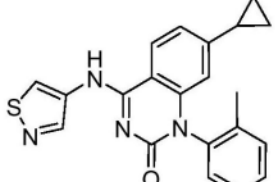
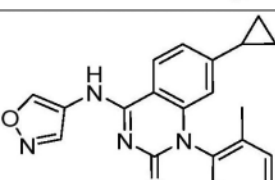
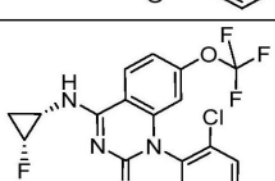
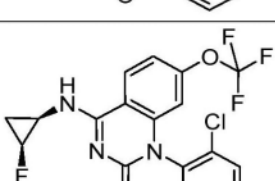
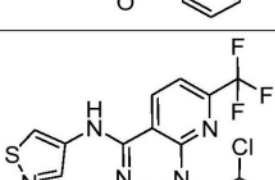
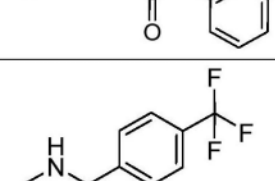
564		4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 406.1
565		(S)-4-((2-羟丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.1
566		5-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.1
567		4-((2-羟乙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 380.1
568		4-((环丙基甲基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.1
569		5-氟-4-((反式-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 382.1
570		(R)-6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-羟丙基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 405.05

571		(S)-6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-羟丙基)-氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 405.1
572		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-甲氧基丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 384.1
573		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-羟丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.1
574		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.1
[0341]			
575		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-羟乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 356.1
576		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.1
577		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((R)-1-羟基丙-2-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.1
578		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((1-甲基环丁基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 380.15

579		4-氨基-6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 347.0
580		4-氨基-7-环丙基-1-(2-(三氟-甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 347.0
581		4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 356.0
582		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 382.1
583		6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 458.0
584		1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 426.1
585		6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)-氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 445.0
586		6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 360.0

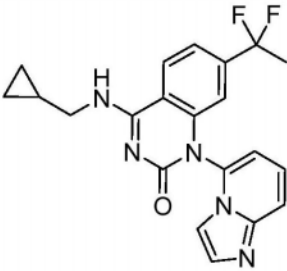
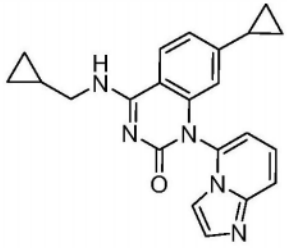
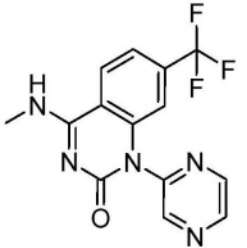
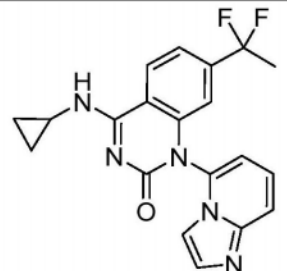
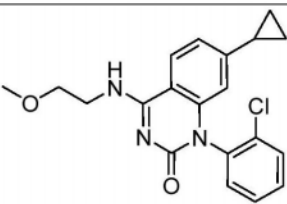
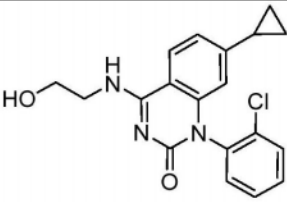
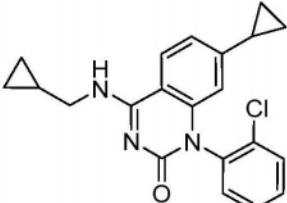
[0342]

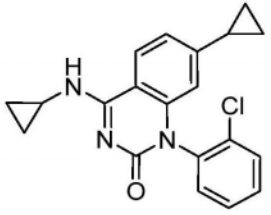
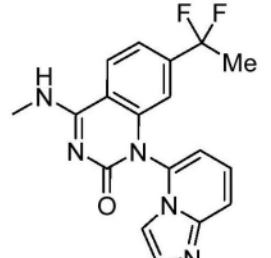
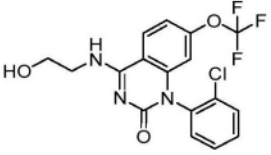
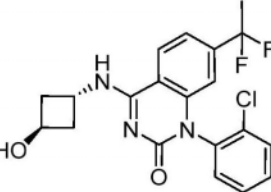
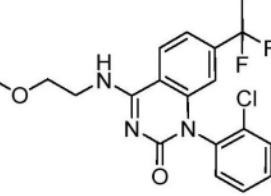
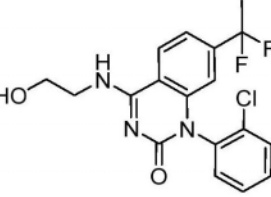
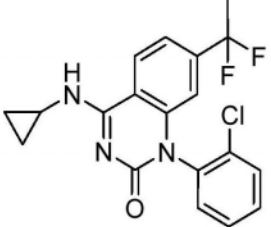
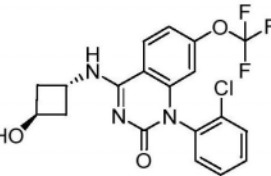
587		6-氯-1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 428.0
588		6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 388.0
589		7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 439.9
[0343] 590		7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 399.9
591		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 361.1
592		7-环丙基-1-(2-(二氟-甲氧基)吡啶-3-基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 359.1
593		4-((环丙基甲基)氨基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 416.1

594		1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 376.1
595		1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基氨基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 423.0
596		7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 375.1
597		7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 359.1
598		1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 414.05
599		1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 414.05
600		1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 424.0
601		4-(甲基氨基)-1-(哒嗪-3-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 322.1

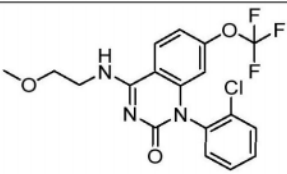
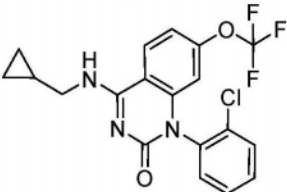
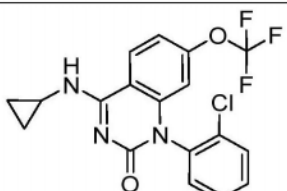
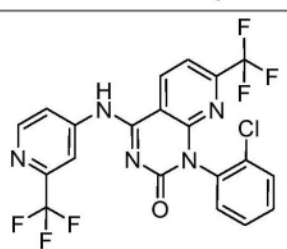
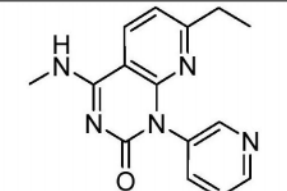
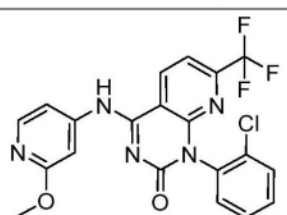
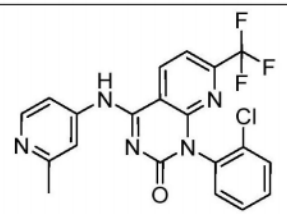

[0344]

[0345]

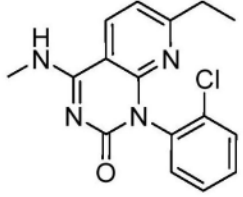
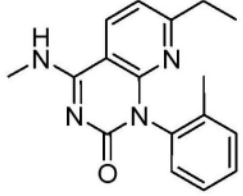
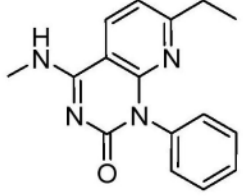
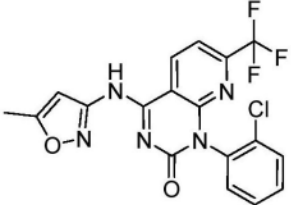
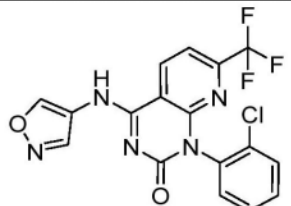
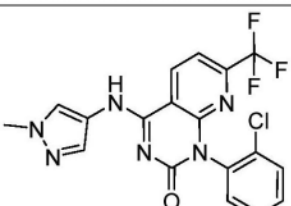
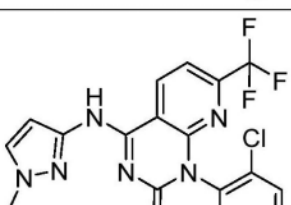
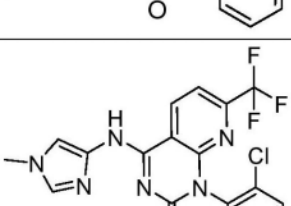
602		4-((环丙基甲基)氨基)-7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 396.2
603		7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 372.15
604		4-(甲基氨基)-1-(吡嗪-2-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 322.1
605		4-(环丙基氨基)-7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 382.2
606		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.1
607		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-羟乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 356.1
608		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 366.1

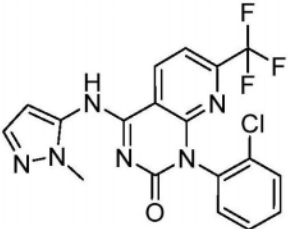
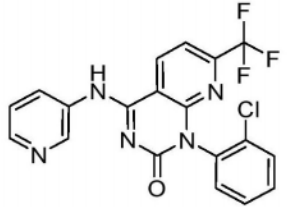
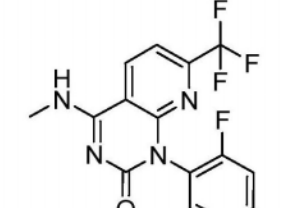
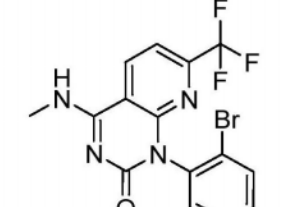

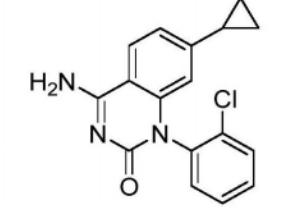
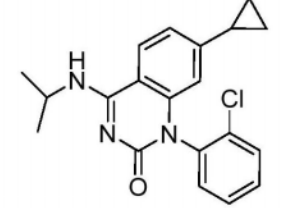
609		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(环丙基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 352.1
610		7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 356.1
611		1-(2-氯苯基)-4-((2-羟乙基)-氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 400.1
612		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((反式)-3-羟基环丁基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 406.1
613		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 394.05
614		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-((2-羟乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 380.05
615		1-(2-氯苯基)-4-(环丙基-氨基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 376.1
616		1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-3-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 426.1

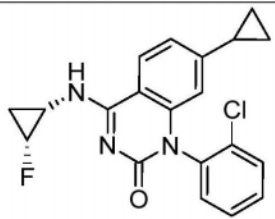
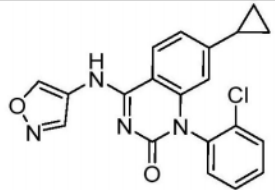
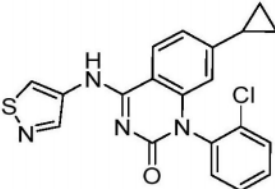

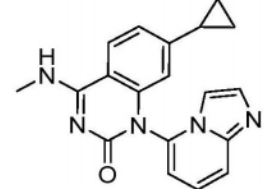
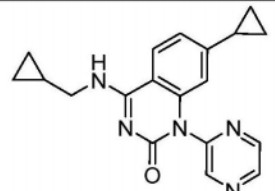
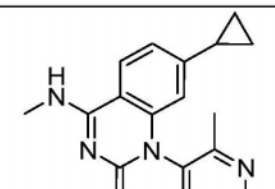
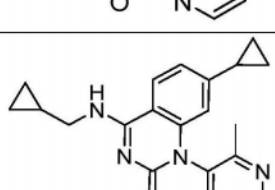
[0346]

617		1-(2-氯苯基)-4-((2-甲氧基乙基)-氨基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 414.0
618		1-(2-氯苯基)-4-((环丙基-甲基)氨基)-7-(三氟甲氧基)-喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 410.0
619		1-(2-氯苯基)-4-(环丙基-氨基)-7-(三氟甲氧基)喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 396.0
620		1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 486.05
621		7-乙基-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 282.15
622		1-(2-氯苯基)-4-((2-甲氧基-吡啶-4-基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 448.1
623		1-(2-氯苯基)-4-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 448.1
624		7-乙基-1-(2-氟苯基)-4-(甲基-氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 299.1

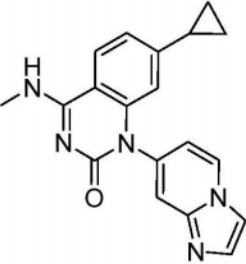
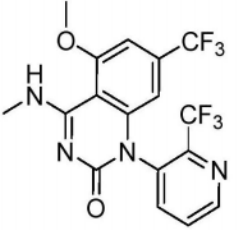
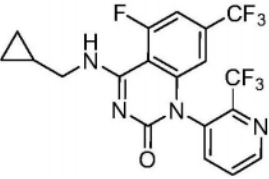
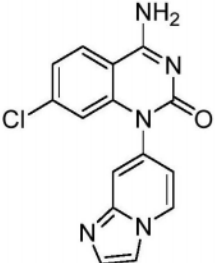
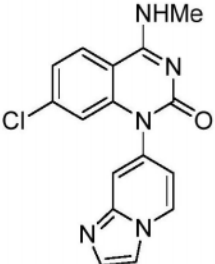
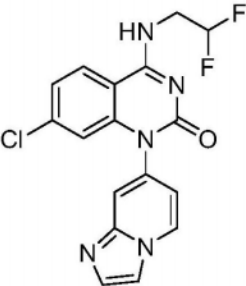
[0347]

625		1-(2-氯苯基)-7-乙基-4-(甲基-氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 315.1
626		7-乙基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 295.15
627		7-乙基-4-(甲基氨基)-1-苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 281.2
628		1-(2-氯苯基)-4-((5-甲基-异噁唑-3-基)氨基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 422.05
[0348] 629		1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 408.0
630		1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 421.0
631		1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-7-(三氟-甲基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 421.0
632		1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)氨基)-7-(三氟-甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 421.0

633		1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 421.0
634		1-(2-氯苯基)-4-(吡啶-3-基-氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 418.0
635		1-(2-氟苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 339.1
[0349] 636		1-(2-溴苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 401.0, 399.0
637		(R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 377.1
638		4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 312.00
639		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异丙基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 354.20

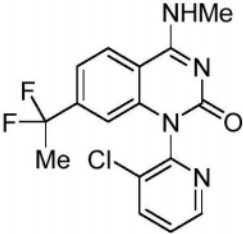
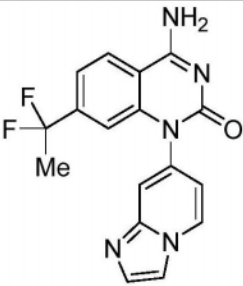
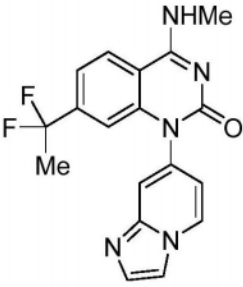
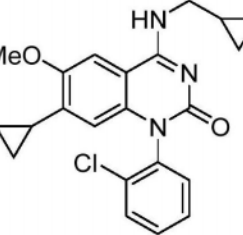
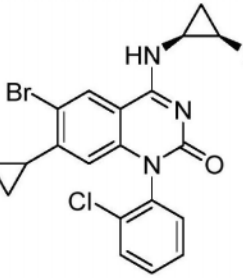
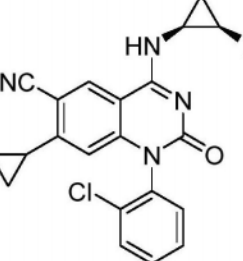
640		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.00
641		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 379.00
642		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噻唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 395.00
643		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 457.00
644		7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 332.00
645		7-环丙基-4-((环丙基甲基)-氨基)-1-(吡啶-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 334.20
646		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(3-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 308.20
647		7-环丙基-4-((环丙基甲基)-氨基)-1-(3-甲基吡啶-2-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 348.20

[0350]

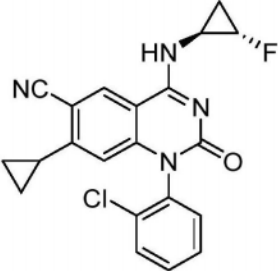
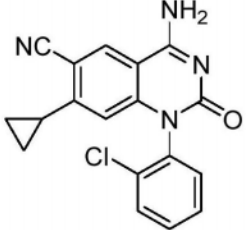
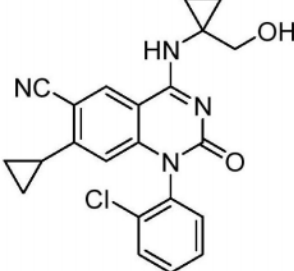
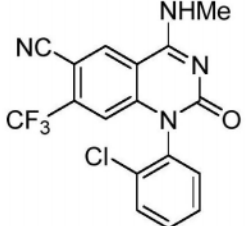
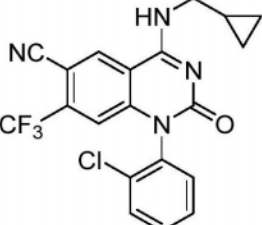
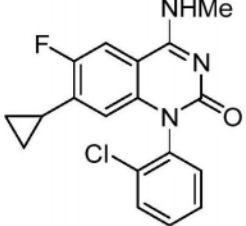
648		7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 332.00	
649		5-甲氧基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)-吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 419.00	
650		4-((环丙基甲基)氨基)-5-氟-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)-吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 447.00	
[0351]	651		4-氨基-7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 312.0
652		7-氯-1-(甲基氨基)-4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 326.0	
653		7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 376.0	

[0352]

654		7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 326.0
655		1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.1
656		4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 336.1
657		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(异噁唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 403.0
658		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 350.1
659		1-(3-氯吡啶-2-基)-7-乙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 315.0
660		4-氨基-1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 337.0.

661		1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 351.0
662		4-氨基-7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 342.1
663		7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 356.0
664		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-6-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 396.2
665		6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 448.0/450.0
666		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 395.0

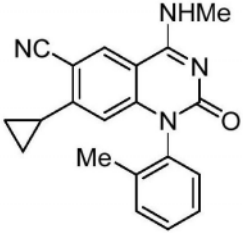
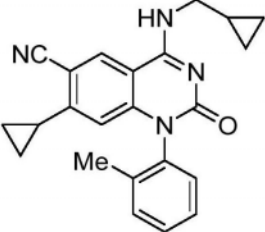
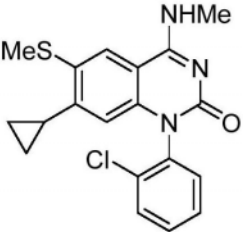
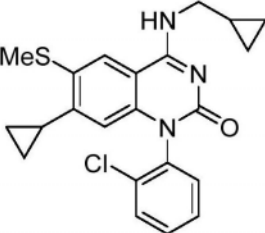
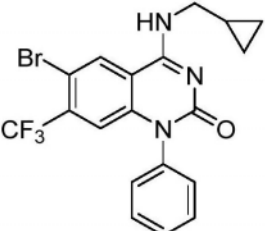
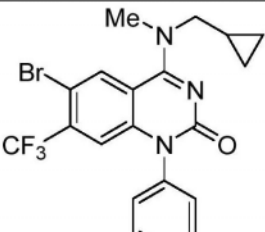
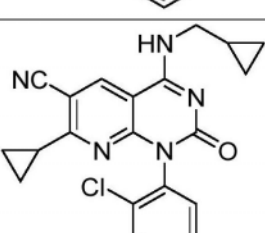
[0353]

667		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 395.0
668		4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 337.0
669		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((1-(羟甲基)环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 421.0
670		1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 379.0
671		1-(2-氯苯基)-4-((环丙基-甲基)氨基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 419.0
672		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-氟-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 344.0

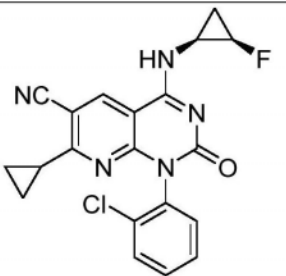
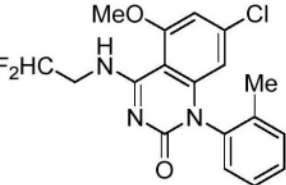
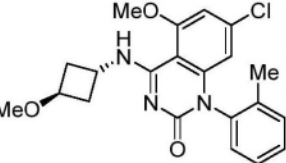
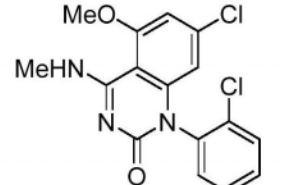
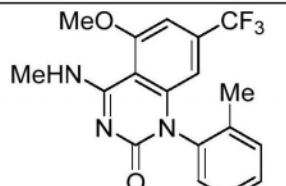
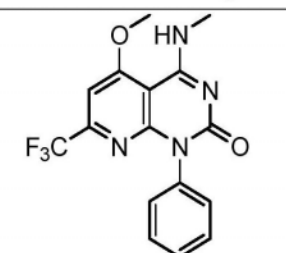

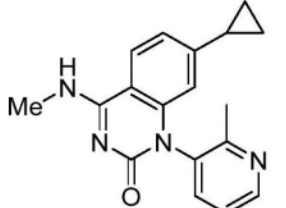
[0354]

[0355]

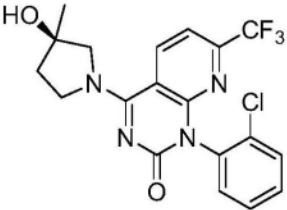
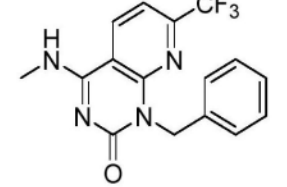
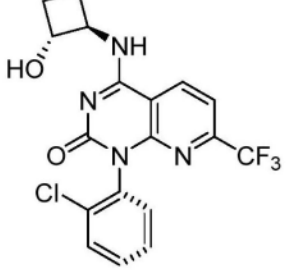
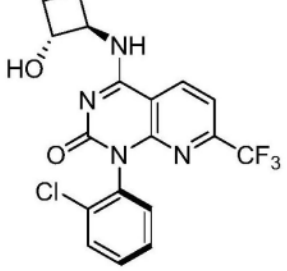
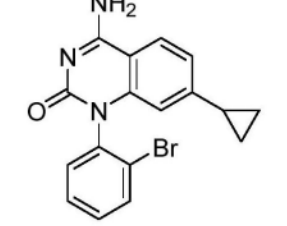
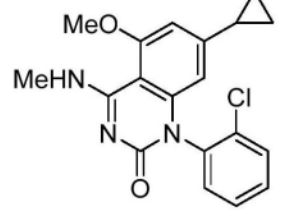

673		7-溴-1-(2-氯苯基)-6-氟-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 381.9/384.0
674		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-6-氟-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 384.0
675		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲脞	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 410.1
676		6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 428.0/430.0
677		6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 472.0/474.0
678		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲脞	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 375.0
679		1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-7-(1,1-二氟乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲脞	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 415.0

680		7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-(邻甲苯基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 331.2
681		7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1-(邻甲苯基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 371.2
682		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-6-(甲硫基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 372.0
683		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-6-(甲硫基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 412.0
684		6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 438.0/440.0
685		6-溴-4-((环丙基甲基)-(甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 452.0/454.0
686		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 392.1

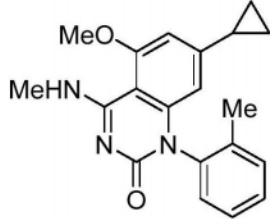
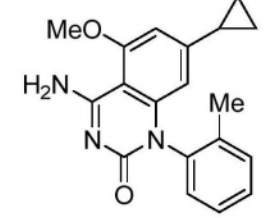
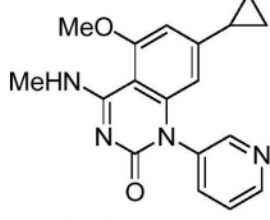
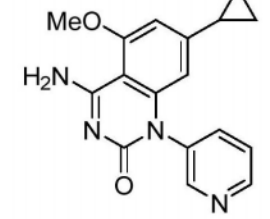
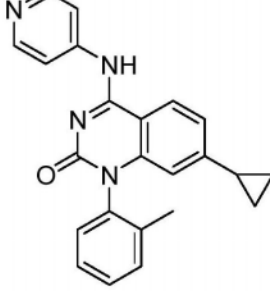
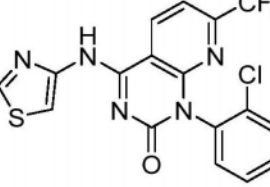
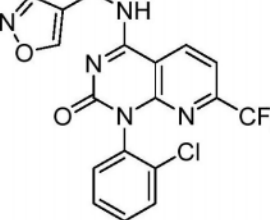
[0356]

687		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]-嘧啶-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 396.0
688		7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 380.35
689		7-氯-5-氟-4-(((1r,3r)-3-甲氧基-环丁基)氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 400.33
690		7-氯-1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 350.2
691		5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 364.19
692		5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 351.3
693		1-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 373.2
694		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H) 酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 307.22

[0357]

695		1-(2-氯苯基)-4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷基-1-基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ $[M+H]^+$ 425.1
696		1-苄基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 335.3
697		1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ $[M+H]^+$ 411.3
[0358] 698		1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ $[M+H]^+$ 411.3
699		4-氨基-1-(2-溴苯基)-7-环丙基喹啶啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 356.1
700		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基-(甲基氨基)喹啶啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 356.35
701		4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹啶啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ + 342.31

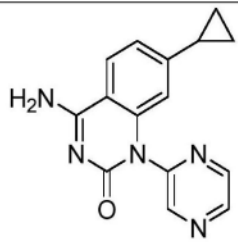
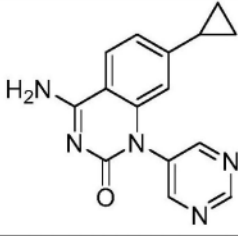
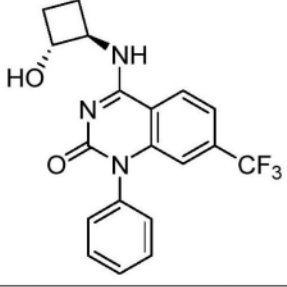

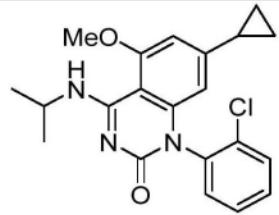
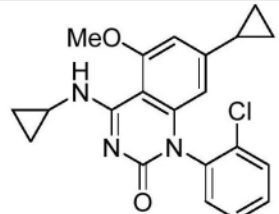
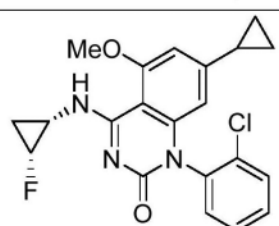
[0359]

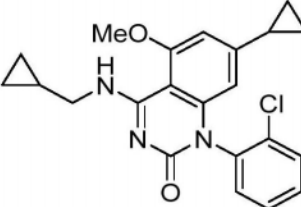
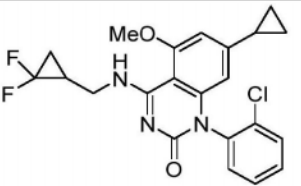
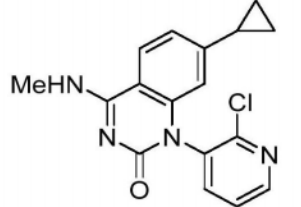
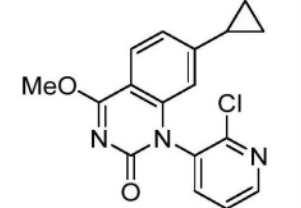
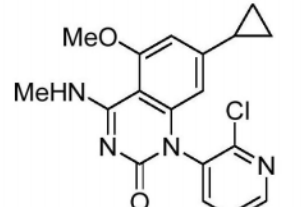
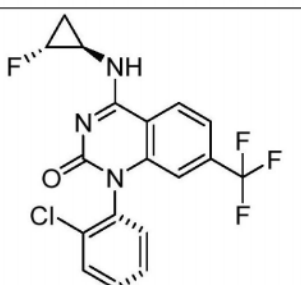
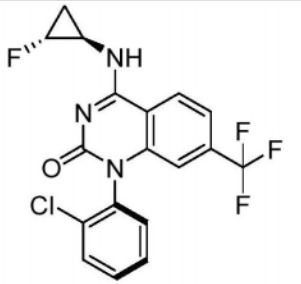
702		7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 366.44
703		4-氨基-7-环丙基-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 322.36
704		7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基-氨基)-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 323.36
705		4-氨基-7-环丙基-5-甲氧基-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 309.36
706		7-环丙基-4-(吡啶-4-基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 369.39
707		1-(2-氯苯基)-4-(噻唑-4-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 424.2
708		1-(2-氯苯基)-4-((异噁唑-4-基-甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 422.3

[0360]

709		1-(2-氯苯基)-4-((异噁唑-3-基-甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 422.3
710		1-(2-氯苯基)-4-((异噁唑-5-基-甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 422.2
711		1-(2-氯苯基)-4-(((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基)-7-(三氟-甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 435.27
712		2-氯苯基)-4-(((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟-甲基)-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 435.27
713		环丙基-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 294.4
714		7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 294.33
715		4-氨基-1-(3-氯吡啶-2-基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 313.3

[0361]

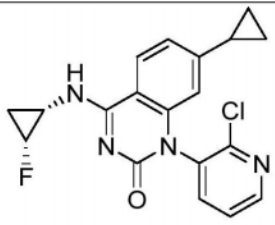
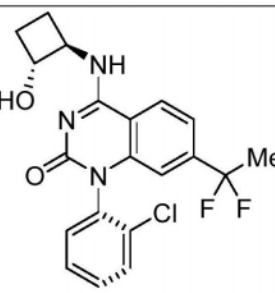
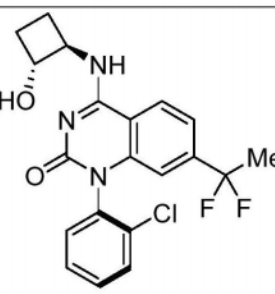
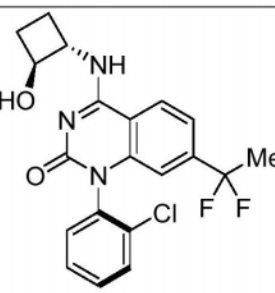
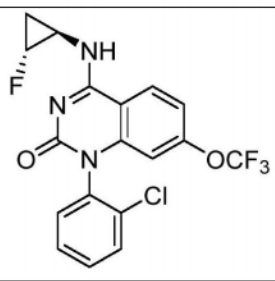
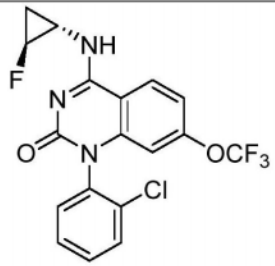
716		4-氨基-7-环丙基-1-(吡嗪-2-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 280.4
717		4-氨基-7-环丙基-1-(咪唑-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 280.26
718		4-((反式-2-羟基环丁基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 376.36
719		1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.3
720		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异丙基氨基)-5-甲氧基-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 384.4
721		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(环丙基氨基)-5-甲氧基-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 382.35
722		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)-氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 400.33

723		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-5-甲氧基-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 396.4
724		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((2,2-二氟环丙基)甲基)氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 432.4
725		1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 327.3
726		1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 328.3
727		1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 357.37
728		1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ $[M+H]^+$ 398.3
729		1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ $[M+H]^+$ 398.3

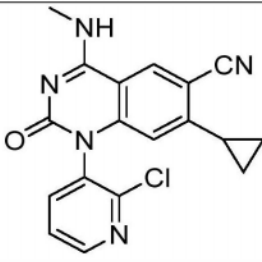
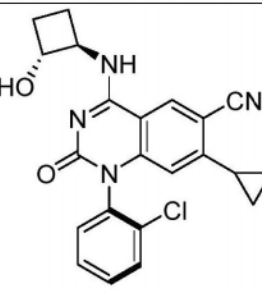
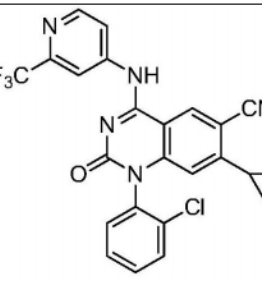
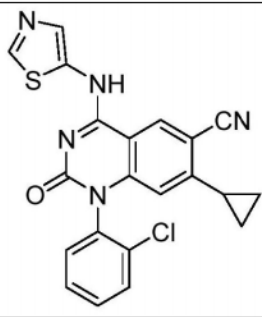
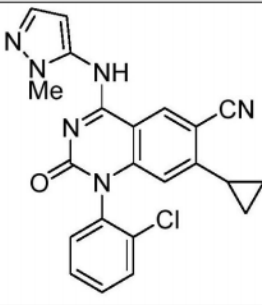
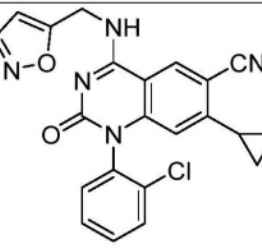
[0362]

[0363]

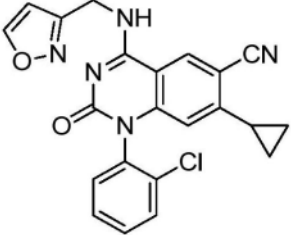
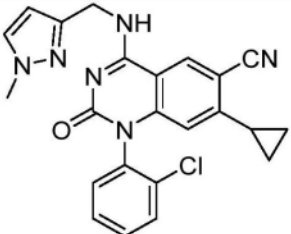
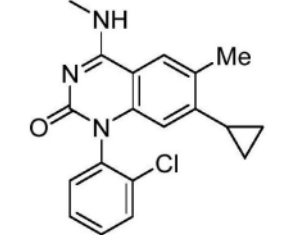
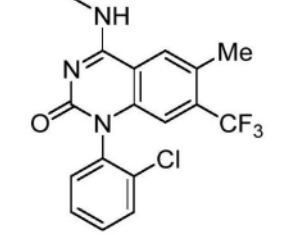
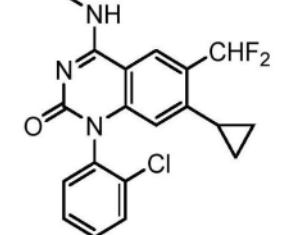
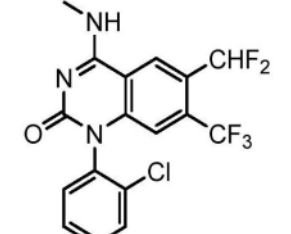
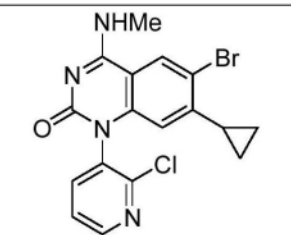
730		1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 398.3
731		1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 398.3
732		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.34
733		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.34
734		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 370.34
735		1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 367.4

736		1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)-氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 371.3
737		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((1R,2R)-2-羟基环丁基)-氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 406.37
738		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((1R,2R)-2-羟基环丁基)-氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 406.37
739		1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((1S,2S)-2-羟基环丁基)-氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 406.37
740		1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 414.3
741		1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 414.3

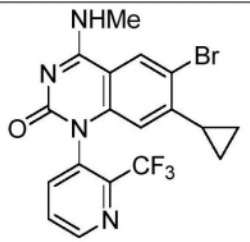
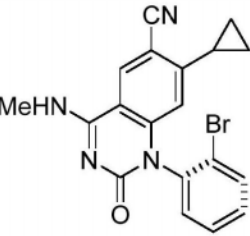
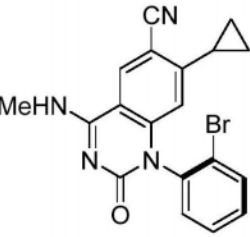
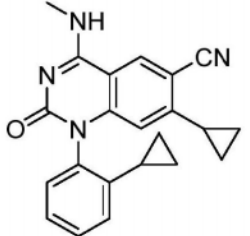
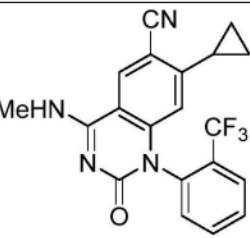
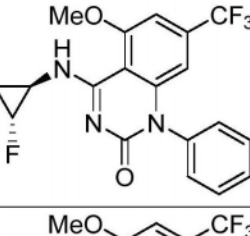
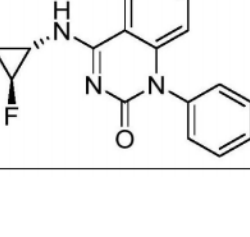
[0364]

742		1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 352.4
743		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-羟基环丁基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈, 单个未知对映体/阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 407.47
744		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-氨基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 482.5
745		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-4-(噻唑-5-基氨基)-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 420.1
746		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 417.36
747		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((异噁唑-5-基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 418.35

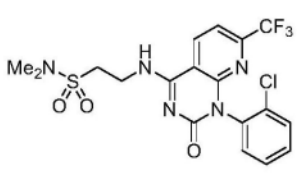
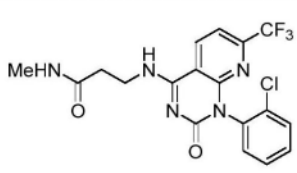
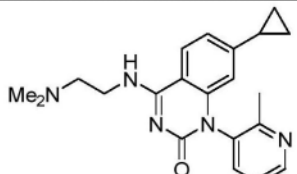
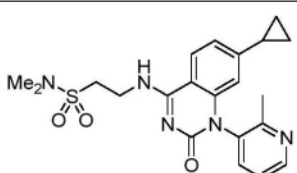
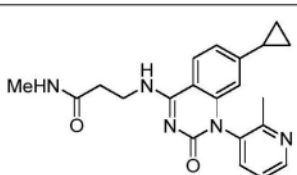
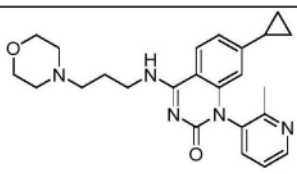
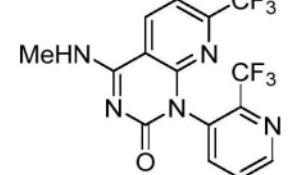
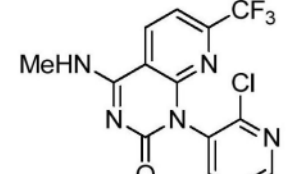
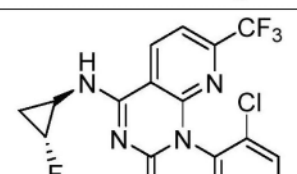
[0365]

748		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((异噁唑-3-基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 418.3
749		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ $[M+H]^+$ 431.38
750		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-甲基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 340.34
751		1-(2-氯苯基)-6-甲基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 368.4
752		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-(二氟甲基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 376.4
753		1-(2-氯苯基)-6-(二氟甲基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 404.4
754		6-溴-1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ $[M+H]^+$ 405.2

[0366]

755		6-溴-7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 439.4
756		1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈, 单个未知的阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 395.41
757		1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈, 单个未知的阻转异构体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 395.41
[0367] 758		7-环丙基-1-(2-环丙基苯基)-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 357.40
759		7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 385.44
760		4-(((1R,2R)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.4
761		4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 394.4

[0368]

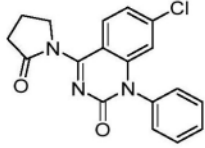
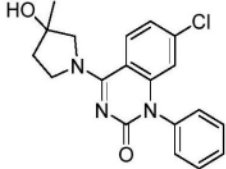
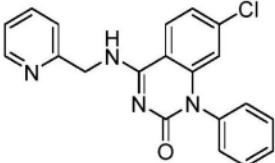
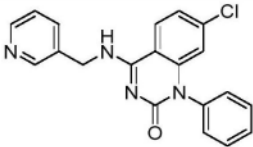
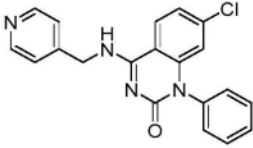
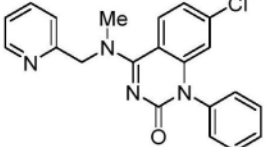
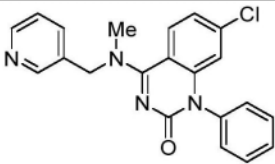
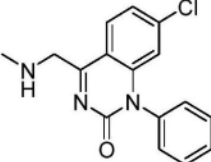
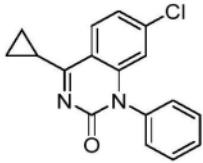
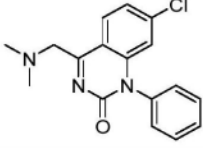
762		2-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]-咪啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基乙磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 454.19
763		3-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]-咪啶-4-基)氨基)-N-甲基丙酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 426.4.
764		7-环丙基-4-((2-(二甲基氨基)-乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)-喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M-H] <sup>+</sup> 362.52
765		2-((7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-氨基)-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 428.49
766		3-((7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-氨基)-N-甲基丙酰胺	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 378.47
767		7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4-((3-吗啉代丙基)氨基)-喹啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 420.31
768		4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]-咪啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 390.4
769		1-(2-氯吡啶-3-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-吡啶并[2,3-d]-咪啶-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 356.3
770		1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]咪啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 399.4.

[0369]

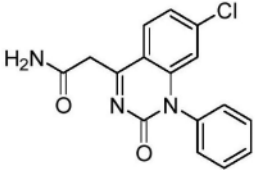
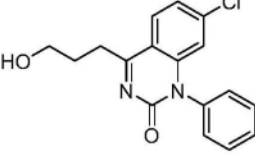
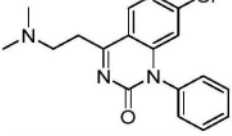
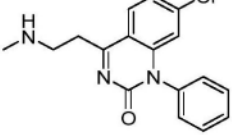
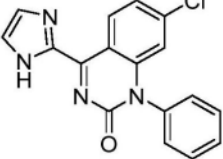
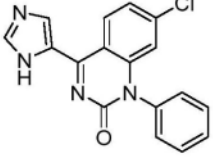
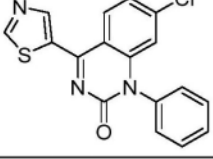
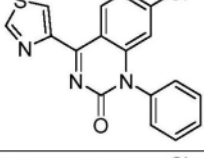
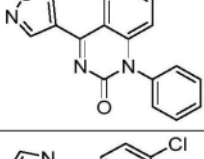
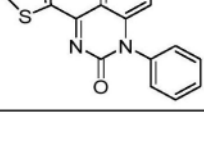
771		1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 399.4
772		(R)-1-(2-溴苯基)-7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 420.0, 422.0
773		1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 294.4
774		(S)-1-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] 338.3.
775		(R)-1-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体	$m/z$ [M+H] 338.3
776		1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-6-(甲硫基)-喹唑啉-2(1H)-酮	$m/z$ [M+H] <sup>+</sup> 324.35

[0370] 预期的式(I)所示的其他化合物在下表2中公开:

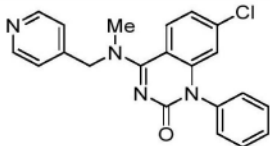
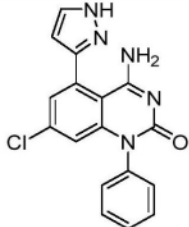
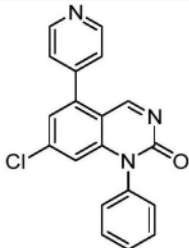
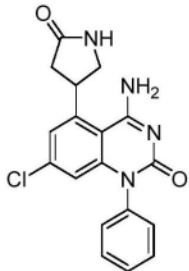
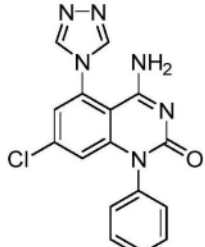
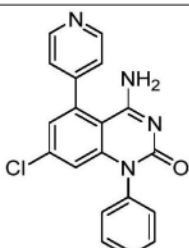
[0371] 表2

结构	名称
	7-氯-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-苯基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-苯基-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-苯基-4-((吡啶-4-基甲基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基(吡啶-2-基甲基)氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基(吡啶-3-基甲基)氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-((甲基氨基)甲基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-环丙基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-((二甲基氨基)甲基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮

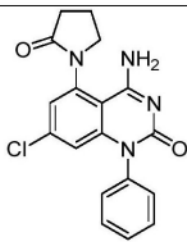
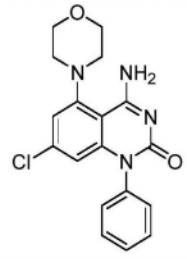
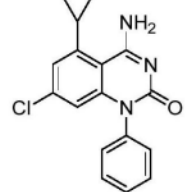
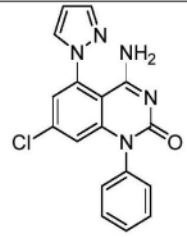
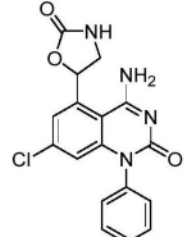
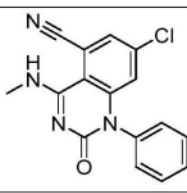
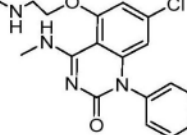
[0372]

结构	名称
	2-(7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-4-基)乙酰胺
	7-氯-4-(3-羟丙基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(2-(二甲基氨基)乙基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(2-(甲基氨基)乙基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(1H-咪唑-2-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(1H-咪唑-5-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-苯基-4-(噻唑-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-苯基-4-(噻唑-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(异噻唑-4-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-苯基-4-(噻唑-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮

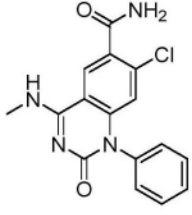
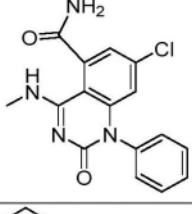
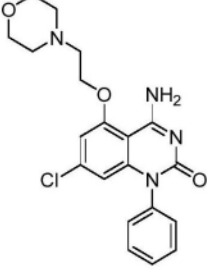
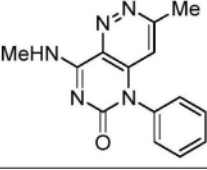
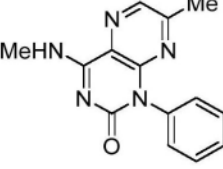
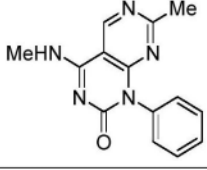
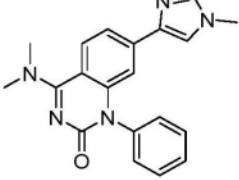
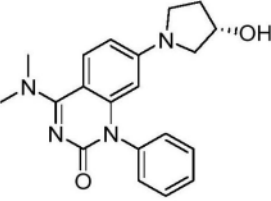
[0373]

结构	名称
	7-氯-4-(4-甲基吡啶-2-基甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	4-氨基-7-氯-1-苯基-5-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-苯基-5-(吡啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮
[0374] 	4-氨基-7-氯-5-(5-氧代吡咯烷-3-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	4-氨基-7-氯-1-苯基-5-(4H-1,2,4-三唑-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	4-氨基-7-氯-1-苯基-5-(吡啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮

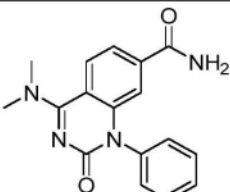
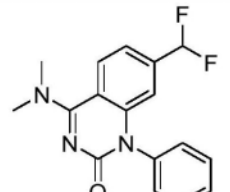
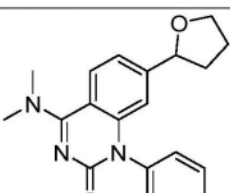
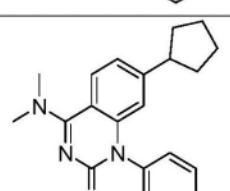
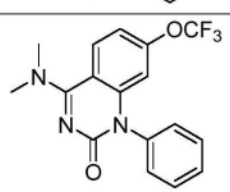
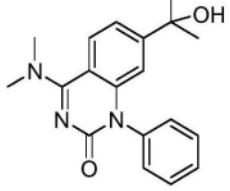
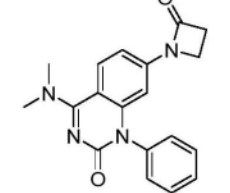
[0375]

结构	名称
	4-氨基-7-氯-5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	4-氨基-7-氯-5-吗啉代-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	4-氨基-7-氯-5-环丙基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	4-氨基-7-氯-1-苯基-5-(1H-吡唑-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	5-(4-氨基-7-氯-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-5-基)噁唑基-2-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-5-甲腈
	7-氯-4-(甲基氨基)-5-(2-(甲基氨基)乙氧基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮

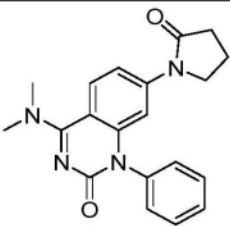
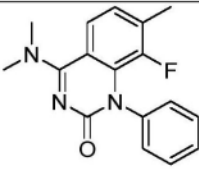
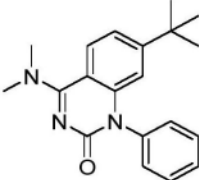
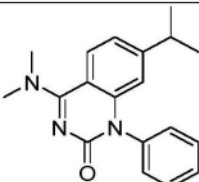
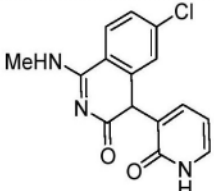
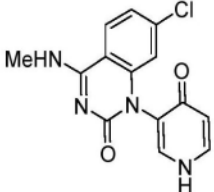
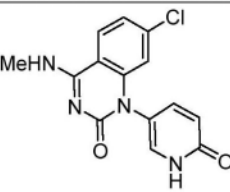
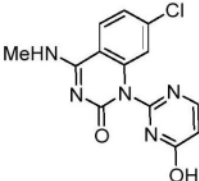
[0376]

结构	名称
	7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-6-甲酰胺
	7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-5-甲酰胺
	4-氨基-7-氯-5-(2-吗啉代乙氧基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	3-甲基-8-(甲基氨基)-5-苯基嘧啶并[5,4-c]喹啉-6(5H)-酮
	7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基蝶啶-2(1H)-酮
	7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基嘧啶并[4,5-d]喹啉-2(1H)-酮
	4-(二甲基氨基)-7-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮
	(S)-4-(二甲基氨基)-7-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-苯基-喹唑啉-2(1H)-酮

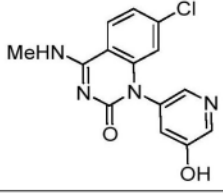
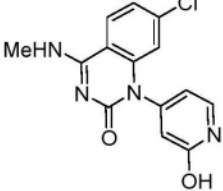
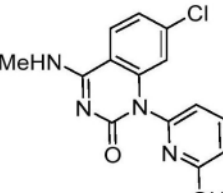
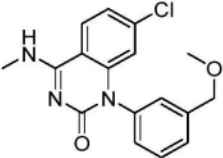
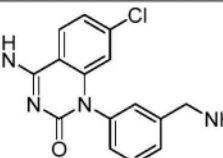
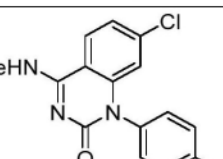
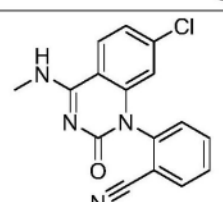
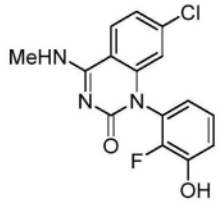
[0377]

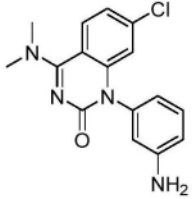
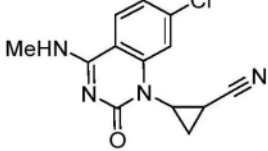
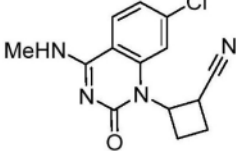
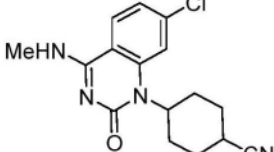
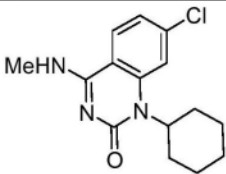
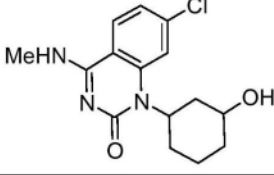
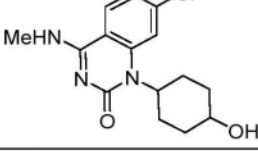
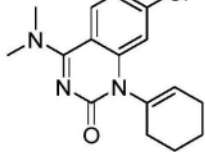
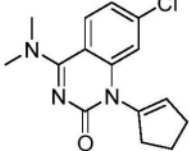
结构	名称
	4-(二甲基氨基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹啉-7-甲酰胺
	7-(二氟甲基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹啉-2(1H)-酮
	4-(二甲基氨基)-1-苯基-7-(四氢呋喃-2-基)喹啉-2(1H)-酮
	7-环戊基-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹啉-2(1H)-酮
	4-(二甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲氧基)喹啉-2(1H)-酮
	4-(二甲基氨基)-7-(2-羟基丙-2-基)-1-苯基喹啉-2(1H)-酮
	4-(二甲基氨基)-7-(2-氧代氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基喹啉-2(1H)-酮

[0378]

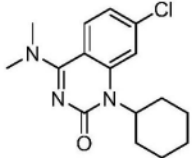
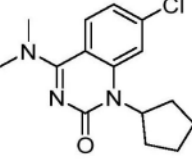
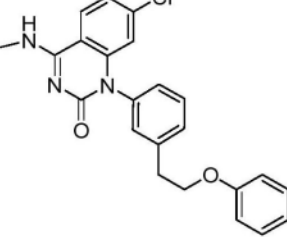
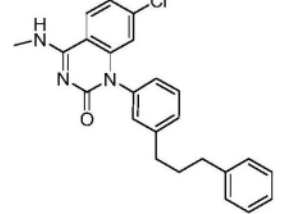
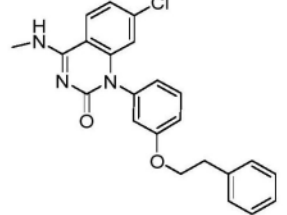
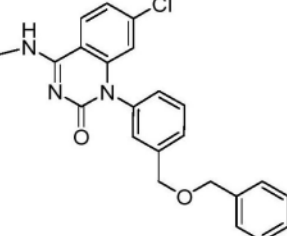
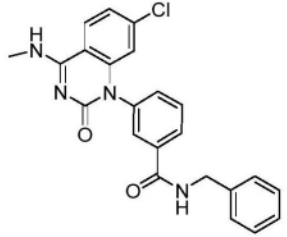
结构	名称
	4-(二甲基氨基)-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	4-(二甲基氨基)-8-氟-7-甲基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-(叔丁基)-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	4-(二甲基氨基)-7-异丙基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(4-氧代-1,4-二氢吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	6-氯-1-(甲基氨基)-4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)异喹啉-3(4H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(4-羟基嘧啶-2-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮

[0379]

结构	名称
	7-氯-1-(5-羟基吡啶-3-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(2-羟基吡啶-4-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(6-羟基吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(3-(甲氧基甲基)苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(3-(氨基甲基)苯基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(4-羟基苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	2-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯甲脞
	7-氯-1-(2-氟-3-羟基苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮

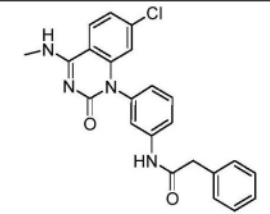
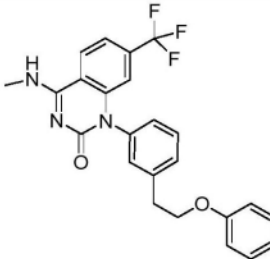
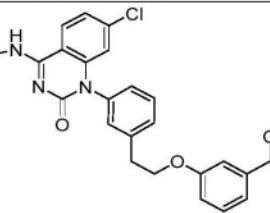
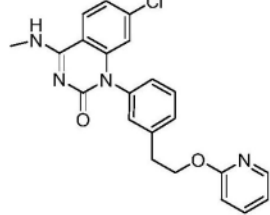
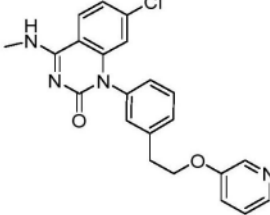
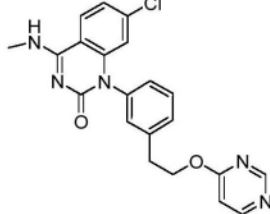
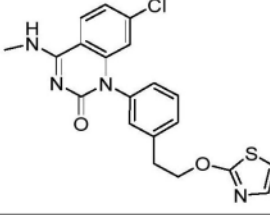
结构	名称
	1-(3-氨基苯基)-7-氯-4-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮
	2-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基-)环丙烷-1-甲腈
	2-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-环丁烷-1-甲腈
	4-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)-环己烷-1-甲腈
	7-氯-1-环己基-4-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(3-羟基环己基)-4-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(4-羟基环己基)-4-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(环己-1-烯-1-基)-4-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(环戊-1-烯-1-基)-4-(二甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮

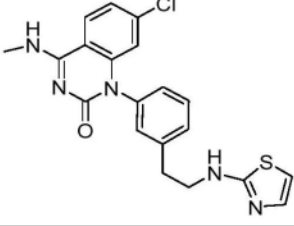
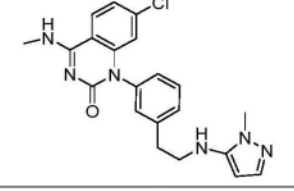
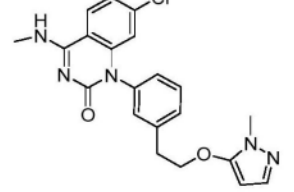
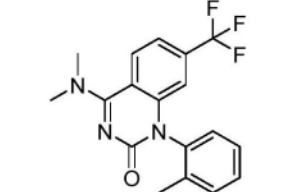
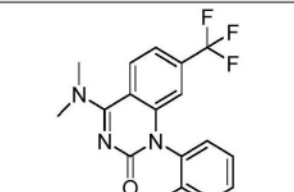
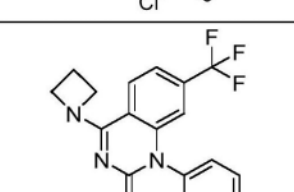
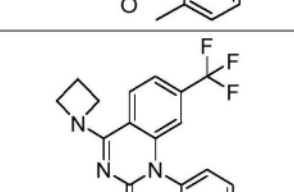
[0380]

结构	名称
	7-氯-1-环己基-4-(二甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-环戊基-4-(二甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-(2-苯氧基乙基)苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-(3-苯基丙基)苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-苯乙氧基苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(3-(苯基氧基)甲基)苯基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	N-苄基-3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯甲酰胺

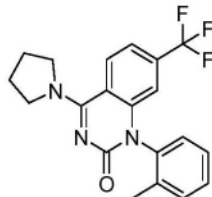
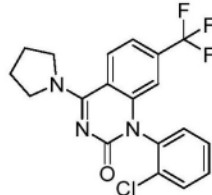
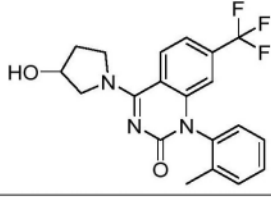
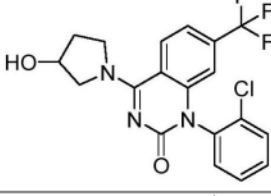
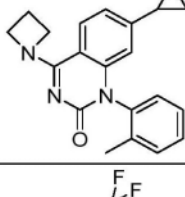
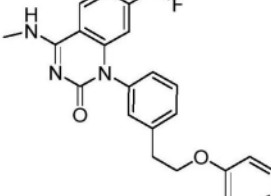
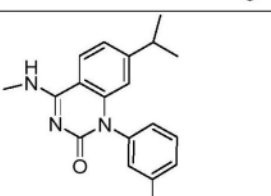
[0381]

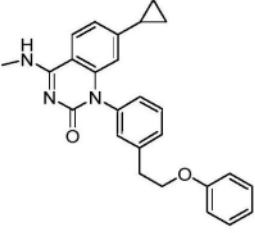
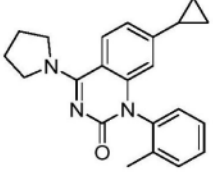
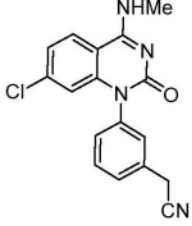
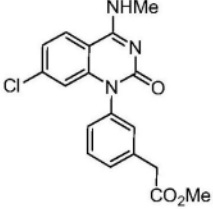
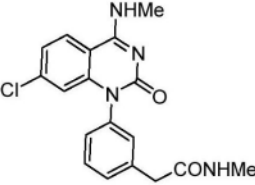
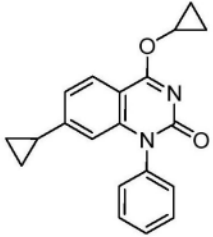
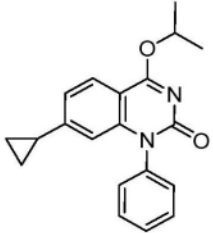
[0382]

结构	名称
	N-(3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹啉-1(2H)-基)苯基)-2-苯基乙酰胺
	4-(甲基氨基)-1-(3-(2-苯氧基乙基)苯基)-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(3-(2-(3-(羟甲基)苯氧基)-乙基)苯基)-4-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-(2-(吡啶-2-基氧基)乙基)苯基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-(2-(吡啶-3-基氧基)乙基)苯基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-(2-(咪唑-4-基氧基)乙基)苯基)喹啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-(2-(噻唑-2-基氧基)乙基)苯基)喹啉-2(1H)-酮

结构	名称
	7-氯-4-(4-(2-(2-噻唑-2-基氨基)乙基)苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)乙基)苯基)-4-(4-(2-(2-噻唑-2-基氨基)乙基)苯基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(3-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)乙基)苯基)-4-(4-(2-(2-噻唑-2-基氨基)乙基)苯基)-4-(甲基氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮
[0383] 	4-(二甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-(二甲基氨基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2(1H)-酮
	4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	4-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮

[0384]

结构	名称
	4-(吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-(吡咯烷-1-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	4-(氮杂环丁烷-1-基)-7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	4-(甲基氨基)-1-(3-(2-苯氧基乙基)苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-异丙基-4-(甲基氨基)-1-(3-(2-苯氧基乙基)苯基)喹唑啉-2(1H)-酮

结构	名称
	7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(3-(2-苯氧基乙基)苯基)-喹唑啉-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-(吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	2-(3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯基)乙腈
	2-(3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯基)乙酸甲酯
	2-(3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯基)-N-甲基乙酰胺
	4-环丙氧基-7-环丙基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-异丙氧基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮

[0385]

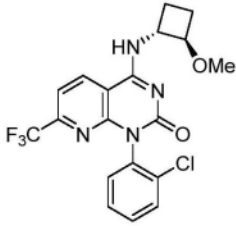
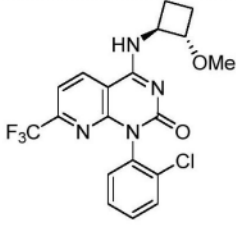
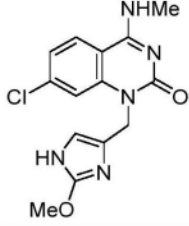
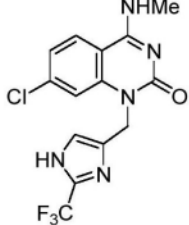
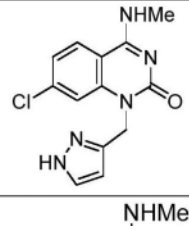
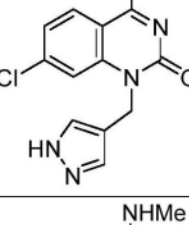
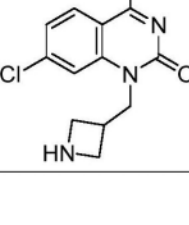
[0386]

结构	名称
	7-环丙基-1-苯基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-(环丙基甲氧基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-甲氧基-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-异丙氧基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

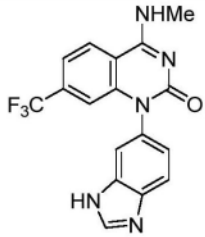
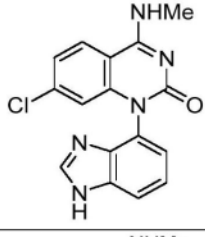
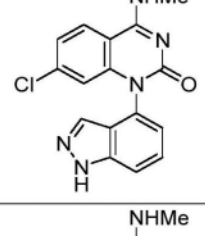
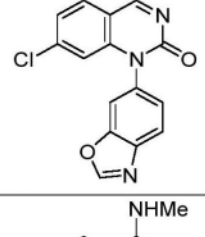
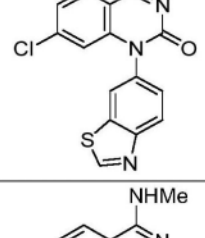
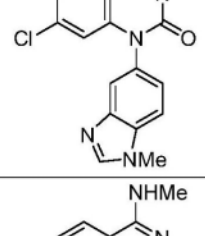
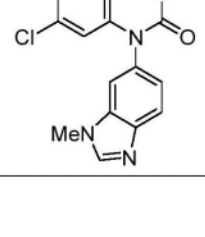
[0387]

结构	名称
	1-(2-氯苯基)-4-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-(环丙基甲氧基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-7-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	7-氯-5-(二氟甲氧基)-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	(R)-7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮

结构	名称
	7-氯-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮
[0388]	7-氯-5-乙基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-5-甲基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-5-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮
	4-氨基-7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮

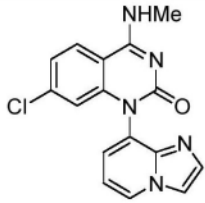
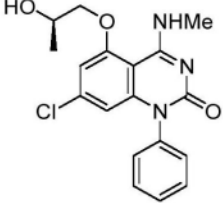
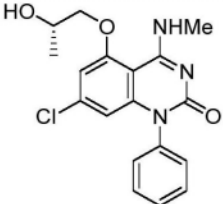
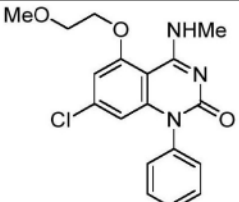
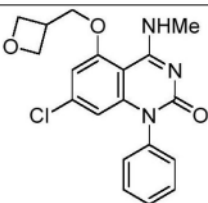

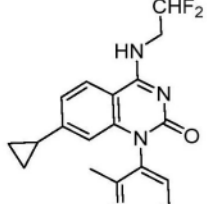
结构	名称
	1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	7-氯-1-((2-甲氧基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-1-((2-(三氟甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-((1H-吡唑-3-基)甲基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-((1H-吡唑-4-基)甲基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮

[0389]

结构	名称
	1-(1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(1H-咪唑-4-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(苯并[d]噁唑-6-基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(苯并[d]噻唑-6-基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-1-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮

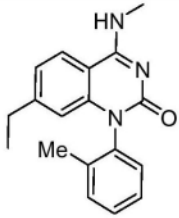
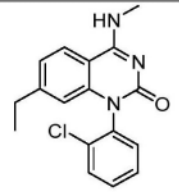
[0390]

[0391]

结构	名称
	7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮
	(R)-7-氯-5-(2-羟基丙氧基)-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	(S)-7-氯-5-(2-羟基丙氧基)-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	7-氯-4-(甲基氨基)-5-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮
	5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮

结构	名称
	1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2,2-二氟乙基)氨基)喹啉-2(1H)-酮
	7-环丙基-1-苯基-4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	4-氨基-7-环丙基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-甲氧基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮
	7-乙基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮

[0392]

结构	名称
	7-乙基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮
	1-(2-氯苯基)-7-乙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮

[0394] 实施方式:

[0395] 在以下进一步的实施方式1至34中,本公开包括:

[0396] 1A. 在实施方式1A中,提供了式(IA')、(IA)、(IIA')或(IIA)化合物或其药学上可接受的盐,其中w、x、y、z、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如以上发明内容中所述。在第一实施方式的第一子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有结构(IA)。在第一实施方式的第二子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有结构(IIA)。在第一实施方式的第三子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有结构(IA')。在第一实施方式的第四子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有结构(IIA')。

[0397] 1. 在实施方式1中,提供了式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或本文所述的子实施方式的化合物;或其药学上可接受的盐,其中w、x、y、z、R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>如以上发明内容中所述。在第一实施方式的第一子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有结构(I)。在第一实施方式的第二子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有结构(II)。

[0398] 2. 在实施方式2中,实施方式1A或1和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

[0399] R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>,其中R<sup>7</sup>为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、苯基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基是未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代;和

[0400] R<sup>2</sup>为烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>。在实施方式2的第一子实施方式中,R<sup>2</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或R<sup>11</sup>。

[0401] 3. 在实施方式3中,实施方式1A或1和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

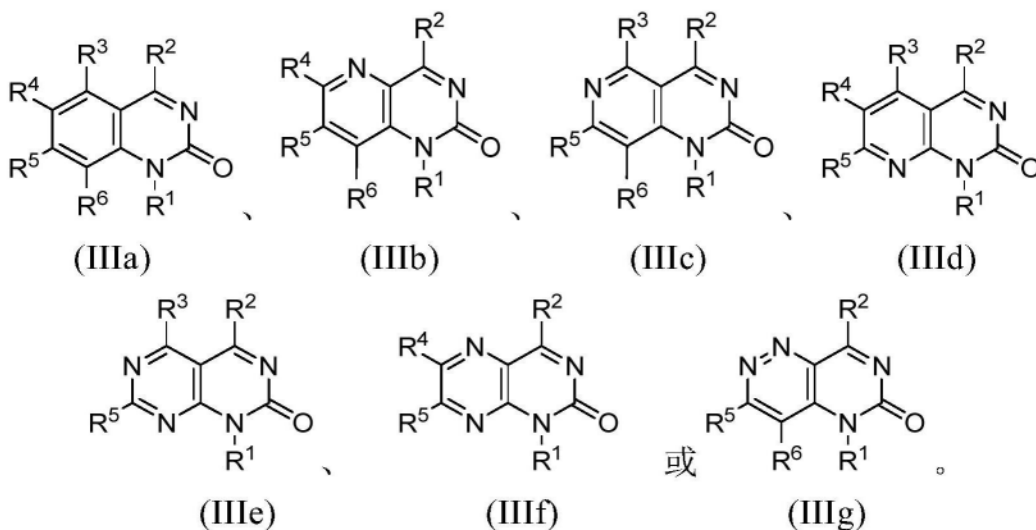
[0402] R<sup>1</sup>为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基或氨基磺酰基烷基;和

[0403] R<sup>2</sup>为烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>。在实施方式3的第一子实施方式中,R<sup>2</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或R<sup>11</sup>。

[0404] 4. 在实施方式4中,实施方式1A或1和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

[0405]  $R^1$ 为 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代。

[0406] 5. 在实施方式5中,实施方式1A和1-4中和其中包含的子实施方式任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐具有以下式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(III d)、(IIIe)或(IIIg)所示的结构:



[0408] 在实施方式5的第一子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有如式(IIIa)所示的结构。在实施方式5的第二子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有如式(IIIb)所示的结构。在实施方式5的第三子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有如式(IIIc)所示的结构。在实施方式5的第四子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有如式(III d)所示的结构。在实施方式5的第五子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有如式(IIIe)所示的结构。在实施方式5的第六子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有如式(III f)所示的结构。在实施方式5的第七子实施方式中,所述化合物或其药学上可接受的盐具有如式(III g)所示的结构。

[0409] 6. 在实施方式6中,实施方式1A和1-5和其中包含的子实施方式(例如,式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(III d)、(IIIe)、(III f)和(III g)化合物)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $-NR^9R^{10}$ 。

[0410] 7. 在实施方式7中,实施方式1A和1至5和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $-OR^8$ 。

[0411] 8. 在实施方式8中,实施方式1A和1至5和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $R^{11}$ 。

[0412] 9. 在实施方式9中,实施方式1A和1-5和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为-(亚烷基)- $R^{11}$ 。在实施方式9的第一子实施方式中,亚烷基为亚甲基或亚乙基。在实施方式的第二实施方式中,亚烷基为亚甲基。

[0413] 10. 在实施方式10中,实施方式1A和1至6和其中包含的子实施方式中任一项所述

的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^9$ 为氢、甲基、乙基、环丙基或三氘代甲基。在实施方式10的第一子实施方式中, $R^9$ 为氢、甲基、乙基或环丙基。在实施方式10的第二子实施方式中, $R^9$ 为氢、甲基或环丙基。在实施方式4的第三子实施方式中, $R^9$ 是氢。在实施方式10的第四子实施方式中, $R^9$ 是甲基。在实施方式10的第五实施方式中, $R^9$ 为环丙基。在实施方式10的第六实施方式中, $R^9$ 为氢或甲基。在实施方式10的第七实施方式中, $R^9$ 是三氘代甲基。

[0414] 11. 在实施方式11中,实施方式1A和1至6和10和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{10}$ 为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基或二烷基氨基羰基烷基,优选 $R^{10}$ 为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基或二烷基氨基羰基烷基。在实施方式11的第一子实施方式中, $R^{10}$ 是氢。在实施方式11的第二子实施方式中, $R^{10}$ 是烷基,优选甲基、乙基、异丙基、异丁基或叔丁基,优选甲基。在实施方式11的第三子实施方式中, $R^{10}$ 是卤代烷基,优选2,2-二氟乙基或2,2,2-三氟乙基。在实施方式11的第四子实施方式中, $R^{10}$ 是羟烷基,优选2-羟乙基、3-羟丙基或二羟丙基。在实施方式5的第五子实施方式中, $R^{10}$ 是氨基烷基,优选氨基乙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基或二乙基氨基乙基。在实施方式11的第六实施方式中, $R^{10}$ 为烷氧基烷基,优选为甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基或乙氧基丙基。在实施方式11的第七子实施方式中, $R^{10}$ 是烷基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基,优选乙酰基、甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、二甲基氨基羰基或二乙基氨基羰基。在实施方式11的第八子实施方式中, $R^{10}$ 是烷基氨基羰基烷基或二烷基氨基羰基烷基,优选甲基氨基羰基甲基或二甲基氨基羰基甲基。在实施方式11的第九子实施方式中, $R^{10}$ 是三氘甲基。

[0415] 12. 在实施方式12中,实施方式1A、1至5和7和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^8$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基。在实施方式12的第一子实施方式中, $R^8$ 为烷基,优选甲基、乙基、异丙基、异丁基或叔丁基。在实施方式12的第二子实施方式中, $R^8$ 是卤代烷基,优选三氟甲基或2,2,2-三氟乙基。在实施方式12的第三子实施方式中, $R^8$ 是羟烷基,优选2-羟乙基、羟丙基或二羟丙基。在实施方式12的第四子实施方式中, $R^8$ 为氨基烷基,优选为氨基乙基、甲基氨基乙基、二甲基氨基乙基或二乙基氨基乙基。在实施方式12的第五子实施方式中, $R^8$ 为烷氧基烷基,优选为甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基或乙氧基丙基。

[0416] 13. 在实施方式13中,实施方式1A、1至7和10和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基或螺环烷基烷基。在实施方式13的第一子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基,优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,优选为环丙基,每个环可以独立地为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。在实施方式13的第二子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基,优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,优选为环丙基,每个环可独立地为未取代的或被1或2个独立地选自甲基、氟或氰基的取代基取代。在实施方式13的第三子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基烷基,优选环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环丁基乙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基或环己基乙基,每个基团中的环可以独立地为未取代的或被

1或2个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。在实施方式13的第四子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基氧基烷基,优选环丙氧基乙基、环丁氧基乙基、环戊氧基乙基或环己基氧基乙基,优选环丙基氧基乙基,每个基团中的环可以独立地为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。在实施方式13的第五子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为桥环烷基或桥环烷基烷基。在实施方式13的第六子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为螺环烷基或螺环烷基烷基。在实施方式13的第七子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基或环烷基烷基,优选环丙基或环丙基甲基,每个环可以独立地为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、卤素或氰基的取代基取代。在实施方式13的第八子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环丙基或环丙基甲基,每个环可以独立地为未取代的或被1或2个独立地选自甲基、氟或氰基的取代基取代。在实施方式13的第九实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为 $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环丙基、环丁基、1-甲基环丙基、(顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基-2,2-二甲基环丁基、1-氰基环丁基、环丙基甲基、1-羟基环丙基甲基、1-氟环丙基甲基、(反式)-3-羟基-1-甲基环丁基、(顺式)-3-氰基环丁基、1-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-氰基环丁基、(2S,1R)-2-羟基环丁基、(1S,2S)-2-羟基环丁基、(1S,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-氟环丙基、1-氟环丙基甲基、(1S,2R)-2-氟环丙基、(1R,2S)-2-氟环丙基、(1S,2S)-2-氟环丙基、2,2-二氟环丙基、(R)-1-环丙基乙基或2,2-二氟环丙基甲基。在实施方式13的第十子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环丙基、环丁基、1-甲基环丙基、(顺式)-3-羟基-3-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基-2,2-二甲基环丁基、1-氰基环丁基、(反式)-3-羟基-1-甲基环丁基、(顺式)-3-氰基环丁基、1-甲基环丁基、(顺式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-羟基环丁基、(反式)-3-氰基环丁基、(2S,1R)-2-羟基环丁基、(1S,2S)-2-羟基环丁基、(1S,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-羟基环丁基、(1R,2R)-2-氟环丙基、(1S,2R)-2-氟环丙基、(1R,2S)-2-氟环丙基、(1S,2S)-2-氟环丙基或2,2-二氟环丙基。在实施方式13的第十一子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环丙基甲基、1-羟基环丙基甲基、1-氟环丙基甲基、1-氟环丙基甲基、(R)-1-环丙基乙基或2,2-二氟环丙基甲基。

[0417] 14. 在实施方式14中,实施方式1A、1至7和10和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为苯基或苯基烷基(优选苄基或苄乙基),其中苯基本身或作为芳烷基的一部分是未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^1$ 取代。

[0418] 15. 在实施方式15中,实施方式1至7和10和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂芳基或杂芳烷基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^1$ 取代。在实施方式15的第一子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 是杂芳基,独立地选自吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基和吲唑基,优选吡唑基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基和吲唑基,每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^1$ 取代。在实施方式15的第二子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 是杂芳烷基,其独立地选自吡唑基甲基、吡唑基乙基、噁唑基甲基、异噁唑基甲基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、吡嗪基甲基、吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、哒嗪基乙基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、异喹啉基甲基、异喹啉基乙基、吲哚基甲基、吲哚基乙基、吲唑基甲基和吲唑基

乙基, 优选吡唑基甲基、吡唑基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、吡嗪基甲基、吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、哒嗪基乙基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、异喹啉基甲基、异喹啉基乙基、吲哚基甲基、吲哚基乙基、吡唑基甲基和吡唑基乙基, 优选吡唑基甲基或吡啶基甲基, 每个环未被取代或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。在实施方式15的第三子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 是1-甲基-1H-吡唑-5-基、异噁唑-4-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、5-甲基异噁唑-3-基、5-甲基异噁唑-4-基、3-甲氧基异噁唑-5-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、3-甲基异噁唑-4-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噻唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-(二氟甲基)吡啶-4-基、2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基、5-甲氧基吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、3-氰基吡啶-4-基、3-甲氧基吡啶-4-基、3-氟吡啶-4-基、3-氯吡啶-4-基、2-(三氟甲基)吡啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、1-甲基-1H-咪唑-4-基、1-甲基吡唑-3-基甲基、3-甲氧基异噁唑-5-基甲基、噁唑-2-基甲基、噁唑-4-基甲基、噁唑-5-基甲基、异噁唑-3-基甲基、异噁唑-4-基甲基、异噁唑-5-基甲基、1-甲基-1H-吡唑-3-基甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基甲基、1-甲基-1H-吡唑-5-基甲基、吡啶-4-基甲基、吡啶-3-基甲基或吡啶-2-基甲基。

[0419] 16. 在实施方式16中, 实施方式1A、1至7和10和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂环基、杂环烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基, 其中杂环基本身或作为另一基团的一部分未被取代或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。在实施方式16的第一子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂环基, 优选为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。在实施方式16的第二子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂环烷基, 优选为氧杂环丁烷基甲基、氧杂环丁烷基乙基、氮杂环丁烷基甲基、氮杂环丁烷基乙基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、吗啉基甲基或吗啉基乙基, 每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。在实施方式16的第三子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代的杂环基氧基烷基。在实施方式16的第四子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为桥杂环基、桥杂环基烷基。在实施方式16的第五子实施方式中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为螺杂环基或螺杂环基烷基。

[0420] 17. 在实施方式17中, 实施方式1A、1-5、8和9和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 $R^{11}$ 为未取代的杂环基或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代的杂环基。在实施方式17的第一子实施方式中, $R^{11}$ 是氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、2-氧代氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 优选氮杂环丁烷-1-基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基, 每个环为未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代。在实施方式17的第二子实施方式中, $R^{11}$ 是氮杂环丁烷-1-基, 4-羟基氮杂环丁烷-1-基、4-甲基氨基羰基氮杂环丁烷-1-基、4-二甲基氨基羰基氮杂环丁烷-1-基、2-氢甲基氮杂环丁烷-1-基、2-甲基氮杂环丁烷-1-基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、3-羟基吡咯烷-1-基、3,3-二甲基吡咯烷-1-基、3-甲氧基吡咯烷-1-基、3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、2-羧基哌啶-1-基、2-氨基羰基哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基或吗啉-4-基。在实施方式17的第三子实施方式中, $R^{11}$ 为3-羟基吡咯烷-1-基。

[0421] 18. 在实施方式18中, 实施方式1A、1至5、8和9和其中包含的子实施方式中任一项

所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{11}$ 为环烷基。在实施方式18的第一子实施方式中, $R^{11}$ 为环烷基,优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,优选为环丙基,每个环可独立地为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、卤素、烷氧基、羟基或氰基的取代基取代。

[0422] 19. 在实施方式19中,实施方式1A、1至5、8和9和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^{11}$ 是未取代的杂芳基或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代的杂芳基。在实施方式19的第一子实施方式中, $R^{11}$ 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基和吲唑基,每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。在实施方式19的第二子实施方式中, $R^{11}$ 为吡唑基、咪唑基-2-基、咪唑基-4-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基或异噻唑-4-基。

[0423] 20. 在实施方式20中,实施方式1A、1至5和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为羟烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基。

[0424] 21. 在实施方式21中,实施方式1A、1至20和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^4$ 和 $R^6$ 独立地选自氢、甲基、氯、氟、溴、甲氧基、甲基磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、氨基、甲氨基、二甲基氨基、甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。在实施方式21的第一子实施方式中, $R^4$ 为氢、氟、甲氧基、氰基,且 $R^6$ 为氢。在实施方式21的第二子实施方式中, $R^4$ 和 $R^6$ 为氢。在实施方式21的第三子实施方式中, $R^4$ 和 $R^6$ 独立地选自氢、甲基、氯、氟、甲氧基、甲基磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、氨基、甲氨基、二甲基氨基、甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。在实施方式21的第五子实施方式中, $R^4$ 为氢、氟、溴、甲基、甲氧基或氰基,且 $R^6$ 为氢。

[0425] 22. 在实施方式22中,实施方式1A、1至21和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^5$ 为烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟基烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷基氨基、杂环基氧基烷基氨基,优选 $R^5$ 为烷基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基羰基、杂芳基、杂环基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。在实施方式22的第一子实施方式中, $R^5$ 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、环戊基、氰基、甲基磺酰基、甲基氨基或二甲基氨基。在实施方式22的第二子实施方式中, $R^5$ 为羟甲基氧基、羟乙基氧基、羟甲基氨基、羟乙基氨基、氨基乙基氧基、甲基氨基乙基氧基、二甲基氨基乙基氧基、二乙基氨基乙基氧基、氨基乙基氨基、甲基氨基乙基氨基、二甲基氨基乙基氨基或二乙基氨基乙基氨基。在实施方式22的第三子实施方式中, $R^5$ 是5-或6-元杂芳基,例如吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基或嘧啶基,其各自为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。在实施方式22的第四子实施方式中, $R^5$ 为4-或6-元杂环基,优选氧杂环丁烷-3-基、吡咯烷-1-基、四氢呋喃基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基,每个环为未取代的或被

$R^a$ 和/或 $R^b$ 取代。在实施方式22的第五子实施方式中, $R^5$ 为卤素、烷基、卤代烷基或环烷基。在实施方式22的第六子实施方式中, $R^5$ 为氯、甲基、乙基、三氟甲基或环丙基。在实施方式22的第七子实施方式中, $R^5$ 为三氟甲基、1,1-二氟乙基或环丙基。在实施方式22的第八子实施方式中, $R^5$ 为氯、甲基、乙基、三氟甲基、1,1-二氟乙基或环丙基。

[0426] 23. 在实施方式23中,实施方式1A、1至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 为氢、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基烷氧基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。在实施方式23的第一子实施方式中, $R^3$ 是氢。在实施方式23的第二子实施方式中, $R^3$ 为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基氨基或二甲基氨基。在实施方式23的第三子实施方式中, $R^3$ 是羟甲基氧基、羟乙基氧基、羟甲基氨基、羟乙基氨基、氨基乙基氧基、甲基氨基乙基氧基、二甲基氨基乙基氧基、二乙基氨基乙基氧基、氨基乙基氨基、甲基氨基乙基氨基、二甲基氨基乙基氨基或二乙基氨基乙基氨基。在实施方式23的第四子实施方式中, $R^3$ 是杂芳基,优选5-或6-元杂芳基,例如吡啶基、咪唑基、三唑基、噁吩基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基或嘧啶基,每个环为未取代的或被 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。在实施方式23的第五子实施方式中, $R^3$ 是杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基、杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。在实施方式23的第六子实施方式中, $R^3$ 是氧代吡咯烷基、吗啉-4-基或2-吗啉-4-基乙氧基。在实施方式23的第五子实施方式中, $R^3$ 为氢或甲氧基。在实施方式23的第八子实施方式中,当 $R^3$ 是第二、第三、第四、第五或第六子实施方式所述的基团时,则 $R^2$ 是氨基或甲基氨基, $R^4$ 和 $R^6$ 是氢且 $R^5$ 不是氢。

[0427] 24. 在实施方式24中,实施方式1A、1、3、5至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 为烷基,优选为甲基、乙基或异丙基。

[0428] 25. 在实施方式25中,实施方式1A、1、3、5至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 为卤代烷基,优选为三氟甲基。

[0429] 26. 在实施方式26中,实施方式1A、1、3、5至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 为羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基或氨基磺酰基烷基。

[0430] 27. 在实施方式27中,实施方式1A、1、2、4至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是 $R^7$ ,其中 $R^7$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基或螺环烷基。在实施方式27的第一子实施方式中, $R^7$ 为环烷基,优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、氰基或卤素的取代基取代。在实施方式27的第一子实施方式中, $R^7$ 是环烯基、环戊烯基或环己烯基,其为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、氰基或卤素的取代基取代。

[0431] 28. 在实施方式28中,实施方式1A、1、2、4至23和其中包含的子实施方式中任一项

所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是 $R^7$ ,其中 $R^7$ 是未取代的芳基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的芳基,其中 $R^f$ 选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。在实施方式28的第一子实施方式中, $R^7$ 是未取代的苯基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基。在实施方式28的第二子实施方式中, $R^7$ 是未取代的苯基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基,其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,并且 $R^f$ 选自羟基、氟、氯、氰基或甲基。在实施方式28的第三子实施方式中, $R^7$ 是被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基,其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,并且 $R^f$ 选自羟基、氟、氯、氰基或甲基,并且其中 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 连接在苯环的碳原子上,该碳原子位于连接到喹唑酮氮的苯环的碳原子的邻位或间位。在实施方式28的第四子实施方式中, $R^7$ 是未取代的苯基或被 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基,其中 $R^e$ 是甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,并且 $R^f$ 是氟、氯、氰基或甲基,并且其中 $R^f$ 连接在苯环上的碳原子上,该碳原子位于连接到喹唑酮氮的苯环的碳原子的邻位。在实施方式28的第五子实施方式中, $R^7$ 是未取代的苯基或被 $R^f$ 取代的苯基,其中 $R^f$ 是氟、氯、溴或甲基,并且其中 $R^f$ 连接在苯环上的碳原子上,该碳原子位于连接到喹唑酮氮的苯环的碳原子的邻位。

[0432] 29. 在实施方式28中,实施方式1A、1、2和4至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是 $R^7$ ,其中 $R^7$ 是未取代的杂芳基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的杂芳基,其中 $R^f$ 选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。在实施方式29的第一子实施方式中, $R^7$ 为5或6元杂芳基环,例如吡咯基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基,其是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代。在实施方式29的第二子实施方式中, $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,并且 $R^f$ 选自羟基、氟、氯、氰基或甲基。在实施方式29的第三子实施方式中, $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基, $R^f$ 选自羟基、氟、氯、氰基或甲基,并且其中 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 连接在杂芳基环的碳原子上,该碳原子位于连接到喹唑酮氮的杂芳环的碳原子的邻位或间位。在实施方式29的第四子实施方式中, $R^7$ 为吡啶基或嘧啶基,优选为吡啶-3-基或嘧啶-4-基,其为未取代的或被 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代,其中 $R^e$ 为甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基, $R^f$ 为氟、氯、氰基或甲基,并且其中 $R^f$ 连接在吡啶基或嘧啶基的碳原子上,该碳原子位于连接到喹唑酮氮的苯环的碳原子的邻位。在实施方式29的第五子实施方式中, $R^7$ 为吡啶基,优选为吡啶-2-基或吡啶-3-基,其为未取代的或被 $R^f$ 取代,其中 $R^f$ 为氟、氯或甲基,并且其中 $R^f$ 连接在吡啶基的碳原子上,该碳原子位于连接到喹唑酮氮的苯环的碳原子的邻位。

[0433] 30. 在实施方式30中,实施方式1A、1、2和4至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 是 $R^7$ ,其中 $R^7$ 是杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂环基是未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代,其中 $R^f$ 选自烷基、卤代烷基、卤

代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。在实施方式30的第一子实施方式中,  $R^7$ 为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或吗啉基, 每个环独立地为未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代。在实施方式30的第二子实施方式中,  $R^7$ 是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或吗啉基, 每个环独立地为未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代, 其中 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、羟基、甲磺酰基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基。

[0434] 31. 在实施方式31中, 实施方式1A、1、2和4至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 是 $R^7$ , 其中 $R^7$ 是被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的芳基, 其中 $R^f$ 为 $-X^c-R^{12}$ , 其中 $X^c$ 为亚烷基或杂亚烷基,  $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。在实施方式28的第一子实施方式中,  $R^7$ 是被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基。在实施方式28的第二子实施方式中,  $R^7$ 是未取代的苯基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基, 其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基, 且 $R^f$ 选自2-苯氧基乙基、2-苯基氨基乙基、2-苯基乙氧基或2-苯基氨基乙基, 其中苯基任选地被1或2个独立地选自甲基、氟、氯、甲氧基、羟基、三氟甲基或三氟甲氧基的取代基取代。在实施方式31的第三子实施方式中,  $R^f$ 连接在苯环上的碳原子上, 该碳原子位于连接到喹唑酮氮的苯环的碳原子的邻位或间位。

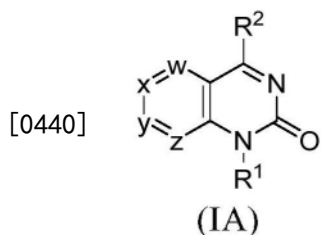
[0435] 32. 在实施方式32中, 实施方式1A、1、2和4至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 是 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的杂芳基, 其中 $R^f$ 为 $-X^c-R^{12}$ , 其中 $X^c$ 为亚烷基或杂亚烷基,  $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基。在实施方式32的第一子实施方式中,  $R^7$ 是5或6元杂芳基环, 例如吡咯基、吡唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 其为未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代。在实施方式32的第二子实施方式中,  $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基, 且 $R^f$ 选自2-苯氧基乙基、2-苯基氨基乙基、2-苯基乙氧基或2-苯基氨基乙基, 其中苯基任选地被1或2个独立地选自甲基、氟、氯、甲氧基、羟基、三氟甲基或三氟甲氧基的取代基取代。在实施方式32的第三子实施方式中,  $R^f$ 连接在杂芳基环上的碳原子上, 该碳原子位于连接到喹唑酮氮的杂芳基环的碳原子的邻位或间位。

[0436] 33. 在实施方式33中, 实施方式1A、1、2、4至23和其中包含的子实施方式中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 是 $-X^a-R^7$ , 其中 $X^a$ 为亚烷基,  $R^7$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基, 其中芳基、杂芳基或杂环基为未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代。

[0437] 应理解, 以上阐述的实施方式包括其中列出的实施方式和子实施方式的所有组合。例如, 在实施方式30中列出的 $R^1$ 基团和/或其中的第一和/或第二子实施方式可以独立地与实施方式1-28和31至33和/或其中包含的子实施方式中的一个或多个组合。

[0438] 本公开包括以下的附加实施方式35至90。

[0439] 35. 一种式 (IA) 化合物、或其药学上可接受的盐:



[0441] 其中:

[0442] w为CR<sup>3</sup>或N;x为CR<sup>4</sup>或N;y为CR<sup>5</sup>或N;z为CR<sup>6</sup>或N,其中:

[0443] R<sup>3</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

[0444] R<sup>5</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代;

[0445] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个不是氢;

[0446] R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>,其中R<sup>7</sup>为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基为未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代;

[0447] R<sup>2</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>,其中:

[0448] R<sup>8</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>和/或R<sup>i</sup>取代;

[0449] R<sup>9</sup>为氢、烷基、氘代烷基或环烷基;和

[0450] R<sup>10</sup>为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷

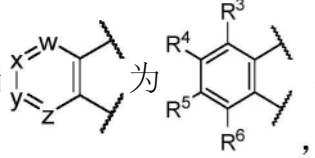
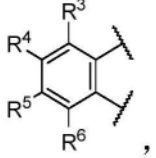
基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

[0451]  $X^b$ 为键或亚烷基;和

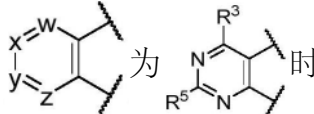
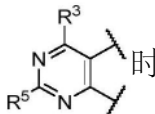
[0452]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基为未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

[0453]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

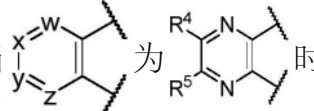
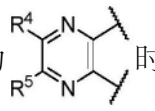
[0454]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^1$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;前提是:

[0455] (1) 当  为  , 其中 (a) 当 $R^2$ 为哌嗪-1-基、2-甲基哌嗪-1-基或1H-苯

并[d][1,2,3]三唑-1-基, $R^3$ 和 $R^6$ 为氢, $R^4$ 为氯, $R^5$ 为溴或5-甲基吡唑-4-基时,则 $R^1$ 不是2-异丙基苯基;(b)当 $R^2$ 和 $R^6$ 为甲基且 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 为氢时;或 $R^2$ 和 $R^3$ 为甲基且 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时,则 $R^1$ 不是2,5-、2,6-或2,8-二甲基喹啉-4-基或2-甲基-5-甲氧基-、2-甲基-6-甲氧基-或2-甲基-8-甲氧基喹啉-4-基;(c)当 $R^2$ 为氨基或乙酰氨基, $R^4$ 为二甲基氨基,且 $R^3$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 为氢时,则 $R^1$ 不是4-羟基-5-羟甲基-四氢呋喃-2-基;(d)当 $R^5$ 是氟, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 为氢且 $R^2$ 为4-氨基羰基甲基-2-甲基苯基氨基时,则 $R^1$ 不是4-氟-2-(2-噻唑-2-基甲氧基)苯基、4-氟-2-(2-吡啶-2-基甲氧基)苯基或4-氯-2-甲氧基苯基;(e)当 $R^6$ 是氟, $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 是氢,且 $R^2$ 是4-氨基羰基甲基-2-甲基苯基氨基时,则 $R^1$ 不是4-氟-2-甲氧基苯基;(f)当 $R^1$ 是4-氯-2-乙氧基苯基, $R^5$ 是氟,且 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 是氢时,则 $R^2$ 不是3-(2-氧代咪唑烷-1-基)-2-甲基苯基氨基;

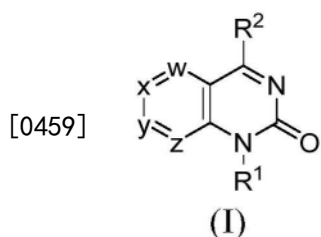
[0456] (2) 当  为  时,则当 $R^1$ 为4-羟基-5-羟甲基呋喃-1-基时, $R^5$ 为氨基,

$R^3$ 为甲氧基;则 $R^2$ 不是氨基;和

[0457] (3) 当  为  时,则当 $R^1$ 为4-羟基-5-羟甲基呋喃-1-基时, $R^4$ 和 $R^5$ 的

其中之一为氢, $R^4$ 和 $R^5$ 中的另一个为甲基或 $R^4$ 和 $R^5$ 均为甲基,则 $R^2$ 不是氨基。

[0458] 36.如实施方式35所述的化合物,其中,所述化合物具有如式(I)所示的结构:



[0460] 其中:

[0461] w为CR<sup>3</sup>或N;x为CR<sup>4</sup>或N;y为CR<sup>5</sup>或N;z为CR<sup>6</sup>或N,其中:

[0462] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、和/或R<sup>c</sup>取代;

[0463] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个不是氢;

[0464] R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>,其中R<sup>7</sup>为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、苯基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代;

[0465] R<sup>2</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>,其中:

[0466] R<sup>8</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>和/或R<sup>i</sup>取代;

[0467] R<sup>9</sup>为氢、烷基或环烷基;和

[0468] R<sup>10</sup>为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被R<sup>j</sup>、R<sup>k</sup>和/或R<sup>l</sup>取代;

[0469] X<sup>b</sup>为键或亚烷基;和

[0470] R<sup>11</sup>为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基为未取代的或被R<sup>m</sup>、R<sup>n</sup>和/或R<sup>o</sup>取代;和

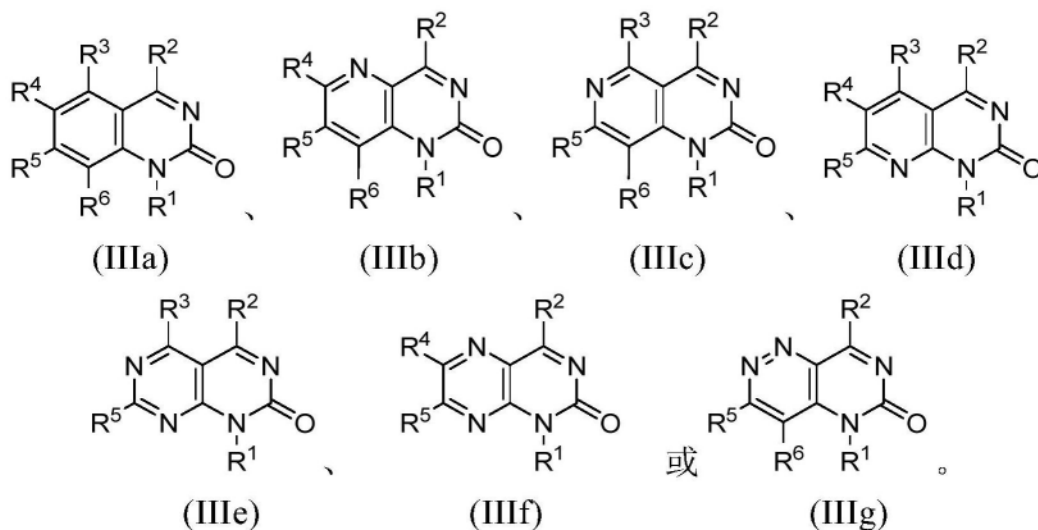
[0471] R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>、R<sup>j</sup>、R<sup>k</sup>、R<sup>m</sup>和R<sup>n</sup>独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基

磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基；和

[0472]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基或 $-X^c-R^{12}$ ，其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基，并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基；或

[0473] 其药学上可接受的盐。

[0474] 37. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有以下式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIIe)或(IIIg)所示的结构：



[0476] 38. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如式(IIIa)所示的结构。

[0477] 39. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如式(IIIb)所示的结构。

[0478] 40. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如式(IIIc)所示的结构。

[0479] 41. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如式(IIIe)所示的结构。

[0480] 42. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如式(IIIe)所示的结构。

[0481] 43. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如式(IIIe)所示的结构。

[0482] 44. 如实施方式35或36所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有如式(IIIg)所示的结构。

[0483] 45. 如实施方式35至44中任一项所述的化合物，其中， $R^2$ 为 $-NR^9R^{10}$ 。

[0484] 46. 如实施方式35至44中任一项所述的化合物，其中， $R^2$ 为 $-OR^8$ 。

[0485] 47. 如实施方式35至44中任一项所述的化合物，其中， $R^2$ 为 $R^{11}$ 。

[0486] 48. 如实施方式35至45中任一项所述的化合物，其中， $R^9$ 为氘代烷基，优选三氘代甲基。

- [0487] 49. 如实施方式35至45中任一项所述的化合物,其中, $R^9$ 为氢。
- [0488] 50. 如实施方式35至45中任一项所述的化合物,其中, $R^9$ 为烷基,优选甲基或乙基。
- [0489] 51. 如实施方式35至45中任一项所述的化合物,其中, $R^9$ 为环烷基,优选环丙基。
- [0490] 52. 如实施方式35至45和49至51中任一项所述的化合物,其中, $R^{10}$ 为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基或二烷基氨基羰基烷基。
- [0491] 53. 如实施方式52所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^{10}$ 为氢。
- [0492] 54. 如实施方式46或52所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为烷基,优选甲基。
- [0493] 55. 如权利要求实施方式52所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{10}$ 为烷基氨基羰基烷基、或二烷基氨基羰基烷基,优选甲基氨基羰基-甲基或二甲基氨基羰基甲基。
- [0494] 56. 如实施方式35至46和49至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为苯基或苯基烷基,优选为苄基或苯基乙基,其中苯基本身或作为苄基和苯基乙基的一部分为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。
- [0495] 57. 如实施方式35至46和49至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为环烷基或环烷基烷基,每个环可以独立地为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、卤素或氰基的取代基取代。
- [0496] 58. 如实施方式35至46和49至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂芳基或杂芳烷基,其中杂芳基本身或作为杂芳烷基的一部分为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。
- [0497] 59. 如实施方式58所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为杂芳基,其独立地选自吡啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基和吲唑基,每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。
- [0498] 60. 如实施方式58所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 为杂芳烷基,其独立地选自吡啶基甲基、吡啶基乙基、咪唑基甲基、咪唑基乙基、噻吩基甲基、噻吩基乙基、吡咯基甲基、吡咯基乙基、吡啶基甲基、吡啶基乙基、嘧啶基甲基、嘧啶基乙基、吡嗪基甲基、吡嗪基乙基、哒嗪基甲基、哒嗪基乙基、喹啉基甲基、喹啉基乙基、异喹啉基甲基、异喹啉基乙基、吲哚基甲基、吲哚基乙基、吲唑基甲基和吲唑基乙基,每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。
- [0499] 61. 如实施方式35至46和49至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂环基,优选为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。
- [0500] 62. 如实施方式35至46和49至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^8$ 和 $R^{10}$ 独立地为杂环基烷基,优选氧杂环丁烷基甲基、氧杂环丁烷基乙基、氮杂环丁烷基甲基、氮杂环丁烷基乙基、吡咯烷基甲基、吡咯烷基乙基、哌啶基甲基、哌啶基乙基、吗啉基甲基或吗啉基乙基,每个环为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代。
- [0501] 63. 如实施方式35至44和47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为 $R^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 为未取代的杂环基或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代的杂环基。
- [0502] 64. 如实施方式63所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^{11}$ 为氧杂环丁烷基、

氮杂环丁烷基、2-氧代氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,优选氮杂环丁烷-1-基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基或吗啉-4-基,每个环为未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代,优选 $R^{11}$ 为氮杂环丁烷-1-基、4-羟基氮杂环丁烷-1-基、4-甲基氨基羰基氮杂环丁烷-1-基、4-二甲基氨基羰基氮杂环丁烷-1-基、2-氢甲基-氮杂环丁烷-1-基、2-甲基氮杂环丁烷-1-基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、3-羟基吡咯烷-1-基、3,3-二甲基吡咯烷-1-基、3-甲氧基吡咯烷-1-基、3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、2-羧基哌啶-1-基、2-氨基羰基哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基或吗啉-4-基。

[0503] 65. 如实施方式35至44和47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^2$ 为 $R^{11}$ ,其中 $R^{11}$ 为未取代的杂芳基或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代的杂芳基,优选 $R^{11}$ 为吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噁吩基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基和吲唑基,每个环为未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代。

[0504] 66. 如实施方式35至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 为羟烷基、氨基烷基或氨基羰基烷基。

[0505] 67. 如实施方式35至66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 $R^5$ 为烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基羰基、杂芳基、杂环基,其中杂环基或杂芳基为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。

[0506] 68. 如实施方式67所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^5$ 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、环戊基、氰基、吡唑基、咪唑基、噁吩基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、氧杂环丁烷-3-基、吡咯烷-1-基、四氢呋喃基、2-氧代氮杂环丁烷-1-基或2-氧代吡咯烷-1-基,其中杂环基或杂芳基环为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。

[0507] 69. 如实施方式67所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^5$ 为氯、甲基、乙基、三氟甲基、1,1-二氟乙基或环丙基。

[0508] 70. 如实施方式68所述的化合物,其中, $R^5$ 为氯、三氟甲基或乙基。

[0509] 71. 如实施方式35至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^4$ 和 $R^6$ 独立地选自氢、甲基、氯、氟、甲氧基、甲磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。

[0510] 72. 如实施方式35至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^4$ 为氢、氟、甲氧基、氰基, $R^6$ 为氢。

[0511] 73. 如实施方式35至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^4$ 为氢或溴, $R^6$ 为氢。

[0512] 74. 如权利要求实施方式35至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^4$ 和 $R^6$ 为氢。

[0513] 75. 如实施方式35至74中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, $R^3$ 为氢、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基。

[0514] 76. 如实施方式75所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

[0515]  $R^3$ 是氢。

[0516] 77. 如实施方式75所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R^3$ 为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基氨基或二甲基氨基。

[0517] 78. 如实施方式35至74中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R^3$ 为杂芳基, 优选5-或6-元杂芳基, 例如吡啶基、咪唑基、三唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基或嘧啶基, 每个环为未取代的或被 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代。

[0518] 79. 如实施方式35至74中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R^3$ 为杂环基, 优选为氧代吡咯烷基、吗啉-4-基或2-吗啉-4-基乙氧基。

[0519] 80. 如实施方式35至79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 为 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为环烷基, 优选环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 每个环为未取代的或被1或2个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、氰基或卤素的取代基取代。

[0520] 81. 如实施方式35至79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R^1$ 为 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为未取代的苯基或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基, 其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,  $R^f$ 选自羟基、氟、氯、氰基和甲基。

[0521] 82. 如实施方式35至79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R^1$ 为 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为未取代的苯基或被 $R^f$ 取代的苯基, 其中 $R^f$ 为氟、氯、溴或甲基, 且其中 $R^f$ 连接在苯环的碳原子上, 该碳原子位于连接在喹唑酮氮上的苯环的碳原子的邻位。

[0522] 83. 如实施方式35至79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R^1$ 为 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为5或6元杂芳基环, 例如吡咯基、吡啶基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 其为未取代的或被独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基的 $R^d$ 和/或 $R^e$ 和/或选自羟基、氟、氯、氰基和甲基的 $R^f$ 取代。

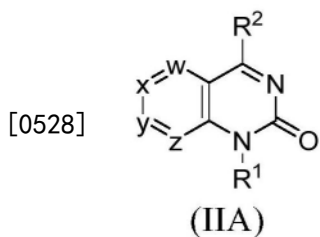
[0523] 84. 如实施方式35至79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 为 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的苯基, 其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,  $R^f$ 选自 $-X^cR^{12}$ , 其中 $X^c$ 为亚烷基或杂亚烷基, 优选杂亚烷基。

[0524] 85. 如实施方式35-79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 $R^1$ 为 $R^7$ , 其中 $R^7$ 为被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代的5或6元杂芳基环, 例如吡咯基、吡啶基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 其中 $R^d$ 和 $R^e$ 独立地选自甲基、乙基、氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基、环丙基、氰基、甲基磺酰基、甲氧基甲基、氨基甲基、2-羟乙基或3-羟丙基,  $R^f$ 选自 $-X^cR^{12}$ , 其中 $X^c$ 是亚烷基或杂亚烷基, 优选杂亚烷基。

[0525] 86. 一种药物组合物, 包括实施方式35至85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0526] 87. 一种用于治疗患者的由MAT2A介导的疾病的方法, 包括向所述患者施用治疗有效量的:

[0527] (a) 式 (IIA) 化合物:



[0529] 其中：

[0530] w为CR<sup>3</sup>或N；x为CR<sup>4</sup>或N；y为CR<sup>5</sup>或N；z为CR<sup>6</sup>或N，其中：

[0531] R<sup>3</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、环烷基烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳烷基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基烷氧基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基，其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代；

[0532] R<sup>5</sup>为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷氧基或杂环基氧基烷基氨基，其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>和/或R<sup>c</sup>取代；

[0533] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基；前提是：(i)w、x、y和z中最多两个可以为N，且(ii)R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>中的至少一个不是氢；

[0534] R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>，其中R<sup>7</sup>为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基，其中芳基、杂芳基或杂环基为未取代的或被R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>和/或R<sup>f</sup>取代；

[0535] R<sup>2</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基、-O-R<sup>8</sup>、-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>或-X<sup>b</sup>-R<sup>11</sup>，其中：

[0536] R<sup>8</sup>为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基，其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被R<sup>8</sup>、R<sup>h</sup>和/或R<sup>i</sup>取代；

[0537] R<sup>9</sup>为氢、烷基、氘代烷基或环烷基；和

[0538] R<sup>10</sup>为氢、烷基、氘代烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷氧基烷基、氨基烷基、烷基磺酰基、烷基磺酰基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、取代的环烷基、取代的环烷基烷基、环烷氧

基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

[0539]  $X^b$ 为键或亚烷基;和

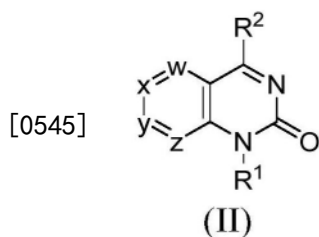
[0540]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基为未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

[0541]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

[0542]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氨基、烷基氨基、环烷基磺酰基氨基、氰基、氰基烷基、烷氧基羰基烷基、羧基烷基、氨基羰基烷基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;

[0543] (b) 式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐:

[0544]



[0546] 其中:

[0547] w为 $CR^3$ 或N; x为 $CR^4$ 或N; y为 $CR^5$ 或N; z为 $CR^6$ 或N,其中:

[0548]  $R^3$ 和 $R^5$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟烷基、羟烷氧基、羟烷基氨基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基烷基或杂环基氧基烷基氨基,其中杂环基或杂芳基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被独立地选自烷基、环烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基、羟烷基、烷氧基烷基或氨基烷基的 $R^a$ 、 $R^b$ 和/或 $R^c$ 取代;

[0549]  $R^4$ 和 $R^6$ 独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基或二烷基氨基羰基;前提是:(i)w、x、y和z中最多两个可以为N,且(ii) $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 中的至少一个不是氢;

[0550]  $R^l$ 为烷基、烯基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨基磺酰基烷基,或 $-X^a-R^7$ ,其中 $X^a$ 是键或亚烷基, $R^7$ 是环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中芳基、杂芳基或杂环基为未取代的或被 $R^d$ 、 $R^e$ 和/或 $R^f$ 取代;

[0551]  $R^2$ 为氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基羰基烷基、氨

基磺酰基烷基、 $-O-R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-X^b-R^{11}$ ,其中:

[0552]  $R^8$ 为烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被 $R^g$ 、 $R^h$ 和/或 $R^i$ 取代;

[0553]  $R^9$ 为氢、烷基或环烷基;和

[0554]  $R^{10}$ 为氢、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷氧基烷基、桥环烷基、桥环烷基烷基、稠环烷基、螺环烷基、螺环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂芳基羰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、杂环基氧基烷基、稠杂环基、稠杂环基烷基、桥杂环基、桥杂环基烷基、螺杂环基或螺杂环基烷基,其中芳基、杂芳基或杂环基本身或作为另一基团的一部分为未取代的或被 $R^j$ 、 $R^k$ 和/或 $R^l$ 取代;

[0555]  $X^b$ 为键或亚烷基;和

[0556]  $R^{11}$ 为环烷基、桥环烷基、稠环烷基、螺环烷基、杂芳基、杂环基、桥杂环基、稠杂环基或螺杂环基,其中杂芳基或杂环基为未取代的或被 $R^m$ 、 $R^n$ 和/或 $R^o$ 取代;和

[0557]  $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^m$ 和 $R^n$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、烷基磺酰基、卤素、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、磺酰基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、杂环基羰基和脲基;和

[0558]  $R^f$ 、 $R^i$ 、 $R^l$ 和 $R^o$ 独立地选自烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、羟基、卤素、氰基或 $-X^c-R^{12}$ ,其中 $X^c$ 为键、亚烷基或杂亚烷基,并且 $R^{12}$ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基;或

[0559] (c) 实施方式35至85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0560] 88. 如实施方式87所述的方法,其中,所述疾病是癌症。

[0561] 89. 一种治疗患者的MTAP缺失型癌症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求87所定义的式(IIA)或(II)化合物,其药学上可接受的盐;或

[0562] 实施方式35-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,任选地在药物组合物中。

[0563] 90. 一种用于治疗患者的癌症的方法,其中,所述癌症的特征在于MTAP基因表达降低或不表达、MTAP基因缺失或MTAP蛋白功能降低,包括向受试者施用治疗有效量的如实施方式87所定义的式(IIA)或(II)化合物,其药学上可接受的盐;或

[0564] 实施方式35-85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,任选地在药物组合物中。通用合成的通用合成

[0565] 本公开的化合物可以通过以下所示的反应方案中描述的方法来制备。

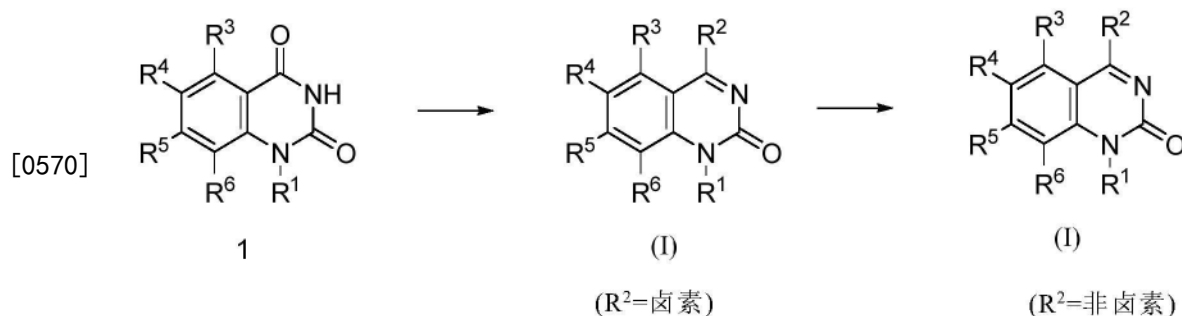
[0566] 用于制备这些化合物的起始原料和试剂可从商业供应商获得,例如奥尔德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.) (密西根州,密尔沃基),巴亨(Bachem) (加利福尼亚州,托伦斯市),或西格玛(Sigma) (密苏里州,圣路易斯)或通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献中所述的步骤制备,例如《费塞尔和费塞尔的有机合成试剂(Fieser和Fieser's

Reagents for Organic Synthesis)》,第1-17卷(约翰威利父子出版社(John Wiley and Sons),1991),《罗迪的碳化合物化学(Rodd's Chemistry of Carbon Compounds)》,第1-5卷和增刊(爱思唯尔科学出版社(Elsevier Science Publishers),1989);《有机反应》,第1-40卷(约翰威利父子出版社,1991年),《马奇的先进有机化学(March's Advanced Organic Chemistry)》(约翰威利和儿子们出版社,第4版)和《拉洛克的综合有机转化(Larock's Comprehensive Organic Transformations)》(VCH出版有限公司,1989)。这些方案仅是可以合成本发明的化合物的一些方法说明,可以对这些方案进行各种修改,并且阅读本发明的本领域技术人员将得到启示。如果需要,可以使用常规技术分离和纯化反应的起始原料和中间体以及最终产物,常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可以使用常规手段来表征此类材料,包括物理常数和光谱数据。

[0567] 除非有相反的规定,否则本文所述的反应在大气压于约 $-78^{\circ}\text{C}$ 至约 $150^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行,例如约 $0^{\circ}\text{C}$ 至约 $125^{\circ}\text{C}$ ,进一步例如在约室温(或环境温度)下进行,例如约 $20^{\circ}\text{C}$ 。

[0568] 可以如以下方案1中说明和描述的方法制备本文所述的式(I)和(II)化合物以及子实施方式,其中w、x、y和z不是氮, $\text{R}^2$ 不是氢,其他基团如发明内容中所定义。

[0569] 方案1



[0571] 式1所示的2,4-二氧代喹唑啉化合物,其中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 和 $\text{R}^6$ 如发明内容中所述或其前体基团,可以通过本领域众所周知的方法容易地转化为 $\text{R}^2$ 为卤素的式(I)化合物。例如,在惰性有机溶剂中,在有机碱(例如三乙胺)存在下,用 $\text{POCl}_3$ 处理化合物1,得到 $\text{R}^2$ 为氯的式(I)化合物,然后通过本领域众所周知的方法可以将其转化为 $\text{R}^2$ 不是卤素的式(I)化合物。例如, $\text{R}^2$ 为 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、至少含一个氮的杂环、含碱性氮的杂芳基的式(I)化合物可通过在有机溶剂(如DMF等)中在碱(如三乙胺、吡啶、二异丙胺)的存在下用式 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 所示的胺、至少含一个氮的杂环和含碱性氮的杂芳基处理 $\text{R}^2$ 为氯的式(I)的相应化合物制备。式 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 所示的胺或至少含一个氮的杂环可商购。例如,甲胺、二甲胺、乙胺、二甲胺、环丙胺、2-氨基氧杂环丁烷、四氢呋喃-2-胺、苄胺、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、吡啶、2-吡啶胺、3-吡啶胺、3-吡啶胺和环丙基甲胺可商购。

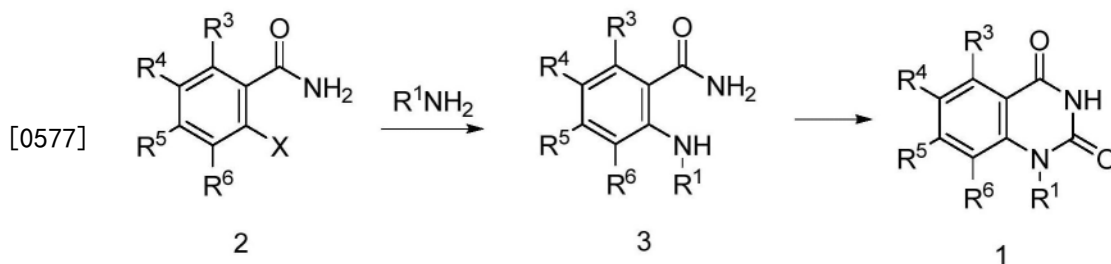
[0572] 或者,通过本领域众所周知的方法,在烷基化或芳基化条件下,包含 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 的化合物可来自 $\text{R}^2$ 为 $-\text{NH}_2$ 的式(I)化合物。

[0573]  $\text{R}^2$ 为 $\text{R}^{11}$ ,其中 $\text{R}^{11}$ 为杂芳基的式(I)化合物可在铃木反应条件下由 $\text{R}^2$ 为卤素的式(I)化合物制备。

[0574] 式1化合物可以通过本领域已知的方法制备。此类方法如下说明和描述。

[0575] 由2-卤代苯甲酰胺合成:

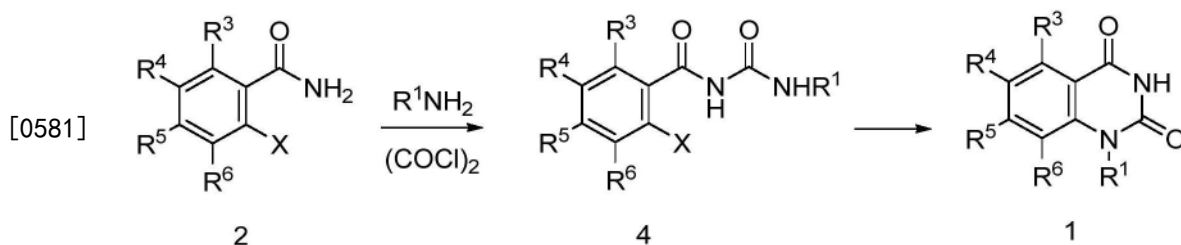
## [0576] 方法(a)



[0578] 在无机碱如碳酸钾,碳酸铯等和铜的存在下,用式 $R^1NH_2$ 所示的胺,其中 $R^1$ 如发明内容定义或其前体基团处理式2化合物,其中X是卤素(例如氯)和如发明内容定义的其他基团或其前体基团,从而得到式3化合物。式2化合物可以商购获得,或者可以通过本领域众所周知的方法制备。在本领域众所周知的条件下,在N,N-羰基二咪唑的存在下,用碱如氢氧化钠处理可将式2化合物转化为式1化合物。

[0579] 或者,可以如以下方法b中所示由化合物2制备式1化合物。

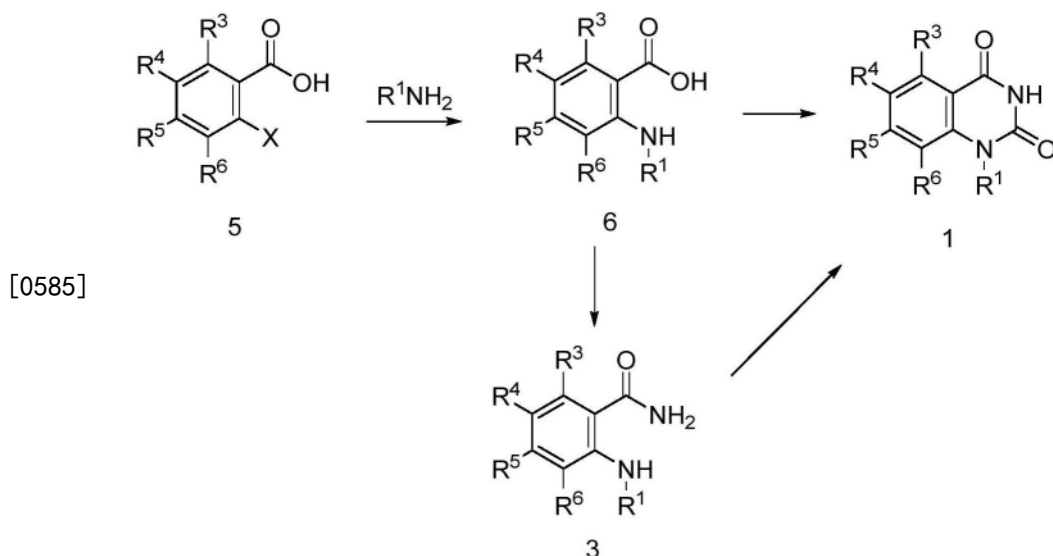
## [0580] 方法(b)



[0582] 在氯化有机溶剂或式 $R^1NCO$ 所示的异氰酸酯,其中 $R^1$ 如发明内容定义或其前体基团中,在草酰氯的存在下,用式 $R^1NH_2$ 所示的胺处理式2化合物,其中X是卤素(优选氯)和如发明内容定义的其他基团或其前体基团,从而得到式4的酰脲化合物,然后在本领域众所周知的条件下在碱如氢氧化钠或KHMDS等的存在下将其环化得到式1化合物。

[0583] 由2-卤代苯甲酸合成:

## [0584] 方法(c)



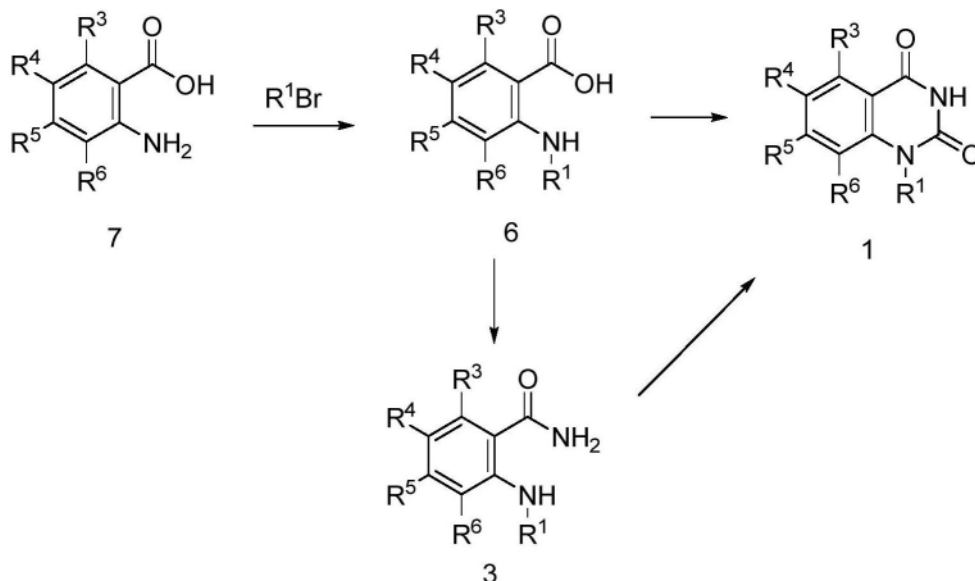
[0586] 在无机碱如碳酸钾,碳酸铯等和铜的存在下,用式 $R^1NH_2$ 所示的胺,其中 $R^1$ 如发明内

容定义或其前体基团处理式5所示的苯甲酸化合物,其中X是卤素(优选氯)和如发明内容定义的其他基团或其前体基团,从而得到式6化合物。或者,可以在LDA存在下在-78℃下在THF中进行胺化反应。式5化合物可以商购获得,或者可以通过本领域众所周知的方法制备。通过在本领域众所周知的条件下通过用脲处理,将式6化合物转化为式1化合物。

[0587] 或者,在有机溶剂(如THF等)中,在有机碱(如二异丙基乙胺)的存在下,用HATU或EDCI/HOBt和氯化铵处理6可将式6化合物转化为式3所示的酰胺化合物。然后化合物6转化为化合物1,可以如以上方法a或方法b所示制备。

[0588] 由2-氨基苯甲酸合成:

[0589] 方法(d)

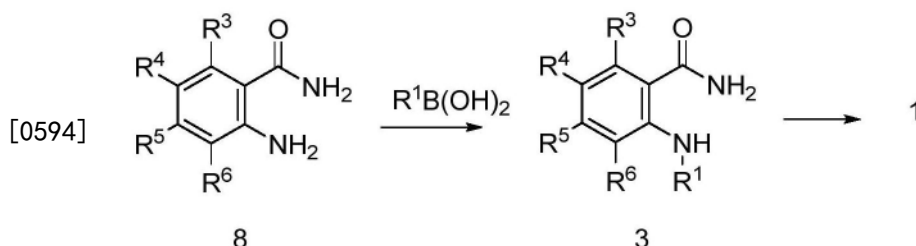


[0590]

[0591] 在乙酸铜存在下,在碱如三乙胺、吡啶等中,用R<sup>1</sup>Br所示的卤化物,其中R<sup>1</sup>如发明内容定义或其前体基团处理式7所示的2-氨基苯甲酸化合物,其中R<sup>3</sup>至R<sup>6</sup>如发明内容定义或其前体基团从而得到化合物6,然后其可以转化为如上所述的式1化合物。

[0592] 由2-氨基苯甲酰胺合成:

[0593] 方法(e)



[0594]

[0595] 在氯化亚铜(I)存在下,在碱例如三乙胺、吡啶等存在下,用式R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub>所示的硼酸,其中R<sup>1</sup>如发明内容定义或其前体基团处理式8所示的2-氨基苯甲酰胺化合物,其中R<sup>3</sup>至R<sup>6</sup>如发明内容定义或其前体基团,从而得到式3化合物,然后其可以转化为如上所述的式1化合物。

[0596] 通过本领域众所周知的方法,本文所述的式(I)和(II)化合物以及子实施方式可以分别转化为式(I)和(II)的其他化合物。例如,通过在DMF中在CuI存在下用甲醇钠处理R<sup>5</sup>为卤素(前体基团)的式(I)或(II)化合物可以将其分别转化成R<sup>5</sup>为甲氧基的相应的式(I)

或(II)化合物。通过在DMF中在Pd催化剂(例如Pd(PH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>)存在下用氰化锌处理可以R<sup>5</sup>为卤素(前体基团)的式(I)或(II)的化合物将其分别转化为R<sup>5</sup>为氰基的相应的式(I)或(II)化合物。通过在DMF中在CuI存在下用2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯处理R<sup>5</sup>为卤素(前体基团)的式(I)化合物可以将其转化为R<sup>5</sup>为三氟甲基的相应的式(I)化合物。

[0597] 适用性

[0598] 已经证明酶MAT2A的过表达介导某些癌症。在一个实施方式中,所述癌症是神经母细胞瘤、肠癌(例如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉病和遗传性非息肉性大肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、尿道癌、黑色素瘤、脑瘤(例如胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、髓母细胞瘤和周围神经外胚层肿瘤)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴白血病(ALL)、慢性淋巴白血病(CLL)、急性髓样细胞瘤白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、成人T细胞白血病、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底肌瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤文氏肉瘤和浆细胞瘤。

[0599] 在另一个实施方式中,所述癌症是肺癌、非小细胞肺癌(NSLC)、细支气管肺泡细胞肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌(stomach cancer)、胃癌(gastric cancer)、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、阴道癌、外阴癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、间皮瘤、肝细胞癌、胆道癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、中枢神经系统肿瘤(CNS)、脊髓肿瘤、脑干神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、神经鞘瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、鳞状细胞癌、垂体腺瘤,包括上述任何癌症的任一种的难治形式,或一种或多种上述癌症的组合。

[0600] 甲硫腺苷磷酸化酶(MTAP)是在所有正常组织中发现的酶,其催化甲硫腺苷(MTA)转化为腺嘌呤和5-甲硫基核糖-1-磷酸。补救(salvage)腺嘌呤以产生腺苷单磷酸酯,5-甲硫基核糖-1-磷酸转化为甲硫氨酸和甲酸酯。由于这种补救途径,当从头嘌呤合成被例如抗代谢物如L-阿拉诺新阻断时,MTA可以作为替代嘌呤来源。

[0601] 许多人和鼠的恶性细胞缺乏MTAP活性。MTAP的缺乏不仅存在于组织培养细胞中,而且这种缺乏还存在于原发性白血病、神经胶质瘤、黑色素瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌(NSLC)、膀胱癌、星形细胞瘤、骨肉瘤、头颈癌、粘液样软骨肉瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌、软组织肉瘤、非霍奇金淋巴瘤和间皮瘤中。K. Marjon等人在细胞报道第15卷(2016)第574-587页中进行了报道(其通过引用并入本文),通过用shRNA敲低MAT2A表达可以抑制MTAP缺失的癌细胞的增殖。MTAP缺失型癌症是MTAP基因已缺失或丢失或以其他方式失活的癌症或MTAP蛋白的功能降低或受损的癌症。

[0602] 因此,在本发明的一个实施方式中,提供了一种用于治疗患者的MTAP缺失型癌症的方法,其中所述癌症的特征在于与MTAP基因存在并充分发挥功能的癌症相比,MTAP表达降低或缺失或MTAP基因缺失或MTAP蛋白功能降低,所述方法包括向有此需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其

药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,提供了一种治疗患者的MTAP缺失型癌症的方法,包括向有此需要的患者施用有效量的本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是白血病、神经胶质瘤、黑素瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌(NSLC)、膀胱癌、星形细胞瘤、骨肉瘤、头颈癌、粘液样软组织瘤、卵巢癌、子宫内膜癌、乳腺癌、软组织肉瘤、非霍奇金淋巴瘤或间皮瘤。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是胰腺癌。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是膀胱癌、黑素瘤、脑癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌、食道癌、头颈癌、肾癌、结肠癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)或套细胞淋巴瘤(MCL)。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是胃癌。在另一个实施方式中,所述癌症是结肠癌。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是肝癌。在又一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是多形胶质母细胞瘤(GBM)。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是膀胱癌。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是食道癌。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是乳腺癌。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是NSCLC。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是MCL。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是DLBCL。在另一个实施方式中,所述MTAP缺失型癌症是ALL。

[0603] 对MTAP缺失细胞系的基因组分析表明,还掺入KRAS突变或p53突变的细胞系对MAT2A抑制敏感。

[0604] 因此,还提供了一种治疗患者的癌症的方法,其中所述癌症的特征在于MTAP表达降低或不表达或MTAP基因缺失或MTAP蛋白功能降低(即,MTAP缺失),进一步的特征在于通过存在突变KRAS和/或突变p53,所述方法包括向患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式。在一个实施方式中,所述癌症是MTAP缺失和KRAS突变。在另一个实施方式中,癌症是MTAP缺失和p53突变。在另一个实施方式中,癌症是MTAP缺失、KRAS突变和p53突变。

[0605] 术语“突变KRAS”或“KRAS突变”是指掺入改变其正常功能的活化突变的KRAS蛋白(或编码所述蛋白的基因)。例如,突变的KRAS蛋白可以在位置12或13处掺入单个氨基酸取代。在一个特定的实施方式中,KRAS突变体并入G12X或G13X取代,其中X表示指示位置的任氨基酸改变。在一个特定的实施方式中,所述取代是G12V、G12R、G12C或G13D。在另一个实施方式中,所述取代是G13D。“突变p53”或“p53突变”是指掺入抑制或消除其肿瘤抑制功能的突变的p53蛋白(或编码所述蛋白的基因)。在一个实施方式中,所述p53突变是Y126\_剪接、K132Q、M133K、R174fs、R175H、R196\*、C238S、C242Y、G245S、R248W、R248Q、I255T、D259V、S261\_剪接、R267P、R273C、R282W、A159V或R280K。在一个实施方式中,前述癌症是非小细胞肺癌(NSLCC)、胰腺癌、头颈癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌或卵巢癌。

[0606] 试验

[0607] 如以下生物实施例1中所述,可以测试本公开的化合物抑制MAT2A的能力。

[0608] 药物组合物

[0609] 本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其药学上可接受的盐可以为适合施用于受试者的组合物形式。通常,此类组合物是药物组合物,包括本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的或生理学上可接受的赋形剂。在某些实施方式

中,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其药学上可接受的盐以治疗有效量存在。药物组合物可以用于本文公开的方法;因此,例如,可以将药物组合物离体或体内施用受试者以实践本文所述的治疗方法和用途。

[0610] 可以将药物组合物配制成与预期的施用方法或施用途径相容;本文阐述了示例性的施用途径。此外,药物组合物可以与本文所述的其他治疗活性剂或化合物组合使用以治疗本发明所预期的疾病、病症和病状。

[0611] 药物组合物,其包含活性成分(例如,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式,其药学上可接受的盐)可以是适合口服使用的形式,例如片剂、胶囊剂、糖锭剂(troches)、锭剂(lozenges)、水性或油性悬浮液、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂、或糖浆剂、溶液剂、微珠剂或酞剂。可以根据用于制造药物组合物的本领域已知的任何方法来制备口服用的药物组合物,并且这种组合物可以包含一种或多种试剂,例如甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂以提供药学上精致和可口的制剂。片剂、胶囊剂等包含适合与制备片剂、胶囊剂等无毒药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是,例如,稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶,以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。

[0612] 适合于口服施用的片剂,胶囊剂等可以不包衣或通过已知的技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供持续的作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。片剂也可以通过本领域已知的技术进行包衣以形成用于控制释放的渗透性治疗片剂。额外的试剂包括生物可降解或生物相容的颗粒或聚合性物质,例如聚酯、聚胺酸、水凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚酸酐、聚乙醇酸、乙烯-乙酸乙烯基酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、硫酸鱼精蛋白、或丙交酯和乙交酯的共聚物、聚丙交酯和乙交酯的共聚物、或乙烯乙酸乙烯基酯共聚物,以控制所施用组合物的递送。例如,口服剂可以被包埋在通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(分别通过使用羟甲基纤维素或明胶-微胶囊或聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊),或被包埋在胶体药物递送系统中。胶体分散系统包括大分子复合物、纳米胶囊、微球、微珠和基于脂质的系统,包括水包油乳液、胶束、混合胶束和脂质体。制备上述制剂的方法是本领域已知的。

[0613] 口服制剂也可以以硬明胶胶囊剂的形式存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,例如碳酸钙、磷酸钙、高岭土或微晶纤维素,或者以软明胶胶囊剂的形式存在,其中活性成分与水或油介质混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0614] 水性悬浮液包含与适合其制造的赋形剂混合的活性物质。这些赋形剂可以是助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、(羟丙基)甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或润湿剂,例如天然磷脂(例如卵磷脂)、或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七亚乙基氧基鲸蜡醇)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚乙烯脱水山梨醇酐单油酸酯)。水性悬浮液还可包含一种或多种防腐剂。

[0615] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可包含增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸

蜡醇。可以添加诸如上述的甜味剂和调味剂以提供可口的口服制剂。

[0616] 适合通过加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂和助悬剂在本文中举例说明。

[0617] 药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油(例如橄榄油或花生油)、或矿物油(例如液体石蜡)或其混合物。合适的乳化剂可以是天然树胶,例如阿拉伯胶或黄蓍胶;天然磷脂,例如大豆、卵磷脂和脂肪酸衍生的酯或偏酯;己糖醇酐,例如脱水山梨糖醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0618] 药物组合物通常包括治疗有效量的本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于抗氧化剂(例如抗坏血酸和硫酸氢钠)、防腐剂(例如苯甲醇、尼泊金甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯)、乳化剂、助悬剂、分散剂、溶剂、填充剂、增容剂、去污剂、缓冲剂、媒介物、稀释剂和/或助剂。例如,合适的媒介物可以是生理盐水溶液或柠檬酸缓冲盐水,其可能补充有用于肠胃外施用的药物组合物中常见的其他物质。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是进一步的示例性媒介物。本领域技术人员将容易认识到可用于本文考虑的药物组合物和剂型的多种缓冲剂。典型的缓冲剂包括但不限于药学上可接受的弱酸、弱碱或其混合物。例如,缓冲剂组分可以是水溶性材料,例如磷酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸及其盐。可接受的缓冲剂包括,例如,Tris缓冲剂、N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)(HEPES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸钠盐(MES)、3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS)和N-三[羟甲基]甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)。

[0619] 在配制药物组合物之后,可以将其以溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体或脱水或冻干的粉末形式储存在无菌小瓶中。这种制剂可以为即用形式、在使用前需要重构的冻干形式、在使用前需要稀释的液体形式或其他可接受的形式储存。在一些实施方式中,药物组合物提供在一次性容器(例如,一次性小瓶、安瓿瓶、注射器或自动注射器(类似于,例如EpiPen®))中,而多次使用容器(例如多次使用小瓶)在其他实施方式中提供。

[0620] 制剂还可以包括载体以保护组合物免于从体内快速降解或清除,例如可控释放制剂,包括脂质体、水凝胶、前药和微囊递送系统。例如,可以单独或与蜡结合使用延时材料(例如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯)。任何药物递送设备均可用于递送本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐,包括植入物(例如可植入泵)和导管系统、缓慢注射泵和装置,所有这些都是技术人员众所周知的。

[0621] 通常通过皮下或肌肉内施用的储库型注射剂也可用于在一定的时间段内释放本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐。储库型注射剂通常是固体基或油基,并且通常包括本文所述的制剂成分中的至少一种。本领域普通技术人员熟悉储库型注射剂的可能配方和用途。

[0622] 药物组合物可以是无菌可注射的水性或油性悬浮液的形式。可以根据已知技术使用本文提及的那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制该悬浮液。无菌注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的稀释剂、溶剂和分散介质包括水、林格氏溶液、等渗氯化钠

溶液、Cremophor EL™(巴斯夫,帕西帕尼,新泽西州)或磷酸缓冲盐水(PBS)、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)及其合适的混合物。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酸酯或甘油二酸酯。此外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。通过包括延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝或明胶)可实现特定的可注射制剂的延长吸收。

[0623] 本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐也可以用于直肠给药的栓剂或用于鼻腔或吸入的喷雾剂的形式施用。栓剂可以通过将药物与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备,该赋形剂在常温下为固体,而在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放药物。这种材料包括但不限于可可脂和聚乙二醇。

[0624] 施用途径

[0625] 本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐和包含它们的组合物可以任何合适的方式施用。合适的施用途径包括口服、肠胃外(例如,肌肉内、静脉内、皮下(例如,注射或植入)、腹膜内、脑池内、关节内、腹膜内、脑内(实质内)和脑室内)、鼻、阴道、舌下、眼内、直肠、局部(如透皮)、口腔和吸入。通常通过皮下或肌肉内给药的储库型注射剂也可用于在一定的时间段内施用本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐。本发明的特定实施方式考虑口服施用。

[0626] 组合疗法

[0627] 本发明考虑了本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐与一种或多种活性治疗剂(例如化学治疗剂)或其他预防或治疗方式(例如放射)的组的用途。在这种组合疗法中,各种活性剂经常具有不同的互补作用机理。这种组合疗法通过使一种或多种药剂的剂量减少进而降低或消除与一种或多种药剂相关的不利影响,因此可能特别有益。此外,这种组合疗法可以对潜在的疾病、病症或病状具有协同的治疗或预防作用。

[0628] 如本文所用,“组合”是指包括可以单分开施用的疗法,例如,分别配制用于单独施用的疗法(例如,如在试剂盒中提供),以及可以以单一制剂共同施用(即“共制剂”)的疗法。

[0629] 在某些实施方式中,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐顺序地施用或应用,例如,一种药剂先于一种或多种其他药剂施用。在其他实施方式中,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐同时施用,例如,两种或多种药剂同时或大约同时施用;两种或多种药剂可以以两种或多种分开的制剂存在或组合成单一制剂(即,共制剂)。不管是顺序地还是同时施用两种或多种药剂,出于本公开的目的,它们被认为是组合施用。

[0630] 在这种情况下,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐可以以任何合适的方式与至少一种其他(活性)药剂组合使用。在一个实施方式中,在一段时间内维持用至少一种活性剂和本文所述的至少一种式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐治疗。在另一个实施方式中,减少或中断至少一种活性剂的治疗(例如,当受试者稳定时),而本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐的治疗以恒定的剂量方案进行。在另一个实施方式中,减少或中断至少一种活性剂的治疗(例如,当受试者稳定时),而本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐的治疗减少(例如,更低的剂

量、更低频率的给药或更短的治疗方案)。在又一个实施方式中,减少或中断至少一种活性剂的治疗(例如,当受试者稳定时),本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐的治疗增加(例如,更高的剂量、更高频率的给药或更长的治疗方案)。在又一个实施方式中,维持至少一种活性剂的治疗,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐的治疗减少或中断(例如,更低的剂量、更低频率的给药或更短的治疗方案)。在又一个实施方式中,至少一种活性剂和本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐的治疗减少或中断(例如,更低的剂量、更低频率的给药或更短的治疗方案)。

[0631] 本公开提供了用本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐和至少一种另外的治疗剂或诊断剂治疗癌症的方法。

[0632] 在一些实施方式中,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐以与至少一种额外的治疗剂组合施用,该治疗剂选自替莫唑胺、培美曲塞、聚乙二醇化脂质体阿霉素(Doxil)、艾日布林(海乐卫, Halaven)、伊沙匹隆(Ixempra)、蛋白质结合的紫杉醇(Abraxane)、奥沙利铂、伊立替康、维奈托克(bcl2抑制剂)、5-氮杂胞苷,抗CD20治疗剂,如利妥昔单抗和奥滨尤妥珠单抗,激素类药物(阿纳托唑,艾克西美德(exemestand),来曲唑,诺雷德,醋酸亮丙瑞林(lupon eligard)),CDK4/6抑制剂,帕博西尼,阿贝西利,CPI(阿维单抗,西米普利单抗(Cemiplimab-rwlc)和贝伐单抗)。

[0633] 在某些实施方式中,本公开提供治疗癌症的方法,包括施用本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐与信号转导抑制剂(STI)组合以实现肿瘤生长的加成抑制或协同抑制。如本文所用,术语“信号转导抑制剂”是指选择性抑制信号通路中一个或多个步骤的药剂。可用于本文所述方法的信号转导抑制剂(STI)的实例包括但不限于:(i) bcr/abl激酶抑制剂(例如,格列卫);(ii)表皮生长因子(EGF)受体抑制剂,包括激酶抑制剂和抗体;(iii) her-2/neu受体抑制剂(例如,赫赛汀);(iv) Akt家族激酶或Akt通路的抑制剂(例如,雷帕霉素);(v) 细胞周期激酶抑制剂(例如,夫拉平度);(vi) 磷脂酰肌醇激酶抑制剂。参与免疫调节的药剂也可以与一种或多种本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐组合使用以抑制癌症患者肿瘤生长。

[0634] 在某些实施方式中,本公开提供治疗癌症的方法,包括施用本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐与化学治疗剂组合。化疗剂的实例包括但不限于烷化剂,例如塞替派和环磷酰胺;烷基磺酸盐,如白消安、英丙舒凡、哌泊舒凡;氮丙啶,如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌、美特多巴(meturedopa)和乌雷多巴(uredopa);乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(methylamelamine)包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲基三聚氰胺;氮芥,如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼氮芥、曲洛磷胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,如卡莫司汀、吡葡亚硝脲、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素,如阿柔比星、放线菌素、安曲霉素、重氮丝氨酸、博来霉素、C放线菌素、卡奇霉素、卡拉比星(carabycin)、洋红霉素、嗜癌霉素、色霉素、D放线菌素、道诺霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔

比星、依索比星、去甲氧柔红霉素(idambicin)、马赛罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺拉霉素、橄榄霉素、培洛霉素、波非罗霉(potfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链佐星、块菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢药,如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、5-FU;雄激素,如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素剂,如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂如叶烷酸;醋葡萄糖内酯;醛磷酰胺苷;氨基乙酰丙酸;安吡啶;贝拉布昔(bestrabucil);比生群;伊达曲沙;地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺;地吡醌;依氟鸟氨酸(elfornithine);依利醋胺;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;蘑菇多糖;氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫派达醇;二胺硝吡啶;喷司他丁;蛋氨酸芥;吡柔比星;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;雷佐生;西佐糖(sizofran);锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2''-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;二溴甘露醇;二溴卫矛醇;派泊溴烷;加胞嘧啶;阿拉伯糖胞苷(Ara-C);环磷酰胺;噻替派;紫杉烷类,如紫杉醇和多西他赛;苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-巯鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂和铂配位配合物,如顺铂和卡铂;长春碱;曲妥珠单抗;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;诺安托;替尼泊苷;道诺霉素;氨蝶呤;适罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);视黄酸;拉霉素;卡培他滨;和上述任意药物的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在特定的实施方式中,本公开的化合物与选自顺铂、多柔比星、紫杉醇(taxol)、多西他赛和丝裂霉素C的细胞抑制化合物共同施用。在特定的实施方式中,该细胞抑制化合物是多柔比星。

[0635] 化学治疗剂还包括用于调节或抑制肿瘤的激素作用的抗激素剂,例如抗雌激素类,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、抑制4(5)-咪唑的芳香酶、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛西芬(keoxifene)、奥那司酮(onapristone)和托瑞米芬;抗雄激素,如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、恩扎鲁胺、阿帕鲁胺、醋酸阿比特龙、亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及任何上述任意药物的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在某些实施方式中,组合疗法包括施用激素或相关激素剂。

[0636] 本公开还考虑了本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐与免疫检查点抑制剂组合的用途。作为所有癌症的特征的大量基因和表观基因的改变提供了一组多样化的抗原,免疫系统可以使用这些抗原将肿瘤细胞与其正常对应物区分开来。在T细胞的情况下,通过T细胞受体(TCR)抗原识别启动的反应的最终幅度(例如,细胞因子产生或增殖的水平)和质量(例如,产生的免疫反应的类型,例如细胞因子产生的模式)受共刺激和抑制信号(免疫检查点)之间的平衡调节。在正常生理条件下,免疫检查点对于预防自身免疫(即维持自身耐受性)以及在免疫系统对病原体感染作出反应时保护组织免受损伤至关重要。免疫检查点蛋白的表达可能会被肿瘤失调,作为一种重要的免疫抵抗机制。免疫检查点抑制剂的例子包括但不限于CTLA-4、PD-1、PD-L1、BTLA、TIM3、LAG3、OX40、41BB、VISTA、CD96、TGF $\beta$ 、CD73、CD39、A2AR、A2BR、IDO1、TDO2、精氨酸酶、B7-H3、B7-H4。本文还考虑了基于细胞的抗癌免疫调节剂。此类调节剂的实例包括但不限于嵌合抗原受体T细胞、肿瘤浸润T细胞和树突细胞。

[0637] 本公开考虑了本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐与上述免疫检查点受体和配体抑制剂(例如伊匹单抗、阿巴西普、纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、纳武单抗和度伐单抗)组合的用途。

[0638] 可与本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐组合的其他治疗方式包括放射疗法、针对肿瘤抗原的单克隆抗体、单克隆抗体和毒素的复合物、T细胞佐剂、骨髓移植或抗原呈递细胞(例如,树突细胞疗法)。

[0639] 本公开考虑了本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或实施方式或其盐单独或与放疗和/或替莫唑胺(TMZ)、阿瓦斯汀或洛莫司汀组合用于治疗胶质母细胞瘤的用途。

[0640] 本公开包括上述任意一种药物的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0641] 给药

[0642] 本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐可以施用于受试者的量取决于,例如施用目标(例如所需的分辨度);施用制剂的受试者的年龄、体重、性别以及健康和身体状况;施用途径;以及疾病、病症、病况或症状的性质。剂量方案还可以考虑与所施用的药剂相关的任何副作用的存在与否、性质和程度。有效剂量和剂量方案可以容易地从例如安全性和剂量递增试验、体内研究(例如动物模型)和本领域技术人员已知的其他方法中确定。

[0643] 通常给药参数规定剂量应低于可能对受试者产生不可逆毒性的量(最大耐受剂量(MTD))且不少于对受试者产生可测量的效果所需的量。考虑到施用途径和其他因素,这种量由例如与ADME相关的药代动力学和药效学参数确定。

[0644] 有效剂量(effective dose, ED)是在服用该药剂的部分受试者中产生治疗反应或所需效果的药剂的剂量或量。药剂的“中位有效剂量”或ED<sub>50</sub>是指在施用该药剂的人群中的50%产生治疗反应或所需效果的药剂的剂量或量。尽管ED<sub>50</sub>通常用作衡量一种药剂效果的合理预计,但考虑到所有相关因素,它不一定是临床医生认为的合适剂量。因此,在某些情况下,有效量大于计算出的ED<sub>50</sub>,而仍然在其他情况下,有效量小于计算出的ED<sub>50</sub>,还有一些情况下,有效量与计算出的ED<sub>50</sub>相同。

[0645] 此外,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐的有效剂量可以是当以一个或多个剂量施用于受试者时相对于健康受试者产生期望结果的量。例如,对于经历特定病症的受试者,有效剂量可以是所述病症的诊断参数、量度、标志物等改善至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%,或大于90%的剂量,其中100%定义为正常受试者表现出的诊断参数、量度、标志物等。

[0646] 在某些实施方式中,可以每天以受试者体重的约0.01mg/kg至约50mg/kg,或约1mg/kg至约25mg/kg的剂量水平,每天一次或多次施用(例如,口服)本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐,以获得预期的治疗效果。

[0647] 对于口服药剂的施用,组合物可以以片剂、胶囊剂等形式提供,其包含1.0至1000毫克的活性成分,特别是1.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0和1.00.0毫克的活性成分。

[0648] 在某些实施方式中,本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或

子实施方式或其盐的剂量包含在“单位剂型”中。短语“单位剂型”是指物理上离散的单位，每个单位包含足以产生所需效果的，单独的或与一种或多种额外试剂组合的，预定量的本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐。应理解，单位剂型的参数将取决于具体的药剂和要达到的效果。

#### [0649] 试剂盒

[0650] 本发明还考虑包括本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物，或子实施方式，或其盐，及其药物组合物的试剂盒。如下所述，所述试剂盒通常为容纳各种组分的物理结构的形式，并且可用于例如实施上述方法。

[0651] 试剂盒可以包括一种或多种本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐(在例如无菌容器中提供)，其可以是适合施用于受试者的药物组合物的形式。本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐可以以准备使用(例如，片剂或胶囊剂)的形式或以需要，例如在施用前重构或稀释(例如，粉末)的形式提供。当本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐为需要重构或由使用者稀释的形式时，试剂盒还可以包括稀释剂(例如，无菌水)、缓冲剂、药学上可接受的赋形剂等，与本文所述的式(I)、(IA)、(IA')、(II)、(IIA)、(IIA')化合物或子实施方式或其盐一起包装或分开包装。当考虑组合疗法时，试剂盒可以单独包含几种药剂，或者它们可能已经组合在试剂盒中。试剂盒的每个组分都可以封装在一单独的容器中，所有各种容器都可以在单个包装中。本发明的试剂盒可以为适当地维持容纳在其中的组分所必需的条件(例如冷藏或冷冻)而设计。

[0652] 试剂盒可以包含标签或包装插页，其包括其中组分的识别信息和它们的使用说明(例如，剂量参数、一种或多种活性成分的临床药理学，包括作用机制、药代动力学和药效学、不良反应、禁忌症等)。标签或插页可以包括制造商信息，例如批号和有效期。标签或包装插页可以例如集成到容纳组分的物理结构中、单独包含在物理结构内、或付接到试剂盒的组分(例如，安瓿、管或小瓶)上。

[0653] 标签或插页可以另外包括或并入计算机可读介质中，例如磁盘(例如，硬盘、卡、存储盘)、光盘例如CD-或DVD-ROM/RAM、DVD、MP3、磁带或电子存储介质(如RAM和ROM)或其组合，如磁/光存储介质、闪存介质或存储卡。在一些实施方式中，试剂盒中不存在实际说明，但提供了从远程来源获得说明的方式，例如通过互联网。

#### [0654] 实施例

[0655] 以下实施例和参考(中间体)旨在为本领域普通技术人员提供关于如何制备和使用本发明的完整公开和描述，并不旨在限制发明人所认为的其发明的范围，也不旨在表示进行了以下实验或这些实验是可以进行的所有实验。应理解，以现在时撰写的示例性描述不一定进行，而是可以进行这些描述以生成数据等此处描述的性质。本文已经尽力确保所使用的数字(例如，数量、温度等)的准确性，但是应当考虑一些实验误差和偏差。

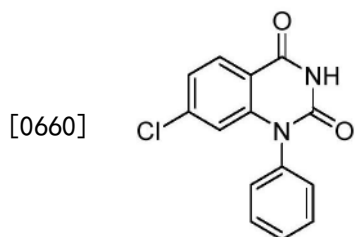
[0656] 除非另有说明，否则份数是重量份数，分子量是重均分子量，温度是摄氏度(°C)，压力是大气压或接近大气压。使用标准缩写，包括以下内容： $\mu\text{g}$  = 微克； $\mu\text{l}$ 或 $\mu\text{L}$  = 微升； $\text{mM}$  = 毫摩尔； $\mu\text{M}$  = 微摩尔；aa = 氨基酸； $\text{Ac}_2\text{O}$  = 醋酸酐； $\text{AcCl}$  = 乙酰氯； $\text{ACN}$  = 乙腈； $\text{AIBN}$  = 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)； $\text{BID}$  = 每天两次； $\text{BINAP}$  = 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘； $\text{Boc}_2\text{O}$ 或 $(\text{Boc})_2\text{O}$  = 二碳酸二叔丁酯；bp = 碱基对； $\text{BSA}$  = 牛血清白蛋白； $\text{BW}$  = 体重；d = 二重峰；dd =

双二重峰; DEAD=偶氮二甲酸二乙酯; DIBAL=二异丁基氢化铝; DIEA=N,N-二异丙基乙胺; DIPEA=N,N-二异丙基乙胺; dl或dL=分升; DMA=二甲基乙酰胺; DMAP=二甲氨基吡啶; DME=1,2-二甲氧基乙烷; DMEM=杜氏改良的鹰培养基 (Dulbecco's Modification of Eagle's Medium); DMF=N,N-二甲基甲酰胺; DMSO=二甲基亚砷; dppf=1,1'-双(二苯基膦)二茂铁; DTT=二硫苏糖醇; EDTA=乙二胺四乙酸; ES=电喷雾; EtOAc=乙酸乙酯; EtOH=乙醇; g=克; h或hr=小时; HATU=2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐; HEPES=4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸; HOAc=醋酸; HPLC=高效液相色谱; HPLC=高压液相色谱; i.m.=肌肉内的(地); i.p.=腹膜内的(地); IHC=免疫组织化学; IPA=异丙醇; kb=千碱基; kDa=千道尔顿; kg=公斤; l或L=升; LC=液相色谱; LCMS=液相色谱和质谱; m/z=质荷比; M=摩尔; m=多重态; MeCN=乙腈; MeOH=甲醇; MeSO<sub>2</sub>Cl=甲磺酰氯; mg=毫克; min=分钟; min=分钟; ml或mL=毫升; mM=毫摩尔; MS=质谱; MsCl=甲磺酰氯; N=正常的; NADPH=烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸; NBS=N-溴代琥珀酰亚胺; ng=纳克; nm=纳米; nM=纳摩尔; NMP=N-甲基吡咯烷酮; NMR=核磁共振; ns=非统计学上显著的; nt=核苷酸; PBS=磷酸盐缓冲液; Pd/C=钯碳; Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>=三(二亚苄基丙酮)二钯; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>=1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II); PE=石油醚; QD=每日; QM=每月; QW=每周; rac=外消旋的; Rt=保留时间; s=单峰; s或sec=秒; sat.=饱和; SC或SQ=皮下的(地); t=三重峰; TBAB=四正丁基溴化铵; TEA=三乙胺; TFA=三氟乙酸; THF=四氢呋喃; TLC=薄层色谱法; TMSCl=三甲基氯硅烷; TsOH=对甲苯磺酸; U=单位; wt=野生型。

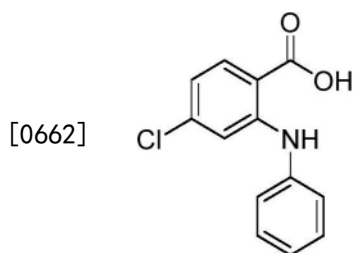
[0657] 合成实施例

[0658] 参考1

[0659] 7-氯-4-羟基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮的合成

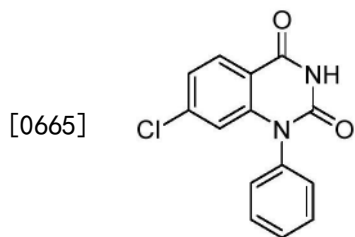


[0661] 步骤1: 4-氯-2-(苯基氨基)苯甲酸的合成



[0663] 向搅拌的2,4-二氯苯甲酸(1当量)的DMF(0.5M)溶液中加入苯胺(1.5当量)、铜(0)粉末(0.5当量)和碳酸钾(2当量),反应混合物在150℃搅拌5小时。反应完成后,将反应混合物带至室温并通过硅藻土垫过滤。所得滤液用2N HCl酸化。过滤形成的固体并在真空下干燥,得到4-氯-2-(苯基氨基)苯甲酸,为棕色固体。

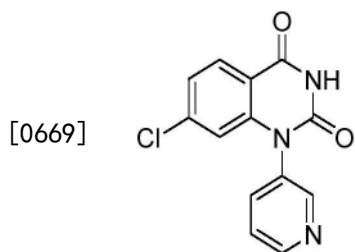
[0664] 步骤2: 7-氯-4-羟基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮的合成



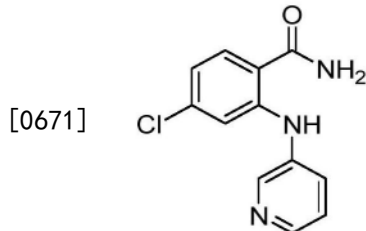
[0666] 将4-氯-2-(苯基氨基)苯甲酸(1当量)和脲(5当量)的混合物装入配备有搅拌棒的圆底烧瓶中并在200℃加热2小时。将粗品倒入水中并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到粗品。粗品通过柱色谱(20-30% EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11.82 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.31 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.8Hz, 1H). m/z [M+H]<sup>+</sup>273.18

[0667] 参考2

[0668] 7-氯-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

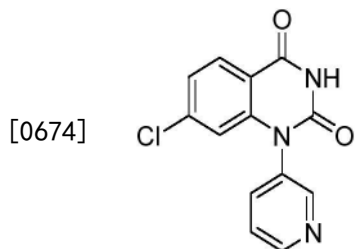


[0670] 步骤1:4-氯-2-(吡啶-3-基氨基)苯甲酰胺的合成



[0672] 向搅拌的2,4-二氯苯甲酰胺(1当量)的DMF(0.5M)溶液中加入3-氨基吡啶(1.5当量)、铜(0)粉末(0.5当量)和碳酸钾(2当量),反应混合物在150℃搅拌5小时。反应完成后,将反应混合物带至室温并通过硅藻土垫过滤。所得滤液用2N HCl酸化。过滤形成的固体并真空干燥,得到标题化合物,为棕色固体。m/z [M+H]<sup>+</sup>249.1

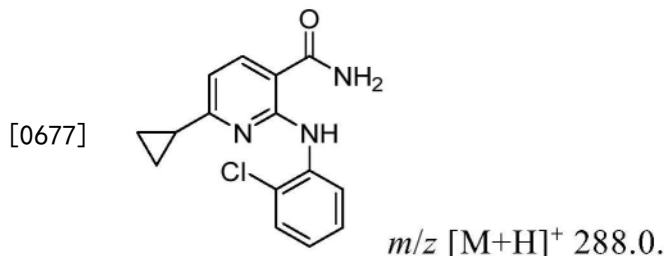
[0673] 步骤2:7-氯-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



[0675] 向小瓶装入4-氯-2-(吡啶-3-基氨基)苯甲酰胺(1.0当量)和DMF(0.2M)。在0℃下向反应容器中加入NaH(60%,在矿物油中,3.0当量)并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。向容器中加入CDI(1.5当量)并将反应混合物在室温下搅拌20分钟。通过加入MeOH(0.5mL)

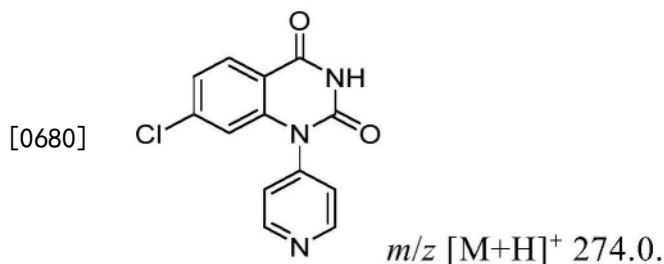
和AcOH(0.2mL)淬灭反应。粗反应混合物通过反相色谱(20-75%MeCN/水,0.1%甲酸)直接纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.82(s,1H),8.69(d,J=4.9Hz,1H),8.61(s,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.91(d,J=7.9Hz,1H),7.68-7.50(m,1H),7.27(d,J=8.6Hz,1H),6.32(s,1H).m/z[M+H]<sup>+</sup>274.0

[0676] 如参考2步骤1中所述进行,分别使用2-氯苯胺和2-氯-6-环丙基烟酰胺替换3-氨基吡啶和2,4-二氯苯甲酰胺制备2-((2-氯苯基)氨基)-6-环丙基-烟酰胺。

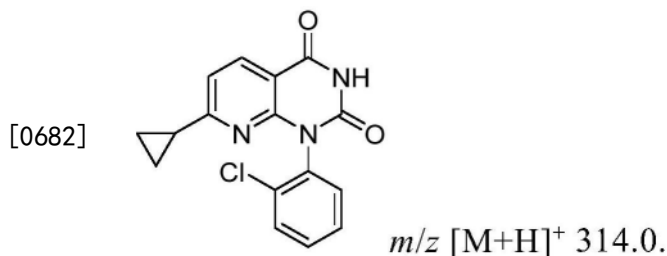


[0678] 如以上步骤2中所述进行,制备了以下化合物:

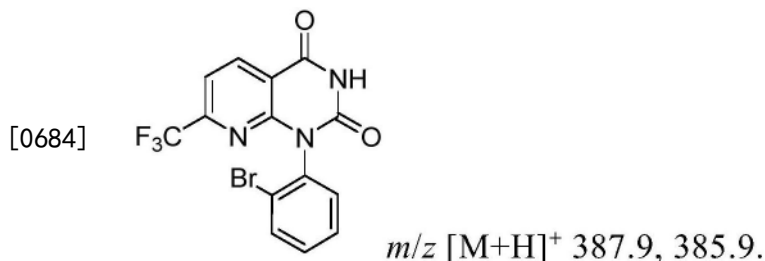
[0679] 使用4-氯-2-(吡啶-4-基氨基)苯甲酰胺制备7-氯-1-(吡啶-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮。



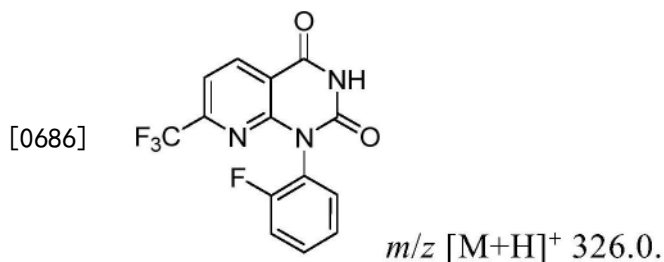
[0681] 使用2-((2-氯苯基)氨基)-6-环丙基烟酰胺制备1-(2-氯苯基)-7-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。



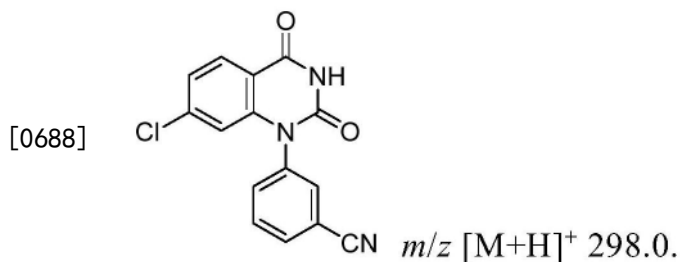
[0683] 使用2-((2-溴苯基)氨基)-6-(三氟甲基)烟酰胺制备1-(2-溴苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。



[0685] 使用2-((2-氟苯基)氨基)-6-(三氟甲基)烟酰胺制备1-(2-氟苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

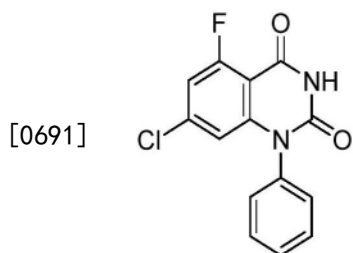


[0687] 使用4-氯-2-((3-氰基苯基)氨基)苯甲酰胺制备3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯甲腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.92(s, 1H), 8.13-8.00(m, 3H), 7.85(dd, J=8.3, 1.7Hz, 2H), 7.34(dt, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 6.43(d, J=1.7Hz, 1H)。

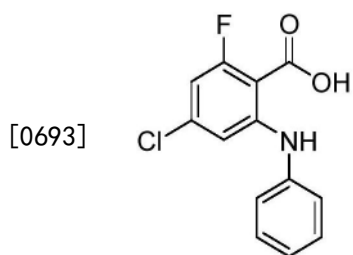


[0689] 参考3

[0690] 7-氯-5-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

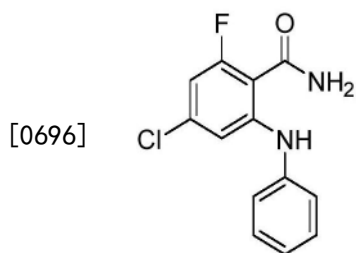


[0692] 步骤1:4-氯-2-氟-6-(苯基氨基)苯甲酸的合成



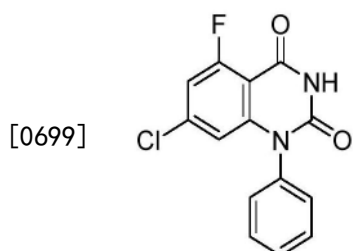
[0694] 在78℃下,向搅拌的苯胺(2当量)的THF(1M)溶液中加入LDA(3当量)并将反应混合物搅拌10分钟。在78℃下加入4-氯-2,6-二氟苯甲酸(1当量)的THF(1M)溶液,反应混合物在室温下搅拌48小时。反应完成后,粗品倒入1N HCl溶液中并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到所需的4-氯-2-氟-6-(苯基氨基)苯甲酸,为淡黄色固体。

[0695] 步骤2:4-氯-2-氟-6-(苯基氨基)苯甲酰胺的合成



[0697] 在室温下向搅拌的4-氯-2-氟-6-(苯基氨基)苯甲酸(1当量)的DMF(0.4M)溶液中加入HATU(1.5当量)、DIPEA(5当量)并搅拌30分钟。将氯化铵(5当量)加入到反应混合物中并在室温下继续搅拌16小时。完成后,粗品倒入冰冷的水中并搅拌30分钟,过滤固体并真空干燥,得到4-氯-2-氟-6-(苯基氨基)苯甲酰胺,为灰白色固体。

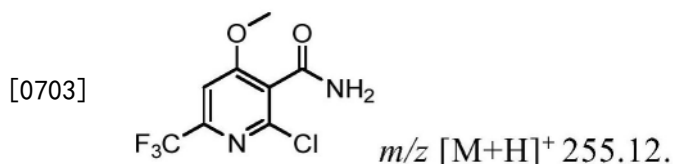
[0698] 步骤3:7-氯-5-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



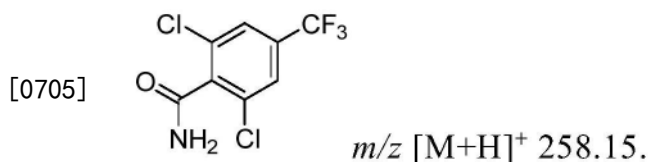
[0700] 在0℃向搅拌的4-氯-2-氟-6-(苯基氨基)苯甲酰胺(1当量)的DMF(0.33M)溶液中加入NaH(2.2当量),搅拌反应物30分钟。在0℃下将CDI(1.1当量)加入到反应混合物中并在0℃下继续搅拌30分钟。粗品倒入冰冷的水中,混合物搅拌30分钟,过滤固体并真空干燥,得到标题化合物(1.1g,57%),为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.77(br s,1H), 7.61(m,3H), 7.44(m,2H), 7.29(dd,J=10.8,1.8Hz,1H), 6.10(s,1H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 291.3

[0701] 如以上参考3,步骤2中所述进行,制备以下化合物:

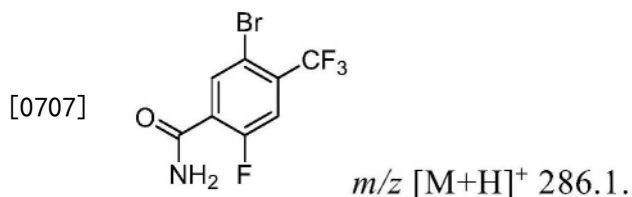
[0702] 使用2-氯-4-甲氧基-6-(三氟甲基)烟酸制备2-氯-4-甲氧基-6-(三氟甲基)烟酰胺。



[0704] 使用2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酸制备2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。

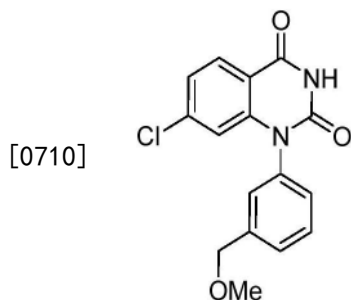


[0706] 使用5-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酸制备5-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺。

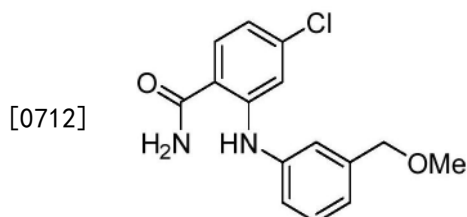


[0708] 参考4

[0709] 7-氯-1-[3-(甲氧基甲基)苯基]-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮的合成

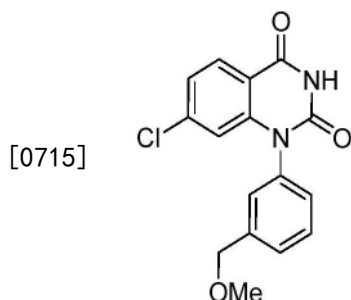


[0711] 步骤1: 4-氯-2-((3-(甲氧基甲基)苯基)氨基)苯甲酰胺的合成



[0713] 在空气 中将 2-氨基-4-氯苯甲酰胺 (1.0 当量)、氯化铜 (0.15 当量)、3-(甲氧基甲基)苯基硼酸 (1.5 当量) 和三乙胺 (0.5 当量) 装入小瓶。向反应容器中加入 MeOH (0.4M), 在室温下搅拌反应混合物 3-12 小时。通过反相色谱 (20-65% MeCN/水) 直接纯化粗反应混合物, 得到标题化合物。m/z [M+H]<sup>+</sup> 291.1

[0714] 步骤 2: 7-氯-1-[3-(甲氧基甲基)苯基]-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮的合成



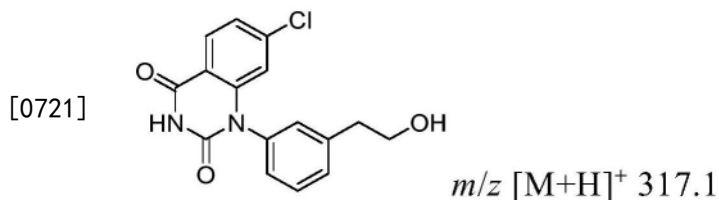
[0716] 在氮气下将 4-氯-2-((3-(甲氧基甲基)苯基)-氨基)苯甲酰胺 (1.0 当量) 和 DMF (0.2M) 装入小瓶中。在 0°C 下向反应混合物中加入 NaH (60%, 在矿物油中, 3.0 当量), 在室温下搅拌反应混合物 10 分钟。加入 CDI (1.5 当量), 在室温下搅拌反应混合物 20 分钟。加入 MeOH 和 AcOH 淬灭反应混合物。通过反相柱色谱 (20-75% MeCN/水, 0.1% 甲酸) 直接纯化粗反应混合物, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.80 (s, 1H), 8.03 (dd, J=8.4, 1.3Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.30 (dt, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 6.30 (t, J=1.6Hz, 1H), 4.50 (s, 2H) m/z [M+H]<sup>+</sup> 317.1

[0717] 如上述类似地进行, 制备以下化合物:

[0718] 7-氯-1-(3-羟基苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用 3-羟基苯基硼酸替换 3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



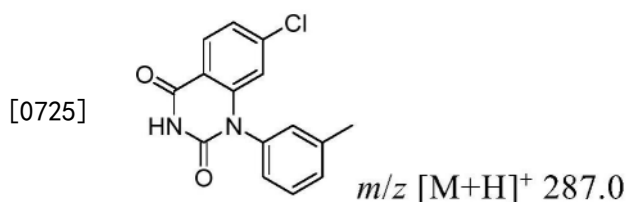
[0720] 7-氯-1-[3-(2-羟乙基)苯基]-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用(3-(2-羟乙基)苯基)硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



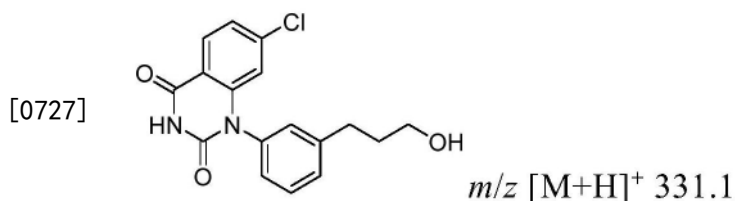
[0722] 7-氯-1-(3-氟苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用(3-氟苯基)硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



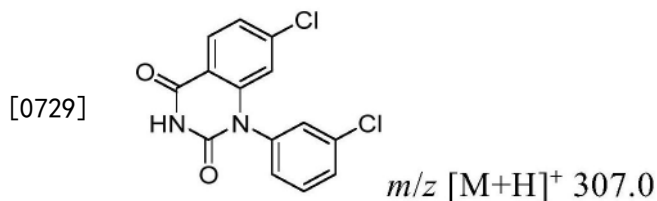
[0724] 7-氯-1-(3-甲基苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用间甲苯基硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



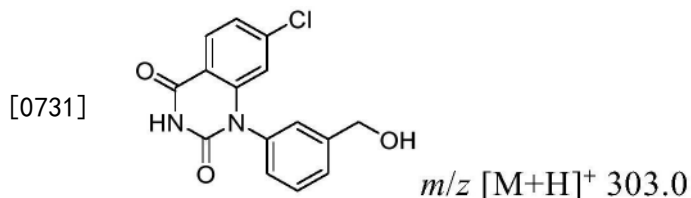
[0726] 7-氯-1-[3-(3-羟丙基)苯基]-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用3-(3-羟丙基)苯基硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



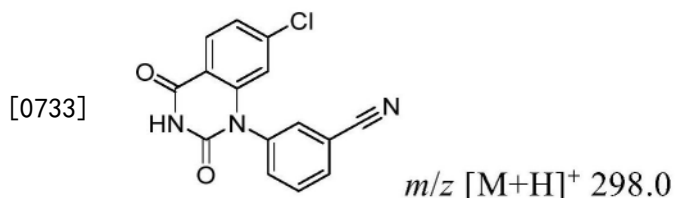
[0728] 7-氯-1-(3-氯苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用(3-氯苯基)硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



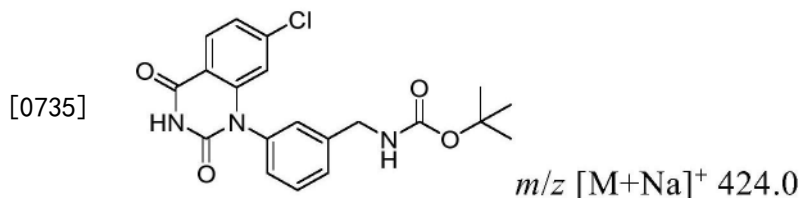
[0730] 7-氯-1-[3-(羟甲基)苯基]-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用(3-(羟甲基)苯基)硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



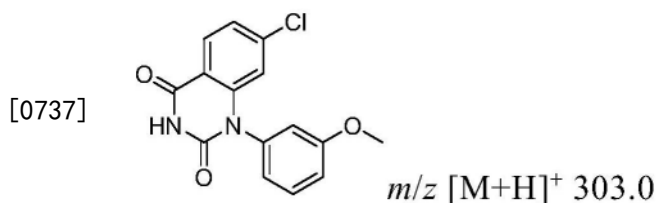
[0732] 3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯甲腈通过用(3-氰基苯基)硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



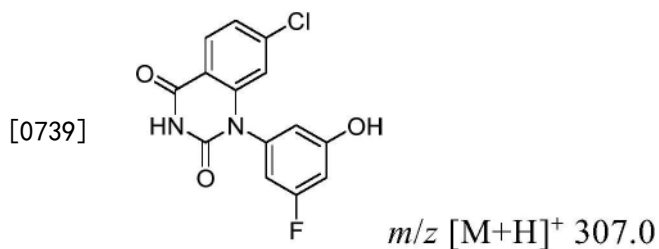
[0734] (3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯通过用3-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)苯基硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



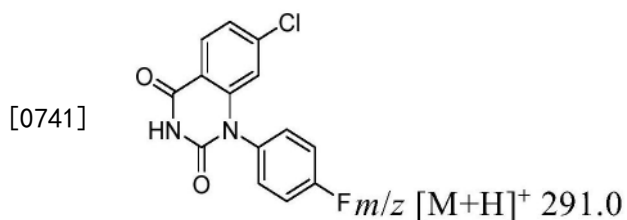
[0736] 7-氯-1-(3-甲氧基苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用(3-甲氧基苯基)硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



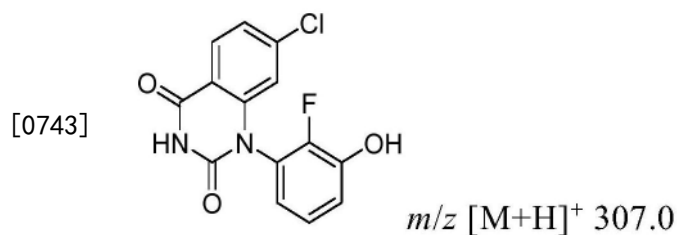
[0738] 7-氯-1-(5-氟-3-羟基苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用3-氟-5-羟基苯基硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



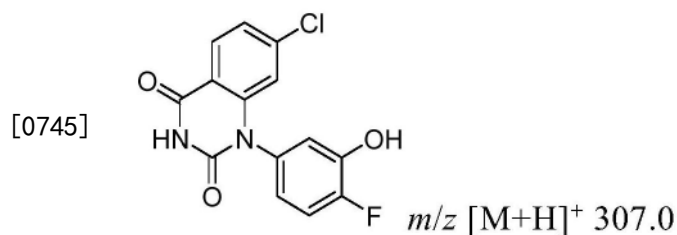
[0740] 7-氯-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用(4-氟苯基)硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



[0742] 7-氯-1-(2-氟-3-羟基苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用2-氟-3-羟基苯基硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。

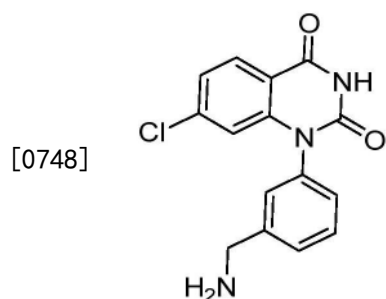


[0744] 7-氯-1-(4-氟-3-羟基苯基)-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮通过用4-氟-3-羟基苯基硼酸替换3-(甲氧基甲基)苯基硼酸制备。



[0746] 参考5

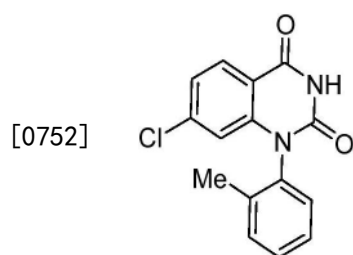
[0747] 1-[3-(氨基甲基)苯基]-7-氯-1,3-二氢喹唑啉-2,4-二酮的合成



[0749] 在氮气下向小瓶中装入(3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(1.0当量)和MeCN(0.2M),加入4N HCl/二噁烷(10当量)并将反应混合物在室温搅拌30分钟。蒸发溶剂并通过反相纯化(10-45%MeCN/水,0.1%甲酸)直接纯化粗反应混合物,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.30(s,1H),8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.60(d,J=7.3Hz,2H),7.44(s,1H),7.39-7.23(m,2H),6.35(s,1H),3.93(s,3H).  $m/z [M+H]^+ 302.0$

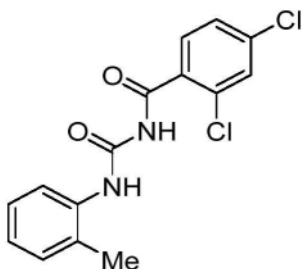
[0750] 参考6

[0751] 7-氯-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



[0753] 步骤1:2,4-二氯-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺的合成

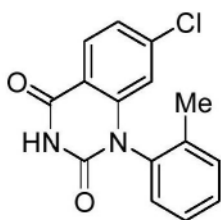
[0754]



[0755] 在室温下用草酰氯 (1.35当量) 逐滴处理2,4-二氯苯甲酰胺 (1当量) 在DCE (0.5M) 中的浆液。将反应混合物升温至55°C保持1小时,然后进一步升温回流20小时。真空浓缩反应混合物,得到黄色油状粗品。在0°C下将这种粗异氰酸酯的DCE (1.2M) 溶液滴加到邻甲苯胺的DCE (0.4M) 冷却溶液中。移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌45分钟。过滤固体,用DCM洗涤,干燥,得到标题化合物,为白色固体。 $m/z[M+H]^+324.0$

[0756] 步骤2:7-氯-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0757]

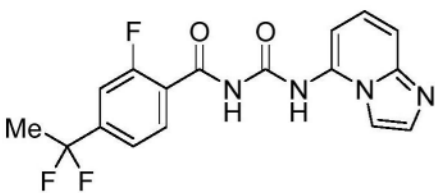


[0758] 将2,4-二氯-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺在DME:甲苯 (0.06M, 1:1v/v) 中的浆液冷却至0°C并用NaH (60%, 分散在油中, 3.1当量) 分批处理。添加后,移除冰浴并将反应混合物加热回流18小时。将反应混合物冷却至室温并倒入20%水性盐酸中。剧烈搅拌得到的混合物并过滤灰白色固体,用Et<sub>2</sub>O洗涤,干燥得到粗产物,其无需纯化即可用于下一步。 $m/z[M+H]^+287.0$

[0759] 如以上步骤1中所述类似地进行,制备以下化合物:

[0760] 4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺替换邻甲苯胺,用4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。

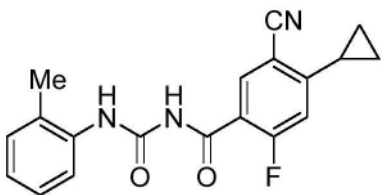
[0761]



$m/z[M+H]^+363.0.$

[0762] 5-氰基-4-环丙基-2-氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用5-氰基-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。

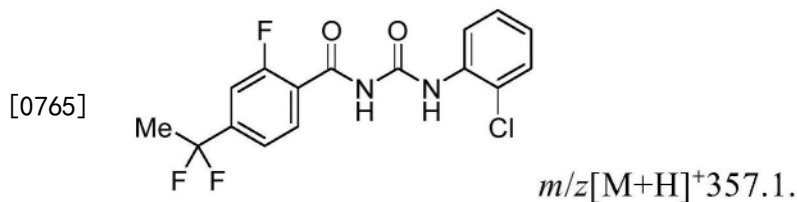
[0763]



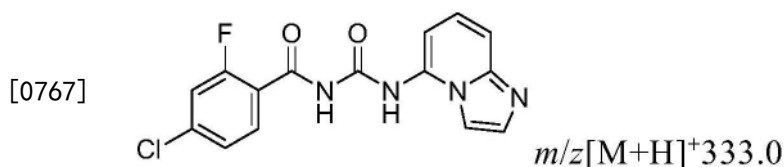
$m/z[M+Na]^+360.0.$

[0764] N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺通过用2-氯苯胺替换邻甲苯胺,使用4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺 (药石科技

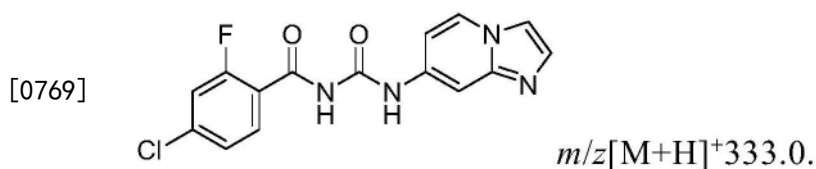
(Pharmablock), PBU1050) 制备。



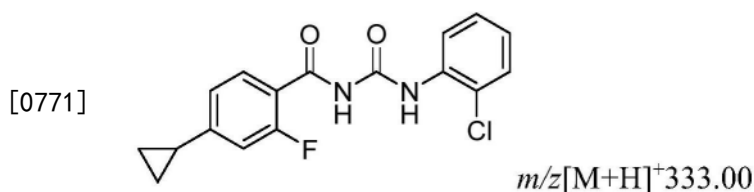
[0766] 4-氯-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺替换邻甲苯胺,用4-氯-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。



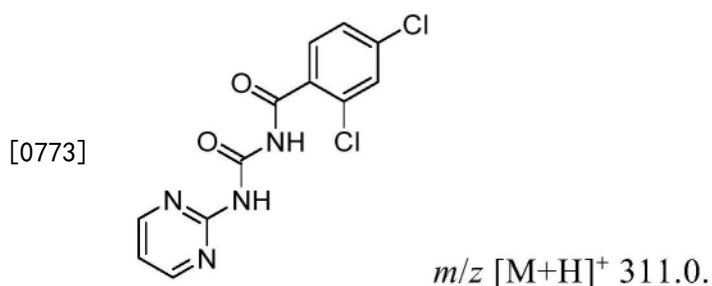
[0768] 4-氯-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺替换邻甲苯胺,用4-氯-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。



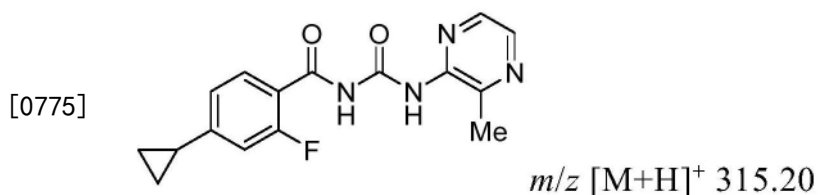
[0770] N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺使用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯苯胺替换邻甲苯胺合成。



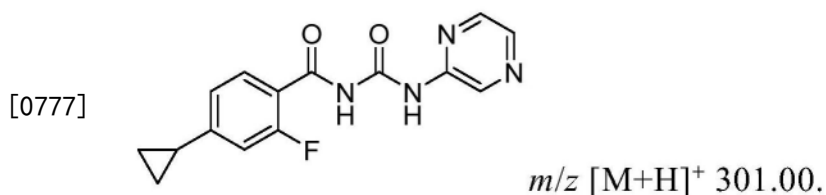
[0772] 2,4-二氯-N-(嘧啶-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺和嘧啶-2-胺制备。



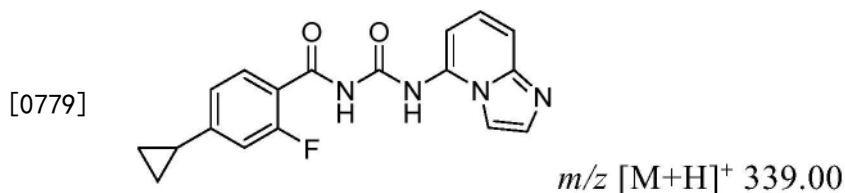
[0774] 4-环丙基-2-氟-N-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺使用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,3-甲基吡嗪-2-胺替换邻甲苯胺合成。



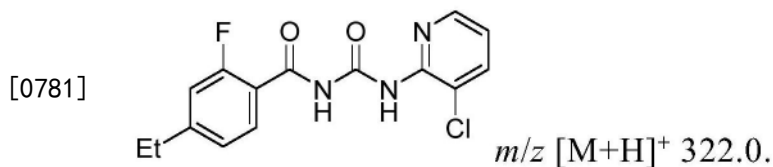
[0776] 4-环丙基-2-氟-N-(吡嗪-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,吡嗪-2-胺替换邻甲苯胺合成。



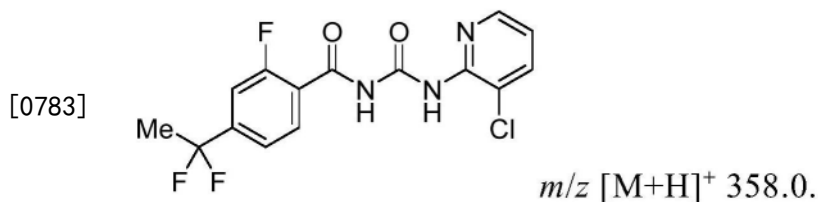
[0778] 4-环丙基-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺替换邻甲苯胺合成。



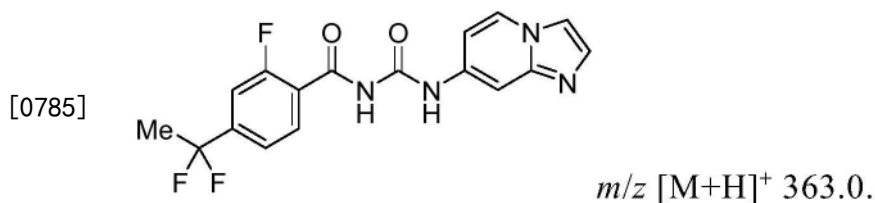
[0780] N-((3-氯吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-乙基-2-氟苯甲酰胺通过用3-氯吡啶-2-胺替换邻甲苯胺,4-乙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。



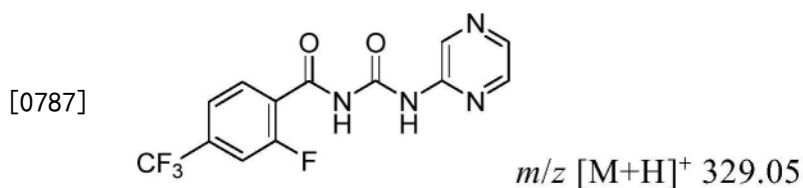
[0782] N-((3-氯吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺通过用3-氯吡啶-2-胺替换邻甲苯胺,4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。



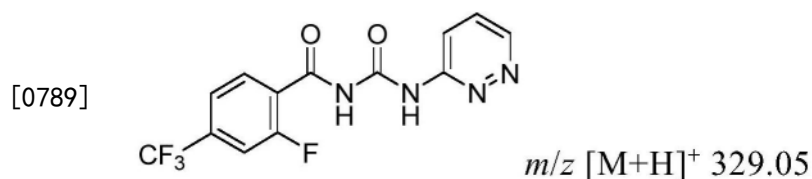
[0784] 4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺替换邻甲苯胺,4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。



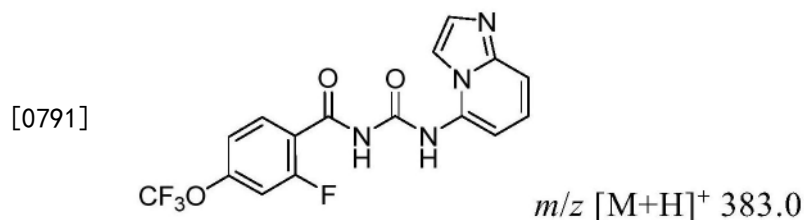
[0786] 2-氟-N-(吡嗪-2-基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺通过用2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用吡嗪-2-胺替换邻甲苯胺制备。



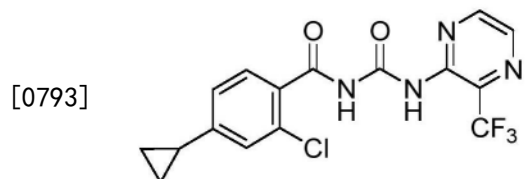
[0788] 2-氟-N-(吡嗪-3-基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺通过用2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用吡嗪-3-胺替换邻甲苯胺来制备。



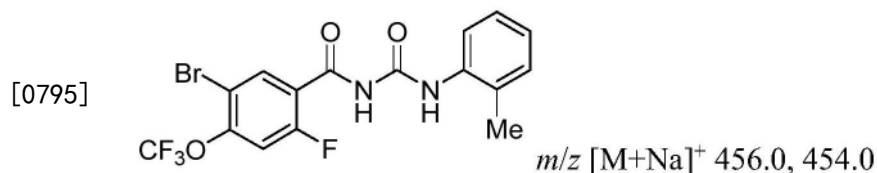
[0790] 2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺通过2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺替代2,4-二氯苯甲酰胺,用咪唑并[1,2-a]吡啶-5-胺替换邻甲苯胺制备。



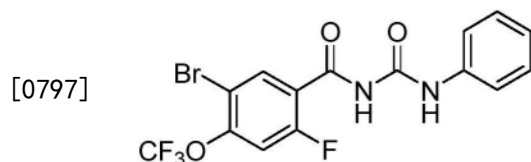
[0792] 2-氯-4-环丙基-N-((3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用2-氯-4-环丙基苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用3-(三氟甲基)吡嗪-2-胺替换邻甲苯胺制备。



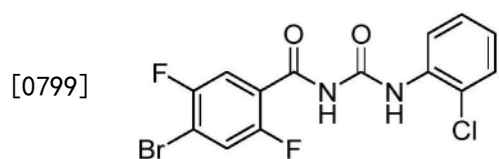
[0794] 5-溴-2-氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺通过用5-溴-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。



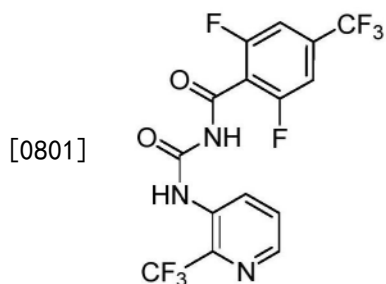
[0796] 5-溴-2-氟-N-(苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺通过用5-溴-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用苯胺替换邻甲苯胺制备。



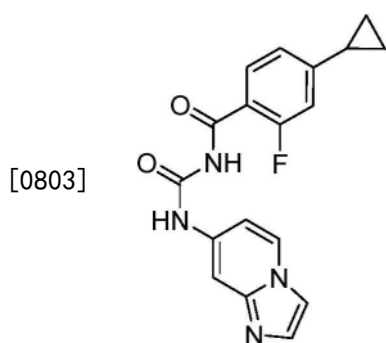
[0798] 4-溴-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2,5-二氟苯甲酰胺通过用4-溴-2,5-二氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯苯胺替换邻甲苯胺制备。



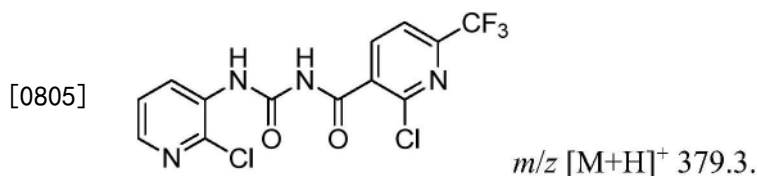
[0800] 2,6-二氟-4-(三氟甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-(三氟甲基)吡啶-3-胺替换邻甲苯胺来制备。



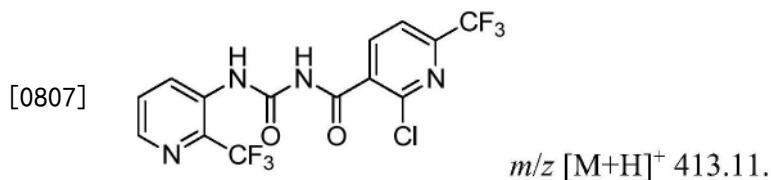
[0802] 4-环丙基-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺替换邻甲苯胺制备。



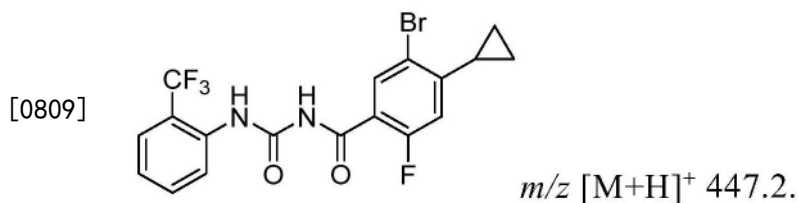
[0804] 2-氯-N-((2-氯吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺通过用2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。



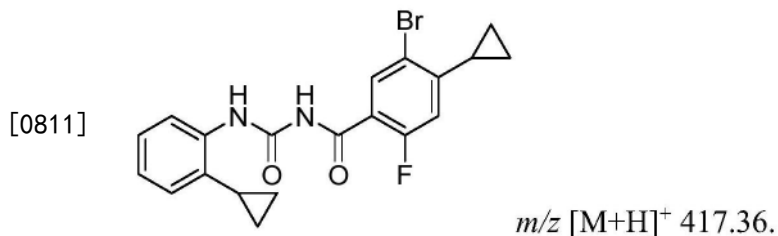
[0806] 2-氯-6-(三氟甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺通过用2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-(三氟甲基)吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。



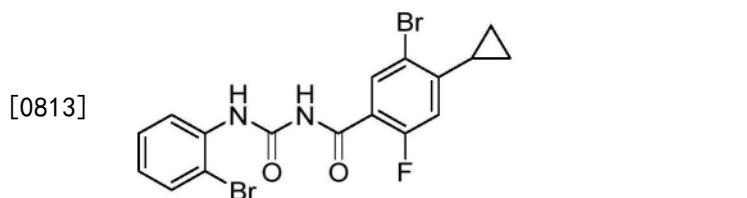
[0808] 5-溴-4-环丙基-2-氟-N-((2-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-(三氟甲基)苯胺替换邻甲苯胺制备。



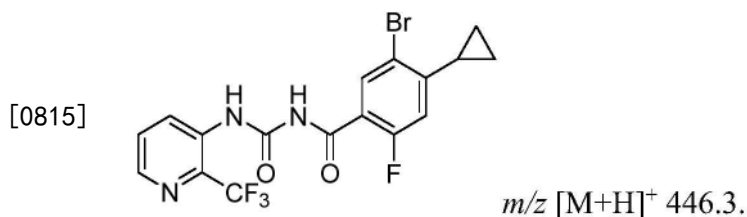
[0810] 5-溴-4-环丙基-N-((2-环丙基苯基)氨基甲酰基)-2-氟苯甲酰胺通过用5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-环丙基苯胺替换邻甲苯胺制备。



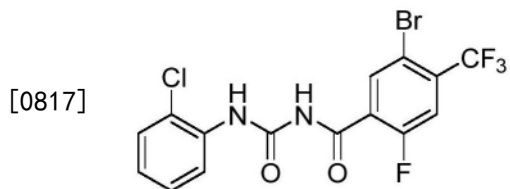
[0812] 5-溴-N-((2-溴苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺通过5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-溴苯胺替换邻甲苯胺来制备。



[0814] 5-溴-4-环丙基-2-氟-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-(三氟甲基)吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。

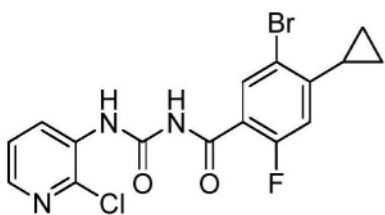


[0816] 5-溴-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺通过用5-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯苯胺替换邻甲苯胺制备。



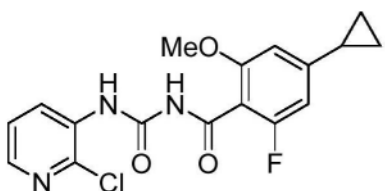
[0818] 5-溴-N-((2-氯吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺通过用5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。

[0819]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 412.3.

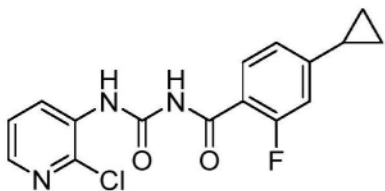
[0820] N-((2-氯吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。

[0821]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 364.30.

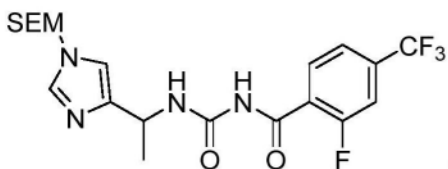
[0822] N-((2-氯吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。

[0823]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 334.2.

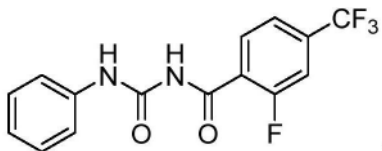
[0824] 2-氟-4-(三氟甲基)-N-(((1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙基)氨基甲酰基)苯甲酰胺)通过用2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙-1-胺替换邻甲苯胺制备。

[0825]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 475.54.

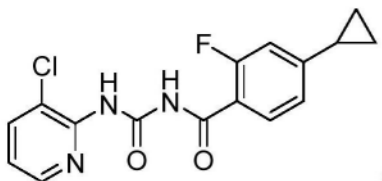
[0826] 2-氟-N-(苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺通过用2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用苯胺替换邻甲苯胺制备。

[0827]

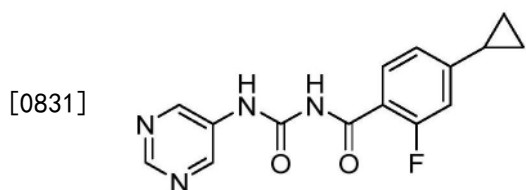
 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 327.24.

[0828] N-((3-氯吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用3-氯吡啶-2-胺替换邻甲苯胺制备。

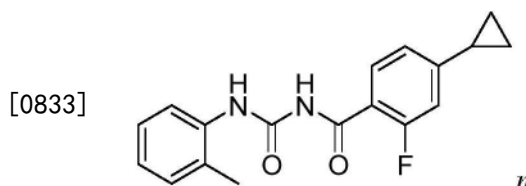
[0829]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 334.2.

[0830] 4-环丙基-2-氟-N-(咪啉-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用咪啉-5-胺替换邻甲苯胺制备。

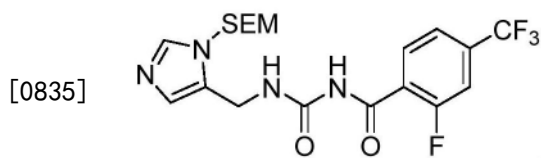


[0832] 4-环丙基-2-氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。



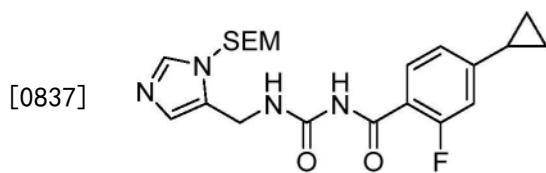
$m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 313.29.

[0834] 2-氟-4-(三氟甲基)-N-(((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲胺替换邻甲苯胺制备。



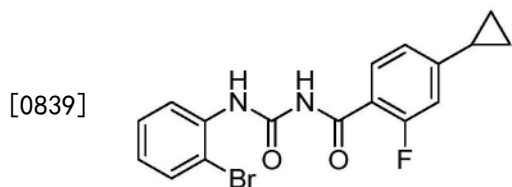
$m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 461.4.

[0836] 4-环丙基-2-氟-N-(((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲胺替换邻甲苯胺制备。



$m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 433.4.

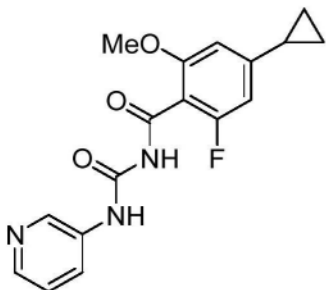
[0838] N-((2-溴苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-溴苯胺替换邻甲苯胺制备。



$m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 377.23.

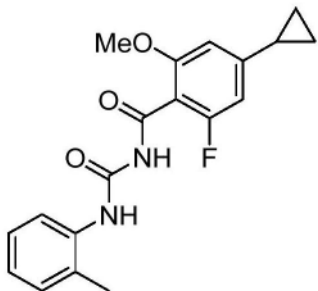
[0840] 4-环丙基-2-氟-6-甲氧基-N-(吡啶-3-基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。

[0841]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 330.36.

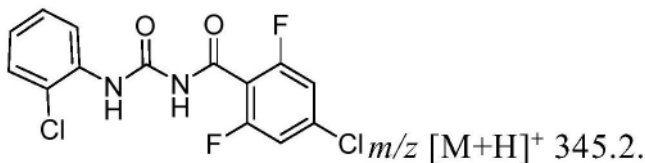
[0842] 4-环丙基-2-氟-6-甲氧基-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。

[0843]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 343.34.

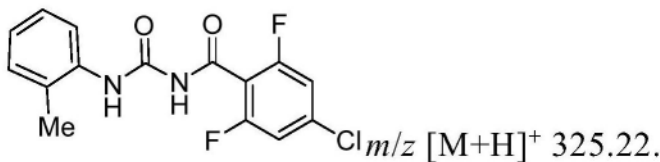
[0844] 4-氯-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2,6-二氟苯甲酰胺通过用4-氯-2,6-二氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,2-氯苯胺替换邻甲苯胺制备。

[0845]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 345.2.

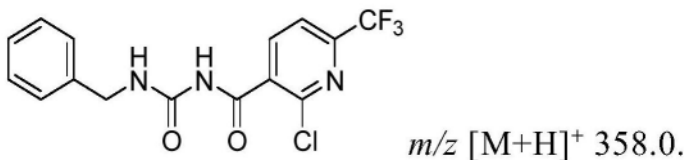
[0846] 4-氯-2,6-二氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-氯-2,6-二氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺制备。

[0847]

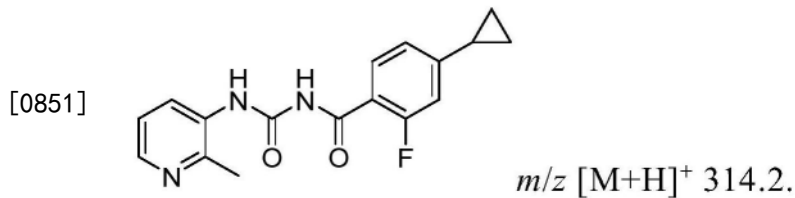
 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 325.22.

[0848] N-(苄基氨基甲酰基)-2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺通过用2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用苄胺替换邻甲苯胺制备。

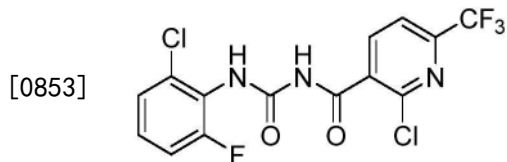
[0849]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 358.0.

[0850] 4-环丙基-2-氟-N-((2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺通过用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-甲基吡啶-3-胺替换邻甲苯胺制备。

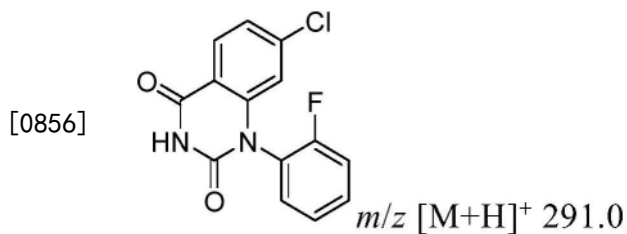


[0852] 2-氯-N-((2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺通过用2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺替换2,4-二氯苯甲酰胺,用2-氯-6-氟苯胺替换邻甲苯胺制备。

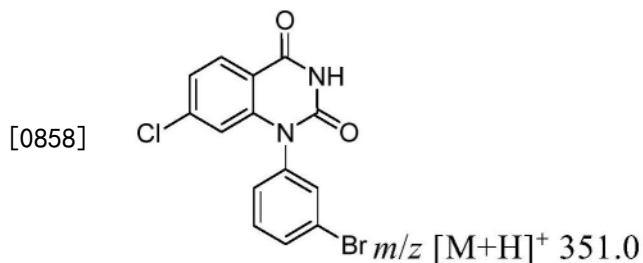


[0854] 如以上步骤2中所述类似地进行,制备以下化合物:

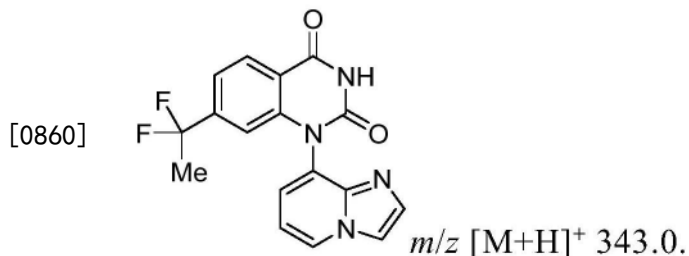
[0855] 7-氯-1-(2-氟苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮通过用2-氟苯胺替换邻甲苯胺制备。



[0857] 1-(3-溴苯基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮通过用3-溴苯胺替换邻甲苯胺制备。

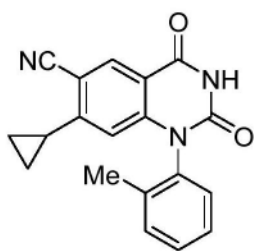


[0859] 7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



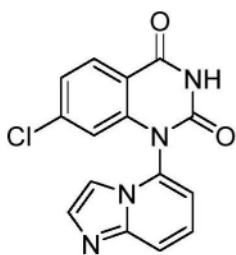
[0861] 7-环丙基-2,4-二氧化-1-(邻甲苯基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈使用5-氰基-4-环丙基-2-氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[0862]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 318.0.

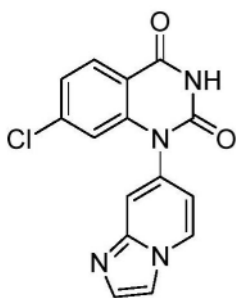
[0863] 7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-氯-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[0864]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 313.0.

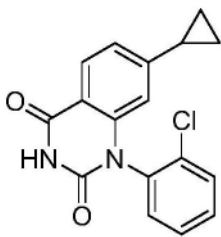
[0865] 7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-氯-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[0866]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 313.0.

[0867] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺制备。

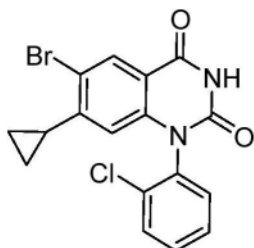
[0868]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 313.00.

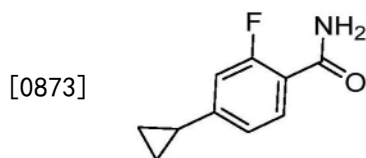
[0869] 参考7

[0870] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0871]

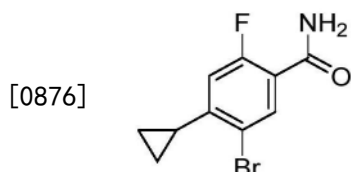


[0872] 步骤1:4-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



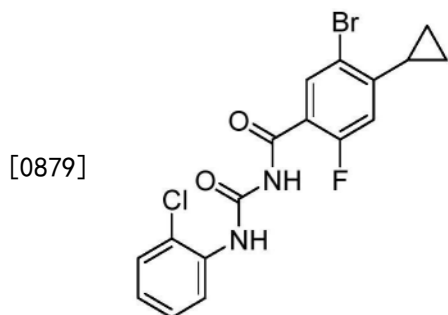
[0874] 小瓶中装入4-溴-2-氟苯甲酰胺(1当量)、环丙基硼酸(3当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)(0.1当量)。加入甲苯:叔丁醇(0.1M)的1:1混合物,然后加入碳酸钾水溶液(2M,4当量)。反应混合物加热至100℃保持2小时,然后冷却。粗反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并减压浓缩。残余物通过快速柱色谱(0-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到标题化合物。

[0875] 步骤2:5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



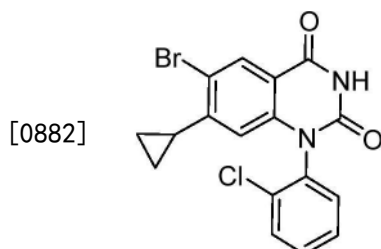
[0877] 小瓶中装入4-环丙基-2-氟苯甲酰胺(1当量)和N-溴-琥珀酰亚胺(1.2当量)。加入三氟乙酸(0.5M),然后加入催化量的硫酸。将反应混合物加热至40℃保持2小时,然后冷却。粗反应混合物倒入水中,过滤收集标题化合物。

[0878] 步骤3:5-溴-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



[0880] 在室温下用草酰氯(1.35当量)逐滴处理5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺(1当量)在DCE(0.5M)中的浆液。将反应混合物升温至55℃保持1小时,然后进一步升温回流20小时。真空浓缩反应混合物,得到黄色油状粗品。在0℃下将这种粗异氰酸酯的DCE(1.2M)溶液滴加到2-氯苯胺的DCE(0.4M)冷却溶液中。移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌45分钟。过滤固体,用DCM洗涤,干燥,得到标题化合物,为白色固体。

[0881] 步骤4:6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

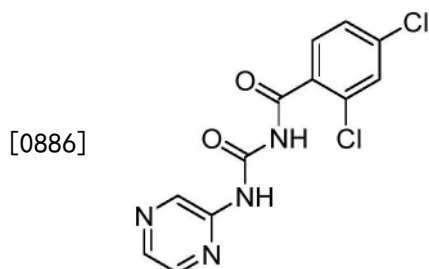


[0883] 将5-溴-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺在DME:甲苯(0.06M,1:1v/v)中的浆液冷却至0℃并用NaH(60%,分散在油中,3.1当量)分批处理。添加后,移除冰浴并将反应混合物加热回流18小时。将反应混合物冷却至室温并倒入20%水性

盐酸中。剧烈搅拌得到的混合物并过滤灰白色固体,用Et<sub>2</sub>O洗涤,干燥得到粗产物,其无需纯化即可用于下一步。 $m/z [M+H]^+ 392.0$ 。

[0884] 参考8

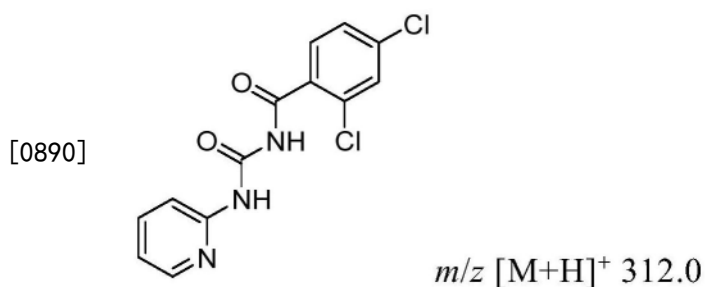
[0885] 2,4-二氯-N-(吡嗪-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺的合成



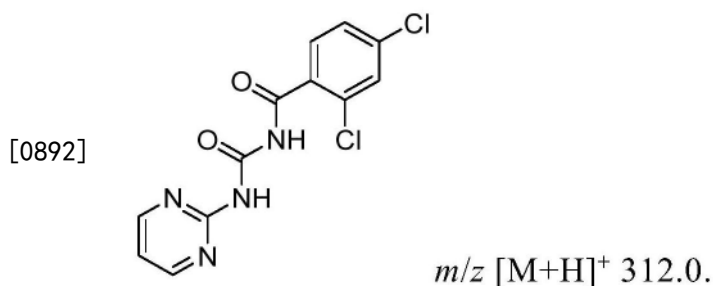
[0887] 在室温下用草酰氯(1.35当量)逐滴处理2,4-二氯苯甲酰(1当量)在DCE(0.5M)中的浆液。然后将反应混合物升温至55℃保持1小时,然后进一步升温回流20小时。真空浓缩反应混合物,得到黄色油状的粗制的2,4-二氯苯甲酰异氰酸酯。在0℃下将该粗产物DCE(1.2M)溶液逐滴加入到吡嗪-2-胺的DCE(0.4M)冷却溶液中。移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌45分钟。然后过滤固体,用DCM洗涤,干燥,得到标题化合物,为白色固体。 $m/z [M+H]^+ 311.0$ 。

[0888] 如上述类似地进行,制备以下化合物。

[0889] 2,4-二氯-N-(吡啶-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺

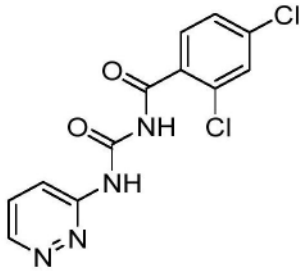


[0891] 2,4-二氯-N-(嘧啶-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和吡啶-2-胺制备。



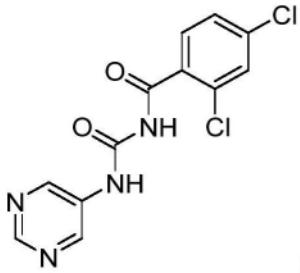
[0893] 2,4-二氯-N-(哒嗪-3-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和哒嗪-3-胺制备。

[0894]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 311.0

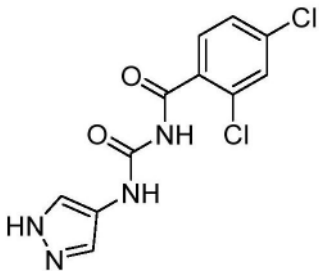
[0895] 2,4-二氯-N-(吡啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和吡啶-5-胺制备。

[0896]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 311.0

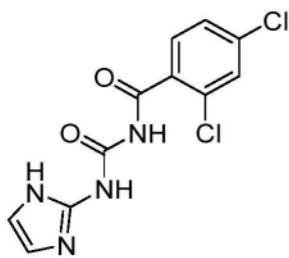
[0897] N-((1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和1H-吡唑-4-胺制备。

[0898]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 299.0

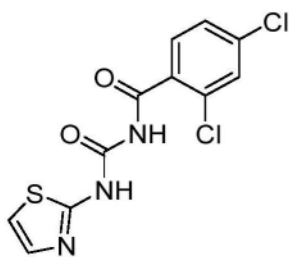
[0899] N-((1H-咪唑-2-基)氨基甲酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和1H-咪唑-2-胺制备。

[0900]

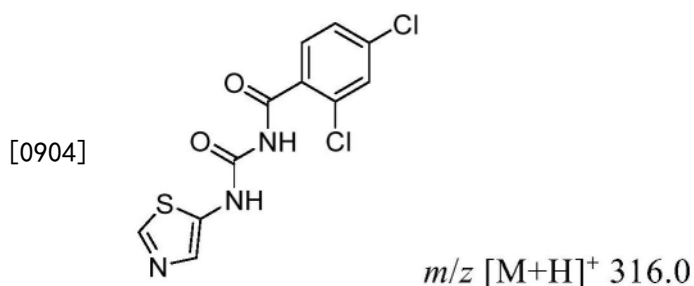
 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 299.0

[0901] 2,4-二氯-N-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和噻唑-2-胺制备。

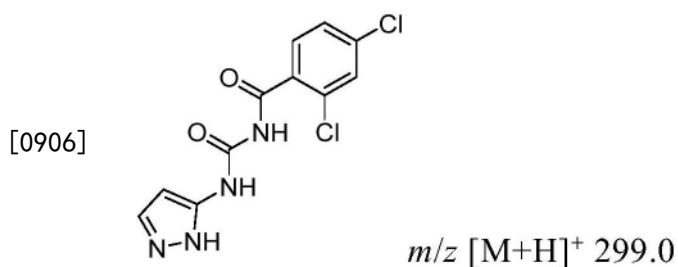
[0902]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 316.0

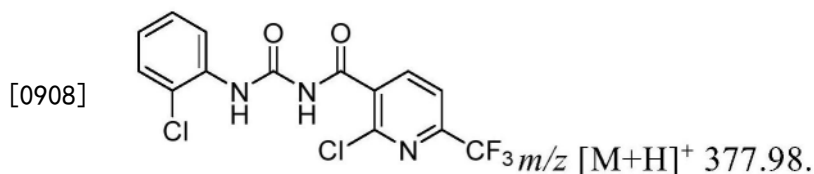
[0903] 2,4-二氯-N-(噻唑-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和噻唑-5-胺制备。



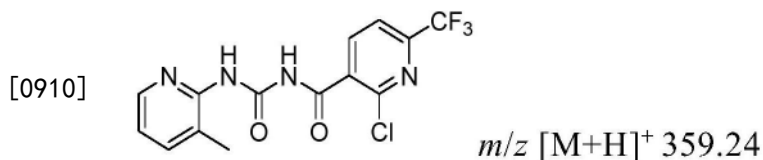
[0905] N-((1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺使用2,4-二氯苯甲酰胺和1H-吡唑-5-胺制备。



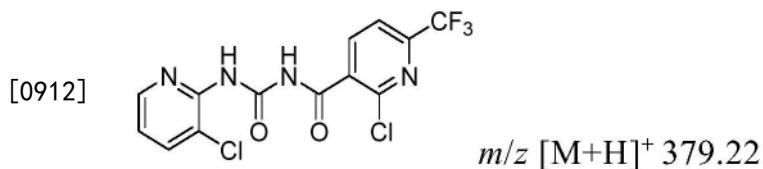
[0907] 2-氯-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺使用2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺和2-氯苯胺制备。



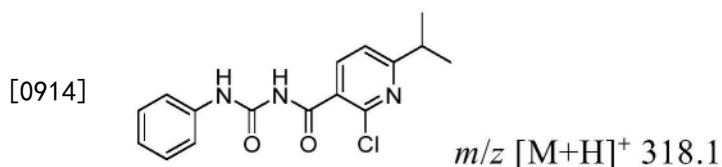
[0909] 2-氯-N-((3-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺使用2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺和3-甲基吡啶-2-胺制备。



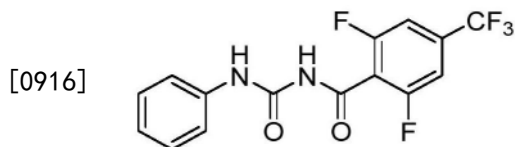
[0911] 2-氯-N-((3-氯吡啶-2-基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺使用2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺和3-氯吡啶-2-胺制备。



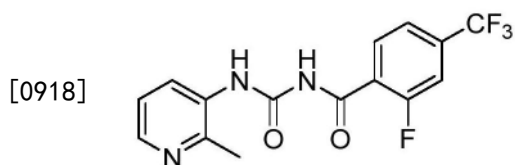
[0913] 2-氯-6-异丙基-N-(苯基氨基甲酰基)烟酰胺使用2-氯-6-异丙基烟酰胺和苯胺制备。



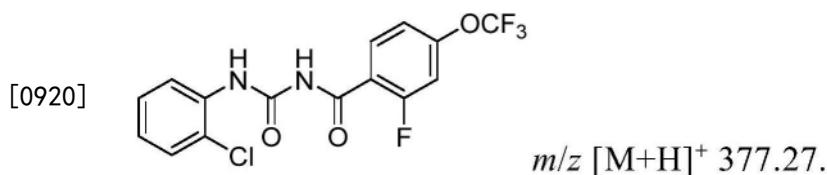
[0915] 2,6-二氟-N-(苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺使用2,6-二氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺和苯胺制备。



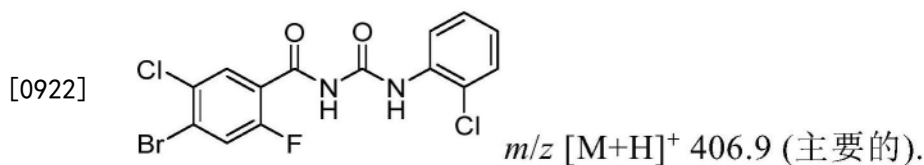
[0917] 2-氟-N-((2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺使用2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺和2-甲基吡啶-3-胺制备。



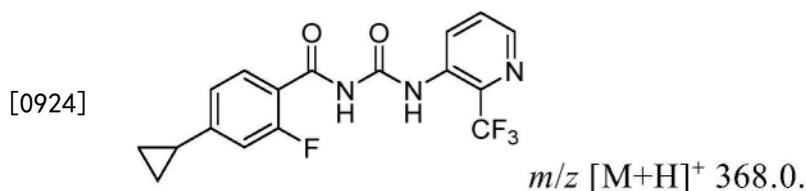
[0919] N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺使用2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺和2-甲基吡啶-3-胺制备。



[0921] 4-溴-5-氯-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2-氟苯甲酰胺使用4-溴-5-氯-2-氟苯甲酰胺和2-氯苯胺制备。

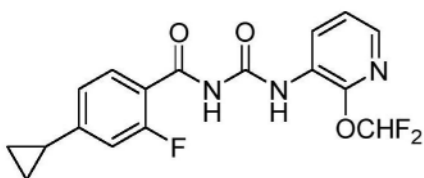


[0923] 4-环丙基-2-氟-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺使用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺和2-(三氟甲基)吡啶-3-胺制备。



[0925] 4-环丙基-N-((2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-氟苯甲酰胺使用4-环丙基-2-氟苯甲酰胺和2-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺制备。

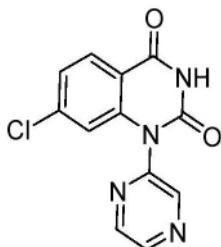
[0926]

 $m/z$   $[M+H]^+$  366.1.

[0927] 参考9

[0928] 7-氯-1-(吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0929]



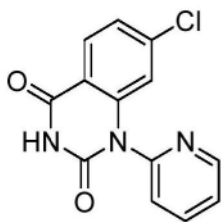
[0930] 在室温下,2,4-二氯-N-(吡嗪-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺在DMF(0.06M)中的浆液用KHMDS(3当量)逐滴处理。将反应混合物加热至95℃保持18小时。完成后向反应混合物中加入水以完全溶解产物,将其立即通过反相色谱(20-

[0931] 60%MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。 $m/z$   $[M+H]^+$  276.0

[0932] 如上述类似地进行,通过替换2,4-二氯-N-(吡嗪-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备以下化合物:

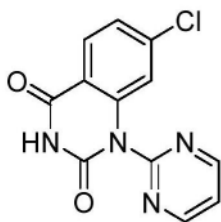
[0933] 7-氯-1-(吡啶-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,4-二氯-N-(吡啶-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[0934]

 $m/z$   $[M+H]^+$  274.0.

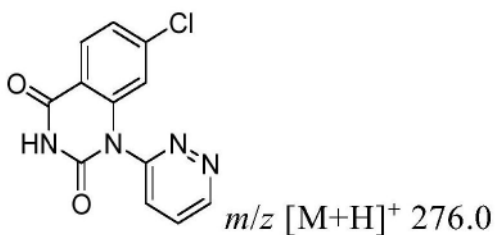
[0935] 7-氯-1-(嘧啶-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,4-二氯-N-(嘧啶-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[0936]

 $m/z$   $[M+H]^+$  276.0

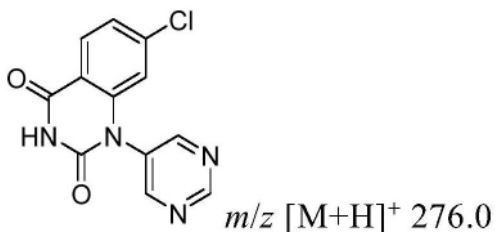
[0937] 7-氯-1-(咪嗪-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,4-二氯-N-(咪嗪-3-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[0938]



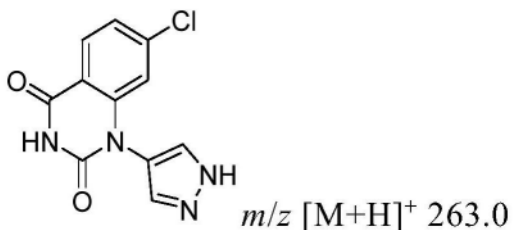
[0939] 7-氯-1-(咪唑-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,4-二氯-N-(咪唑-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[0940]



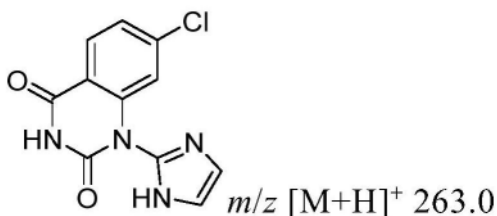
[0941] 7-氯-1-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺制备。

[0942]



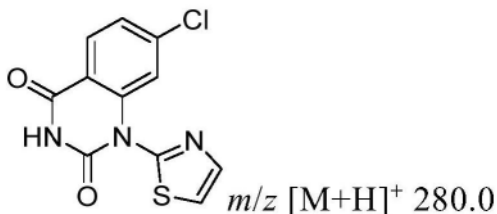
[0943] 7-氯-1-(1H-咪唑-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((1H-咪唑-2-基)氨基甲酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺制备。

[0944]

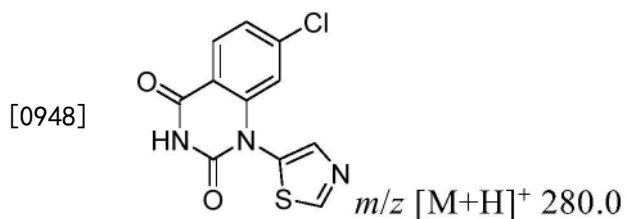


[0945] 7-氯-1-(噻唑-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,4-二氯-N-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

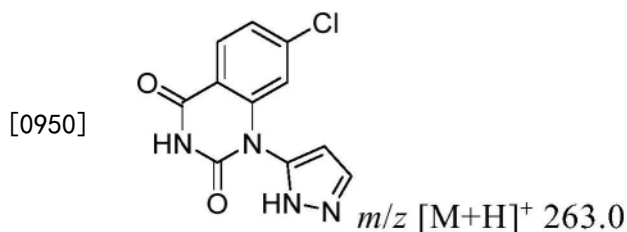
[0946]



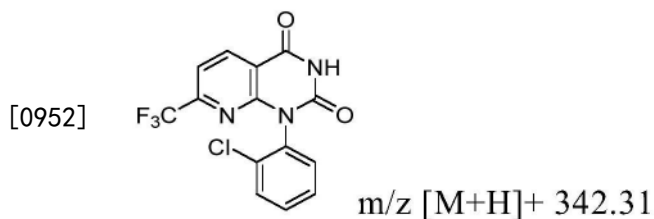
[0947] 7-氯-1-(噻唑-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,4-二氯-N-(噻唑-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



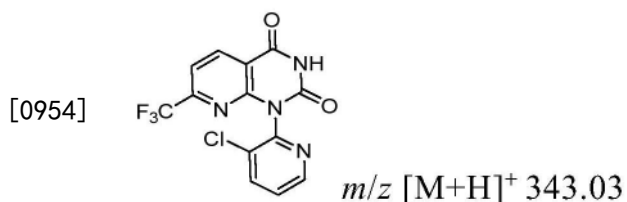
[0949] 7-氯-1-(1H-吡唑-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基)-2,4-二氯苯甲酰胺制备。



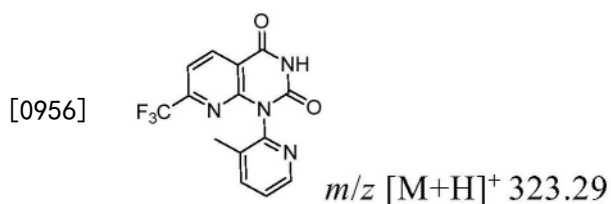
[0951] 1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2-氟-6-(三氟甲基)烟酰胺制备。



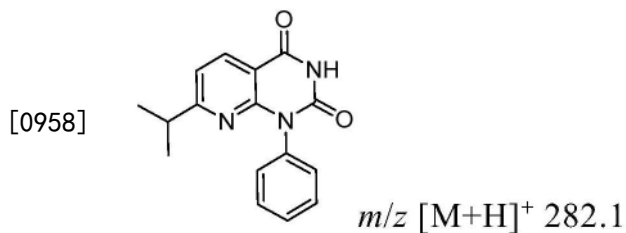
[0953] 1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2-氟-6-(三氟甲基)烟酰胺制备。



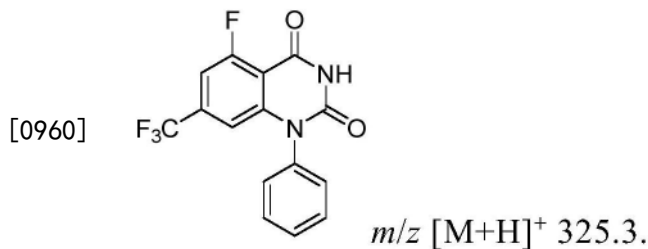
[0955] 1-(3-甲基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-N-((3-甲基吡啶-2-基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺制备。



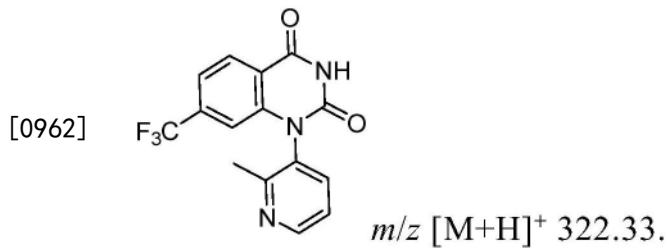
[0957] 7-异丙基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-6-异丙基-N-(苯基氨基甲酰基)烟酰胺制备。



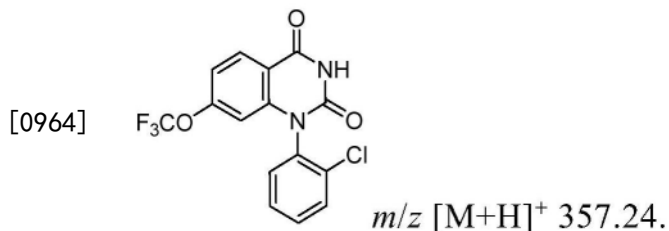
[0959] 5-氟-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,6-二氟-N-(苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。



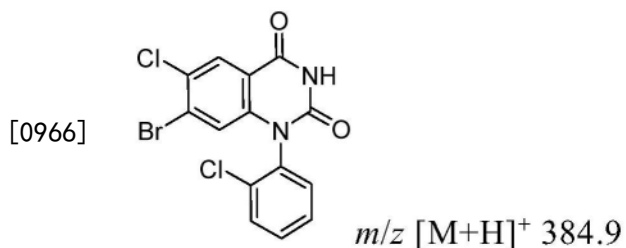
[0961] 1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-N-((2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。



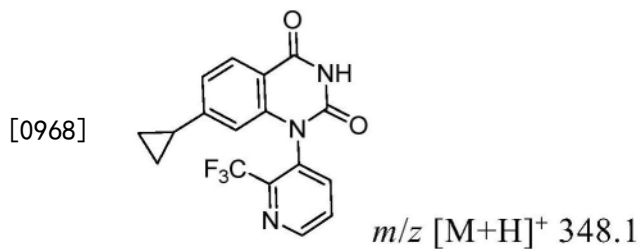
[0963] 1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺制备。



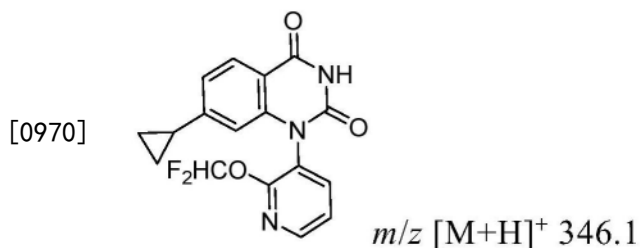
[0965] 7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-溴-5-氯-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2-氟苯甲酰胺制备。



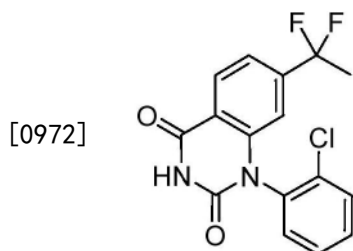
[0967] 7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



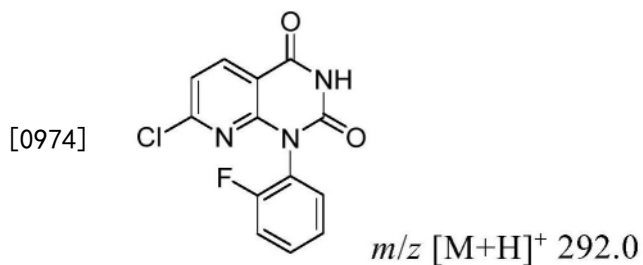
[0969] 7-环丙基-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-N-((2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)-2-氟苯甲酰胺制备。



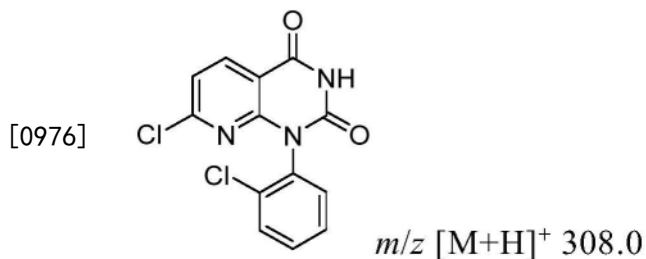
[0971] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺制备。



[0973] 7-氯-1-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2,6-二氯-N-((2-氟苯基)氨基甲酰基)烟酰胺制备。



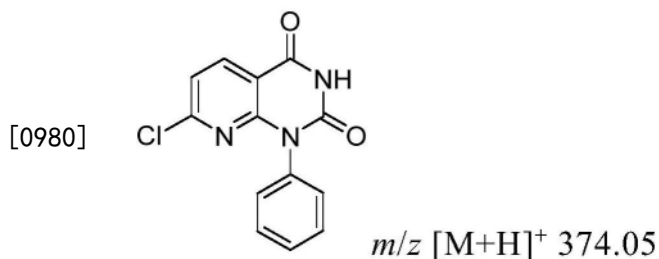
[0975] 7-氯-1-(2-氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2,6-二氯-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)烟酰胺制备。



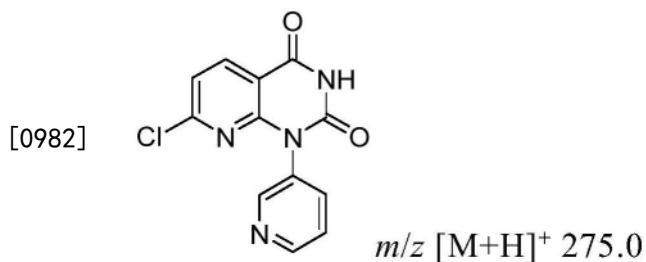
[0977] 7-氯-1-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2,6-二氯-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)烟酰胺制备。



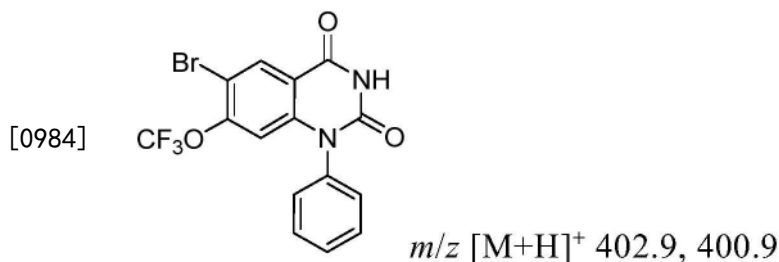
[0979] 7-氯-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2,6-二氯-N-(苯基氨基甲酰基)烟酰胺制备。



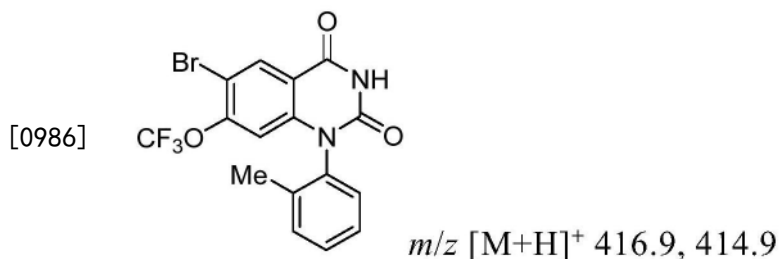
[0981] 7-氯-1-(吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2,6-二氯-N-(吡啶-3-基氨基甲酰基)烟酰胺制备。



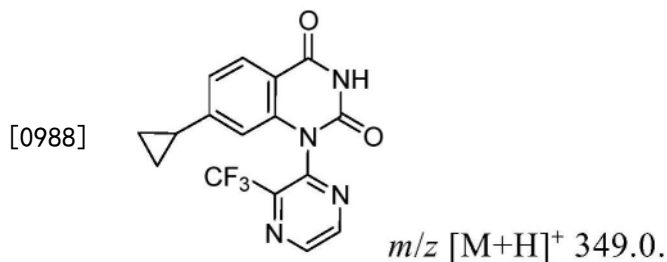
[0983] 6-溴-1-苯基-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用5-溴-2-氟-N-(苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺制备。



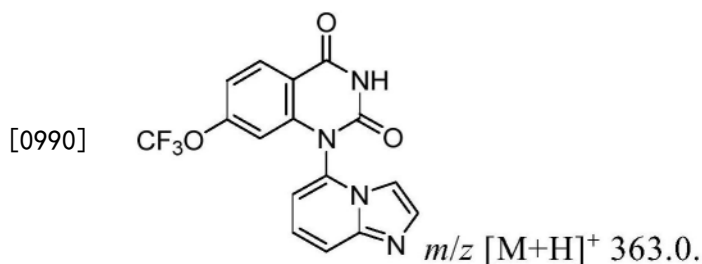
[0985] 6-溴-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用5-溴-2-氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺制备。



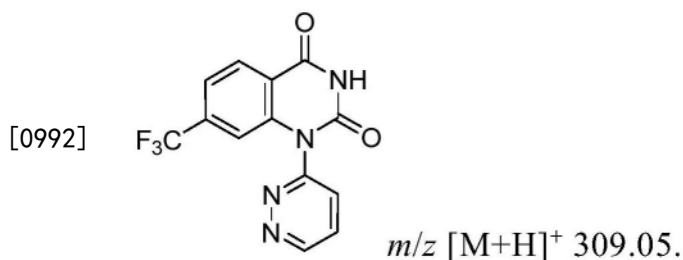
[0987] 7-环丙基-1-(3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氯-4-环丙基-N-((3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



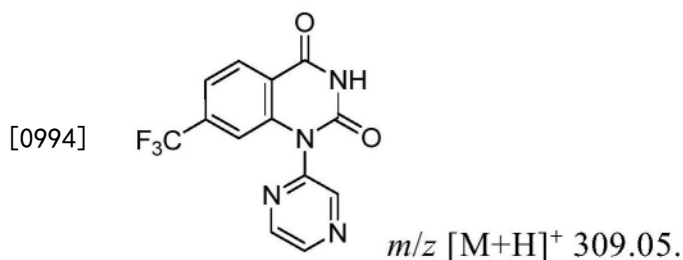
[0989] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺制备。



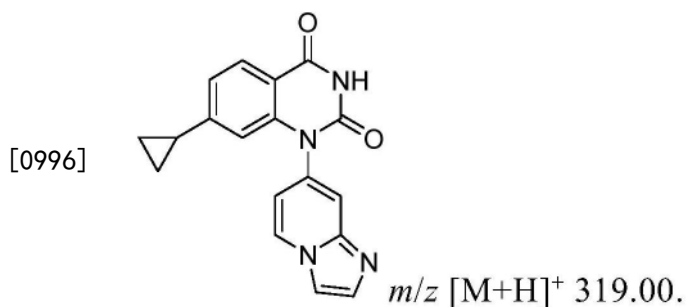
[0991] 1-(吡嗪-3-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-N-(吡嗪-3-基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。



[0993] 1-(吡嗪-2-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-N-(吡嗪-2-基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。

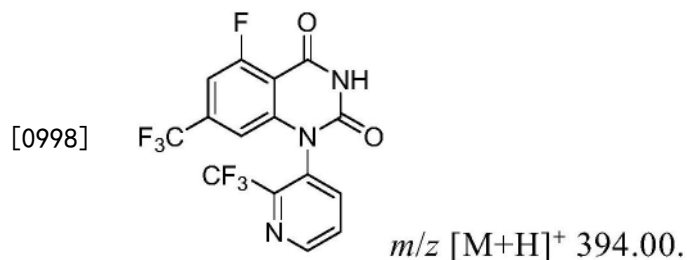


[0995] 7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

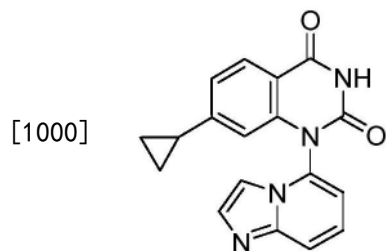


[0997] 5-氟-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用

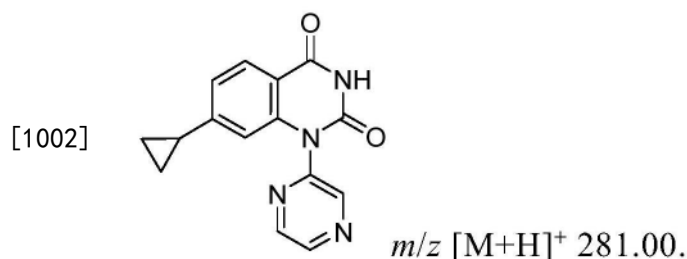
2,6-二氟-4-(三氟甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



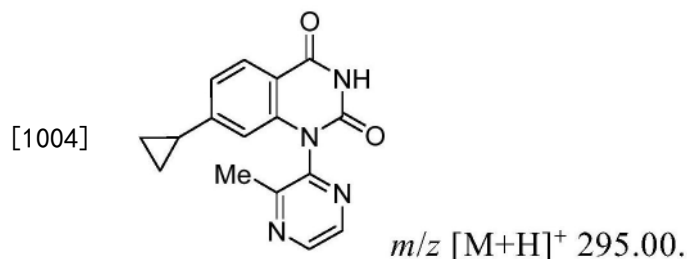
[0999] 7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



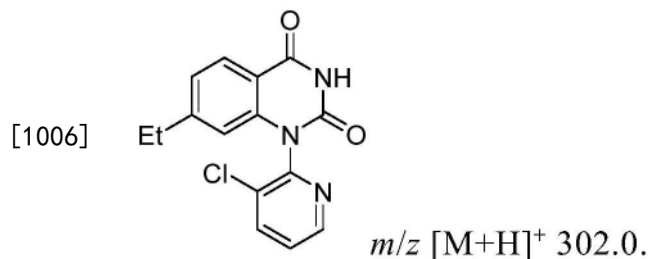
[1001] 7-环丙基-1-(吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-N-(吡嗪-2-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



[1003] 7-环丙基-1-(3-甲基吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-N-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

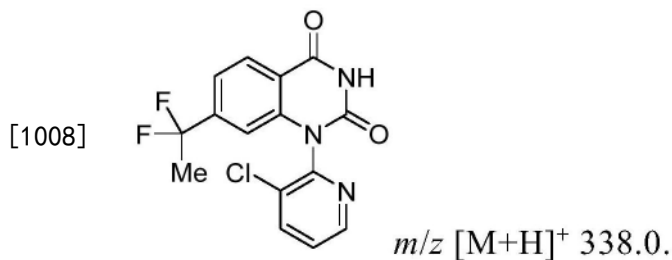


[1005] 1-(3-氯吡啶-2-基)-7-乙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((3-氯吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-乙基-2-氟苯甲酰胺制备。

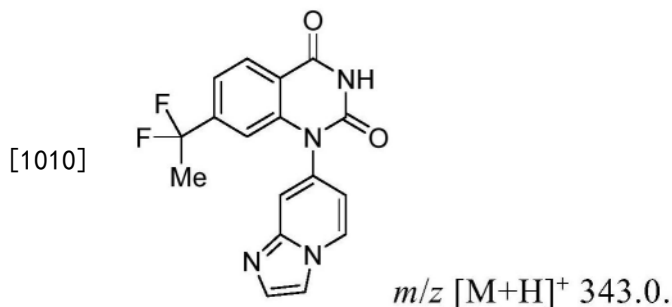


[1007] 1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((3-氯

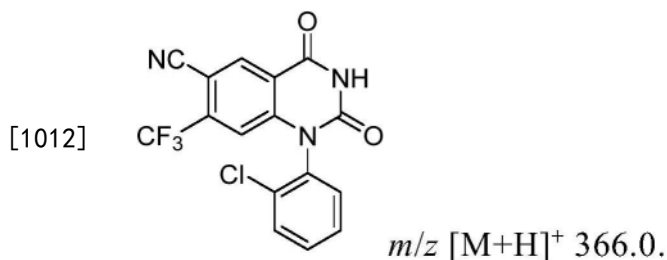
吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-(1,1-二氟乙基)-2-氟苯甲酰胺制备。



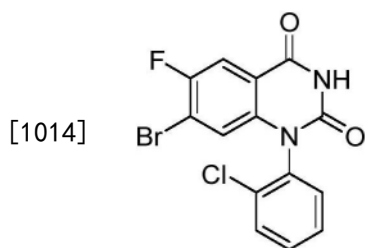
[1009] 7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-(1,1-二氟乙基)-2-氟-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



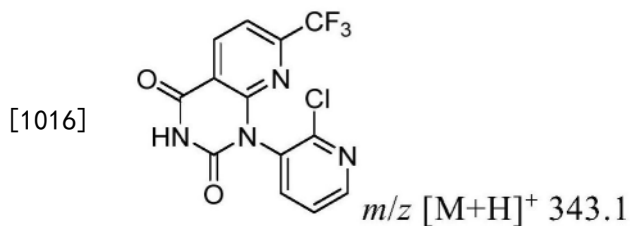
[1011] 1-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈使用N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-5-氰基-2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。



[1013] 7-溴-1-(2-氯苯基)-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-溴-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-2,5-二氟苯甲酰胺制备。

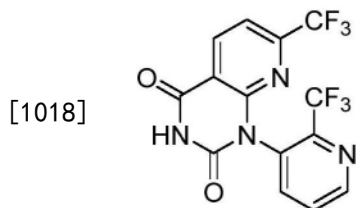


[1015] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氯-N-((2-氯吡啶-3-基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺制备。

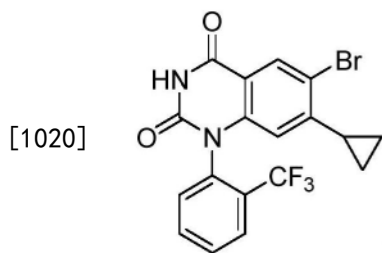


[1017] 7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二

酮使用2-氯-6-(三氟甲基)-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)烟酰胺制备。

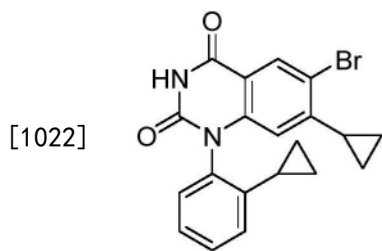


[1019] 6-溴-7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用5-溴-4-环丙基-2-氟-N-((2-(三氟甲基)苯基)-氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



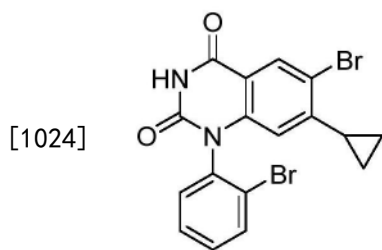
$m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 425.27.

[1021] 6-溴-7-环丙基-1-(2-环丙基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用5-溴-4-环丙基-N-((2-环丙基苯基)氨基甲酰基)-2-氟苯甲酰胺制备。



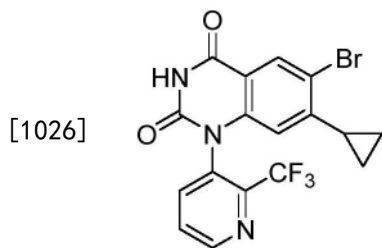
$m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 397.36.

[1023] 6-溴-1-(2-溴苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用5-溴-N-((2-溴苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺制备。

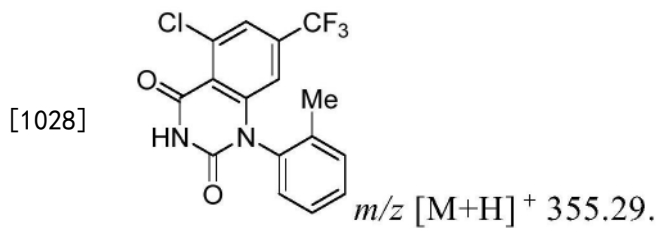


$m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 435.24.

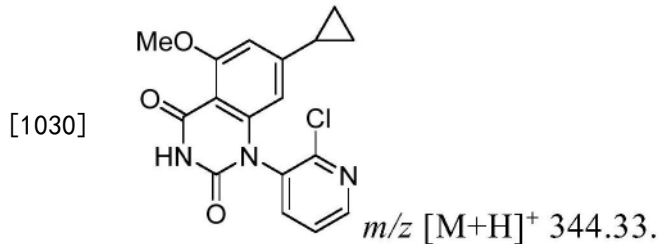
[1025] 6-溴-7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用5-溴-4-环丙基-2-氟-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



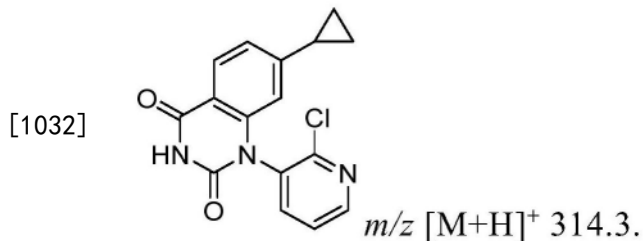
[1027] 5-氯-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2,6-二氯-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。



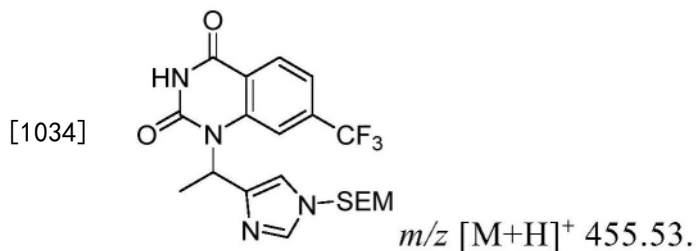
[1029] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-氯吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺制备。



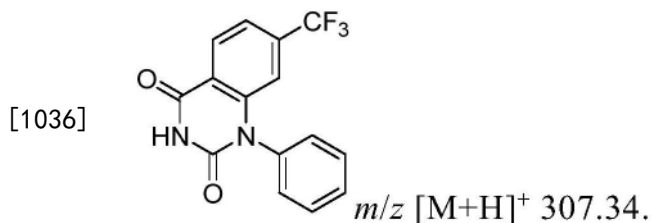
[1031] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-氯吡啶-3-基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺制备。



[1033] 7-(三氟甲基)-1-(1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-4-(三氟甲基)-N-((1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

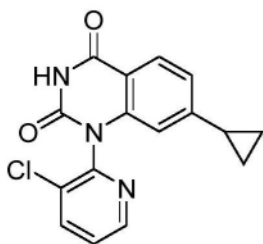


[1035] 1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-N-(苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。



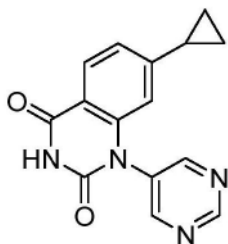
[1037] 1-(3-氯吡啶-2-基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((3-氯吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺制备。

[1038]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 314.2.

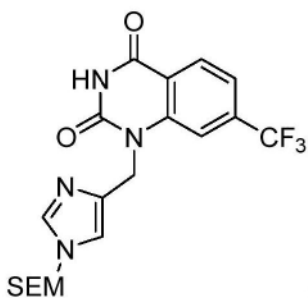
[1039] 7-环丙基-1-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮用4-环丙基-2-氟-N-(嘧啶-5-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[1040]



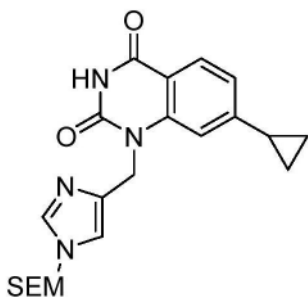
[1041] 7-(三氟甲基)-1-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-4-(三氟甲基)-N-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[1042]

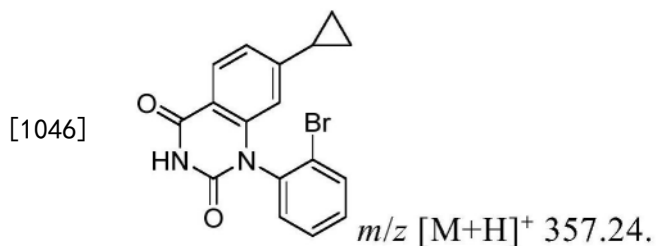
 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 441.34.

[1043] 7-环丙基-1-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氯-4-环丙基-N-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-5-基)甲基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

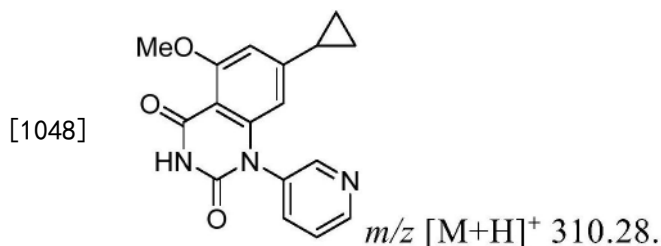
[1044]

 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 413.47.

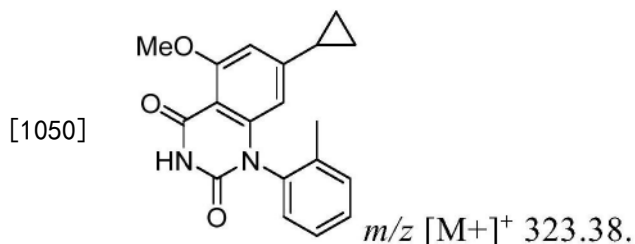
[1045] 1-(2-溴苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用N-((2-溴苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺制备。



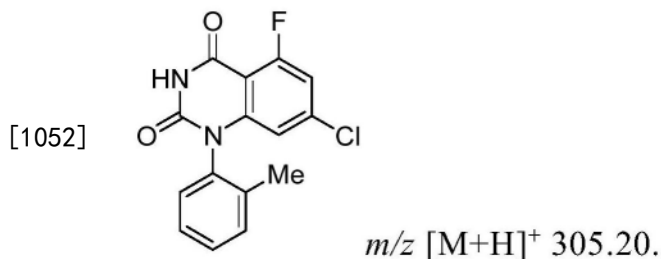
[1047] 7-环丙基-5-甲氧基-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-6-甲氧基-N-(吡啶-3-基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



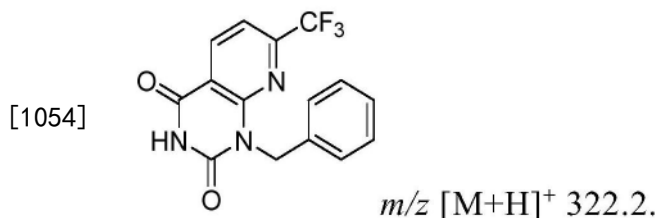
[1049] 7-环丙基-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-6-甲氧基-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。



[1051] 7-氯-5-氟-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-氯-2,6-二氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

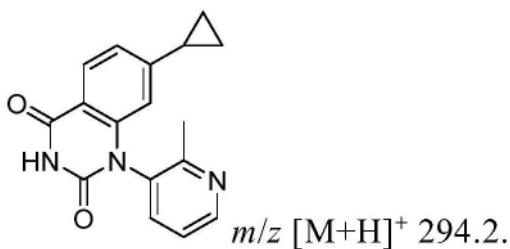


[1053] 1-苄基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用N-(苄基氨基甲酰基)-2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺制备。



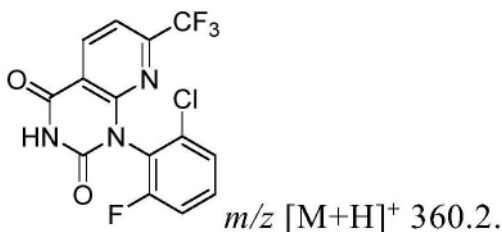
[1055] 7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用4-环丙基-2-氟-N-((2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酰基)苯甲酰胺制备。

[1056]



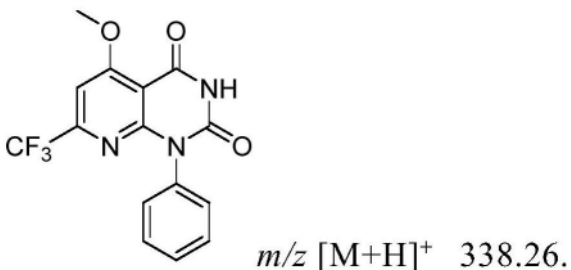
[1057] 1-(2-氯-6-氟苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氯-N-((2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺制备。

[1058]



[1059] 5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氯-4-甲氧基-N-(苯基氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺制备。

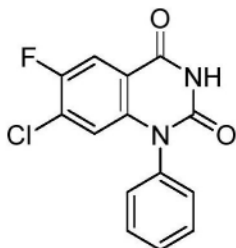
[1060]



[1061] 参考10

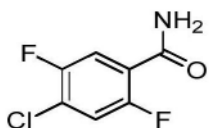
[1062] 7-氯-6-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1063]



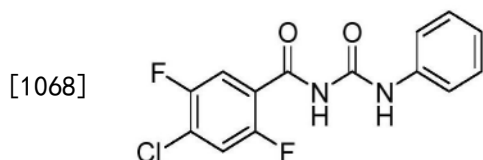
[1064] 步骤1:4-氯-2,5-二氟苯甲酰胺的合成

[1065]



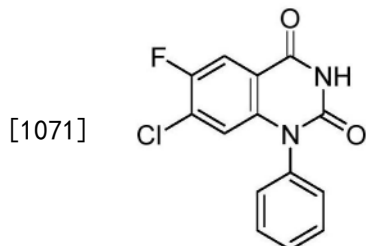
[1066] 在0℃在密封烧瓶中,向搅拌的4-氯-2,5-二氟苯甲酸(1当量)的THF(0.9M)溶液中加入DIPEA(5当量)、HATU(1.2当量)和NH<sub>3</sub>(0.4M在THF中,3当量)。将得到的反应混合物在室温下搅拌16小时,并通过TLC监测反应进程。反应混合物与碎冰搅拌2小时,然后过滤并在高真空下干燥,得到4-氯-2,5-二氟苯甲酰胺,为白色固体。

[1067] 步骤2:4-氯-2,5-二氟-N-(苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺的合成。



[1069] 向搅拌的4-氯-2,5-二氟苯甲酰胺(1当量)的甲苯(0.5M)溶液中加入异氰酸苯酯(1当量)并将得到的反应混合物回流16小时。反应混合物用EtOAc稀释,然后用水洗涤。分离合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,然后浓缩。粗品通过柱色谱(10%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。

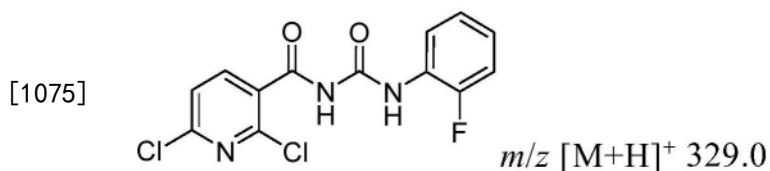
[1070] 步骤3:7-氯-6-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



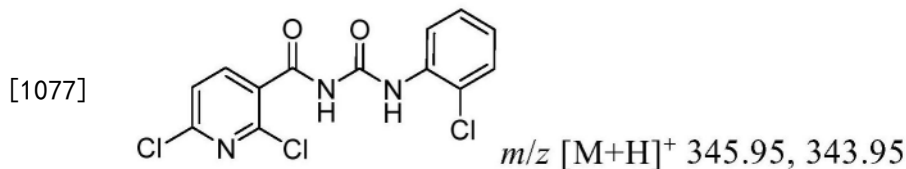
[1072] 在0℃向搅拌的4-氯-2,5-二氟-N-(苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺(1当量)的THF(0.25M)溶液中加入KHMDS(1M在THF中,1当量)。将得到的反应混合物升温至室温并加入18-冠醚-6(0.01,g,催化剂)。在75℃加热4小时后,反应混合物用EtOAc稀释,然后用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。用二乙醚和正戊烷洗涤粗固体,然后过滤并在高真空下干燥,得到标题化合物,为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.13-11.95(m,1H),7.96(d,J=8.61Hz,1H),7.77-7.55(m,3H),7.46(m,2H),6.43(d,J=5.89Hz,1H)。m/z[M+H]<sup>+</sup> 291.13.

[1073] 如以上参考10步骤2中所述类似地进行,制备了以下化合物:

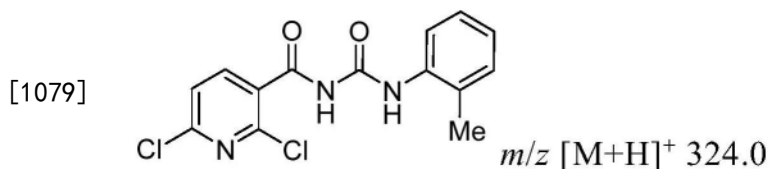
[1074] 2,6-二氯-N-((2-氟苯基)氨基甲酰基)烟酰胺使用1-氟-2-苯基异氰酸和2,6-二氯烟酰胺制备。



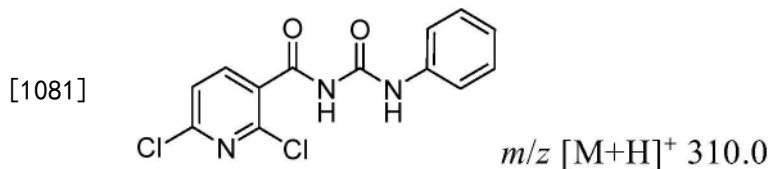
[1076] 2,6-二氯-N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)烟酰胺使用1-氯-2-苯基异氰酸和2,6-二氯烟酰胺制备。



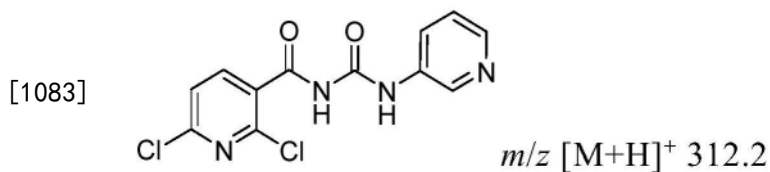
[1078] 2,6-二氯-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)烟酰胺使用1-异氰酸基-2-甲苯和2,6-二氯烟酰胺制备。



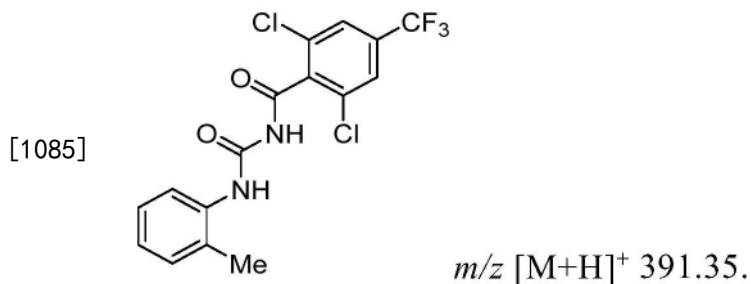
[1080] 2,6-二氯-N-(苯基氨基甲酰基)烟酰胺使用2,6-二氯烟酰胺制备。



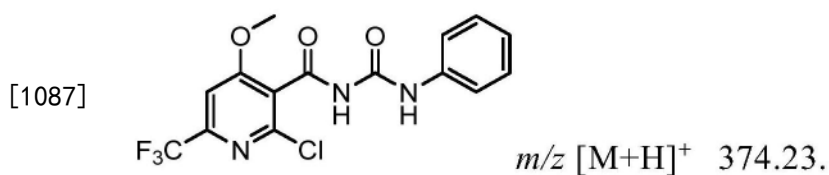
[1082] 2,6-二氯-N-(吡啶-3-基氨基甲酰基)烟酰胺使用3-异氰酸基吡啶和2,6-二氯烟酰胺制备。



[1084] 2,6-二氯-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺使用2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯甲酰胺和1-异氰酸基-2-甲苯制备。

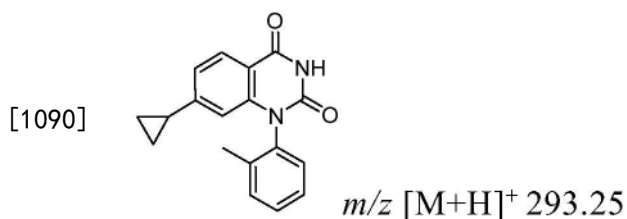


[1086] 2-氯-4-甲氧基-N-(苯基氨基甲酰基)-6-(三氟甲基)烟酰胺使用2-氯-4-甲氧基-6-(三氟甲基)烟酰胺和异氰酸苯酯制备。

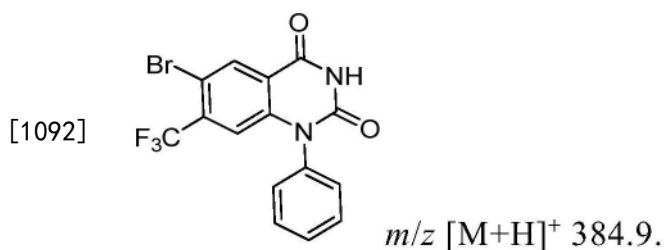


[1088] 如以上参考10步骤3中所述类似地进行,制备了以下化合物:

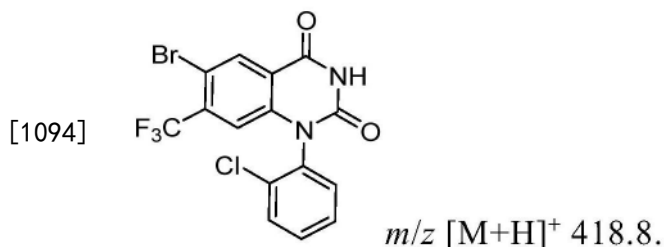
[1089] 7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮



[1091] 6-溴-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

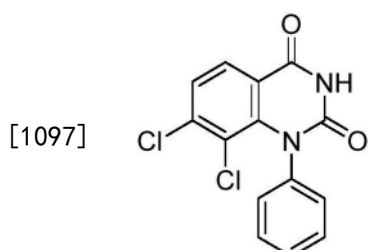


[1093] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮

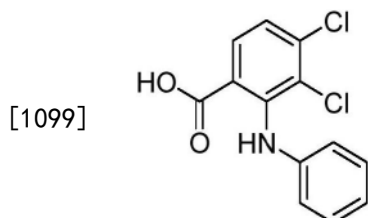


[1095] 参考11

[1096] 7,8-二氯-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

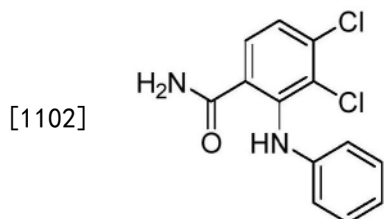


[1098] 步骤1:3,4-二氯-2-(苯基氨基)苯甲酸的合成



[1100] 将2-氨基-3,4-二氯苯甲酸(1当量)、三乙胺(4当量)和溴苯(1当量)装入烧瓶。添加二噁烷(1M)和乙酸铜(II)(1当量),并将反应混合物加热至110°C保持18小时。冷却反应混合物,加入额外的溴苯(1当量),然后加热至110°C保持24小时。粗反应混合物用饱和氯化铵溶液稀释并用二氯甲烷萃取。有机层用1N HCl和盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过快速柱色谱(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到标题化合物。

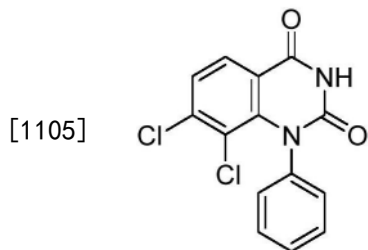
[1101] 步骤2:3,4-二氯-2-(苯基氨基)苯甲酰胺的合成



[1103] 在0°C下在密封烧瓶中,向搅拌的3,4-二氯-2-(苯基氨基)苯甲酸(1当量)的THF(0.9M)溶液中加入DIPEA(5当量)、HATU(1.2当量),然后加入NH<sub>3</sub>(0.4M在THF中,3当量)。将

得到的反应混合物在室温搅拌16小时。反应混合物与碎冰搅拌2小时,然后过滤并在高真空下干燥,得到标题化合物,为白色固体。

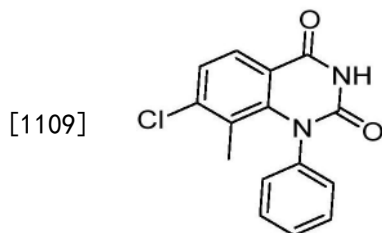
[1104] 步骤3:7,8-二氯-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



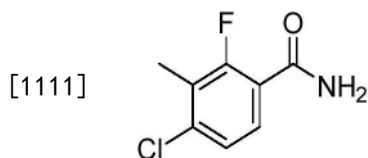
[1106] 在氮气下将3,4-二氯-2-(苯基氨基)苯甲酰胺(1.0当量)和DMF(0.2M)装入小瓶中。在0°C下向反应容器中加入NaH(60%在矿物油中,3.0当量)并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。添加CDI(1.5当量)并将反应混合物在室温下搅拌20分钟。加入MeOH(0.5mL)和AcOH(0.2mL)淬灭反应。通过反相色谱(20-75%MeCN/水,0.1%甲酸)直接纯化粗反应混合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.29(s,1H),8.13(d,J=8.5Hz,1H),7.48-7.43(m,3H),7.29(d,J=7.8Hz,2H).m/z[M+H]<sup>+</sup>307.0

[1107] 参考12

[1108] 7-氯-8-甲基-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

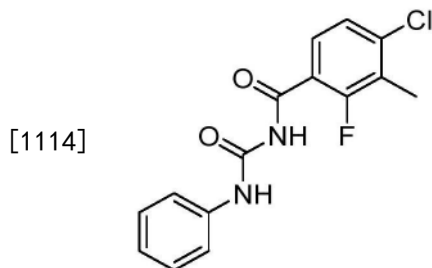


[1110] 步骤1:4-氯-2-氟-3-甲基苯甲酰胺的合成



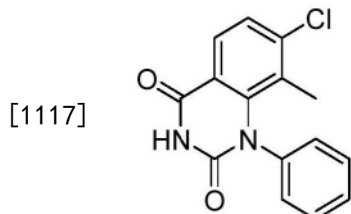
[1112] 将4-氯-2-氟-3-甲基苯甲酸(1当量)、羟基苯并三唑(0.2当量)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.5当量)装入烧瓶。加入DMF(0.5M),然后加入二异丙基乙胺(2当量)。反应混合物搅拌15分钟,然后加入氯化铵(5当量)。反应混合物在室温搅拌2小时。粗反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液稀释并用二氯甲烷萃取。有机层用1N HCl和盐水洗涤,硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物。

[1113] 步骤2:4-氯-2-氟-3-甲基-N-(苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺的合成



[1115] 在室温下用草酰氯(1.35当量)逐滴处理4-氯-2-氟-3-甲基苯甲酰胺(1当量)在DCE(0.5M)中的浆液。然后将反应混合物升温至55℃保持1小时,然后进一步升温回流20小时。真空浓缩反应混合物,得到黄色油状粗品。在0℃下将这种粗制的4-氯-2-氟-3-甲基苯甲酰异氰酸酯的DCE(1.2M)溶液逐滴加入冷却的苯胺的DCE(0.4M)溶液中。移除冰浴并将反应混合物在室温下搅拌45分钟。然后过滤固体,用DCM洗涤,干燥得到标题化合物,为白色固体。

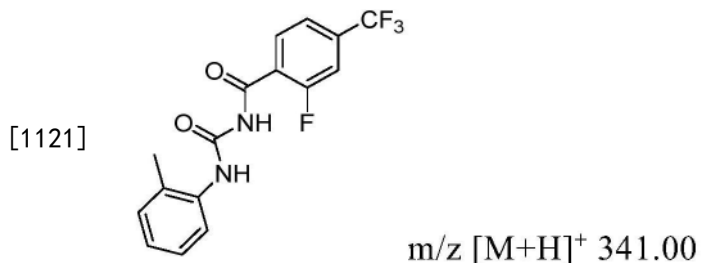
[1116] 步骤3:7-氯-8-甲基-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



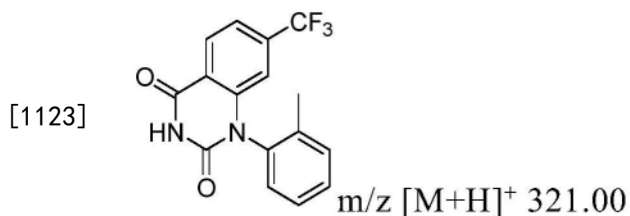
[1118] 将4-氯-2-氟-3-甲基-N-(苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺在DMF(0.06M)中的浆液冷却至0℃并用NaH(60%分散在油中,3.1当量)分批处理。添加完成后,移除冰浴并将反应混合物回流18小时。将反应混合物冷却至室温并倒入20%水性盐酸中。剧烈搅拌得到的混合物,过滤灰白色固体,用Et<sub>2</sub>O洗涤,干燥得到标题化合物,其无需纯化即可直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.21(s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.47(t,J=7.2Hz,2H),7.42(d,J=6.9Hz,1H),7.37(d,J=8.6Hz,1H),7.30(d,J=7.6Hz,2H),1.71(s,3H).m/z[M+H]<sup>+</sup> 287.0.

[1119] 如上述类似地进行,通过替换4-氯-2-氟-3-甲基苯甲酰胺制备以下化合物:

[1120] 2-氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺使用邻甲苯胺和2-氟-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。

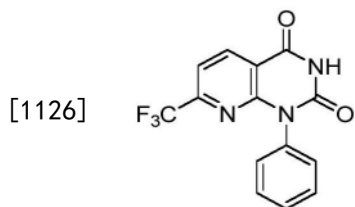


[1122] 1-(邻甲苯基)-7-三氟甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用2-氟-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺制备。

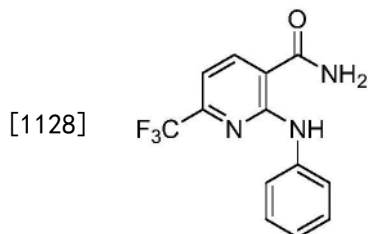


[1124] 参考13

[1125] 1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

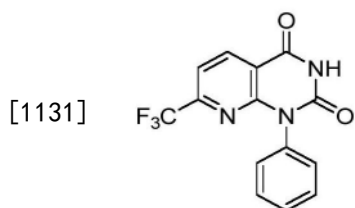


[1127] 步骤1:2-(苯基氨基)-6-(三氟甲基)烟酰胺的合成



[1129] 用氮气吹扫圆底烧瓶,并在室温下将KHMDs (2.5当量,1M THF) 溶液添加到剧烈搅拌的包含2-氯-6-(三氟甲基)烟酰胺 (1当量) 和苯胺 (1.1当量) 的甲苯或THF (0.4M) 的悬浮液中。2小时后,将反应混合物蒸发至一半体积以除去THF。过滤固体部分,用额外的甲苯洗涤,真空干燥得到标题化合物。 $m/z [M+H]^+ 282.1$

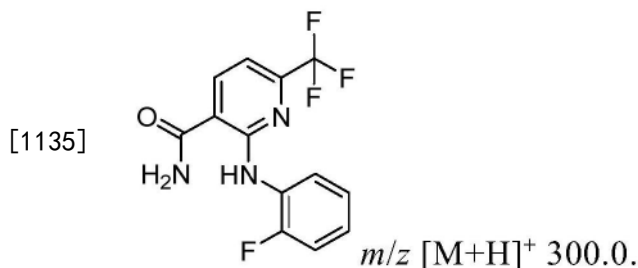
[1130] 步骤2:1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成



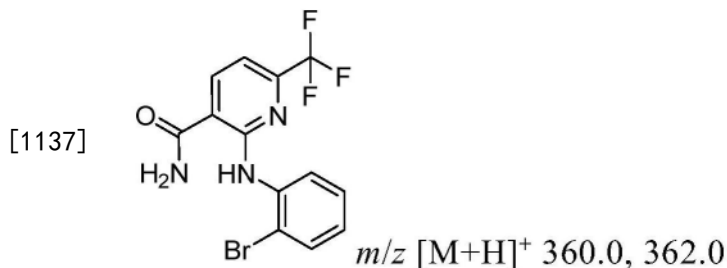
[1132] 如以上参考2所述类似地进行,但用2-(苯基氨基)-6-(三氟甲基)烟酰胺替换4-氯-2-(吡啶-3-基氨基)苯甲酰胺得到标题化合物。

[1133] 如以上参考13,步骤1所述类似地进行,制备以下化合物:

[1134] 2-((2-氟苯基)氨基)-6-(三氟甲基)烟酰胺通过用2-氟苯胺替换苯胺制备。

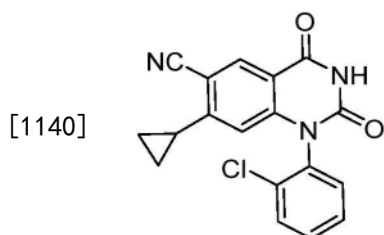


[1136] 2-((2-溴苯基)氨基)-6-(三氟甲基)烟酰胺通过用2-溴苯胺替换苯胺制备。



[1138] 参考14

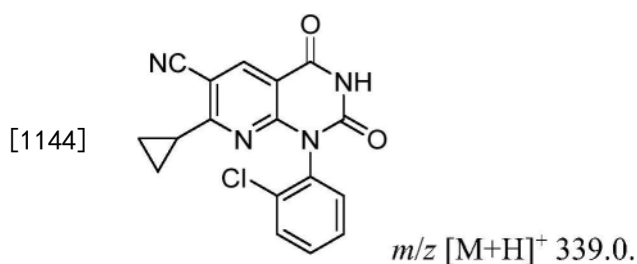
[1139] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈的合成



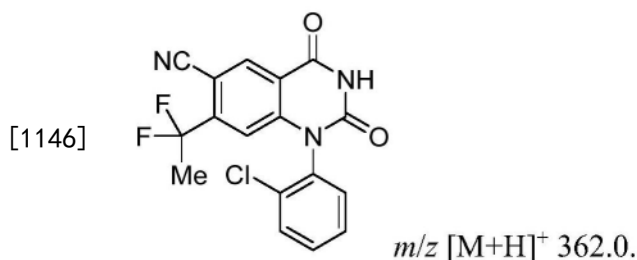
[1141] 将6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1当量)和氰化铜(2当量)装入小瓶中。添加二甲基甲酰胺(0.5M)并将反应混合物加热至120℃保持18小时,然后冷却。过滤粗反应混合物并通过反相纯化(30-60%MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。 $m/z [M+H]^+ 338.0$ 。

[1142] 如以上参考14中所述类似地进行,制备以下化合物:

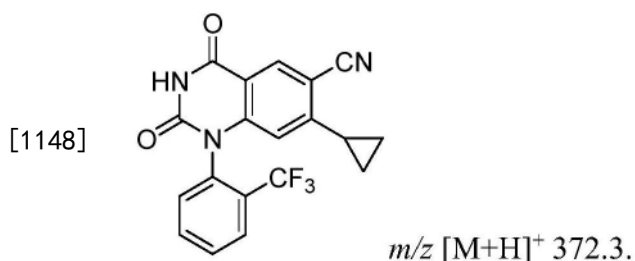
[1143] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



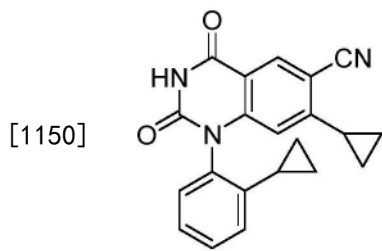
[1145] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



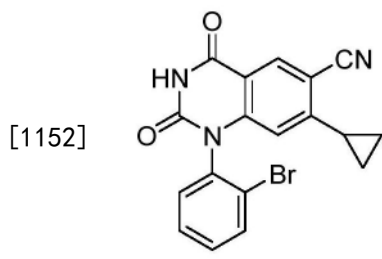
[1147] 7-环丙基-2,4-二氧代-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈使用6-溴-7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



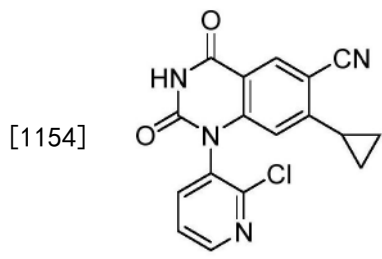
[1149] 7-环丙基-1-(2-环丙基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈使用6-溴-7-环丙基-1-(2-环丙基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1151] 1-(2-溴苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈使用6-溴-1-(2-溴苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

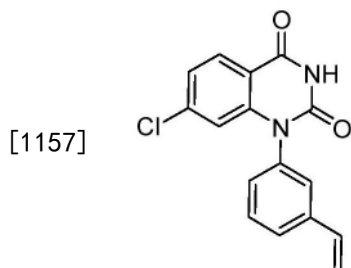


[1153] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈由6-溴-1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-羟基喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[1155] 参考15

[1156] 7-氯-1-(3-乙烯基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

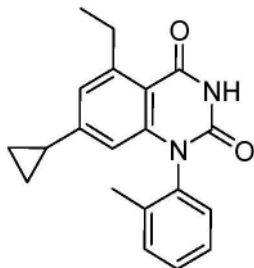


[1158] 在室温下,在密封管中向搅拌的1-(3-溴苯基)-7-氯-4-羟基喹唑啉-2(1H)-酮(8g,22.8mmol)的1,4-二噁烷(0.11M)溶液加入氟化钾(3当量)和三丁基(乙烯基)锡烷(1.5当量)。反应混合物用氩气脱气20分钟。添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(10mol%),反应混合物再次脱气5分钟。得到的反应混合物在100℃搅拌16小时。完成后,反应混合物通过硅藻土床过滤。滤液用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层用水、盐水溶液洗涤,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。然后过滤有机物并减压浓缩以得到粗化合物。粗品通过柱色谱(1:6EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,黄色固体状。 $m/z$   $[M-H]^+$ 298.73.

[1159] 参考16

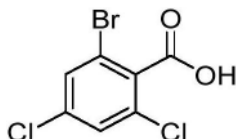
[1160] 7-环丙基-5-乙基-4-羟基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成

[1161]



[1162] 步骤1:2-溴-4,6-二氯苯甲酸的合成

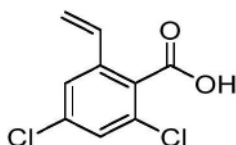
[1163]



[1164] 在0℃将亚硝酸丁酯(2当量)逐滴加入到CuBr<sub>2</sub>(1.2当量)在乙腈(0.25M)的悬浮液中。将反应搅拌10分钟并分批加入2-氨基-4,6-二氯苯甲酸(1当量)。反应混合物在0℃搅拌2小时,然后温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,并用1N HCl淬灭反应混合物。然后用乙醚萃取溶液。用2N NaOH将有机相的pH调节至pH 12。用2N HCl将水相调节至pH 2,然后用乙醚萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到2-溴-4,6-二氯苯甲酸,为灰白色固体。

[1165] 步骤2:2,4-二氯-6-乙烯基苯甲酸的合成

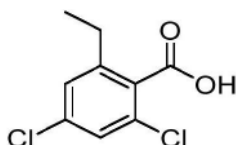
[1166]



[1167] 在室温下向搅拌的2-溴-4,6-二氯苯甲酸(1当量)在DMSO:H<sub>2</sub>O(3:1,0.2M)的溶液中加入乙烯基硼酸频哪醇酯(1.2当量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3当量)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(5mol%)。将反应混合物在氩气下吹扫10分钟,然后加热至120℃并搅拌16小时。反应混合物用1N HCl和EtOAc稀释,然后用盐水溶液洗涤。分离合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩。粗品使用柱色谱(20%EtOAc/己烷)纯化,然后减压浓缩得到2,4-二氯-6-乙烯基苯甲酸,为灰白色半固体。

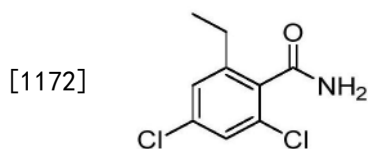
[1168] 步骤3:2,4-二氯-6-乙基苯甲酸的合成

[1169]



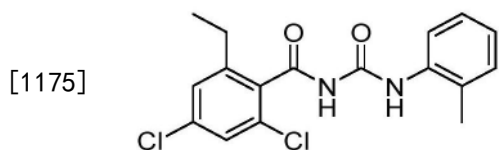
[1170] 在室温下向搅拌的2,4-二氯-6-乙烯基苯甲酸(1当量)的EtOAc(0.3M)溶液中加入10%Pd/C(10mol%)。反应混合物在氢气气氛(1atm)下搅拌16小时,然后通过硅藻土床过滤并用乙酸乙酯洗涤数次。减压浓缩滤液得到2,4-二氯-6-乙基苯甲酸,为粘稠液体,其无需任何纯化可进一步用于下一步。

[1171] 步骤4:2,4-二氯-6-乙基苯甲酰胺的合成



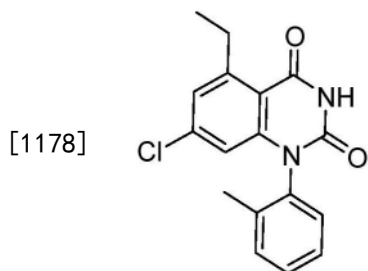
[1173] 在室温下向搅拌的2,4-二氯-6-乙基苯甲酸(1当量)的DMF(0.4M)溶液中加入HATU(1.5当量)、DIPEA(5当量),然后加入NH<sub>4</sub>Cl(5当量)。然后将反应混合物在室温搅拌16h,然后用EtOAc稀释并用水洗涤。分离合并的有机层,用无水硫酸钠干燥,然后减压浓缩,得到粗产物。粗产物使用柱色谱(30%EtOAc/己烷)纯化并减压浓缩,得到标题化合物,灰白色固体。

[1174] 步骤5:2,4-二氯-6-乙基-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺的合成



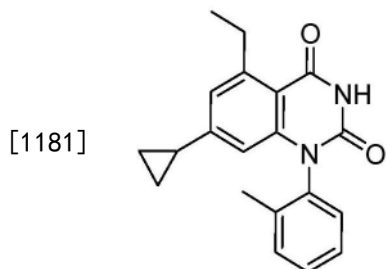
[1176] 在室温下向搅拌的2,4-二氯-6-乙基苯甲酰胺(1当量)的DCE(0.3M)溶液中加入草酰氯(1.9当量)。将反应在100℃搅拌16小时,然后浓缩,得到粗制的2,4-二氯-6-乙基苯甲酰异氰酸酯,为胶状液体。向0℃的搅拌的邻甲苯胺(1.2当量)的DCE(1.4M)溶液中缓慢加入0℃的粗异氰酸酯在DCE(1.5M)中的悬浮液。反应混合物在室温搅拌2h,然后真空浓缩。固体残余物用戊烷洗涤并真空干燥,得到标题化合物,为灰白色固体。

[1177] 步骤6:7-氯-5-乙基-4-羟基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[1179] 在0℃向搅拌的2,4-二氯-6-乙基-N-(邻甲苯基氨基甲酰基)苯甲酰胺(1g, 2.9mmol)的DMF(0.7M)溶液中缓慢滴加KHMDs(2当量,1.0M在THF中)。将反应在100℃下搅拌1h,然后用水稀释,并缓慢加入1N HCl。过滤沉淀的固体并用水洗涤,真空干燥,得到标题化合物,为淡黄色固体。

[1180] 步骤7:7-环丙基-5-乙基-4-羟基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成

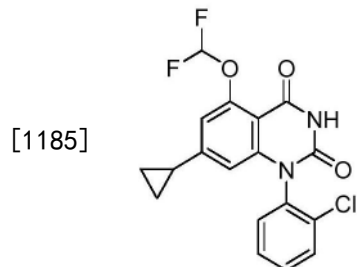


[1182] 在室温下向搅拌的7-氯-5-乙基-4-羟基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮(1当量)在甲苯:H<sub>2</sub>O(8:2,0.6M)的溶液中加入环丙基硼酸(10当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(3当量)。用氩气吹扫反应混合物5分钟,并加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(10mol%)。在微波中于150℃搅拌反应混合物1小时后,将其

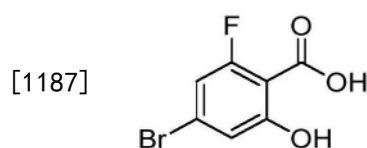
用水稀释并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,盐水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗品通过柱色谱(10-20%EtOAc/己烷)纯化并减压浓缩得到标题化合物,为灰白色固体。 $m/z [M+H]^+ 321.41$ 。

[1183] 参考17

[1184] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-(二氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

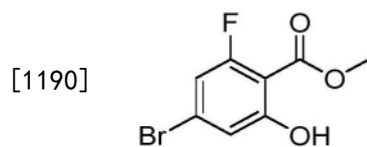


[1186] 步骤1:4-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸的合成



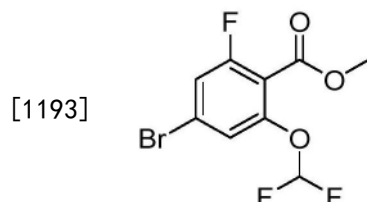
[1188] 在室温向搅拌的4-溴-2,6-二氟苯甲酸(1当量)的N-甲基-2-吡咯烷酮(0.85M)溶液中加入氢氧化钠(4当量)。将反应混合物在120℃搅拌45分钟,然后冷却至室温并加入冰水。该混合物用2N HCl(100mL)酸化直至约pH 1,过滤沉淀物并用水洗涤,得到标题化合物,为灰白色固体。

[1189] 步骤2:4-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯的合成



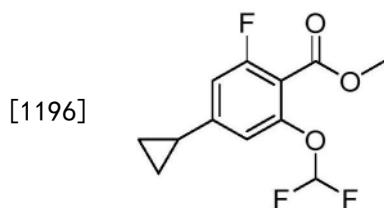
[1191] 在0℃下向搅拌的4-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸(1当量)甲醇(0.4M)溶液中加入亚硫酸酐(0.36当量)。将反应混合物在90℃搅拌72小时,然后减压浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,并用DCM萃取。合并的有机层用盐水溶液洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,减压浓缩,得到标题化合物,为灰白色固体。

[1192] 步骤3:4-溴-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酸甲酯的合成



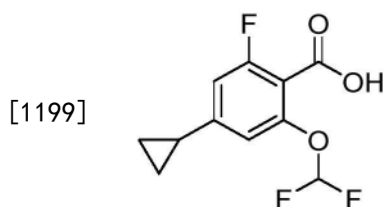
[1194] 在室温下向搅拌的4-溴-2-氟-6-羟基苯甲酸甲酯(1当量)在乙腈/水(1:1,0.2M)的溶液中加入氢氧化钾(20当量)。将溶液冷却至-78℃并加入(溴二氟甲基)磷酸二乙酯(2当量)。反应混合物在室温搅拌20分钟,然后用水稀释并用醚萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩得到粗产物。通过柱色谱(5%EtOAc/己烷)纯化得到标题化合物,为无色液体。

[1195] 步骤4:4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酸甲酯的合成



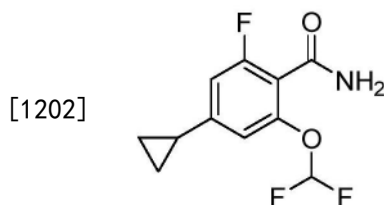
[1197] 向搅拌的4-溴-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酸甲酯(1当量)在甲苯/水(1:1,0.2M)的溶液中加入环丙基硼酸(1.5当量)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3当量)。将所得反应混合物在氩气气氛下脱气20分钟再加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (10mol%)。在120℃下搅拌16小时后,反应混合物通过硅藻土过滤,并将滤液用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水溶液洗涤,无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。使用硅胶(5%EtOAc/己烷)通过柱色谱纯化并减压浓缩,得到标题化合物,为无色液体。

[1198] 步骤5:4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酸的合成



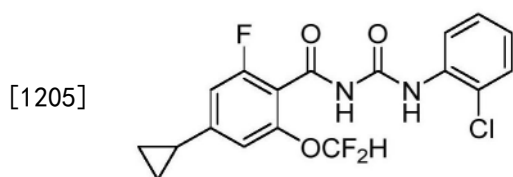
[1200] 在室温下向搅拌的4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酸甲酯(1当量)在MeOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (2:2:1,0.17M)的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2当量)。将反应混合物在室温搅拌16小时。减压除去甲醇并向剩余的残余物中加入水,用2N HCl将溶液酸化至约pH 1。过滤沉淀并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体。

[1201] 步骤6:4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酰胺的合成



[1203] 在室温下向搅拌的4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酸(1当量)的DMF(0.4M)溶液中加入 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (5当量)、DIPEA(3当量)和HATU(1.5当量)。将反应混合物在室温搅拌16h,然后用水稀释并用EtOAc萃取。合并的有机层用冷水和盐水洗涤。有机层用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物,为淡黄色固体。

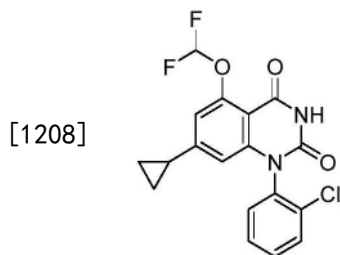
[1204] 步骤7:N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酰胺的合成



[1206] 向搅拌的4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酰胺(1当量)的DCE(0.4M)溶液中加入草酰氯(1.4当量),并将反应混合物在100℃下搅拌20小时。减压浓缩反应混合物得到

粗制的4-环丙基-2-(二氟甲氧基)-6-氟苯甲酰异氰酸酯。在0℃将搅拌的2-氯苯胺(1当量)的DCE(0.7M)溶液加入到粗异氰酸酯在THF(1M)中的混合物中,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取,合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱(10%EtOAc/己烷)纯化,减压浓缩得到标题化合物,为浅棕色固体。

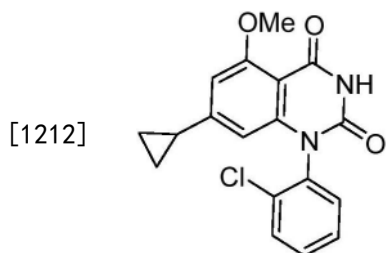
[1207] 步骤8:1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-(二氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



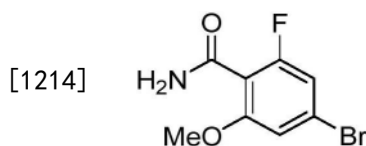
[1209] 在0℃下向搅拌的N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-(二氟-甲氧基)-6-氟苯甲酰胺(1当量)的DMF(0.5M)溶液中滴加KHMDs(2当量,1M在THF中)。反应混合物在100℃下搅拌2h,然后冷却至室温,并用2N HCl酸化至约pH 1。过滤白色沉淀,用水洗涤,干燥,得到标题化合物,为黄色固体。 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>379.3。

[1210] 参考18

[1211] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

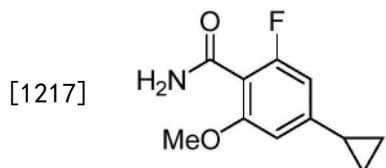


[1213] 步骤1:4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺的合成



[1215] 向搅拌的4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺(1当量)的MeOH(200ml)溶液中加入NaOMe(2.5当量),并将反应混合物在70℃下搅拌16h。减压浓缩反应混合物,残余物用水稀释并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤溶液并减压浓缩得到粗产物。粗品通过柱色谱(40%EtOAc/己烷)纯化,减压浓缩得到标题化合物,为白色固体。

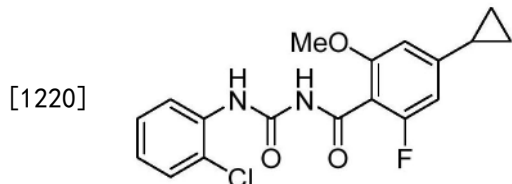
[1216] 步骤2:4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺的合成



[1218] 向搅拌的4-溴-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(1当量)在甲苯/水(4:1,0.3M)中的溶液

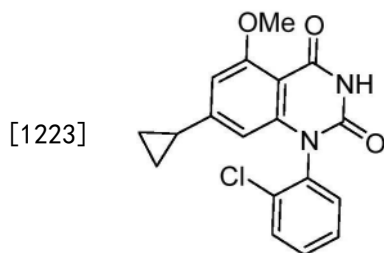
中加入环丙基硼酸(1.5当量)、 $K_2CO_3$ (3当量),三丁基膦(20mol%)、 $Pd_2(dba)_3$ (10mol%),反应混合物在115℃下搅拌16小时。用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取,分离合并的有机层,盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。然后将溶液过滤并减压浓缩得到粗产物,将其通过柱色谱法(30%EtOAc/己烷)纯化并减压浓缩得到标题化合物,为灰白色固体。

[1219] 步骤3:N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟-6-甲氧基-苯甲酰胺的合成



[1221] 在0℃下向搅拌的4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(1当量)的DCE(0.25M)溶液中加入草酰氯(1.3当量),反应混合物在55℃下搅拌1小时,然后回流20小时。在0℃在氮气气氛下将粗制的4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰异氰酸酯的DCE(1.4M)溶液加入2-氯苯胺(1当量)的DCE(0.7M)溶液,并在室温下搅拌2小时。过滤固体,用乙醚洗涤,真空干燥,得到标题化合物,为棕色固体。

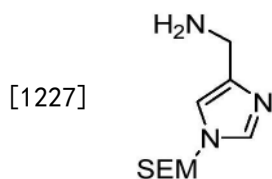
[1222] 步骤4:1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-羟基-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[1224] 在0℃下向搅拌的N-((2-氯苯基)氨基甲酰基)-4-环丙基-2-氟-6-甲氧基苯甲酰胺(1当量)的DMF(0.05M)溶液中滴加KHMDS(1M在THF中,2.5当量)并将反应混合物在100℃下搅拌4小时。反应混合物用水稀释并用2N HCl酸化至约pH 1。过滤固体并真空干燥,得到标题化合物,为灰白色固体。 $m/z [M+H]^+ 343.34$ 。

[1225] 参考19

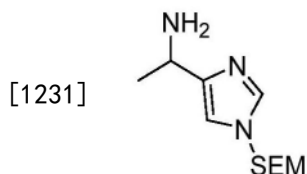
[1226] 1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4基)甲胺的合成



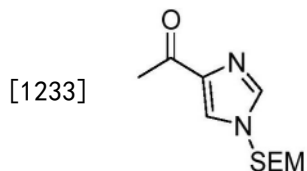
[1228] 在氮气中将1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-甲腈(1.0当量)和THF(0.5M)装入小瓶中。添加LAH(2.0当量)并将反应混合物在70℃搅拌2小时。反应混合物冷却至0℃并用湿 $Na_2SO_4$ 淬灭。反应混合物通过用EtOAc洗涤在硅藻土垫上过滤。滤液经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物; $m/z [M+H]^+ 228.28$ 。

[1229] 参考20

[1230] 1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙-1-胺的合成

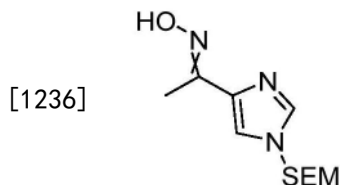


[1232] 步骤1:1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)氨基)-1H-咪唑-4-基)乙-1-酮



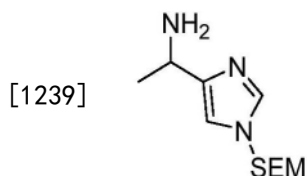
[1234] 在氮气中将1-(1H-咪唑-4-基)乙-1-酮(1.0当量)和THF(0.5M)装入小瓶。在0℃下加入氢氧化钠(2.0当量)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。在0℃下加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(1.6当量)并将混合物在室温下搅拌2小时。用冰冷的水淬灭反应混合物并用EtOAc稀释。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱(20-25%EtOAc/己烷)纯化得到标题产物;m/z[M+H]<sup>+</sup>241.4。

[1235] 步骤2:1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)氨基)-1H-咪唑-4-基)乙-1-酮肟的合成



[1237] 在氮气中将1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)氨基)-1H-咪唑-4-基)乙-1-酮(1当量)和甲醇(0.5M)装入小瓶。添加盐酸羟胺(1.2当量)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3当量)并将混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物通过用甲醇洗涤穿过硅藻土垫。滤液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到标题产物;m/z[M+H]<sup>+</sup>256.39。

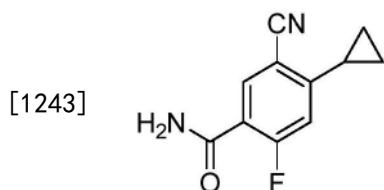
[1238] 步骤3:1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)氨基)-1H-咪唑-4-基)乙-1-胺



[1240] 在氮气中将1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)氨基)-1H-咪唑-4-基)乙-1-酮肟(1当量)和EtOH装入小瓶。在室温下加入锌(15当量)和氯化铵(10当量),并将反应混合物在80℃下搅拌48小时。反应混合物通过用乙醇洗涤滤过硅藻土垫。滤液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。通过反相色谱(30%ACN/水)纯化得到标题化合物;m/z[M+H]<sup>+</sup>242.38。

[1241] 参考21

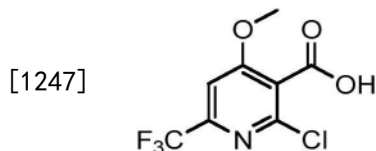
[1242] 5-氰基-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺的合成



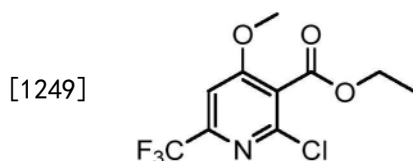
[1244] 小瓶装有5-溴-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺(1当量)和氰化铜(2当量)。添加二甲基甲酰胺(0.5M),反应混合物加热至120℃持续18小时然后冷却。过滤粗反应混合物并通过反相纯化(30-60%MeCN/水,0.1%甲酸)得到标题化合物。 $m/z [M+H]^+ 205.0$ 。

[1245] 参考22

[1246] 2-氯-4-甲氧基-6-(三氟甲基)烟酸的合成

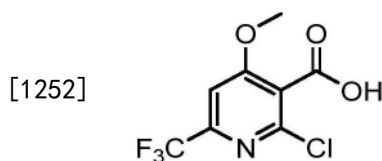


[1248] 步骤1:2-氯-4-甲氧基-6-(三氟甲基)烟酸乙酯



[1250] 在室温下向在氮气下装有2,4-二氯-6-(三氟甲基)烟酸乙酯(1.0当量)的DMF(0.9M)溶液的小瓶中加入MeOH(1.0当量)。然后将反应混合物冷却至0℃并缓慢分批加入NaH(60%)(1.0当量)。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时,然后用冷水淬灭并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,盐水溶液洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物; $m/z [M+H]^+ 284.23$ 。

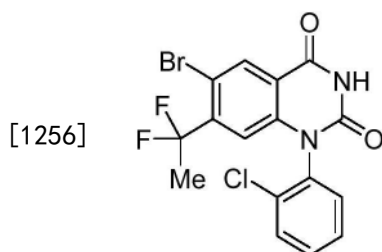
[1251] 步骤2:2-氯-4-甲氧基-6-(三氟甲基)烟酸



[1253] 在室温下向搅拌的2-氯-4-甲氧基-6-(三氟甲基)烟酸乙酯(1.0当量)在MeOH:THF:H<sub>2</sub>O(2:7:1,0.5M)的溶液中加入LiOH(5.0当量)。将反应混合物加热至80℃并搅拌16小时。反应混合物用水稀释并用1N HCl调节至pH 4,用EtOAc萃取。分离合并的有机层,盐水溶液洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物; $m/z [M+H]^+ 256.11$ 。

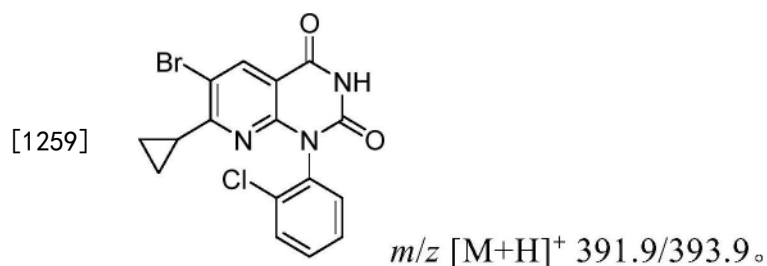
[1254] 参考23

[1255] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



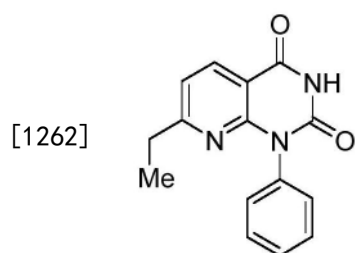
[1257] 向1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1当量)的三氟乙酸(0.3M)溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(1.2当量)和硫酸(18M,0.1当量)。将反应混合物加热至40℃保持4小时,然后冷却。将粗混合物倒入水中,通过过滤收集形成的沉淀物,真空干燥,得到标题化合物,为白色固体。 $m/z [M+H]^+ 415.0/416.9$ 。

[1258] 如上述类似地进行,使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。



[1260] 参考24

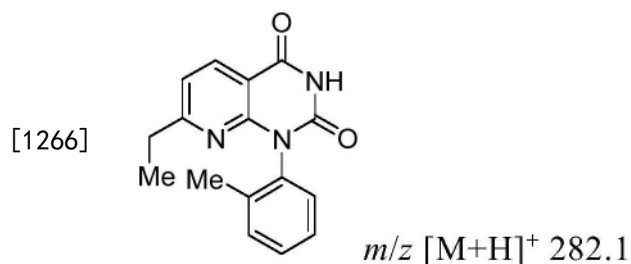
[1261] 7-乙基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成



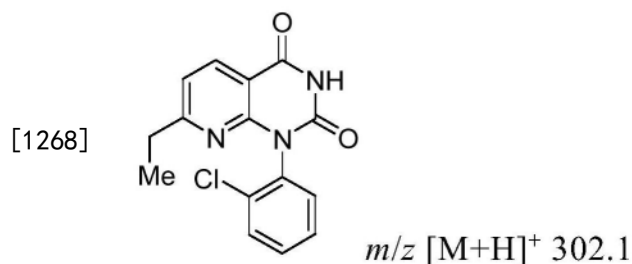
[1263] 向小瓶中装入7-氯-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1当量)、乙基三氟硼酸钾(3当量)、叔丁醇钾(3当量)和氯(巴豆基)(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)钯(II)(0.1当量)。加入甲苯:水的9:1混合物(0.1M)。反应混合物加热至100℃保持2小时,然后冷却。粗反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(40-65% MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。 $m/z [M+H]^+ 374.05$ 。

[1264] 如以上参考24中所述类似地进行,通过替换7-氯-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮来制备以下化合物。

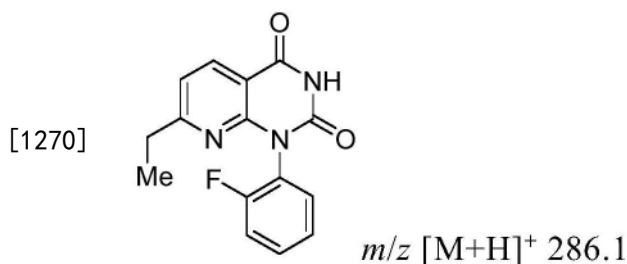
[1265] 7-乙基-1-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用7-氯-1-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



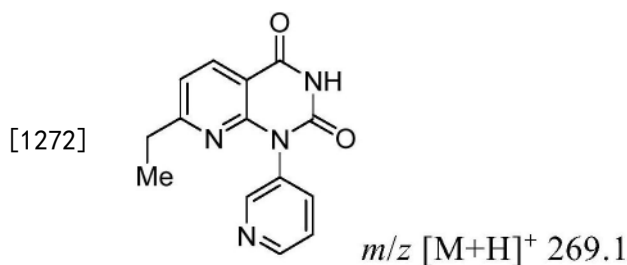
[1267] 1-(2-氯苯基)-7-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用7-氯-1-(2-氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1269] 7-乙基-1-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用7-氯-1-(2-氟苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

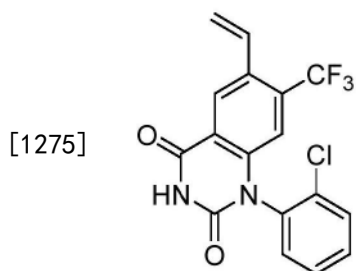


[1271] 7-乙基-1-(吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮使用7-氯-1-(吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1273] 参考25

[1274] 1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-6-乙烯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

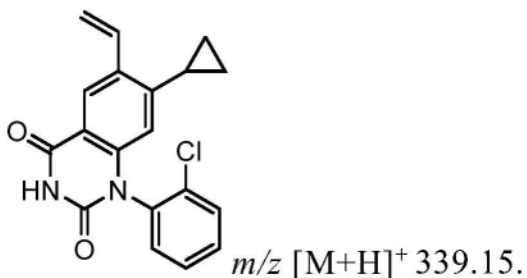


[1276] 小瓶用氮气吹扫,然后装入6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.0当量)、乙烯基硼酸频哪醇酯(4当量)和 $K_2CO_3$ (5当量)。向反应容器中加入甲苯: $H_2O$ (4:1,0.4M),然后加入Pd(dppf) $Cl_2$  DCM配合物(0.1当量)。将反应混合物在100℃加热16小时。然后用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,盐水溶液洗涤,无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。使用硅胶(10-20%EtOAc/己烷)通过柱色谱直接纯化粗反应混合物。合并级分得到标题化合物,为黄色固体。 $m/z [M+H]^+ 367.12$

[1277] 如以上参考25中所述类似地进行,通过替换6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和乙烯基硼酸频哪醇酯制备以下化合物:

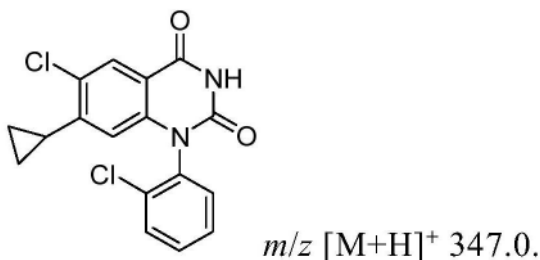
[1278] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-乙烯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1279]



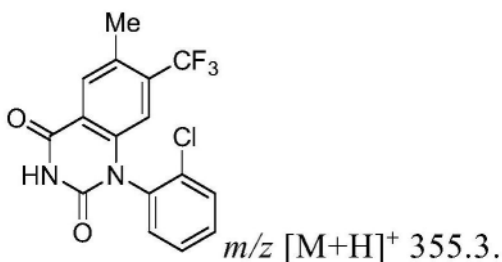
[1280] 6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和环丙基硼酸制备。

[1281]



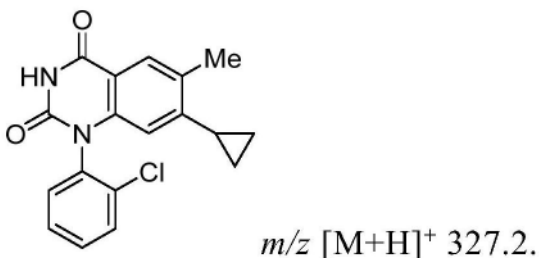
[1282] 1-(2-氯苯基)-6-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和甲基硼酸制备。

[1283]



[1284] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和甲基硼酸制备。

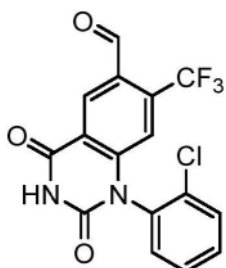
[1285]



[1286] 参考26

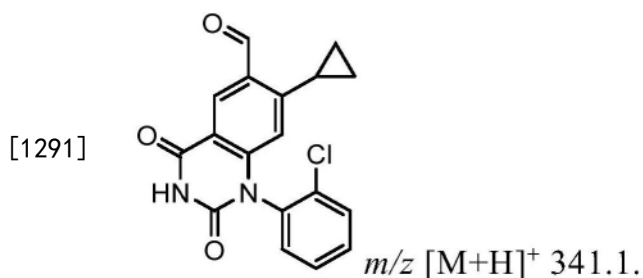
[1287] 1-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲醛的合成

[1288]

[1289] 在氮气中,向装有在THF:H<sub>2</sub>O(10:3,0.5M)中的1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-6-乙

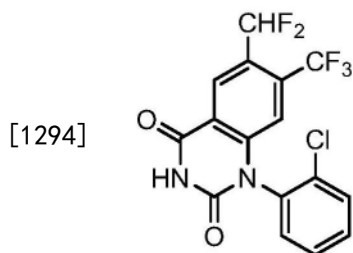
烯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.0当量)的小瓶中加入 $\text{OsO}_4$ (0.1M在 $\text{H}_2\text{O}$ 中)(2.0当量),然后加入 $\text{NaIO}_4$ (4.0当量),反应混合物在室温下搅拌1小时。在硅藻土床中过滤反应混合物,滤液用水稀释并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,盐水溶液洗涤,无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物。 $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  369.04。

[1290] 如以上参考26中所述类似地进行,1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲醛通过用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-乙烯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮替换1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-6-乙烯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



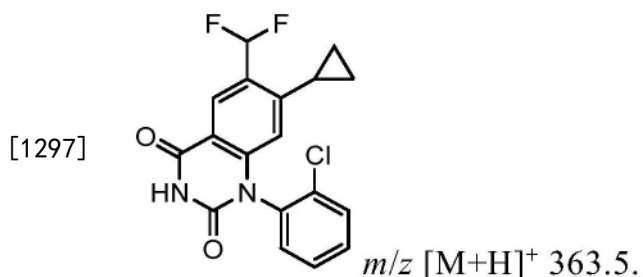
[1292] 参考27

[1293] 1-(2-氯苯基)-6-(二氟甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成



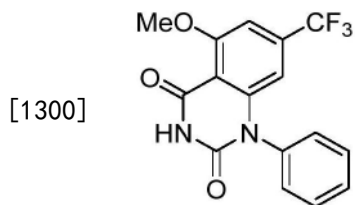
[1295] 在 $0^\circ\text{C}$ 下,在氮气下,向装入在DCM(0.7M)中的1-(2-氯苯基)-2,4-二氧化-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲醛(1.0当量)的小瓶中加入DAST(10当量),然后加入乙醇(催化剂)并在 $60^\circ\text{C}$ 加热16小时。反应混合物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液淬灭并用EtOAc萃取。分离合并的有机层,盐水溶液洗涤,无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。通过柱色谱(10-20%EtOAc/己烷)纯化粗产物。收集纯级分并减压浓缩,得到标题化合物。 $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  391.11。

[1296] 如以上参考27中所述类似地进行,1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-(二氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮通过用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲醛替换1-(2-氯苯基)-2,4-二氧化-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲醛制备。



[1298] 参考28

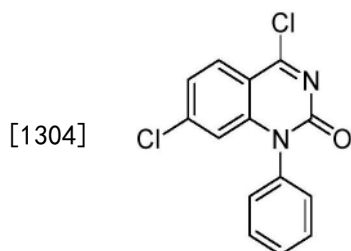
[1299] 5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成



[1301] 20mL小瓶在氮气下加入5-氟-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.0当量)、MeOH(0.6M)和MeONa(5.4N在甲醇中,10当量)。在室温下搅拌反应混合物60分钟。通过加入AcOH酸化反应容器。粗溶液通过反相色谱(20-60%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化。 $m/z[M+H]^+$ 337.0。

[1302] 实施例1

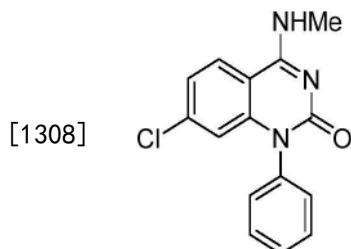
[1303] 4,7-二氯-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[1305] 在0℃下向搅拌的7-氯-4-羟基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮(1当量)的ACN(0.1M)溶液中加入DIPEA(5当量)和POCl<sub>3</sub>(2当量)。反应在100℃搅拌4小时,然后倒入冰水中并用EtOAc萃取。合并的有机相用NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在低于10℃的温度下减压浓缩,得到标题化合物,为棕色固体。

[1306] 实施例2

[1307] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮的合成

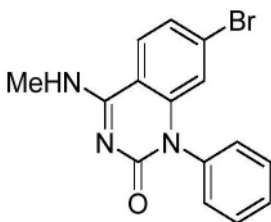


[1309] 向搅拌的4,7-二氯-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮(0.3g,1.03mmol)的DMF(10ml)溶液中加入TEA(2当量)和甲胺(5当量),反应混合物在70℃搅拌2小时。粗化合物通过柱色谱(50-90%EtOAc/己烷)纯化。将纯级分浓缩,得到的标题化合物,为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ =8.64-8.53(m,1H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),7.62-7.56(m,2H),7.54-7.48(m,1H),7.33-7.22(m,3H),6.32-6.27(m,1H),2.98(d,J=4.2Hz,3H)。 $m/z[M+H]^+$ 286.23。

[1310] 与上述类似地进行,根据需要通过替换7-氯-4-羟基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮和甲胺来制备以下化合物:

[1311] 7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-溴-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

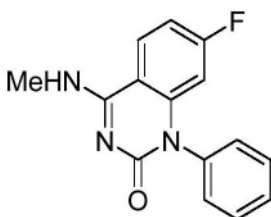
[1312]



[1313]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ )  $\delta$ 7.90 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.68 (s, 1H), 3.13 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+330.0$

[1314] 7-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

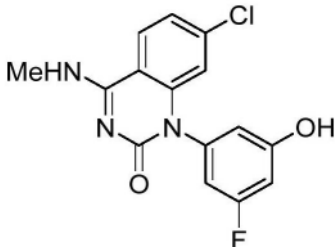
[1315]



[1316]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ )  $\delta$ 8.06 (dd,  $J=8.7, 5.9\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 3.13 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+270.0$

[1317] 7-氯-1-(3-氟-5-羟基苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(3-氟-5-羟基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

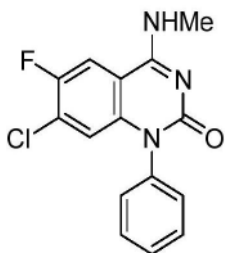
[1318]



[1319]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10.42 (s, 1H), 8.64 (d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.96 (s, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+320.0$

[1320] 7-氯-6-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-6-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

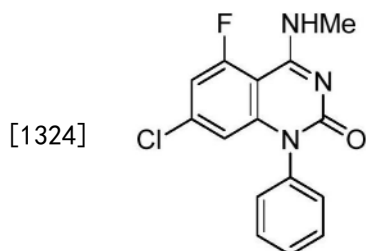
[1321]



[1322]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.62-8.57 (m, 1H), 8.21 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 6.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.33 (s, 3H).  $m/z$

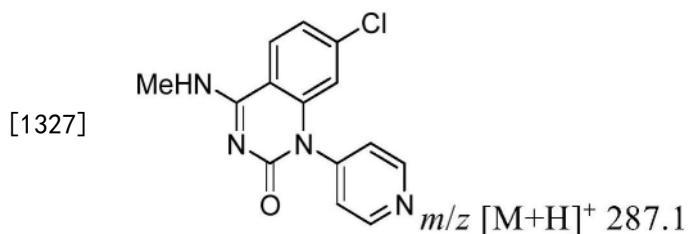
[M+H]<sup>+</sup>304.08

[1323] 7-氯-5-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-5-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

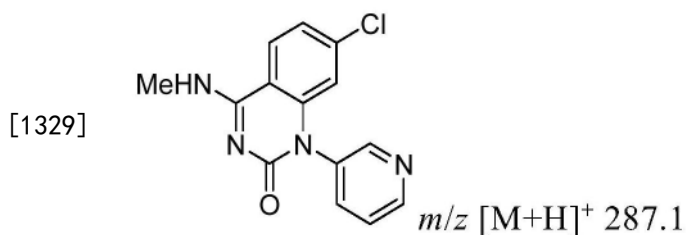


[1325] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.08-7.96 (m, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 3.03-2.93 (m, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>304.1

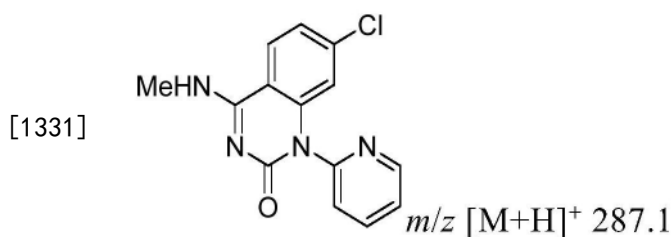
[1326] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-4-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(吡啶-4-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1328] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

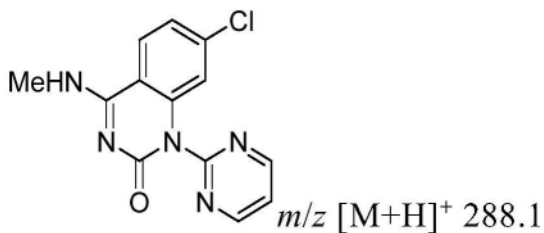


[1330] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(吡啶-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



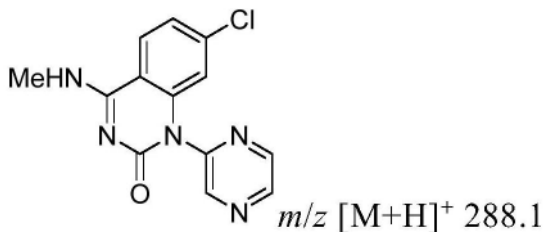
[1332] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(嘧啶-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(嘧啶-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1333]



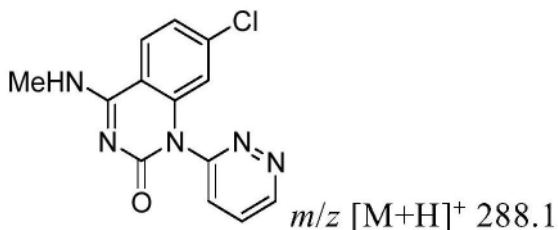
[1334] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(吡啶-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1335]



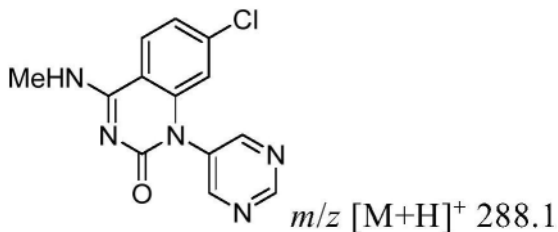
[1336] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1337]



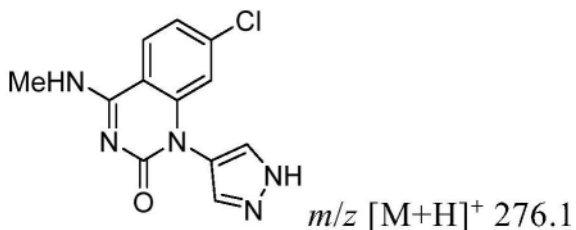
[1338] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1339]

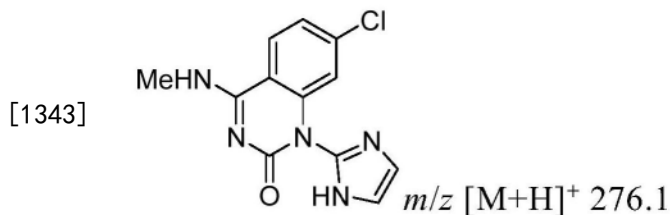


[1340] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(咪唑-2-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(咪唑-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

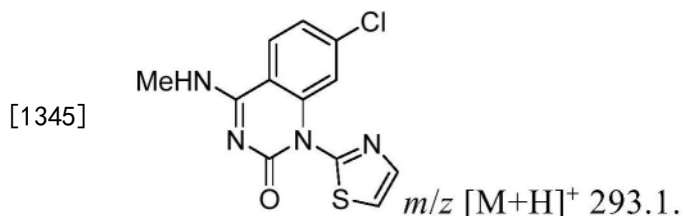
[1341]



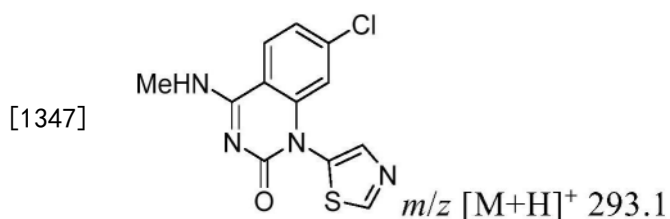
[1342] 7-氯-1-(咪唑-2-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(咪唑-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



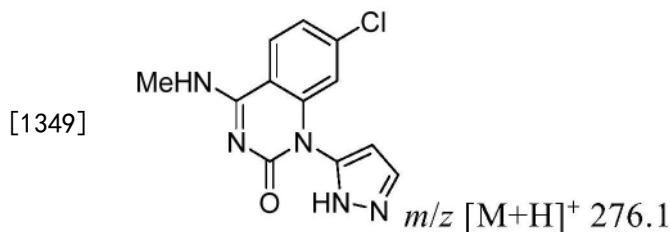
[1344] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(噁唑-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(噁唑-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



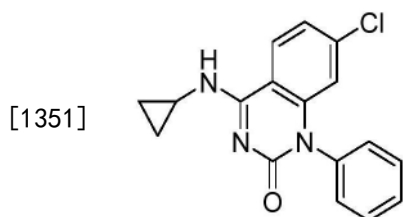
[1346] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(噁唑-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(噁唑-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1348] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(1H-吡唑-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(1H-吡唑-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



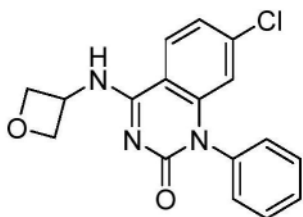
[1350] 7-氯-4-(环丙基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙胺制备。



[1352]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta = 8.46$  (d,  $J = 3.9\text{Hz}$ , 1H),  $8.17$  (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H),  $7.63-7.57$  (m, 2H),  $7.55-7.49$  (m, 1H),  $7.33-7.30$  (m, 2H),  $7.28-7.25$  (m, 1H),  $6.29$  (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H),  $3.11-3.04$  (m, 1H),  $0.84-0.77$  (m, 2H),  $0.73-0.67$  (m, 2H).  $m/z [M+H]^+ 312.20$ .

[1353] 7-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用氧杂环丁烷-3-胺制备。

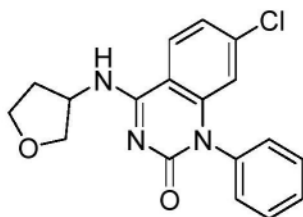
[1354]



[1355]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.02 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 6.30 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.88-4.84 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  328.19.

[1356] 7-氯-1-苯基-4-(四氢呋喃-3-基)氨基喹唑啉-2(1H)-酮使用四氢呋喃-3-胺制备。

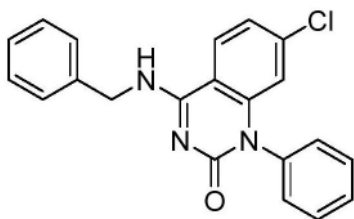
[1357]



[1358]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =8.44 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 6.29 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.06 (td, J=12.2, 6.2Hz, 1H).  $m/z$  [M+H] $^+$  342.12

[1359] 4-(苄基氨基)-7-氯-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用苄胺制备。

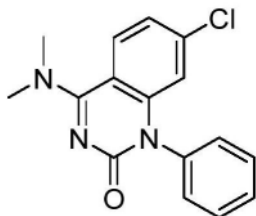
[1360]



[1361]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ =9.13 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 8H), 6.31 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.7Hz, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  362.12

[1362] 7-氯-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用二甲胺制备。

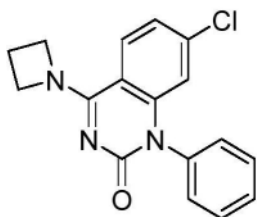
[1363]



[1364]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ , 400MHz):  $\delta$  (ppm) 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.38 (s, 6H).  $m/z$  [M+H] $^+$  300.21

[1365] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-7-氯-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用氮杂环丁烷制备。

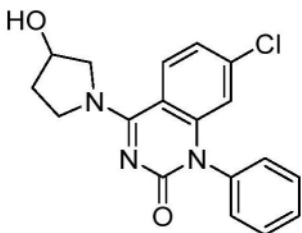
[1366]



[1367]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.82 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.28 (d,  $J$  = 7.2Hz, 2H), 7.19 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 4.53-4.02 (m, 4H), 2.45-2.41 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  312.20

[1368] 7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用吡咯烷-3-醇制备。

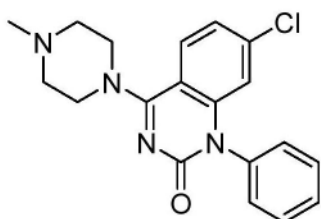
[1369]



[1370]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.16 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J$  = 8.8, 2.1Hz, 1H), 6.32 (d,  $J$  = 2.1Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 3.1Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.84-4.02 (m, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  342.12

[1371] 7-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用1-甲基哌嗪制备。

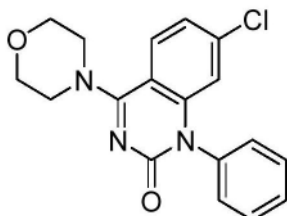
[1372]



[1373]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.25 (d,  $J$  = 1.8Hz, 1H), 7.57-7.65 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J$  = 8.6, 2.0Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H), 4.08-3.85 (m, 8H), 2.84-2.79 (m, 4H), 2.48 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  355.18

[1374] 7-氯-4-吗啉代-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用吗啉制备。

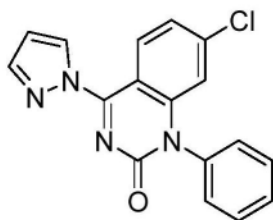
[1375]



[1376]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64-7.57 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 7.2Hz, 2H), 7.08 (dd,  $J$  = 8.7, 1.9Hz, 1H), 6.59 (d,  $J$  = 1.8Hz, 1H), 3.88 (s, 8H).  $m/z$  [M+H] $^+$  342.12

[1377] 7-氯-1-苯基-4-(1H-吡唑-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用吡唑制备。

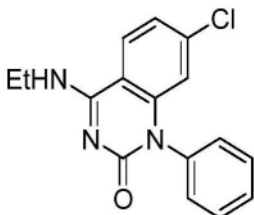
[1378]



[1379]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  = 9.49 (d,  $J$  = 9.0Hz, 1H) , 8.87 (d,  $J$  = 2.6Hz, 1H) , 7.94 (d,  $J$  = 0.9Hz, 1H) , 7.67-7.62 (m, 2H) , 7.61-7.55 (m, 1H) , 7.36-7.32 (m, 2H) , 7.25 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H) , 6.69 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H) , 6.58-6.56 (m, 1H) .m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.13

[1380] 7-氯-4-(乙基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用乙胺制备。

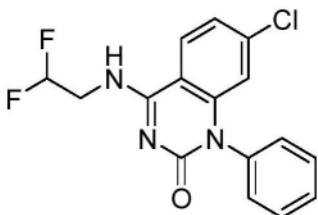
[1381]



[1382]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  = 8.57 (t,  $J$  = 5.3Hz, 1H) , 8.17 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H) , 7.62-7.57 (m, 2H) , 7.55-7.48 (m, 1H) , 7.33-7.26 (m, 3H) , 6.29 (d,  $J$  = 2.0Hz, 1H) , 3.57-3.49 (m, 2H) , 1.25-1.21 (m, 3H) .m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.21

[1383] 7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用2,2-二氟-1-乙胺制备。

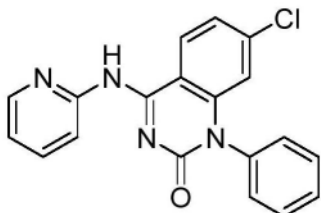
[1384]



[1385]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  = 8.90 (br s, 1H) , 8.21 (d,  $J$  = 8.8Hz, 1H) , 7.63-7.58 (m, 2H) , 7.55-7.50 (m, 1H) , 7.34-7.29 (m, 3H) , 6.42-6.25 (m, 2H) , 3.98-3.89 (m, 2H) .m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.13

[1386] 7-氯-1-苯基-4-(吡啶-2-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用吡啶-2-胺制备。

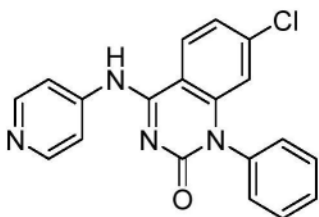
[1387]



[1388]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  = 13.84 (br s, 1H) , 8.51 (br d,  $J$  = 3.3Hz, 1H) , 8.42 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H) , 7.94-7.89 (m, 1H) , 7.66-7.48 (m, 5H) , 7.39-7.33 (m, 2H) , 7.22 (dd,  $J$  = 5.5, 6.8Hz, 1H) , 6.31 (br s, 1H) .m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  349.12

[1389] 7-氯-1-苯基-4-(吡啶-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用吡啶-4-胺制备。

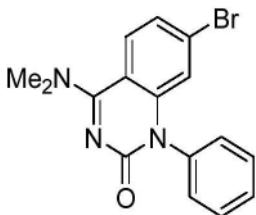
[1390]



[1391]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.16 (d,  $J$  = 9.4Hz, 1H), 8.54-8.44 (m, 3H), 7.97 (dd,  $J$  = 3.5, 16.9Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 6.37 (br s, 1H).  $m/z$  [M+H] $^+$  349.12

[1392] 7-溴-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-溴-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。

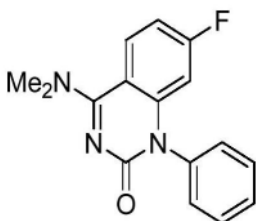
[1393]



[1394]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 7.49 (t,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.38 (s, 6H).  $m/z$  [M+H] $^+$  344.0

[1395] 4-(二甲基氨基)-7-氟-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氟-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。

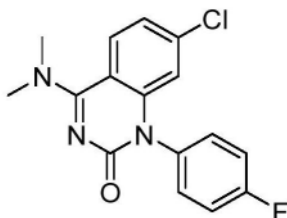
[1396]



[1397]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  7.89-7.82 (m, 1H), 7.55 (t,  $J$  = 7.4Hz, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.3Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.81 (t,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 6.23 (d,  $J$  = 10.6Hz, 1H), 3.39 (s, 6H).  $m/z$  [M+H] $^+$  284.1

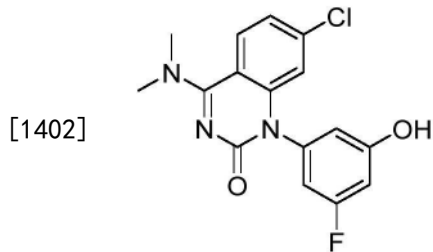
[1398] 7-氯-4-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(4-氟苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。

[1399]



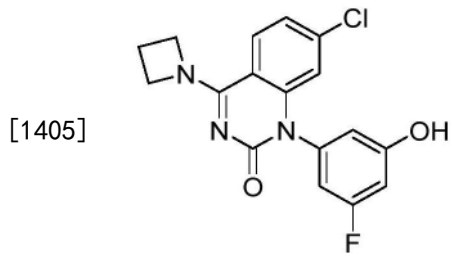
[1400]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 7.41 (dt,  $J$  = 17.4, 8.5Hz, 4H), 7.21 (d,  $J$  = 8.7Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.31 (s, 8H).  $m/z$  [M+H] $^+$  318.0.

[1401] 4-(二甲基氨基)-7-氯-1-(5-氟-3-羟基苯基)氢喹唑啉-2-酮使用7-氯-1-(3-氟-5-羟基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。



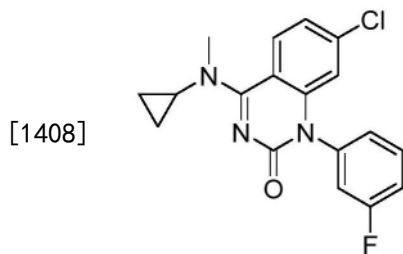
[1403]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.40 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.30 (s, 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.0

[1404] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-7-氯-1-(3-氟-5-羟基苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(3-氟-5-羟基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和氮杂环丁烷制备。



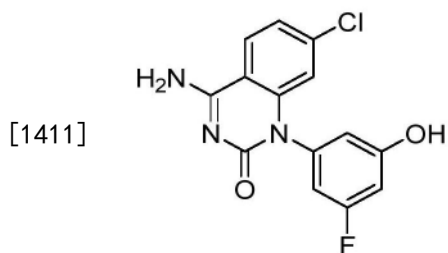
[1406]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.82 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.96-4.53 (m, 3H), 4.53-4.12 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  346.0

[1407] 7-氯-4-(环丙基(甲基)氨基)-1-(3-氟苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(3-氟苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和N-甲基环丙胺制备。



[1409]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.44 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (q,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=9.7\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 6.37 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 0.91 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 0.68 (s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.0

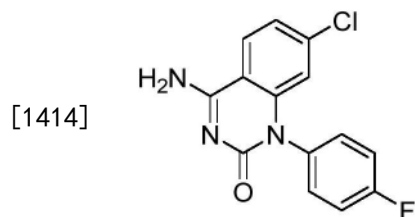
[1410] 4-氨基-7-氯-1-(5-氟-3-羟基苯基)氢喹唑啉-2-酮使用7-氯-1-(3-氟-5-羟基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和氨(7M在MeOH中)制备。



[1412]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.17 (s, 1H), 8.14 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27

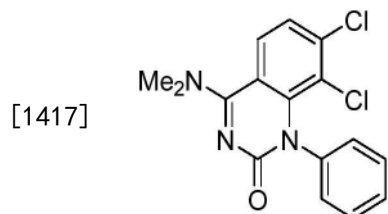
(d, J=8.5Hz, 1H) , 6.73 (d, J=10.9Hz, 1H) , 6.66 (d, J=9.2Hz, 1H) , 6.52 (s, 1H) , 6.44 (s, 1H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>306.0

[1413] 4-氨基-7-氯-1-(4-氟苯基) 喹唑啉-2-酮使用7-氯-1-(4-氟苯基) 喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和氨(7M在MeOH中)制备。



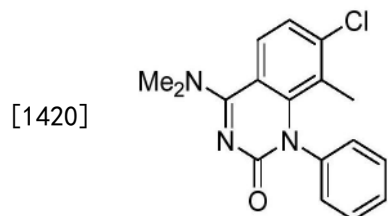
[1415] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.16 (t, J=8.5Hz, 2H) , 8.08 (s, 1H) , 7.40 (p, J=8.2, 7.7Hz, 4H) , 7.27 (d, J=8.4Hz, 1H) , 6.35 (s, 1H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>290.0

[1416] 7,8-二氯-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7,8-二氯-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。



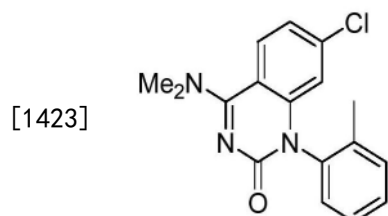
[1418] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.57 (dd, J=35.1, 8.6Hz, 1H) , 7.47-7.41 (m, 1H) , 7.41-7.36 (m, 2H) , 7.32 (q, J=8.9, 7.5Hz, 3H) , 3.36 (s, 6H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>334.0

[1419] 7-氯-4-(二甲基氨基)-8-甲基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-8-甲基-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。



[1421] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.55 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.44-7.37 (m, 2H) , 7.33 (dd, J=15.5, 7.8Hz, 3H) , 7.20 (d, J=8.8Hz, 1H) , 3.35 (s, 6H) , 1.71 (s, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>314.0

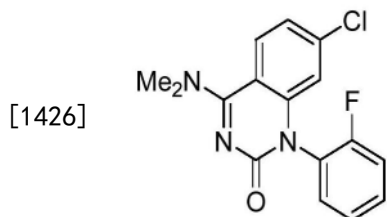
[1422] 7-氯-4-(二甲基氨基)-1-(邻甲苯基) 喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(邻甲苯基) 喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。



[1424] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.75 (brs, 1H) , 8.15 (d, J=12Hz, 1H) , 7.44 (m, 3H) , 7.31 (d, J=8Hz, 1H) , 7.21 (d, J=8Hz, 1H) , 6.21 (s, 1H) , 3.01 (s, 3H) .

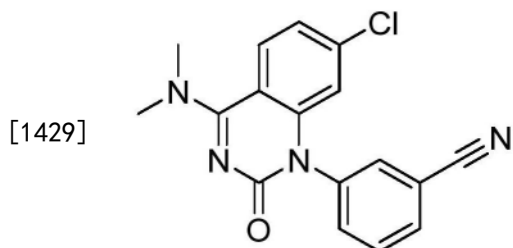
[1425] 7-氯-4-(二甲基氨基)-1-(2-氟苯基) 喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(2-氟苯基)

喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。



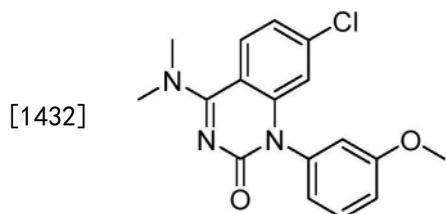
[1427]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.75 (brs, 1H), 8.15 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.40 (m, 4H), 7.34 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.38 (s, 1H), 2.99 (s, 3H).

[1428] 3-(7-氯-4-(二甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯甲腈使用3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯甲腈和二甲胺制备。



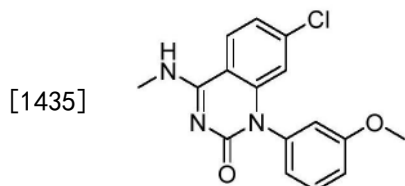
[1430]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.06 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (s, 1H), 3.32 (s, 6H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 325.1

[1431] 4-(二甲基氨基)-7-氯-1-(3-甲氧基苯基)氢喹唑啉-2-酮使用7-氯-1-(3-甲氧基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和二甲胺制备。



[1433]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.04 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.39 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.30 (s, 8H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 330.0

[1434] 7-氯-1-(3-甲氧基苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮使用7-氯-1-(3-甲氧基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

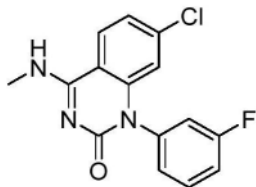


[1436]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.65 (s, 1H), 8.11 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (s, 4H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 316.1

[1437] 7-氯-1-(3-氟苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮使用7-氯-1-(3-氟苯基)喹唑啉

啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

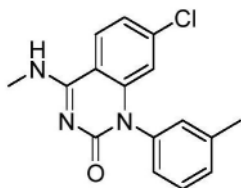
[1438]



[1439]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.70 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (q,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  304.1

[1440] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-甲基苯基)氢喹唑啉-2-酮通过替换为7-氯-1-(间甲基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

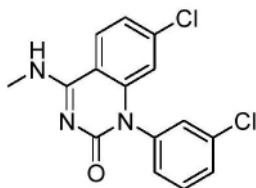
[1441]



[1442]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.61 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  300.1

[1443] 7-氯-1-(3-氯苯基)-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮使用7-氯-1-(3-氯苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

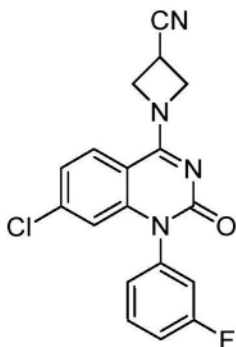
[1444]



[1445]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.67 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.51 (t,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (tt,  $J=8.7, 1.8\text{Hz}$ , 2H), 6.35 (t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (dd,  $J=4.3, 1.7\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  320.0

[1446] 1-[7-氯-1-(3-氟苯基)-2-氧代氢喹唑啉-4-基]氮杂环丁烷-3-甲腈使用7-氯-1-(3-氟苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和氮杂环丁烷-3-甲腈制备。

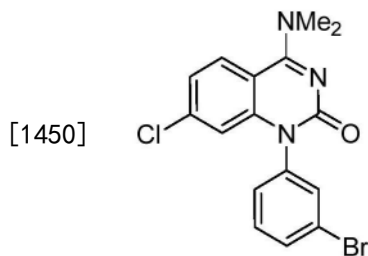
[1447]



[1448]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{MeCN-d}_3$ )  $\delta$ 7.70 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (q,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (t,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.57 (s, 1H), 4.77 (d,  $J=$

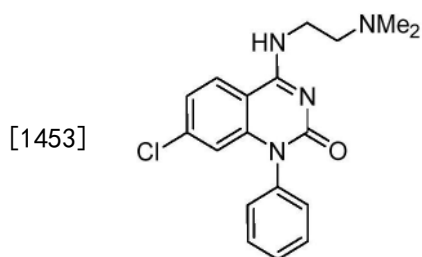
34.8Hz, 4H), 3.91-3.79(m, 1H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>355.10

[1449] 1-(3-溴苯基)-7-氯-4-(二甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(3-溴苯基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



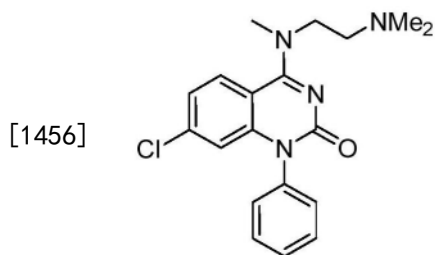
[1451] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.04(d, J=8.7Hz, 1H), 7.73(d, J=8.1Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.56(t, J=8.0Hz, 1H), 7.35(d, J=7.9Hz, 1H), 7.22(d, J=8.8Hz, 1H), 6.37(s, 1H), 3.31(s, 6H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>378.0

[1452] 7-氯-4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-二甲基乙-1,2-二胺制备。



[1454] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.50(br s, 1H), 8.23-8.08(m, 2H), 7.62-7.40(m, 3H), 7.29-7.18(m, 3H), 6.26(d, J=1.8Hz, 1H), 3.57(br s, 2H), 2.56(br t, J=6.6Hz, 2H), 2.23(s, 6H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>343.1

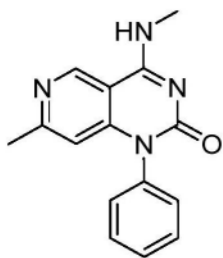
[1455] 7-氯-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-三甲基乙-1,2-二胺制备。



[1457] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.23(br s, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61-7.50(m, 3H), 7.31(d, J=7.2Hz, 2H), 7.20(dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 6.33(d, J=2.0Hz, 1H), 3.80(br t, J=6.5Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 2.64(t, J=6.5Hz, 2H), 2.21(s, 6H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>357.1

[1458] 7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用7-甲基-1-苯基吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

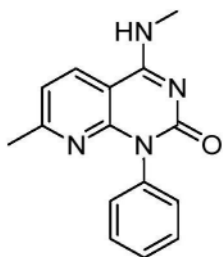
[1459]



[1460]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.10 (s, 1H), 8.82-8.75 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.28 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.13 (s, 1H), 2.99 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 2.35-2.32 (m, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 267.3

[1461] 7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用7-甲基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

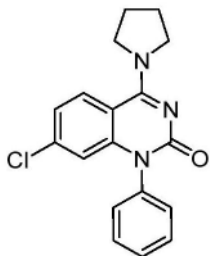
[1462]



[1463]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.59-8.56 (m, 1H), 8.34 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.11 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 2.29 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 267.3

[1464] 7-氯-1-苯基-4-(吡咯烷-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用吡咯烷制备。

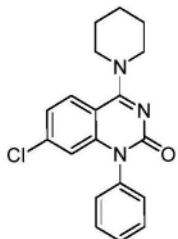
[1465]



[1466]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 7.92 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.54 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (br t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 4H), 2.07-2.02 (m, 4H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 326.2

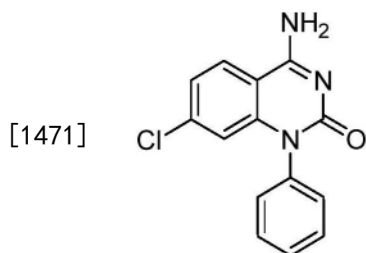
[1467] 7-氯-1-苯基-4-(哌啶-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用哌啶制备。

[1468]



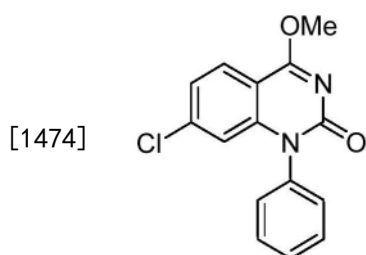
[1469]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 7.64-7.54 (m, 3H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J=2.0, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 3.79 (br s, 4H), 1.79 (br s, 6H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 340.2

[1470] 4-氨基-7-氯-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用氨(7M在MeOH中)制备。



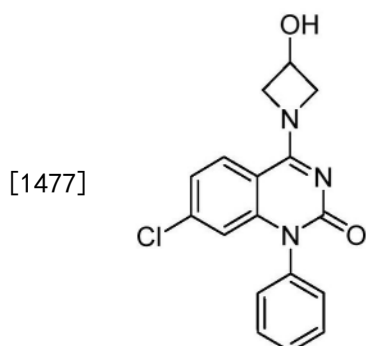
[1472]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.17-8.02 (m, 3H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.33-7.18 (m, 3H), 6.29 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  272.1

[1473] 7-氯-4-甲氧基-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用甲醇制备。



[1475]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ ):  $\delta$ 7.94 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.58 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  287.2

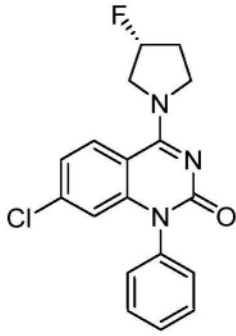
[1476] 7-氯-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用氮杂环丁烷-3-醇制备。



[1478]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.84 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.28 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (dd,  $J=2.0, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.91 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 5.01-3.69 (m, 5H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1

[1479] (R)-7-氯-4-(3-氟吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-3-氟吡咯烷制备。

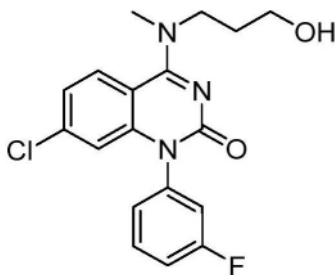
[1480]



[1481]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.14 (s, 1H) , 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.59 (t, J=7.6Hz, 2H) , 7.51 (t, J=7.3Hz, 1H) , 7.28 (s, 1H) , 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.59 (s, 1H) , 5.39 (d, J=52.3Hz, 1H) , 4.31-4.19 (m, 2H) , 4.19-4.09 (m, 2H) , 2.48 (td, J=14.4, 5.4Hz, 1H) , 2.26-2.04 (m, 1H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>344.0

[1482] 7-氯-1-(3-氟苯基)-4-((3-羟丙基)(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用3-(甲基氨基)丙-1-醇制备。

[1483]



[1484]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.04 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.64 (q, J=7.7Hz, 1H) , 7.39 (t, J=8.0Hz, 1H) , 7.31 (d, J=9.6Hz, 1H) , 7.21 (t, J=8.5Hz, 2H) , 6.39 (s, 1H) , 3.79-3.72 (m, 2H) , 3.33 (s, 4H) , 1.98-1.87 (m, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>362.0

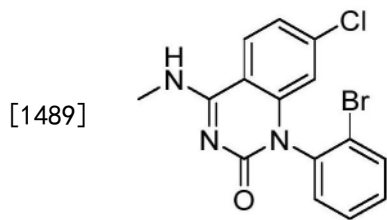
[1485] 7-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(2-氯苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1486]



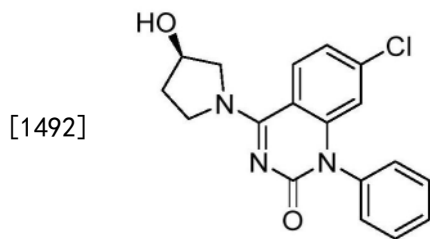
[1487]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.74 (d, J=5.0Hz, 1H) , 8.16 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.84-7.68 (m, 1H) , 7.65-7.44 (m, 3H) , 7.33 (d, J=8.6Hz, 1H) , 6.22 (d, J=2.3Hz, 1H) , 3.00 (d, J=4.3Hz, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>322.00

[1488] 1-(2-溴苯基)-7-氯-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(2-溴苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



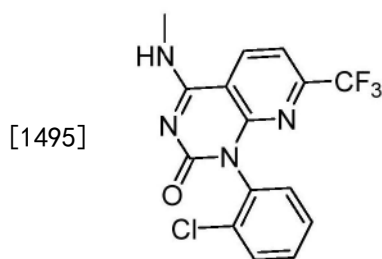
[1490]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.36 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (t,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 2.99-2.82 (m, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366.00

[1491] (R)-7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-3-羟基吡咯烷制备。



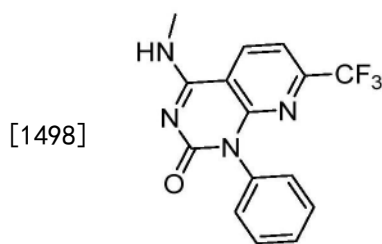
[1493]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.16 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.31 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (br s, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.01-3.85 (m, 3H), 3.66 (d,  $J=12\text{Hz}$ , 1H), 2.03-1.96 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.19.

[1494] 1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



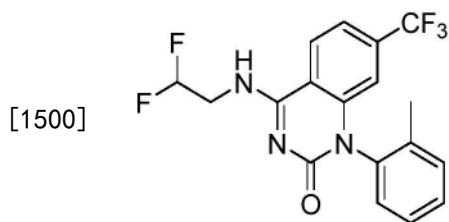
[1496]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (br s, 1H), 8.80 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (dd,  $J=8.1, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 3.04 (s, 3H).

[1497] 4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



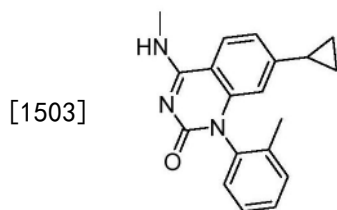
$m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  321.1

[1499] 4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2,2-二氟乙-1-胺制备。



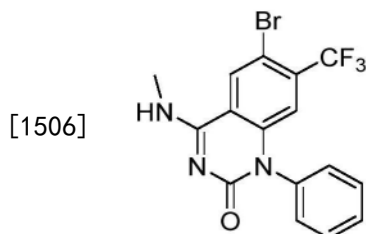
[1501]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57-7.34 (m, 3H), 7.27 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.60-6.07 (m, 2H), 3.97 (q, J=16.3Hz, 2H), 1.96 (d, J=2.0Hz, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  384.00

[1502] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



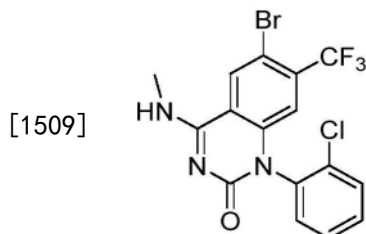
[1504]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.4 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.14 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.80 (dd, J=1.2, 6.8Hz, 1H), 5.99 (d, J=1.2Hz, 1H), 2.96 (d, J=3.6Hz, 3H), 1.93 (d, J=8.0Hz, 3H), 0.91 (dd, J=1.2, 6.4Hz, 2H), 0.95-0.93 (m, 2H); LCMS:  $m/z$  [M+H] $^+$  306.33.

[1505] 6-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1507]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.33 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.98 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  398.0.

[1508] 6-溴-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

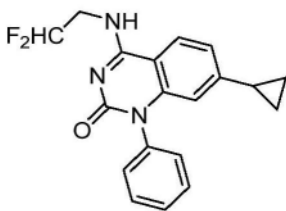


[1510]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 3.00 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  432.0.

[1511] 7-环丙基-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-

苯基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮和2,2-二氟乙-1-胺制备。

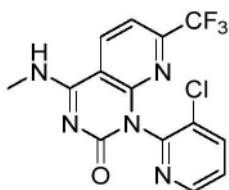
[1512]



[1513]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =8.71 (t,  $J$ =4.0Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$ =6.8Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.27 (d,  $J$ =6.0Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$ =6.0Hz, 1H), 6.37-6.11 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.58 (dd,  $J$ =4.0, 4.8Hz, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 342.35.

[1514] 1-(3-氯吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

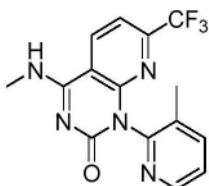
[1515]



[1516]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =9.22 (d,  $J$ =3.2Hz, 1H), 8.83 (d,  $J$ =6.4Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J$ =1.2, 3.6Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J$ =1.2, 6.4Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$ =6.4Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J$ =3.6, 6.4Hz, 1H), 3.04 (d,  $J$ =3.6Hz, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 356.36

[1517] 4-(甲基氨基)-1-(3-甲基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(3-甲基吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

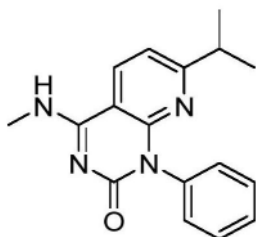
[1518]



[1519]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =8.50 (d,  $J$ =4.0Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$ =6.4Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$ =5.2Hz, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.14 (d,  $J$ =4.0Hz, 3H), 2.16 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 336.37.

[1520] 7-异丙基-4-(甲基氨基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用7-异丙基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

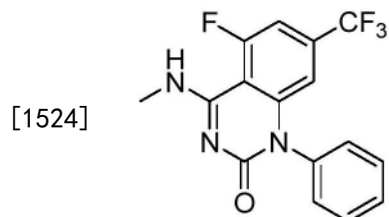
[1521]



[1522]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.63 (d,  $J$ =4.8Hz, 1H), 8.37 (dd,  $J$ =8.2, 2.3Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$ =7.6Hz, 2H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.20 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$ =8.1, 1H), 2.98 (dd,  $J$ =4.5, 2.3Hz, 4H), 2.81 (p,  $J$ =7.2Hz, 1H), 1.00 (dd,  $J$ =7.0, 2.3Hz, 7H).  $m/z$  [M+

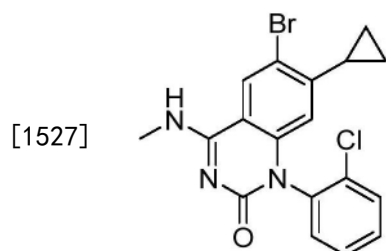
H]<sup>+</sup>295.1

[1523] 5-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用5-氟-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



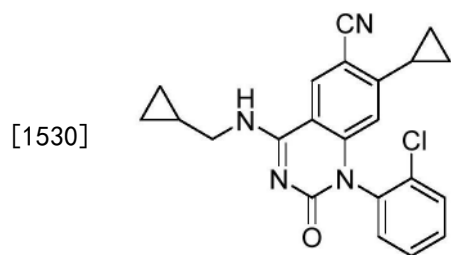
[1525] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.20 (dd, J=12.4, 5.5Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.02 (s, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>338.1.

[1526] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



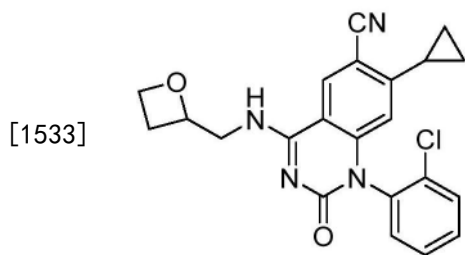
[1528] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.56 (dt, J=7.1, 2.1Hz, 2H), 7.45 (dt, J=6.6, 2.6Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 0.97 (d, J=8.2Hz, 2H), 0.26 (s, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>404.0.

[1529] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈和环丙基甲胺制备。



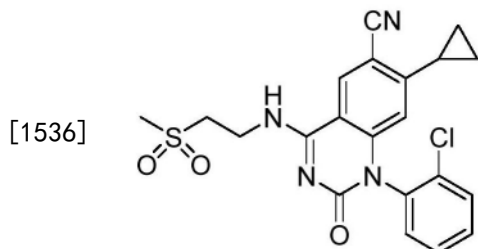
[1531] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.83 (t, J=5.1Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.49 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 1H), 1.08 (d, J=7.4Hz, 2H), 0.52 (d, J=6.8Hz, 2H), 0.44-0.37 (m, 2H), 0.31 (d, J=3.9Hz, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>391.0.

[1532] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈和氧杂环丁烷-2-基甲胺制备。



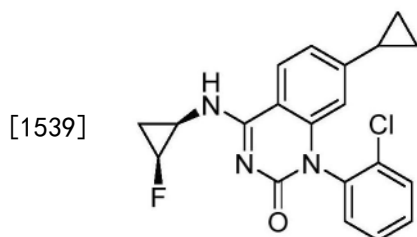
[1534]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.93 (s, 1H) , 8.78 (s, 1H) , 7.79-7.74 (m, 1H) , 7.60 (d, J = 8.4Hz, 2H) , 7.52-7.46 (m, 1H) , 5.74 (s, 1H) , 5.01-4.92 (m, 1H) , 4.60-4.44 (m, 3H) , 3.84 (d, J=15.7Hz, 1H) , 3.77-3.66 (m, 1H) , 3.50 (s, 1H) , 2.14 (s, 1H) , 1.07 (s, 2H) , 0.40 (d, J=7.1Hz, 2H) .m/z [M+H] $^+$ 407.0.

[1535] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢-喹唑啉-6-甲腈通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈和2-(甲基磺酰基)乙-1-胺制备。



[1537]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.00 (d, J=5.9Hz, 1H) , 8.66 (s, 1H) , 7.75 (dd, J=6.6, 3.2Hz, 1H) , 7.63-7.54 (m, 2H) , 7.52-7.46 (m, 1H) , 5.76 (s, 1H) , 3.91 (p, J=7.3Hz, 2H) , 3.59-3.49 (m, 2H) , 3.09 (s, 3H) , 2.20-2.09 (m, 1H) , 1.09 (d, J=8.4Hz, 2H) , 0.42 (d, J=6.4Hz, 2H) .m/z [M+H] $^+$ 443.1.

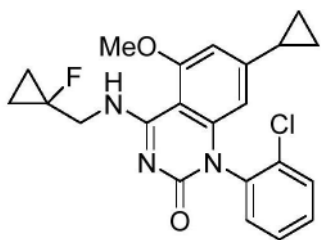
[1538] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和(1R,2S)-2-氟环丙-1-胺制备。



[1540]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.02 (dd, J=8.6, 1.9Hz, 1H) , 7.59 (tdt, J=49.6, 6.1, 2.9Hz, 4H) , 6.95 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.17 (s, 1H) , 4.80-4.55 (m, 1H) , 3.10 (dt, J=9.1, 6.3Hz, 1H) , 1.91-1.75 (m, 1H) , 1.40-1.23 (m, 2H) , 1.02 (d, J=8.2Hz, 2H) , 0.62 (dp, J=4.8, 2.3Hz, 2H) .m/z [M+H] $^+$ 370.0.

[1541] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1-氟环丙基)甲基)氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和(1-氟环丙基)甲胺制备。

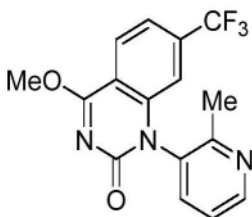
[1542]



[1543]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (t, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 1H), 6.44 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.02-3.94 (m, 5H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.94-0.92 (m, 4H), 0.62-0.60 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  414.39.

[1544] 4-甲氧基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(2-甲基吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和甲醇制备。

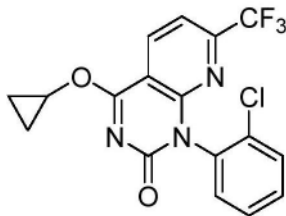
[1545]



[1546]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.66 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (dd,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dd,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); LCMS.  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.40.

[1547] 1-(2-氯苯基)-4-环丙氧基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮和环丙醇制备。

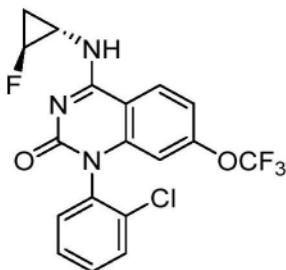
[1548]



[1549]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 3H), 4.67-4.64 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.33.

[1550] 1-(2-氯苯基)-4-(((S,S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和反式-2-氟环丙-1-胺制备。

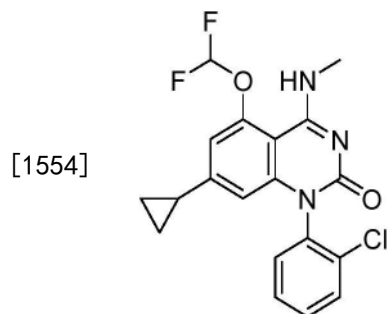
[1551]



[1552]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.26 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.64-7.50 (m, 3H), 7.26 (d,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 4.96-4.82 (m, 1H), 3.48-3.42 (m,

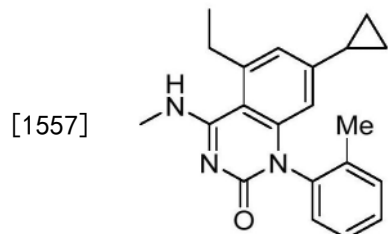
1H), 1.55-1.47(m, 1H), 1.24-1.19(m, 1H). m/z [M+H]<sup>+</sup>414.39.

[1553] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-(二氟甲氧基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-(二氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



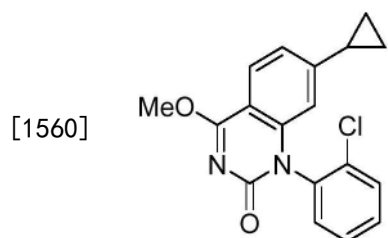
[1555] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.74-7.72(m, 1H), 7.59-7.55(m, 3H), 7.45-7.28(m, 1H), 6.56(s, 1H), 5.87(s, 1H), 3.01(d, J=4.5Hz, 3H), 1.86-1.82(m, 1H), 0.97-0.95(m, 2H), 0.61-0.59(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>392.3.

[1556] 7-环丙基-5-乙基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-5-乙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1558] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.45-7.35(m, 3H), 7.19(s, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 6.67(s, 1H), 5.83(d, J=1.5Hz, 1H), 3.13(q, J=7.5Hz, 2H), 3.00(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.74-1.70(m, 1H), 1.23(t, J=7.5Hz, 3H), 0.90-0.88(m, 2H), 0.52-0.50(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>334.37.

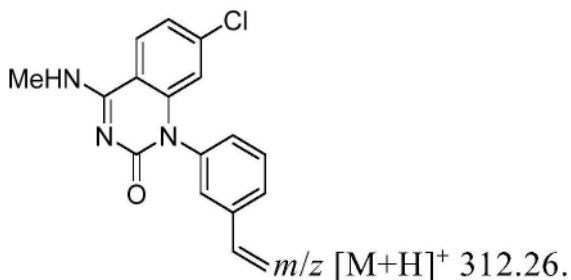
[1559] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和甲醇制备。



[1561] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.87(d, J=8.5Hz, 1H), 7.78-7.75(m, 1H), 7.62-7.54(m, 3H), 6.9(dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 6.15(d, J=1.5Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 1.92-1.87(m, 1H), 0.99-0.96(m, 2H), 0.66-0.64(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>327.16.

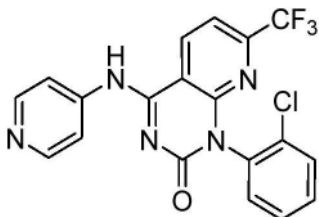
[1562] 7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-乙烯基苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(3-乙烯基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1563]



[1564] 1-(2-氯苯基)-4-(吡啶-4-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮和吡啶-4-胺制备。

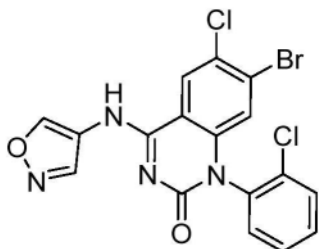
[1565]



[1566]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.14 (br s, 1H), 8.57 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 2H), 8.07-7.77 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.52 (m, 3H).  $m/z$   $[M+H]^+$  418.00.

[1567] 7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和异噁唑-4-胺制备。

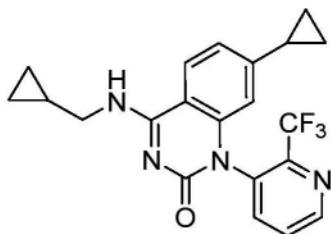
[1568]



[1569]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.71 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.85-7.73 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 3H), 6.63 (s, 1H).  $m/z$   $[M+H]^+$  452.9 (主要的).

[1570] 7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)-喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和环丙基甲胺制备。

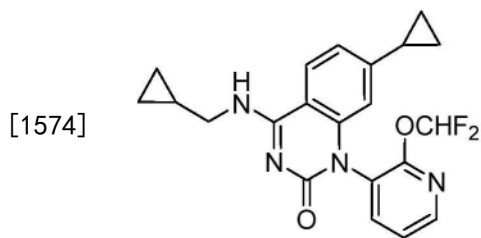
[1571]



[1572]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.77 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07-7.88 (m, 2H), 7.84 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.91 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.05 (s, 1H), 0.81 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 0.47 (m, 2H), 0.35 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.16 (s, 2H).  $m/z$   $[M+H]^+$  399.1.

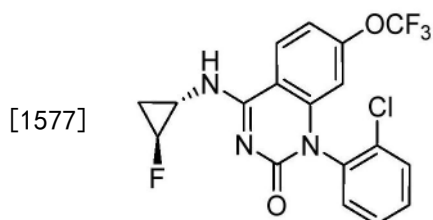
[1573] 7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和环丙基

甲胺制备。



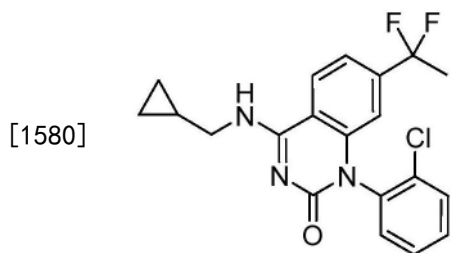
[1575]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (t,  $J=73.3\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (m, 1H), 6.86 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.20 (s, 1H), 0.96 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 0.63 (d,  $J=14.2\text{Hz}$ , 2H), 0.49 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.30 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  401.1

[1576] 1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和反式-2-氟环丙-1-胺制备。



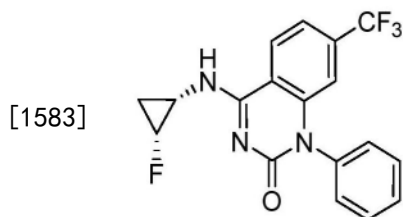
[1578]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.64 (s, 1H), 8.23 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.22 (m, 1H), 两个缺失的质子在DMSO峰中。 $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  414.0.

[1579] 1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和环丙基甲胺制备。



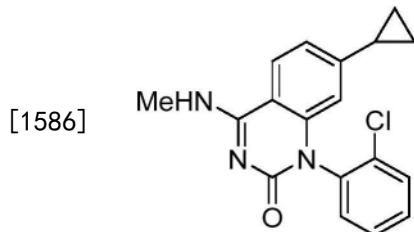
[1581]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ 8.06 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.48 (m, 1H), 7.40 (dt,  $J=6.2, 2.3\text{Hz}$ , 2H), 7.26 (dd,  $J=16.4, 7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.36 (s, 1H), 3.42-3.23 (m, 2H), 1.63 (t,  $J=18.4\text{Hz}$ , 3H), 1.12 (m, 1H), 0.40 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 0.19 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1.

[1582] 4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺制备。



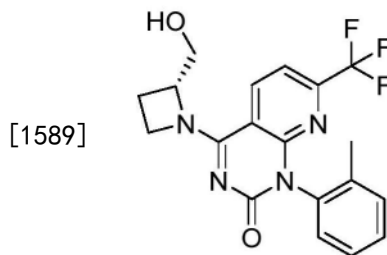
[1584]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.79 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.37 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.01-4.73 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  364.1.

[1585] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



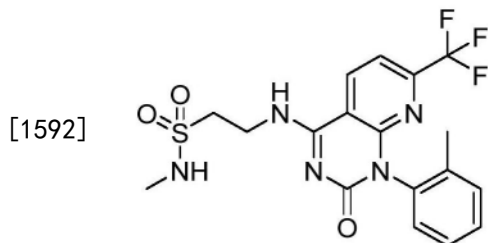
[1587]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.51 (s, 1H), 8.07-7.93 (m, 1H), 7.73 (dt, J=5.9, 2.8Hz, 1H), 7.62-7.39 (m, 3H), 6.82 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.97 (t, J=3.1Hz, 3H), 1.81 (s, 1H), 0.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 0.60 (s, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  326.0.

[1588] (R)-4-(2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为(R)-氮杂环丁烷-2-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1590]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.12 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.94-4.50 (m, 3H), 3.96 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.70 (dd, J=11.9, 3.3Hz, 2H), 2.57-2.46 (s, 1H), 2.43-2.31 (s, 1H), 1.92 (d, J=16.3, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  391.1

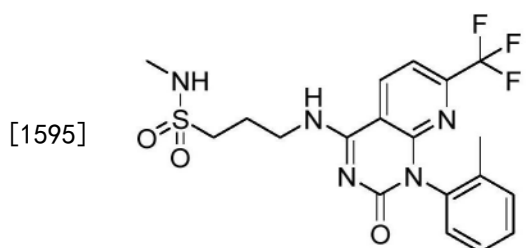
[1591] N-甲基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-氨基-N-甲基乙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1593]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.23 (s, 1H), 8.79 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.7Hz, 1H), 3.86 (d, J=20.3Hz, 2H), 3.52-3.26 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  442.1

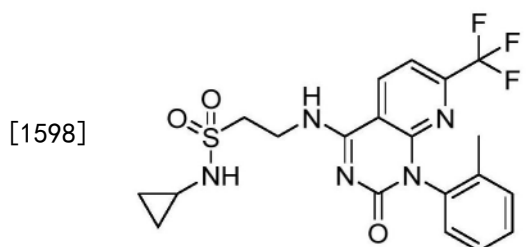
[1594] N-甲基-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶

啉-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺通过替换为3-氨基-N-甲基丙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



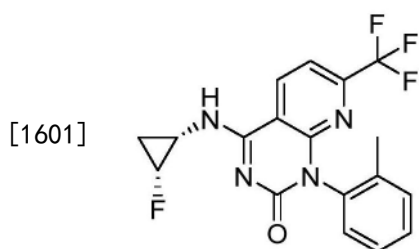
[1596]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.85 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.16 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (s, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.59 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H), 2.11-2.0 (m, 2H), 1.93 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  456.1

[1597] N-环丙基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-氨基-N-环丙基乙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1599]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.78 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.16 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.55-2.45 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 1.93 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 3H), 0.60 (t,  $J=3.3\text{Hz}$ , 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  468.1

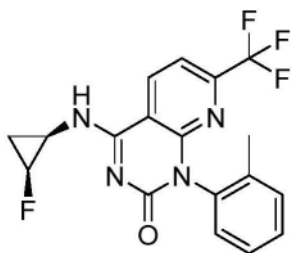
[1600] 4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺盐酸盐和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1602]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.91 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.18 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (d,  $J=64.8\text{Hz}$ , 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.42-1.22 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.1

[1603] 4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为(1R,2S)-2-氟环丙-1-胺盐酸盐和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

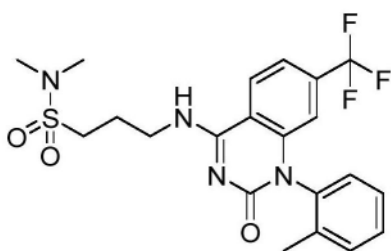
[1604]



[1605]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.99 (s, 1H), 8.91 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.18 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (d,  $J=64.8\text{Hz}$ , 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.42-1.22 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.1

[1606] N,N-二甲基-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺通过替换为3-氨基-N,N-二甲基丙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

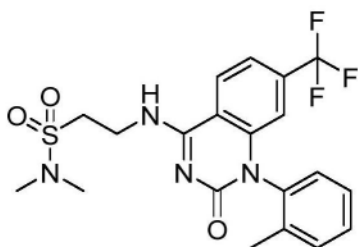
[1607]



[1608]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.87 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.36 (m, 3H), 7.26 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 3.75-3.56 (m, 2H), 3.21 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.80 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 6H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.95 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  469.1

[1609] N,N-二甲基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-氨基-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

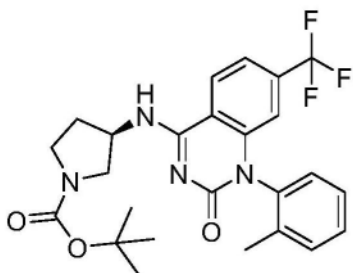
[1610]



[1611]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.05 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.26 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (s, 1H), 4.01-3.84 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 1.96 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  455.1

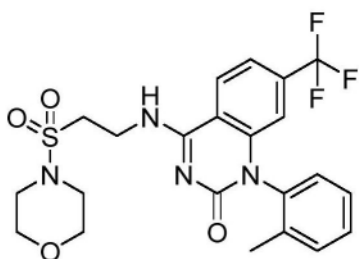
[1612] (R)-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯通过替换为(R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1613]

 $m/z [M+H]^+ 489.2$ 

[1614] 4-((2-(吗啉代磺酰基)乙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-(吗啉代磺酰基)乙-1-胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

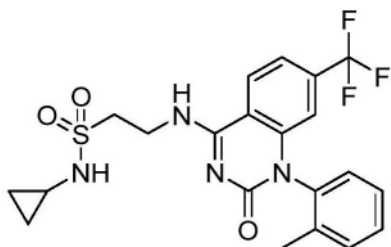
[1615]



[1616]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (s, 1H), 4-3.84 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 4H), 1.96 (s, 3H).  $m/z [M+H]^+ 497.1$

[1617] N-环丙基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-氨基-N-环丙基乙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

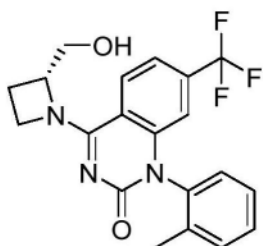
[1618]



[1619]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.35 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (s, 1H), 3.95-3.78 (m, 2H), 3.60-3.43 (m, 3H), 2.57 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 1.96 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 3H), 0.60 (t,  $J=3.9\text{Hz}$ , 4H).  $m/z [M+H]^+ 467.1$

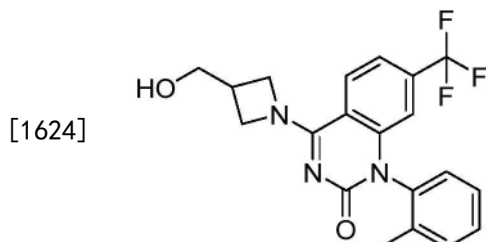
[1620] (R)-4-(2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(R)-氮杂环丁烷-2-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1621]



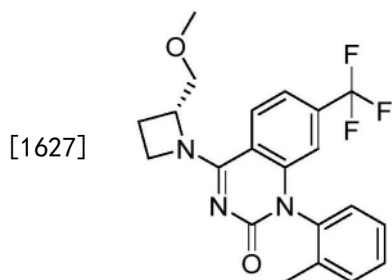
[1622]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.15-8.06 (m, 1H), 7.54-7.37 (m, 4H), 7.22 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.29 (s, 1H), 4.98-4.44 (m, 3H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.71 (d,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 1.95 (dd,  $J=16.3, 2.6\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  390.1

[1623] 4-(3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为氮杂环丁烷-3-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



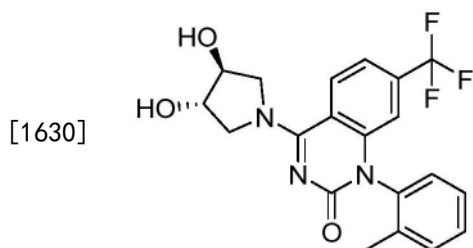
[1625]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.22 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 5.07-4.79 (m, 2H), 4.65-4.48 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 4.13-3.99 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.94 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  390.1

[1626] (R)-4-(2-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(R)-2-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1628]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.23 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.03-4.68 (m, 2H), 4.64-4.40 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 1.95 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  404.1

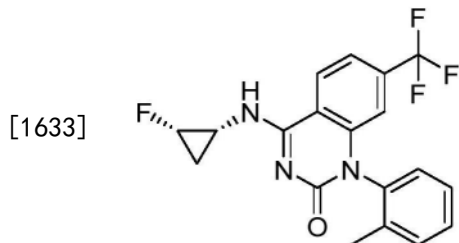
[1629] 4-((反式)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(3S,4S)-吡咯烷-3,4-二醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1631]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.51-8.37 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 4H), 7.25 (dd,  $J=$

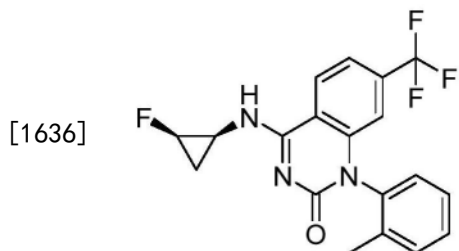
24.0, 7.5Hz, 1H), 6.47 (d, J=16.7Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.54-3.85 (m, 4H), 3.82-3.54 (m, 2H), 1.95 (d, J=34.0, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>406.1

[1632] 4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺盐酸盐和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



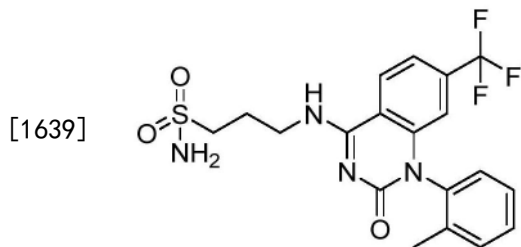
[1634] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.83 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.90 (d, J=65.0Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.49-1.18 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>378.1

[1635] 4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1R,2S)-2-氟环丙-1-胺盐酸盐和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1637] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.83 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.28 (t, J=8.9Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.90 (d, J=65.0Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.49-1.18 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>378.1

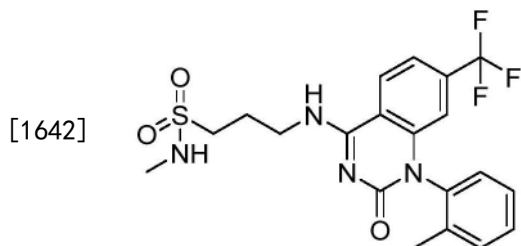
[1638] 3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺通过替换为3-氨基丙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1640] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.88 (bs, 1H), 8.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.66 (bs, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.00-3.50 (m, 2H), 3.11 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.09 (t, J=8.0, 2H), 1.92 (s, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>441.1

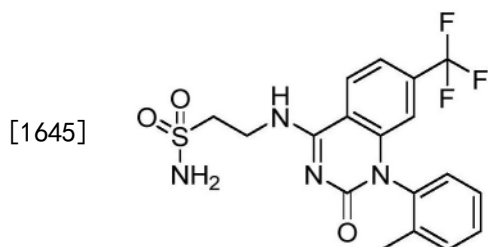
[1641] N-甲基-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺通过替换为3-(甲基氨基)丙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹

唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



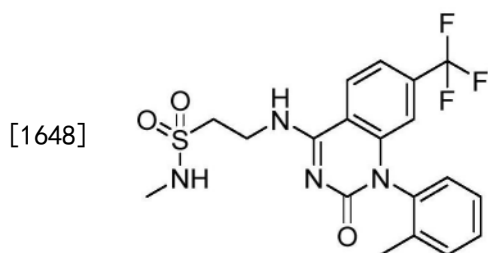
[1643]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.88 (bs, 1H), 8.34 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 7.21 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.0-3.5 (m, 2H), 3.13 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.57 (s, 3H), 2.03 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 1.92 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  455.1

[1644] 2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-氨基乙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



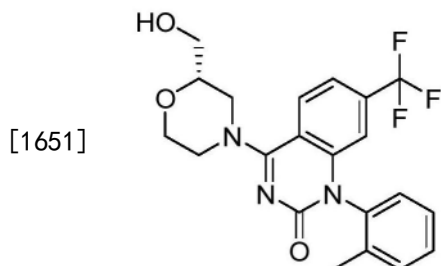
[1646]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.95 (bs, 1H), 8.29 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.21 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (bs, 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.00-3.70 (m, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 1.93 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  427.05

[1647] N-甲基-2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-(甲基氨基)乙烷-1-磺酰胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



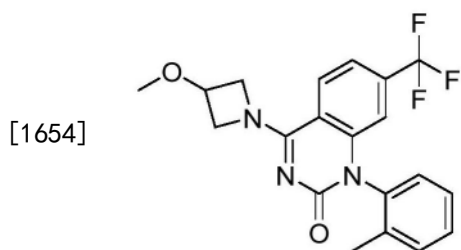
[1649]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.96 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.21 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.67 (bs, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.00-3.75 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  441.1

[1650] (S)-4-(2-(羟甲基)吗啉代)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(S)-吗啉-2-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



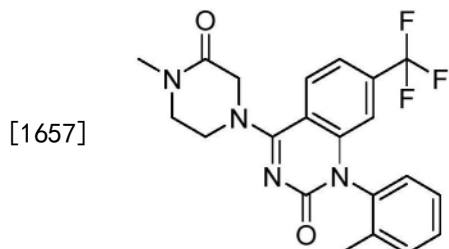
[1652]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.14 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.91 (bs, 1H), 4.43-4.16 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.79-3.59 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.34-3.09 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.1

[1653] 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为3-甲氧基氮杂环丁烷和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



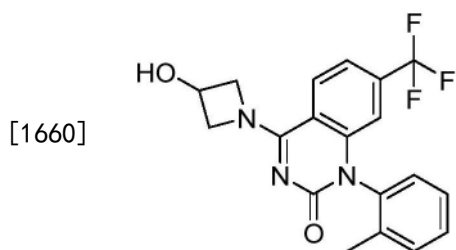
[1655]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.09 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.22 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 5.14-4.46 (m, 3H), 4.42-4.36 (m, 1H), 4.28-3.98 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1

[1656] 4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-甲基哌嗪-2-酮和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



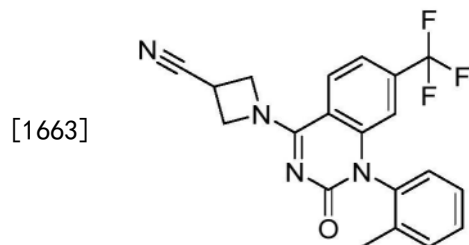
[1658]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.17 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.26 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (s, 1H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.21-4.09 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  417.1

[1659] 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为氮杂环丁烷-3-醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



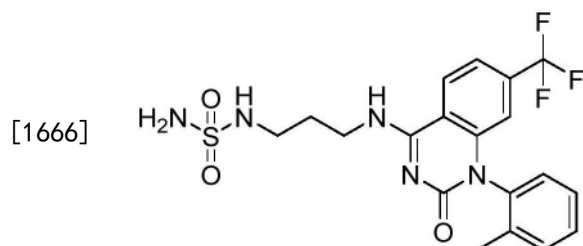
[1661]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.37 (m, 4H), 7.22 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (s, 1H), 6.01 (bs, 1H), 5.15-4.85 (m, 1H), 4.69-4.39 (m, 3H), 4.22-3.90 (m, 1H), 1.94 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376.1

[1662] 1-(2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈通过替换为氮杂环丁烷-3-甲腈和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



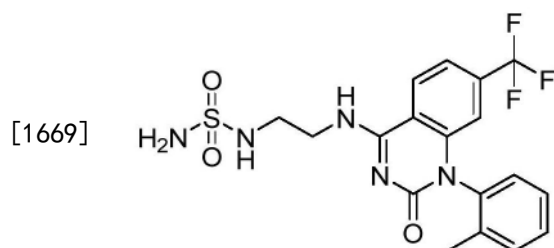
[1664]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.22 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (s, 1H), 5.31-4.45 (m, 4H), 4.09-3.98 (m, 1H), 1.94 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385.1

[1665] (3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙基)磺酰胺通过替换为1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



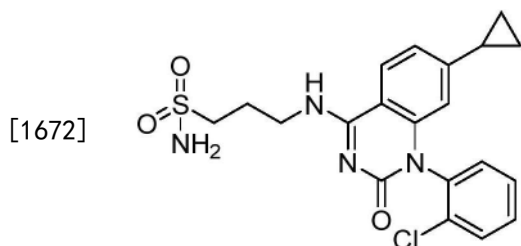
[1667]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.42 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.54 (bs, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.67-3.49 (m, 2H), 3.02-2.97 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.89 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  456.1

[1668] (2-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙基)磺酰胺通过替换为1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



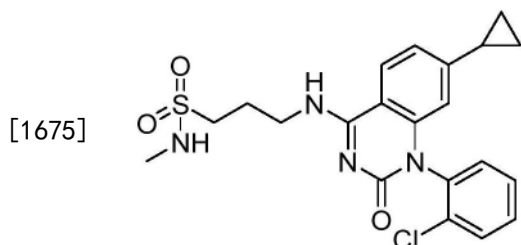
[1670]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (bs, 1H), 8.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.24 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (bs, 1H), 6.62 (bs, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 1.95 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  442.1

[1671] 3-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙烷-1-磺酰胺通过替换为3-氨基丙烷-1-磺酰胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



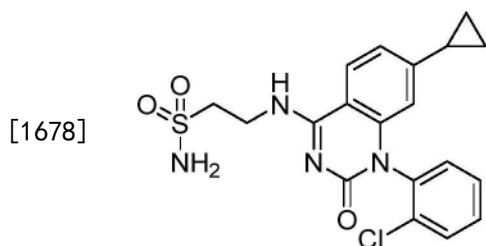
[1673]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.56 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (dd,  $J=6.0, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dt,  $J=5.9, 3.0\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 3H), 6.03 (s, 1H), 3.72-3.50 (m, 2H), 3.09 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 2.07 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.65-0.53 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  433.1

[1674] 3-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基丙烷-1-磺酰胺通过替换为3-氨基-N-甲基丙烷-1-磺酰胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1676]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.54 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.73 (dt,  $J=6.2, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dt,  $J=6.2, 3.1\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (dt,  $J=5.8, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (s, 1H), 3.71-3.50 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.58 (t,  $J=3.8\text{Hz}$ , 3H), 2.03 (q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 0.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.66-0.52 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  447.0.

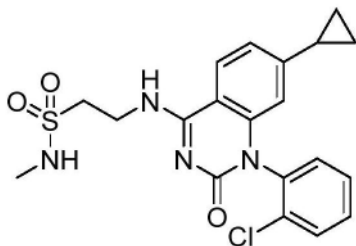
[1677] 2-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-氨基乙烷-1-磺酰胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1679]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.61 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.73 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J=6.3, 3.3\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.84 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.04 (s, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.65-0.53 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  419.0.

[1680] 2-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基乙烷-1-磺酰胺通过替换为2-氨基-N-甲基乙烷-1-磺酰胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

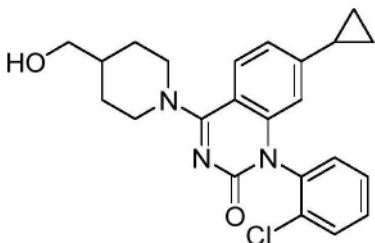
[1681]



[1682]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.74 (dt,  $J=6.4, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dq,  $J=7.0, 3.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (dt,  $J=6.1, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.04 (s, 1H), 3.90-3.72 (m, 2H), 3.42 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (t,  $J=3.8\text{Hz}$ , 3H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.68-0.53 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  433.1

[1683] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(4-(羟甲基)哌啶-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为哌啶-4-基甲醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

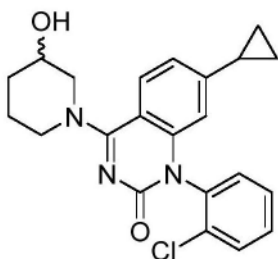
[1684]



[1685]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.76-7.65 (m, 2H), 7.57 (dt,  $J=5.9, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (dt,  $J=5.8, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.06 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.15 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.82 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 3H), 1.75 (s, 1H), 1.36 (q,  $J=12.7, 12.3\text{Hz}$ , 2H), 0.96 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 0.65-0.50 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  410.1

[1686] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(3-羟基哌啶-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为哌啶-3-醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

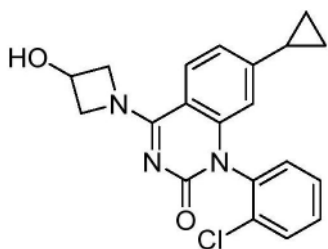
[1687]



[1688]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.80 (t,  $J=9.4\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (dt,  $J=5.9, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 6.81 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.06 (s, 1H), 4.04 (t,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.37-3.23 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.56 (dq,  $J=19.3, 9.5\text{Hz}$ , 2H), 0.96 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 0.69-0.51 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396.1

[1689] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为氮杂环丁烷-3-醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

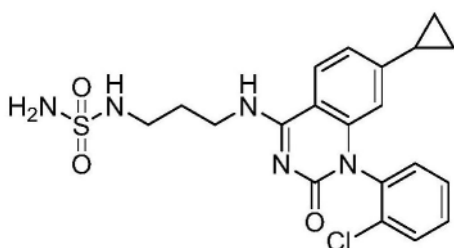
[1690]



[1691]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.72 (dd,  $J=6.9, 3.1\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (dt,  $J=5.6, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (s, 1H), 5.96 (bs, 1H), 5.09-4.72 (m, 1H), 4.74-3.88 (m, 3H), 4.68-4.57 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.64-0.46 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  368.1.

[1692] (3-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙基)硫酸胺通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

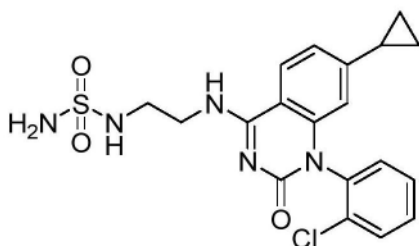
[1693]



[1694]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dt,  $J=6.1, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dt,  $J=5.9, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (dt,  $J=6.0, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.47-3.27 (m, 2H), 2.98 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.91-1.76 (m, 3H), 0.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.65-0.52 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  448.1

[1695] (3-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)丙基)硫酸胺通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

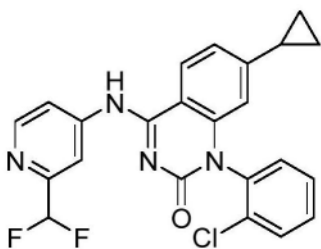
[1696]



[1697]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (dt,  $J=6.1, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dt,  $J=6.0, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 6.83 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.76 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.18 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.64-0.53 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  434.0

[1698] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-(二氟甲基)吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

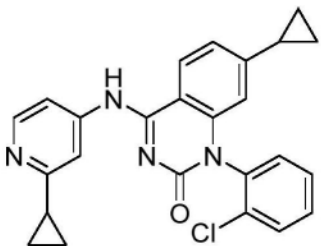
[1699]



[1700]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (t,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (s, 2H), 7.78 (dt,  $J=6.1, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.52 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 6.95 (d,  $J=112\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (s, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.71-0.59 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  439.1

[1701] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-环丙基吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-(环丙基)吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

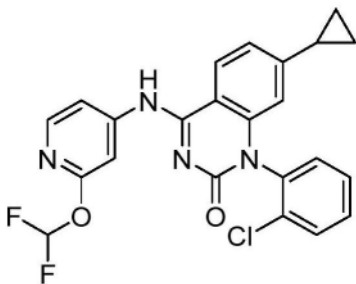
[1702]



[1703]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.99 (s, 1H), 8.45-8.29 (m, 2H), 7.95-7.71 (m, 3H), 7.66-7.49 (m, 3H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (s, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.06-0.83 (m, 6H), 0.70-0.57 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  429.1

[1704] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-(二氟甲氧基)吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-(二氟甲氧基)吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

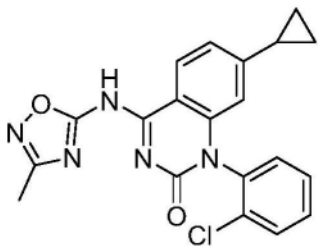
[1705]



[1706]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (bs, 1H), 8.37 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=212\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.64-7.48 (m, 3H), 6.96 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (s, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.72-0.54 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  455.1

[1707] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

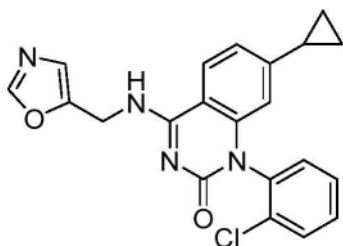
[1708]



[1709]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 12.14 (bs, 1H), 8.26 (dd,  $J=8.3, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.62 (m, 3H), 6.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.16 (s, 1H), 2.36 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 3H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.02 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 0.73-0.54 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  394.1.

[1710] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((噁唑-5-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为噁唑-5-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

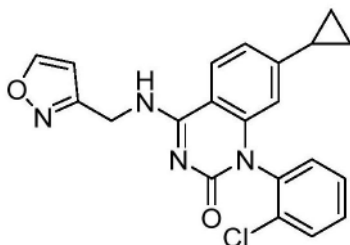
[1711]



[1712]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.97 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (bs, 1H), 7.56 (bs, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.13 (bs, 1H), 6.84 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.04 (s, 1H), 4.90-4.63 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.67-0.54 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393.1

[1713] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((异噁唑-3-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为异噁唑-3-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

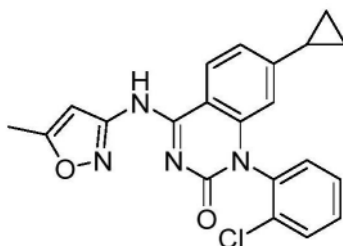
[1714]



[1715]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.08 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.08 (dd,  $J=8.5, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.48 (bs, 1H), 6.85 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.95-4.70 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.69-0.52 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393.1

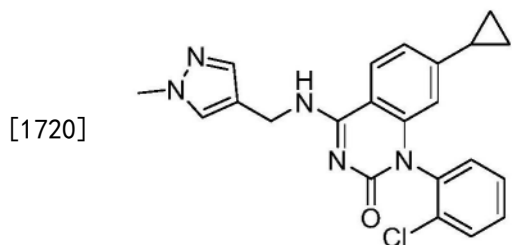
[1716] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为5-甲基异噁唑-3-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1717]



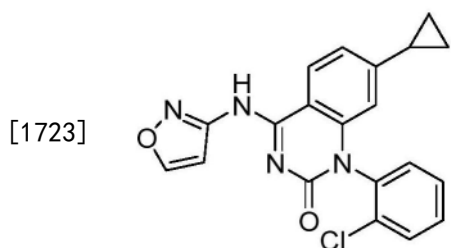
[1718]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.97 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 6.90 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (bs, 1H), 6.09 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 1H), 0.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.73-0.55 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  393.1

[1719] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



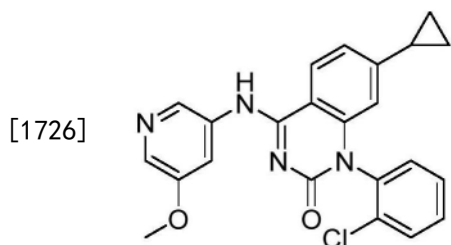
[1721]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.79 (bs, 1H), 8.06 (dd,  $J=8.6, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.67 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 2H), 6.81 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (s, 1H), 4.66-4.41 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 0.64-0.52 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.1

[1722] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噁唑-3-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为异噁唑-3-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1724]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.86 (s, 1H), 8.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 6.90 (bs, 1H), 6.89 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.08 (s, 1H), 1.91-1.81 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 0.97 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.69-0.56 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.05

[1725] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为5-甲氧基吡啶-3-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

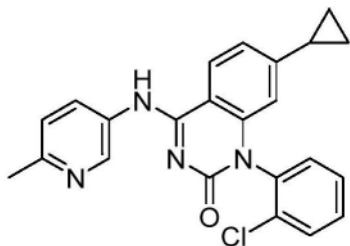


[1727]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.07 (bs, 1H), 8.68 (bs, 1H), 8.36 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 6.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 1H), 0.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.70-0.57 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  419.1

[1728] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替

换为6-甲基吡啶-3-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

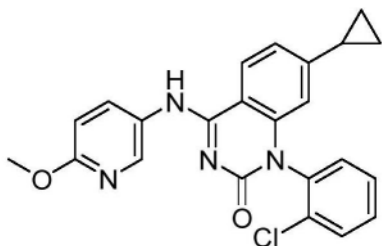
[1729]



[1730]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 10.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.46 (m, 3H), 7.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.98 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.71-0.56 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.1.

[1731] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为6-甲氧基吡啶-3-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

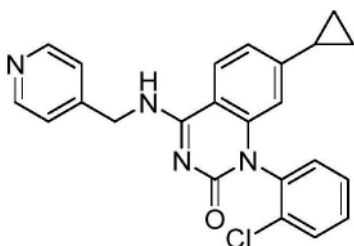
[1732]



[1733]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 9.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (dd,  $J=6.3, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.46 (m, 3H), 6.92 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.10 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.92-1.81 (m, 1H), 0.98 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.70-0.55 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  419.1

[1734] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((吡啶-4-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为吡啶-4-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

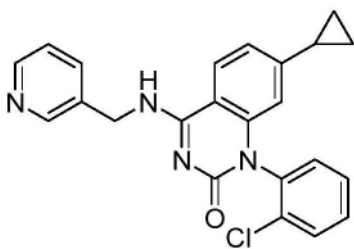
[1735]



[1736]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 9.13 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.13 (dd,  $J=8.6, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.55 (d,  $J=3.2\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.87 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.06 (s, 1H), 4.91-4.65 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 0.96 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.69-0.52 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.1

[1737] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((吡啶-3-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为吡啶-3-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

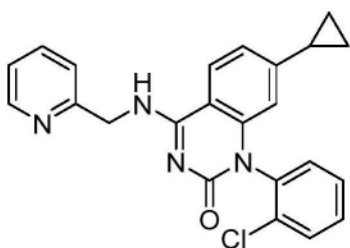
[1738]



[1739]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.89-4.65 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H), 0.95 (d, J=8.3Hz, 2H), 0.66-0.54 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  403.1

[1740] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((吡啶-2-基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为吡啶-2-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

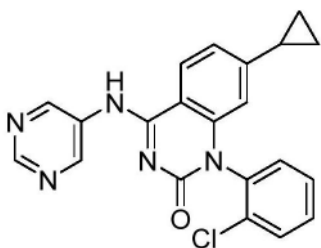
[1741]



[1742]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.54 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.84-7.68 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.95-4.72 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 0.96 (d, J=8.3Hz, 2H), 0.66-0.54 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  403.1.

[1743] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(嘧啶-5-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为嘧啶-5-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

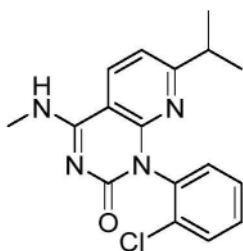
[1744]



[1745]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 0.99 (d, J=8.3Hz, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  390.05

[1746] 1-(2-氯苯基)-7-异丙基-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-7-异丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

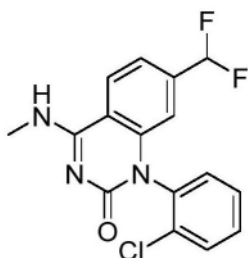
[1747]



[1748]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J=8.1, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.17 (dd,  $J=8.1, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 1H), 1.02-0.99 (m, 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  329.1

[1749] 1-(2-氯苯基)-7-(二氟甲基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-7-(二氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

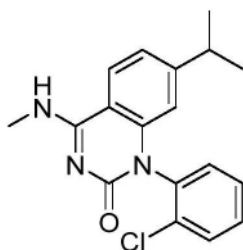
[1750]



[1751]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.81 (s, 1H), 8.26 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.71 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.41 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.00 (td,  $J=55.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (s, 1H), 3.01 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.0

[1752] 1-(2-氯苯基)-7-异丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-7-异丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

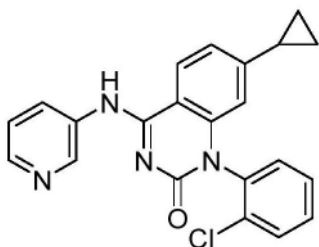
[1753]



[1754]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.56 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78-7.66 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.15 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.09 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (p,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 1.05 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.1

[1755] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(吡啶-3-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为3-氨基吡啶和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

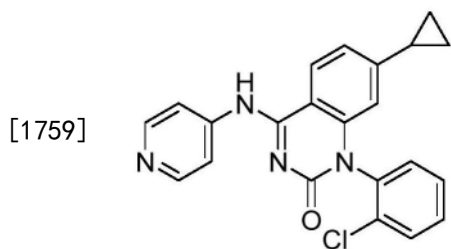
[1756]



[1757]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.43-8.19 (m, 3H), 7.80-

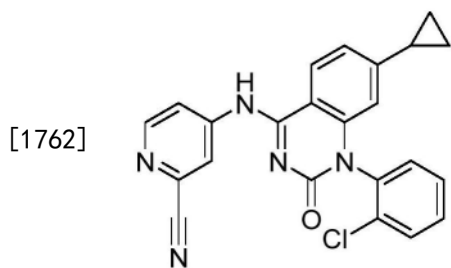
7.71 (m, 1H), 7.64-7.40 (m, 4H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 0.99 (d, J=8.3Hz, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>389.05

[1758] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(吡啶-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为4-氨基吡啶和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



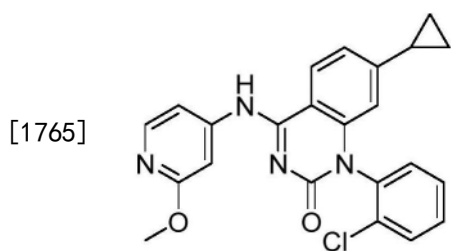
[1760] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.09 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.03 (bs, 2H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.00 (d, J=8.3Hz, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>389.05.

[1761] 4-((1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)吡啶甲腈通过替换为4-氨基吡啶甲腈和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1763] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.64 (d, J=5.7Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 3H), 6.95 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 0.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 0.69-0.58 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>414.1

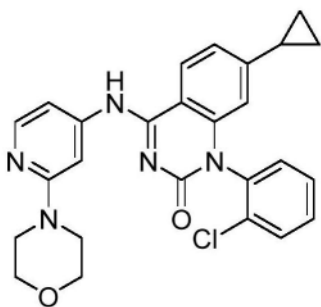
[1764] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-甲氧基吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1766] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.00 (s, 1H), 8.36 (bs, 1H), 8.16-8.01 (m, 1H), 7.84-7.73 (m, 1H), 7.67-7.49 (m, 5H), 6.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.86 (4H), 1.93-1.82 (m, 1H), 0.99 (d, J=8.5Hz, 2H), 0.70-0.52 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>419.1.

[1767] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-吗啉代吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

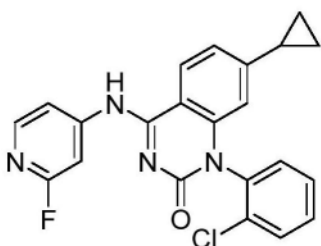
[1768]



[1769]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 9.86 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.82-7.69 (m, 1H), 7.62-7.41 (m, 5H), 6.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (s, 1H), 3.73 (s, 5H), 1.93-1.80 (m, 1H), 0.99 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.68-0.56 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  474.1

[1770] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-氟吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-氟吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

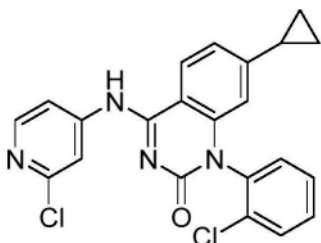
[1771]



[1772]  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 10.32 (bs, 1H), 8.35 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.82 (bs, 1H), 7.66-7.49 (m, 3H), 6.96 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (s, 1H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.00 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.70-0.58 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  407.0

[1773] 1-(2-氯苯基)-4-((2-氯吡啶-4-基)氨基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-氯吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

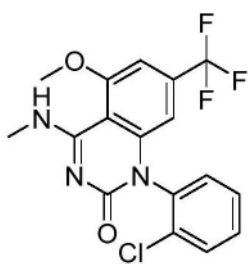
[1774]



[1775]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 10.21 (bs, 1H), 8.33 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 8.16 (bs, 1H), 7.91 (bs, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.66-7.41 (m, 3H), 6.95 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (s, 1H), 1.93-1.80 (m, 1H), 0.99 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.72-0.54 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  423.0

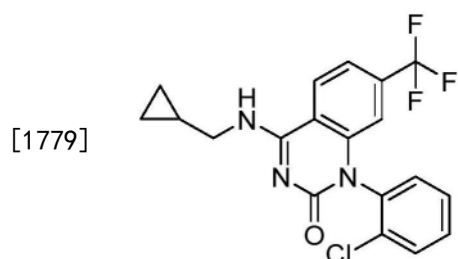
[1776] 1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1777]



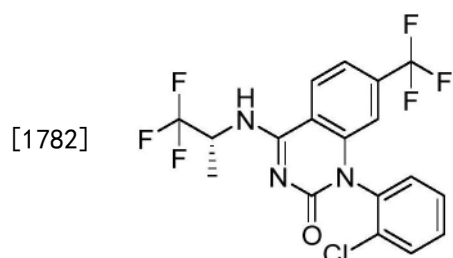
$m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.1

[1778] 1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为环丙基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



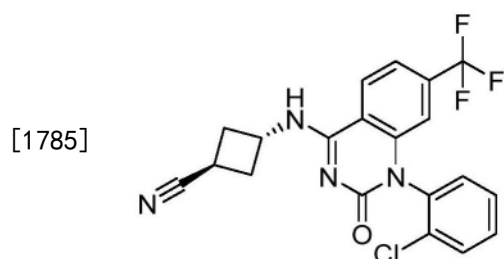
[1780]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.01 (s, 1H), 8.49 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 3.50-3.25 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 1H), 0.52 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.38-0.29 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  394.1

[1781] (R)-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1783]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.03-8.92 (m, 1H), 8.66 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.70 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.53 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.43 (h,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 1.53-1.47 (m, 3H), 1.34-1.15 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  436.0

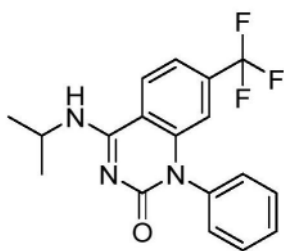
[1784] (反式)-3-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)环丁烷-1-甲腈通过替换为反式-3-氨基环丁烷-1-甲腈和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1786]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.06 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.44 (s, 1H), 4.93 (p,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  419.05

[1787] 4-(异丙基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为异丙基胺1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

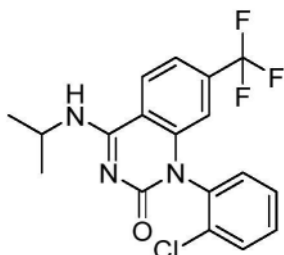
[1788]



[1789]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.49 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.43 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.49 (m, 4H), 7.35 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.54 (s, 1H), 4.55-4.45 (m, 1H), 1.29 (d,  $J=6.2\text{Hz}$ , 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.1

[1790] 1-(2-氯苯基)-4-(异丙基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为异丙基胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

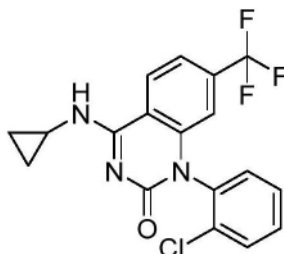
[1791]



[1792]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.54 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 4H), 6.43 (s, 1H), 4.52 (h,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 1.35-1.25 (m, 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.0

[1793] 1-(2-氯苯基)-4-(环丙基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为环丙基胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

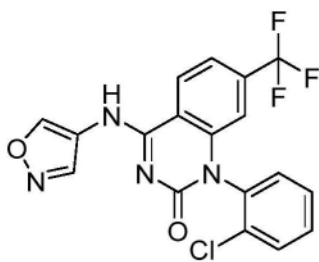
[1794]



[1795]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.78 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.65-7.51 (m, 3H), 6.68 (bs, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 0.85 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.80-0.70 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  380.0.

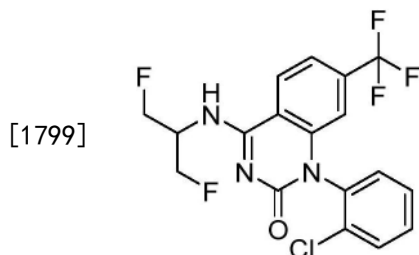
[1796] 1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1797]



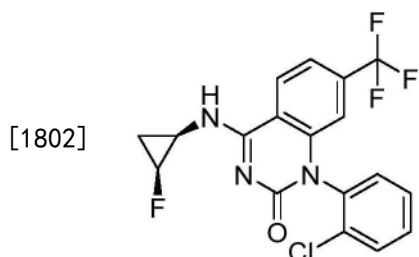
$m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.75.

[1798] 1-(2-氯苯基)-4-((1,3-二氟丙-2-基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1,3-二氟丙-2-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



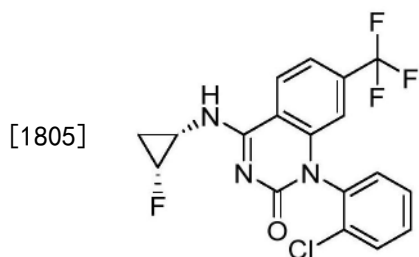
[1800]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.94 (d, J=7.5Hz, 1H), 8.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.06-4.89 (m, 1H), 4.89-4.62 (m, 4H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 418.1

[1801] 1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1R,2S)-2-氟环丙-1-胺HCl和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



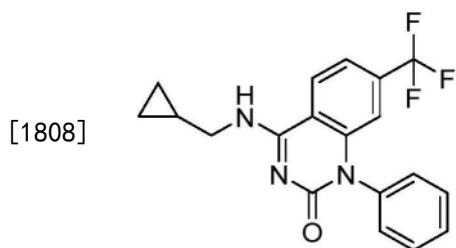
[1803]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.91 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 4.90 (d, J=65.0Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.48-1.17 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 398.05.

[1804] 1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺HCl和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



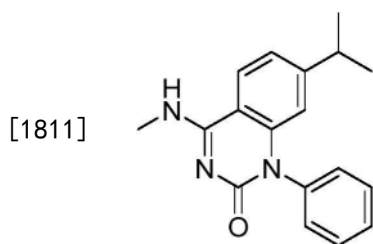
[1806]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.91 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 4.90 (d, J=65.0Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.48-1.17 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 398.1.

[1807] 4-((环丙基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为环丙基甲胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



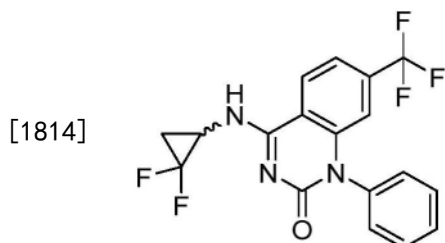
[1809]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.91 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.66-7.49 (m, 3H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.90 (bs, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.38-3.26 (m, 2H), 1.31-1.16 (m, 1H), 0.51 (d, J=7.7Hz, 2H), 0.36-0.26 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.1

[1810] 7-异丙基-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为7-异丙基-1-苯基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



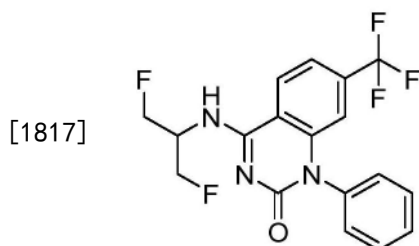
[1812]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.46 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.0Hz, 2H), 7.51 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (p, J=7.1Hz, 1H), 1.04 (d, J=6.6Hz, 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  294.2.

[1813] 4-((2,2-二氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2,2-二氟环丙-1-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1815]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.41 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 3H), 7.56 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.57 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.18-5.87 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.05.

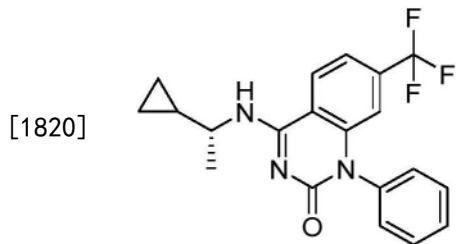
[1816] 4-((1,3-二氟丙-2-基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1,3-二氟丙-2-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1818]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.83 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (t, J=6.8Hz, 3H), 7.56 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.03-4.87 (m,

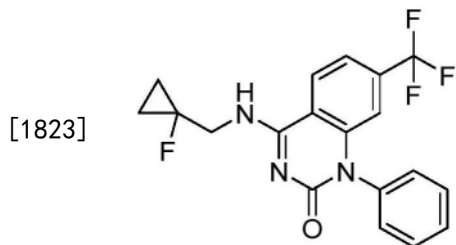
1H), 4.86-4.75(m, 2H), 4.76-4.62(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>384.1.

[1819] (R)-4-((1-环丙基乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(R)-1-环丙基乙-1-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



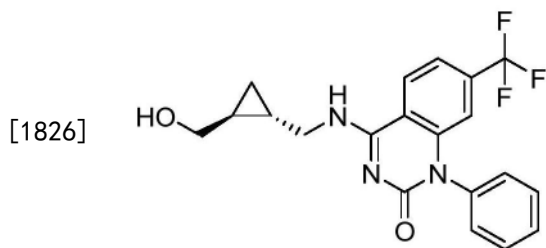
[1821] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.43(d, J=8.0Hz, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45-7.28(m, 4H), 7.16(s, 2H), 6.35(s, 1H), 3.67(q, J=7.6Hz, 1H), 2.34-2.27 9m, 1H), 1.13(d, J=6.4Hz, 3H), 0.99-0.87(m, 2H), 0.40-0.22(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>374.1.

[1822] 4-(((1-氟环丙基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1-氟环丙基)甲胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1824] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.06(d, J=6.2Hz, 1H), 8.53(d, J=8.5Hz, 1H), 7.66-7.49(m, 4H), 7.36(d, J=7.6Hz, 2H), 6.57(s, 1H), 4.02(dd, J=21.5, 5.4Hz, 2H), 1.07(d, J=19.0Hz, 2H), 0.95(d, J=8.0Hz, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>378.1.

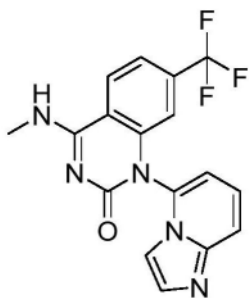
[1825] 4-(((反式)-2-(羟甲基)环丙基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(反式)-2-(氨基甲基)环丙基)甲醇和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1827] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.85(s, 1H), 8.43(d, J=8.4Hz, 1H), 7.66-7.48(m, 4H), 7.35(d, J=7.6Hz, 2H), 6.55(s, 1H), 4.53(s, 1H), 3.55-3.41(m, 2H), 3.36-3.19(m, 2H), 1.16-1.06(m, 1H), 1.02-0.92(m, 1H), 0.52-0.35(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>390.1

[1828] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

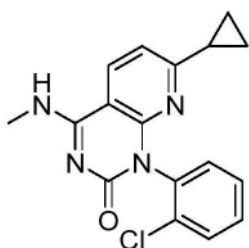
[1829]



[1830]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (s, 1H), 3.09-3.02 (m, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.1.

[1831] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为1-(2-氯苯基)-7-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

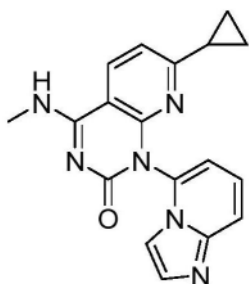
[1832]



[1833]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.32 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.54-0.47 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.1

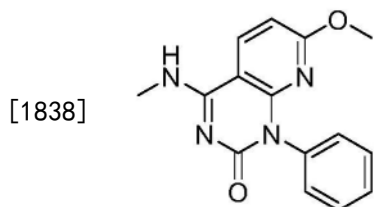
[1834] 7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1835]



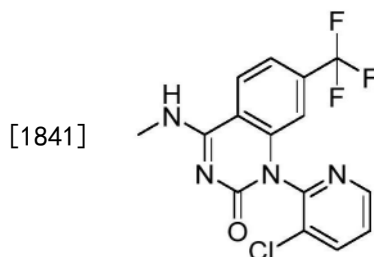
[1836]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 8.59 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 2.99 (s, 3H), 2.06-1.97 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.64-0.56 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  333.1

[1837] 7-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为7-甲氧基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



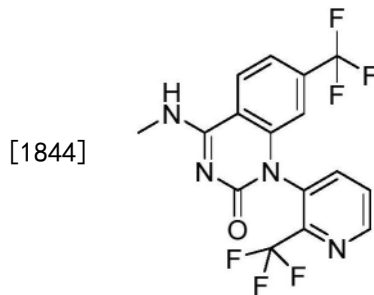
[1839]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.46 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.39 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.64 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.48 (s, 3H), 2.97 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 283.1

[1840] 1-(3-氯吡啶-2-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



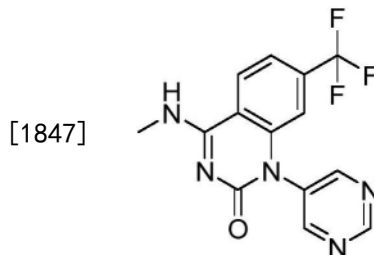
[1842]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.04 (s, 1H), 8.68 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 3.03 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 355.0

[1843] 4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1845]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.04 (s, 1H), 8.93 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.37 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (s, 1H), 3.02 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 389.1

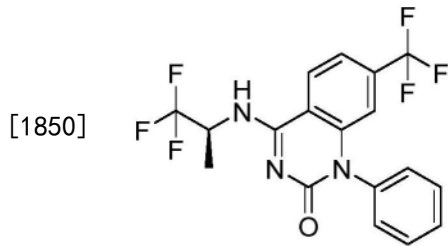
[1846] 4-(甲基氨基)-1-(嘧啶-5-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为1-(嘧啶-5-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1848]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.34 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.36 (d,  $J=$

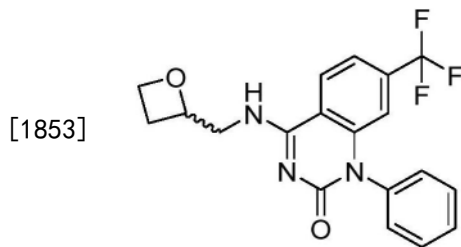
8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.03 (s, 3H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 322.1.

[1849] (S)-1-苯基-7-(三氟甲基)-4-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



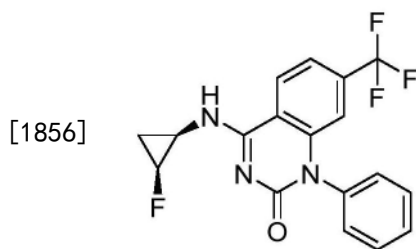
[1851] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.88 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.68-7.52 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 1.48 (d, J=7.1Hz, 3H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 402.1.

[1852] 4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为氧杂环丁烷-2-基甲胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1854] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.96 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.35 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.01 (p, J=6.5Hz, 1H), 4.61-4.44 (m, 2H), 3.92-3.71 (m, 2H), 2.69 (q, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 376.1

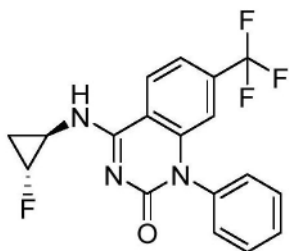
[1855] 4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(1R,2S)-2-氟环丙-1-胺盐酸盐和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1857] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.79 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.37 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.89 (d, J=65.1Hz, 1H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1.45-1.18 (m, 2H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 364.1

[1858] 4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(反式)-2-氟环丙-1-胺盐酸盐和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

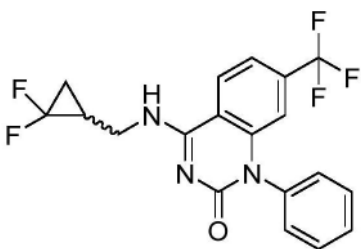
[1859]



[1860]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.66 (s, 1H) , 8.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.69-7.51 (m, 4H) , 7.35 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H) , 6.56 (s, 1H) , 4.88 (d,  $J=63.1\text{Hz}$ , 1H) , 3.35-3.23 (m, 1H) , 1.61-1.45 (m, 1H) , 1.30-1.17 (m, 1H) .  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1 .

[1861] 4-(((2,2-二氟环丙基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(2,2-二氟环丙基)甲胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

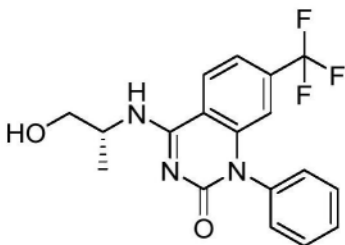
[1862]



[1863]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 9.03 (s, 1H) , 8.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) , 7.66-7.50 (m, 4H) , 7.35 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) , 6.56 (s, 1H) , 3.69-3.54 (m, 2H) , 2.28-2.14 (m, 1H) , 1.73-1.58 (m, 1H) , 1.48-1.36 (m, 1H) .  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.1 .

[1864] (R)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(R)-2-氨基丙-1-醇和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

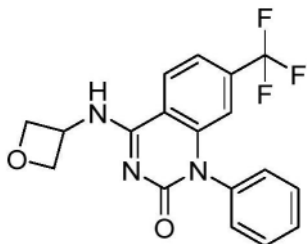
[1865]



[1866]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.50 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H) , 8.34 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H) , 7.64-7.52 (m, 4H) , 7.34 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) , 6.55 (s, 1H) , 4.90 (s, 1H) , 4.45 (p,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) , 3.55 (d,  $J=40\text{Hz}$ , 1H) , 1.24 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H) .  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.1 .

[1867] 4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为氧杂环丁烷-3-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

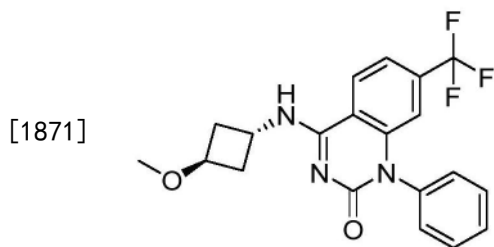
[1868]



[1869]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 9.24 (s, 1H) , 8.50 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H) , 7.61 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 4H) , 7.33 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H) , 6.56 (s, 1H) , 5.16 (p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) , 4.88 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) ,

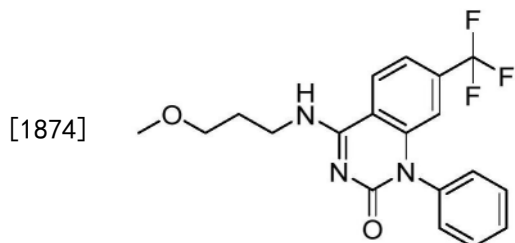
4.70 (t, J=6.4Hz, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>362.1.

[1870] 4-(((反式)-3-甲氧基环丁基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为(反式)-3-甲氧基环丁-1-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1872] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.80 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.49 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 4H), 7.34 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.77-4.62 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.44-2.31 (m, 4H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>390.1.

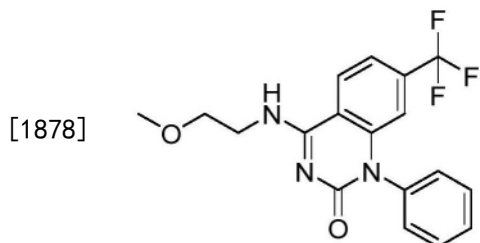
[1873] 4-((3-甲氧基丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为3-甲氧基丙-1-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1875] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.76 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.57 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.45 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.91 (p, J=7.1Hz, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>378.1.

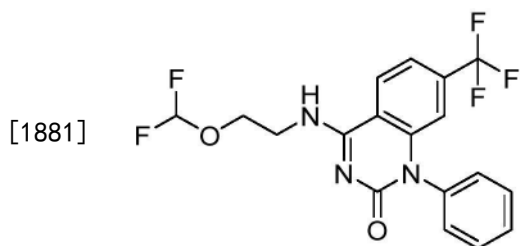
[1876]

[1877] 4-((2-甲氧基乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-甲氧基乙-1-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



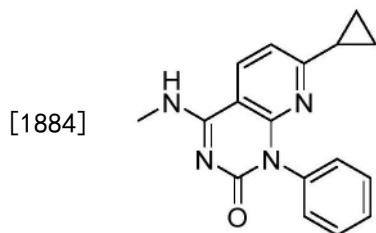
[1879] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.43 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 4H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.75-3.66 (m, 2H), 3.61 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.32 (s, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>364.1.

[1880] 4-((2-(二氟甲氧基)乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为2-(二氟甲氧基)乙-1-胺和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



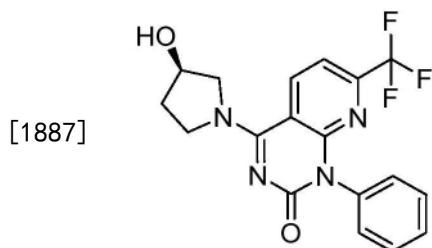
[1882]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.41 (ddd,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.51 (m, 4H), 7.36 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.84 (d,  $J=75.8\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (s, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 400.1.

[1883] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮通过替换为7-环丙基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



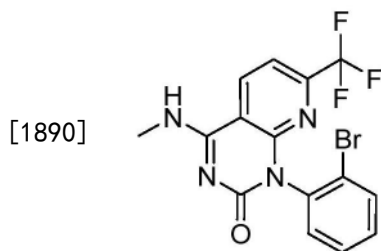
[1885]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.56 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.29 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.16 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.97 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 3H), 1.98 (p,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 0.82 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 0.54-0.46 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 293.1

[1886] (R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用(R)-吡咯烷-3-醇和1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1888]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.79 (br s, 1H), 7.61 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 4.45 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.03 (t,  $J=11.5\text{Hz}$ , 2H).

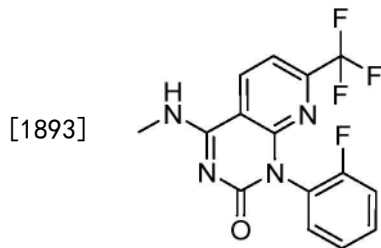
[1889] 1-(2-溴苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-溴苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1891]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 9.13 (br s, 1H), 8.81 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.33 (m, 2H), 3.04 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 401.0,

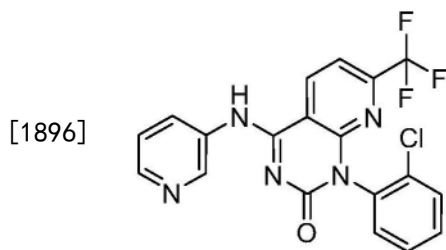
399.0.

[1892] 1-(2-氟苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-氟苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



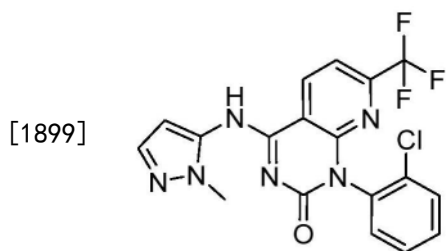
[1894]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 9.13 (s, 1H), 8.79 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (m, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 3.03 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  339.1

[1895] 1-(2-氯苯基)-4-(吡啶-3-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用吡啶-3-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1897]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.62 (s, 1H), 9.19 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 9.03 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.52 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  418.0.

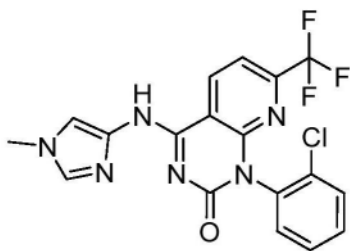
[1898] 1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-甲基-1H-吡唑-5-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1900]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 10.80 (s, 1H), 9.05 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 3.90 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.0.

[1901] 1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-甲基-1H-咪唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

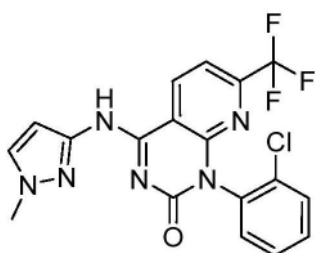
[1902]



[1903]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.82 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J=5.9, 3.2\text{Hz}$ , 3H), 7.44 (s, 1H), 3.76 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.0.

[1904] 1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-甲基-1H-吡唑-3-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

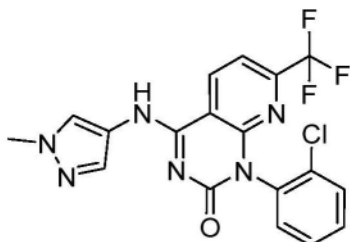
[1905]



[1906]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=27.4\text{Hz}$ , 4H), 6.32 (s, 1H), 3.77 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.0.

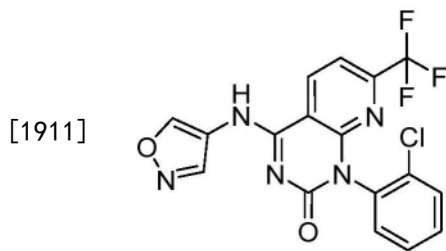
[1907] 1-(2-氯苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-甲基-1H-吡唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[1908]



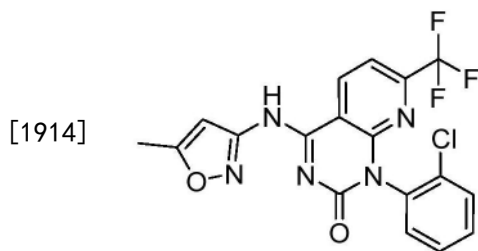
[1909]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.95 (s, 1H), 8.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 3.94 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  421.0.

[1910] 1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



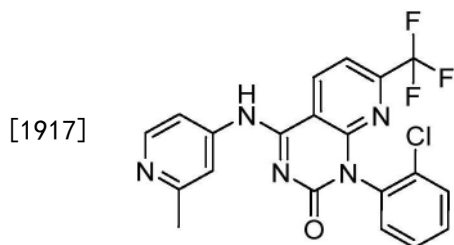
[1912]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  11.09 (br s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.02 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.94 (s, 1H), 7.94 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.44 (m, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  408.0

[1913] 1-(2-氯苯基)-4-((5-甲基异噁唑-3-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



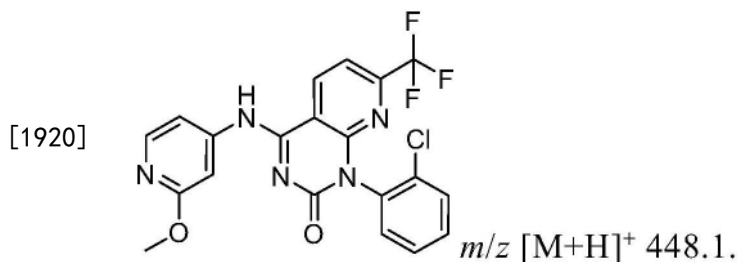
[1915]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.98 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.53 (s, 4H), 6.25 (s, 1H), 2.48 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.05.

[1916] 1-(2-氯苯基)-4-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用2-甲基吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

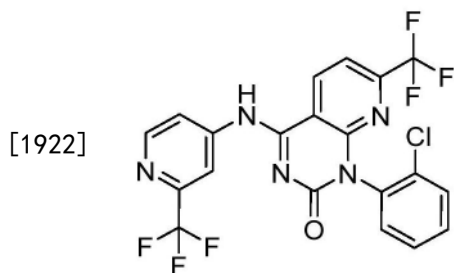


[1918]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.73 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.72 (d,  $J=8.1$ , 1H), 7.66 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.38 (m, 3H), 6.70 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

[1919] 1-(2-氯苯基)-4-((2-甲氧基吡啶-4-基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用2-甲氧基吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

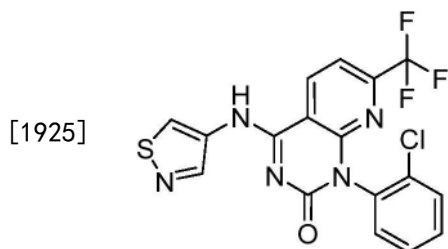


[1921] 1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用2-(三氟甲基)吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



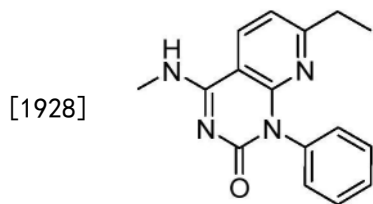
[1923]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 9.07 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.59-7.42 (m, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  486.05.

[1924] 1-(2-氯苯基)-4-(异噻唑-4-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用异噻唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



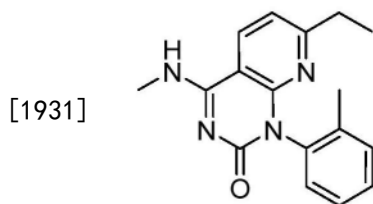
[1926]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 9.63 (s, 1H), 9.00 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.93 (s, 1H), 7.79 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.72-7.61 (m, 1H), 7.59-7.38 (m, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  424.0.

[1927] 7-乙基-4-(甲基氨基)-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用7-乙基-1-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1929]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.61 (br, 1H), 8.37 (d,  $J=8.2$ , 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.20 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.13 (d,  $J=8.0$ , 1H), 2.98 (d,  $J=4.5$ , 3H), 2.56 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.00 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  281.2.

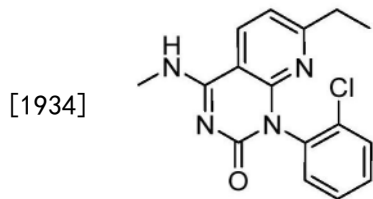
[1930] 7-乙基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用7-乙基-1-(邻甲苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1932]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.63 (br s, 1H), 8.39 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (m, 3H), 7.11

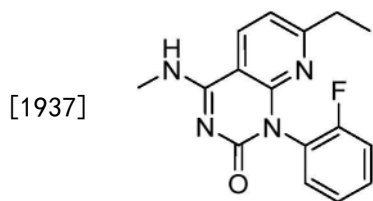
(m, 2H), 3.04-2.94 (s, 3H), 2.55 (q, J=7.7Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 0.98 (t, J=7.6, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 295.15.

[1933] 1-(2-氯苯基)-7-乙基-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



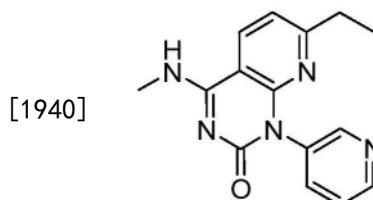
[1935] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.72 (br s, 1H), 8.40 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.37 (br s, 1H), 7.16 (d, J=8.2Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.58 (q, J=7.6Hz, 2H), 0.99 (t, J=7.6Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 315.1.

[1936] 7-乙基-1-(2-氟苯基)-4-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-氟苯基)-7-乙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



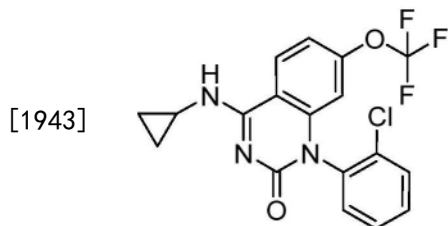
[1938] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.28 (d, J=8.0, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 8.3Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.79-2.59 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.33 (d, J=6.6Hz, 1H), 1.10 (t, J=7.6Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 299.1.

[1939] 7-乙基-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用7-乙基-1-(吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1941] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.60 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.70 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.33 (d, J=6.6Hz, 1H), 1.10 (dd, J=8.5, 6.7Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 282.15.

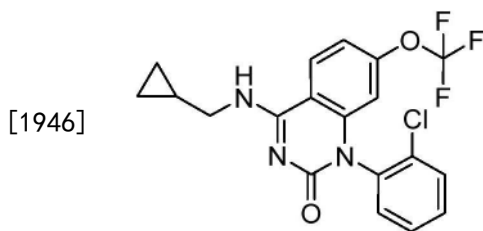
[1942] 1-(2-氯苯基)-4-(环丙基氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1944] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.21 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.55-

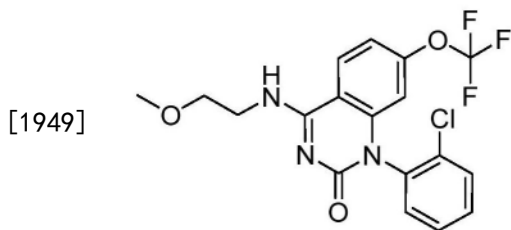
7.36(m, 1H), 7.17(d, J=9.0Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 3.17(m, 1H), 0.95(d, J=7.2Hz, 2H), 0.80(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>396.0

[1945] 1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



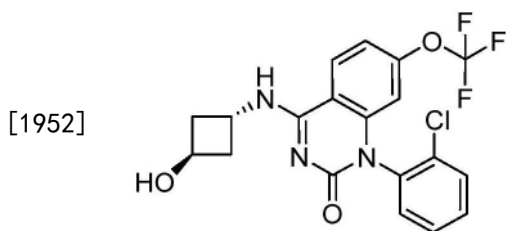
[1947] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.28(d, J=8.8Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.60(m, 2H), 7.48(m, 1H), 7.20(d, J=9.0Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 3.53(m, 2H), 1.40-1.19(m, 1H), 0.60(d, J=7.7Hz, 2H), 0.39(m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>410.0

[1948] 1-(2-氯苯基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-甲氧基乙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



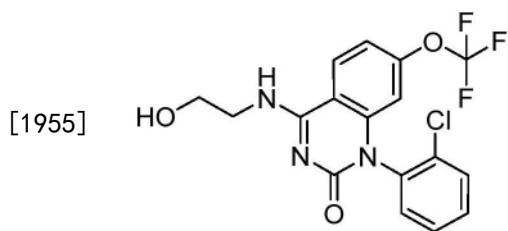
[1950] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.25(d, J=9.1Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.67-7.57(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.20(d, J=9.2Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 3.85(m, 2H), 3.72(m, 2H), 3.43(s, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>414.0.

[1951] 1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-3-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-3-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



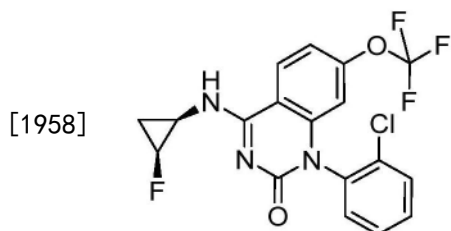
[1953] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.35(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81-7.66(m, 1H), 7.65-7.53(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.20(d, J=9.0Hz, 1H), 6.24(s, 1H), 4.53(m, 1H), 2.63-2.40(m, 4H). m/z [M+H]<sup>+</sup>426.1.

[1954] 1-(2-氯苯基)-4-((2-羟乙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-氨基乙-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



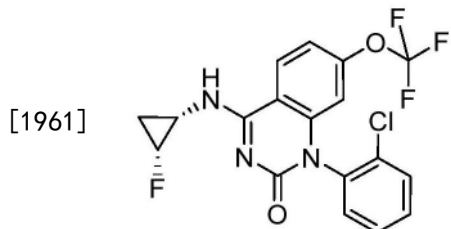
[1956]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.30 (d,  $J=9.0$ , Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.25 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+400.1$ .

[1957] 1-(2-氯苯基)-4-(((1R,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(1R,2S)-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



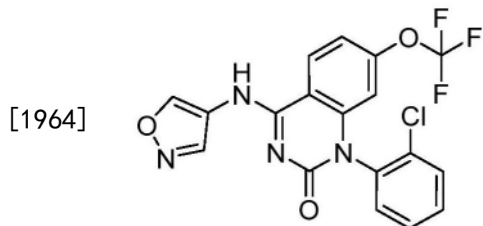
[1959]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.86 (d,  $J=64.6$ Hz, 1H), 3.06 (br s, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.19 (d,  $J=6.4$ Hz, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+414.05$

[1960] 1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1962]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.38 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=8.8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.86 (d,  $J=64.6$ Hz, 1H), 3.06 (br s, 1H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.19 (d,  $J=6.4$ Hz, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+414.05$ .

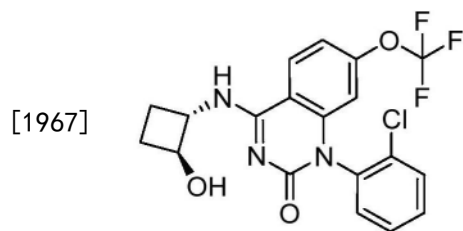
[1963] 1-(2-氯苯基)-4-(异噁唑-4-基氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1965]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 7.78 (m,

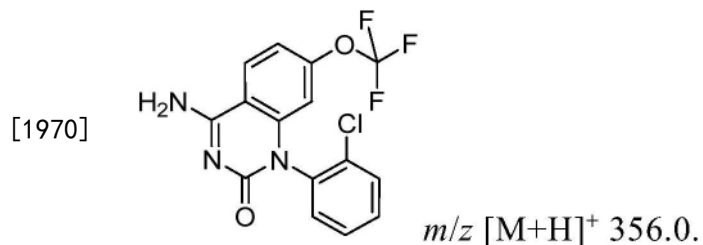
1H), 7.61 (m, 3H), 7.39 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.18 (s, 1H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 423.0.

[1966] 1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

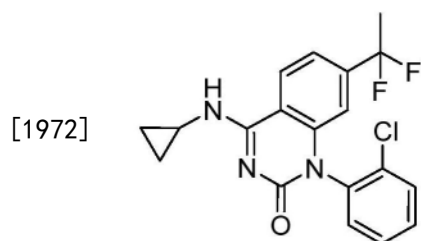


[1968] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.67-7.54 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 426.1.

[1969] 4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用在THF中的氨(2M)和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

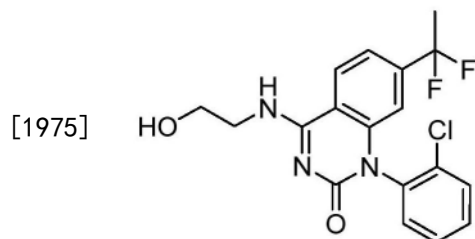


[1971] 1-(2-氯苯基)-4-(环丙基氨基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙胺和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1973] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 1.82 (t, J=18.4Hz, 2H), 1.31 (d, J=6.4Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.2Hz, 1H), 0.81 (m, 1H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 376.1.

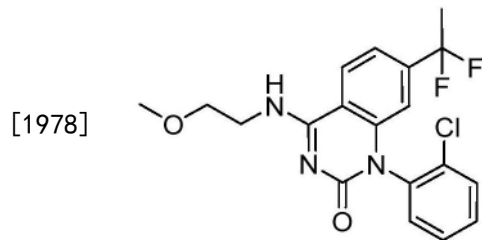
[1974] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-((2-羟乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-氨基乙-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1976] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.22 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (m,

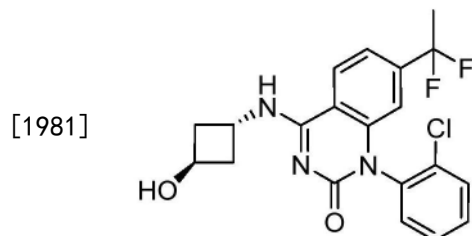
2H), 6.56 (s, 1H), 3.97-3.72 (m, 4H), 1.83 (t, J=18.1, 3H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>380.05.

[1977] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-((2-甲氧基乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-甲氧基乙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



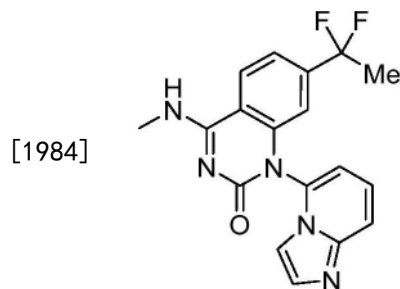
[1979] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.83 (t, J=18.4, 3H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>394.05.

[1980] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((反式)-3-羟基环丁基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-3-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1982] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.32 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.59-4.45 (m, 1H), 2.63-2.44 (m, 4H), 1.83 (t, J=18.4, 3H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>406.1.

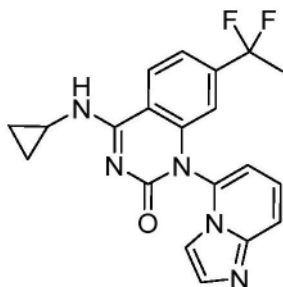
[1983] 7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[1985] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.78 (t, J=18.5, 3H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>356.1.

[1986] 4-(环丙基氨基)-7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基胺和7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

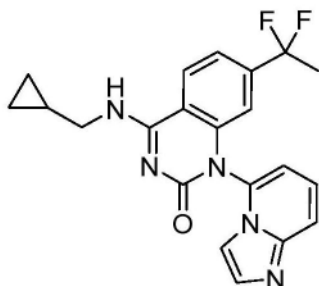
[1987]



[1988]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.29 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (m, 3H), 7.50 (t,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 6.71 (s, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.80 (t,  $J=18.5$ , 3H), 0.98 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.86 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.2.

[1989] 4-((环丙基甲基)氨基)-7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

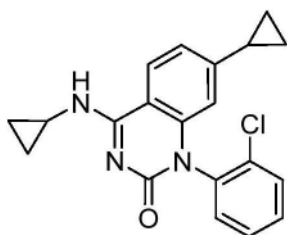
[1990]



[1991]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.35 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.92-7.79 (m, 3H), 7.54 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (s, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 1.81 (t,  $J=18.5$ , 3H), 1.33 (m, 1H), 0.62 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 0.42 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396.2.

[1992] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(环丙基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

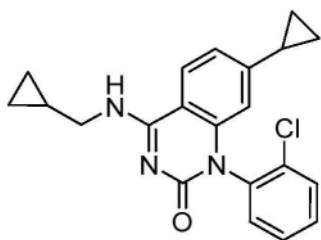
[1993]



[1994]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.95 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (s, 1H), 3.12 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.01 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.93 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 0.78 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.1.

[1995] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

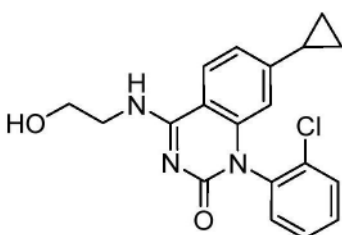
[1996]



[1997]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.80 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.74 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.94 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.16-0.98 (m, 2H), 0.80 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.43-0.32 (m, 2H), 0.17 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  366.1.

[1998] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-羟乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-氨基乙醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

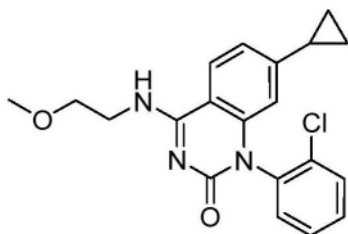
[1999]



[2000]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.97 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.51-7.36 (m, 1H), 6.95 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.01 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.62 (br s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.1.

[2001] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-甲氧基乙醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

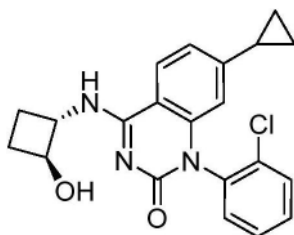
[2002]



[2003]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.97 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (s, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.01 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 0.62 (br s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.1.

[2004] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((反式)-2-羟基环丁基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

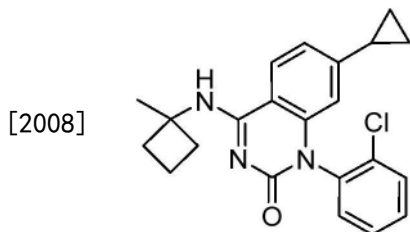
[2005]



[2006]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.04 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.81-7.66 (m, 1H), 7.58 (m, 2H),

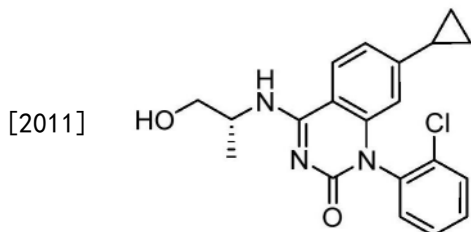
7.43 (m, 1H) , 6.95 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.15 (s, 1H) , 4.21 (s, 1H) , 2.23 (m, 2H) , 1.84 (m, 1H) , 1.68 (m, 2H) , 1.02 (d, J=8.3Hz, 2H) , 0.62 (d, J=4.8Hz, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>382.1.

[2007] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((1-甲基环丁基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-甲基环丁-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



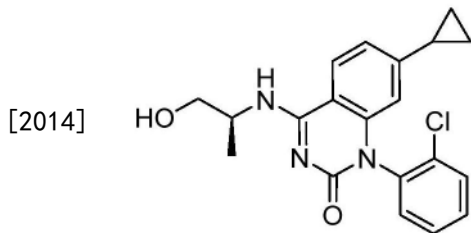
[2009] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ7.99 (d, J=9.1Hz, 1H) , 7.71 (m, 1H) , 7.57 (m, 2H) , 7.48-7.26 (m, 1H) , 6.92 (d, J=8.2Hz, 1H) , 6.12 (s, 1H) , 2.46 (m, 2H) , 2.31 (m, 2H) , 1.94 (m, 2H) , 1.83 (m, 1H) , 1.72 (s, 3H) , 1.00 (d, J=8.1Hz, 2H) , 0.67-0.45 (m, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>380.15.

[2010] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((R)-1-羟基丙-2-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-2-氨基丙-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



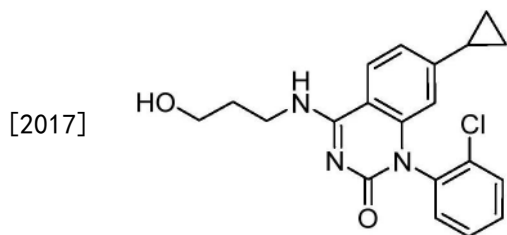
[2012] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.05 (d, J=8.4, 1H) , 7.72 (m, 1H) , 7.57 (m, 2H) , 7.43 (m, 1H) , 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.14 (s, 1H) , 4.77-4.53 (m, 1H) , 3.71 (m, 2H) , 1.82 (m, 1H) , 1.35 (d, J=6.3Hz, 3H) , 1.01 (d, J=8.1Hz, 2H) , 0.62 (s, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>370.1.

[2013] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((S)-1-羟基丙-2-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(S)-2-氨基丙-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



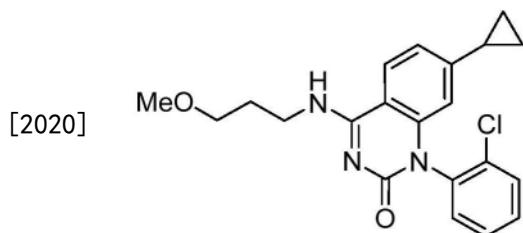
[2015] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.05 (d, J=8.4, 1H) , 7.72 (m, 1H) , 7.57 (m, 2H) , 7.43 (m, 1H) , 6.94 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.14 (s, 1H) , 4.77-4.53 (m, 1H) , 3.71 (m, 2H) , 1.82 (m, 1H) , 1.35 (d, J=6.3Hz, 3H) , 1.01 (d, J=8.1Hz, 2H) , 0.62 (s, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>370.1.

[2016] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-羟丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用3-氨基丙-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



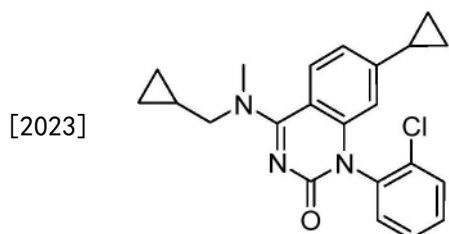
[2018]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.95 (d,  $J=5.9$ , 1H), 7.71 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 6.95 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.72 (m, 4H), 1.96 (t,  $J=6.7$ Hz, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.01 (d,  $J=8.2$ Hz, 2H), 0.71-0.49 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.1.

[2019] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-甲氧基丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用3-甲氧基丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



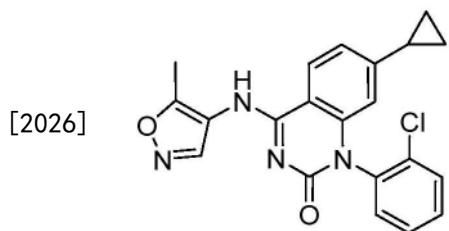
[2021]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.91 (d,  $J=8.5$ , 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 7.43 (br s, 1H), 6.94 (d,  $J=8.5$ Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.72 (t,  $J=7.2$ Hz, 2H), 3.55 (t,  $J=6.1$ , 2H), 3.38 (s, 3H), 2.02 (quin,  $J=5.9$ Hz, 2H), 1.84 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 1.01 (br s, 2H), 0.61 (dq,  $J=4.8, 2.5$ Hz, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.1.

[2022] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)(甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-环丙基-N-甲基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2024]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.17 (d,  $J=6.1$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.04 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.44 (s, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.05 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 0.67 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  380.15.

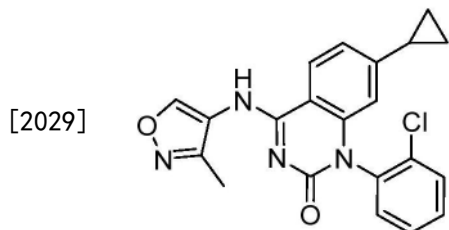
[2025] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((5-甲基异噁唑-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用5-甲基异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2027]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  9.24 (s, 1H), 8.29-8.09 (m, 1H), 7.74 (d,  $J=5.0$ Hz, 1H), 7.707.57 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=6.3$ Hz, 1H), 7.04 (d,  $J=8.6$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 2.44 (s, 3H),

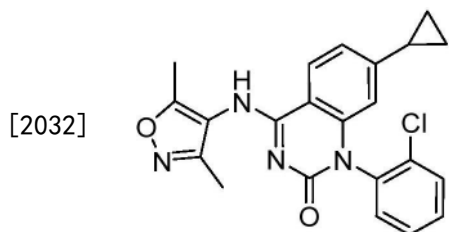
1.88 (br s, 1H), 1.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 0.67 (br s, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>393.1.

[2028] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3-甲基异噁唑-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用3-甲基异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



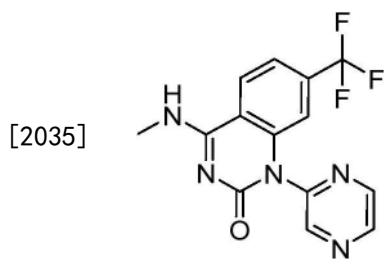
[2030] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.7 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=6.5Hz, 3H), 7.46 (br s, 1H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.87 (br s, 1H), 1.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 0.65 (br s, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>393.1.

[2031] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用3,5-二甲基异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2033] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.12 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.75-0.50 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup>407.1.

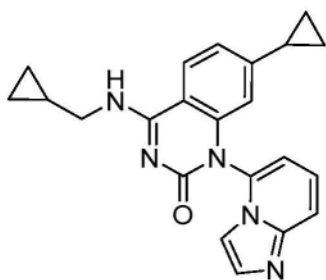
[2034] 4-(甲基氨基)-1-(吡嗪-2-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(吡嗪-2-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2036] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.86 (s, 1H), 8.81 (d, J=7.2Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 3.18 (d, J=1.9Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>322.1.

[2037] 7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

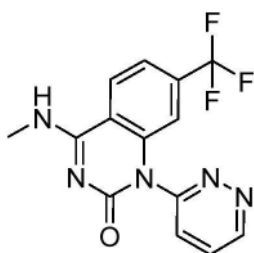
[2038]



[2039]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.11 (m, 3H), 8.03 (s, 2H), 7.65 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (s, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.44-1.26 (m, 1H), 1.00 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 0.70 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 0.61 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 0.39 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.15.

[2040] 4-(甲基氨基)-1-(咪嗪-3-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(咪嗪-3-基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

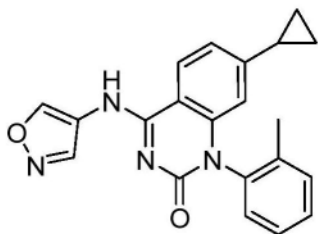
[2041]



[2042]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  9.40 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.38 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (s, 1H), 3.04 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  322.1.

[2043] 7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用异噁唑-4-胺和7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

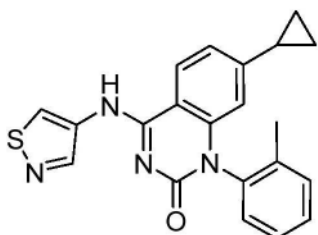
[2044]



[2045]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.42 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 7.22 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.09 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (br s, 1H), 0.97 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.61 (br s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  359.1.

[2046] 7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用硫代异噁唑-4-胺和7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

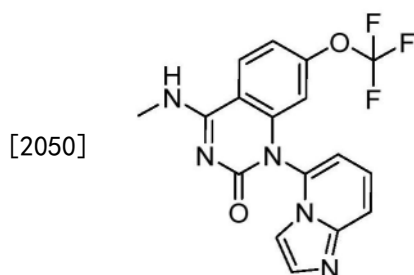
[2047]



[2048]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  10.56 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H),

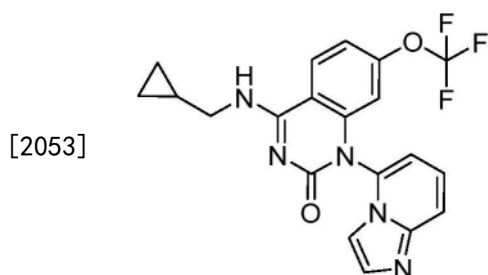
7.57-7.32 (m, 3H), 7.22 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.83 (br s, 1H), 0.97 (d, J=8.3Hz, 2H), 0.62 (br s, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 375.1.

[2049] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



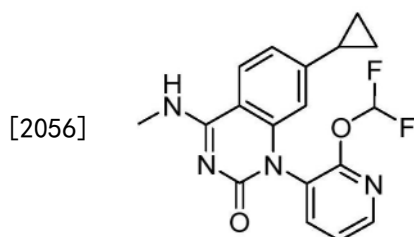
[2051] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.99 (br s, 1H), 8.32 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.04 (m, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 376.1.

[2052] 4-((环丙基甲基)氨基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-7-(三氟甲氧基)-喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



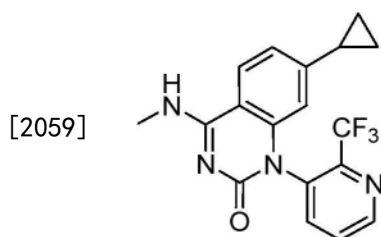
[2054] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ9.03 (br s, 1H), 8.43 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 1.24 (quin, J=6.7Hz, 1H), 0.53 (d, J=7.9Hz, 2H), 0.34 (br s, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 416.1.

[2055] 7-环丙基-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(2-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



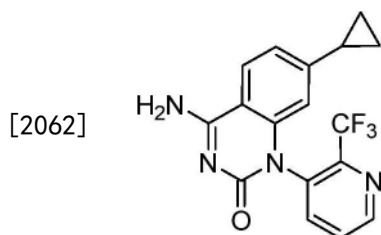
[2057] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ8.57 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.95 (d, J=8.7Hz, 2H), 0.63 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 359.1.

[2058] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



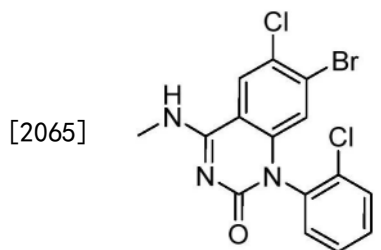
[2060]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.08 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (m, 2H), 6.83 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.06 (s, 1H), 3.04-2.93 (m, 3H), 1.87 (m, 1H), 0.94 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.61 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.1.

[2061] 4-氨基-7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用在THF中的氨(2M)和7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



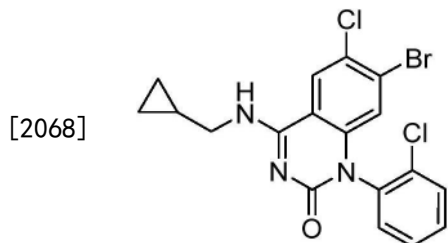
[2063]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.10-7.88 (m, 3H), 6.96 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (s, 1H), 1.96-1.72 (m, 1H), 1.03 (dd,  $J=3.4\text{Hz}$ , 2H), 0.65 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.0.

[2064] 7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2066]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.82 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.52 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 1H), 6.53 (s, 1H), 3.06-2.90 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  399.9.

[2067] 7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

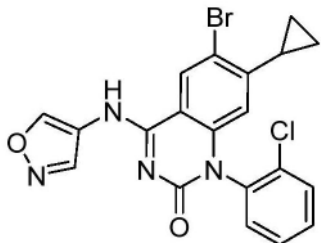


[2069]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.73-7.56 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 2.67 (br s, 1H), 1.26 (m, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  439.9.

[2070] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换

为异噁唑-4-胺和6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

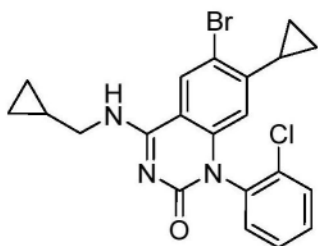
[2071]



[2072]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  9.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 1.06 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 0.39 (br s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  458.0.

[2073] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

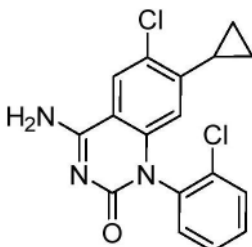
[2074]



[2075]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.74 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.81-7.67 (m, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.53-7.34 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.19 (s, 1H), 0.98 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.51 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 0.35-0.22 (m, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  445.0.

[2076] 4-氨基-6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮使用在THF中的氨(2M)和6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

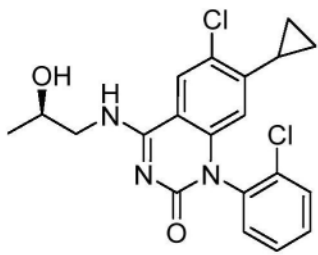
[2077]



[2078]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.13-0.96 (m, 2H), 0.39 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  347.0.

[2079] (R)-6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-羟丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-2-氨基丙-1-醇和6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

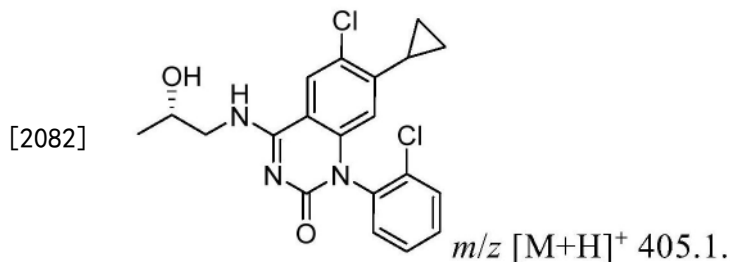
[2080]



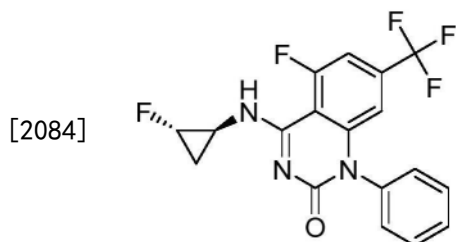
$m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405.05.

[2081] (S)-6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((S)-2-羟丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用

(S)-2-氨基丙-1-醇和6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

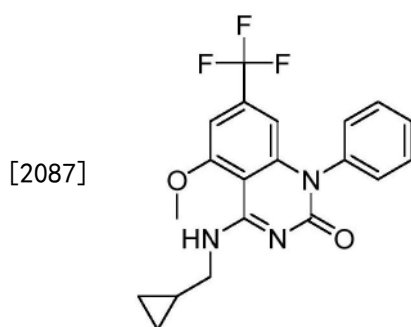


[2083] 5-氟-4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-2-氟环丙-1-胺和5-氟-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



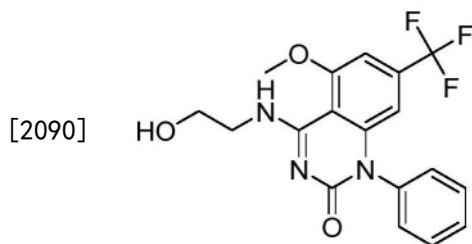
[2085]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 7.86 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.38 (br s, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.92 (d,  $J=64.9\text{Hz}$ , 1H), 3.08 (br s, 1H), 1.40 (br d,  $J=25.4\text{Hz}$ , 1H), 1.27 (m, 1H).  $m/z [M+H]^+ 382.1$ .

[2086] 4-((环丙基甲基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2088]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.70 (m, 1H), 7.56 (dt,  $J=30.6, 7.5\text{Hz}$ , 3H), 7.31 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.09 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 1.26 (s, 1H), 0.50 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.35 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H).  $m/z [M+H]^+ 390.1$ .

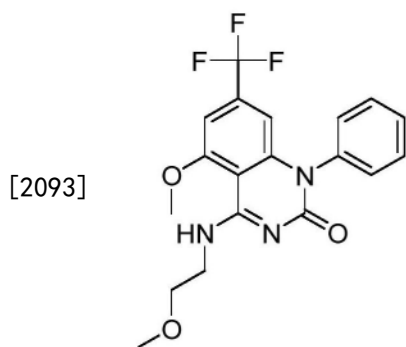
[2089] 4-((2-羟乙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-氨基乙-1-醇和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



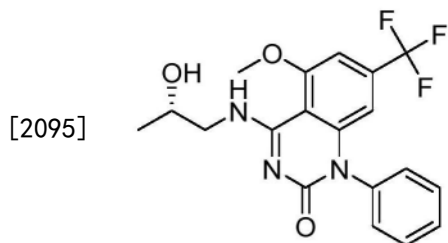
[2091]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.67 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.31 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.11 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H), 3.71 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 3.60 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H).  $m/z$

$z[M+H]^+380.1$ .

[2092] 5-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-甲氧基乙-1-胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

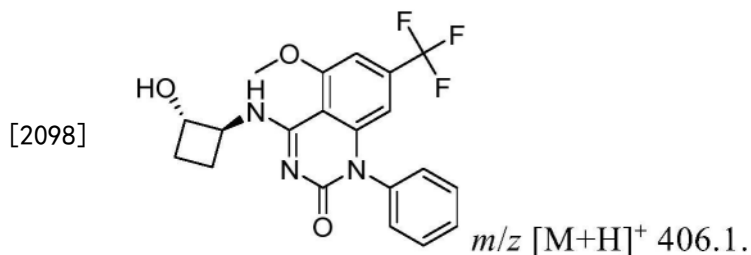


[2094] (S)-4-((2-羟丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(S)-2-氨基丙-1-醇和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2096]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.72 (m, 1H), 7.68-7.45 (m, 3H), 7.31 (d,  $J=7.5$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03-3.90 (br s, 1H), 3.64 (dd,  $J=12.6, 6.0$ Hz, 1H), 1.16 (d,  $J=6.3, 3$ H).  $m/z [M+H]^+394.1$ .

[2097] 4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

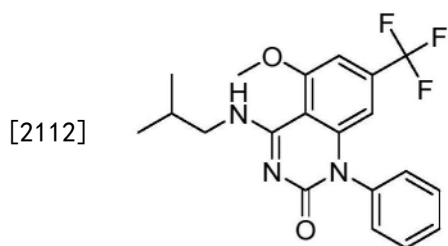


[2099] 4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



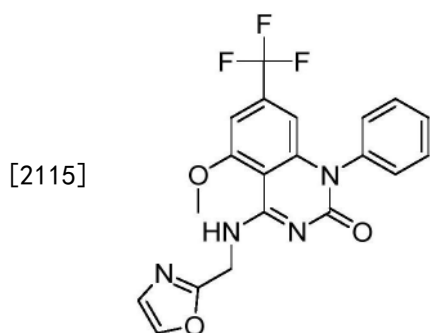
6.39 (s, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.06 (br s, 1H), 3.90 (明显的q,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 1.34 (m, 1H), 1.14 (br d,  $J=26.1\text{Hz}$ , 1H).  $m/z$   $[M+H]^+$  394.05.

[2111] 4-(异丁基氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用仲丁基胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



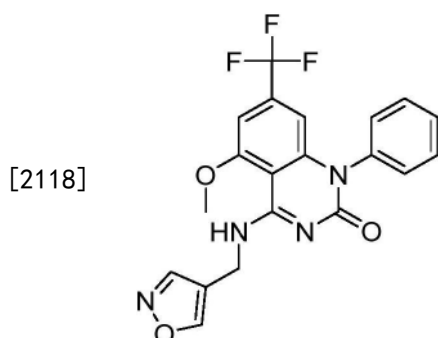
[2113]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.72-7.53 (m, 3H), 7.32 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.12 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.53 (d,  $J=7.1$ , 2H), 2.13 (明显的q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 1.06 (d,  $J=6.9$ , 8H).  $m/z$   $[M+H]^+$  392.15.

[2114] 5-甲氧基-4-((噁唑-2-基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用噁唑-2-基甲胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2116]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  7.92 (s, 1H), 7.71-7.52 (m, 3H), 7.38-7.24 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.16 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.38 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.20 (s, 3H).  $m/z$   $[M+H]^+$  417.1.

[2117] 4-((异噁唑-4-基甲基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用异噁唑-4-基甲胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

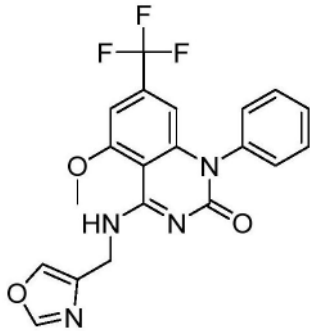


[2119]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76-7.52 (m, 3H), 7.34 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.17 (s, 3H).  $m/z$   $[M+H]^+$  417.1.

[2120] 5-甲氧基-4-((噁唑-4-基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用噁唑-4-基甲胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制

备。

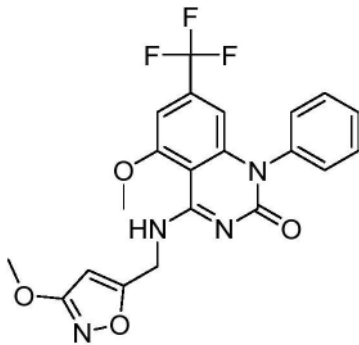
[2121]



[2122]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.22 (s, 1H) , 8.05 (s, 1H) , 7.71-7.54 (m, 3H) , 7.33 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.12 (s, 1H) , 6.36 (s, 1H) , 4.80 (s, 2H) , 4.17 (1, 3H) .m/z [M+H] $^+$  417.1.

[2123] 5-甲氧基-4-(((3-甲氧基异噁唑-5-基)甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(3-甲氧基异噁唑-5-基)甲胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

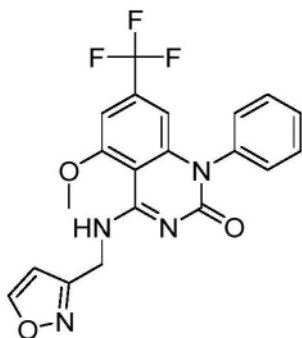
[2124]



[2125]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 7.74-7.51 (m, 3H) , 7.33 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.13 (s, 1H) , 6.37 (s, 1H) , 6.13 (s, 1H) , 4.93 (s, 3H) , 4.19 (s, 3H) , 3.93 (s, 3H) .m/z [M+H] $^+$  447.1.

[2126] 4-((异噁唑-3-基甲基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用异噁唑-3-基甲胺和1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[2127]

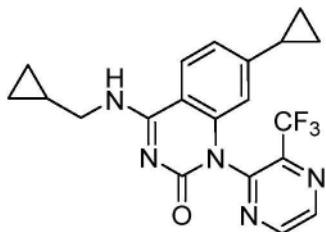


[2128]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.65 (s, 1H) , 7.73-7.53 (m, 3H) , 7.34 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.14 (s, 1H) , 6.64 (s, 1H) , 6.38 (s, 1H) , 5.00 (s, 2H) , 4.19 (d, J=2.5Hz, 3H) .m/z [M+H] $^+$  417.1.

[2129] 7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和7-环丙基-1-(3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制

备。

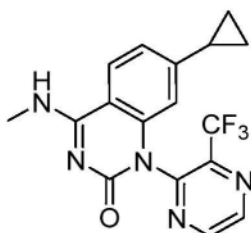
[2130]



[2131]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.85 (s, 1H) , 8.78 (s, 1H) , 7.83 (d, J=8.5, 1H) , 6.75 (d, J=8.5Hz, 1H) , 5.97 (s, 1H) , 3.31 (m, 2H) , 1.68 (m, 1H) , 1.08 (m, 1H) , 0.82 (d, J=8.5Hz, 3H) , 0.48 (m, 2H) , 0.38 (d, J=7.7Hz, 2H) , 0.18 (d, J=5.0Hz, 2H) .m/z [M+H] $^+$  402.1.

[2132] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(3-(三氟甲基)吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

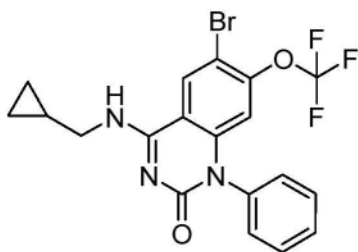
[2133]



[2134]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.87 (s, 1H) , 8.81 (s, 1H) , 7.73 (d, J=8.2Hz, 1H) , 6.75 (d, J=8.6Hz, 1H) , 5.98 (s, 1H) , 2.95 (s, 3H) , 1.69 (br s, 1H) , 0.83 (d, J=8.5Hz, 3H) , 0.49 (br s, 2H) .m/z [M+H] $^+$  362.1.

[2135] 6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和6-溴-1-苯基-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

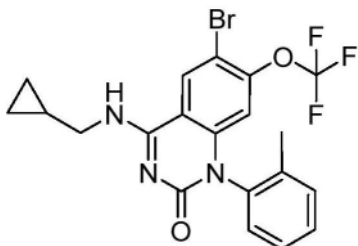
[2136]



[2137]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.62 (s, 1H) , 7.62 (m, 3H) , 7.35 (d, J=7.6Hz, 2H) , 6.49 (s, 1H) , 3.51 (d, J=6.9, 2H) , 1.30 (m, 1H) , 0.60 (d, J=7.7Hz, 2H) , 0.38 (m, 2H) .m/z [M+H] $^+$  456.1, 454.1.

[2138] 6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和6-溴-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

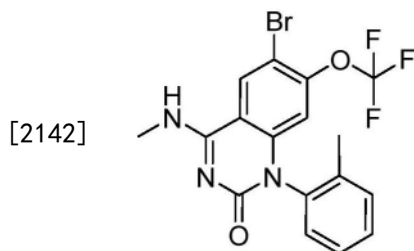
[2139]



[2140]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.65 (s, 1H) , 7.56-7.35 (m, 3H) , 7.24 (d, J=7.6Hz, 1H) ,

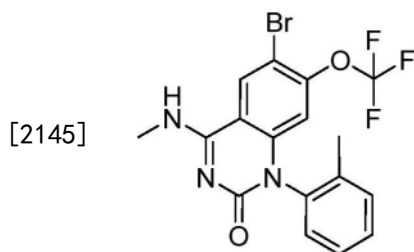
6.38 (s, 1H) , 3.60-3.46 (m, 2H) , 2.06 (d, J=2.1Hz, 3H) , 1.30 (d, J=6.7Hz, 1H) , 0.61 (d, J=7.7Hz, 2H) , 0.38 (d, J=5.0Hz, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>468.0, 470.0.

[2141] 6-溴-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



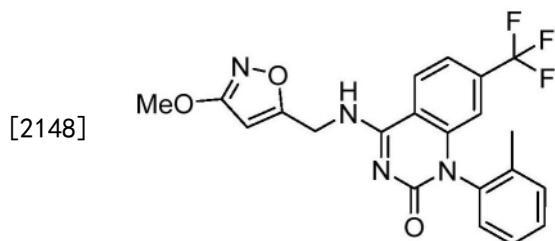
[2143] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.51 (s, 1H) , 7.54-7.44 (m, 3H) , 7.33 (d, J=7.6Hz, 1H) , 6.39 (s, 1H) , 6.24 (s, 1H) , 3.16 (s, 3H) , 2.07 (s, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>430.0, 428.0.

[2144] 6-溴-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



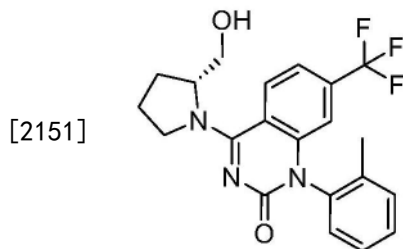
[2146] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.51 (s, 1H) , 7.54-7.44 (m, 3H) , 7.33 (d, J=7.6Hz, 1H) , 6.39 (s, 1H) , 6.24 (s, 1H) , 3.16 (s, 3H) , 2.07 (s, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>430.0, 428.0.

[2147] 4-(((3-甲氧基异噁唑-5-基)甲基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(3-甲氧基异噁唑-5-基)甲胺和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



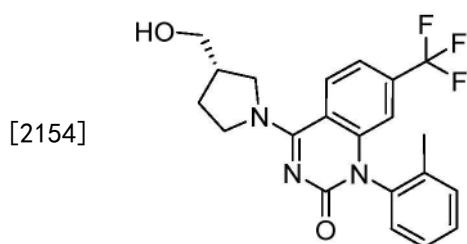
[2149] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.30 (d, J=8.2Hz, 1H) , 7.58 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.54-7.43 (m, 2H) , 7.26 (d, J=7.6Hz, 1H) , 6.69 (s, 1H) , 6.18 (s, 1H) , 3.94 (d, J=2.6Hz, 3H) , 2.05 (d, J=2.6Hz, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup>431.1.

[2150] (R)-4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-吡咯烷-2-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



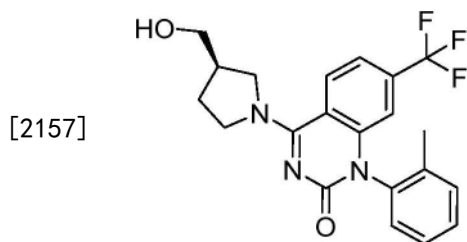
[2152]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.43 (t,  $J=10.3\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 7.23 (dd,  $J=19.6, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (d,  $J=14.6\text{Hz}$ , 1H), 4.15 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.27-1.97 (m, 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1.

[2153] (S)-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(S)-吡咯烷-3-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2155]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.48 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (q,  $J=8.9, 7.9\text{Hz}$ , 4H), 7.23 (s, 1H), 6.69 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.15 (s, 2H), 3.77-3.58 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.05 (dd,  $J=12.3, 2.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1.

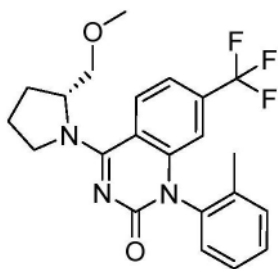
[2156] (R)-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-吡咯烷-3-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2158]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.48 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.38 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.68 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.15 (s, 2H), 3.69 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 2H), 2.60 (s, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.15-1.99 (m, 3H), 1.93 (s, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1.

[2159] (R)-4-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

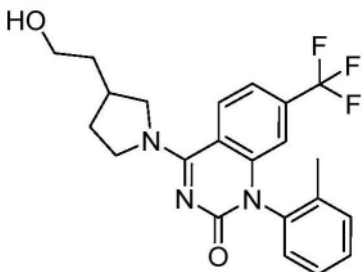
[2160]



[2161]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.49-8.22 (m, 1H), 7.50 (dt,  $J=23.2, 7.9\text{Hz}$ , 4H), 7.31-7.10 (m, 1H), 6.69 (d,  $J=14.9\text{Hz}$ , 1H), 4.93 (s, 1H), 4.20-4.03 (m, 2H), 3.88 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 3.40 (s, 3H), 2.18 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 2.06 (dd,  $J=30.0, 2.3\text{Hz}$ , 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  418.1.

[2162] 4-(3-(2-羟乙基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-(吡咯烷-3-基)乙-1-醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

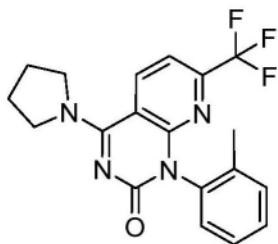
[2163]



[2164]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.48 (s, 1H), 7.61-7.37 (m, 4H), 7.23 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.05 (明显的d,  $J=23.1\text{Hz}$ , 3H), 1.79 (m, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  418.1.

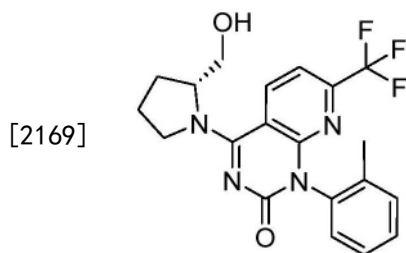
[2165] 4-(吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用吡咯烷和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[2166]



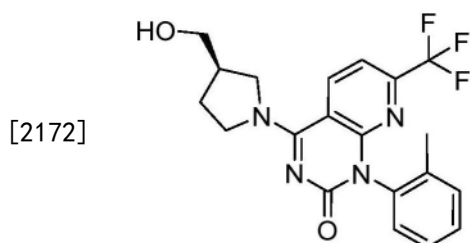
[2167]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.96-8.75 (m, 1H), 7.63 (dd,  $J=8.2, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.26 (m, 3H), 7.14 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (m,  $J=61.3\text{Hz}$ , 4H), 2.13 (m, 4H), 2.02 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  375.2.

[2168] (R)-4-(2-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用(R)-吡咯烷-2-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



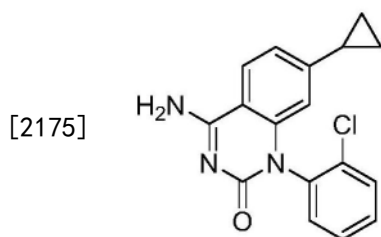
[2170]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.83 (t,  $J=10.0\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (dd,  $J=8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.28 (m, 3H), 7.14 (dd,  $J=23.5, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.78 (s, 1H), 4.21-3.99 (m, 3H), 3.83 (ddt,  $J=11.4, 5.9, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 2.19 (dd,  $J=19.4, 10.9\text{Hz}$ , 3H), 2.13-2.04 (m, 2H), 1.97 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405.00.

[2171] (R)-4-(3-(羟甲基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用(R)-吡咯烷-3-基甲醇和1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



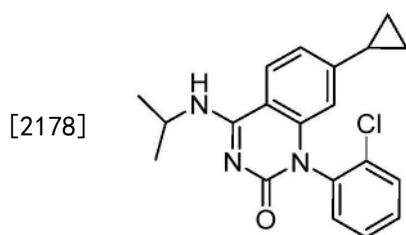
[2173]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.86 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.40 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.25 (m, 3H), 7.14 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08-1.86 (m, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  405.00.

[2174] 4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮通过替换使用氨(7M溶液,在MeOH中)和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



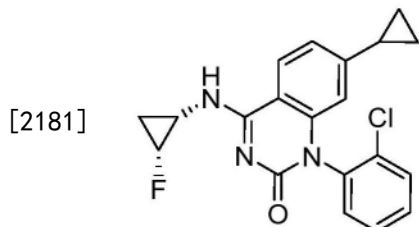
[2176]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.15-7.84 (m, 3H), 7.73 (dt,  $J=6.1, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.39 (m, 3H), 6.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (s, 1H), 1.91-1.73 (m, 1H), 0.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.61 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  312.00.

[2177] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异丙基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用异丙胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



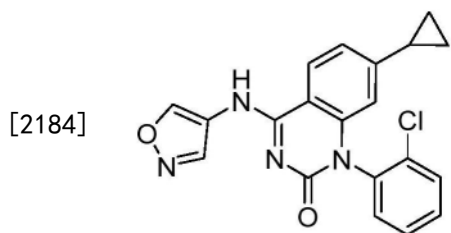
[2179]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12 (t,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H), 7.72 (q,  $J=3.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.39 (m, 3H), 6.82 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (s, 1H), 4.49 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.81 (s, 1H), 1.34-1.17 (m, 5H), 0.94 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.59 (s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  354.20.

[2180] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



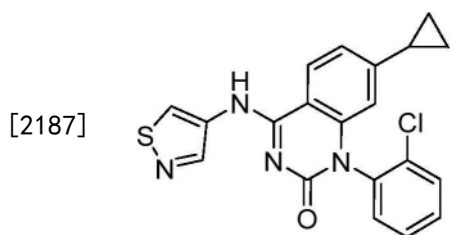
[2182]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (h,  $J=4.0, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.63-7.40 (m, 3H), 6.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.04 (s, 1H), 4.85 (d,  $J=65.2\text{Hz}$ , 1H), 3.63 (dt,  $J=20.5, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.05 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 1.90-1.73 (m, 1H), 1.45-1.14 (m, 3H), 0.95 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.60 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.00.

[2183] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噁唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用异噁唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2185]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.48 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.85-7.42 (m, 4H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 1.86 (q,  $J=7.6, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 0.98 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.66 (q,  $J=8.0, 6.6\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.00.

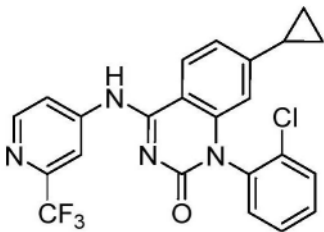
[2186] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异噻唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用硫代异噻唑-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2188]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.65 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.34 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.87-7.69 (m, 1H), 7.57 (ddt,  $J=23.9, 5.8, 2.4\text{Hz}$ , 3H), 6.96 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (s, 1H), 1.99-1.77 (m, 1H), 0.99 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.66 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.00.

[2189] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用2-(三氟甲基)吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

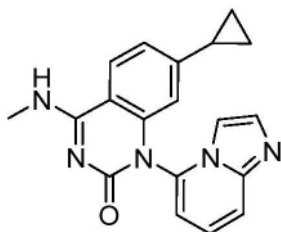
[2190]



[2191]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 10.33 (s, 1H), 8.73 (d,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 2H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d,  $J=17.1\text{Hz}$ , 3H), 7.00 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.17 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.01 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.68 (s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  457.00.

[2192] 7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

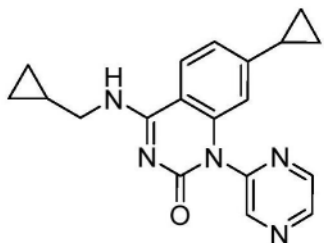
[2193]



[2194]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$ 8.42 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (dd,  $J=8.5, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.29 (m, 3H), 7.11-6.99 (m, 1H), 6.85 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (s, 1H), 3.05 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 3H), 1.69 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 0.86 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 0.47 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332.00.

[2195] 7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(吡嗪-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和7-环丙基-1-(吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

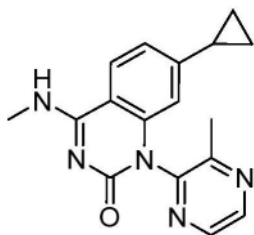
[2196]



[2197]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 8.79 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 2H), 8.69 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (s, 1H), 3.39 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.87 (s, 1H), 1.20 (s, 2H), 0.95 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 0.65 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H), 0.49 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 0.31 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.20.

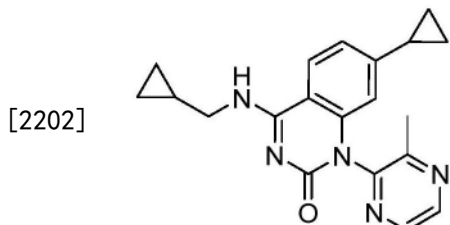
[2198] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(3-甲基吡嗪-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(3-甲基吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[2199]



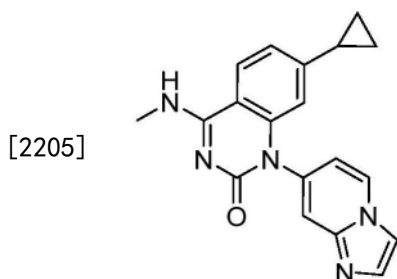
[2200]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.78-8.53 (m, 3H), 8.02 (dd,  $J=8.4, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.09 (s, 1H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.29 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 3H), 1.87 (q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 0.94 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 0.65 (s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  308.20.

[2201] 7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(3-甲基吡嗪-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和7-环丙基-1-(3-甲基吡嗪-2-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



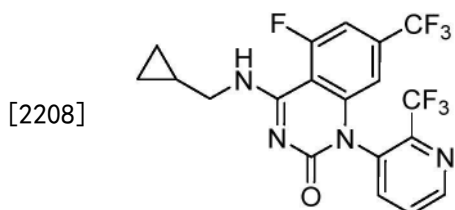
[2203]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.79-8.53 (m, 3H), 8.20-8.04 (m, 1H), 6.85 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.09 (s, 1H), 3.61 (dt,  $J=38.2, 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.44 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.29 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H), 1.86 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.22 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 0.95 (t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 0.66 (s, 2H), 0.50 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 0.31 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.20.

[2204] 7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2206]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.00 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13-7.95 (m, 1H), 7.96-7.81 (m, 1H), 7.36 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (s, 1H), 5.72 (q,  $J=12.2, 11.5\text{Hz}$ , 1H), 4.44-4.22 (m, 1H), 3.92 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.55 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.36 (d,  $J=12.5\text{Hz}$ , 1H), 1.87 (s, 1H), 1.24 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 5H), 0.94 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 0.70 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  332.00.

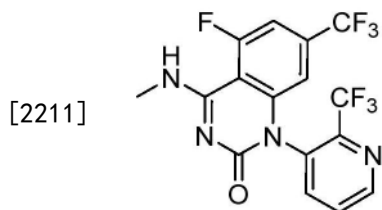
[2207] 4-((环丙基甲基)氨基)-5-氟-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和5-氟-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



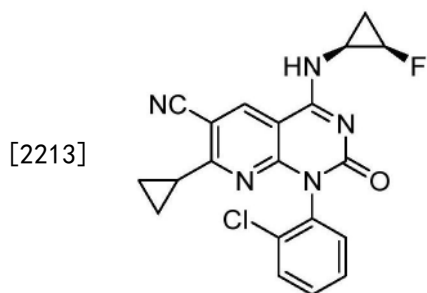
[2209]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.94 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 8.45-8.28 (m, 1H), 8.20 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (s, 1H), 3.59-3.37 (m,

2H), 1.27 (s, 1H), 0.59-0.25 (m, 4H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 447.00.

[2210] 5-氟-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用5-氟-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

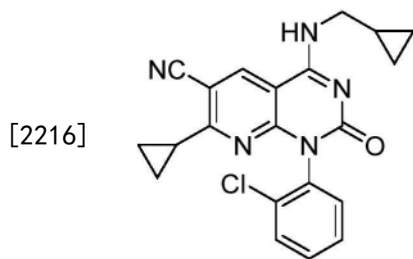


[2212] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈通过用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈制备。



[2214] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (s, 1H), 7.53 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.29 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.77 (d, J=63.1Hz, 1H), 2.37 (d, J=4.4Hz, 2H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.12-0.96 (m, 3H), 0.75 (d, J=23.4Hz, 2H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 396.0.

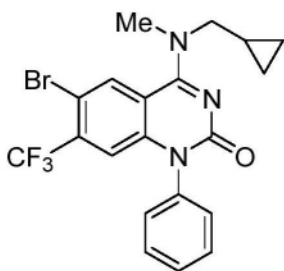
[2215] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈通过用环丙基甲胺替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈制备。



[2217] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.35 (s, 1H), 7.50 (dd, J=5.1, 1.8Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.56-3.39 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H), 1.09-0.95 (m, 2H), 0.75 (d, J=23.2Hz, 2H), 0.56 (d, J=7.0Hz, 2H), 0.32-0.23 (m, 2H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 392.1

[2218] 6-溴-4-((环丙基甲基)(甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用1-环丙基-N-甲基甲胺替换甲胺和使用6-溴-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

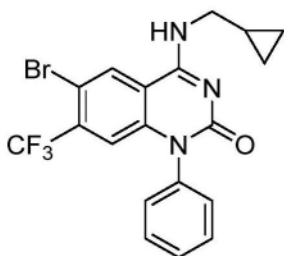
[2219]



[2220]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.16 (s, 1H), 7.56 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.65 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.45 (s, 3H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.35 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  452.0, 454.0.

[2221] 6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用环丙基甲胺替换甲胺和使用6-溴-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

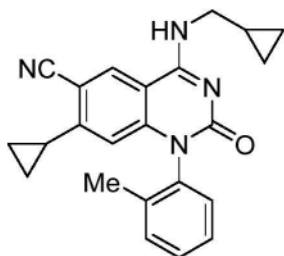
[2222]



[2223]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.55 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 3.51 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.22-1.11 (m, 1H), 0.57 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 0.31 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  438.0, 440.0.

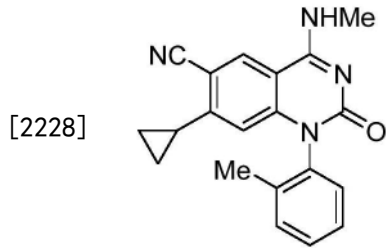
[2224] 7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1-(邻甲苯基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用环丙基甲胺替换甲胺和使用7-环丙基-2,4-二氧代-1-(邻甲苯基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

[2225]



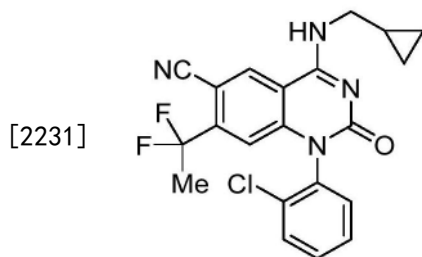
[2226]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.95 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.10 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (s, 1H), 3.56 (t,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.24-1.15 (m, 1H), 1.09 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.65 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 0.49 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 0.35 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  371.2.

[2227] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-(邻甲苯基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用7-环丙基-2,4-二氧代-1-(邻甲苯基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。



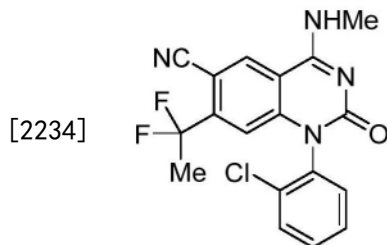
[2229]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 8.12 (s, 1H) , 7.43-7.31 (m, 3H) , 7.12 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H) , 5.90 (s, 1H) , 3.19 (s, 3H) , 2.23-2.14 (m, 1H) , 2.05 (s, 3H) , 1.09 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H) , 0.52-0.45 (m, 2H) .  $m/z$   $[M+H]^+$  331.2.

[2230] 1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-7-(1,1-二氟乙基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用环丙基甲胺替换甲胺和使用使用1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。



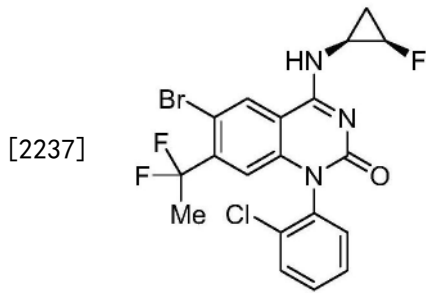
[2232]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 9.08 (s, 1H) , 9.01 (s, 1H) , 7.76 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.59 (dd,  $J=8.6, 4.9\text{Hz}$ , 3H) , 6.45 (s, 1H) , 3.49-3.40 (m, 2H) , 1.96 (t,  $J=19.1\text{Hz}$ , 3H) , 1.24-1.16 (m, 1H) , 0.53 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) , 0.36-0.30 (m, 2H) .  $m/z$   $[M+H]^+$  415.0.

[2233] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。



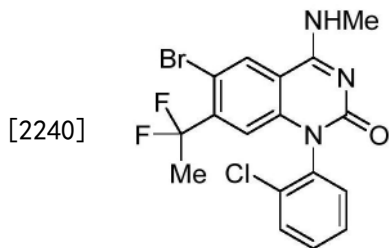
[2235]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 9.08 (s, 1H) , 8.86 (s, 1H) , 7.76 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H) , 7.63-7.57 (m, 2H) , 7.57-7.50 (m, 1H) , 6.45 (s, 1H) , 3.01 (s, 3H) , 1.95 (t,  $J=19.4\text{Hz}$ , 3H) .  $m/z$   $[M+H]^+$  375.0.

[2236] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)-氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺替换甲胺和使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



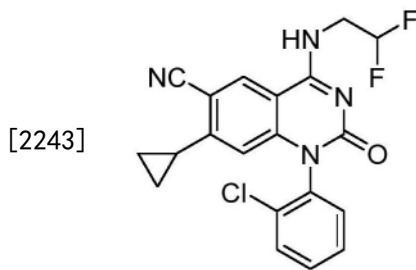
[2238]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.89 (d,  $J=62.4\text{Hz}$ , 1H), 3.10 (s, 1H), 1.96 (t,  $J=19.2\text{Hz}$ , 3H), 1.42-1.21 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  472.0, 474.0.

[2239] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2241]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.75 (dd,  $J=5.4, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 1.96 (t,  $J=19.0\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$  428.0, 430.0.

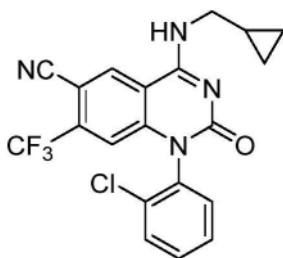
[2242] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用2,2-二氟乙-1-胺替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。



[2244]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.50 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.27 (t,  $J=56.7\text{Hz}$ , 1H), 5.76 (s, 1H), 3.95 (dq,  $J=31.0, 15.5, 14.6\text{Hz}$ , 2H), 2.16 (p,  $J=7.0, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 1.09 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 0.41 (s, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  401.1.

[2245] 1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用环丙基甲胺替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-2,4-二氧代-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

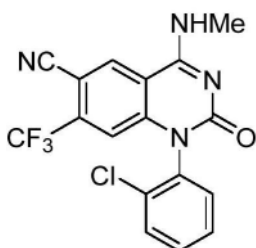
[2246]



[2247]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 3H), 6.57 (s, 1H), 3.44 (d,  $J=14.3\text{Hz}$ , 2H), 1.26-1.14 (m, 1H), 0.54 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 0.40-0.29 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  419.0.

[2248] 1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用1-(2-氯苯基)-2,4-二氧化代-7-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

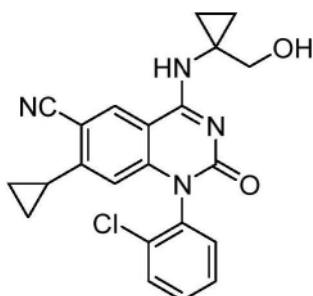
[2249]



[2250]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 3.03 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  379.0.

[2251] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((1-(羟甲基)环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用(1-氨基环丙基)甲醇替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧化代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

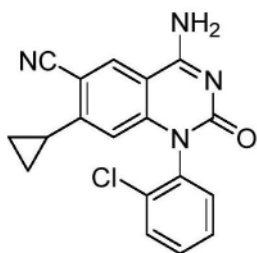
[2252]



[2253]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (dd,  $J=6.3, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 5.71 (s, 1H), 4.98 (t,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 2.31 (dd,  $J=20.7, 10.0\text{Hz}$ , 4H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.08 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 0.39 (s, 2H).

[2254] 4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用氨替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧化代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

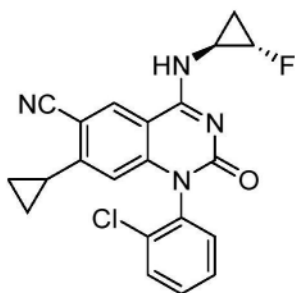
[2255]



[2256]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.46 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (dt,  $J=15.5, 7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 5.88 (s, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.15 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.59-0.49 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337.0.

[2257] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用(反式)-2-氟环丙-1-胺替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

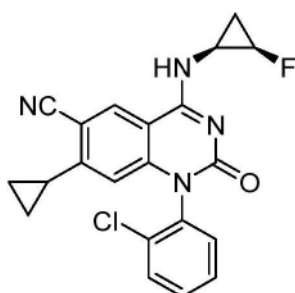
[2258]



[2259]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.59 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 2H), 7.43-7.31 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.01-4.75 (m, 1H), 3.45 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H), 2.20 (s, 1H), 1.52 (d,  $J=25.1\text{Hz}$ , 2H), 1.27 (s, 1H), 1.11 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 0.52 (s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.0.

[2260] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈通过用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

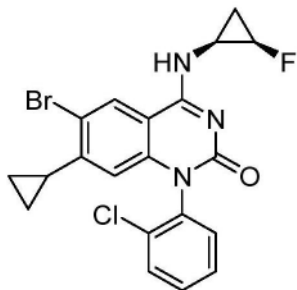
[2261]



[2262]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.75 (d,  $J=11.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.56-7.45 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.88 (d,  $J=66.7\text{Hz}$ , 1H), 3.09 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.09 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 0.41 (s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395.0.

[2263] 6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-喹唑啉-2(1H)-酮通过用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺替换甲胺和使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

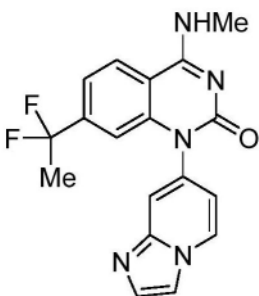
[2264]



[2265]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.77 (s, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 1H), 6.16 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.85 (d,  $J=63.8\text{Hz}$ , 1H), 3.35 (s, 1H), 2.11 (p,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 1.33 (dd,  $J=16.0, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 1.20-1.04 (m, 1H), 0.98 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 0.46-0.36 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  448.0/450.0.

[2266] 7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

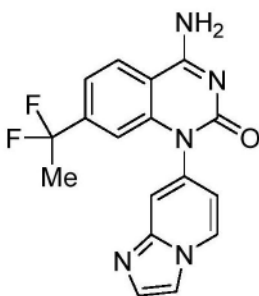
[2267]



[2268]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.73 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 8.23 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.73 (s, 1H), 3.03-2.95 (m, 3H), 1.87 (t,  $J=19.0\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  356.0.

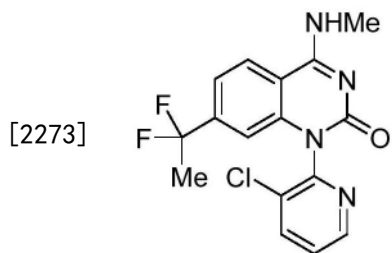
[2269] 4-氨基-7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用氨替换甲胺和使用7-(1,1-二氟乙基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[2270]



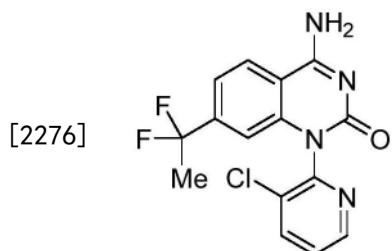
[2271]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.72 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (s, 1H), 1.87 (t,  $J=19.1\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.1.

[2272] 1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



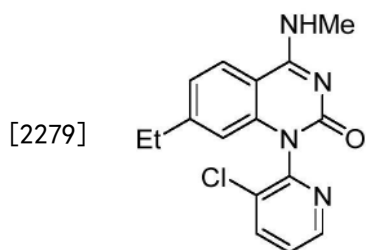
[2274]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.93-8.84 (m, 1H), 8.67 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 8.28 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.46 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (s, 1H), 3.02 (d,  $J=3.3\text{Hz}$ , 3H), 1.88 (t,  $J=19.0\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 351.0.

[2275] 4-氨基-1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用氨替换甲胺和使用1-(3-氯吡啶-2-基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



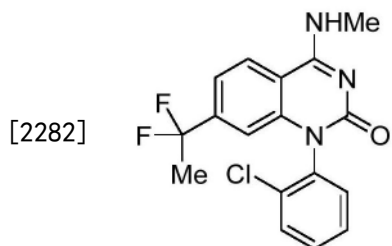
[2277]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.67 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (t,  $J=8.9\text{Hz}$ , 3H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.44 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (s, 1H), 1.88 (t,  $J=19.0\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 337.0.

[2278] 1-(3-氯吡啶-2-基)-7-乙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(3-氯吡啶-2-基)-7-乙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2280]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.61 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 8.22 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.09 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (s, 1H), 2.96 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 3H), 2.51 (s, 2H), 1.01 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 315.0.

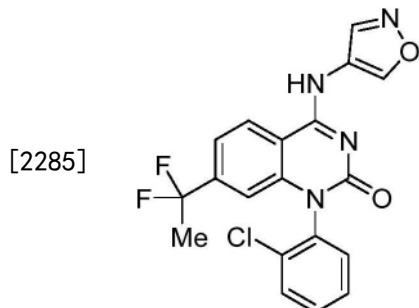
[2281] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.80-8.74 (m, 1H), 8.23 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.70

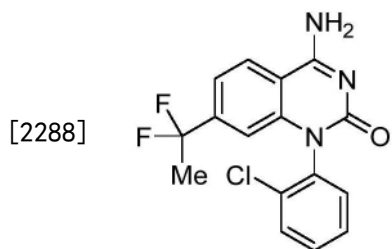
(m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.49 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.99 (d, J=3.5Hz, 3H), 1.85 (t, J=18.9Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>350.1.

[2284] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(异噁唑-4-基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用异噁唑-4-胺替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



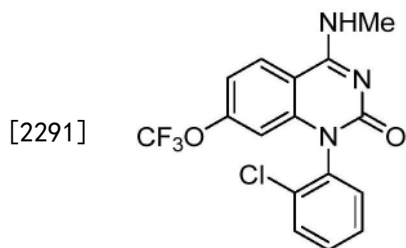
[2286] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.44 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 1.87 (t, J=18.8Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>403.0.

[2287] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用氨替换甲胺和使用1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



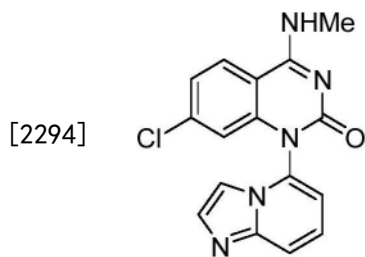
[2289] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.34-8.24 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 1.85 (t, J=18.9Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>336.1.

[2290] 1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



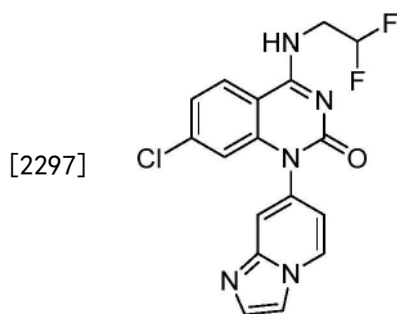
[2292] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.78 (d, J=3.5Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.98 (d, J=3.3Hz, 3H). m/z [M+H]<sup>+</sup>370.1.

[2293] 7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



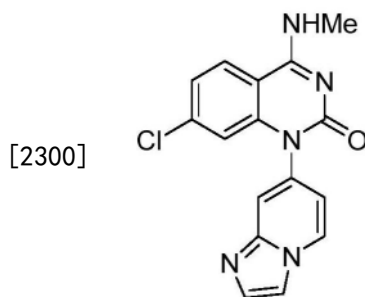
[2295]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.90 (s, 1H) , 8.17 (d, J=8.3Hz, 1H) , 7.76 (d, J=8.3Hz, 1H) , 7.63 (s, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 7.45-7.39 (m, 1H) , 7.36 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.11 (d, J=6.9Hz, 1H) , 6.33 (s, 1H) , 3.01 (d, J=3.5Hz, 3H) .m/z [M+H] $^+$ 326.0.

[2296] 7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用2,2-二氟乙-1-胺替换甲胺和使用7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



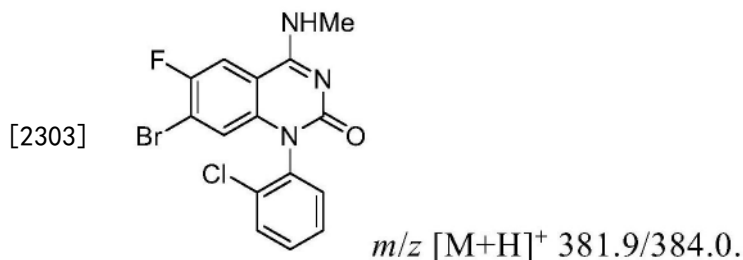
[2298]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.97 (t, J=6.2Hz, 1H) , 8.71 (d, J=7.6Hz, 1H) , 8.21 (d, J=8.9Hz, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 7.68 (s, 1H) , 7.64 (s, 1H) , 7.34 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.84 (d, J=7.0Hz, 1H) , 6.70 (s, 1H) , 6.43-6.09 (m, 1H) , 3.92 (t, J=14.6Hz, 2H) .m/z [M+H] $^+$ 376.0.

[2299] 7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

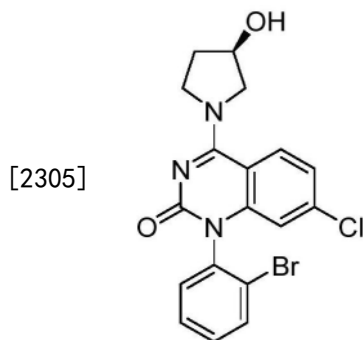


[2301]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.70 (dd, J=11.0, 5.5Hz, 2H) , 8.13 (s, 1H) , 8.07 (s, 1H) , 7.68 (s, 1H) , 7.62 (s, 1H) , 7.30 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.83 (d, J=7.0Hz, 1H) , 6.66 (s, 1H) , 2.98 (d, J=3.7Hz, 3H) .m/z [M+H] $^+$ 326.0.

[2302] 7-溴-1-(2-氯苯基)-6-氟-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-溴-1-(2-氯苯基)-6-氟喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

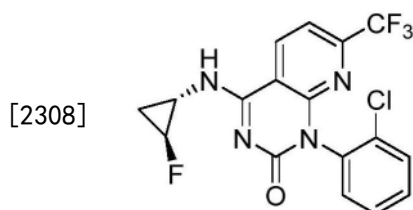


[2304] (R)-1-(2-溴苯基)-7-氯-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(R)-吡咯烷-3-醇和1-(2-溴苯基)-7-氯喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



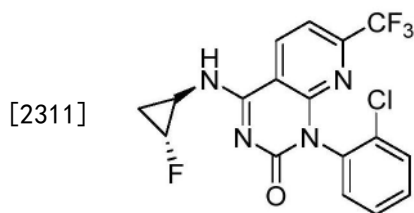
[2306]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (br s, 1H), 7.90-7.88 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.21 (dd,  $J=4.4, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.13 (dd,  $J=11.6, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (s, 1H), 4.02-3.90 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 2H).  $m/z$   $[M+H]^+$  420.0.

[2307] 1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮-立体化学未知的单个对映异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和使用1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(20% MeOH, R, R WHELK-01, 峰1)。



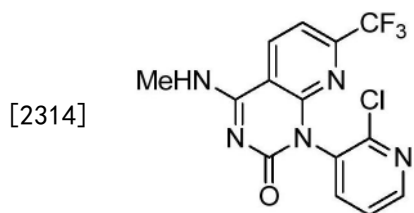
[2309]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 4.96-4.79 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H).  $m/z$   $[M+H]^+$  399.4.

[2310] 1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮-立体化学未知的单个对映异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(20% MeOH, R, R WHELK-01, 峰2)。



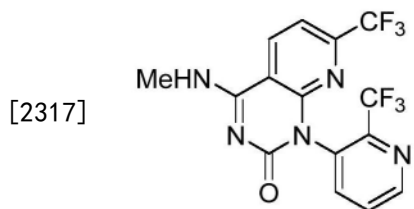
[2312]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J=10.8\text{Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 4.96-4.79 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H).  $m/z$   $[M+H]^+$  399.4.

[2313] 1-(2-氯吡啶-3-基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-(2-氯吡啶-3-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



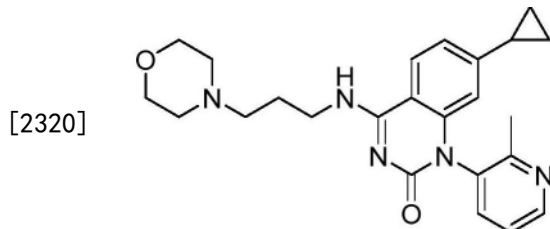
[2315]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.81 (s,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (dd,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (m, 1H), 3.04 (s, 3H).  $m/z$   $[M+H]^+$  356.3

[2316] 4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2318]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.20 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.85-8.81 (m, 2H), 8.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (dd,  $J=8.0$ ,  $4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.83 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 3.04 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[M+H]^+$  390.4.

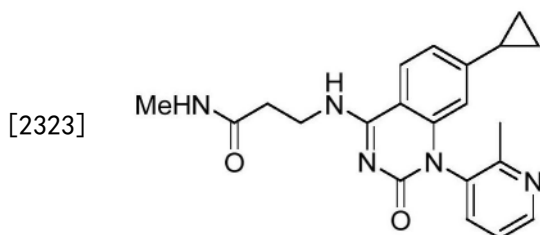
[2319] 7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-4-((3-吗啉代丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用3-吗啉代丙-1-胺和7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2321]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (dd,  $J=5.0$ ,  $1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (dd,  $J=8.0$ ,  $1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.82 (dd,  $J=8.5$ ,  $1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (s, 1H), 3.58-3.49 (m, 6H), 2.39-2.36 (m, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.84-1.80 (m,

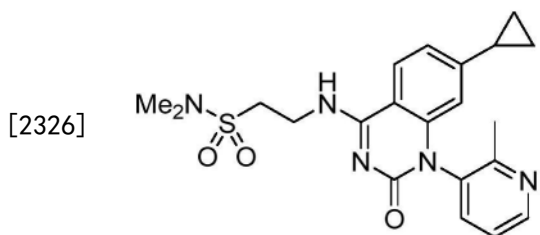
3H), 0.94-0.92(m, 2H), 0.62-0.57(m, 2H).  $m/z$   $[M+H]^+$  420.31.

[2322] 3-((7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)-N-甲基丙酰胺使用3-氨基-N-甲基丙酰胺和7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



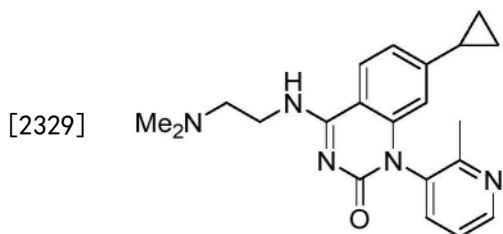
[2324]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.74(br s, 1H), 8.75(dd, 4.8, 1.2Hz, 1H), 8.00(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.66(dd,  $J=8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.47(dd, 8.0, 5.2Hz, 1H), 6.83(dd,  $J=8.4, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76(br s, 1H), 6.13(s, 1H), 4.01(t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.83(d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 2.79(t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.40(s, 3H), 1.79-1.75(m, 1H), 1.07-1.02(m, 2H), 0.69-0.65(m, 2H).  $m/z$   $[M+H]^+$  378.47.

[2325] 2-((7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺使用2-氨基-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺和7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



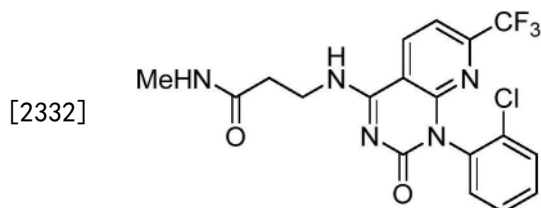
[2327]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.67(t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.60-8.58(dd,  $J=5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.97(d,  $J=8.58.5\text{Hz}$ , 1H), 7.69-7.67(dd,  $J=8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.47(m, 1H), 6.87-6.85(dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 3.90-3.84(m, 2H), 3.46-3.42(m, 2H), 2.81(s, 6H), 2.15(s, 3H), 1.85-1.82(m, 1H), 0.98-0.95(m, 2H), 0.63-0.58(m, 2H).  $m/z$   $[M+H]^+$  428.49.

[2328] 7-环丙基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺和7-环丙基-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



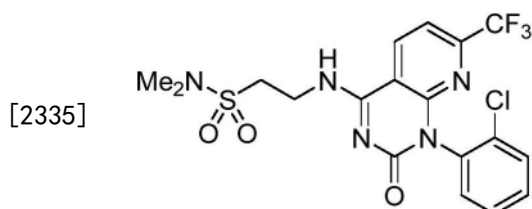
[2330]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57(dd,  $J=4.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.38(t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 8.03(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66(dd,  $J=8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.44(dd,  $J=8.0, 5\text{Hz}$ , 1H), 6.83(dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.03(s, 1H), 3.66-3.53(m, 2H), 2.54-2.50(m, 2H), 2.23(s, 6H), 2.10(s, 3H), 1.85-1.81(m, 1H), 0.94-0.92(m, 2H), 0.62-0.58(m, 2H).  $m/z$   $[M+H]^+$  362.52.

[2331] 3-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-N-甲基丙酰胺使用3-氨基-N-甲基丙酰胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



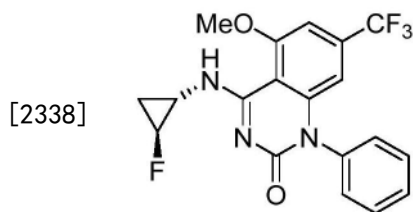
[2333]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.13 (s, 1H), 8.85 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 3.72-3.72 (m, 2H), 2.60 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 2.54-2.52 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  426.4.

[2334] 2-((1-(2-氯苯基)-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基乙磺酰胺使用2-氨基-N,N-二甲基乙烷-1-磺酰胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



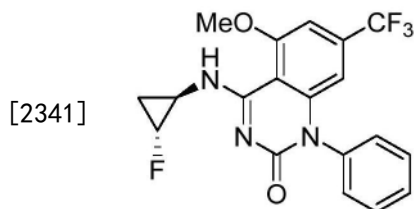
[2336]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.98 (br s, 1H), 8.85 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 3H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.58 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 4H), 2.62 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 2.5 (m, 4H).

[2337] 4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体使用反式-2-氟环丙-1-胺和5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(40% MeOH, Chiralpak IC, 峰1)。



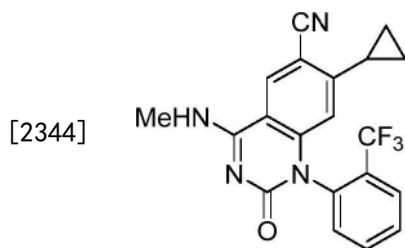
[2339]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.07 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 6.14 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  394.4.

[2340] 4-(((反式)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体使用反式-2-氟环丙-1-胺和5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(40% MeOH, Chiralpak IC, 峰2)。



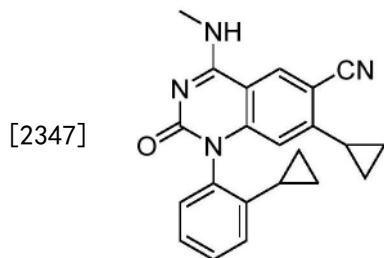
[2342]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.07 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 6.14 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 5.01-4.86 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.43-3.41 (m, 1H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  394.4.

[2343] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用7-环丙基-2,4-二氧化-1-(2-(三氟甲基)苯基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。



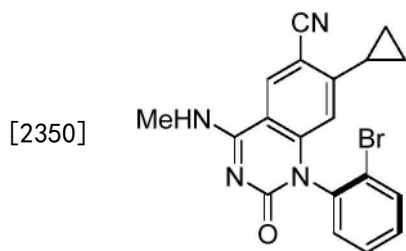
[2345]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 8.59 (s, 1H), 7.98 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 5.65 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.40-0.37 (dd,  $J=10.5, 2\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385.44.

[2346] 7-环丙基-1-(2-环丙基苯基)-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用7-环丙基-1-(2-环丙基苯基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。



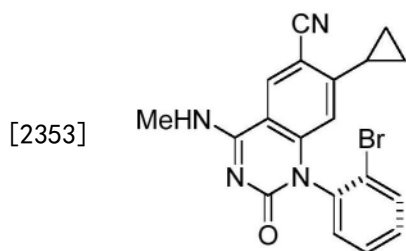
[2348]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.69 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.58 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 2.98 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 3H), 2.13-2.11 (m, 1H), 1.40-1.39 (m, 1H), 1.09-1.04 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.59-0.57 (m, 1H), 0.36-0.31 (m, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  357.40.

[2349] 1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈, 单个未知阻转异构体使用1-(2-溴苯基)-7-环丙基-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。SFC纯化(30% MeOH, (R,R)WHELK-01, 峰1)。



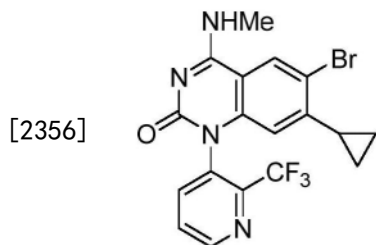
[2351]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (dd, 8.0, 1.0Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 0.42-0.39 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  395.41.

[2352] 1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲腈, 单个未知阻转异构体使用1-(2-溴苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈制备。SFC纯化(30% MeOH, (R,R)WHELK-01, 峰2)。



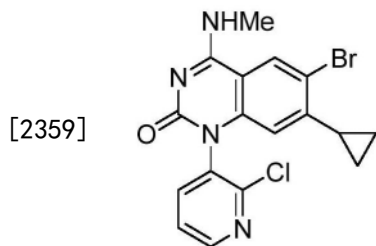
[2354]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (dd, 8.0, 1.0Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.09 - 1.05 (m, 2H), 0.42-0.39 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  395.41.

[2355] 6-溴-7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮使用6-溴-7-环丙基-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2357]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92-8.91 (m, 1H), 8.75 (d,  $J=4.0$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.98 (dd,  $J=8.0, 5.0$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 2.97 (d,  $J=4.5$ Hz, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 2H), 0.35-0.28 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  439.4.

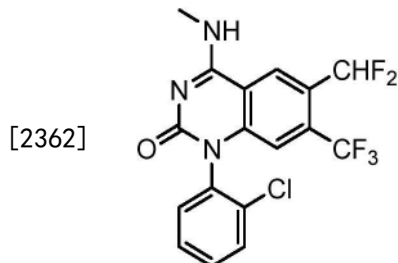
[2358] 6-溴-1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基喹啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2360]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.75 (d,  $J=4.5$ Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H),

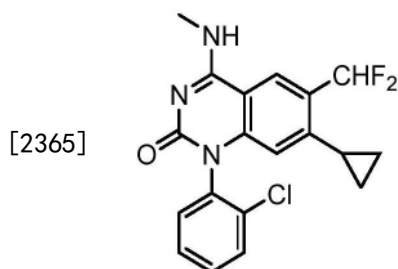
8.46 (s, 1H) , 8.02 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) , 7.67 (dd, J=8.0, 5.0Hz, 1H) , 5.78 (s, 1H) , 2.97 (d, J=4.5Hz, 3H) , 2.11-2.06 (m, 1H) , 1.00-0.96 (m, 2H) , 0.37-0.34 (m, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup> 405.2.

[2361] 1-(2-氯苯基)-6-(二氟甲基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-6-(二氟甲基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



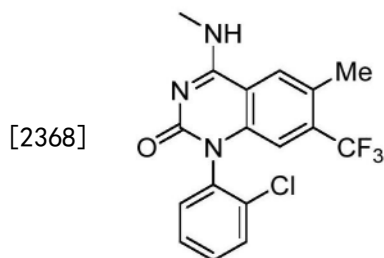
[2363] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.19 (d, J=4.5Hz, 1H) , 8.74 (s, 1H) , 7.79-7.77 (m, 1H) , 7.62-7.56 (m, 3H) , 7.27 (t, J=53.5Hz, 1H) , 6.54 (s, 1H) , 3.02 (d, J=4.4Hz, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup> 404.4.

[2364] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-(二氟甲基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-(二氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



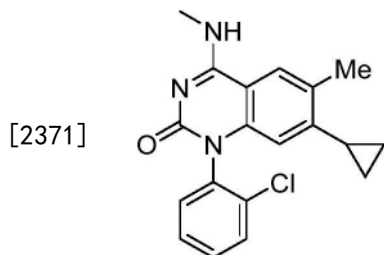
[2366] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.81 (d, J=4.4Hz, 1H) , 8.36 (s, 1H) , 7.75-7.73 (m, 1H) , 7.58-7.54 (m, 2H) , 7.49-7.21 (m, 2H) , 5.82 (s, 1H) , 2.98 (d, J=4.4Hz, 3H) , 2.09-2.07 (m, 1H) , 0.95-0.92 (m, 2H) , 0.32-0.31 (m, 2H) .m/z [M+H]<sup>+</sup> 376.4.

[2367] 1-(2-氯苯基)-6-甲基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-6-甲基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



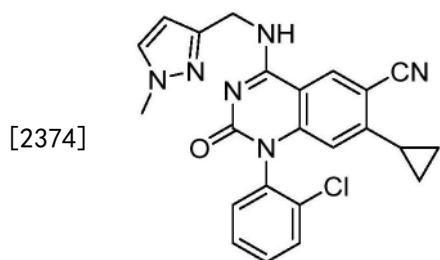
[2369] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.83 (d, J=4.5Hz, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 7.76-7.74 (m, 1H) , 7.59-7.56 (m, 2H) , 7.53-7.51 (m, 1H) , 6.44 (s, 1H) , 3.01 (d, J=4.5Hz, 3H) , 2.45 (s, 3H) .m/z [M+H]<sup>+</sup> 368.4

[2370] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-甲基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-甲基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



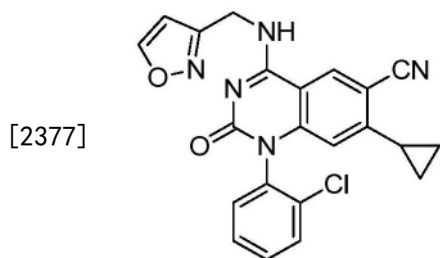
[2372]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.45 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.97 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 3H), 2.39 (s, 3H), 1.92-1.88 (m, 1H), 0.88-0.85 (m, 2H), 0.23-0.20 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 340.34.

[2373] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲腈使用(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈制备。



[2375]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 9.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.61 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.66 (dd,  $J=26, 15\text{Hz}$ , 2H), 3.81 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.08-1.06 (m, 2H), 0.42-0.38 (m, 2H),  $m/z$  [M+H] $^+$ 431.38.

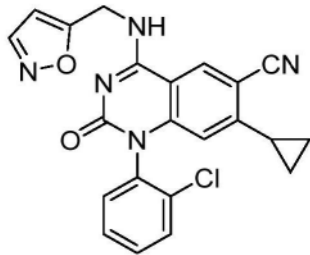
[2376] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((异噁唑-3-基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲腈使用异噁唑-3-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈制备。



[2378]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.29 (s, 1H), 8.88 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 6.63 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.77 (s, 1H), 4.83 (dd,  $J=40.0, 15.5\text{Hz}$ , 2H), 2.15-2.14 (m, 1H), 1.10-1.08 (m, 2H), 0.43-0.42 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 418.3.

[2379] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((异噁唑-5-基甲基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲腈使用异噁唑-5-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈制备。

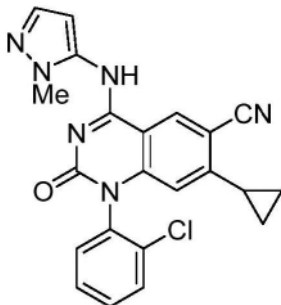
[2380]



[2381]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.34 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.95 (dd,  $J=16.5, 5.5\text{Hz}$ , 2H), 4.87 (dd,  $J=16, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.23 (d,  $J=3.5\text{Hz}$ , 1H), 1.11-1.07 (m, 2H), 0.42-0.41 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  418.35.

[2382] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用1-甲基-1H-吡唑-5-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

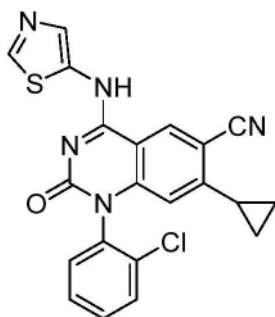
[2383]



[2384]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 7.78 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7.60-7.55 (m, 3H), 7.44 (br s, 1H), 6.27 (br s, 1H), 5.77 (t,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H), 3.74 (br s, 3H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.5-0.4 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  417.36.

[2385] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-4-(噻唑-5-基氨基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用噻唑-5-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

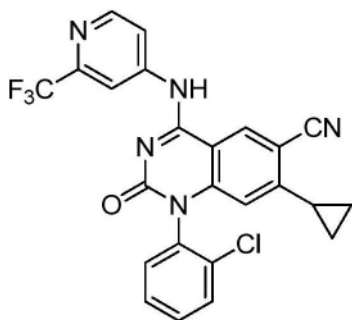
[2386]



[2387]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11.9 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.08-1.07 (m, 2H), 0.45-0.41 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  420.1.

[2388] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2-氧代-4-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用2-(三氟甲基)吡啶-4-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

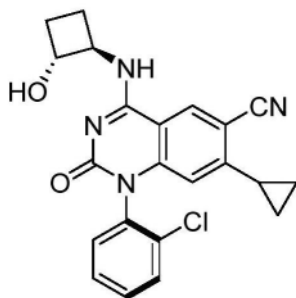
[2389]



[2390]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.54 (br s, 1H), 8.92-8.17 (m, 4H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 5.79 (d,  $J=13.5\text{Hz}$ , 1H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.13-1.11 (m, 2H), 0.45-0.45 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  482.5.

[2391] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-羟基环丁基)氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈作为单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。SFC纯化(20%MeOH, Chiralpak IC, 峰3)。

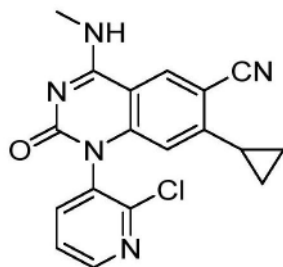
[2392]



[2393]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.47-7.46 (m, 1H), 5.71 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H), 4.44 (s, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.14-2.12 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.06 (dd,  $J=8, 2\text{Hz}$ , 2H), 0.40 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H),  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  407.47.

[2394] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)-2-氧代-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢喹唑啉-6-甲腈制备。

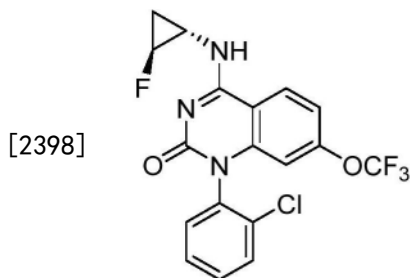
[2395]



[2396]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (dd,  $J=5.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.04 (dd,  $J=8.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (dd,  $J=7.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 5.82 (s, 1H), 2.99 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.09 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 1.54-1.53 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352.4.

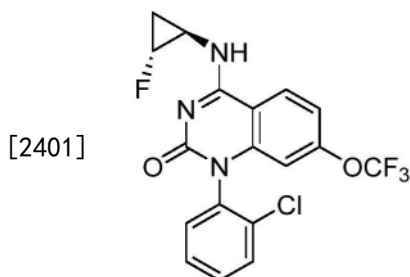
[2397] 1-(2-氯苯基)-4-((反式-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4

(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(20% MeOH,R,R Wheelk-01,峰1)。



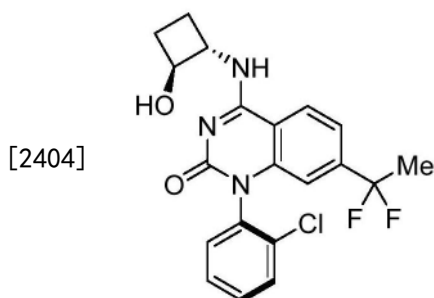
[2399]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.59 (s, 1H) , 8.26 (d, J=9.0Hz, 1H) , 7.77-7.75 (m, 1H) , 7.60-7.52 (m, 3H) , 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.11 (s, 1H) , 4.92-4.78 (m, 1H) , 3.49-3.43 (m, 1H) , 1.57-1.48 (m, 1H) , 1.35-1.26 (m, 1H) .m/z [M+H] $^+$ 414.3.

[2400] 1-(2-氯苯基)-4-((反式-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(20% MeOH,R,R Wheelk-01,峰2)。



[2402]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.59 (s, 1H) , 8.26 (d, J=9.0Hz, 1H) , 7.77-7.75 (m, 1H) , 7.60-7.52 (m, 3H) , 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.11 (s, 1H) , 4.92-4.78 (m, 1H) , 3.49-3.43 (m, 1H) , 1.57-1.48 (m, 1H) , 1.35-1.26 (m, 1H) .m/z [M+H] $^+$ 414.3.

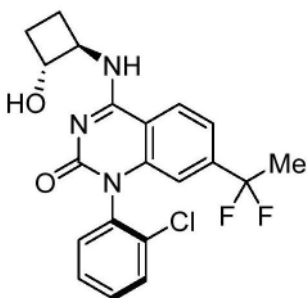
[2403] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(15% MeOH,Chiralpak IC,峰1)。



[2405]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.82 (d, J=7Hz, 1H) , 8.38 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.76-7.73 (m, 1H) , 7.59-7.55 (m, 2H) , 7.52-7.45 (m, 1H) , 7.43 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H) , 6.36 (s, 1H) , 5.43 (d, J=7Hz, 1H) , 4.55-4.49 (m, 1H) , 4.20-4.14 (m, 1H) , 2.09-2.02 (m, 2H) , 1.83 (t, J=19Hz, 3H) , 1.57-1.49 (m, 1H) , 1.46-1.39 (m, 1H) .m/z [M+H] $^+$ 406.37.

[2406] 1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(15% MeOH,Chiralpak IC,峰1)。

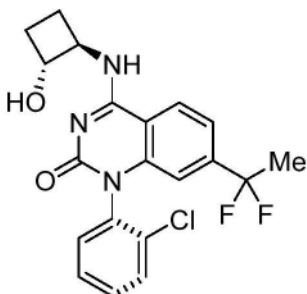
[2407]



[2408]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (s, 1H), 5.43 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.83 (t,  $J=19\text{Hz}$ , 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.37.

[2409] 1-(2-氯苯基)-7-((1R,2S)-2-羟基环丁基)氨基喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(15% MeOH, Chiralpak IC, 峰1)。

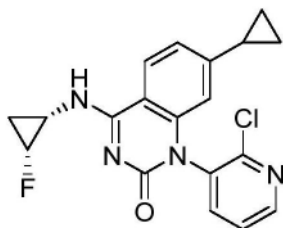
[2410]



[2411]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.82 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (s, 1H), 5.43 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.83 (t,  $J=19\text{Hz}$ , 3H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  406.37.

[2412] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

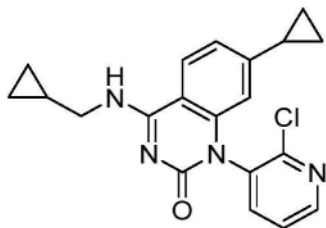
[2413]



[2414]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.58-8.53 (m, 2H), 8.14 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.08-8.07 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 6.84 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.15 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.91-4.77 (m, 1H), 3.06-3.05 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 2H), 0.68-0.62 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  371.3.

[2415] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

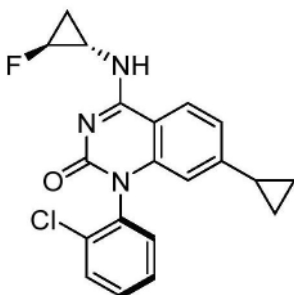
[2416]



[2417]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.63 (t,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.57-8.56 (m, 1H), 8.10 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 8.03 (dd,  $J=7.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 6.83 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 3.41-3.39 (m, 1H), 3.31-3.31 (m, 1H), 1.90-1.87 (m, 1H), 1.20-1.85 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.32-0.29 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  367.4.

[2418] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH, R, R Wheelk-01, 峰1)。

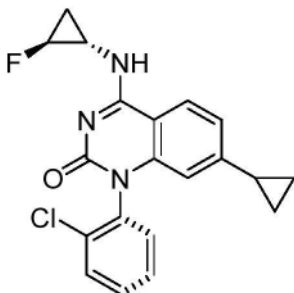
[2419]



[2420]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J=6, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  370.34.

[2421] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH, R, R Wheelk-01, 峰2)。

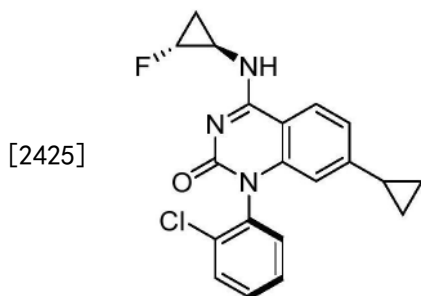
[2422]



[2423]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J=6, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  370.34.

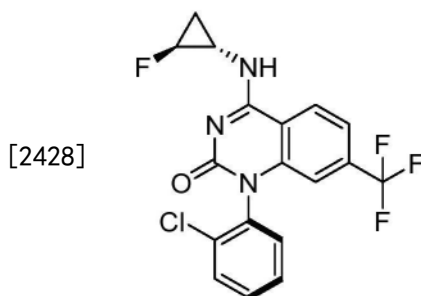
[2424] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单

个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH,R,R Wheelk-01,峰3)。



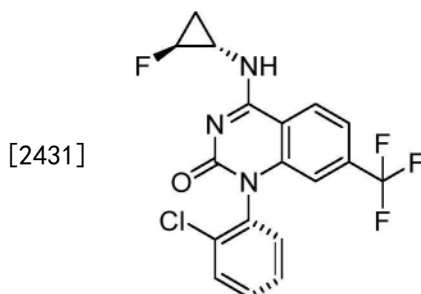
[2426]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.32 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J=6, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.22-1.18 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.60-0.56 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  370.34.

[2427] 1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH,R,R Wheelk-01,峰1)。



[2429]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  398.3.

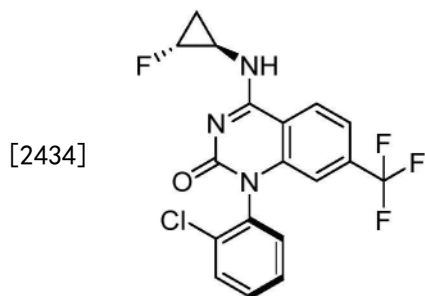
[2430] 1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH,R,R Wheelk-01,峰2)。



[2432]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  398.3.

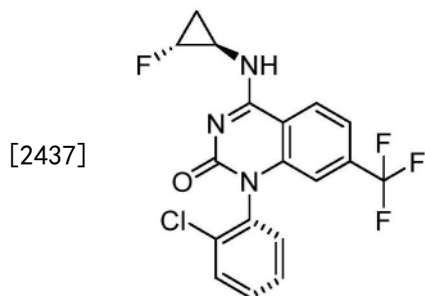
[2433] 1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-

酮,单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH,R,R Wheelk-01,峰3)。



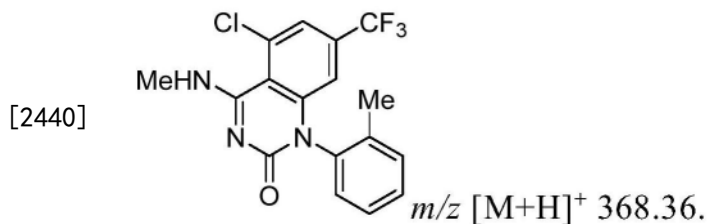
[2435]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H).  $m/z$  [M+H] $^+$  398.3.

[2436] 1-(2-氯苯基)-4-(((1S,2S)-2-氟环丙基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮,单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH,R,R Wheelk-01,峰4)。

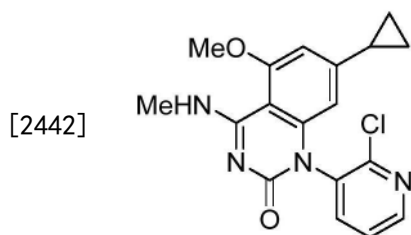


[2438]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.74 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H).  $m/z$  [M+H] $^+$  398.3.

[2439] 5-氯-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用5-氯-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

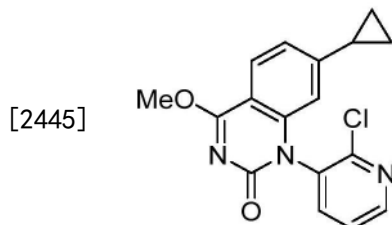


[2441] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-2-1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



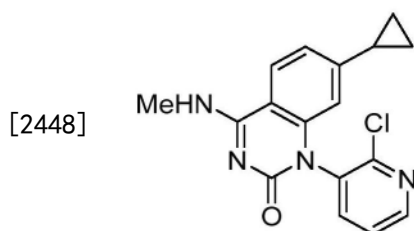
[2443]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.56-8.51 (m, 2H), 7.98 (dd,  $J=1.5, 2\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.39 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (s, 3H), 2.99 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 3H), 1.84 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  357.37

[2444] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用甲醇和1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



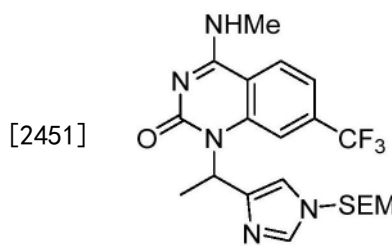
[2446]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.63 (dd,  $J=5.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (dd,  $J=7.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 6.90 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.09 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.73-0.71 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  328.3.

[2447] 1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



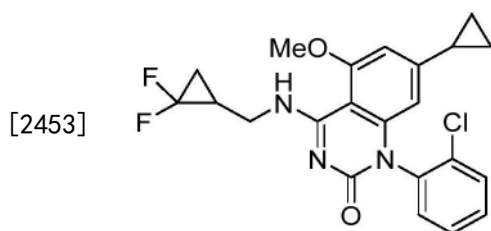
[2449]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.57 (dd,  $J=5.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 1H), 6.82 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.12 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.89-1.85 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.68-0.66 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.3.

[2450] 4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(1-(1-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙基)喹唑啉-2(1H)-酮使用17-(三氟甲基)-1-(1-(1-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



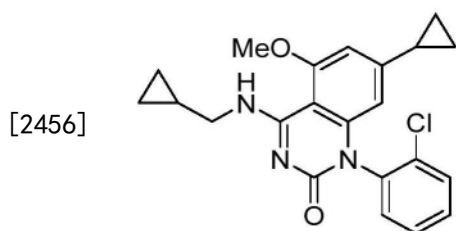
$m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  468.3.

[2452] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((2,2-二氟环丙基)甲基)氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用(2,2-二氟环丙基)甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



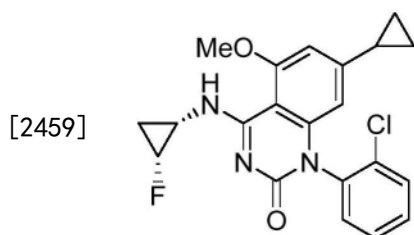
[2454]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.42 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (d,  $J=1.0\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.49-1.45 (m, 1H), 0.94-0.91 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  432.4.

[2455] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



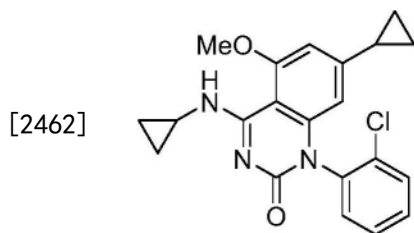
[2457]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.42 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.01 (s, 3H), 3.31-3.31 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H), 0.92 (dd,  $J=8.0, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 0.61-0.59 (m, 2H), 0.51-0.47 (m, 2H), 0.33-0.32 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396.4.

[2458] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(((1S,2R)-2-氟环丙基)氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用(1S,2R)-2-氟环丙-1-胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



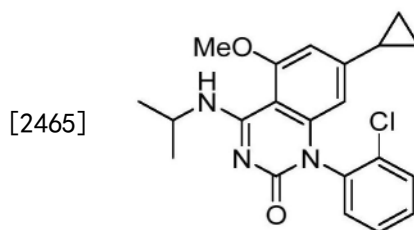
[2460]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.32-8.29 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 6.43 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.15-3.12 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 2H), 0.94-0.93 (m, 2H), 0.63-0.60 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.33.

[2461] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(环丙基氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



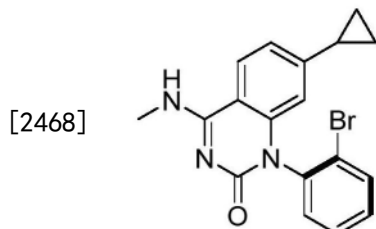
[2463]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.17 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.39 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (s, 3H), 3.06-3.05 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 0.92 (dd,  $J=2, 2\text{Hz}$ , 2H), 0.82 (dd,  $J=1.5$ , 1Hz, 2H), 0.70-0.69 (m, 2H), 0.68-0.59 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  382.35.

[2464] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(异丙基氨基)-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用异丙基胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2466]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.28-1.25 (m, 7H), 0.93-0.91 (m, 2H), 0.61-0.58 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  384.4.

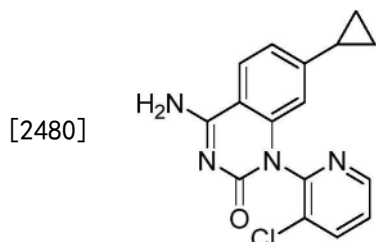
[2467] 1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮作为单个阻转异构体使用异丙基胺和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(30% MeOH, Chiralpak IG-3, 峰2)。



[2469]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.48-8.49 (br m, 1H), 7.97 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (dd,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (td,  $J=7.5, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 6.81 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.99 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.77-1.99 (m, 1H), 0.90-0.96 (m, 2H), 0.58-0.63 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  370.3.

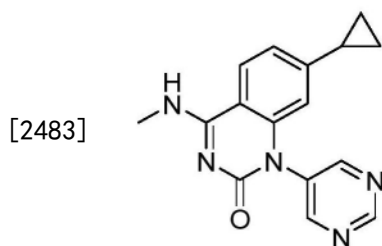
[2470] 4-((反式-2-羟基环丁基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。





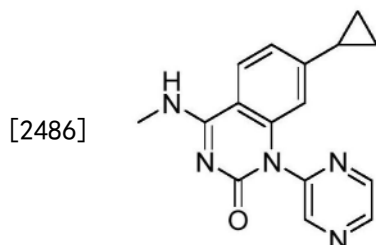
[2481]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.65 (dd,  $J=4.5, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (dd,  $J=8.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 6.81 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 0.96-0.93 (m, 2H), 0.66-0.62 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 313.3.

[2482] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-1-(嘧啶-5-基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。



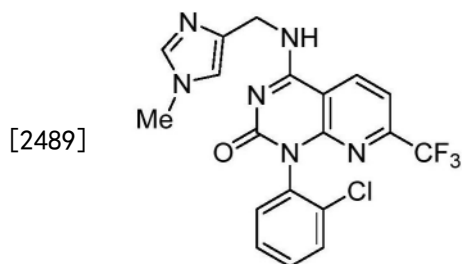
[2484]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.30 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (d,  $J=4.5, 1\text{H}$ ), 7.98 (d,  $J=10, 1\text{H}$ ), 6.83 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (s, 1H), 2.97 (d,  $J=4.5, 3\text{H}$ ), 1.92-1.87 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 2H), 0.68-0.65 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 294.33.

[2485] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(吡嗪-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用4-氯-7-环丙基-1-(吡嗪-2-基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



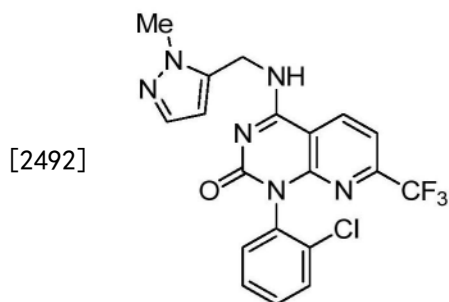
[2487]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.79-8.78 (m, 3H), 8.60 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.89-1.83 (m, 1H), 0.95-0.92 (m, 2H), 0.66-0.63 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 294.4.

[2488] 1-(2-氯苯基)-4-(((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



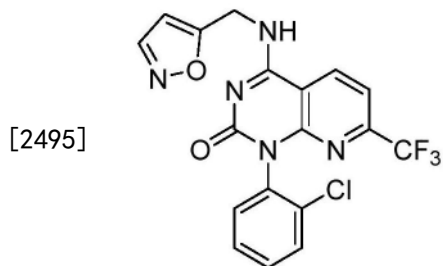
[2490]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.36 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 8.93 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 4.60 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (s, 1H).  $m/z$  [M+H] $^+$  435.27.

[2491] 1-(2-氯苯基)-4-(((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2493]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.43 (t,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 8.91 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.36 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.29 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 4.87-4.74 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ : 435.27.

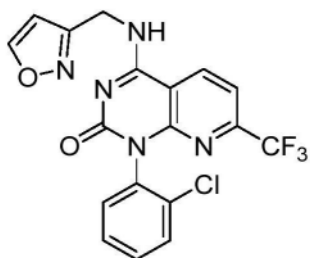
[2494] 1-(2-氯苯基)-4-((异噁唑-5-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用异噁唑-5-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。



[2496]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.66 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.89 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 8.55 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 3H), 6.52 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.01-4.89 (m, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$  422.2.

[2497] 1-(2-氯苯基)-4-((异噁唑-3-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用异噁唑-3-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

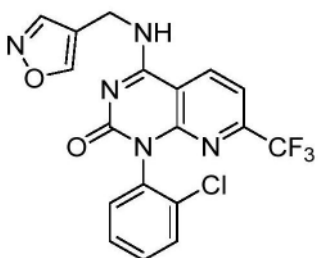
[2498]



[2499]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.62 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.91-8.88 (m, 2H), 7.83 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 6.66 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.93-4.81 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.3.

[2500] 1-(2-氯苯基)-4-((异噁唑-4-基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用异噁唑-4-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

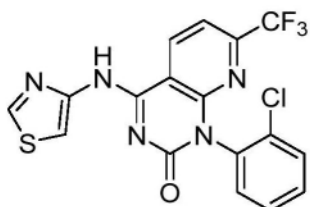
[2501]



[2502]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.68 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 4.65 (dd,  $J=40.0, 15.0\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  422.3.

[2503] 1-(2-氯苯基)-4-(噁唑-4-基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用异噁唑-3-基甲胺和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

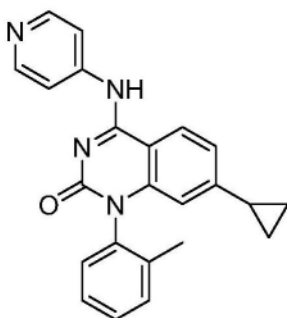
[2504]



[2505]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.8 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.93 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  424.2.

[2506] 7-环丙基-4-(吡啶-4-基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用吡啶-4-胺和7-环丙基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。

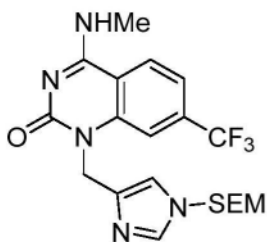
[2507]



[2508]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (s, 1H), 8.52 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 8.38 (d, 8.5Hz, 1H), 8.04 (dd, 4.5Hz, 1.5Hz, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.23 (dd, 7.5, 1.5Hz, 1H), 6.95 (dd, 8.5, 1.5Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 2H), 0.64-0.63 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  369.39.

[2509] 4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用4-氯-7-(三氟甲基)-1-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。

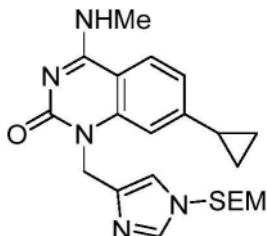
[2510]



$m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  454.38.

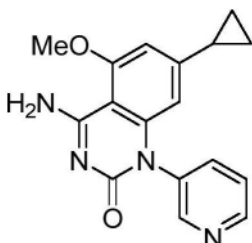
[2511] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-4-羟基-1-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。

[2512]



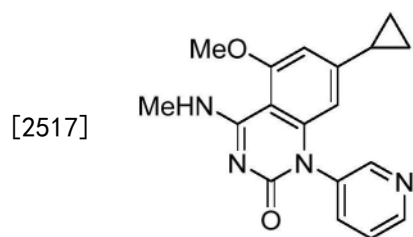
[2513] 4-氨基-7-环丙基-5-甲氧基-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用氨(2M在THF中)和4-氯-1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮制备。

[2514]



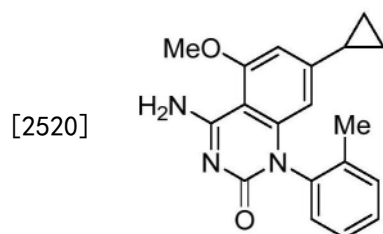
[2515]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.83-1.78 (m, 1H), 0.95-0.90 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  309.36.

[2516] 7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用4-氯-1-(2-氯吡啶-3-基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮制备。



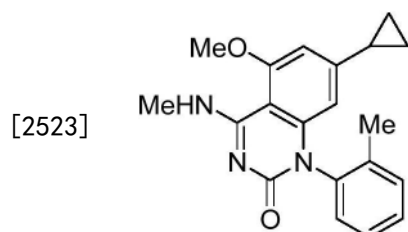
[2518]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.68-8.67 (m, 1H), 8.47-8.45 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 6.40 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.67 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.62-0.61 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.36.

[2519] 4-氨基-7-环丙基-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用氨(2M在THF中)和4-氯-7-环丙基-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



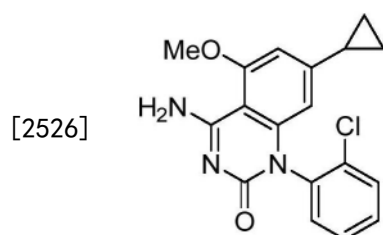
[2521]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 1H), 0.91-0.89 (m, 2H), 0.57-0.56 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  322.36.

[2522] 7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用4-氯-7-环丙基-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2524]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.56 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 3H), 1.91 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 0.91-0.88 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.44.

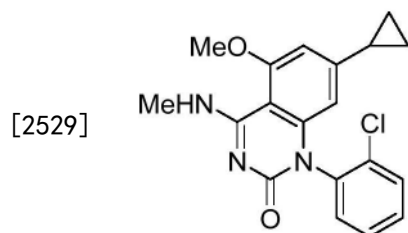
[2525] 4-氨基-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用氨(2M在THF中)和1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-羟基-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2527]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.0 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.55-7.51

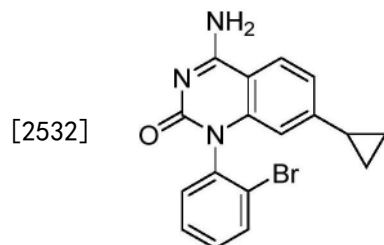
(m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.37 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.64-0.63 (m, 1H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 342.31.

[2528] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-5-甲氧基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-羟基-5-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮制备。



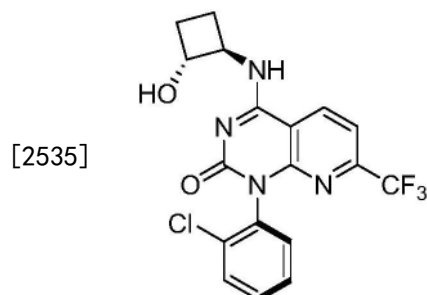
[2530] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.45 (d, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.57 (d, J=1Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98 (d, J=4.5Hz, 3H), 1.78-1.74 (m, 1H), 0.92-0.90 (m, 2H), 0.59 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 356.35.

[2531] 4-氨基-1-(2-溴苯基)-7-环丙基喹唑啉-2(1H)-酮使用氨(2M在THF中)和1-(2-溴苯基)-7-环丙基-4-羟基喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2533] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01-7.99 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 6.79 (dd, J=8.5, 1.5Hz, 1H), 5.98 (d, J=1.5Hz, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.62-0.57 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 356.1.

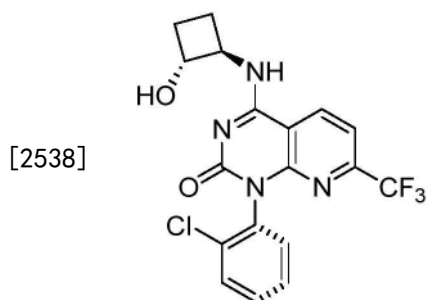
[2534] 1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮制备。SFC纯化(20% MeOH, Chiralpak IC, 峰1)。



[2536] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 4.37 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.06 (dd, J=17.0, 8.5Hz, 2H), 1.56-1.42 (m, 2H). m/z [M+H]<sup>+</sup> 411.3.

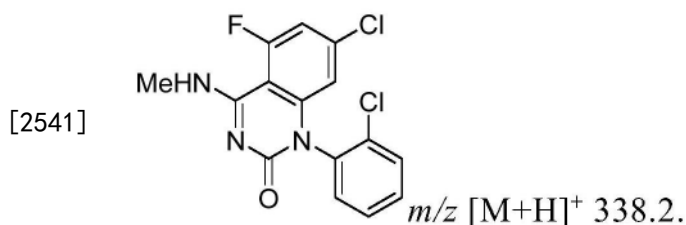
[2537] 1-(2-氯苯基)-4-(((反式)-2-羟基环丁基)氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体/阻转异构体使用反式-2-氨基环丁-1-醇和1-(2-氯苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮制备。

基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化(20%MeOH, Chiralpak IC,峰2)。

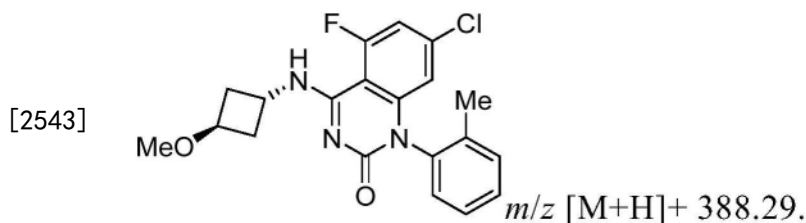


[2539]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 5.67 (s, 1H), 4.37 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.07 (s, 1H), 2.06 (dd,  $J=17.0, 8.5\text{Hz}$ , 2H), 1.56-1.42 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  411.3.

[2540] 7-氯-1-(2-氯苯基)-5-氟-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用4,7-二氯-1-(2-氯苯基)-5-氟喹唑啉-2(1H)-酮制备。



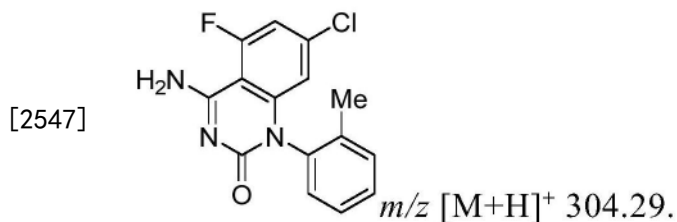
[2542] 7-氯-5-氟-4-(((反式)-3-甲氧基环丁基)氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(反式)-3-甲氧基环丁-1-胺和7-氯-5-氟-4-羟基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



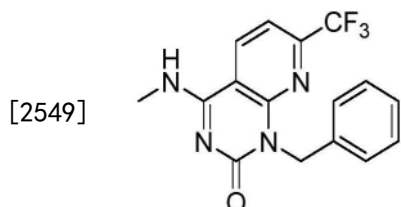
[2544] 7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-5-氟-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)酮使用2,2-二氟乙-1-胺和7-氯-5-氟-4-羟基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2546] 4-氨基-7-氯-5-氟-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用氨(0.4M在THF中)和7-氯-5-氟-4-羟基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。

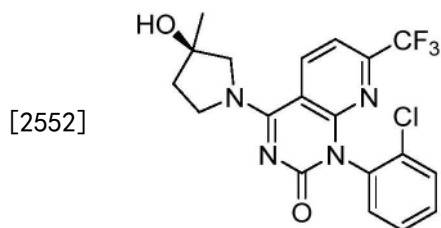


[2548] 1-苄基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用1-苄基-4-羟基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮制备。



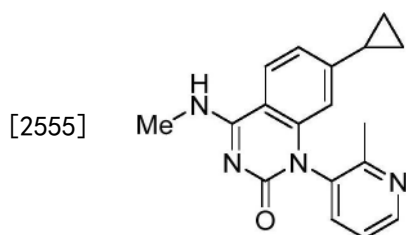
[2550]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.89 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.71 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.97 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[M+H]^+$  335.3.

[2551] 1-(2-氯苯基)-4-(3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮, 单个未知对映体使用3-甲基吡咯烷-3-醇和1-(2-氯苯基)-7-(1,1-二氟乙基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮制备。SFC纯化 (25% MeOH, Chiralpak IC, 峰1)。



[2553]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.888-8.76 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.30-3.64 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.40 (s, 3H).  $m/z$   $[M+H]^+$  425.1.

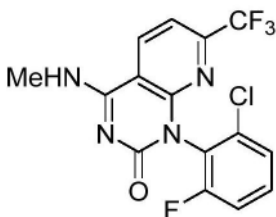
[2554] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-环丙基-4-羟基-1-(2-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2556]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58-8.57 (dd,  $J=4.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 8.0 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.65 (dd,  $J=8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.43 (dd,  $J=7.5, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 6.83-6.81 (dd,  $J=8.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.03 (s, 1H), 2.97 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 2.13 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.64-0.59 (m, 2H).  $m/z$   $[M+H]^+$  307.22.

[2557] 1-(2-氯-6-氟苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用4-氯-1-(2-氯-6-氟苯基)-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮制备。

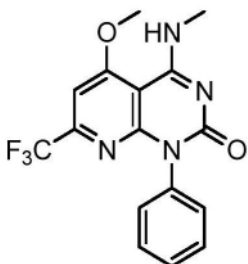
[2558]



[2559]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 9.26 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 3.04 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  373.2.

[2560] 5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2(1H)-酮使用5-甲氧基-1-苯基-7-(三氟甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备。

[2561]

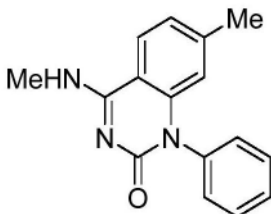


[2562]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.56 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.03 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351.3.

[2563] 实施例3

[2564] 7-甲基-4-(甲基氨基)-1-苯基喹啉啶-2(1H)-酮的合成

[2565]

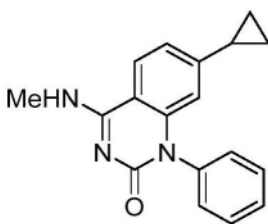


[2566] 向小瓶中装入7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹啉啶-2(1H)-酮(1当量)、甲基硼酸(3当量)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(0.1当量)。加入甲苯:叔丁醇(0.1M)的1:1混合物,然后加入碳酸钾水溶液(2M,4当量)。反应混合物加热至100°C保持2小时,然后冷却。粗反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(20-40% MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.81 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (s, 3H), 6.95 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.30 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  266.1

[2567] 如上述类似地进行,制备以下化合物:

[2568] 7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-苯基喹啉啶-2(1H)-酮通过用环丙基硼酸替换甲基硼酸制备。

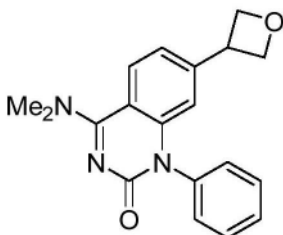
[2569]



[2570]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.71 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.23 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 0.94 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.58 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  292.2

[2571] 4-(二甲基氨基)-7-(氧杂环丁烷-3-基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮通过用三氟(氧杂环丁烷-3-基)硼酸钾替换甲基硼酸和用7-溴-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮替换7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮制备。

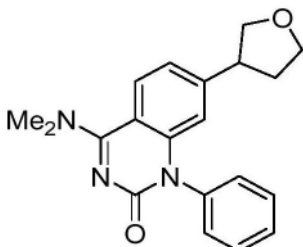
[2572]



[2573]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.80 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.28 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 3H), 7.17 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 2H), 6.30 (dt,  $J=15.4, 4.8\text{Hz}$ , 1H), 4.28 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.41 (s, 6H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  322.0

[2574] 4-(二甲基氨基)-1-苯基-7-(四氢呋喃-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮通过用四氢呋喃-3-三氟硼酸钾替换甲基硼酸和用7-溴-4-(二甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮替换7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮制备。

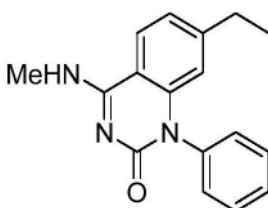
[2575]



[2576]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.79 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (q,  $J=7.1, 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 3H), 7.18 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (s, 1H), 6.33 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 6.22 (dt,  $J=15.6, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.73 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.43 (s, 6H), 2.44 (q,  $J=6.6, 6.1\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.0

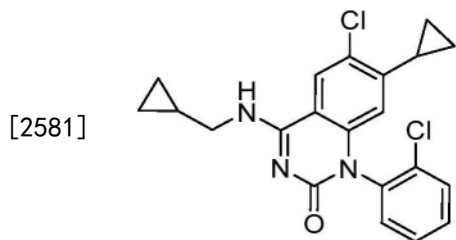
[2577] 7-乙基-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮通过用乙基硼酸替换甲基硼酸制备。

[2578]



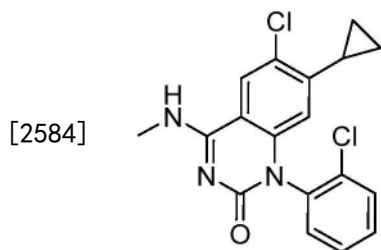
[2579]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.77 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.49 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.54 (q,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 1.11 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  280.1.

[2580] 6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基硼酸替换甲基硼酸和用7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮替换7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮制备。



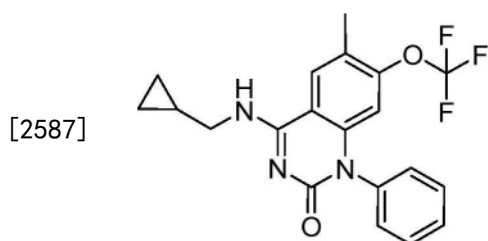
[2582]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.73 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 1H), 5.75 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.19 (s, 1H), 0.99 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 0.51 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.40-0.21 (m, 4H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.1

[2583] 6-氯-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基硼酸和7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



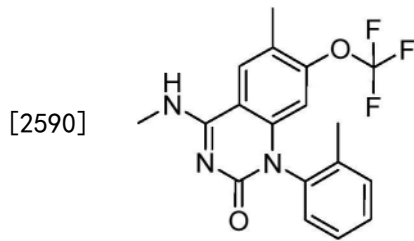
[2585]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.67 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 0.98 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 0.28 (s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.0.

[2586] 4-((环丙基甲基)氨基)-6-甲基-1-苯基-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-苯基-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



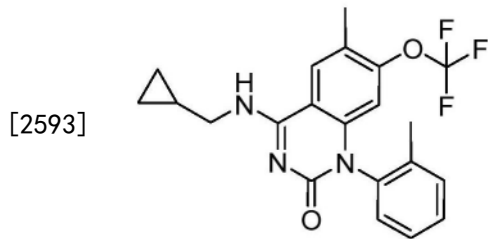
[2588]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ 8.15 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.33 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.38 (s, 1H), 3.52 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 2.37 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.59 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.39 (br s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390.1.

[2589] 6-甲基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



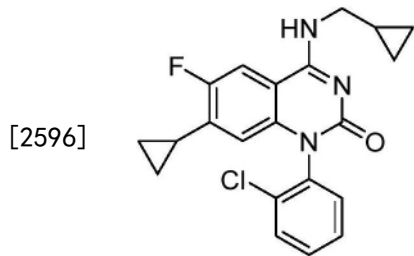
[2591]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.587-3.37 (m, 3H), 7.22 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.27 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  364.1.

[2592] 4-((环丙基甲基)氨基)-6-甲基-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



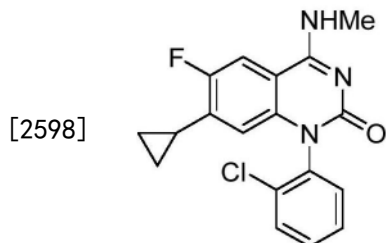
[2594]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.18 (s, 1H), 7.59-7.39 (m, 3H), 7.22 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.27 (s, 1H), 3.52 (apparent,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 0.60 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.39 (br s, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  404.1

[2595] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-6-氟喹唑啉-2(1H)-酮使用环丙基硼酸和7-溴-1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-6-氟喹唑啉-2(1H)-酮制备。



$m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.0.

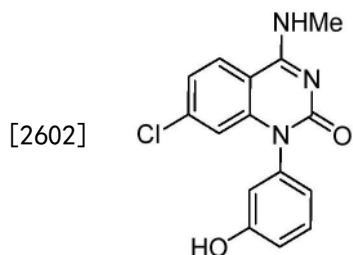
[2597] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-6-氟-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮通过替换为环丙基硼酸和用7-溴-1-(2-氯苯基)-6-氟-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



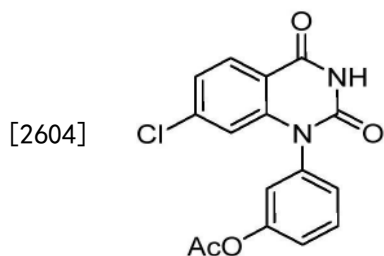
[2599]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.55 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 7.44 (d,  $J=3.0\text{Hz}$ , 1H), 5.75 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.97 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.40 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.0.

[2600] 实施例4

[2601] 7-氯-1-(3-羟基苯基)-4-(甲基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮的合成



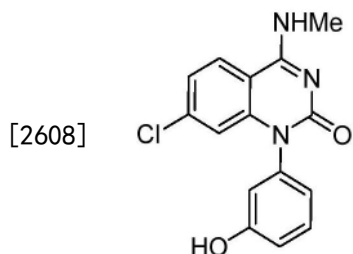
[2603] 步骤1:乙酸3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯酯



[2605] 向小瓶中装入7-氯-1-(3-羟基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1.0当量)和吡啶(0.6M)。向反应容器中加入乙酸酐(1.2当量)并将反应混合物搅拌至回流60分钟。反应在真空下浓缩,通过正相纯化(0-20% MeOH/DCM)对粗反应混合物进行纯化,得到标题化合物。 $m/z [M+H]^+ 331.1$

[2606] 按照实施例1和2中的步骤,将乙酸3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯酯转化为乙酸3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯酯。

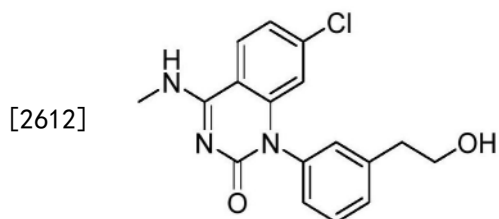
[2607] 步骤2:7-氯-1-(3-羟基苯基)-4-(甲基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2(1H)-酮



[2609] 向小瓶中装入粗制的3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯基乙酸酯(1.0当量),加入THF:MeOH(3:2比率,0.6M),然后加入2N LiOH水溶液(10当量)。反应容器在室温下搅拌30分钟。反应在真空下浓缩,通过反相纯化(20-55% MeCN/水,0.1%甲酸)对粗反应混合物进行纯化,得到标题化合物。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 10.2(bs,1H),8.63(d, $J=5.1$ Hz,1H),8.10(d, $J=8.7$ Hz,1H),7.37(t, $J=8.0$ Hz,1H),7.27(d, $J=8.5$ Hz,1H),6.91(d, $J=8.4$ Hz,1H),6.68(d, $J=7.9$ Hz,1H),6.64(s,1H),6.38(s,1H),2.97(d, $J=4.2$ Hz,4H)。 $m/z [M+H]^+ 302.1$ 。

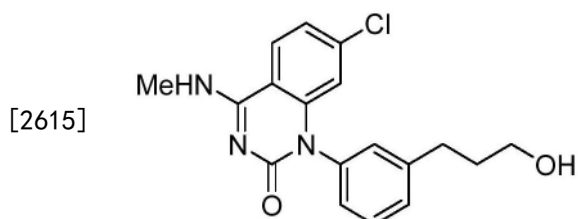
[2610] 如上述类似地进行,通过根据需要替换7-氯-1-(3-羟基苯基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮和甲胺来制备以下化合物:

[2611] 7-氯-1-[3-(2-羟乙基)苯基]-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮使用乙酸3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯乙酯制备。



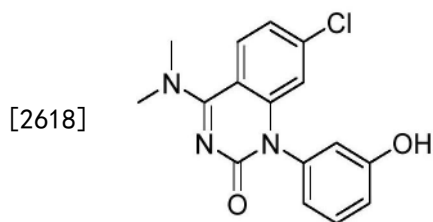
[2613]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 6.34 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (t,  $J=5.3\text{Hz}$ , 1H), 3.66 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 3H), 2.81 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H) . .m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  330.1

[2614] 7-氯-1-[3-(3-羟丙基)苯基]-4-(甲基氨基)氢喹唑啉-2-酮使用乙酸3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯丙酯制备。



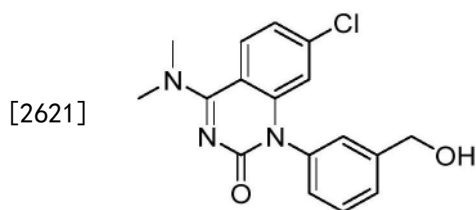
[2616]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.61 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.49 (t,  $J=5.2\text{Hz}$ , 1H), 3.45 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H), 2.98 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 3H), 2.70 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 1.76 (p,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) . 11.81 (s, 1H), 8.04 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (dd,  $J=8.4, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 2.40 (s, 3H) .m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  344.1

[2617] 4-(二甲氨基)-7-氯-1-(3-羟基苯基)氢喹唑啉-2-酮使用乙酸3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉-1(2H)-基)苯酯和二甲胺制备。



[2619]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.87 (s, 1H), 8.03 (dd,  $J=8.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.92 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 3.32-3.27 (m, 7H) .m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  316.1

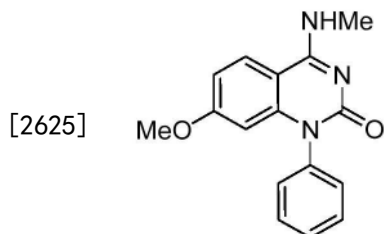
[2620] 4-(二甲基氨基)-7-氯-1-[3-(羟甲基)苯基]氢喹唑啉-2-酮使用乙酸3-(7-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢喹唑啉)-1(2H)-基)苯甲酯和二甲胺制备。



[2622]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.05 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.31 (s, 11H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  330.0

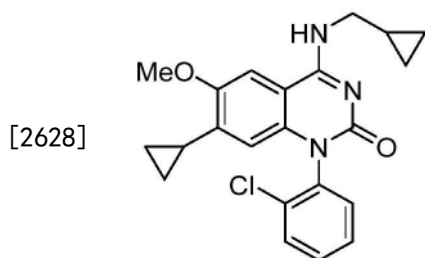
[2623] 实施例5

[2624] 7-甲氧基-4-(甲氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[2626] 向小瓶中装入7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮(1当量)和碘化铜(2当量)。加入DMF(0.1M),加入甲醇钠(10当量)。反应混合物加热至 $100^\circ\text{C}$ 保持2小时,然后冷却。粗反应混合物用乙酸乙酯稀释,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(10-30% MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.99 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.28 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 2H), 6.74 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 5.95 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  282.1

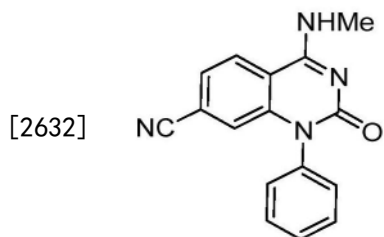
[2627] 如上述类似地进行,1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-6-甲氧基喹唑啉-2(1H)-酮使用6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2629]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 8.59 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 2H), 7.41 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 5.64 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J=12.8, 6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 1H), 0.88 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 0.51 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H), 0.32 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H), 0.27-0.20 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396.2.

[2630] 实施例6

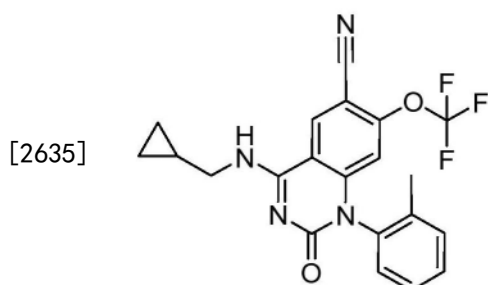
[2631] 4-(甲基氨基)-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢喹唑啉-7-甲腈的合成



[2633] 将7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮(1当量)、四(三苯基膦)钯(0.1当量)和氰化锌(0.5当量)装入小瓶。添加DMF(0.1M),并将反应混合物加热至 $100^\circ\text{C}$ 保持12h。

再加入氰化锌(0.5当量),并将反应混合物加热至100℃再保持24小时。将反应混合物冷却并用饱和碳酸氢钠溶液稀释,用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(10-30%MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ8.15(d,J=8.4Hz,1H),7.67(t,J=7.7Hz,2H),7.61(d,J=7.0Hz,1H),7.55(d,J=8.2Hz,1H),7.35(d,J=7.7Hz,2H),6.82(s,1H),3.15(s,3H).m/z[M+H]<sup>+</sup>277.0

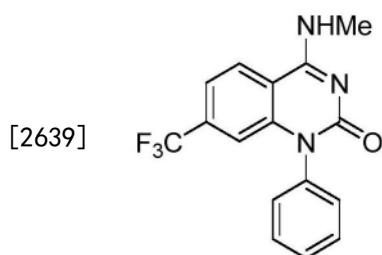
[2634] 如上述类似地进行,4-((环丙基甲基)氨基)-2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)-1,2-二氢喹唑啉-6-甲腈使用6-溴-4-((环丙基甲基)氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲氧基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2636] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD) δ8.78(s,1H),7.58-7.40(m,3H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),6.40(s,1H),3.52(m,2H),2.07(s,3H),1.29(br s,1H),0.62(d,J=7.7Hz,2H),0.40(br s,2H).m/z[M+H]<sup>+</sup>415.1.

[2637] 实施例7

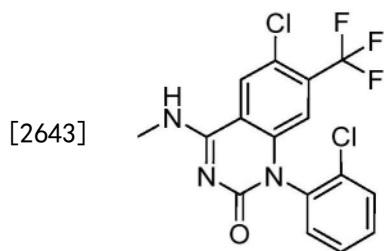
[2638] 4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[2640] 向小瓶中装入7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮(1当量),2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(2当量)。碘化铜(2当量)。添加DMF(0.1M),并将反应混合物加热至100℃保持12h。再添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(2当量)和碘化铜(2当量),并将反应混合物加热至100℃再保持24小时。冷却反应混合物,用乙酸乙酯稀释,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(10-30%MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.76(d,J=8.7Hz,1H),7.59(t,J=7.4Hz,2H),7.52(d,J=7.0Hz,1H),7.36(d,J=9.0Hz,1H),7.29(d,J=7.6Hz,2H),6.81(s,1H),3.27(s,3H).m/z[M+H]<sup>+</sup>320.0

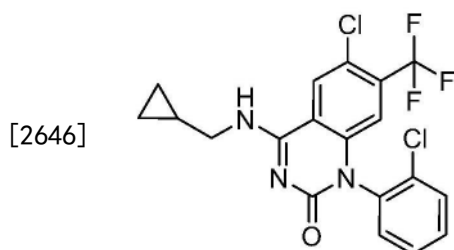
[2641] 如上述类似地进行,根据需要替换7-溴-4-(甲基氨基)-1-苯基喹唑啉-2(1H)-酮制备以下化合物:

[2642] 6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-(甲氨基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2644]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 8.99 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 3.02 (s, 3H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 388.0

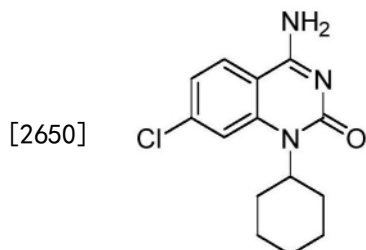
[2645] 6-氯-1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-溴-6-氯-1-(2-氯苯基)-4-((环丙基甲基)氨基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



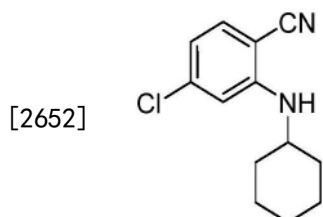
[2647]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ 9.03 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76 (br, 1H), 7.59 (br, 3H), 6.53 (s, 1H), 3.43 (d, J=5.8Hz, 2H), 1.21 (br s, 1H), 0.54 (d, J=7.8Hz, 2H), 0.33 (br s, 2H).  $m/z$  [M+H] $^+$ 428.0

[2648] 实施例8

[2649] 4-氨基-7-氯-1-环己基喹唑啉-2(1H)-酮的合成

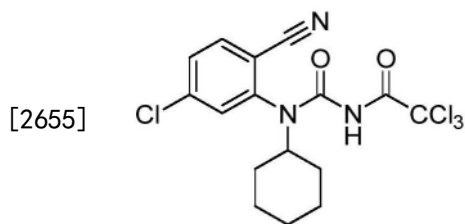


[2651] 步骤1: 4-氯-2-(环己基氨基)苯甲腈的合成



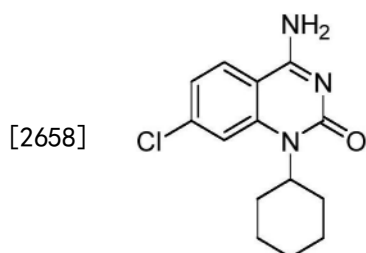
[2653] 在氮气下,向微波小瓶中装入2-溴-4-氯苯甲腈(1.0当量)、Pd(OAc) $_2$ (0.05当量)、DPPF(0.1当量)、环己胺(2.8当量)和甲苯(0.4M)。将反应容器密封,用氮气吹扫10分钟,并在120℃下进行微波辐射30分钟。将反应容器用15mL的EtOAc和5mL水稀释。用乙酸乙酯(2×5mL)萃取层两次。干燥合并的有机级分,通过正相纯化(0-70%EtOAc/己烷)纯化粗混合物。 $m/z$  [M+H] $^+$ 235.1

[2654] 步骤2: 2,2,2-三氯-N-((5-氯-2-氰基苯基)(环己基)氨基甲酰基)-乙酰胺的合成



[2656] 在氮气下向小瓶中装入4-氯-2-(环己基氨基)苯甲腈(1.0当量)和干DCM(0.2M)。将反应容器冷却至0℃并加入2,2,2-三氯乙酰基异氰酸酯(1.0当量)。将反应容器在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃并加入3mL水。用DCM(2×5mL)萃取层两次。干燥合并的有机级分,粗产物未经纯化即使用。 $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>422.0

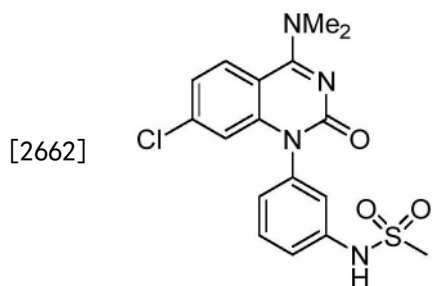
[2657] 步骤3:4-氨基-7-氯-1-环己基喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[2659] 在-10℃在氮气下向小瓶中装入2,2,2-三氯-N-((5-氯-2-氰基苯基)(环己基)氨基甲酰基)乙酰胺(1.0当量),然后加入在甲醇中的7N NH<sub>3</sub>(20.0当量)。反应容器在室温下搅拌18小时。真空浓缩反应混合物并通过反相纯化(20-45%MeCN/水,0.1%甲酸)直接纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.58(s,1H),7.19(d,J=8.7Hz,1H),4.35(s,1H),2.63-2.44(m,2H),1.88(d,J=13.7Hz,3H),1.72(d,J=12.6Hz,3H),1.51(dt,J=17.0,11.5Hz,2H),1.30(q,J=13.3,12.7Hz,1H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>278.1

[2660] 实施例9

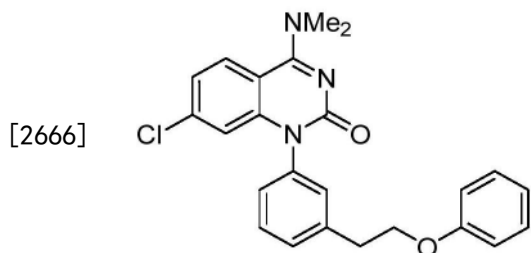
[2661] N-(3-(7-氯-4-(二甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯基)-甲磺酰胺的合成



[2663] 向小瓶中装入1-(3-溴苯基)-7-氯-4-(二甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮(1当量)、烯丙基(2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯)三氟甲磺酸钯(II)(庄信万丰(Gohnson Matthey)C4277,0.1当量)、甲磺酰胺(1.6当量)、碳酸钾(2.2当量)和乙腈(0.075M)。用氮气吹扫小瓶,然后加热至80℃保持18小时。混合物冷却至室温,用DMSO稀释,过滤并通过反相制备型HPLC(15-100%MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.04(d,J=8.6Hz,1H),7.56(t,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.3Hz,1H),7.21(d,J=8.7Hz,1H),7.07(s,1H),7.03(d,J=8.0Hz,1H),6.41(s,1H),3.30(s,6H),3.06(s,3H).  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup>393.0.

[2664] 实施例10

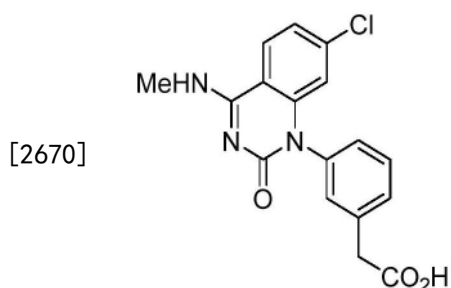
[2665] 7-氯-4-(二甲基氨基)-1-(3-(2-苯氧基乙基)苯基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[2667] 向小瓶中装入1-(3-溴苯基)-7-氯-4-(二甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮(75mg, 0.178mmol)、巴豆基[4-(N,N-二甲氨基)苯基]二叔丁基膦氯化钯预催化剂(庄信万丰(Gohson Matthey), Pd-161, 0.1当量)、(2-苯氧基)乙基三氟硼酸钾(1.2当量)、碳酸钾(3当量)和甲苯/水(5:1, 0.1M)。用氮气吹扫小瓶, 然后加热至100℃保持1.3小时。混合物冷却至室温, 过滤并通过反相制备型HPLC(20-80%MeCN/水, 0.1%甲酸)纯化, 得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.03(d, J=8.7Hz, 1H), 7.59-7.42(m, 2H), 7.23(p, J=8.6, 8.2Hz, 4H), 7.14(d, J=7.7Hz, 1H), 6.96-6.80(m, 3H), 6.35(s, 1H), 4.23(t, J=6.6Hz, 2H), 3.30(s, 6H), 3.11(t, J=6.5Hz, 2H). m/z[M+H]<sup>+</sup>420.0

[2668] 实施例11

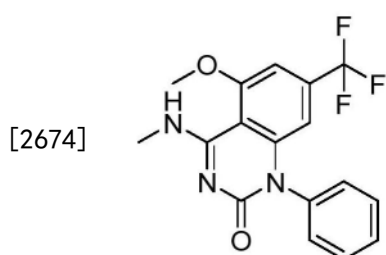
[2669] 2-(3-(7-氯-4-(甲基氨基)-2-氧代喹唑啉-1(2H)-基)苯基)乙酸的合成



[2671] 向搅拌的碘(0.1当量)在乙腈(0.3M)和水(0.15M)中的溶液中加入7-氯-4-(甲基氨基)-1-(3-乙烯基苯基)喹唑啉-2(1H)-酮(1当量)。5分钟后, 分批加入Oxone®(2当量), 得到的反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取, 合并的有机层用水、盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤干燥的有机相并减压浓缩以获得粗化合物, 将其通过制备型HPLC(MeCN/H<sub>2</sub>O 60-100%, 0.1%甲酸)纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.62(d, J=4.5 1H), 8.10(d, J=8.5, 1H), 7.48(t, J=8.0, 1H), 7.38(d, J=7.5, 1H), 7.25(dd, J=11.0, 2.0Hz, 1H), 7.15-7.11(m, 2H), 6.33(s, 1H), 3.51(s, 2H), 2.98(d, J=4.5 3H). m/z[M+H]<sup>+</sup>344.30.

[2672] 实施例12

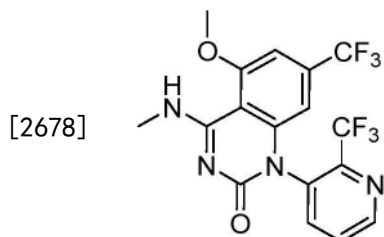
[2673] 5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[2675] 在氮气下向20mL小瓶中加入5-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮(1.0当量)、MeOH(0.6M)和MeONa(5.4N在甲醇中,10当量)。将反应混合物在45°C下搅拌60分钟。通过加入AcOH酸化反应容器。通过反相色谱法(20-60%MeCN/水,含有0.1%甲酸)纯化粗溶液。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.65(bs,1H),7.60(t,J=7.6Hz,2H),7.53(d,J=6.6Hz,1H),7.30(d,J=7.6Hz,2H),7.07(s,1H),6.13(s,1H),4.10(s,3H),3.02(d,J=3.9Hz,3H)。m/z[M+H]<sup>+</sup>350.1.

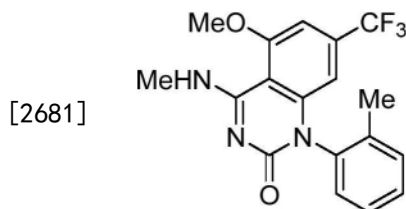
[2676] 如上述类似地进行,按照需要通过替换5-氟-4-(甲基氨基)-1-苯基-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮制备以下一种或多种化合物:

[2677] 5-甲氧基-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮使用4-氯-5-氟-7-(三氟甲基)-1-(2-(三氟甲基)吡啶-3-基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



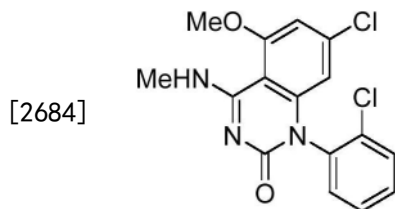
[2679] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.94(d,J=4.9Hz,1H),8.39(s,1H),8.18(d,J=8.1Hz,1H),8.02(t,J=6.5Hz,1H),7.81-7.57(m,4H),6.41(s,1H),3.04(s,3H),2.36(d,J=2.1Hz,3H).

[2680] 5-甲氧基-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用5-氯-4-(甲基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



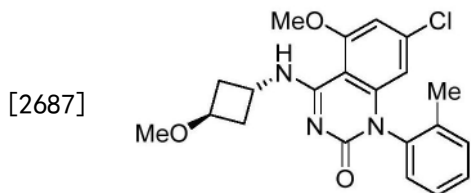
[2682] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.67-8.66(m,1H),7.47-7.38(m,3H),7.14(dd,J=1.5,1.5Hz,1H),7.08(s,1H),6.02(d,J=1Hz,1H),4.1(s,3H),3.02(d,J=4.5Hz,3H),1.94(s,3H)。m/z[M+H]<sup>+</sup>364.19.

[2683] 7-氯-1-(2-氯苯基)-5-甲氧基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-1-(2-氯苯基)-5-氟-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



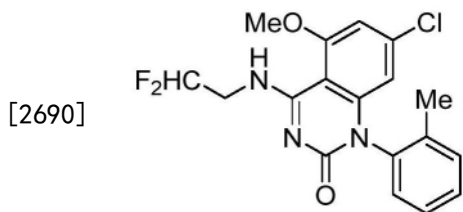
[2685] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.57(d,J=4.5Hz,1H),7.73-7.72(m,1H),7.57-7.54(m,2H),7.47-7.46(m,1H),6.95(d,J=2.0Hz,1H),5.78(d,J=2.0Hz,1H),4.04(s,3H),3.00(d,J=4.5Hz,3H)。m/z[M+H]<sup>+</sup>350.2.

[2686] 7-氯-5-甲氧基4-((反式-3-甲氧基环丁基)氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-5-氟-4-((反式-3-甲氧基环丁基)氨基)-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。



[2688]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.36 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.17 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 5.78 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 2.37-2.33 (m, 4H), 1.93 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  400.33.

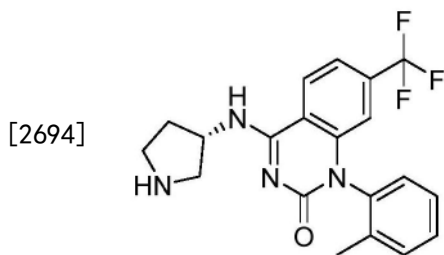
[2689] 7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-5-甲氧基-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)-酮使用7-氯-4-((2,2-二氟乙基)氨基)-5-氟-1-(邻甲苯基)喹唑啉-2(1H)酮制备。



[2691]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.19 (dd,  $J=7.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.43-6.18 (m, 1H), 5.80 (d,  $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03-3.91 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  380.35.

[2692] 实施例13

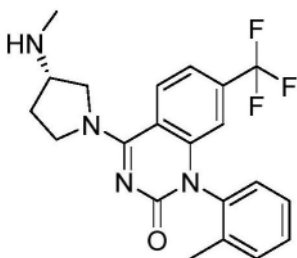
[2693] (S)-4-(吡咯烷-3-基氨基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成



[2695] 向20mL小瓶中加入(S)-3-((2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0当量)、MeCN(0.6M)和HCl(4N,在二噁烷中,25当量)。将反应混合物在45°C下搅拌30分钟。使用Genevac浓缩仪浓缩反应容器。粗品通过反相色谱(10-40%ACN/水,含0.1%甲酸)纯化。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeCN- $d_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.58 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.38 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (s, 1H), 4.85-4.72 (m, 1H), 3.80-2.94 (m, 4H), 2.24-2.11 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.95 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  389.15.

[2696] 如上述类似地进行, (S)-4-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮使用(S)-甲基(1-(2-氧代-1-(邻甲苯基)-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹唑啉-4-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备。

[2697]

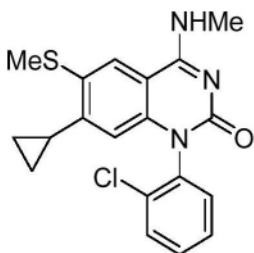


[2698]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.35 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.11 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.94 (s, 3H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.1

[2699] 实施例14

[2700] 1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲氨基)-6-(甲硫基)喹唑啉-2(1H)-酮的合成

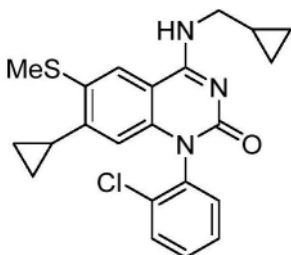
[2701]



[2702] 向6-溴-1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹唑啉-2(1H)-酮(1当量)的二甲亚砷(0.05M)溶液中加入碘化亚铜(I)(2当量)和二甲胺的THF(2M,4当量)溶液。将反应混合物加热至90℃保持18小时然后冷却。过滤粗反应混合物并通过反相柱色谱(20-60%MeCN/水,0.1%甲酸)纯化,得到标题化合物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.69-8.62 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.99 (p,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 0.91 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 0.24 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  372.0.

[2703] 如上述类似地进行,1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-6-(甲硫基)喹唑啉-2(1H)-酮使用1-(2-氯苯基)-7-环丙基-4-((环丙基甲基)氨基)-6-(甲硫基)喹唑啉-2(1H)-酮制备。

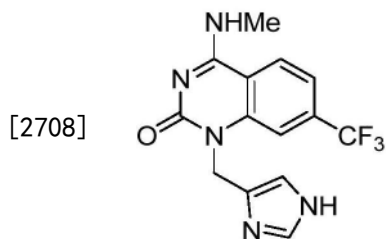
[2704]



[2705]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.80-8.73 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.47-7.41 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.43 (dt,  $J=12.0, 5.8\text{Hz}$ , 2H), 2.57 (s, 3H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.23 (dt,  $J=13.0, 7.1\text{Hz}$ , 1H), 0.92 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.50 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.35-0.29 (m, 2H), 0.23 (d,  $J=4.6\text{Hz}$ , 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  412.0.

[2706] 实施例15

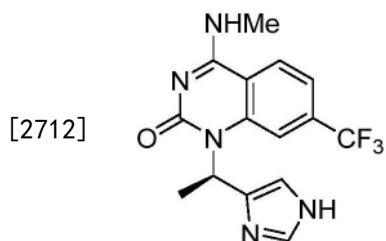
[2707] 1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮



[2709] 向小瓶中装入4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-((1-((2-(三甲基硅基)-乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮(1.0当量)和DCM(0.5M)。在0℃下加入TFA(6当量),搅拌反应混合物,使其升温至室温保持16小时。通过制备型HPLC纯化得到标题产物,为对映异构体的混合物。SFC纯化(30%MeOH,LuxCellulose-2,峰1)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.96(s,1H),8.59(d,J=4Hz,1H),8.21(d,J=8.5Hz,1H),7.98(s,1H),7.54-7.46(m,2H),6.94(s,1H),5.20(s,2H),2.97-2.94(m,3H)。m/z[M+H]<sup>+</sup>324.35。

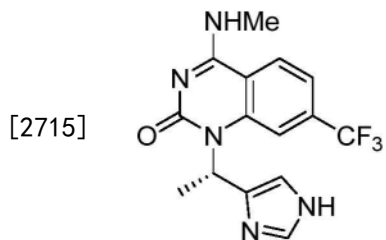
[2710] 如以上所述类似地进行,制备以下化合物:

[2711] (R)-1-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮通过替换4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙基)喹啉-2(1H)-酮制备。SFC纯化(30%MeOH,LuxCellulose-2,峰1)。



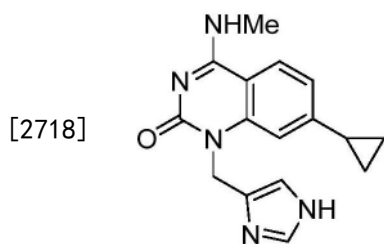
[2713] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.58-8.57(m,1H),8.17(d,J=8.5Hz,1H),7.66(s,1H),7.55(s,1H),7.45-7.40(m,1H),7.07(s,1H),6.50(q,J=7Hz,1H),2.95(d,J=8.5Hz,3H),1.72(d,J=7.0Hz,3H)。m/z[M+H]<sup>+</sup>338.3。

[2714] (S)-1-(1-(1H-咪唑-4-基)乙基)-4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)喹啉-2(1H)-酮通过替换4-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-1-(1-(1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)乙基)喹啉-2(1H)-酮制备。SFC纯化(30%MeOH,LuxCellulose-2,峰2)。



[2716] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.58-8.57(m,1H),8.17(d,J=8.5Hz,1H),7.66(s,1H),7.55(s,1H),7.45-7.40(m,1H),7.07(s,1H),6.50(q,J=7Hz,1H),2.95(d,J=8.5Hz,3H),1.72(d,J=7.0Hz,3H)。m/z[M+H]<sup>+</sup>338.3。

[2717] 1-((1H-咪唑-4-基)甲基)-7-环丙基-4-(甲基氨基)喹啉-2(1H)-酮通过用7-环丙基-4-(甲基氨基)-1-((1-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)甲基)喹啉-2(1H)-酮替代制备。



[2719]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.18-8.20 (m, 1H), 7.84 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 2.91 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 3H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.98-0.97 (m, 2H).  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  294.4.

[2720] 生物学实施例

[2721] 实施例1

[2722] 生物化学测试

[2723] 使用以下描述的孔雀石绿或磷酸盐传感器荧光测试来确定本公开的化合物抑制MAT2A酶的能力。

[2724] A. 孔雀石绿检测

[2725] 材料:

[2726] 酶: MAT2A

[2727] o hMAT2A: 50nM, 赛普特 (Cepter), 10mg/mL (234 $\mu\text{M}$ ), 氨基酸1-395

[2728] o 底物: 每份500 $\mu\text{M}$

[2729] o 反应时间: 1小时

[2730] L-甲硫氨酸底物: 阿法埃莎 (Alfa Aesar) 目录#J61904

[2731] ATP底物: 阿法埃莎目录#J60336

[2732] 孔雀石绿检测试剂: 密理博西格玛 (Millipore Sigma) 目录#MAK307-1KT

[2733] 检测缓冲液: 50mM Tris, pH 7.5/50mM KCl/10mM  $\text{MgCl}_2$ /0.01% Brij-35/1mM DTT/0.1% BGG

[2734] 温度: 23 $^{\circ}\text{C}$

[2735] 总体积: 20 $\mu\text{L}$

[2736] 对照:

[2737] 0% 抑制对照: DMSO

[2738] 100% 抑制对照: 无酶

[2739] 步骤:

[2740] 将5 $\mu\text{L}$ 的DMSO或DMSO中的3 $\times$ 终浓度的测试化合物转移到微量滴定板的适当孔中, 该孔板以1000rpm离心1分钟。将5 $\mu\text{L}$ 的在检测缓冲液中的3 $\times$ 终浓度的MAT2A酶或单独的检测缓冲液转移到适当的孔中, 该孔板以1000rpm离心1分钟。将孔板在室温下孵育15分钟, 然后将5 $\mu\text{L}$ 的在检测缓冲液中的3 $\times$ 的L-甲硫氨酸和ATP底物的混合物转移到所有测试孔中。将孔板以1000rpm离心1分钟, 然后在室温下孵育1小时。在所有测试孔中加入5 $\mu\text{L}$ 孔雀石绿检测试剂, 孔板以1000rpm离心1分钟, 室温孵育30分钟。在酶标仪 (例如, Infinite M1000) 上读取孔板在620nm处的吸光度。具有高吸光度的高对照 (DMSO) 代表对酶促反应没有抑制作用, 而具有低吸光度的低对照 (无酶) 代表对酶促反应的完全抑制。

[2741] 上表1中的一些代表性化合物的 $\text{IC}_{50}$ 公开于下表3中:

[2742] (+)  $IC_{50} = 10\mu M - 1\mu M$ ; (++)  $IC_{50} = 1\mu M - 500nM$ ; (+++)  $IC_{50} = 500nM - 200nM$ ; (++++)  $IC_{50} < 200nM$ ; (+++++)  $< 10nm$

[2743] 表3

化合物编号 (表 1)	$IC_{50}$ $\mu m$	化合物编号 (表 1)	$IC_{50}$ $\mu m$	化合物编号 (表 1)	$IC_{50}$ $\mu m$
2	++++	36	++++	70	++++
3	++++	37	++++	73	++++
4	+++	38	++++	74	++++
5	++++	39	++++	75	++++
6	++++	42	+++	76	++++
7	++++	43	+	77	++++
8	+	44	++++	80	++++
10	+++	45	++++	81	++++
11	++++	46	++++	82	++++
12	+++	47	++++		
14	++++	48	++++		
15	++++	49	++++		
17	++++	50	++++		
18	++++	51	++++		
21	+++	52	++++		
22	+++	54	++++		
23	+++	55	++++		
24	++++	56	++++		
25	++++	57	++++		
26	++++	59	++++		
27	+	60	++++		
28	+++	61	++++		

[2744]

[2745]

化合物编号 (表 1)	$IC_{50}$ $\mu m$	化合物编号 (表 1)	$IC_{50}$ $\mu m$	化合物编号 (表 1)	$IC_{50}$ $\mu m$
29	+	62	+++		
31	++	63	+		
32	+++	64	+		
34	++++	66	++++		
35	++++	67	++++		

[2746] B. 磷酸盐传感器荧光检测

[2747] 将MAT2A酶与测试化合物在DMSO或DMSO及其底物(L-甲硫氨酸和ATP)中在微量滴定板中孵育。通过添加工作磷酸盐传感器混合物停止酶促反应。在450nm处分析孔板的荧

光。高对照(有酶及其底物的DMSO)发出高荧光,表示对酶活性没有抑制,而低对照(有MAT2A底物而无酶的DMSO)发出低荧光,表示完全抑制酶活性。

[2748] 材料:

[2749] 人MAT2A:赛普特(Cepter),氨基酸1-395

[2750] Tris,pH 7.5:英杰(Invitrogen)目录#15567-027

[2751] KCl:安比翁(Ambion)目录#AM9640G

[2752]  $MgCl_2$ :安比翁目录#AM9530G

[2753] Brij-35:西格玛(Sigma)目录B4184-10ML

[2754] DTT:金生物(Goldbio)目录#DTT100

[2755] BGG:西格玛目录#G5009-25G

[2756] PNP:诺伟思生物(Novus Biologicals)目录#NBP1-50872

[2757] 7-MEG:开曼化学(Cayman Chemical)目录#15988

[2758] L-甲硫氨酸:阿法埃莎目录#J61904

[2759] ATP:阿法埃莎目录#J60336

[2760] 磷酸盐传感器:赛默飞(Thermo Fisher)目录#PV4407

[2761] EDTA:生命科技(Life Tech)目录#15575-038

[2762] 检测板:384孔黑色聚丙烯板:托马斯科学(Thomas Scientific)目录#1149Q35最终检测条件:

[2763] 检测缓冲液:50mM Tris,pH 7.5/50mM KCl/10mM  $MgCl_2$ /0.01% Brij-35/1mM DTT/0.1% BGG/40nM PNP/6uM 7-MEG

[2764] MAT2A:10nM,赛普特(Cepter)克隆ID 329,批次00023-123,在添加工作磷酸盐传感器混合物之前

[2765] 5nM,赛普特克隆ID 334,批次00023-148,在添加工作磷酸盐传感器混合物之前

[2766] L-甲硫氨酸:500uM,在加入工作磷酸盐传感器混合物之前

[2767] ATP:500uM,在添加工作磷酸盐传感器混合物之前

[2768] 步骤:

[2769] 对于检测,制备了检测缓冲液中的1mM L-甲硫氨酸/1mM ATP(2X最终预终止浓度)的混合物;检测缓冲液中的MAT2A(2X最终预终止浓度)和工作磷酸盐传感器混合物(检测缓冲液中的1.5uM磷酸盐传感器/30mM EDTA,其为3X最终浓度)。使用D300e数字分配器将测试化合物或DMSO添加到适当的孔中。阴性对照对应的孔中加入5 $\mu$ l/孔的检测缓冲液。除阴性对照对应的孔外,所有孔中加入5 $\mu$ l/孔的MAT2A。将板在室温下孵育15分钟后,将5 $\mu$ l/孔的1mM L-甲硫氨酸/1mM ATP的混合物添加到所有孔中。板以1000rpm离心1分钟,然后在室温下孵育1小时。将5 $\mu$ l的工作磷酸盐传感器混合物添加到所有孔中,并将板以1000rpm离心1分钟。在430nm激发后,在450nm处读取板的荧光。

[2770] 数据分析:

[2771] 在化学和生物信息系统(Cheical and Biological Information System,CBIS)(化学创新软件公司(ChemInnovation Software Inc.))中计算抑制百分比。使用4参数抑制模型,通过CBIS将曲线拟合为抑制百分比对 $\log$ [化合物浓度]。

[2772] 拟合(Fit) =  $A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$

[2773] Res = (y-拟合)

[2774] 上表1中的一些代表性化合物的 $IC_{50}$ 公开于下表4中:

[2775] (+)  $IC_{50} = 10\mu M - 1\mu M$ ; (++)  $IC_{50} = 1\mu M - 500nM$ ; (+++)  $IC_{50} = 500nM - 200nM$ ; (++++)  $IC_{50} < 200nM$

[2776] 表4

[2777]

化合物 编号 (表1)	$IC_{50}$ $\mu m$	化合物 编号 (表1)	$IC_{50}$ $\mu m$	化合物 编号 (表1)	$IC_{50}$ $\mu m$	化合物 编号 (表1)	$IC_{50}$ $\mu m$
85	>10	196	++++	304	++++	412	++++
86	+++	197	++++	305	>10	413	++++
87	++++	188	++	306	++++	414	++++
88	++++	199	++++	307	++++	415	++++
80	++++	200	+	308	++++	416	++++
90	+++	201	++++	309	+	417	++++
91	++++	202	>10	310	++++	418	++++
92	+++	203	+++	311	>10	419	++++
93	>10	204	++++	312	++++	420	++++
94	++	205	++++	313	++	421	++++
94	+	206	>10	314	++++	422	++++
96	++++	207	++++	315	++++	423	++++
97	++++	208	>10	316	+++	424	++++
98	++++	209	>10	317	++++	425	++++
99	++++	210	>10	318	++++	426	++++
100	++++	211	++	319	++++	427至776	++++

[2778]

化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um
101	++++	212	>10	320	++++		
102	++++	213	+	321	++++		
103	++++	214	++++	322	++++		
104	>10	215	>10	323	++++		
105	+++	216	++++	324	++++		
106	+	217	+++	325	++++		
107	++++	218	++++	326	++++		
108	>10	219	+++	327	++++		
109	++++	220	+	328	++++		
110	++++	221	+	329	++++		
112	>10	222	++++	330	>10		
113	>10	223	++++	331	++++		
114	++++	224	>10	332	>10		
115	++++	225	++++	333	++++		
116	>10	226	++++	334	++++		
117	+	227	++++	335	++++		
118	++++	228	>10	336	++++		
119	++++	229	>10	337	++++		
120	+	230	++++	338	++++		
121	+++	231	+	339	++++		
122	++++	232	++++	340	+++		
123	+++	233	++++	341	++++		
124	++	234	++++	342	>10		
125	++++	235	++++	343	>10		
126	++++	236	>10	344	++++		
127	++++	237	++++	345	++++		
128	++++	238	++++	346	++++		
129	++++	239	++++	347	++++		
130	++	240	+	348	++++		
132	>10	241	+	349	>10		
133	++++	242	++	350	++++		
134	++++	243	>10	351	++++		
135	++++	244	++++	352	++++		
136	++++	245	++++	353	++++		
137	++++	246	++++	354	>10		
138	++++	247	++++	355	++++		
139	++++	248	++++	356	>10		
140	++++	249	>10	357	+		
141	++++	250	++	358	++++		
142	++++	251	+	359	++++		
143	++++	252	>10	360	>10		
144	+++	253	>10	361	>10		
145	++++	254	++++	362	++++		

化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um
146	++++	255	++++	363	++++		
147	++++	256	++++	364	++++		
148	++++	257	++++	365	++++		
149	++++	258	++++	366	++++		
150	++++	259	++++	367	++++		
151	++++	260	++++	368	++++		
152	++++	261	++++	369	++++		
153	++++	262	++++	370	++++		
154	++++	263	++++	371	++++		
155	+++	264	++++	372	++++		
156	+	265	++++	373	++++		
157	++++	266	+	374	++++		
159	++++	267	+	375	>10		
160	++++	268	++++	376	++++		
161	++++	269	++++	377	++++		
162	++++	270	++++	378	++++		
163	++++	271	++++	379	++++		
164	++++	272	++++	380	++++		
[2779] 165	++++	273和 292中的 一个是  273和 292中的 另一个 是	+  ++++	381	++++		
166	+++	274	++++	382	>10		
167	++++	275	++	383	++		
168	++++	276	+	384	++++		
169	++++	277	++++	385	++++		
170	++++	278	++++	386	++++		
171	++++	279	++++	387	+		
172	++++	280	++++	388	++++		
173	++++	281	++++	389	++++		
174	>10	282	++++	390	++++		
175	++++	283	++++	391	++++		
176	++++	284	++++	392	>10		
177	++++	285	++++	393	>10		
178	++++	286	++++	394	++++		
179	++++	287	++++	395	++++		
180	++++	288	>10	396	+++		
181	++++	289	>10	397	++++		

[2780]

化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um	化合物 编号 (表1)	IC <sub>50</sub> um
182	++++	290	>10	398	++++		
183	++++	291	>10	399	++++		
184	++++			400	++++		
185	++++	293	++++	401	+++		
186	++++	294	++++	402	++		
187	+++	295	++++	403	+		
188	+++	296	++++	404	++++		
189	++++	297	++++	405	++++		
190	+	288	++++	406	+++		
191	>10	299	+++	407	++++		
192	>10	300	++++	408	++		
193	>10	301	++++	409	++++		
194	>10	302	++++	410	++++		
195	>10	303	++++	411	++++		