



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118239931 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 25

(21) 申请号 202410508911.9	C07D 487/04 (2006.01)
(22) 申请日 2020.05.28	C07D 401/14 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 417/14 (2006.01)
19177604.6 2019.05.31 EP	C07D 405/14 (2006.01)
19201168.2 2019.10.02 EP	C07D 413/14 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	C07D 413/12 (2006.01)
202080040266.2 2020.05.28	C07D 417/12 (2006.01)
(71) 申请人 奇斯药制品公司	C07D 239/95 (2006.01)
地址 意大利	C07D 239/94 (2006.01)
(72) 发明人 P·布鲁诺 M·比亚杰蒂	C07D 403/14 (2006.01)
C·费奥莱里 D·皮齐拉尼	C07D 409/14 (2006.01)
D·帕拉 P·龙奇 C·贝克-格伦	C07D 405/12 (2006.01)
H·范德波尔 K·L·赫斯特	C07D 409/12 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所	C07D 471/04 (2006.01)
有限公司 11038	C07D 471/08 (2006.01)
专利代理师 谭玮	A61K 31/517 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61K 31/519 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	A61K 31/5375 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	A61P 11/06 (2006.01)
	A61P 11/14 (2006.01)
	A61P 11/00 (2006.01)

权利要求书19页 说明书244页

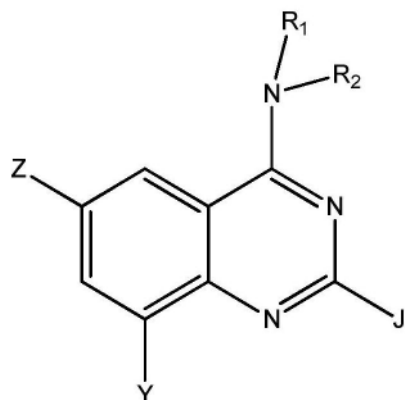
(54) 发明名称

作为P2X₃抑制剂的氨基喹唑啉衍生物

(57) 摘要

本发明涉及抑制P2X₃嘌呤受体3的式I的化合物;特别地,本发明涉及作为氨基喹唑啉衍生物的化合物、制备此类化合物的方法、包含它们的药物组合物及其治疗用途。本发明的化合物可用于治疗许多与P2X₃受体机制相关的障碍,诸如呼吸系统疾病,包括咳嗽、哮喘、特发性肺纤维化(IPF)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

1. 式 (I) 的化合物



(I)

其中

Z选自(C₃-C₈)杂环烷基、(R^AR^B)N-、杂芳基、芳基,

其中这样的烷基、杂芳基、杂环烷基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自(C₁-C₃)烷基-、卤代、CN、(R^AR^B)NC(O)-、(C₁-C₆)卤代烷基-、R^AO-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₇)环烷基-、R^CSO₂-、(R^AR^B)N-;

R₁是H或(C₁-C₄)烷基;

R₂选自(C₁-C₆)烷基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、杂芳基-(C₁-C₆)羟基烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、芳基-(C₁-C₄)烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)亚烷基-和R^AO(C₁-C₄)亚烷基-;

其中这样的烷基、亚烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自(C₁-C₃)烷基、R^AO(C₁-C₄)亚烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基、卤代、氧代、R^AO-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、杂芳基、(R^AR^B)N-、-NHC(O)R^C、-C(O)N(R^AR^B)、-SO₂N(R^AR^B)、-O(C₁-C₄)亚烷基-N(R^AR^B)、任选地被卤代取代的芳基、-OR^C、芳基-(C₁-C₄)烷基-、-C(O)R^A;

R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)环烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基,或

R^A和R^B可以与它们所连接的氮原子一起形成5或6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氮或氧的杂原子,所述环系可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₄)烷基和氧代的基团取代;

R^C在每次出现时是H或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-、芳基-(C₁-C₄)烷基-;

Y选自H、-OR^D、R^CSO₂、卤代、-NHSO₂R^C、杂芳基、(C₃-C₈)杂环烷基,

其中这样的杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、-C(O)N(R^AR^B)的基团取代;

R^D选自H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、R^COC(O)(C₁-C₄)亚烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、R^CO(C₁-C₄)亚烷基-、(R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)亚烷基-;

其中这样的杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基-的基团取

代;

J是H或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-、(C₁-C₆)卤代烷基、-OR^C和卤代。

2. 根据权利要求1的式I的化合物,所述化合物选自:

- (R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,
6-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-1H-吡啶-2-酮,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]喹唑啉-4-胺,
(R)-5-(1-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶1-氧化物甲酸盐,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺,
(R)-5-(1-((8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶1-氧化物,
8-甲氧基-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-氨基)-喹唑啉-2-醇,
6-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-四氢吡喃-4-基氧基-喹唑啉-4-胺,
2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸,钠盐,
6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-吡咯烷-3-基氧基-喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(吗啉-2-基甲氧基)喹唑啉-4-胺,
6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,

- N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺,
N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(对甲苯基)喹唑啉-4-胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺甲酸盐,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,
2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体1,
2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体2,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,
6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(3-氟-5-甲基-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-乙基噻唑-2-基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]喹唑啉

啉-4-胺,

8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺,

6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基]喹唑啉-4-胺,

6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

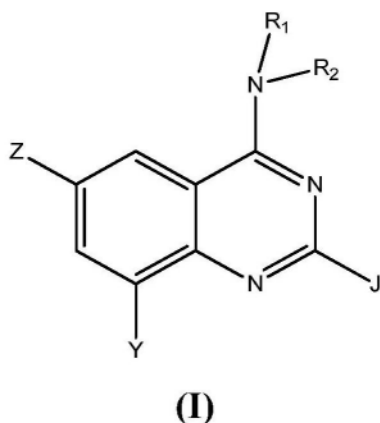
6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺,

(S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-N-[(1S)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺。

3. 根据权利要求1的式I的化合物,



其中

Z选自杂芳基、芳基、 $(R^A R^B)N-$ 、 (C_3-C_8) 杂环烷基,

其中这样的杂芳基、芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C_1-C_3) 烷基、卤代、CN、 $(R^A R^B)NC(O)-$ 的基团取代;

R_1 是H或 (C_1-C_4) 烷基;

R_2 选自杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、 $(R^A R^B)N(O)C(C_1-C_4)$ 亚烷基-,

其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C_1-C_3) 烷基、卤代、 (C_1-C_6) 卤代烷基的基团取代;

R^A 和 R^B 在每次出现时独立地是H、 (C_1-C_4) 烷基-和 (C_3-C_8) 环烷基-,或 R^A 和 R^B 可以与它们所连接的氮原子一起形成5或6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氧或氮的杂原子,所述环系可以任选地被一个或多个选自氧代、 (C_1-C_4) 烷基的基团取代;

Y是H;

J是H或选自 (C_1-C_4) 烷基、 $(R^A R^B)N-$ 、卤代、 (C_1-C_6) 卤代烷基。

4. 根据权利要求2的式I的化合物,所述化合物选自:

6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

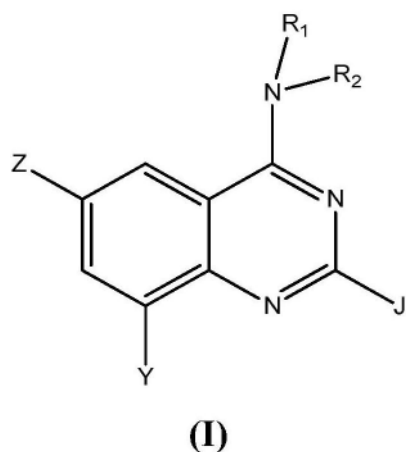
N- (1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) -6- (5-甲基吡啶-2-基) 喹唑啉-4-胺,
N- ((6-甲基哒嗪-3-基) 甲基) -6- (5-甲基吡啶-2-基) -2- (三氟甲基) 喹唑啉-4-胺,
N- ((6-甲基哒嗪-3-基) 甲基) -6- (5-甲基吡啶-2-基) 喹唑啉-4-胺,
N- (1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) -6- (5-甲基噻唑-2-基) 喹唑啉-4-胺, 2-氯-
6- (4-氟苯基) -N- (1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) 喹唑啉-4-胺,
N2-环丙基-6- (4-氟苯基) -N4- (1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) 喹唑啉-2,4-二
胺,
6- (4-氟苯基) -N- (1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) -2-吗啉代喹唑啉-4-胺,
2- ((2- (环丙基氨基) -6- (4-氟苯基) 喹唑啉-4-基) 氨基) 丙酰胺,
N-环丙基-2- ((2- (环丙基氨基) -6- (4-氟苯基) 喹唑啉-4-基) 氨基) 丙酰胺,
6- (4-氟苯基) -2-甲基-N- ((6-甲基哒嗪-3-基) 甲基) 喹唑啉-4-胺,
N- ((6-甲基吡啶-3-基) 甲基) -6- (5-甲基噻吩-2-基) 喹唑啉-4-胺,
N- ((6-甲基吡啶-3-基) 甲基) -6- (对甲苯基) 喹唑啉-4-胺,
N- ((6-甲基哒嗪-3-基) 甲基) -6- (2-甲基嘧啶-5-基) 喹唑啉-4-胺,
(R) -6- (4-氟苯基) -N- (1- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) 乙基) 喹唑啉-4-胺,
6- (4-氟苯基) -N- (1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) 喹唑啉-4-胺,
2- (4- ((6-甲基吡啶-3-基) 甲基) 氨基) 喹唑啉-6-基) 苄腈,
2- (4- ((6-甲基吡啶-3-基) 甲基) 氨基) 喹唑啉-6-基) 苯甲酰胺,
6- (4-氟苯基) -N- ((6-甲基吡啶-3-基) 甲基) 喹唑啉-4-胺甲酸盐,
6- (4-氟苯基) -N- ((6-甲基哒嗪-3-基) 甲基) 喹唑啉-4-胺,
N- ((3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基) -6- (4-氟苯基) 喹唑啉-4-胺盐酸盐,
6- (4-氟苯基) -N-甲基-N- (1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) 喹唑啉-4-胺,
(R) -6- (3,3-二氟吡咯烷-1-基) -N- (1- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) 乙基) 喹唑啉-4-胺,
(R) -6-吗啉代-N- (1- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) 乙基) 喹唑啉-4-胺,
(R) -1-甲基-4- (4- ((1- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) 乙基) 氨基) 喹唑啉-6-基) 哌嗪-2-
酮,
N- ((6-甲基哒嗪-3-基) 甲基) -6-吗啉代喹唑啉-4-胺,
6- (4-氟苯基) -N- [1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基] 喹唑啉-4-胺的单一对映异
构体1,
6- (4-氟苯基) -N- [1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基] 喹唑啉-4-胺的单一对映异
构体2,
N2-环丙基-6- (4-氟苯基) -N4- [1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基] 喹唑啉-2,4-二
胺的单一对映异构体1,
N2-环丙基-6- (4-氟苯基) -N4- [1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基] 喹唑啉-2,4-二
胺的单一对映异构体2,
6- (4-氟苯基) -N- [1- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基] -2-吗啉代-喹唑啉-4-胺的
单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-2-吗啉代-喹唑啉-4-胺的单一一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-N2,N2-二甲基-N4-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺,

6-(4-氟苯基)-N2,N2-二甲基-N4-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺。

5. 根据权利要求1的式I的化合物,



其中

Z选自杂芳基和芳基,

其中这样的杂芳基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、卤代、CN、(R^AR^B)NC(O)-、(C₁-C₆)卤代烷基、R^AO-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₇)环烷基-、R^CSO₂-、(R^AR^B)N-的基团取代;

R₁是H或(C₁-C₄)烷基,

R₂选自(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基、杂芳基-(C₁-C₆)羟基烷基、芳基-(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-;R^AO(C₁-C₄)亚烷基,

其中这样的烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自(C₁-C₃)烷基、R^AO(C₁-C₄)亚烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、氧代、R^AO-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基、杂芳基、任选地被卤代取代的芳基、R^CO-、(R^AR^B)N-、-NHC(O)R^C、-C(O)N(R^AR^B)、卤代、-SO₂N(R^AR^B)、-O(R^AO(C₁-C₄)亚烷基-N(R^AR^B))、芳基-(C₁-C₄)烷基-、-C(O)R^A,

R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自(C₁-C₄)烷基-、芳基、(C₁-C₆)卤代烷基,或

R^A和R^B可以与它们所连接的氮原子一起形成6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氮或氧的杂原子,所述环系可以任选地被(C₁-C₄)烷基-和氧代取代;

R^C是H或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-、芳基-(C₁-C₄)烷基-,

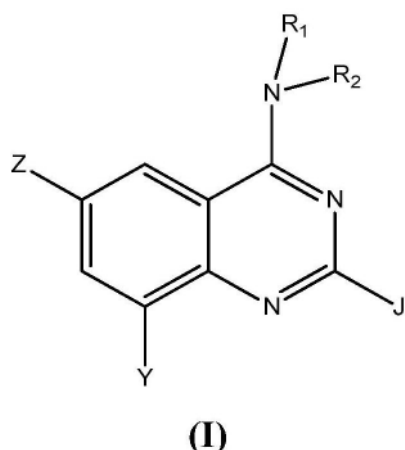
Y选自-OR^D、R^CSO₂-、卤代、-NHSO₂R^C、杂芳基、(C₃-C₈)杂环烷基,

其中这样的杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、-C(O)N(R^AR^B)的基团取代;

J是H或选自(C₁-C₆)烷基、-OR^C,

R^D 是H或 (C_1-C_6) 烷基。

6. 根据权利要求1的式I的化合物,



其中

Z选自杂芳基和芳基,

其中这样的杂芳基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自 (C_1-C_3) 烷基、卤代、CN、 $(R^A R^B) NC(O)-$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 $R^A O-$ 、 $(R^A R^B) N(C_1-C_6)$ 亚烷基-、 (C_3-C_7) 环烷基-、 $R^C SO_2-$ 、 $(R^A R^B) N-$;

R_1 是H,

R_2 选自 (C_1-C_6) 烷基、杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、 (C_3-C_8) 杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基、杂芳基- (C_1-C_6) 羟基烷基、芳基- (C_1-C_4) 烷基-、 (C_3-C_8) 杂环烷基、 (C_3-C_8) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基-、 $(R^A R^B) N(C_1-C_6)$ 亚烷基-; $R^A O(C_1-C_4)$ 亚烷基,

其中这样的烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自 (C_1-C_3) 烷基、 $R^A O(C_1-C_4)$ 亚烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、氧代、 $R^A O-$ 、 (C_3-C_8) 杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基、杂芳基、任选地被卤代取代的芳基、 $R^C O-$ 、 $(R^A R^B) N-$ 、 $-NHC(O)R^C$ 、 $-C(O)N(R^A R^B)$ 、卤代、 $-SO_2N(R^A R^B)$ 、 $-O(R^A O(C_1-C_4)$ 亚烷基- $N(R^A R^B)$ 、芳基- (C_1-C_4) 烷基-、 $-C(O)R^A$,

R^A 和 R^B 在每次出现时独立地是H或选自 (C_1-C_4) 烷基-、芳基、 (C_1-C_6) 卤代烷基,或

R^A 和 R^B 可以与它们所连接的氮原子一起形成6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氮或氧的杂原子,所述环系可以任选地被 (C_1-C_4) 烷基-和氧代取代;

R^C 是H或选自 (C_1-C_6) 烷基、 $(R^A R^B) N-$ 、芳基- (C_1-C_4) 烷基-,

Y选自 $-OR^D$ 、 $R^C SO_2-$ 、卤代、 $-NHSO_2R^C$ 、杂芳基、 (C_3-C_8) 杂环烷基,

其中这样的杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C_1-C_3) 烷基、 $-C(O)N(R^A R^B)$ 的基团取代;

J是H或选自 (C_1-C_6) 烷基、 $-OR^C$,

R^D 是H或 (C_1-C_6) 烷基。

7. 根据权利要求5和6的式I的化合物,所述化合物选自:

(R) -6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5基)乙基)喹唑啉-4-胺

(R) -6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-氨基)-喹唑

啉-2-醇,

(R)-6-(4-氟苯基)-2,8-二甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

N-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,

(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

4-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮,

N-((2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,

N-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,

5-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-N-甲基吡啶酰胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙醇-1-醇,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

N-(环丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,

N-((6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺, 6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]喹唑啉-4-胺,

3-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

3-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物的单一对映异构体1,

3-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物的单一对映异构体2,

N-(5-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹唑啉-4-胺,

N1-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺,
(S)-2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-醇,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-吗啉代哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
N-(4-乙氧基苄基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
4-(2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)吗啉-3-酮,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基甲基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
N-((4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,
N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,
3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((3-(哌啶-1-基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
N-((5,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基咪唑-2-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-苯基环丙基)喹唑啉-4-胺,
N-[(3-氯-4-吡啶基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,
2-(3-氯-4-吡啶基)-2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]乙醇,
N-[(3S,4R)-4-乙氧基四氢呋喃-3-基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,
N-[(1,1-二氧代硫杂环己烷-4-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,
4-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-1-甲基-哌啶-2-酮,
6-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-1H-吡啶-2-酮,
3-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-1,4-二氢-1,2,4-三唑-5-

酮,

N-[[1-(4-氯苯基)环丙基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,
(5R)-5-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]吡咯烷-2-酮,
(1S)-2-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-1-苯基]-乙醇,
N'-[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]-N,N-二甲基-1-(4-吡啶基)乙烷-1,2-二胺,

(2S)-2-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-4-甲基]-戊酰胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2H-四唑-5-基甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(2-甲基呋唑-6-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
N-[2-[4-(二甲基氨基)苯基]乙基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,
4-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)喹唑啉-4-胺,
N-[(1R,5S)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,

N-[[4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)喹唑啉-4-胺,
(1S,2R)-1-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]茚满-2-醇],
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

N-[(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,

N-[(4-苄氧基苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,

N-[(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲基]喹唑啉-4-胺,

N-[(环己基(苯基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,

3-(3-氯苯基)-3-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]丙烷-1-醇],

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基苯并咪唑-5-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-苯基-乙基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1S)-1-甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基呋唑-7-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

(1R,2S)-1-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]茚满-2-醇],

3-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮],

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-四氢吡喃-4-基乙基)喹唑啉-4-胺,

N-[[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺,

1-[4-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-1-哌啶基]乙酮,

2,2-二氟-3-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]丙烷-1-醇],

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-哌嗪-1-基乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(吡咯烷-3-基甲基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(吡咯烷-2-基甲基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-甲基-2-吗啉代-乙基)喹唑啉-4-胺,
(S)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
N1,N1-二乙基-N3-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)丙烷-1,3-二胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-2-四氢吡喃-4-基-乙醇甲酸盐,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
(R)-5-(1-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶1-氧化物甲酸盐,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)喹唑啉-4-胺,
N-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)烟腈,
6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-3-醇,
6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)烟酰胺,
6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-甲基烟酰胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
6-[5-(二甲基氨基)-2-吡啶基]-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-环丙基吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(5-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(6-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-6-(6-甲基哒嗪-3-基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-[8-甲氧基-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-6-基]哒嗪-3-醇,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺,
6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(4-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(2-甲基噻唑-5-基)喹唑啉-4-胺,
(R)-5-(1-((8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶1-氧化物,
(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺,
6-[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺,
6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(3-甲基异噻唑-5-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-6-醇,
(R)-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟-3-甲基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟-2-甲基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(3-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺,
6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺甲酸盐,
4-[8-甲氧基-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-6-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺,
6-[4-(二甲基氨基)苯基]-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的一对映异构体1,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的一对映异构体2,
6-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(2,4,6-三氟苯基)喹唑啉-4-胺,
2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)-5-甲基苄腈,
5-氟-2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)苄腈,
5-氟-2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)苯酚,
(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-氨基)-喹唑啉-2-醇,
6-(4-氟苯基)-8-碘-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,
6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-8-(甲基磺酰基)喹唑啉-4-胺,
(R)-N-(6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)甲磺酰胺,
N-(6-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)甲磺酰胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-磺酰胺,
(R)-6-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-6-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-8-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-胺,

(R)-6-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-4-(6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺,

(R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)-喹唑啉-8-醇,6-(4-氟苯基)-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-8-醇,

((R)-8-甲氧基-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体1,

2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体2,

N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

N-(1-环丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

N-(1-环丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

N3-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-N1,N1-二甲基丁烷-1,3-二胺的单一对映异构体,

N3-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-N1,N1-二甲基丁烷-1,3-二胺的单一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体1,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体2,

(R)-6-(4-氟苯基)-8-碘-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烷-2-基)喹唑啉-4-胺,

(外消旋)-N-(1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺,

(S)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-

胺,

6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺,

6-(3-氟-5-甲基-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

6-(5-乙基噻唑-2-基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

(R)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺,

6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺,

2-((8-甲氧基-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇,

6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基]喹唑啉-4-胺,

6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

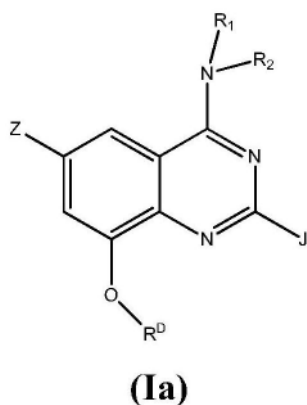
6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺,

(S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺,

8-甲氧基-N-[(1S)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺。

8. 根据权利要求1的式(I)的化合物,所述化合物由式(Ia)表示,其中Y是-OR^D,



其中

Z选自芳基，

其中这样的芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自卤代的基团取代；

R₁是H，

R₂选自杂芳基 (C₁-C₄) 烷基-，

其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代，所述基团选自 (C₁-C₃) 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基；

R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自 (C₁-C₄) 烷基-；

R^C在每次出现时是H或选自 (C₁-C₆) 烷基；

R^D选自H、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 杂环烷基- (C₁-C₆) 烷基-、R^COC(O) (C₁-C₄) 亚烷基-、(R^AR^B) N(C₁-C₆) 亚烷基-、(C₃-C₈) 杂环烷基、R^CO(C₁-C₄) 亚烷基-、(R^AR^B) N(O)C(C₁-C₄) 亚烷基-、(C₃-C₈) 环烷基- (C₁-C₆) 烷基-，

其中这样的杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代，所述基团选自 (C₁-C₃) 烷基；

J是H。

9. 根据权利要求4的式I的化合物，所述化合物选自：

(R)-6-(4-氟苯基)-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺，

(R)-4-(2-(1,1-二氧硫代吗啉代)乙基)-8-(4-氟苯基)-3-氧代-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-甲酰胺，

6-(4-氟苯基)-8-异丙氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺，

8-(环丙基甲氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺，2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙醇，

2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基-N,N-二甲基-乙酰胺，

6-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺，

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)喹唑啉-4-胺，

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-四氢吡喃-4-基氧基-喹唑啉-4-胺，

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉-4-胺，

6-(4-氟苯基)-8-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸乙酯,

8-乙氧基-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸,钠盐,

8-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-吡咯烷-3-基氧基-喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(吗啉-2-基甲氧基)喹唑啉-4-胺,

8-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(4-哌啶基氧基)喹唑啉-4-胺,6-(4-氟苯基)-8-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-8-[(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基]-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基-喹唑啉-4-胺,

R)-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)氧基)乙酰胺,

(R)-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮,

(R)-N,N-二乙基-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)氧基)乙酰胺,

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-[(3S)-吡咯烷-3-基]氧基-喹唑啉-4-胺,

6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-[(3R)-吡咯烷-3-基]氧基-喹唑啉-4-胺。

10. 药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的、单独的或与另外一种或多种活性成分组合的、在权利要求1-9中的任一项中定义的化合物或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求10的药物组合物,其用于口服施用。

12. 根据权利要求1-9中的任一项的化合物或根据权利要求10和11的药物组合物,其用于用作药物。

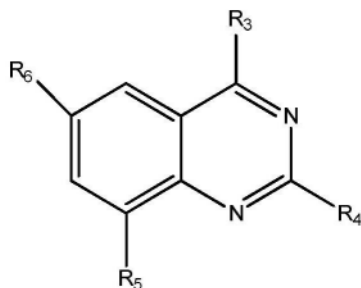
13. 根据权利要求1-9中的任一项的化合物或根据权利要求10和11的药物组合物,其用于治疗其中涉及P2X₃受体的任何疾病。

14. 根据权利要求1-9中的任一项的化合物或根据权利要求10和11的药物组合物,其用

于预防和/或治疗呼吸系统疾病,所述呼吸系统疾病包括咳嗽、亚急性或慢性咳嗽、治疗抗性的咳嗽、特发性慢性咳嗽、病毒后咳嗽、医源性咳嗽、哮喘、特发性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和与呼吸系统疾病诸如COPD、哮喘和支气管痉挛有关的咳嗽。

15. 根据权利要求14的化合物或药物组合物,其用于治疗慢性咳嗽。

16. 式Ib的化合物



(Ib)

其中

R₃是OH或卤代,

R₄是H或OH,

R₅是卤代或-OMe,

R₆是卤代或Z,

Z是如上定义。

17. 根据权利要求16的式(Ib)的化合物作为中间体在制备在权利要求1所描述的式(I)的化合物中的用途。

作为P2X₃抑制剂的氨基喹唑啉衍生物

[0001] 本申请是申请日为2020年5月28日、申请号为202080040266.2、发明名称为“作为P2X₃抑制剂的氨基喹唑啉衍生物”的中国发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及抑制P2X嘌呤受体3(在下文中称作P2X₃抑制剂)的化合物;特别地,本发明涉及作为氨基喹唑啉衍生物的化合物、制备此类化合物的方法、包含它们的药物组合物及其治疗用途。

[0003] 本发明的化合物可用于治疗许多与P2X₃受体机制相关的障碍,诸如呼吸系统疾病(respiratory diseases),包括咳嗽、哮喘、特发性肺纤维化(IPF)和慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

发明背景

[0005] P2X受体是由细胞外5-三磷酸腺苷(ATP)激活的细胞表面离子通道。P2X受体家族是由七个不同的亚基亚型(P2X₁-7)组成的三聚体组件,它们组装为同聚体(homomeric)和异聚体(heteromeric)通道。所有亚基共享一个共同的拓扑结构,其含有细胞内末端、形成离子通道的两个跨膜螺旋和一个含有ATP结合位点的大细胞外结构域。同聚体P2X₁、P2X₂、P2X₃、P2X₄、P2X₅和P2X₇通道和异聚体P2X_{2/3}和P2X_{1/5}通道在异源表达后已被完全表征。P2X受体分布广泛,并在神经元、神经胶质、上皮、内皮、骨、肌肉和造血组织中可见功能应答。在平滑肌上,P2X受体对从交感运动神经释放的ATP作出应答(例如在射精中)。在感觉神经上,它们参与多个内脏(例如膀胱、肠)中传入信号的启动,并在感知组织损伤和炎症刺激方面发挥关键作用。通过P2X受体传递ATP信号的旁分泌作用可能是在神经垂体、导管腺、气道上皮、肾、骨和造血组织中(RA.North:Molecular Physiology of P2X Receptors;Physiol Rev,第82卷,2002年10月)。所有P2X受体都是可渗透Na⁺和Ca²⁺离子的非选择性阳离子通道,并被ATP激活;但是,受体亚型的药理学在对ATP和小分子拮抗剂的敏感性方面有所不同(K Kaczmarek-Hajek等人:Molecular and functional properties of P2X receptors-recent progress and persisting challenges;Purinergic Signalling8:375-417, 2012)。

[0006] 在人类中,已经在mRNA水平在心脏和脊髓中报道了P2X₃受体,并在蛋白水平在DRG、肠(肠肌丛神经元)、膀胱(泌尿道上皮和下泌尿道上皮)和牙髓中报道了P2X₃受体(Garcia-Guzman M等人:Molecular characterization and pharmacological properties of the human P2X₃purinoceptor;Brain Res Mol Brain Res.1997;47(1-2):59-66)。

[0007] P2X₃受体在气道的感觉神经功能中的神经生理学作用类似于介导躯体伤害感受的神经生理学作用(Undem BJ和Nassenstein C:Airway nerves and dyspnea associated with inflammatory airway disease,Respir Physiol Neurobiol 167:36-44,2009)。这种相似性已经推动关于P2X₃受体参与气道功能障碍的症状的假设,所述症状包括咳嗽和支气

管高反应性 (Ford AP: In pursuit of P2X₃ antagonists: novel therapeutics for chronic pain and afferent sensitization, Purinergic signal 8 (增刊1): 3-26, 2012; North RA, Jarvis MF P2X Receptors as Drug Targets; Mol Pharmacol, 83: 759-769, 2013)。P2X₃亚基也共定位在许多神经元中, 尤其是在DRG、结状神经节、孤束核和味蕾内 (Cheung KK, Burnstock G: Localization of P2X₃ receptors and coexpression with P2X₂ receptors during rat embryonic neurogenesis. J Comp Neurol 443(4): 368-382 2002)。

[0008] P2X₃拮抗剂已被提议用于治疗糖尿病性神经性疼痛 (Guo J等人: Contributions of purinergic P2X₃ receptors within the midbrain periaqueductal gray to diabetes-induced neuropathic pain, J Physiol Sci Jan; 65(1): 99-104 2015)。

[0009] P2X₃和P2X_{2/3}通道在关节炎关节的关节痛觉过敏的发展中起重要作用 (Teixeira JM等人: P2X₃ and P2X_{2/3} Receptors Play a Crucial Role in Articular Hyperalgesia Development Through Inflammatory Mechanisms in the Knee Joint Experimental Synovitis, Mol Neurobiol Oct; 54(8): 6174-6186, 2017)。

[0010] P2X₃也是膀胱疼痛的治疗性处理的潜在靶标。它们还被提议作为治疗输尿管绞痛和促进输尿管结石排出的镇痛靶标 (Canda AE等人: Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments, Urol Int. 78(4): 289-98, 2007)。

[0011] P2X₃过表达与肝细胞癌患者的无复发存活率差有关, 并将P2X₃确定为潜在的治疗靶标 (Maynard JP等人: P2X₃ purinergic receptor overexpression is associated with poor recurrence-free survival in hepatocellular carcinoma patients Oncotarget Dec 1; 6(38): 41162-79, 2015)。

[0012] 已经提出, P2X₃拮抗剂可以改善勃起功能的恢复 (Li CL等人: Effects of intracavernous injection of P2X₃ and NK1 receptor antagonists on erectile dysfunction induced by spinal cord transection in rats, Andrologia. Feb; 47(1): 25-9, 2015)。

[0013] ATP在临床前模型中增强柠檬酸诱发和组胺诱发的咳嗽, 这种作用可通过P2X₃选择性拮抗剂减弱 (Kamei J和Takahashi Y: Involvement of ionotropic purinergic receptors in the histamine-induced enhancement of the cough reflex sensitivity in guinea pigs, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935279> Oct 10; 547(1-3): 160-4, 2006)。在人类中, ATP的局部递送会引发咳嗽和支气管痉挛 (Basoglu OK等人: Effects of aerosolized adenosine 5'-triphosphate vs adenosine 5'-monophosphate on dyspnea and airway caliber in healthy nonsmokers and patients with asthma, Chest. Oct; 128(4): 1905-9, 2005)。

[0014] P2X₃拮抗剂用于治疗慢性咳嗽的治疗前景首先得到Ford和Undem的认可 (Ford AP, Undem BJ: The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X₃ receptors in respiratory and urological disorders, Front Cell Neurosci, Dec 19; 7: 267, 2013)。P2X₃由气道传入神经表达并介导咳嗽反射的超敏反应, 其被口服P2X₃拮抗剂AF-219显著减轻 (Abdulqawi等人: P2X₃ receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough:

a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study, Lancet 385, 1198-205, 2015)。

[0015] ATP是味觉系统中的关键神经递质,主要通过P2X_{2/3}杂多聚体受体起作用。因此,味觉功能的破坏可能是使用嘌呤能P2X₃拮抗剂对疼痛、慢性咳嗽和其它病症的治疗试验的非期望后果(Vandenbeuch A等人:Role of the ectonucleotidase NTPDase2 in taste bud function, Proc Natl Acad Sci U S A, Sep 3;110(36):14789-94, 2013. Bo X等人:Localization of ATP-gated P2X₂ and P2X₃ receptor immunoreactive nerves in rat taste buds, Neuroreport, 10(5):1107-11, 1999)。

[0016] 在文献中已将多种化合物描述为P2X₃和/或P2X_{2/3}抑制剂。

[0017] W02017058645 (Afferent Pharmaceuticals INC) 公开了二氨基嘧啶P2X₃/P2X_{2/3}拮抗剂用于治疗包括咳嗽、慢性咳嗽和咳嗽冲动(urge to cough)在内的障碍(包括与呼吸系统疾病或障碍有关的咳嗽)的用途,包括施用有效量的所公开的化合物。但是,没有公开氨基喹唑啉衍生物。

[0018] W02017011729 (Patara Pharma LLC) 公开了色甘酸(cromolyn)或其药学上可接受的盐和P2X₃和/或P2X_{2/3}受体拮抗剂作为镇咳剂用于治疗肺疾病和病症的用途。

[0019] W02016091776 (Evotec AG) 公开了抑制P2X₃受体的1,3-噻唑-2-基取代的苯甲酰胺化合物和涉及含有这样的化合物的药物组合物,以及化合物用于治疗几种障碍(包括呼吸系统疾病)的用途。

[0020] W02016088838 (Shionogi) 公开了具有新的P2X₃和/或P2X_{2/3}受体拮抗作用的嘌呤衍生物化合物。

[0021] W02016084922, (Shionogi) 公开了具有新的P2X₃和/或P2X_{2/3}受体拮抗作用的三嗪衍生物化合物。

[0022] W02008123963 (Renovis) 涉及四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶类的稠合杂环化合物和包含此类化合物的药物组合物。还提供了用于预防和/或治疗几种障碍(诸如神经变性障碍、疼痛、哮喘、自身免疫障碍)的方法,包括施用所公开的化合物。

[0023] W02008130481 (Renovis) 公开了四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶类的2-氰基苯基稠合杂环化合物和包含此类化合物的药物组合物。

[0024] W02010033168 (Renovis) 公开了一系列被苯基或吡啶基取代的苯甲酰胺,据称其可用于治疗与P2X₃嘌呤能受体相关的疾病,尤其是P2X₃受体和/或P2X_{2/3}受体拮抗剂。但是,没有公开氨基喹唑啉衍生物。

[0025] W02009110985 (Renovis) 涉及苯基-和吡啶基-取代的苯甲酰胺化合物和包含此类化合物的药物组合物,但是没涉及噻唑-取代的苯甲酰胺,使得所述化合物不同于本发明的化合物。

[0026] W02008000645 (Roche) 公开了P2X₃和/或P2X_{2/3}受体的四唑取代的芳基酰胺化合物拮抗剂,其可用于治疗生殖泌尿系统疼痛、胃肠和呼吸系统疾病、病症和障碍。

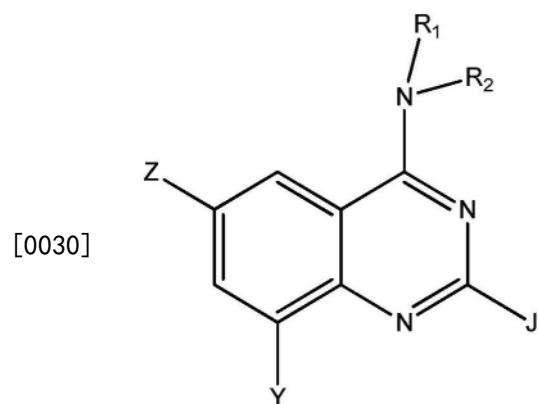
[0027] 尽管有以上引用的现有技术,在许多治疗领域,例如特别是呼吸系统疾病,仍然需要用于治疗与P2X₃受体相关的疾病的新氨基喹唑啉化合物,优选地对P2X₃受体具有选择性作用。

[0028] 值得注意的是,现有技术没有描述或提示代表上述需要的解决方案的本发明的通

式(I)的氨基喹唑啉生物化合物。

发明内容

[0029] 本发明涉及式(I)的化合物



(I)

[0031] 其中

[0032] Z选自(C₃-C₈)杂环烷基、(R^AR^B)N-、杂芳基、芳基,其中这样的烷基、杂芳基、杂环烷基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基-、卤代(halo)、CN、(R^AR^B)NC(O)-、(C₁-C₆)卤代烷基-、R^AO-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₇)环烷基-、R^CSO₂-、(R^AR^B)N-的基团取代;

[0033] R₁是H或(C₁-C₄)烷基;

[0034] R₂选自(C₁-C₆)烷基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、杂芳基-(C₁-C₆)羟基烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、芳基-(C₁-C₄)烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)亚烷基-、R^AO(C₁-C₄)亚烷基-,其中这样的烷基、亚烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自(C₁-C₃)烷基、R^AO(C₁-C₄)亚烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基、卤代、氧代、R^AO-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、杂芳基、(R^AR^B)N-、-NHC(O)R^C、-C(O)N(R^AR^B)、-SO₂N(R^AR^B)、-O(C₁-C₄)亚烷基-N(R^AR^B)、任选地被卤代取代的芳基、-OR^C、芳基-(C₁-C₄)烷基-、-C(O)R^A;

[0035] R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)环烷基、(C₁-C₆)卤代烷基,或

[0036] R^A和R^B可以与它们所连接的氮原子一起形成5或6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氮或氧的杂原子,所述环系可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₄)烷基和氧代的基团取代;

[0037] R^C在每次出现时是H或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-、芳基-(C₁-C₄)烷基-;

[0038] Y选自H、-OR^D、R^CSO₂、卤代、-NHSO₂R^C、杂芳基、(C₃-C₈)杂环烷基,其中这样的杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基和-C(O)N(R^AR^B)的基团取代;

[0039] R^D选自H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、R^COC(O)(C₁-C₄)亚烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、R^CO(C₁-C₄)亚烷基-、(R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)亚烷基-,其中这样的杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个

个选自 (C_1-C_3) 烷基的基团取代；

[0040] J是H或选自 (C_1-C_6) 烷基、 $(R^A R^B)N-$ 、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 $-OR^C$ 和卤代。

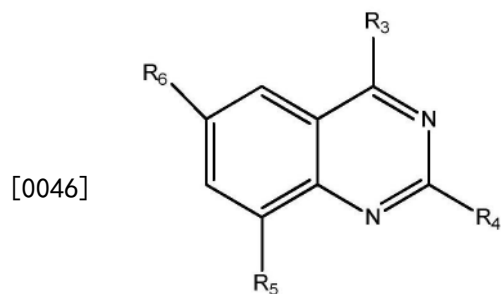
[0041] 在第二方面,本发明涉及药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的、单独的或与另外一种或多种活性成分组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0042] 在第三方面,本发明提供了用于用作药物的式(I)的化合物。

[0043] 在另一个方面,本发明提供了式(I)的化合物用于治疗其中涉及 $P2X_3$ 受体的任何疾病的用途。

[0044] 在另一个方面,本发明涉及用于预防和/或治疗呼吸系统疾病的式(I)的化合物,所述呼吸系统疾病包括咳嗽、亚急性或慢性咳嗽、治疗抗性的咳嗽(treatment resistance cough)、特发性慢性咳嗽、病毒后咳嗽、医源性咳嗽、哮喘、特发性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和与呼吸系统疾病诸如COPD、哮喘和支气管痉挛有关的咳嗽。

[0045] 在另一个方面,本发明涉及式Ib的化合物



(Ib)

[0047] 其中

[0048] R_3 是OH或卤代,

[0049] R_4 是H或OH,

[0050] R_5 是卤代或-OMe,

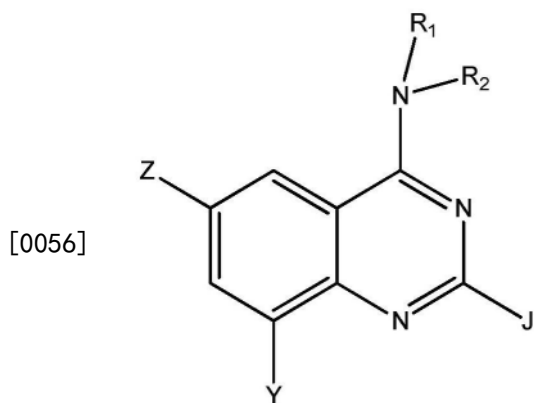
[0051] R_6 是卤代或Z,

[0052] Z是如上定义。

[0053] 在另一个方面,本发明涉及式(Ib)的化合物作为中间体在制备式(I)的化合物中的用途。

发明详述

[0055] 本发明涉及式(I)的化合物



(I)

[0057] 其中

[0058] Z选自(C₃-C₈)杂环烷基、(R^AR^B)N-、杂芳基、芳基,其中这样的烷基、杂芳基、杂环烷基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自(C₁-C₃)烷基-、卤代、CN、(R^AR^B)NC(O)-、(C₁-C₆)卤代烷基-、R^AO-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₇)环烷基-、R^CSO₂-、(R^AR^B)N-;

[0059] R₁是H或(C₁-C₄)烷基;

[0060] R₂选自(C₁-C₆)烷基-、杂芳基(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、杂芳基-(C₁-C₆)羟基烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、芳基-(C₁-C₄)烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)亚烷基-、R^AO(C₁-C₄)亚烷基-,其中这样的烷基、亚烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自(C₁-C₃)烷基、R^AO(C₁-C₄)亚烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基、卤代、氧代、R^AO-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、杂芳基、(R^AR^B)N-、-NHC(O)R^C、-C(O)N(R^AR^B)、-SO₂N(R^AR^B)、-O(C₁-C₄)亚烷基-N(R^AR^B)、任选地被卤代取代的芳基、-OR^C、芳基-(C₁-C₄)烷基-、-C(O)R^A;

[0061] R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)环烷基、(C₁-C₆)卤代烷基,或

[0062] R^A和R^B可以与它们所连接的氮原子一起形成5或6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氮或氧的杂原子,所述环系可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₄)烷基和氧代的基团取代;

[0063] R^C在每次出现时是H或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-、芳基-(C₁-C₄)烷基-;

[0064] Y选自H、-OR^D、R^CSO₂、卤代、-NHSO₂R^C、杂芳基、(C₃-C₈)杂环烷基,其中这样的杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基和-C(O)N(R^AR^B)的基团取代;

[0065] R^D选自H、(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-、R^COC(O)(C₁-C₄)亚烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、R^CO(C₁-C₄)亚烷基-、(R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)亚烷基-,其中这样的杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基的基团取代;

[0066] J是H或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-、(C₁-C₆)卤代烷基、-OR^C和卤代。

[0067] 定义

[0068] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”表示式(I)的化合物的衍生物,其中如下

适当地修饰母体化合物:用常规地认为药学上可接受的任意碱或酸,将可能存在的任意游离酸性或碱性基团转化成对应的加成盐。

[0069] 所述盐的合适例子因此可以包括碱性残基诸如氨基基团的无机酸或有机酸加成盐以及酸性残基诸如羧基基团的无机碱或有机碱加成盐。

[0070] 可以适当地用于制备盐的无机碱的阳离子包括碱金属或碱土金属(诸如钾、钠、钙或镁)的离子。

[0071] 通过使作为碱起作用的主要化合物与无机酸或有机酸反应以形成盐而得到的那些盐包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、乙酸、草酸、马来酸、富马酸、琥珀酸和柠檬酸的盐。

[0072] 本文中使用的术语“卤素”或“卤素原子”包括氟、氯、溴和碘原子,优选氯或氟。

[0073] 术语“(C_x-C_y) 烷基”(其中x和y是整数)表示具有x至y个碳原子的直链或支链烷基残基。因而,例如,当x是1且y是6时,该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0074] 本文中使用的术语“(C_x-C_y) 亚烷基”(其中x和y是整数)表示共具有2个不饱和价的C_x-C_y烷基残基,诸如二价亚甲基残基。

[0075] 表述“(C_x-C_y) 卤代烷基”(其中x和y是整数)表示上面定义的“(C_x-C_y) 烷基”基团,其中一个或多个氢原子被一个或多个卤素原子替代,所述卤素原子可以相同或不同。

[0076] 所述“(C_x-C_y) 卤代烷基”基团的例子因而可以包括卤代的、多卤代的和全卤代的烷基,其中所有氢原子被卤素原子替代,例如三氟甲基或二氟甲基、三氟乙基。

[0077] 通过类比,术语“(C₁-C₆) 羟基烷基”或“(C₁-C₆) 氨基烷基”表示上面定义的“(C₁-C₆) 烷基”基团,其中一个或多个氢原子分别被一个或多个羟基(OH)或氨基替代。例子分别包括羟基甲基、氨基甲基、二甲基氨基丙基等。

[0078] 在本说明书中,除非另外提供,否则氨基烷基涵盖被一个或多个氨基(-NR^AR^B)取代的烷基(即“(C₁-C₆) 烷基”基团)。因而,氨基烷基的一个例子是单氨基烷基诸如R^AR^BN-(C₁-C₆) 烷基。

[0079] 关于如上面和下面定义的取代基R^A和R^B,当R^A和R^B与它们所连接的氮原子一起形成5-6元杂环残基时,所述杂环残基中的至少一个其它环碳原子任选地被至少一个杂原子(例如N、S或O)替代和/或可以带有-氧代(=O)取代基。应当理解,所述杂环残基可能进一步任选地在环中任何可利用的位置上(即在碳原子上,或在可用于取代的任何杂原子上)被取代。在碳原子上的取代包括螺二取代以及在2个相邻(adjacent)碳原子上的取代,在两种情况下因而形成额外的5-6元杂环。所述杂环残基的例子是1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-甲基哌嗪基、哌嗪-4-基-2-酮、4-吗啉基、吗啉基-3-酮、1-(哌嗪-1-基)乙烯酮。

[0080] 术语“(C_x-C_y) 环烷基”(其中x和y是整数)表示含有指定数目的环碳原子的饱和环状烃基。例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。

[0081] 术语“芳基”表示具有6个环原子的单环碳环系,其中所述环是芳族环。合适的芳基单环环系的例子包括例如苯基。

[0082] 术语“杂芳基”表示含有一个或多个选自S、N和O的杂原子的单环或二环芳族残基,且包括具有两个这样的单环、或者一个这样的单环和一个单环芳基环(它们通过共有键稠合)的残基。合适的5、6元杂芳基的例子是:噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑

基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、四唑基和三嗪基。

[0083] 术语“杂环基”或“杂环”表示含有一个或多个选自S、N和O的杂原子的饱和单环、二环或三环非芳族残基。在二环杂环系统的情况下,在该术语的范围内包括稠合、螺和桥连二环系统。

[0084] 术语“(C_x-C_y) 杂环烷基”(其中x和y是整数)表示饱和的或部分不饱和的单环(C_x-C_y) 环烷基,其中至少一个环碳原子被至少一个杂原子(例如N、S或O)替代或可以带有-氧代(=O)取代基。所述杂环烷基(即杂环残基或基团)可以进一步任选地在环中的可用位置上(即在碳原子上,或在可用于取代的杂原子上)被取代。在碳原子上的取代包括螺二取代以及在2个相邻碳原子上的取代,在两种情况下因而形成额外的稠合的5-6元杂环。(C_x-C_y) 杂环烷基的例子由以下代表:吡咯烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢吡啶基或四氢吡啶基、四氢噻吩基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、吡喃基、2H-吡喃基或4H-吡喃基、二氢呋喃基或四氢呋喃基、二氢异噁唑基、吡咯烷-2-酮-基、二氢吡咯基残基等。

[0085] 所述杂环残基的具体例子是四氢噻吩1,1-二氧化物、3,3-二氟吡咯烷基、1-吡咯烷基、1-甲基-2-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-吗啉基。

[0086] 表述“芳氧基”和“芳基(C₁-C₆) 烷氧基”以及“杂芳氧基”和“杂芳基(C₁-C₆) 烷氧基”表示通过氧桥和成链的芳基-烷氧基或杂芳基-烷氧基连接的芳基或杂芳基。这样的基团的例子分别是苯氧基、苄氧基和吡啶基氧基。

[0087] 术语“芳基(C₁-C₆) 烷基”表示连接至直链或支链烷基的芳基环,其中碳原子的数目是1-6,例如苯基甲基(即苄基)、苯基乙基或苯基丙基。

[0088] 术语“(C_z-C_k) 杂环烷基-(C_x-C_y) 烷基”(其中z和k是整数)表示连接至具有x至y个碳原子的直链或支链烷基的杂环。

[0089] 同样地,术语“杂芳基(C_x-C_y) 烷基”或“芳基(C_x-C_y) 烷基”表示连接至具有x至y个碳原子的直链或支链烷基的杂芳基或芳基环。

[0090] 表述“环系”表示单环或二环或多环环系,其可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,诸如芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、(C₃-C₆) 杂环烷基或杂芳基。

[0091] 术语“基团”、“残基”或“片段”或“取代基”是同义的,且意图指示可与键或其它片段或分子连接的官能团或分子片段。因而,作为一个例子,“杂环残基”在本文中表示单环或二环饱和的或部分饱和的杂环部分(基团、残基),优选4-11元单环残基,所述杂环残基中的至少一个其它环碳原子任选地被至少一个独立地选自N、S或O的其它杂原子替代和/或可以带有-氧代(=O)取代基,所述杂环残基进一步任选地包括螺二取代以及在形成另外5-6元环状或杂环、饱和、部分饱和或芳族环的两个相邻或连位(vicinal)原子上的取代。所述杂环残基的例子是1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-吗啉基等。

[0092] 不是在2个字母或符号之间的破折号(“-”)意在代表取代基的连接点。当用图形表示时,环状官能团中的连接点用位于可用环原子之一中的点(“•”)表示,其中该官能团可连接到分子的键或其它片段。

[0093] 氧代部分由(O)表示,作为其它常见表示的替代,例如(=O)。因而,就通式而言,羰基在本文中表示为-C(O)-。一般而言,在括号中的基团是侧基,不被包括在链中,并且在认

为有用时使用括号来帮助消除直链化学式的歧义；例如磺酰基-SO₂-也可能表示为-S(O)₂-,以消除例如关于亚磺酰基-S(O)O-的歧义。

[0094] 每当碱性氨基或季铵基团存在于式I的化合物中时,可能存在生理上可接受的阴离子,其选自氯离子、溴离子、碘离子、三氟乙酸根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、柠檬酸根、富马酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根、对甲苯磺酸根、扑酸根和萘二磺酸根。同样地,在有酸性基团诸如COOH基团存在下,也可以存在相应的生理学阳离子盐,例如,包括碱金属或碱土金属离子。

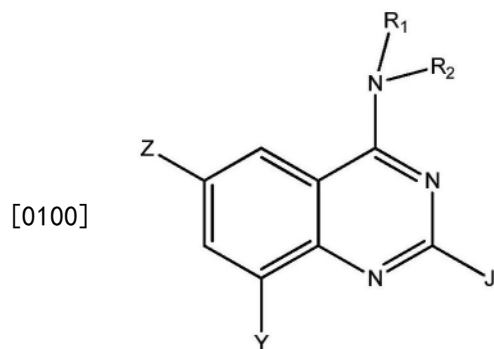
[0095] 显而易见,式(I)的化合物当含有一个或多个立体中心时可以作为光学立体异构体存在。

[0096] 在根据本发明的化合物具有至少一个立体中心的情况下,它们可以相应地作为对映异构体存在。在根据本发明的化合物具有两个或更多个立体中心的情况下,它们可以另外作为非对映异构体存在。在本发明范围内涵盖任何比例的所有这样的单一对映异构体、非对映异构体及其混合物。以基于基团的优先性的Cahn-Ingold-Prelog命名规则为基础,指定带有立体中心的碳的绝对构型(R)或(S)。

[0097] 本发明进一步涉及式(I)的化合物的对应氘代衍生物。

[0098] 上文和下文关于式I的化合物描述的所有优选组或实施方案可以彼此组合并且在细节上做必要的修正后同样适用。

[0099] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及如上定义的式(I)的化合物



(I)

[0101] 其中

[0102] Z选自杂芳基、芳基、(R^AR^B)N-、(C₃-C₈)杂环烷基,其中这样的杂芳基、芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、卤代、CN、(R^AR^B)NC(O)-的基团取代;

[0103] R₁是H或(C₁-C₄)烷基;

[0104] R₂选自杂芳基(C₁-C₄)烷基-、(R^AR^B)N(O)C(C₁-C₄)亚烷基-,其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、卤代、(C₁-C₆)卤代烷基的基团取代;

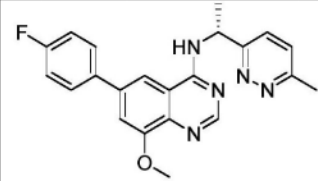
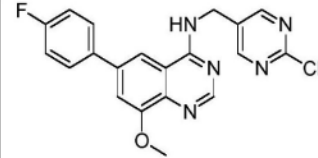
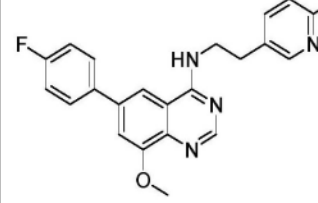
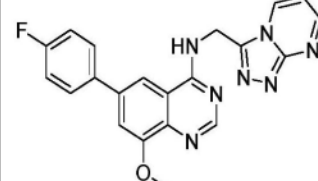
[0105] R^A和R^B在每次出现时独立地是H、(C₁-C₄)烷基-和(C₃-C₈)环烷基-,或R^A和R^B可以与它们所连接的氮原子一起形成5或6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氧或氮的杂原子,所述环系可以任选地被一个或多个选自氧代、(C₁-C₄)烷基的基团取代;

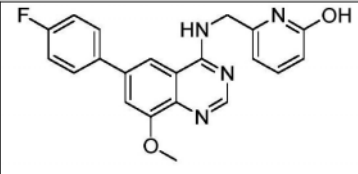
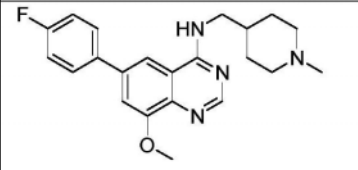
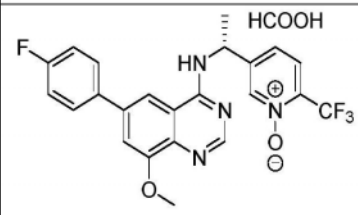
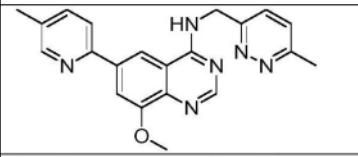
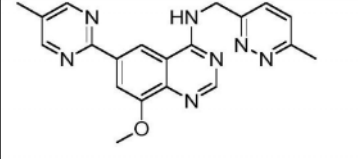
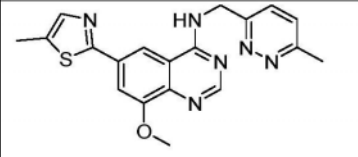
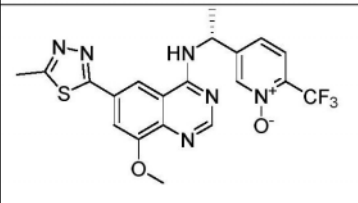
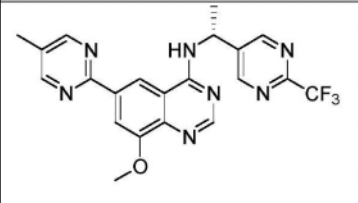
[0106] Y是H;

[0107] J是H或选自(C₁-C₄)烷基、(R^AR^B)N-、卤代、(C₁-C₆)卤代烷基。

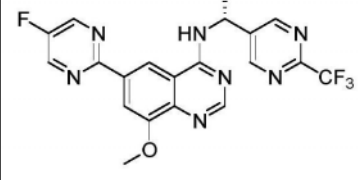
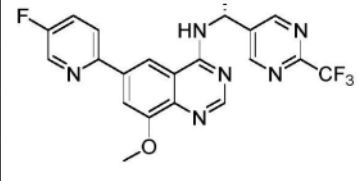
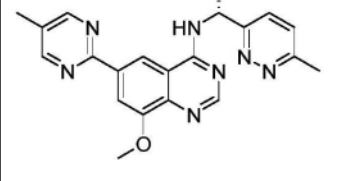
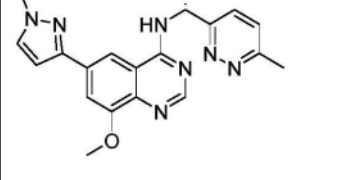
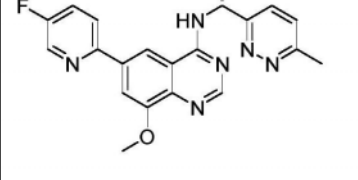
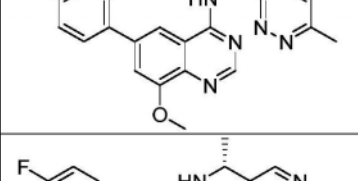
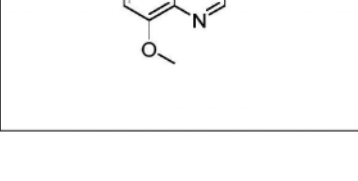
- [0108] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中
- [0109] Z选自杂芳基和芳基,其中这样的杂芳基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基和卤代的基团取代;
- [0110] R₁是H;
- [0111] R₂选自(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-,优选(哌啶基)甲基;杂芳基(C₁-C₄)烷基-,优选(吡啶基)甲基、(吡啶基)乙基、(哒嗪基)甲基、(哒嗪基)乙基、(嘧啶基)甲基、(嘧啶基)乙基、(噻二唑基)乙基、(噻二唑基)乙基([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基)甲基,且
- [0112] 其中这样的烷基、杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基和-OH的基团取代;
- [0113] Y选自H和-OR^D,
- [0114] R^D在每次出现时选自
- [0115] (C₁-C₆)烷基,优选甲基,
- [0116] (C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基-,优选(氧杂环丁基)甲基、(吗啉基)甲基,
- [0117] R^COC(O)(C₁-C₄)亚烷基-,优选-CH₂C(O)OH;
- [0118] (C₃-C₈)杂环烷基,优选四氢吡喃基、吡咯烷基,和
- [0119] R^CO(C₁-C₄)亚烷基-,优选甲氧基乙基;
- [0120] J在每次出现时选自H和-OR^C,优选地是H或-OH;
- [0121] R^C在每次出现时选自H和(C₁-C₆)烷基。
- [0122] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及在下面表1中列出的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种。
- [0123] 表1:具有式(I)的优选化合物的列表

[0124]

实施例编号	结构	化学名称
实施例 4		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 19		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 28		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 48		N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺

实施例 65		6-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-1H-吡啶-2-酮
实施例 110		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 112		(R)-5-[1-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶1-氧化物甲酸盐 (formate)]
实施例 116		8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 134		8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 140		8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 145		(R)-5-[1-((8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶1-氧化物
实施例 148		8-甲氧基-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺

[0125]

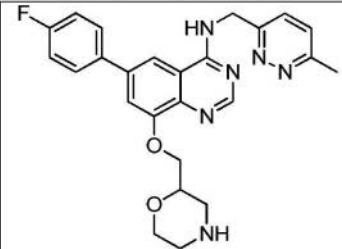
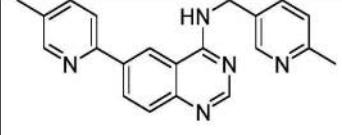
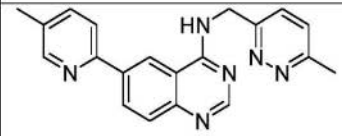
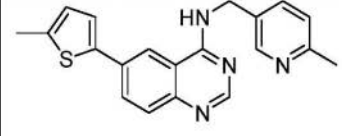
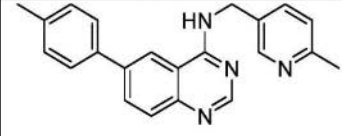
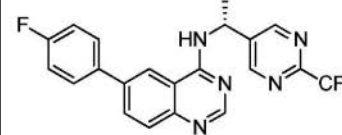
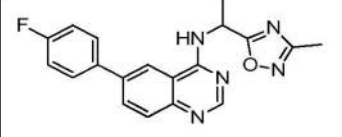
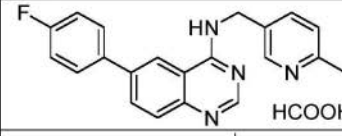
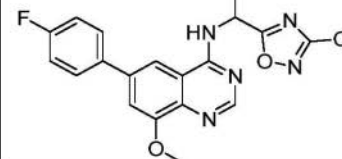
实施例 149		6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 150		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 151		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 152		8-甲氧基-6-(1-甲基吡啶-3-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 155		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 175		6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基吡啶-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 181		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基 -N-(1-[2-(三氟甲基)吡啶-5-基]乙基)喹唑啉-4-胺

[0126]

[0127]

实施例 182		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 184		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-氨基)-喹唑啉-2-醇
实施例 206		6-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 207		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)-8-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)喹唑啉-4-胺
实施例 208		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)-8-四氢吡喃-4-基氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 214		2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基咪唑啉-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸, 钠盐
实施例 216		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)-8-吡咯烷-3-基氧基-喹唑啉-4-胺

[0128]

实施例 217		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]-8-(吗啉-2-基甲氧基)喹唑啉-4-胺
实施例 228		6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 231		N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 240		N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 241		N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(对甲苯基)喹唑啉-4-胺
实施例 243		(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 244		6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 247		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺甲酸盐
实施例 257		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1

实施例 258		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 267		2-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇)的单一对映异构体 1
实施例 268		2-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇)的单一对映异构体 2
实施例 281		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 282		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 296		6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 297		6-(3-氟-5-甲基-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 298		6-(5-乙基噻唑-2-基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺

[0129]

[0130]

实施例 299		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 300		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 301		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(6-甲基咪嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 315		(R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 316		(R)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 317		8-甲氧基-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺
实施例 318		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 319		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺

[0131]

实施例 321		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[1-[6-(三氟甲基)噻唑-3-基]乙基] 噻唑啉-4-胺
实施例 322		6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5- 甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)噻唑啉 -4-胺
实施例 323		6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5- 甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)噻唑啉 -4-胺
实施例 324		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噻 二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基噻啶-2-基) 噻唑啉-4-胺
实施例 325		(S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基 -N-(1-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)乙 基)噻唑啉-4-胺
实施例 326		8-甲氧基-N-[(1S)-1-(6-甲基噻唑-3-基) 乙基]-6-(5-甲基噻啶-2-基)噻唑啉-4- 胺

[0132] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中Z选自:

[0133] 杂芳基,优选嘧啶基、噻唑基、吡啶基、噻吩基,

[0134] 芳基,优选苯基,

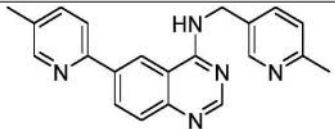
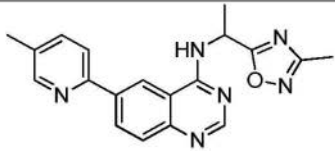
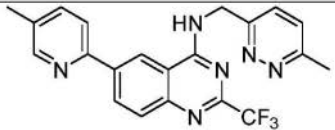
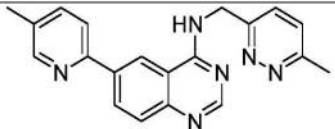
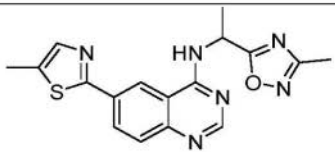
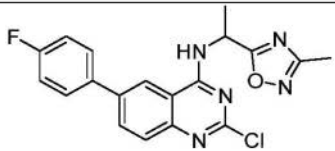
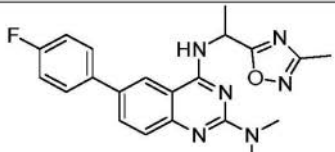
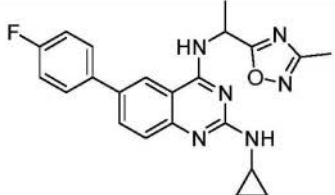
[0135] $(R^A R^B) N^-$, 其中 R^A 和 R^B 与它们所连接的氮原子一起形成含有另外的为氧或氮的杂原子的5或6元饱和杂环单环环系,所述杂环残基任选地又进一步被一个或多个氧代、甲基和氟取代;这样的杂芳基和芳基中的任一个进一步任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自

[0136] 甲基,

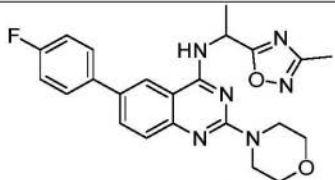
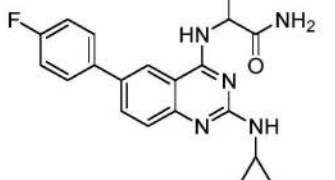
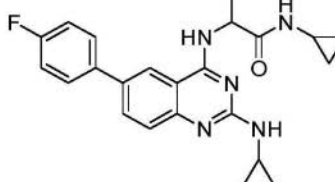
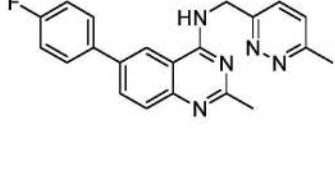
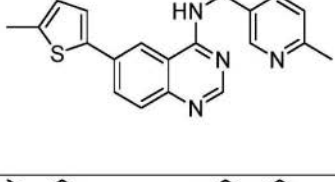
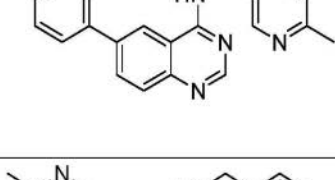
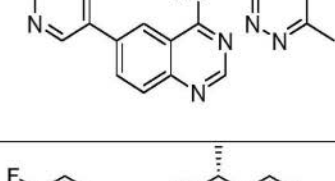
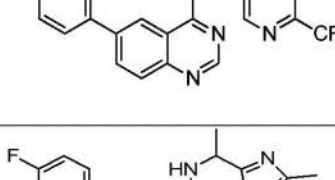
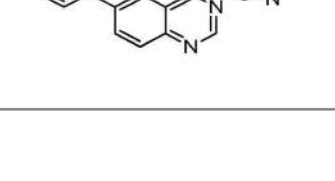
- [0137] 氟,
- [0138] $R^C SO_2^-$, 其中 R^C 选自氟、-OH 和 $(R^A R^B) N^-$, 其中 R^A 和 R^B 是 H,
- [0139] CN,
- [0140] $(R^A R^B) NC(O)^-$, 其中 R^A 和 R^B 是 H,
- [0141] R_1 是 H 或甲基;
- [0142] R_2 选自:
- [0143] 杂芳基 (C1-C4) 烷基-, 优选 (吡啶基) 甲基、(哒嗪基) 甲基、(嘧啶基) 乙基、(噁二唑基) 乙基
- [0144] $(R^A R^B) N(O) C(C1-C4)$ 亚烷基-, 优选 $R^A R^B$ 是 H、环丙基;
- [0145] 所述杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自甲基、氟和三氟甲基的基团取代。
- [0146] Y 是 H;
- [0147] J 是 H 或选自:
- [0148] 卤代, 优选氯,
- [0149] (C_1-C_4) 烷基, 优选甲基,
- [0150] (C_1-C_6) 卤代烷基, 优选三氟甲基,
- [0151] $(R^A R^B) N^-$, 其中 R^A 和 R^B 在每次出现时独立地是 H、环丙基和甲基, 或者替代性地,
- [0152] R^A 和 R^B 与它们所连接的氮原子一起形成 6 元饱和杂环单环环系, 所述环系含有另外的为氧的杂原子。
- [0153] 根据一个优选的实施方案, 本发明涉及在下面表 2 中列出的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种。
- [0154] 表 2: 具有式 (I) 的优选化合物的列表

[0155]

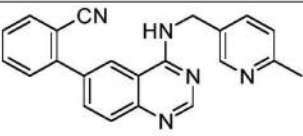
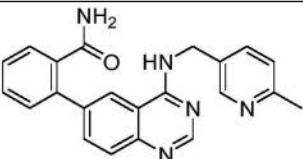
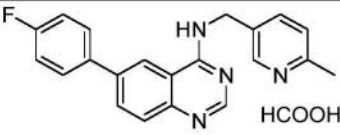
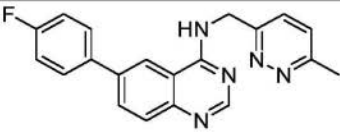
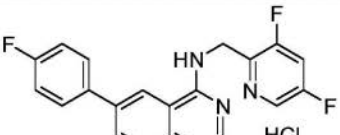
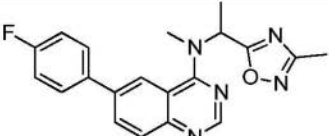
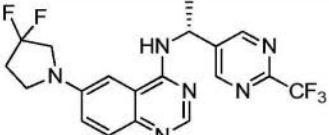
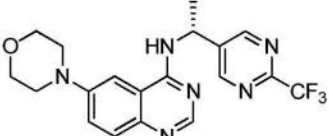
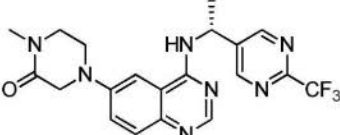
实施例编号	结构	化学名称
-------	----	------

实施例 228		6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 229		N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 230		N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 231		N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 232		N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 233		2-氯-6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 234		6-(4-氟苯基)-N2,N2-二甲基-N4-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-2,4-二胺
实施例 235		N2-环丙基-6-(4-氟苯基)-N4-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-2,4-二胺

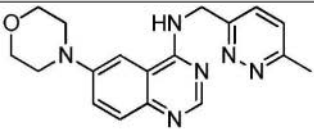
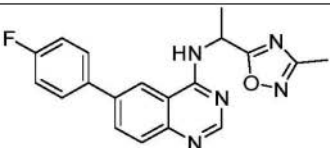
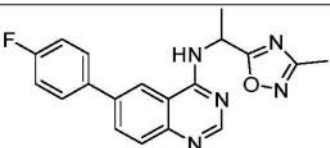
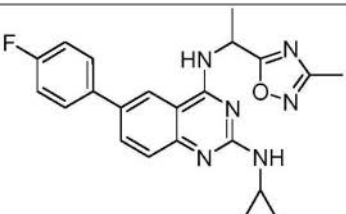
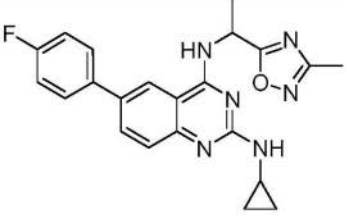
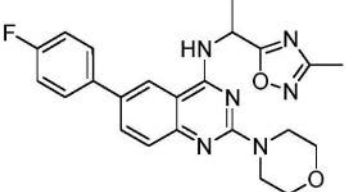
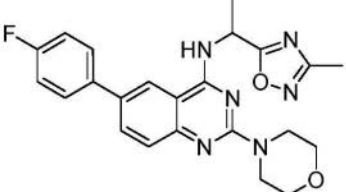
[0156]

实施例 236		6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2-吗啉代喹唑啉-4-胺
实施例 237		2-((2-(环丙基氨基)-6-(4-氟苯基)喹唑啉-4-基)氨基)丙酰胺
实施例 238		N-环丙基-2-((2-(环丙基氨基)-6-(4-氟苯基)喹唑啉-4-基)氨基)丙酰胺
实施例 239		6-(4-氟苯基)-2-甲基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
[0157] 实施例 240		N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 241		N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(对甲苯基)喹唑啉-4-胺
实施例 242		N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(2-甲基咪嗪-5-基)喹唑啉-4-胺
实施例 243		(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)咪嗪-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 244		6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

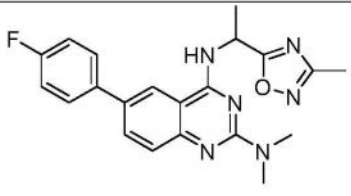
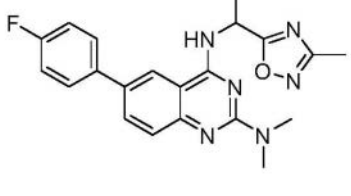
[0158]

实施例 245		2-(4-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)苯基)喹啉-6-基)苄腈
实施例 246		2-(4-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)苯基)喹啉-6-基)苯甲酰胺
实施例 247		6-(4-氟苯基)-N-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)喹啉-4-胺甲酸盐
实施例 248		6-(4-氟苯基)-N-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)喹啉-4-胺
实施例 249		N-(((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)氨基)-6-(4-氟苯基)喹啉-4-胺盐酸盐
实施例 250		6-(4-氟苯基)-N-甲基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 251		(R)-6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 252		(R)-6-吗啉代-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 253		(R)-1-甲基-4-(4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹啉-6-基)吡唑-2-酮

[0159]

实施例 254		N-((6-(4-(吗啉代-2-基)苯基)-3-甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-6-吗啉代-噻唑啉-4-胺
实施例 283		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]噻唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 284		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]噻唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 285		N2-环丙基-6-(4-氟苯基)-N4-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]噻唑啉-2,4-二胺的单一对映异构体 1
实施例 286		N2-环丙基-6-(4-氟苯基)-N4-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]噻唑啉-2,4-二胺的单一对映异构体 2
实施例 287		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-2-吗啉代-噻唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 288		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-2-吗啉代-噻唑啉-4-胺的单一对映异构体 2

[0160]

实施例 289		6-(4-氟苯基)-N2,N2-二甲基-N4-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺的单一对映异构体
实施例 290		6-(4-氟苯基)-N2,N2-二甲基-N4-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺的单一对映异构体

[0161] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0162] Z是H或选自杂芳基和芳基,其中这样的杂芳基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基和卤代的基团取代;

[0163] R1是H;

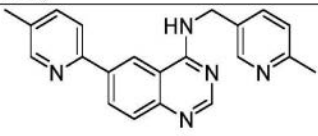
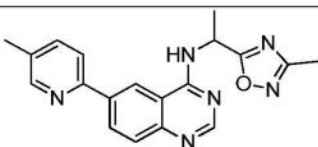
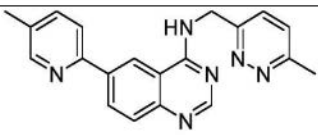
[0164] R2选自杂芳基(C₁-C₄)烷基-,其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基和(C₁-C₆)卤代烷基的基团取代;

[0165] Y是H;

[0166] J是H或卤代。

[0167] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及至少一种表3的化合物,其选自:

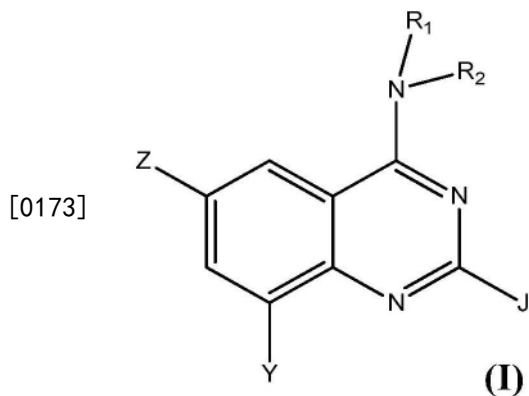
[0168] 表3:具有式(I)的优选化合物的列表

实施例编号	结构	化学名称
实施例 228		6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 229		N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 231		N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺

[0169]

实施例 232		N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 233		2-氯-6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 240		N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 241		N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(对甲苯基)喹唑啉-4-胺
实施例 243		(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
[0170] 实施例 244		6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 247		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺甲酸盐
实施例 248		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 283		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 284		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
[0171]		

[0172] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及式 (I) 的化合物



[0174] 其中

[0175] Z选自杂芳基和芳基,

[0176] 其中这样的杂芳基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C₁-C₃) 烷基、卤代、CN、(R^AR^B)NC(O)-、(C₁-C₆) 卤代烷基、R^AO-、(R^AR^B)N(C₁-C₆) 亚烷基-、(C₃-C₇) 环烷基-、R^CSO₂-、(R^AR^B)N-的基团取代;

[0177] R₁是H或 (C₁-C₄) 烷基,

[0178] R₂选自 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₄) 烷基-、(C₃-C₈) 杂环烷基- (C₁-C₆) 烷基、杂芳基- (C₁-C₆) 羟基烷基、芳基- (C₁-C₄) 烷基-、(C₃-C₈) 杂环烷基、(C₃-C₈) 环烷基- (C₁-C₆) 烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆) 亚烷基-; R^AO(C₁-C₄) 亚烷基,

[0179] 其中这样的烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自 (C₁-C₃) 烷基、R^AO(C₁-C₄) 亚烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、氧代、R^AO-、(C₃-C₈) 杂环烷基- (C₁-C₆) 烷基、杂芳基、任选地被卤代取代的芳基、R^CO-、(R^AR^B)N-、-NHC(O)R^C、-C(O)N(R^AR^B)、卤代、-SO₂N(R^AR^B)、-O(R^AO(C₁-C₄) 亚烷基-N(R^AR^B))、芳基- (C₁-C₄) 烷基-、-C(O)R^A,

[0180] R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自 (C₁-C₄) 烷基-、芳基、(C₁-C₆) 卤代烷基,或

[0181] R^A和R^B可以与它们所连接的氮原子一起形成6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氮或氧的杂原子,所述环系可以任选地被 (C₁-C₄) 烷基-和氧代取代;

[0182] R^C是H或选自 (C₁-C₆) 烷基、(R^AR^B)N-、芳基- (C₁-C₄) 烷基-,

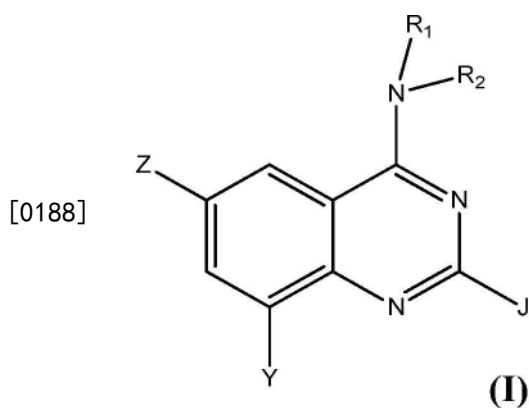
[0183] Y选自 -OR^D、R^CSO₂-、卤代、-NHSO₂R^C、杂芳基、(C₃-C₈) 杂环烷基,

[0184] 其中这样的杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C₁-C₃) 烷基、-C(O)N(R^AR^B) 的基团取代;

[0185] J是H或选自 (C₁-C₆) 烷基、-OR^C,

[0186] R^D是H或 (C₁-C₆) 烷基。

[0187] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及如上定义的式 (I) 的化合物



[0189] 其中

[0190] Z选自杂芳基和芳基,其中这样的杂芳基和芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、卤代、CN、(R^AR^B)NC(O)-、(C₁-C₆)卤代烷基、R^AO-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-、(C₃-C₇)环烷基-、R^CSO₂-、(R^AR^B)N-的基团取代;

[0191] R₁是H;

[0192] R₂选自(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基、杂芳基-(C₁-C₆)羟基烷基、芳基-(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-、(R^AR^B)N(C₁-C₆)亚烷基-;R^AO(C₁-C₄)亚烷基,

[0193] 其中这样的烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个基团取代,所述基团选自(C₁-C₃)烷基、R^AO(C₁-C₄)亚烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基、氧代、R^AO-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基、杂芳基、任选地被卤代取代的芳基、R^CO-、(R^AR^B)N-、-NHC(O)R^C、-C(O)N(R^AR^B)、卤代、-SO₂N(R^AR^B)、-O(R^AO(C₁-C₄)亚烷基-N(R^AR^B))、芳基-(C₁-C₄)烷基-、-C(O)R^A;

[0194] R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自(C₁-C₄)烷基-、芳基、(C₁-C₆)卤代烷基,或

[0195] R^A和R^B可以与它们所连接的氮原子一起形成6元饱和杂环单环环系,所述环系任选地含有另外的为氮或氧的杂原子,所述环系可以任选地被(C₁-C₄)烷基-和氧代取代;

[0196] R^C是H或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-、芳基-(C₁-C₄)烷基-,

[0197] Y选自-OR^D、R^CSO₂-、卤代、-NHSO₂R^C、杂芳基、(C₃-C₈)杂环烷基,其中这样的杂芳基和杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基-、-C(O)N(R^AR^B)的基团取代;

[0198] J是H或选自(C₁-C₆)烷基、OR^C;

[0199] R^D是H或(C₁-C₆)烷基。

[0200] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0201] Z是H或选自:

[0202] (R^AR^B)N-,

[0203] 杂芳基,优选噻二唑基、噻唑基、吡唑基、哒嗪基、二唑基、吡啶基、嘧啶基,

[0204] 芳基,优选苯基,

[0205] R^AO-,其中R^A是H,

[0206] 所述杂芳基和芳基中的每一个可以任选地被一个或多个选自以下的基团取代

[0207] 甲基,

- [0208] 卤代, 优选氟和氯,
- [0209] CN,
- [0210] $(R^A R^B)NC(O)-$, 其中 R^A 和 R^B 在每次出现时独立地是H或甲基,
- [0211] C_1-C_6 卤代烷基, 优选三氟甲基和二氟甲基,
- [0212] $R^A O-$, 其中 R^A 是H或选自甲基、三氟甲基和二氟甲基,
- [0213] $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ 亚烷基-, 其中 R^A 和 R^B 是甲基,
- [0214] 环丙基,
- [0215] $R^C SO_2-$, 其中 R^C 是甲基,
- [0216] $(R^A R^B)N-$, 其中 R^A 和 R^B 独立地是H和甲基;
- [0217] R_1 是H;
- [0218] R_2 选自:
- [0219] 杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-, 优选 ([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基) 甲基、(三唑基) 甲基、(三唑基) 乙基、(咪唑并[1,2-a]嘧啶基) 甲基、(嘧啶基) 乙基、(嘧啶基) 甲基、(吡唑基) 甲基、(哒嗪基) 甲基、(哒嗪基) 乙基、(噁二唑基) 甲基、(噁二唑基) 丙基、(吡啶基) 甲基、(吡啶基) 乙基、(噁二唑基) 乙基,
- [0220] (C_3-C_8) 杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基, 优选 (哌啶基) 甲基、(四唑基) 甲基、(吗啉基) 乙基,
- [0221] 杂芳基 (C_1-C_6) 羟基烷基-, 优选 (噁二唑基) 甲醇,
- [0222] (C_3-C_8) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基-, 优选 (环丙基) 甲基,
- [0223] 芳基- (C_1-C_4) 烷基-, 优选 (苯基) 甲基,
- [0224] $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ 亚烷基-, 优选二甲基氨基丁基、二甲基氨基丙基,
- [0225] 所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基中的每一个任选地进一步被一个或多个基团取代, 所述基团选自
- [0226] (C_1-C_3) 烷基, 优选甲基和乙基,
- [0227] 三氟甲基,
- [0228] 氧代,
- [0229] 氯,
- [0230] $R^A O-$, 其中 R^A 选自三氟乙基、二氟乙基、甲基和乙基,
- [0231] (C_3-C_8) 杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基-, 优选 (哌啶基) 甲基,
- [0232] (C_3-C_8) 杂环烷基, 优选任选地进一步被甲基取代的哌嗪基,
- [0233] 杂芳基, 优选吡啶基,
- [0234] $-NHC(O)R^C$, 其中 R^C 是甲基,
- [0235] $(R^A R^B)N-$, 其中 R^A 和 R^B 是甲基,
- [0236] $R^C O-$, 其中 R^C 是甲基,
- [0237] $-C(O)N(R^A R^B)$; 其中 R^A 是H且 R^B 是甲基;
- [0238] Y选自 $-OR^D$ 、 $R^C SO_2$ 、卤代、 $-NHSO_2 R^C$ 、杂芳基, 其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C_1-C_3) 烷基、 $-C(O)N(R^A R^B)$ 的基团取代;
- [0239] R^D 是 (C_1-C_6) 烷基, 优选甲基;

[0240] J选自：

[0241] (C_1-C_6) 烷基, 优选甲基,

[0242] $-OR^C$, 其中 R^C 是H或 (C_1-C_6) 烷基, 优选甲基。

[0243] 根据具体实施方案, 本发明涉及在下面表4中列出的化合物及其药学上可接受的盐中的至少一种。

[0244] 表4: 具有式 (I) 的优选化合物的列表

实施例编号	结构	化学名称
实施例 183		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 184		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-氧基)-喹唑啉-2-醇
实施例 185		(R)-6-(4-氟苯基)-2,8-二甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 1		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 2		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺

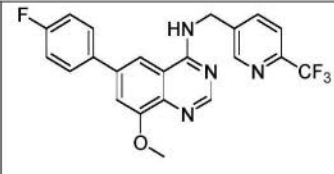
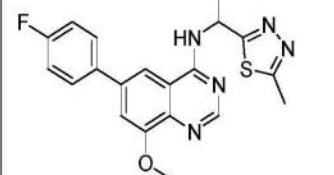
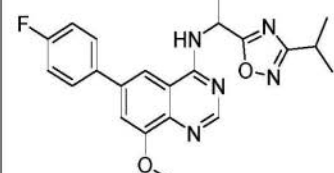
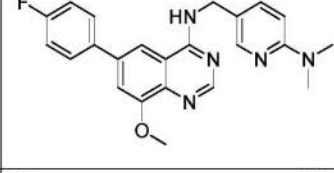
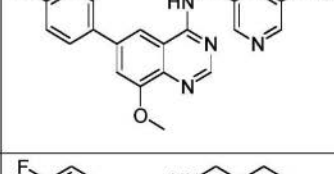
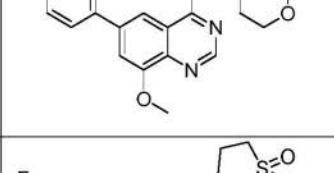
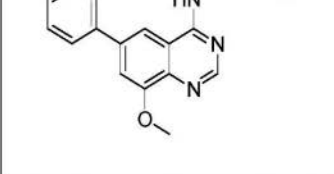
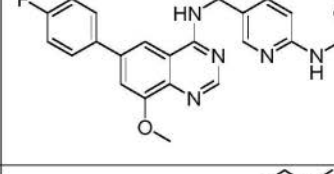
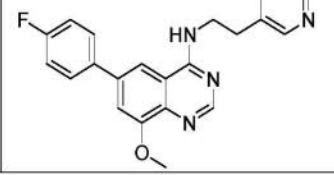
[0245]

[0246]

实施例 3		N-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 4		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基咪唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 5		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 6		4-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
实施例 7		N-((2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 8		N-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 9		5-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-N-甲基吡啶酰胺
实施例 10		N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺

[0247]

实施例 11		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 12		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 13		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-甲基嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 14		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 15		2-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇
实施例 16		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 18		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 17		N-(环丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 19		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺

实施例 20		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 21		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 22		6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 23		N-((6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 24		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 25		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((4H-吡喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 26		3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩 1,1-二氧化物
实施例 27		N-(5-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺
实施例 28		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺

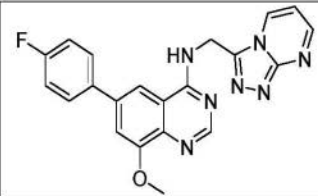
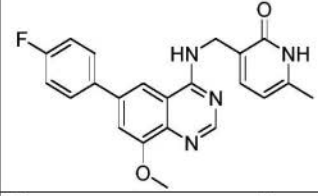
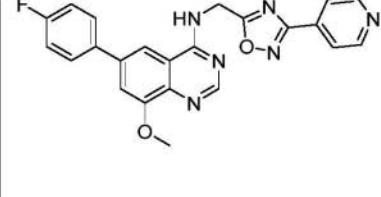
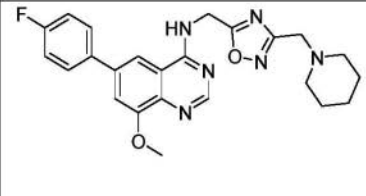
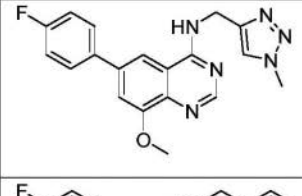
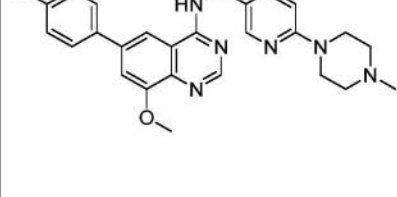
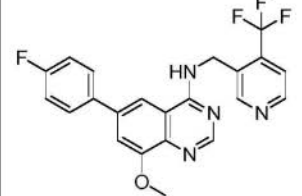
[0248]

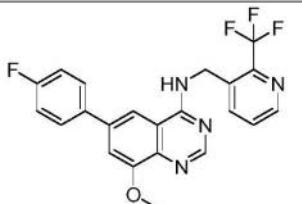
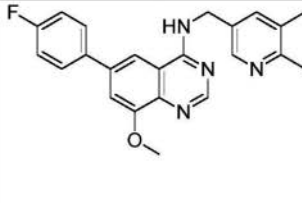
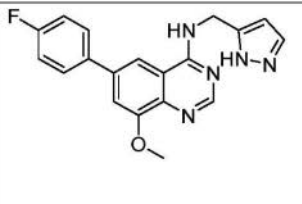
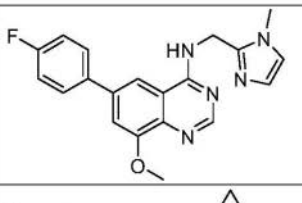
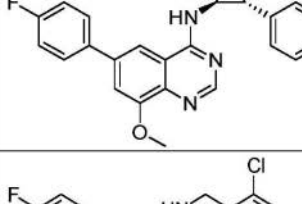
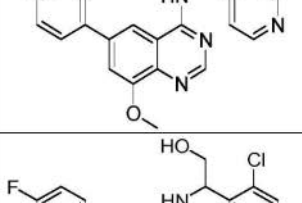
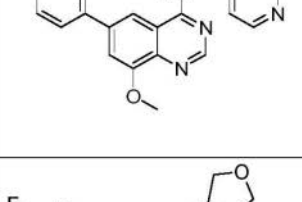
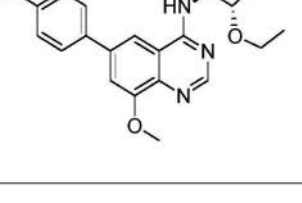
[0249]

实施例 29		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹唑啉-4-胺
实施例 30		N1-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺
实施例 31		(S)-2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-醇
实施例 32		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-吗啉代吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 33		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 34		N-(4-乙氧基苄基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 35		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)喹唑啉-4-胺
实施例 36		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基喹唑啉-4-胺

[0250]

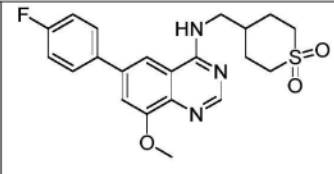
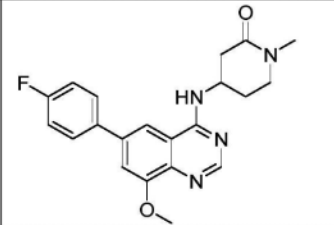
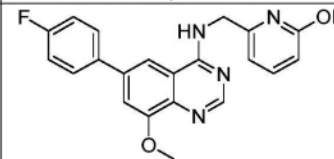
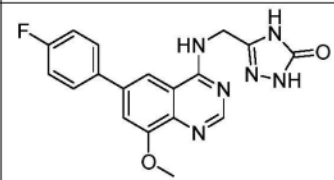
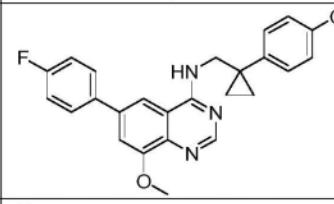
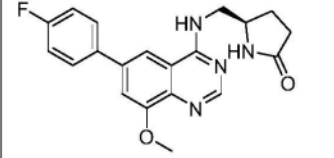
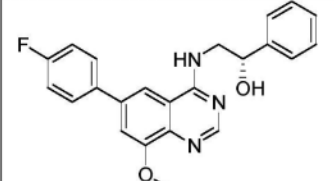
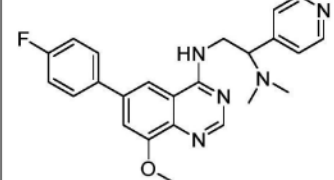
实施例 38		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 39		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 41		4-(2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)吗啉-3-酮
实施例 42		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 43		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 44		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 45		6-(4-氟苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基甲基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 46		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(2,2,2-三氟乙氧基)哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 47		N-((4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺

实施例 48		N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 49		3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮
实施例 50		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
[0251] 实施例 51		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((3-(哌啶-1-基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 52		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 53		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 54		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

实施例 55		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 56		N-((5,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 57		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)喹唑啉-4-胺
实施例 58		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基咪唑-2-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 59		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-苯基环丙基)喹唑啉-4-胺
实施例 60		N-[(3-氯-4-吡啶基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 61		2-(3-氯-4-吡啶基)-2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]乙醇
实施例 62		N-[(3S,4R)-4-乙氧基四氢呋喃-3-基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺

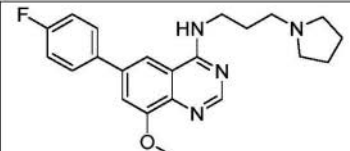
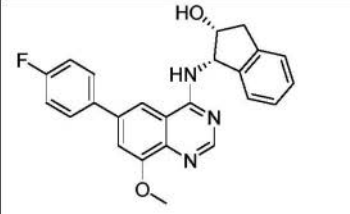
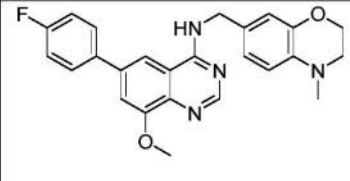
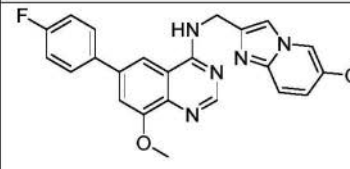
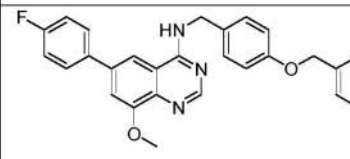
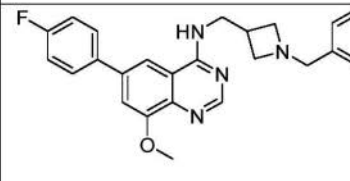
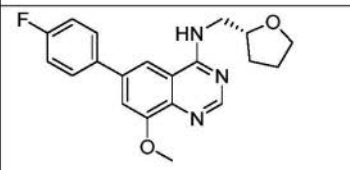
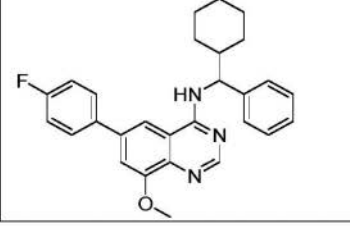
[0252]

[0253]

实施例 63		N-[(1,1-二氧代硫杂环己烷 (dioxothiane)-4-基)甲基]-6-(4-氟苯 基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 64		4-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉 -4-基]氨基]-1-甲基-吡咯-2-酮
实施例 65		6-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉 -4-基]氨基]甲基]-1H-吡啶-2-酮
实施例 66		3-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉 -4-基]氨基]甲基]-1,4-二氢-1,2,4-三 唑-5-酮
实施例 67		N-[[1-(4-氯苯基)环丙基]甲基]-6-(4- 氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 68		(5R)-5-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹 唑啉-4-基]氨基]甲基]吡咯烷-2-酮
实施例 69		(1S)-2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑 啉-4-基]氨基]-1-苯基-乙醇
实施例 70		N'-[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉 -4-基]-N,N-二甲基-1-(4-吡啶基)乙 烷-1,2-二胺

[0254]

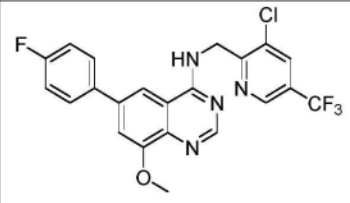
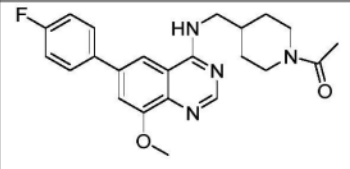
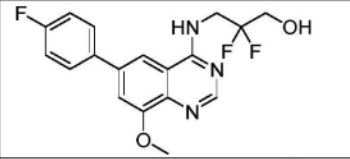
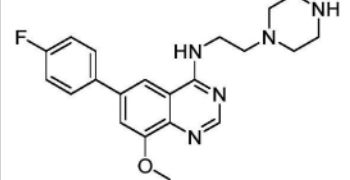
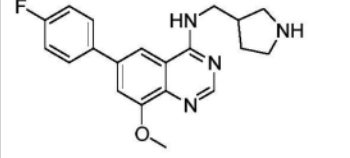
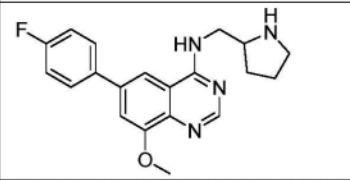
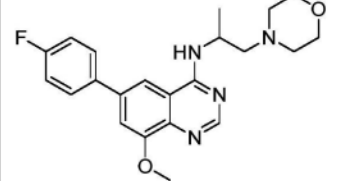
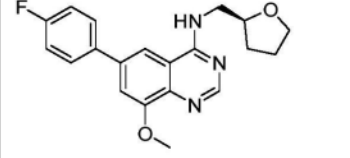
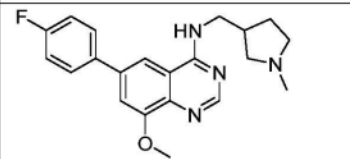
实施例 71		(2S)-2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-4-甲基-戊酰胺
实施例 72		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2H-四唑-5-基甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 73		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(2-甲基吲唑-6-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 74		N-[2-[4-(二甲基氨基)苯基]乙基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 75		4-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺
实施例 76		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)喹唑啉-4-胺
实施例 77		N-[(1R,5S)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 78		N-[[4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺

实施例 79		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)喹唑啉-4-胺
实施例 80		(1S,2R)-1-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]茚满(indan)-2-醇
实施例 81		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 82		N-[(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 83		N-[(4-苄氧基苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 84		N-[(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺
实施例 85		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(2R)-四氢吡喃-2-基]甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 86		N-[环己基(苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺

[0255]

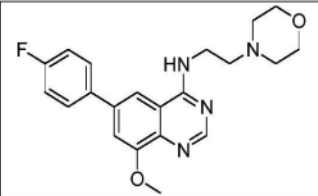
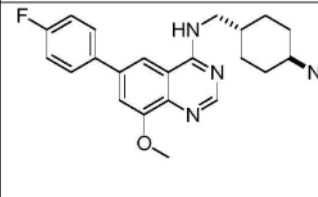
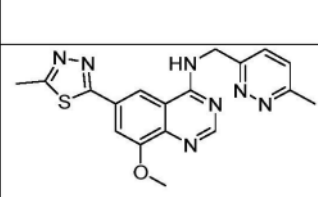
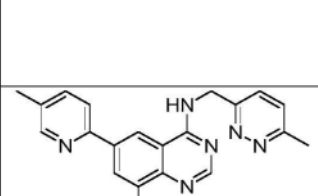
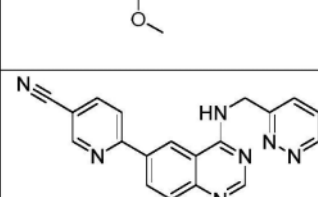
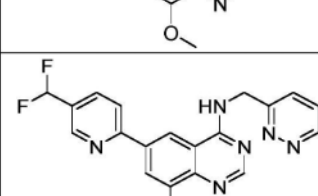
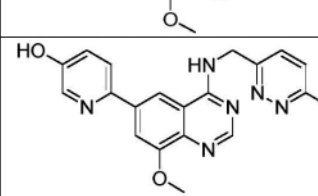
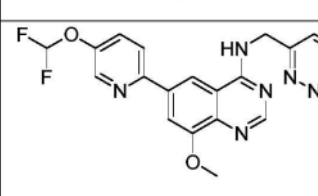
[0256]

实施例 87		3-(3-氟苯基)-3-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]丙烷-1-醇
实施例 88		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基苯并咪唑-5-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 89		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-苯基-乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 90		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1S)-1-甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 91		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基咪唑-7-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 92		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 93		(1R,2S)-1-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]吡咯满-2-醇
实施例 94		3-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮
实施例 95		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-四氢吡喃-4-基乙基)喹唑啉-4-胺

实施例 96		N-[[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-胺
实施例 97		1-[4-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]甲基]-1-吡唑基]乙酮
实施例 98		2,2-二氟-3-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]丙烷-1-醇
实施例 99		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-哌嗪-1-基乙基)喹啉-4-胺
[0257] 实施例 100		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(吡咯烷-3-基甲基)喹啉-4-胺
实施例 101		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(吡咯烷-2-基甲基)喹啉-4-胺
实施例 102		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-甲基-2-吗啉代-乙基)喹啉-4-胺
实施例 103		(S)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((四氢咪唑-2-基)甲基)喹啉-4-胺
实施例 104		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)喹啉-4-胺

[0258]

实施例 105		N1,N1-二乙基-N3-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)丙烷-1,3-二胺
实施例 106		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)喹唑啉-4-胺
实施例 107		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)氨基)喹唑啉-4-胺
实施例 108		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基)氨基)喹唑啉-4-胺
实施例 109		2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-2-四氢吡喃-4-基-乙醇甲酸盐
实施例 110		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]氨基)喹唑啉-4-胺
实施例 111		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基-1H-苯并三唑-4-基)甲基]氨基)喹唑啉-4-胺
实施例 112		(R)-5-(1-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物甲酸盐

实施例 113		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 114		N-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 115		8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 116		8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 117		6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)烟腈
实施例 118		6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 119		6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-3-醇
实施例 120		6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0259]

[0260]

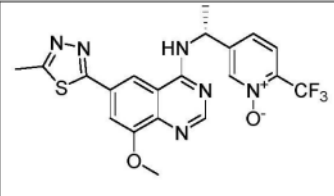
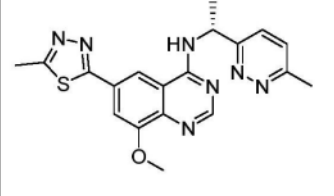
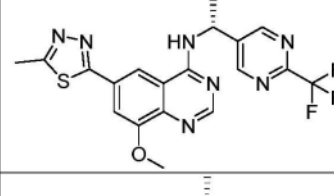
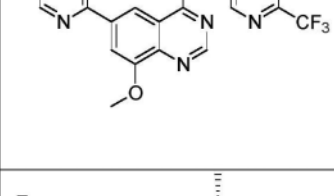
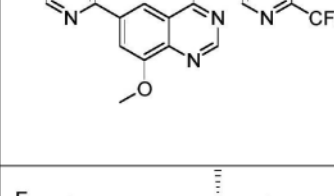
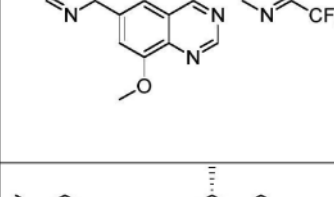
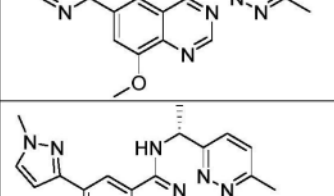
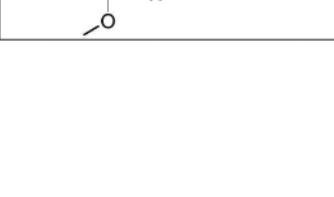
实施例 121		8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 122		6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)烟酰胺
实施例 123		6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-甲基烟酰胺
实施例 124		8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 125		6-[5-(二甲基氨基)-2-吡啶基]-8-甲氧基-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 126		6-(5-环丙基吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 127		6-(5-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0261]

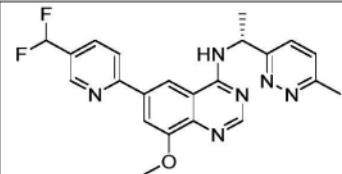
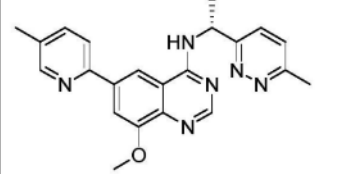
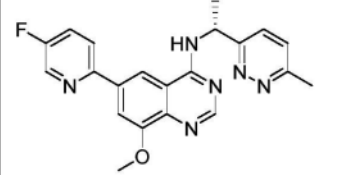
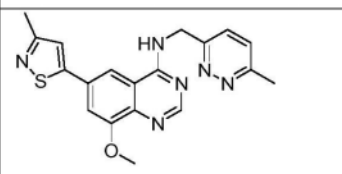
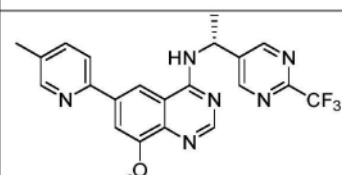
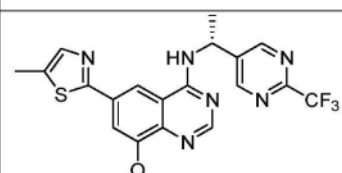
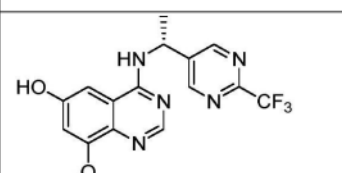
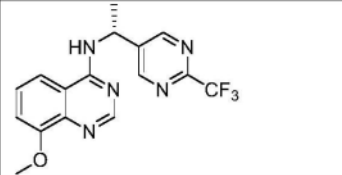
实施例 128		8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(6-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺
实施例 129		8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 130		8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 131		6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 132		8-甲氧基-6-(6-甲氧基咪嗪-3-基)-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 133		8-甲氧基-6-(6-甲基咪嗪-3-基)-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 134		8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 135		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 136		6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

实施例 137		6-[8-甲氧基-4-[(6-甲基咪唑-3-基)甲基氨基]噻唑啉-6-基]咪唑-3-醇
实施例 138		8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑啉-4-胺
实施例 139		8-甲氧基-6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)噻唑啉-4-胺
实施例 140		8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)噻唑啉-4-胺
实施例 141		8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)噻唑啉-4-胺
实施例 142		6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)噻唑啉-4-胺
实施例 143		8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)-6-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑啉-4-胺
实施例 144		8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)-6-(2-甲基噻唑-5-基)噻唑啉-4-胺

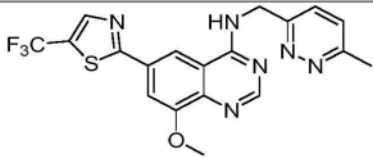
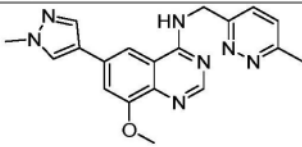
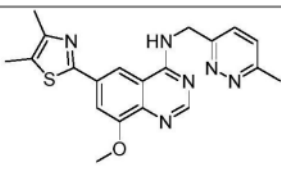
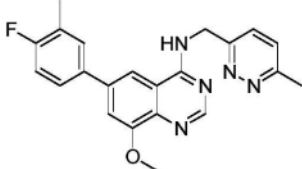
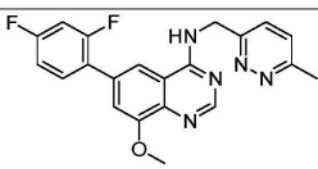
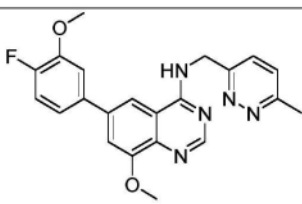
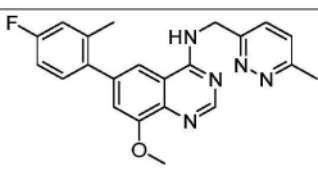
[0262]

实施例 145		(R)-5-(1-((8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)喹啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物
实施例 146		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 147		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 148		8-甲氧基-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹啉-4-胺
实施例 149		6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹啉-4-胺
实施例 150		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹啉-4-胺
实施例 151		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹啉-4-胺
实施例 152		8-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基]喹啉-4-胺

[0263]

实施例 153		6-[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基] 喹啉-4-胺
实施例 154		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹啉-4-胺
实施例 155		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基] 喹啉-4-胺
实施例 156		8-甲氧基-6-(3-甲基异噻唑-5-基)-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹啉-4-胺
实施例 157		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 158		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 159		(R)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙基)氨基)喹啉-6-醇
实施例 160		(R)-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)噻唑-5-基)乙基)喹啉-4-胺

[0264]

实施例 161		8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 163		8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 163a		6-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 164		6-(4-氟-3-甲基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 165		6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 166		6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 167		6-(4-氟-2-甲基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0265]

实施例 168		6-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-8-甲氧基 -N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉 -4-胺
实施例 169		6-(3-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪 嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 170		6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-(6-甲基咪嗪-3-基)乙基] 喹唑啉-4-胺
实施例 171		6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-8-甲 氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹 唑啉-4-胺甲酸盐
实施例 172		4-[8-甲氧基-4-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲 基氨基]喹唑啉-6-基]-N,N-二甲基- 苯甲酰胺
实施例 173		6-[4-(二甲基氨基)苯基]-8-甲氧基 -N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉 -4-胺
实施例 174		8-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-N-((6-甲 基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 175		6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪 嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0266]

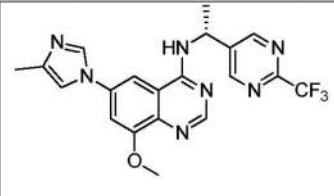
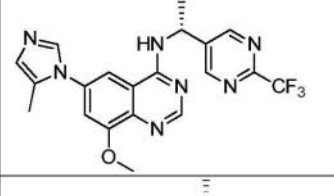
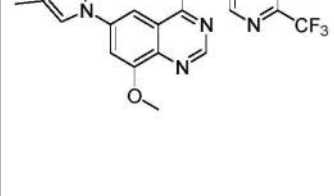
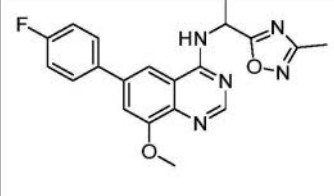
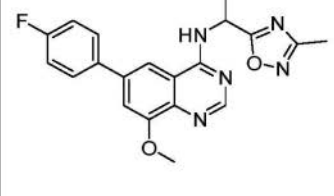
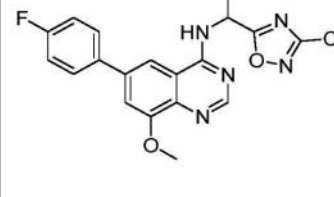
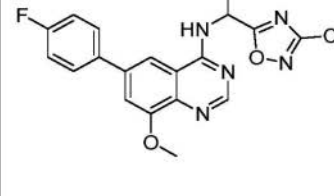
实施例 176		6-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹啉-4-胺
实施例 176a		6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹啉-4-胺
实施例 177		8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)-6-(2,4,6-三氟苯基)喹啉-4-胺
实施例 178		2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)氨基)喹啉-6-基)-5-甲基苄腈
实施例 179		5-氟-2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)氨基)喹啉-6-基)苄腈
实施例 180		5-氟-2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)氨基)喹啉-6-基)苯酚
实施例 181		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 182		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹啉-4-胺
实施例 187		6-(4-氟苯基)-8-碘-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹啉-4-胺

[0267]

[0268]

实施例 188		(R)-6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 189		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-8-(甲基磺酰基)喹唑啉-4-胺
实施例 190		(R)-N-(6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)磺酰基)喹唑啉-8-基)甲磺酰胺
实施例 191		N-(6-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)甲磺酰胺
实施例 192		(R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)磺酰胺
实施例 193		(R)-6-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 194		(R)-6-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

实施例 195		(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-8-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-胺
实施例 196		(R)-6-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 197		(R)-4-(6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
[0269] 实施例 198		(R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)-喹唑啉-8-醇
实施例 199		6-(4-氟苯基)-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-8-醇
实施例 223		((R)-8-甲氧基-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 224		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

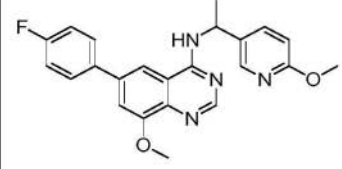
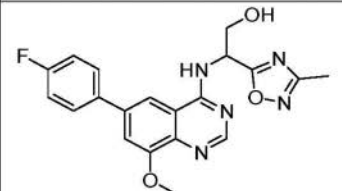
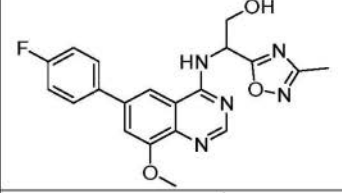
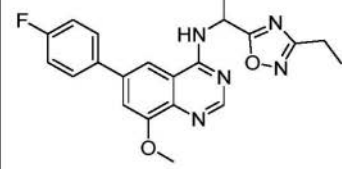
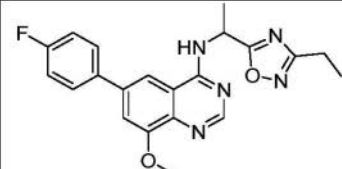
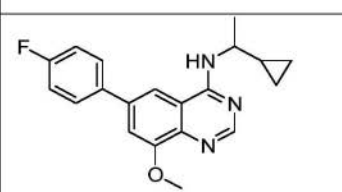
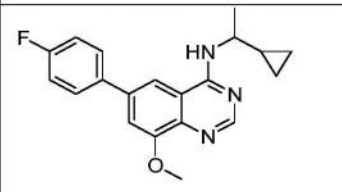
实施例 225		(R)-8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 226		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 227		(R)-8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 255		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 256		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 257		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 258		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2

[0270]

实施例 259		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一 对映异构体 1
实施例 260		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一 对映异构体 2
实施例 261		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4- 胺的单一对映异构体 1
实施例 262		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4- 胺的单一对映异构体 2
实施例 263		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4- 胺的单一对映异构体 1
实施例 264		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4- 胺的单一对映异构体 2
实施例 265		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单 一对映异构体 1

[0271]

[0272]

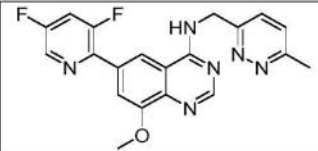
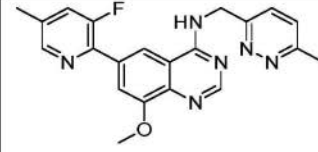
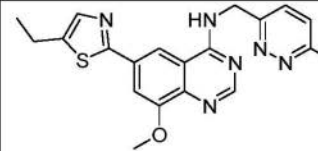
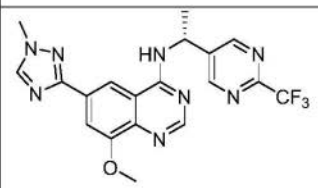
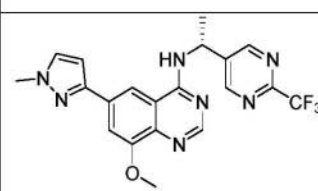
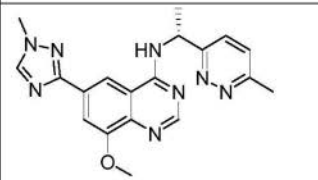
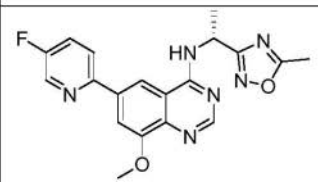
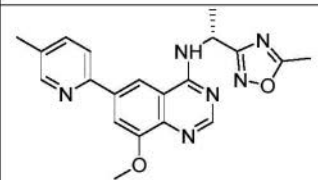
实施例 266		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 267		2-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体 1
实施例 268		2-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体 2
实施例 269		N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 270		N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 271		N-(1-环丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 272		N-(1-环丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2

[0273]

实施例 273		N3-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-N1,N1-二甲基丁烷-1,3-二胺的单一对映异构体 1
实施例 274		N3-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-N1,N1-二甲基丁烷-1,3-二胺的单一对映异构体 2
实施例 275		3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物)的单一对映异构体 1
实施例 276		3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩1,1-二氧化物)的单一对映异构体 2
实施例 277		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 278		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 279		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1

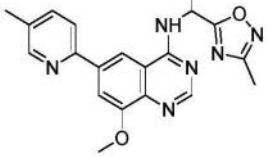
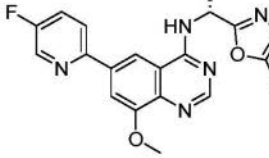
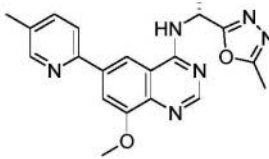
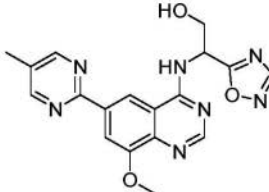
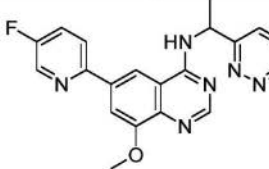
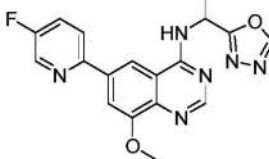
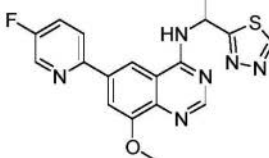
[0274]

实施例 280		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 281		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 282		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 291		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 293		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烷-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 294		(外消旋)-N-(1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 295		(S)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 296		6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉

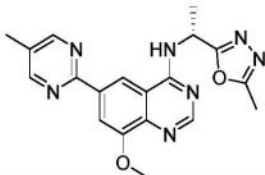
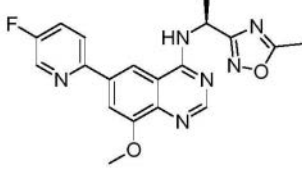
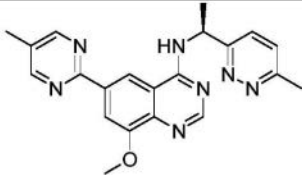
		-4-胺
实施例 297		6-(3-氟-5-甲基-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉 -4-胺
实施例 298		6-(5-乙基噻唑-2-基)-8-甲氧基 -N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉 -4-胺
实施例 299		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三 唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5- 基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 300		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3- 基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙 基)喹唑啉-4-胺
实施例 301		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三 唑-3-基)-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙 基)喹唑啉-4-胺
实施例 315		(R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基 -N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙 基)喹唑啉-4-胺
实施例 316		(R)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁 二唑-3-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2- 基)喹唑啉-4-胺

[0275]

[0276]

实施例 317		8-甲氧基-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺
实施例 318		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 319		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺
实施例 320		2-((8-甲氧基-6-(5-甲基咪唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇
实施例 321		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 322		6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 323		6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0277]

实施例 324		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹啉-4-胺
实施例 325		(S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹啉-4-胺
实施例 326		8-甲氧基-N-[(1S)-1-(6-甲基咪嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹啉-4-胺

[0278] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0279] Z是芳基,其中这样的芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、卤代、CN的基团取代,

[0280] R₁是H;

[0281] R₂选自杂芳基(C₁-C₄)烷基-、(C₃-C₈)杂环烷基-(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基-(C₁-C₆)烷基-,其中这样的烷基、杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、氧代、R^AO-、芳基、(R^AR^B)N-和卤代的基团取代;

[0282] R^A和R^B在每次出现时独立地是H或选自(C₁-C₄)烷基-、(C₁-C₆)卤代烷基;

[0283] Y选自-OR^D、R^CSO₂、卤代和-NHSO₂R^C、杂芳基、杂环烷基,其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基-、-C(O)N(R^AR^B)的基团取代;

[0284] J是H或选自OR^C;

[0285] R^C是H,或选自(C₁-C₆)烷基、(R^AR^B)N-;

[0286] R^D是H或(C₁-C₆)烷基。

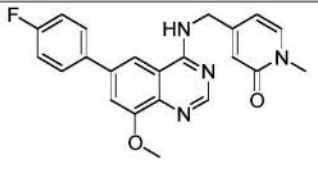
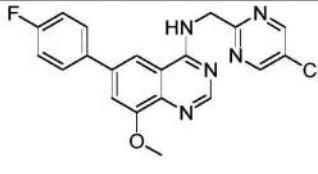
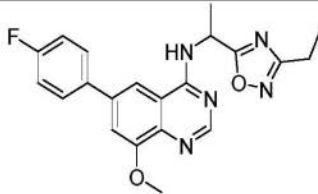
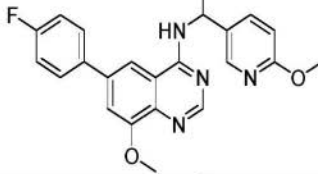
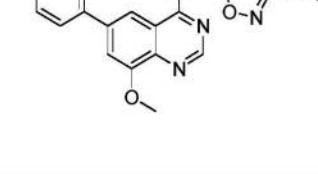
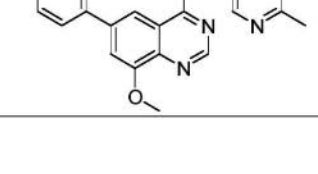
[0287] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及至少一种表5的化合物,其选自:

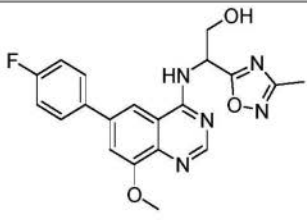
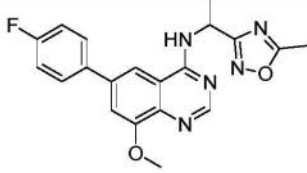
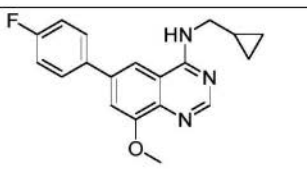
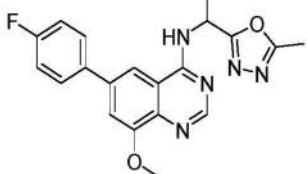
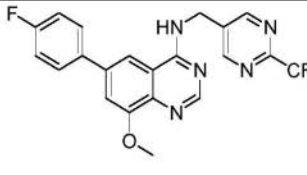
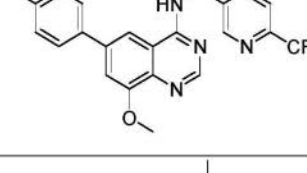
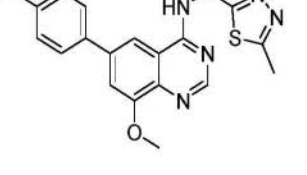
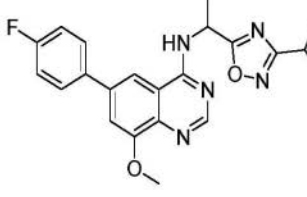
[0288] 表5:具有式(I)的优选化合物的列表

实施例编号	结构	化学名称
实施例 184		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基 -4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙 基)-氨基)-喹唑啉-2-醇
实施例 185		(R)-6-(4-氟苯基)-2,8-二甲氧基 -N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基) 喹唑啉-4-胺
实施例 1		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基 -1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4- 胺
实施例 2		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((5-甲基吡 啶-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 3		N-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲 基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4- 胺
实施例 4		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6- 甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 5		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡 啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0289]

[0290]

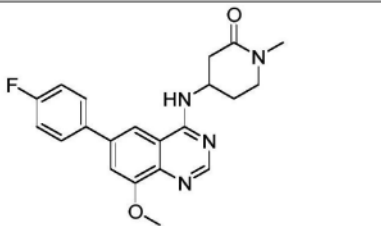
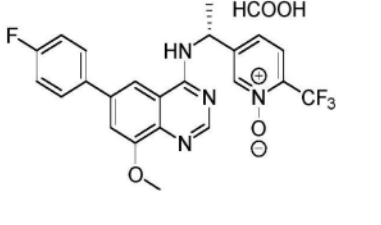
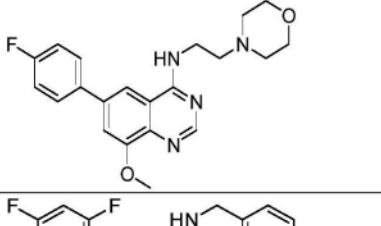
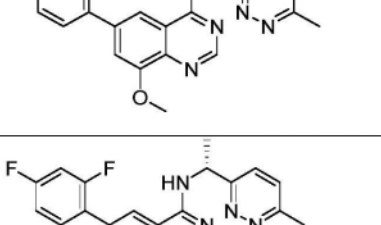
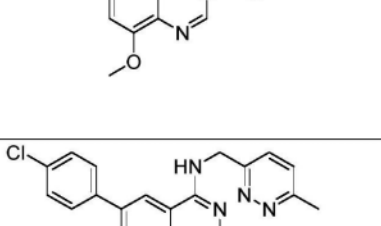
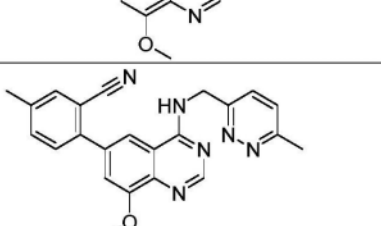
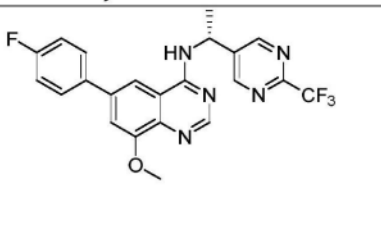
实施例 6		4-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-2-基)氨基)甲基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
实施例 7		N-((2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 8		N-((5-氯嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 10		N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 11		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 12		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 14		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺

实施例 15		2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇
实施例 16		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 17		N-(环丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 18		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 19		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 20		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 21		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 22		6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺

[0291]

[0292]

实施例 25		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((4H-吡喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 31		(S)-2-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-醇
实施例 33		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 39		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 45		6-(4-氟苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 48		N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺
实施例 49		3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮
实施例 50		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺

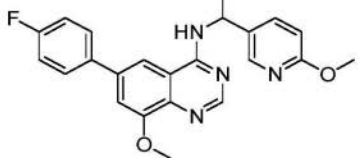
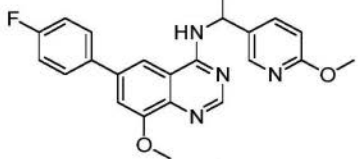
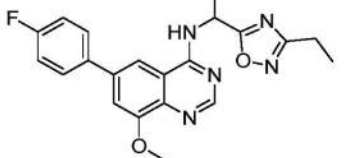
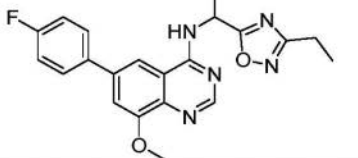
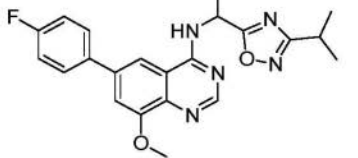
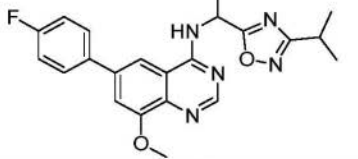
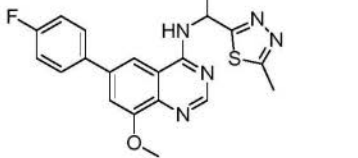
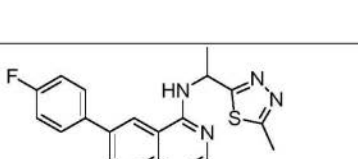
实施例 64		4-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-1-甲基-吡咯-2-酮
实施例 112		(R)-5-(1-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物甲酸盐
实施例 113		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 165		6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 170		6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基咪嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 175		6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 178		2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)-5-甲基苄腈
实施例 181		(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0293]

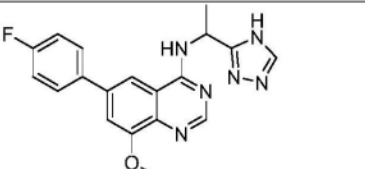
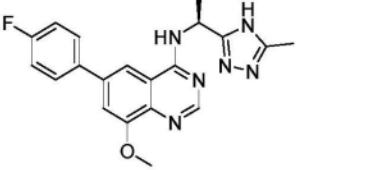
[0294]

实施例 182		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 186		(R)-6-(4-氟苯基)-8-碘-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 187		6-(4-氟苯基)-8-碘-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 188		(R)-6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 189		6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)-8-(甲基磺酰基)喹唑啉-4-胺
实施例 190		(R)-N-(6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)甲磺酰胺
实施例 191		N-(6-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)甲磺酰胺
实施例 192		(R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-磺酰胺

实施例 195		(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-8-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4-胺
实施例 196		(R)-6-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 198		(R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)-喹唑啉-8-醇
[0295] 实施例 199		6-(4-氟苯基)-4-(((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-8-醇
实施例 227		(R)-8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 257		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 258		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2

实施例 265		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 266		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 269		N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 270		N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 277		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 278		6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 281		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1
实施例 282		6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2
实施例 294		(外消旋)-N-(1-(4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺

[0296]

		
[0297] 实施例 295		(S)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0298] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中

[0299] Z是杂芳基,其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃)烷基、卤代、CN、(C₁-C₆) 卤代烷基的基团取代;

[0300] R₁是H;

[0301] R₂选自杂芳基(C₁-C₄) 烷基-,

[0302] 其中这样的烷基、杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基和-氧代的基团取代;

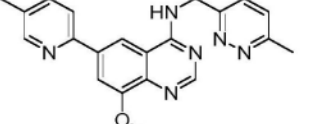
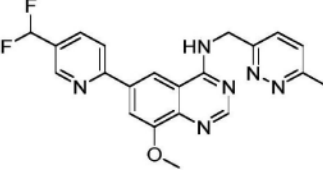
[0303] Y是-OR^D;

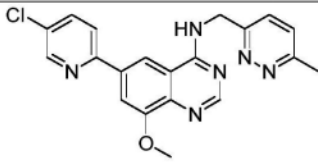
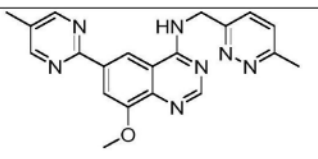
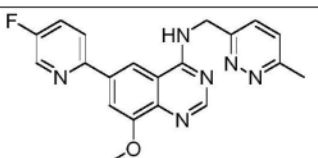
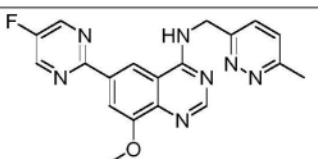
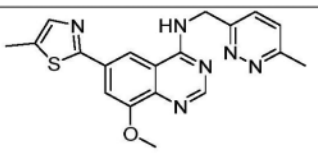
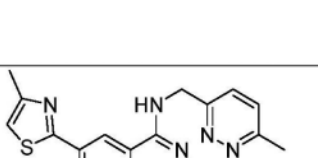
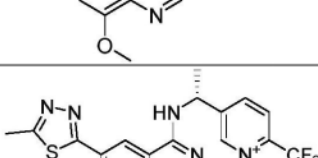
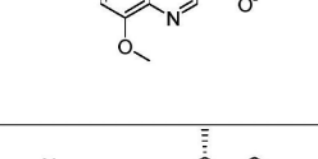
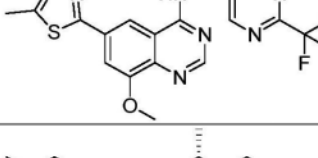
[0304] J是H;

[0305] R^D是(C₁-C₆) 烷基。

[0306] 根据一个优选的实施方案,本发明涉及至少一种表6的化合物,其选自:

[0307] 表6:具有式(I)的优选化合物的列表

实施例编号	结构	化学名称
实施例 116		8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
[0308] 实施例 118		6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

实施例 127		6-(5-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 134		8-甲氧基-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 135		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 136		6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 140		8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 143		8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)-6-(4-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 145		(R)-5-(1-((8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物
实施例 147		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 148		8-甲氧基-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺

[0309]

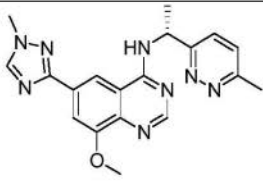
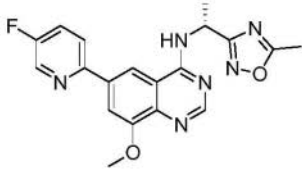
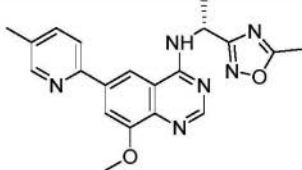
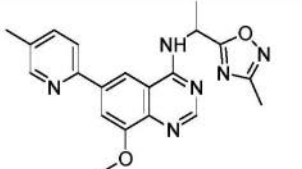
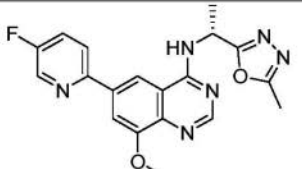
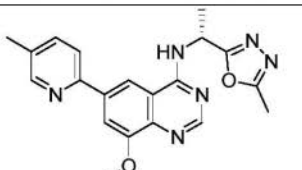
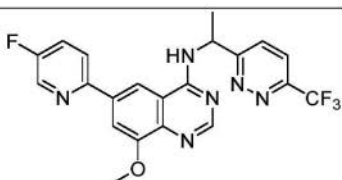
[0310]

实施例 149		6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基] 乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 150		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基] 乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 151		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3- 基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑 啉-4-胺
实施例 152		8-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-3- 基)-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙 基]喹唑啉-4-胺
实施例 153		6-[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基] 喹唑啉-4-胺
实施例 154		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3- 基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑 啉-4-胺
实施例 155		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基] 喹唑啉-4-胺

[0311]

实施例 157		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 158		(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 161		8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 296		6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 297		6-(3-氟-5-甲基-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 298		6-(5-乙基噻唑-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺
实施例 299		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 300		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0312]

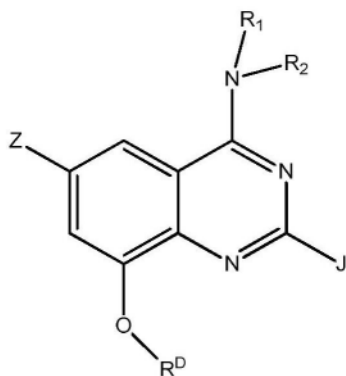
实施例 301		(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 315		(R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 316		(R)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 317		8-甲氧基-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺
实施例 318		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]喹唑啉-4-胺
实施例 319		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺
实施例 321		6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基]喹唑啉-4-胺

[0313]

实施例 322		6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 323		6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 324		8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺
实施例 325		(S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 326		8-甲氧基-N-[(1S)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺

[0314] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及如上定义的式(I)的化合物,其中Y是由式(Ia)表示的-OR^D,

[0315]



(Ia)

[0316] 其中

[0317] Z选自芳基,其中这样的芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自卤代的基团取代;

[0318] R_1 是H;

[0319] R_2 选自杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-,其中这样的杂芳基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C_1-C_3) 烷基-、 C_1-C_6 卤代烷基的基团取代;

[0320] R^A 和 R^B 在每次出现时独立地是H或选自 (C_1-C_4) 烷基-;

[0321] R^C 在每次出现时是H或选自 (C_1-C_6) 烷基-;

[0322] R^D 选自H、(C_1-C_6) 烷基-、(C_3-C_8) 杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基-、 $R^COC(O)$ (C_1-C_4) 亚烷基-、($R^A R^B$) N (C_1-C_6) 亚烷基-、(C_3-C_8) 杂环烷基-、 $R^C O$ (C_1-C_4) 亚烷基-、($R^A R^B$) N (O) C (C_1-C_4) 亚烷基-、(C_3-C_8) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基-,其中这样的杂环烷基中的任一个可以任选地被一个或多个选自 (C_1-C_3) 烷基的基团取代;

[0323] J是H。

[0324] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及式 (Ia) 的化合物,其中

[0325] Z是H或选自:

[0326] 芳基,优选苯基,

[0327] 所述芳基中的每一个可以任选地被一个或多个选自以下的基团取代

[0328] 卤代,优选氟,

[0329] R_1 是H;

[0330] R_2 选自:

[0331] 杂芳基 (C_1-C_4) 烷基-、(嘧啶基) 乙基、(哒嗪基) 甲基,

[0332] 所述杂芳基中的每一个任选地进一步被一个或多个基团取代,所述基团选自

[0333] (C_1-C_3) 烷基,优选甲基,

[0334] 三氟甲基,

[0335] R^D 是H或选自

[0336] (C_1-C_6) 烷基,优选甲基、丙基,

[0337] (C_3-C_8) 杂环烷基- (C_1-C_6) 烷基-,优选(氮杂环丁基) 甲基、(吗啉基) 甲基、(吗啉基) 乙基、(氧杂环丁基) 甲基,

[0338] $R^C OC(O)$ (C_1-C_4) 亚烷基-,其中 R^C 选自H和乙基,

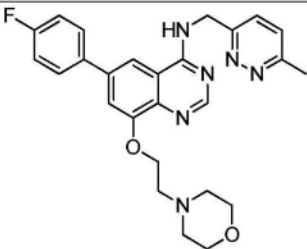
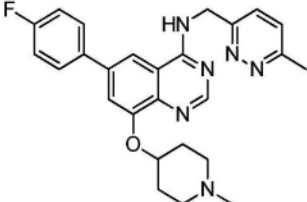
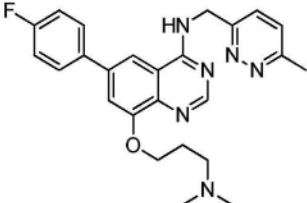
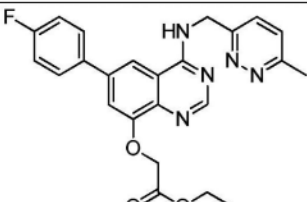
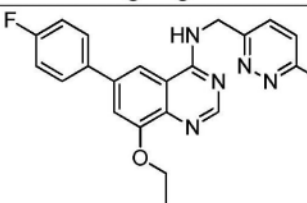
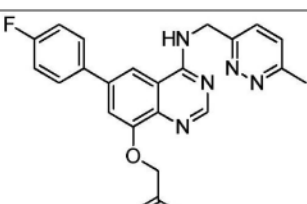
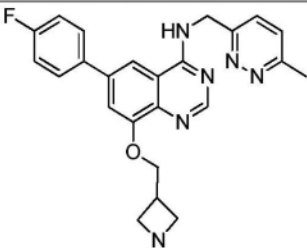
- [0339] $(R^A R^B)N(C_1-C_6)$ 亚烷基-, 优选二甲基氨基丙基,
- [0340] (C_3-C_8) 杂环烷基, 优选四氢吡喃基,
- [0341] $R^C O(C_1-C_4)$ 亚烷基-, 优选地选自甲氧基乙基、丙醇基,
- [0342] $(R^A R^B)N(O)C(C_1-C_4)$ 亚烷基-, 优选二甲基乙酰基酰胺、四氢呋喃基,
- [0343] (C_3-C_8) 环烷基- (C_1-C_6) 烷基-, 优选(环丙基)甲基,
- [0344] 所述杂环烷基中的每一个可以任选地被一个或多个选自甲基、乙基和丙基的基团取代;
- [0345] J是H。
- [0346] 根据具体实施方案, 本发明提供了至少一种在下面表7中列出的化合物及其药学上可接受的盐。
- [0347] 表7: 具有式 (Ia) 的优选化合物的列表

实施例编号	结构	化学名称
实施例 200		(R)-6-(4-氟苯基)-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺
实施例 201		(R)-4-(2-(1,1-二氧硫代吗啉代(dioxidothiomorpholino))乙基)-8-(4-氟苯基)-3-氧代-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪

[0349]

		-6-甲酰胺
实施例 202		6-(4-氟苯基)-8-异丙氧基-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]噻唑啉-4-胺
实施例 203		8-(环丙基甲氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]噻唑啉-4-胺
实施例 204		2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基氨基]噻唑啉-8-基]氧基乙醇
实施例 205		2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基氨基]噻唑啉-8-基]氧基-N,N-二甲基-乙酰胺
实施例 206		6-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]噻唑啉-4-胺
实施例 207		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]-8-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)噻唑啉-4-胺
实施例 208		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]-8-四氢吡喃-4-基氧基-噻唑啉-4-胺

[0350]

实施例 209		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]-8-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉-4-胺
实施例 210		6-(4-氟苯基)-8-[(1-甲基-4-哌啶基)氧基]-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 211		8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 212		2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸乙酯
实施例 213		8-乙氧基-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺
实施例 214		2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸, 钠盐
实施例 215		8-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺

[0351]

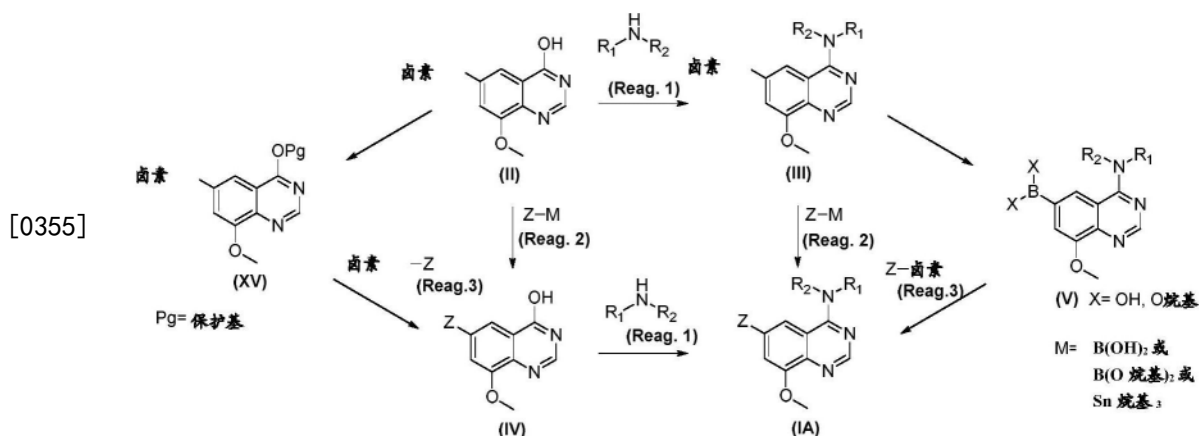
实施例 216		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]-8-吡咯烷-3-基氧基-喹啉-4-胺
实施例 217		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]-8-(吗啉-2-基甲氧基)喹啉-4-胺
实施例 218		8-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹啉-4-胺
实施例 219		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]-8-(4-哌啶基氧基)喹啉-4-胺
实施例 220		6-(4-氟苯基)-8-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹啉-4-胺
实施例 221		6-(4-氟苯基)-8-[(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基]-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]喹啉-4-胺

[0352]

实施例 222		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]-8-(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基-噻唑啉-4-胺
实施例 310		(R)-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)噻唑啉-8-基)氧基)乙酰胺
实施例 311		(R)-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)噻唑啉-8-基)氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮
实施例 312		(R)-N,N-二乙基-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)噻唑啉-8-基)氧基)乙酰胺
实施例 313		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]-8-[(3S)-吡咯烷-3-基]氧基-噻唑啉-4-胺
实施例 314		6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基咪嗪-3-基)甲基]-8-[(3R)-吡咯烷-3-基]氧基-噻唑啉-4-胺

[0353] 使用通常已知的方法,根据在下面显示的方案中详细描述的程序,通常可以制备式(I)的化合物,包括上文列出的所有化合物或至少一种。

[0354] 方案1



[0356] 在本发明的一个实施方案中,根据方案1可以从化合物(II)制备化合物(IA)。按照在J.Med Chem.,2015,58(8),3548-3571中描述的程序制备化合物(II)。

[0357] 通过偶联剂如PyBOP介导的与合适的胺(试剂(Reag.)1)的脱氧胺化反应,可以从化合物(II)制备化合物(III)。

[0358] 通过与合适的试剂(如试剂2)的金属催化的交联反应如Stille或Suzuki或在“Transition Metals for Organic Synthesis”(第2版,2004年1月)中描述的类似反应,可以从化合物(III)制备化合物(IA)。

[0359] 替代性地,通过金属催化的Miyaura硼基化反应,可以从化合物(III)制备化合物(V)。

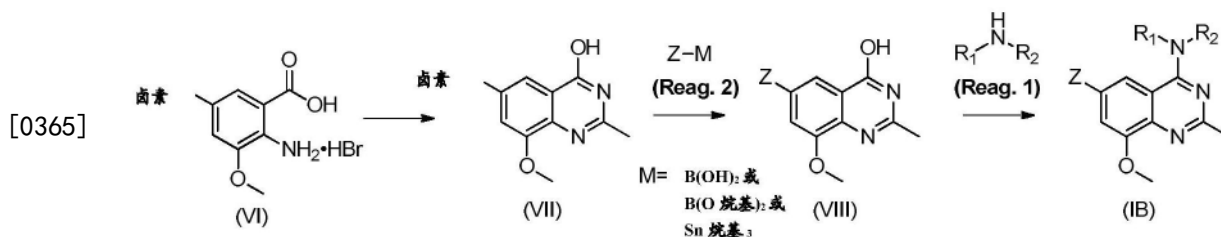
[0360] 通过与合适的有机卤素化合物(如试剂3)的金属催化的交联反应如Stille、Suzuki或在“Transition Metals for Organic Synthesis”(第2版,2004年1月)中描述的类似反应,可以从化合物(V)制备化合物(IA)。

[0361] 在另一个实施方案中,通过与合适的有机金属试剂(如试剂2)的金属催化的交联反应如Stille、Suzuki或在“Transition Metals for Organic Synthesis”(第2版,2004年1月)中描述的类似反应,从化合物(II)制备化合物(IV)。

[0362] 通过试剂如PyBOP或类似物介导的与合适的胺(试剂1)的脱氧胺化反应,可以从化合物(V)制备化合物(IA)。

[0363] 一些化合物(IA)可以含有受保护的羟基或氨基,然后将其在众所周知的程序下除去。

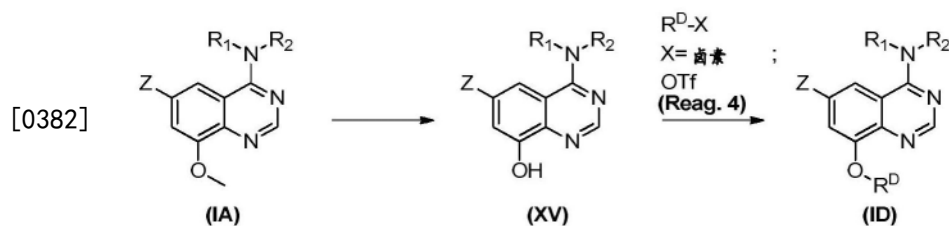
[0364] 方案2



[0366] 在本发明的另一个实施方案中,根据方案2可以从化合物(VI)制备化合物(IB)。

[0367] 借助于由合适的试剂如原乙酸三乙酯或类似物介导的喹唑啉环构建反应,可以从化合物(VI)制备化合物(VII)。

[0368] 通过与合适的有机金属试剂(试剂2)(如,例如,有机硼化合物)的金属催化的交联



[0383] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案4从化合物 (IA) 制备化合物 (ID)。

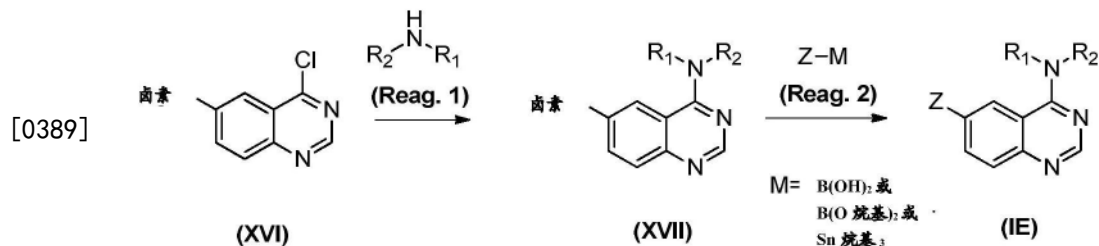
[0384] 借助于由强路易斯酸如 BBr_3 或类似物介导的脱烷基化反应,可以从化合物 (IA) 制备化合物 (XV)。

[0385] 通过用合适的烷基化剂(试剂4)如烷基氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或类似物烷基化,从化合物 (XV) 制备化合物 (ID)。

[0386] 可替换地,通过Mitsunobu-样反应(例如,由DEAD/ PPh_3 、DIAD/ PPh_3 或CMT介导),可以从化合物 (XV) 和合适的醇制备化合物 (ID)。

[0387] 一些化合物 (ID) 可以含有受保护的羟基或氨基,然后将其在众所周知的程序下除去。

[0388] 方案5



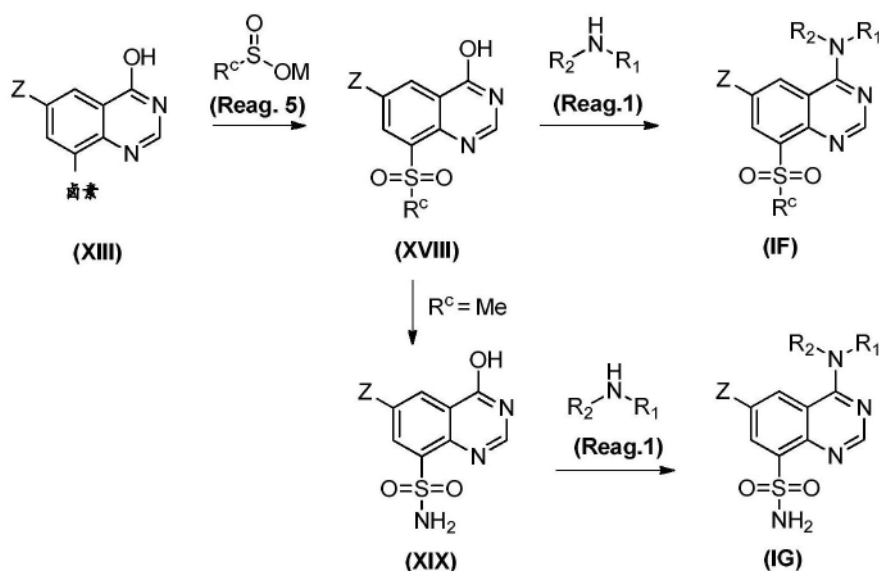
[0390] 在本发明的另一个实施方案中,根据方案5可以从化合物 (XVI) 制备化合物 (IE)。

[0391] 通过在有合适的胺(试剂1)存在下由试剂如PyBOP或类似物介导的脱氧胺化反应,可以从化合物 (XVI) 制备化合物 (XVII)。

[0392] 通过与合适的有机金属试剂(试剂2)(如,例如,有机硼化合物)的金属催化的交联反应如Stille、Suzuki或类似反应,从化合物 (XVII) 制备化合物 (IE)。

[0393] 一些化合物 (IE) 可以含有受保护的羟基或氨基,然后将其在众所周知的程序下除去。

[0394] 方案6



[0395]

[0396] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案6从化合物 (XIII) 制备化合物 (IF) 和 (IG)。

[0397] 通过与合适的亚磺酸盐 (试剂5) (如,例如,甲烷亚磺酸钠) 的金属催化的亚磺酰化 (sulfenylation) 反应,可以从化合物 (XIII) 制备化合物 (XVIII)。

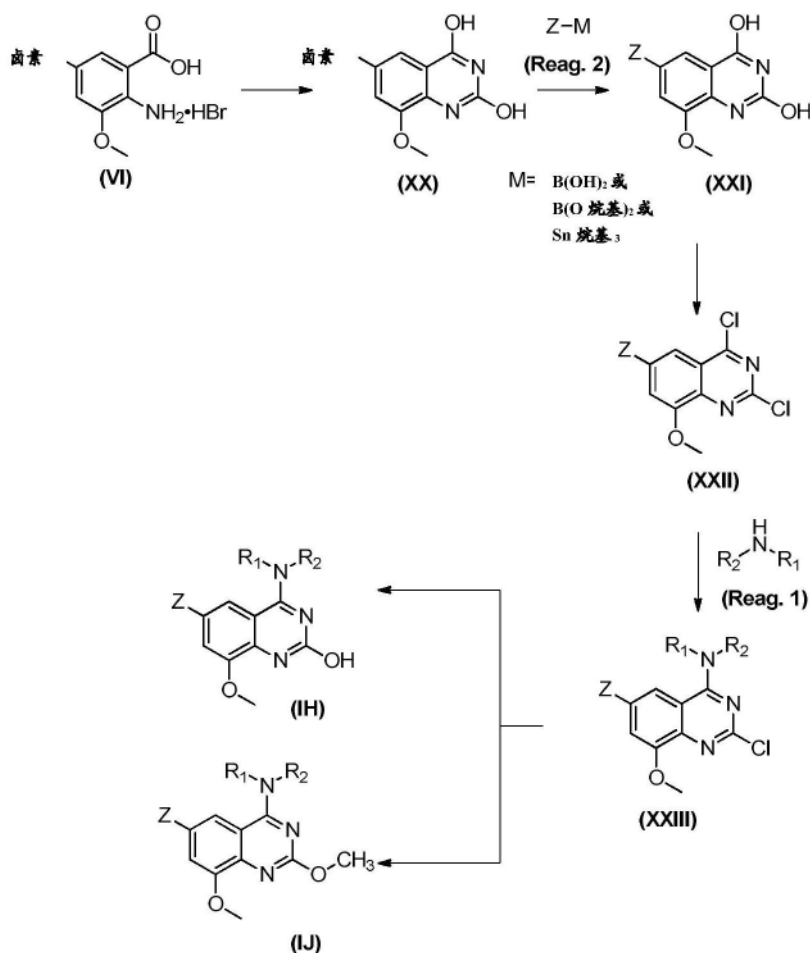
[0398] 通过在有合适的胺 (试剂1) 存在下由试剂如PyBOP或类似物介导的脱氧胺化反应,可以从化合物 (XVIII) 制备化合物 (IF)。一些化合物 (IF) 可以含有受保护的羟基或氨基,然后将其在众所周知的程序下除去。

[0399] 在本发明的另一个实施方案中,通过如在Tetr.Lett.1994,39,7201中所述用硼酸三丁酯和(氨基氧基)磺酰胺化,可以从化合物 (XVIII) 制备化合物 (XIX)。

[0400] 通过在有合适的胺 (试剂1) 存在下由试剂如PyBOP或类似物介导的脱氧胺化反应,可以从化合物 (XIX) 制备化合物 (IG)。

[0401] 一些化合物 (IG) 可以含有受保护的羟基或氨基,然后将其在众所周知的程序下除去。

[0402] 方案7



[0403]

[0404] 在本发明的另一个实施方案中,可以根据方案7从化合物(VI)制备化合物(IH)和(IJ)。

[0405] 通过与合适的试剂如脲或类似物的喹啉环构建反应,可以从化合物(VI)制备化合物(XX)。

[0406] 通过与合适的有机金属试剂(试剂2)(如,例如,有机硼化合物)的金属催化的交联反应如Stille、Suzuki或类似反应,可以从化合物(XX)制备化合物(XXI)。

[0407] 通过与合适的试剂如磷酰氯或类似物的氯化反应,可以从化合物(XXI)制备化合物(XXII)。

[0408] 通过在有合适的胺(试剂1)存在下的胺化反应,可以从化合物(XXII)制备化合物(XXIII)。

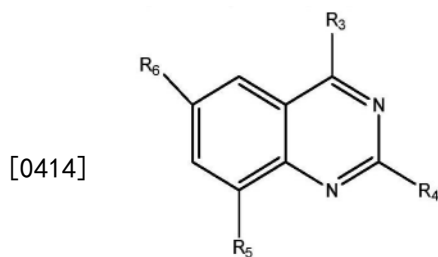
[0409] 通过用合适的试剂(如,例如,乙酸)水解,可以从化合物(XXIII)制备化合物(IH)。

[0410] 一些化合物(IH)可以含有受保护的羟基或氨基,然后将其在众所周知的程序下除去。

[0411] 在本发明的另一个实施方案中,通过与烷醇盐(如,例如,甲醇钠)的反应,可以从化合物(XXIII)制备化合物(IJ)。

[0412] 一些化合物(IJ)可以含有受保护的羟基或氨基,然后将其在众所周知的程序下除去。

[0413] 在一个具体的方面,本发明涉及式(Ib)的化合物



(Ib)

[0415] 其中 R_3 是OH或卤代,

[0416] R_4 是H或OH;

[0417] R_5 是卤代或-OMe;

[0418] R_6 是卤代或Z;

[0419] Z是如上定义。

[0420] 在另一个方面,本发明涉及如上所述的式(Ib)的化合物作为中间体在制备式(I)的化合物中的用途。

[0421] 已经令人惊讶地发现,本发明的化合物有效地抑制 $P2X_3$ 受体,且所述化合物可用于治疗呼吸系统疾病。

[0422] 在一个实施方案中,已经令人惊讶地发现,本发明的式(I)的代表性化合物有效地和选择性地抑制 $P2X_3$ 受体,且所述化合物可用于治疗呼吸系统疾病,从而避免不良作用,诸如味觉应答丧失。

[0423] 在一个优选的实施方案中,式(I)的化合物是选择性的 $P2X_3$ 拮抗剂,其中选择性的 $P2X_3$ 拮抗剂对 $P2X_3$ 同聚体受体拮抗作用的选择性是对 $P2X_{2/3}$ 异聚体受体拮抗作用的至少10倍。

[0424] 在另一个优选的实施方案中,所述选择性的 $P2X_3$ 拮抗剂对 $P2X_3$ 同聚体受体拮抗作用的选择性是对 $P2X_{2/3}$ 异聚体受体拮抗作用的至少30倍。

[0425] 在另一个优选的实施方案中,所述选择性的 $P2X_3$ 拮抗剂对 $P2X_3$ 同聚体受体拮抗作用的选择性是对 $P2X_{2/3}$ 异聚体受体拮抗作用的至少50倍。

[0426] 本发明也提供了一种药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的、单独的或与一种或多种其它活性成分组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0427] 在一个方面,本发明涉及用于用作药物的根据本发明的式(I)的化合物。

[0428] 在另一个方面,本发明涉及本发明的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途,所述药物用于治疗与 $P2X_3$ 受体机制有关的障碍,优选地用于治疗呼吸系统疾病。

[0429] 优选地,本发明涉及用于预防和/或治疗呼吸系统疾病,优选咳嗽、亚急性或慢性咳嗽、治疗抗性的咳嗽、特发性慢性咳嗽、病毒后咳嗽、医源性咳嗽、哮喘、特发性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和与呼吸系统疾病诸如COPD、哮喘和支气管痉挛有关的咳嗽的式(I)的化合物。

[0430] 更优选地,本发明涉及用于预防和/或治疗慢性咳嗽和与呼吸系统疾病诸如COPD、哮喘和支气管痉挛有关的咳嗽的式(I)的化合物。

[0431] 本发明也提供了一种用于预防和/或治疗与P2X₃受体机制有关的障碍的方法,所述方法包括给需要这种治疗的患者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0432] 具体地,本发明涉及预防和/或治疗的方法,其中所述障碍是咳嗽、亚急性或慢性咳嗽、治疗抗性的咳嗽、特发性慢性咳嗽、病毒后咳嗽、医源性咳嗽、哮喘、特发性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和与呼吸系统疾病诸如COPD、哮喘和支气管痉挛有关的咳嗽,其中所述方法包括向需要它的患者施用适当量的式(I)的化合物。

[0433] 在另一个优选的实施方案中,所述障碍是慢性咳嗽。

[0434] 本发明的治疗方法包括给有此需要的患者施用安全且有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。如本文中使用的,关于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其它药学活性剂的“安全且有效量”是指这样的化合物的量:其足以治疗患者的病症,但是足够低以避免严重的副作用,尽管如此它可以常规地由熟练的技术人员确定。可以一次性施用或根据定量施用方案施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,在所述定量施用方案中,在给定时期的变化的时间间隔施用若干剂量。典型日剂量可以根据所选择的具体施用途径而变化。

[0435] 本发明还提供了与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂混合的式(I)的化合物的药物组合物,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook,第XVII版, Mack Pub., N.Y., U.S.A中描述的那些。

[0436] 可以根据患者需要完成本发明的化合物及其药物组合物的施用,例如,口服地、经鼻地、胃肠外地(皮下地、静脉内地、肌肉内地、胸骨内地和通过输注)和通过吸入。

[0437] 优选地,口服地或通过吸入来施用本发明的化合物。

[0438] 可以将各种固体口服剂型用于施用本发明的化合物,包括如下固体剂型:片剂、软胶囊(gelcap)、胶囊剂、胶囊型片剂(caplet)、颗粒剂、锭剂和整装散剂(bulk powder)。本发明的化合物可以单独施用或与各种药学上可接受的载体、稀释剂(诸如蔗糖、甘露醇、乳糖、淀粉)和已知赋形剂组合,所述赋形剂包括助悬剂、增溶剂、缓冲剂、粘合剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂、润滑剂等。限时释放胶囊剂、片剂和凝胶剂也有利于施用本发明的化合物。

[0439] 优选地,以片剂的形式施用本发明的化合物。

[0440] 还可将各种液体口服剂型用于施用本发明的化合物,包括水溶液剂和非水溶液剂、乳剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。这样的剂型还可以含有合适的已知的惰性稀释剂诸如水和合适的已知的赋形剂诸如防腐剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、以及用于乳化和/或悬浮本发明的化合物的试剂。可以注射本发明的化合物,例如,以等渗无菌溶液的形式静脉内注射。

[0441] 对于治疗呼吸道疾病,根据本发明的化合物优选地通过吸入来施用。

[0442] 可吸入的制备物(preparation)包括可吸入的散剂、含有推进剂的定量气雾剂或不含推进剂的可吸入制剂。

[0443] 对于作为干粉给药,可以使用根据现有技术已知的单或多剂量吸入器。在该情况下,该粉末可以填充在明胶、塑料或其它胶囊、药筒(cartridge)或泡罩包中或在贮库中。

[0444] 对本发明的化合物呈化学惰性的稀释剂或载体,例如乳糖或任何其它适用于改善可吸入分数的添加剂可以添加到本发明的粉状化合物中。

[0445] 包含推进气体(如氢氟烷烃)的吸入气雾剂可以包含溶液或分散形式的本发明的

化合物。推进剂驱动的制剂还可以包含其它成分,例如共溶剂、稳定剂或任选的其它赋形剂。

[0446] 包含本发明化合物的不含推进剂的可吸入制剂可以是在水性、醇性或水醇性介质中的溶液或悬浮液形式,并且它们可以通过现有技术已知的喷射或超声雾化器或通过软雾雾化器递送。

[0447] 优选地,口服施用本发明的化合物。

[0448] 本发明的化合物可以作为唯一的活性剂施用,或与其它药物活性成分组合施用。

[0449] 优选地,可以将本发明的化合物与可用于治疗疾病的治疗剂或活性成分组合,所述疾病与P2X₃受体有关或由P2X₃受体介导。

[0450] 本发明的化合物的剂量取决于多种因素,其中包括要治疗的具体疾病、症状的严重程度、施用途径等。

[0451] 本发明还涉及包含药物组合物的装置,所述药物组合物包含根据本发明的式(I)的化合物,所述装置呈单次剂量或多次剂量干粉吸入器或定量吸入器的形式。

[0452] 通过以下实施例举例说明本申请描述的发明的各个方面,并不意图以任何方式限制本发明。以下实施例例证本发明。

[0453] 本文所述的实施例试验实验用来举例说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[0454] 中间体和实施例的制备

[0455] 使用Dotmatics软件生成化学名称。在某些情况下,使用商购可得的试剂的普遍接受的名称代替Dotmatics软件生成的名称。

[0456] 所有在实验部分中没有描述其合成的试剂是商购可得的,或是已知的化合物,或可以由本领域技术人员通过已知的方法从已知的化合物形成。

[0457] 根据在W02016/091776中描述的程序,制备(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙胺HCl,(R)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙烷-1-胺HCl。

[0458] 缩写-含义

[0459] Et₂O:乙醚;

[0460] Et₃N:三乙胺;

[0461] TEA:三乙胺;

[0462] DCC:N,N'-二环己基碳二亚胺;

[0463] PyBOP:(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷子基(pyrrolidino)磷~~翁~~六氟磷酸盐;

[0464] DMF:二甲基甲酰胺;

[0465] EtOAc:乙酸乙酯;

[0466] RT:室温;

[0467] THF:四氢呋喃;

[0468] DCM:二氯甲烷;

[0469] MeOH:甲醇;

[0470] EtOH:乙醇;

[0471] TFA:三氟乙酸;

[0472] LC-MS:液相色谱法/质谱法;

- [0473] HPLC:高压液相色谱法;
- [0474] MPLC:中压液相色谱法;
- [0475] SFC:超临界流体色谱法;
- [0476] dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;
- [0477] DIEA或DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;
- [0478] MeCN:乙腈;
- [0479] MTBE:叔丁基甲基醚;
- [0480] TBDMSC1:叔丁基(氯)二甲基硅烷;
- [0481] DMSO:二甲基亚砷;
- [0482] Boc₂O:二碳酸二叔丁酯;
- [0483] UPLC:超高效液相色谱法。
- [0484] 一般实验细节和方法
- [0485] 分析方法
- [0486] 液相色谱法-质谱法
- [0487] 方法1

[0488] 使用Waters HSS C18柱(1.8 μ m,100 $\times$ 2.1mm)在与Waters SQD2单四极杆质谱仪偶联的、具有Waters二极管阵列检测器的Waters Acquity I-Class上进行UPLC-MS,所述柱最初在5%乙腈/水(含有0.1%甲酸,在每个流动相中)中保持1.2分钟,随后是在3.5分钟内5-100%的线性梯度,且然后在100%保持1.5分钟(F=0.5mL/min)。

[0489] 方法2

[0490] 使用Waters BEH Shield RP18柱(1.7 μ m,100 $\times$ 2.1mm)在与Waters SQD2单四极杆质谱仪偶联的、具有Waters二极管阵列检测器的Waters Acquity I-Class上进行UPLC-MS,所述柱最初在5%乙腈/水(含有10mM碳酸氢铵,在每个流动相中)中保持1.2分钟,随后是在3.5分钟内5-100%的线性梯度,且然后在100%保持1.5分钟(F=0.5mL/min)。

[0491] 方法3

[0492] 使用维持在临时柱(temp column)中的Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m 100 $\times$ 2.1mm(+保护柱(cartridge))在Waters DAD+Waters SQD2、单四极杆UPLC-MS波谱仪上进行UPLC-MS,所述柱最初在5%乙腈/水(含有10mM碳酸氢铵,在每个流动相中)中保持0.4分钟,随后是在6.4分钟内5-95%的线性梯度,且然后在95%保持1.2分钟(F=0.4mL/min)。

[0493] 方法4

[0494] 使用维持在临时柱中的Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 μ m 100 $\times$ 2.1mm(+保护柱)在Waters DAD+Waters SQD2、单四极杆UPLC-MS波谱仪上进行UPLC-MS,所述柱最初在含有0.1%(V/V)甲酸的5%乙腈(远紫外级)/含有0.1%甲酸的水(高纯度,通过PureLab Option单元)中保持0.4分钟,随后是在6.4分钟内5-95%的线性梯度,且然后在95%保持1.2分钟(F=0.4mL/min)。

[0495] 方法5

[0496] 维持在40℃的具有C18-反相柱(50 $\times$ 2.1mm Acquity CSH,具有1.7 μ m颗粒尺寸)的Acquity UPLC-QDa质谱仪,洗脱液为A:95/5水/乙腈+0.05%甲酸;B:95/5乙腈/水+0.05%甲酸。

[0497] 梯度:

时间[min]	流速[ml/min]	流动相A[%]	流动相B[%]
0.0	1	99.0	1.0
1.50	1	0.1	99.9
1.90	1	0.1	99.9
2.00	1	99.0	1.0

[0499] 检测-MS,UV PDA

[0500] MS电离方法-电喷射(正/负离子)。

[0501] 方法6

[0502] 维持在40℃的具有C18-反相柱(50×2.1mm Acquity BEH,具有1.7μm颗粒尺寸)的Acquity UPLC-QDa质谱仪,洗脱液为A:95/5水/乙腈+0.05%浓氨;B:95/5乙腈/水+0.05%浓氨。

[0503] 梯度:

时间[min]	流速[ml/min]	流动相A[%]	流动相B[%]
0.0	1	99.0	1.0
1.50	1	0.1	99.9
1.90	1	0.1	99.9
2.00	1	99.0	1.0

[0505] 检测-MS,UV PDA

[0506] MS电离方法-电喷射(正/负离子)

[0507] 方法7

[0508] 维持在25℃的具有DAD检测器/Thermo Scientific MSQ Pluse (配备 **Kinetex**[®] 2.6μm XB-C18(4.6x50mm),110A)的Dionex UHPLC Ultimate 3000,洗脱液为A:0.1% (v/v) 甲酸水溶液,B:0.1% (v/v) 甲酸的乙腈溶液

[0509] 梯度:

时间[min]	流速[ml/min]	流动相A[%]	流动相B[%]
0.0	1.0	95	5
1.0	1.0	95	5
4.75	1.0	20	80
5.25	1.0	20	80
6.0	1.0	95	5
7.0	1.0	95	5

[0511] 检测-MS,UV PDA

[0512] MS电离方法-电喷射(正/负离子)

[0513] NMR

[0514] 除非另有说明,否则在大约室温使用所述溶剂使用运行在300或400MHz的Bruker或Varian仪器进行¹H核磁共振(NMR)光谱法。在所有情况下,NMR数据与提出的结构一致。特征化学位移(δ)以百万份数为单位给出,使用用于指定主要峰的常规缩写:例如s,单峰;d,

双峰;t,三重峰;q,四重峰;dd,双重双重峰;dt,双重三重峰;m,多重峰;br,宽峰。

[0515] 制备型反相HPLC条件

[0516] 使用Waters Fractionlynx制备型HPLC系统(2525泵,2996/2998紫外/可见光检测器,2767液体处理器)或等同HPLC系统诸如Gilson Trilution紫外指导的系统,通过反相HPLC进行制备型HPLC纯化。Waters 2767液体处理器充当自动取样器和级分收集器。用于化合物的制备型纯化的柱是Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl或Waters Xbridge Phenyl,10 μ m 19 $\times$ 150mm,或Waters CSH Phenyl Hexyl,19 $\times$ 150,5 μ m柱。在酸性或碱性条件下,基于乙腈和甲醇溶剂系统选择适当的聚焦梯度。在酸性/碱性条件下使用的改性剂分别是甲酸或三氟乙酸(0.1%V/V)和碳酸氢铵(10mM)。由Waters Fractionlynx软件通过在210-400nm监测来控制纯化,并在260nm触发收集阈值,当使用Fractionlynx时,在API条件下观察到目标分子离子的存在。通过LCMS(具有Waters SQD的Waters Acquity系统)分析收集的级分。

[0517] 手性超临界流体色谱法(SFC)分离方案

[0518] 使用Waters Thar Prep100制备型SFC系统(P200 CO₂泵,2545改性剂泵,2998紫外/可见光检测器,具有堆叠注射模块的2767液体处理器),通过超临界流体色谱法(SFC)实现化合物的非对映异构分离。Waters 2767液体处理器充当自动取样器和级分收集器。在未修改或碱性条件下,基于甲醇、乙醇或异丙醇溶剂系统选择适当的等度方法。使用的标准SFC方法是改性剂,CO₂,100mL/min,120巴背压,40 $^{\circ}$ C柱温度。在碱性条件下使用的改性剂是二乙胺(0.1%V/V)。在酸性条件下使用的改性剂是甲酸(0.1%V/V)或三氟乙酸(0.1%V/V)。由Waters Fractionlynx软件通过在210-400nm监测来控制SFC纯化,并通常在260nm触发收集阈值。通过SFC(具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统)分析收集的级分。将含有期望的产物的级分通过真空离心进行浓缩。

[0519] 超临界流体色谱法-质谱法分析条件

[0520] 方法8

[0521] 使用Lux Cellulose-3柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行15%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40 $^{\circ}$ C柱温度。

[0522] 方法9

[0523] 使用Lux Cellulose-3柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行20%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40 $^{\circ}$ C柱温度。

[0524] 方法10

[0525] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行55%乙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40 $^{\circ}$ C柱温度。

[0526] 方法11

[0527] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行20%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40 $^{\circ}$ C柱温度。

[0528] 方法12

[0529] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行30%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40 $^{\circ}$ C柱温度。

[0530] 方法13

[0531] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行50%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0532] 方法14

[0533] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行25%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0534] 方法15

[0535] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行15%乙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0536] 方法16

[0537] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行25%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0538] 方法17

[0539] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行35%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0540] 方法18

[0541] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行55%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0542] 方法19

[0543] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行15%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0544] 方法20

[0545] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行20%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0546] 方法21

[0547] 使用YMC Cellulose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行15%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0548] 方法22

[0549] 使用YMC Cellulose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行15%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0550] 方法23

[0551] 使用YMC Cellulose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行25%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0552] 方法24

[0553] 使用YMC Cellulose-SC柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行55%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0554] 方法25

[0555] 使用Lux Cellulose-3柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行10%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0556] 方法26

[0557] 使用Lux Cellulose-3柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行25%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0558] 方法27

[0559] 使用Lux Cellulose-3柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行30%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0560] 方法28

[0561] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行40%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0562] 方法29

[0563] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行40%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0564] 方法30

[0565] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行50%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0566] 方法31

[0567] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行55%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0568] 方法32

[0569] 使用Lux Cellulose-4柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行55%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0570] 方法33

[0571] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行20%乙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0572] 方法34

[0573] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行30%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0574] 方法35

[0575] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行30%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0576] 方法36

[0577] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行40%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0578] 方法37

[0579] 使用YMC Amylose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,其中在5mL/min等度运行55%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0580] 方法38

[0581] 使用YMC Cellulose-C柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,在5mL/min等度运行20%甲醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0582] 方法39

[0583] 使用YMC Cellulose-SC柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,在5mL/min等度运行35%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0584] 方法40

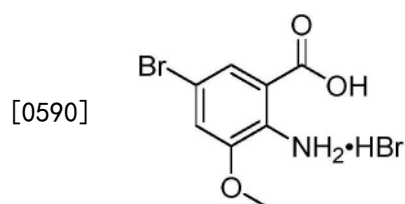
[0585] 使用YMC Cellulose-SC柱在具有Waters SQD的Waters/Thar SFC系统上进行SFC-MS,在5mL/min等度运行45%异丙醇/CO₂(含有0.1%二乙胺),120巴背压,40℃柱温度。

[0586] 中间体和实施例的制备

[0587] 实施例1

[0588] 6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

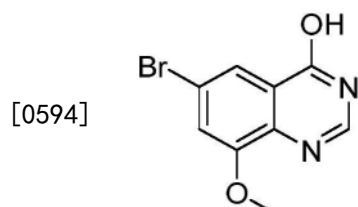
[0589] 中间体1,2-氨基-5-溴-3-甲氧基苯甲酸氢溴酸盐的制备



[0591] 在0℃将溴(6.0g,1.9mL,37.70mmol)在氯仿(15mL)中的溶液历时1小时逐滴加入2-氨基-3-甲氧基苯甲酸(6.0g,35.90mmol)在氯仿(180mL)中的悬浮液中。将反应物搅拌另外5小时并缓慢地将其温热至室温。在真空中除去溶剂并将残余物与乙醚一起研磨。将反应物过滤以得到作为米色固体的标题化合物(11.3g,96%)。

[0592] LCMS(方法4):[MH⁺]=247在4.07min。

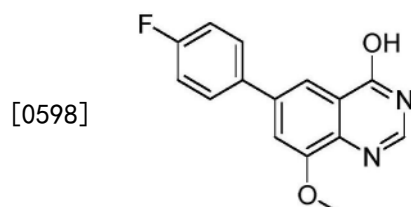
[0593] 中间体2 6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-醇的制备



[0595] 将2-氨基-5-溴-3-甲氧基苯甲酸氢溴酸盐(中间体1)(10.0g,30.60mmol)在甲酰胺(40mL)中的溶液加热至165℃保持18小时。恢复至室温以后,将反应物用水(100mL)稀释并倒入冰水(400mL)中中和过滤。将固体用水(200mL)和乙醚(200mL)洗涤以得到作为浅棕色固体的标题化合物(5.9g,76%)。

[0596] LCMS(方法4):[MH⁺]=255在3.07min。

[0597] 中间体3,6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-醇的制备

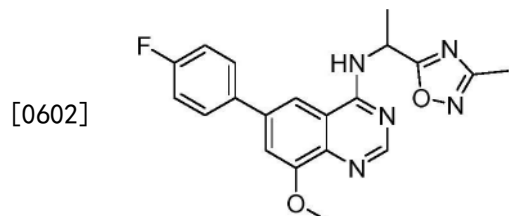


[0599] 将6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-醇(中间体2)(1.18g,4.63mmol)、4-氟苯基硼酸(710mg,5.09mmol)和碳酸铯(5.73g,17.58mmol)在1,4-二噁烷(30mL)和水(7.5mL)中的混

合物用氮气鼓泡5min,然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(190mg,0.23mmol)并将反应物加热至110℃保持5小时。恢复至室温以后,将反应物用水(20mL)稀释,过滤并将固体用10%的甲醇在乙醚中的溶液洗涤,然后用乙醚洗涤,以得到作为米色固体的标题化合物(1.0g,80%)。

[0600] LCMS(方法5):[MH⁺]=271.1在0.81min。

[0601] 6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

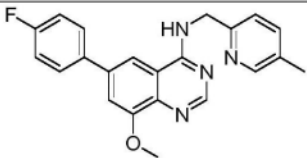
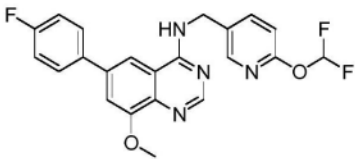
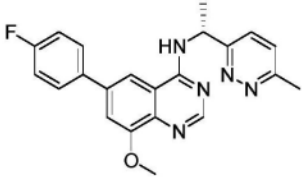
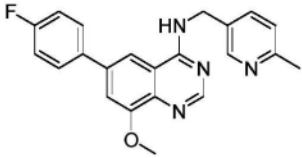


[0603] 向6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-醇(中间体3)(100mg,0.37mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中接连地加入(苯并三唑-1-基氧基)三吡吡咯烷子基(prrolidino)磷鎓六氟磷酸盐(212mg,0.41mmol)和二异丙基乙胺(0.32mL,1.85mmol)。将得到的混合物加热至40℃并搅拌20min,然后加入1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-胺(67mg,0.41mmol)并将加热在40℃维持18小时。恢复至室温以后,将混合物用乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)稀释。将有机相用盐水(2×20mL)洗涤,穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为白色固体的标题化合物(43mg,31%)。

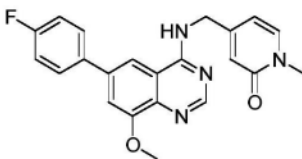
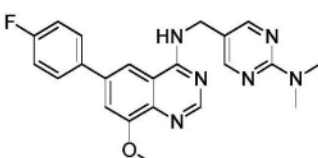
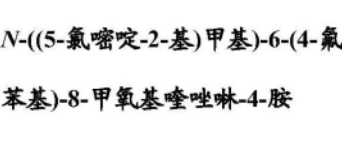
[0604] ¹H NMR(400MHz,DMSO):δ8.85(d,J=6.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.24(s,1H),7.99(dd,J=5.6,8.6Hz,2H),7.61(s,1H),7.44(dd,J=8.8,8.8Hz,2H),5.88-5.82(m,1H),4.08(s,3H),2.37(s,3H),1.78(d,J=7.1Hz,3H)。LCMS(方法4):[MH⁺]=375在3.29min。

[0605] 按照关于6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的制备描述的相同程序,合成在下表中报告的化合物。

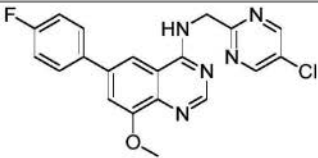
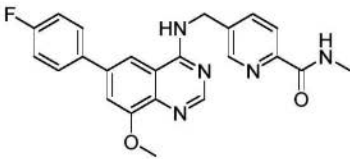
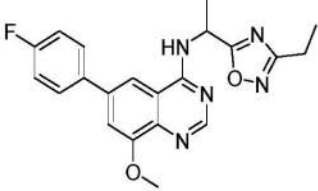
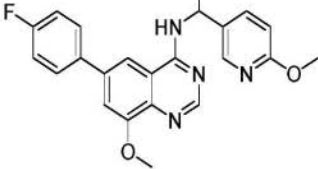
实施例编号	化学名称 结构	分析数据
		¹ H NMR LC-MS
[0606] 实施例 2	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((5-甲基吡啶-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.94 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.56-7.53 (m, 2

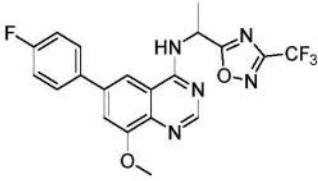
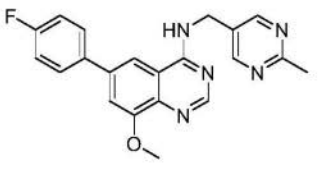
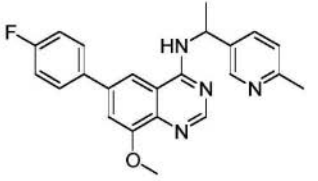
		H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 375 在 3.10 min.
实施例 3	<i>N</i>-((6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.90 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.90 (m, 3 H), 7.69 (t, J = 73.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 427 在 4.72 min.
[0607] 实施例 4	(<i>R</i>)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.18-9.18 (m, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.00-7.95 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.88-5.79 (m, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 390 在 4.13 min.
实施例 5	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.85 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.1, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.68 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz,

[0608]

		2 H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.77 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 375 在 2.40 min.
实施例 6	4-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.03-8.96 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.18-8.14 (m, 1 H), 7.95 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.63 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 6.23 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 391 在 2.97 min.
实施例 7	N-((2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.36 (s, 2 H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.83 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.02 (s, 6 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 405 在 3.24 min.
实施例 8	N-((5-氟嘧啶-2-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.14-9.06 (m, 1 H), 8.89 (s, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.98 (d, J = 5.9

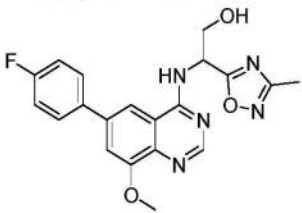
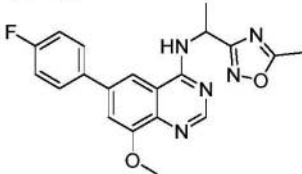
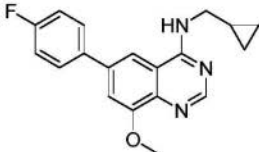
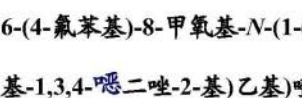
[0609]

		Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 396 在 3.30 min.
实施例 9	5-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-4-基)氨基)甲基)-N-甲基吡啶酰胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.18-9.11 (m, 1 H), 8.74-8.69 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.17-8.15 (m, 2 H), 8.01-7.91 (m, 4 H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.82 (d, J = 4.9 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 418 在 3.19 min.
实施例 10	N-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.85 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 394 在 3.49 min.
实施例 11	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J = 3.2, 5.5, 12.1 Hz, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63

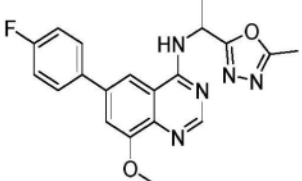
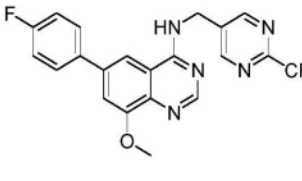
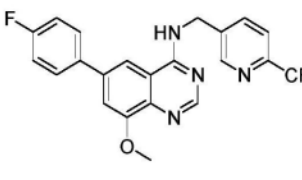
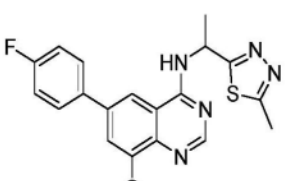
		(d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 405 在 3.55 min.
实施例 12	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基 -N-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑 -5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.94-5.89 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 434 在 3.90 min.
实施例 13	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-甲基 嘧啶-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.93 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 376 在 3.08 min.
实施例 14	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲 基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.61-8.54 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.74 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.66-5.57 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 389 在 2.65 min.

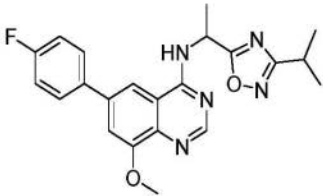
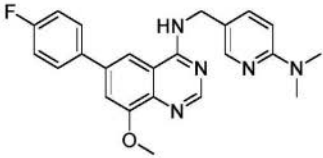
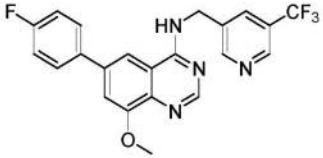
[0610]

[0611]

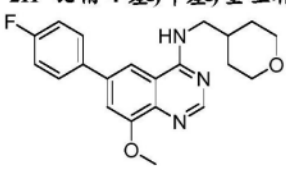
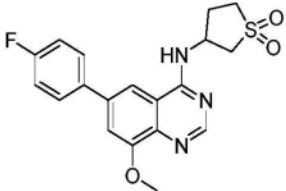
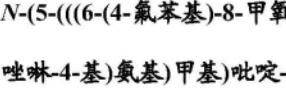
实施例 15	2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.92-8.92 (m, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.80 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 4.05 (s, 6 H), 2.34 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 396 在 2.96 min.
实施例 16	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.65 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 380 在 3.32 min.
实施例 17	N-(环丙基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 2 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.44 (dd, J = 6.1, 6.1 Hz, 2 H), 1.27-1.18 (m, 1 H), 0.53-0.47 (m, 2 H), 0.34-0.29 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 324 在 3.57 min.
实施例 18	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.33-9.33 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.24 (s,

[0612]

	喹啉-4-胺 	1 H), 7.95 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.99-5.91 (m, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 380 在 3.08 min.
实施例 19	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基)喹啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.12 (s, 2 H), 8.96 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.91 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 430 在 4.71 min.
实施例 20	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.06 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 1 H), 7.95-7.87 (m, 3 H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 429 在 4.62 min.
实施例 21	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.99-5.95 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 396 在 3.13

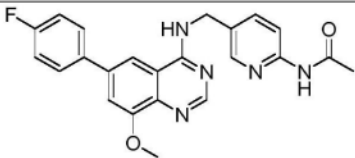
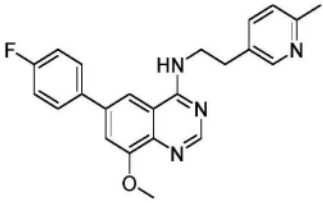
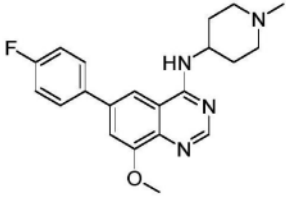
		min.
实施例 22	6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 (dd, J = 1.4, 6.9 Hz, 6 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 408 在 3.67 min.
实施例 23	N-((6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.70 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.99 (s, 6 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 404 在 2.41 min.
实施例 24	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[[5-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.94 (dd, J = 2.2, 2.2 Hz, 2 H), 8.89 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.21 (dd, J = 2.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 429 在 3.55

[0613]

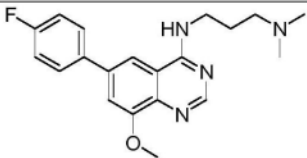
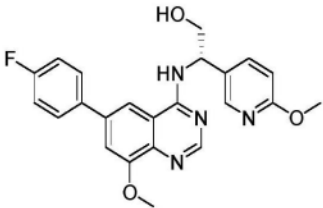
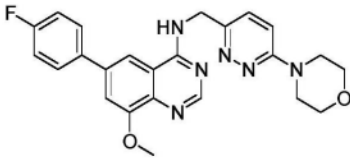
		min.
实施例 25	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (s, 2 H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.90 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.87 (dd, J = 2.5, 11.4 Hz, 2 H), 3.48 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 2 H), 3.28 (dt, J = 2.0, 11.8 Hz, 2 H), 2.05-1.96 (m, 1 H), 1.67 (dd, J = 1.8, 12.7 Hz, 2 H), 1.34-1.22 (m, 2 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 368 在 4.04 min.
实施例 26	3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩 1,1-二氧化物 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.53 (s, 1 H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.10 (dd, J = 6.7, 15.6 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.69 (dd, J = 8.2, 13.4 Hz, 1 H), 3.50-3.38 (m, 1 H), 3.31-3.23 (m, 1 H), 3.15 (dd, J = 8.1, 13.2 Hz, 1 H), 2.65-2.55 (m, 1 H), 2.41-2.30 (m, 1 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 388 在 3.77 min.
实施例 27	N-(5-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)乙酰胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.47 (s, 1 H), 8.82 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.94-7.90 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.87 (dd, J = 2.5, 11.4 Hz, 2 H), 3.48 (dd, J = 6.3, 6.3 Hz, 2 H), 3.28 (dt, J = 2.0, 11.8 Hz, 2 H), 2.05-1.96 (m, 1 H), 1.67 (dd, J = 1.8, 12.7 Hz, 2 H), 1.34-1.22 (m, 2 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 368 在 4.04 min.

[0614]

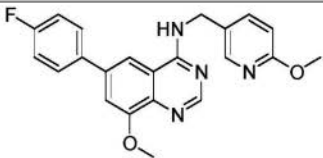
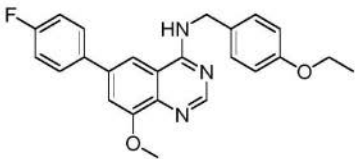
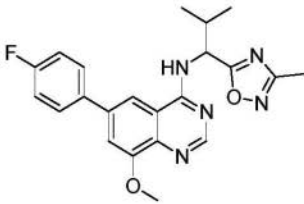
[0615]

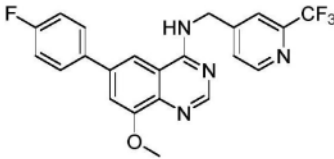
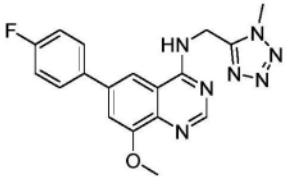
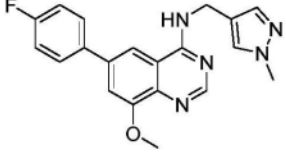
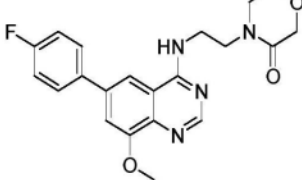
		H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.76 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 418 在 3.76 min.
实施例 28	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.47 (s, 1 H), 8.43 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92-7.88 (m, 2 H), 7.57 (dd, J = 2.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82-3.75 (m, 2 H), 2.97 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 389 在 2.40 min.
实施例 29	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.98-7.90 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.22-4.13 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.85 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.03-1.89 (m, 4 H), 1.74-1.62 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 367 在 2.20 min.
实施例 30	N¹-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-N³,N³-二甲基丙烷-1,3-二胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.37 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93-7.89 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.57 (dd,

[0616]

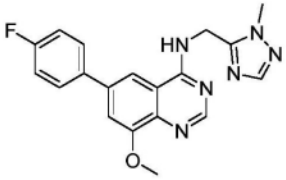
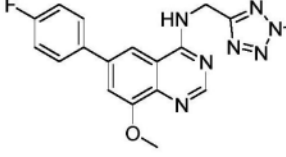
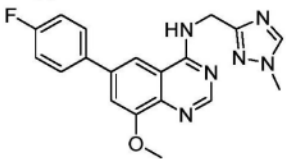
		$J = 6.6, 13.1 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 2.33 \text{ (dd, } J = 7.0, 7.0 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 2.17 \text{ (s, 6 H), 1.85-1.76 (m, 2 H)}$。LCMS (方法 4): $[\text{MH}^+] = 355$ 在 2.19 min。
实施例 31	(S)-2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙烷-1-醇 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta 8.50 \text{ (d, } J = 7.5 \text{ Hz, 1 H), 8.43 \text{ (s, 1 H), 8.25 (dd, } J = 1.9, 9.0 \text{ Hz, 2 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.81 (dd, } J = 2.5, 8.7 \text{ Hz, 1 H), 7.53 (d, } J = 1.4 \text{ Hz, 1 H), 7.41 (dd, } J = 8.8, 8.8 \text{ Hz, 2 H), 6.80 (d, } J = 8.5 \text{ Hz, 1 H), 5.57-5.49 (m, 1 H), 5.11 (dd, } J = 5.5, 5.5 \text{ Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.81-3.75 (m, 1 H)}$。LCMS (方法 3): $[\text{MH}^+] = 421$ 在 4.15 min。
实施例 32	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-吗啉代哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta 8.95-8.94 \text{ (m, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.10-8.06 (m, 2 H), 7.88-7.83 (m, 2 H), 7.47 (d, } J = 1.4 \text{ Hz, 1 H), 7.37 (d, } J = 9.4 \text{ Hz, 1 H), 7.30 (dd, } J = 8.9, 8.9 \text{ Hz, 2 H), 7.17 (d, } J = 9.4 \text{ Hz, 1 H), 4.85 (d, } J = 5.6 \text{ Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.66-3.63 (m, 4 H), 3.45-3.42 (m, 4 H)}$。LCMS (方法 3): $[\text{MH}^+] = 447$ 在 4.05 min。
实施例 33	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta 8.83 \text{ (dd, } J = 5.4, 5.4 \text{ Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.27 (d, } J = 1.5 \text{ Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.95 (dd, } J = 5.3, 8.6 \text{ Hz, 2 H), 7.79 (dd, } J = 2.1, 8.5 \text{ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.41 (dd,$

[0617]

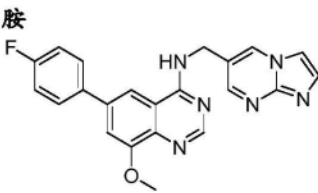
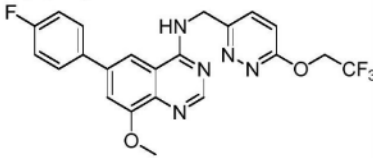
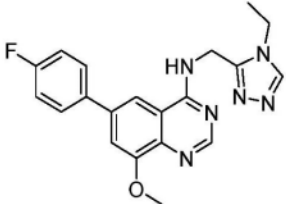
		$J = 8.8, 8.8 \text{ Hz, 2 H), 6.84 (d, } J = 8.6 \text{ Hz, 1 H), 4.77 (d, } J = 5.6 \text{ Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H).$ LCMS (方法4): $[MH^+] = 398$ 在 3.38 min.
实施例 34	<i>N</i>-(4-乙氧基苄基)-6-(4-氟苄基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta$ 8.80 (dd, $J = 5.9, 5.9 \text{ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.14 (d, } J = 1.6 \text{ Hz, 1 H), 7.92 (ddd, } J = 3.2, 5.4, 12.1 \text{ Hz, 2 H), 7.52 (d, } J = 1.5 \text{ Hz, 1 H), 7.37 (dd, } J = 8.8, 8.8 \text{ Hz, 2 H), 7.31 (d, } J = 8.8 \text{ Hz, 2 H), 6.88 (d, } J = 8.7 \text{ Hz, 2 H), 4.74 (d, } J = 5.6 \text{ Hz, 2 H), 4.02-3.98 (m, 6 H), 1.31 (dd, } J = 7.0, 7.0 \text{ Hz, 3 H).$ LCMS (方法3): $[MH^+] = 404$ 在 5.1 min.
实施例 35	6-(4-氟苄基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)喹唑啉-4-胺 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta$ 8.68 (d, $J = 7.9 \text{ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (d, } J = 1.6 \text{ Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.56 (d, } J = 1.5 \text{ Hz, 1 H), 7.41 (dd, } J = 8.9, 8.9 \text{ Hz, 2 H), 5.53 (dd, } J = 8.5, 8.5 \text{ Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.13 (d, } J = 6.7 \text{ Hz, 3 H), 0.95 (d, } J = 6.8 \text{ Hz, 3 H).$ LCMS (方法3): $[MH^+] = 408$ 在 4.74 min.
实施例 36	6-(4-氟苄基)-8-甲氧基-<i>N</i>-[[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]甲基]喹唑啉-4-胺	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta$ 9.00 (dd, $J = 5.8, 5.8 \text{ Hz, 1 H), 8.70 (d, } J = 5.0 \text{ Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.16 (d, } J = 1.6 \text{ Hz, 1$

		H), 7.97-7.90 (m, 3 H), 7.69 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.94 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 429 在 3.57 min.
实施例 38	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.17-9.16 (m, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.05 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.19 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 366 在 2.86 min.
实施例 39	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.61 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.60 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.38-3.34 (m, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 364 在 3.02 min.
实施例 41	4-(2-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)吗啉-3-酮 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.81-3.72 (m, 4 H), 3.62 (dd, J = 6.2, 6.2 Hz, 2 H), 3.42 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 2 H). LCMS (方法

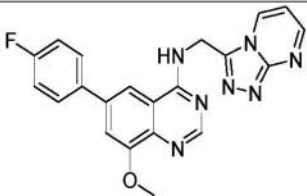
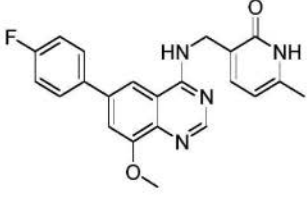
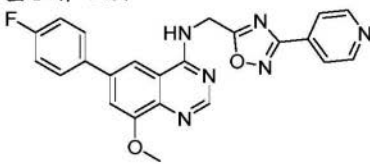
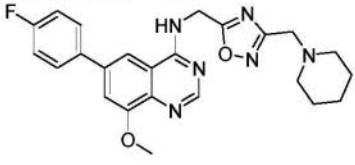
[0618]

		4): [MH ⁺] = 397 在 2.87 min.
实施例 42	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.23-9.23 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 365 在 3.77 min.
实施例 43	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.99 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17-8.15 (m, 2 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.03 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.33 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 366 在 4.01 min.
实施例 44	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.81 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 365 在 3.65 min.
实施例 45	6-(4-氟苯基)-N-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基甲基)-8-甲氧基喹唑啉-4-	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.90 (dd, J = 5.1, 5.1

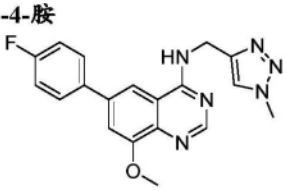
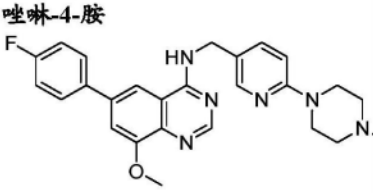
[0619]

		Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.99-7.92 (m, 3 H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.89 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 401 在 3.51 min.
实施例 46	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.97 (dd, J = 5.3, 8.6 Hz, 2 H), 7.78 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 3 H), 5.22 (q, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.05 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 460 在 3.66 min.
实施例 47	N-((4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.90 (dd, J = 4.7, 4.7 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 5.00 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 1.34 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 379 在 3.42 min.
实施例 48	N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-3-基甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.40 (dd, J = 1.5, 6.6 Hz, 1 H), 9.07 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1 H), 8.91-8.88 (m, 1 H), 8.46 (s,

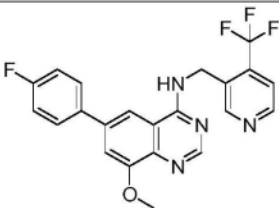
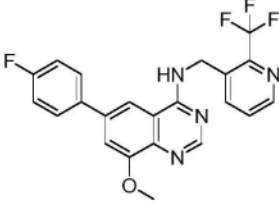
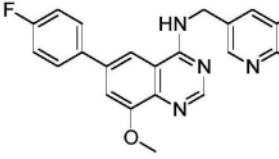
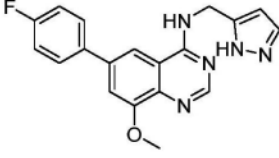
[0620]

		1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.99 (dd, J = 5.7, 8.5 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.46-7.36 (m, 3 H), 5.11 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 402 在 3.46 min.
实施例 49	3-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.71-11.68 (m, 1 H), 8.66 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.98 (dd, J = 5.4, 8.7 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.98 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 391 在 3.88 min.
实施例 50	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.28 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 1 H), 8.83 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.03-7.95 (m, 4 H), 7.62 (s, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.19 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 429 在 4.31 min.
实施例 51	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((3-(哌啶-1-基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.16 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.98 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 5.07 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 2.42 (dd, J = 4.9, 4.9 Hz, 4 H), 1.54-1.45 (m, 4 H), 1.38 (d, J =

[0621]

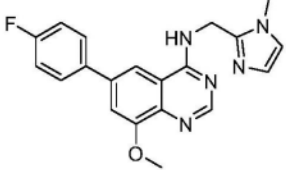
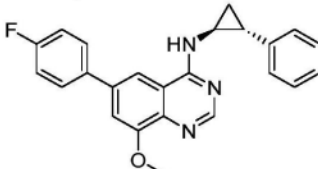
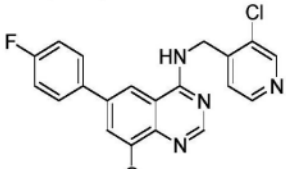
		4.8 Hz, 2 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 449 在 4.57 min.
实施例 52	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.91 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.1 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.79 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 365 在 2.89 min.
实施例 53	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.73 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.59 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.38 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 458.5 在 2.40 min.
实施例 54	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((4-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.80-8.75 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.90 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2 H), 7.77 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H). LCMS (方法

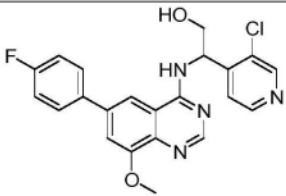
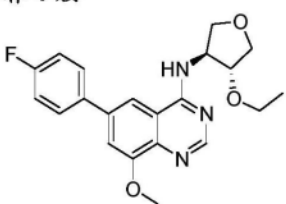
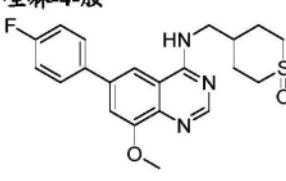
[0622]

		4): [MH ⁺] = 428.4 在 3.50 min.
实施例 55	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((2-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.28-9.28 (m, 1 H), 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.70-7.63 (m, 2 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.04 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 429.2 在 4.76 min.
实施例 56	N-((5,6-二甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.99 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 1.5, 8.8 Hz, 2 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.77 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 389.3 在 2.46 min.
实施例 57		¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.74 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.22 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 350 在 2.96 min.

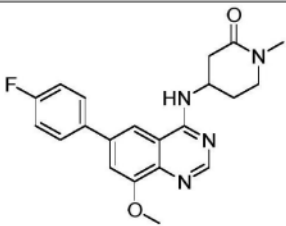
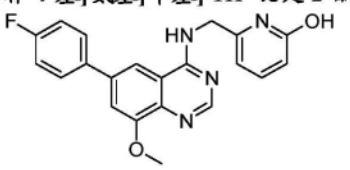
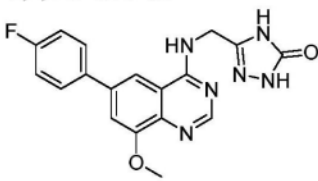
[0623]

[0624]

实施例 58	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基咪唑-2-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.75 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.20-8.17 (m, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.82 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 364 在 2.23 min.
实施例 59	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-苯基环丙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.50-8.47 (m, 2 H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.35-7.30 (m, 2 H), 7.27-7.20 (m, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 3.32-3.25 (m, 1 H), 2.22-2.16 (m, 1 H), 1.50-1.34 (m, 2 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 386 在 5.1 min.
实施例 60	N-[(3-氯-4-吡啶基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.45-8.41 (m, 2 H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.43-7.35 (m, 3 H), 4.87 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 395 在 4.48 min.
实施例 61	2-(3-氯-4-吡啶基)-2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]乙醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.76 (s, 1 H), 8.66 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.45-8.42 (m, 2 H), 8.30 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J = 3.1, 5.4, 12.0 Hz, 2 H), 7.56 (d,

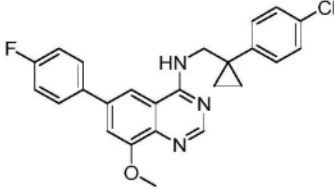
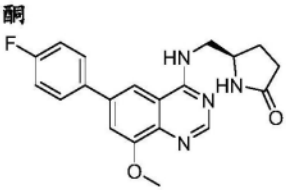
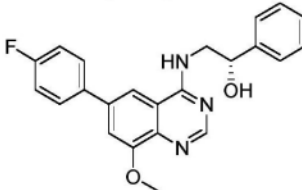
		$J = 5.4 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.41 \text{ (dd, } J = 8.9, 8.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 5.90\text{--}5.83 \text{ (m, } 1 \text{ H}), 5.32 \text{ (dd, } J = 5.8, 5.8 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 4.03 \text{ (s, } 3 \text{ H}), 3.92\text{--}3.85 \text{ (m, } 2 \text{ H}).$ LCMS (方法 3): $[\text{MH}^+] = 425$ 在 4 min.
实施例 62	<i>N</i>-[(3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-乙氧基四氢呋喃-3-基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta 8.50 \text{ (s, } 1 \text{ H}), 8.25 \text{ (d, } J = 6.7 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 8.19 \text{ (d, } J = 1.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 7.95\text{--}7.91 \text{ (m, } 2 \text{ H}), 7.52 \text{ (d, } J = 1.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 7.38 \text{ (dd, } J = 8.9, 8.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 4.74 \text{ (dd, } J = 5.6, 5.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 4.16\text{--}4.12 \text{ (m, } 1 \text{ H}), 4.10 \text{ (dd, } J = 5.9, 9.5 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 4.04\text{--}3.99 \text{ (m, } 4 \text{ H}), 3.85\text{--}3.70 \text{ (m, } 3 \text{ H}), 3.58 \text{ (ddd, } J = 7.0, 9.5, 14.0 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 1.17 \text{ (dd, } J = 7.0, 7.0 \text{ Hz, } 3 \text{ H}).$ LCMS (方法 3): $[\text{MH}^+] = 384$ 在 4.45 min.
实施例 63	<i>N</i>-[(1,1-二氧代硫杂环己烷-4-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta 8.45 \text{ (s, } 2 \text{ H}), 8.09 \text{ (d, } J = 1.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 7.92 \text{ (ddd, } J = 3.2, 5.4, 12.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 7.51 \text{ (d, } J = 1.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H}), 7.39 \text{ (dd, } J = 8.9, 8.9 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 4.01 \text{ (s, } 3 \text{ H}), 3.51 \text{ (dd, } J = 6.1, 6.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 3.20\text{--}3.01 \text{ (m, } 4 \text{ H}), 2.16\text{--}2.08 \text{ (m, } 3 \text{ H}), 1.77\text{--}1.66 \text{ (m, } 2 \text{ H}).$ LCMS (方法 3): $[\text{MH}^+] = 416$ 在 3.99 min.
实施例 64	4-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-1-甲基-哌啶-2-酮	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO): } \delta 8.47 \text{ (s, } 1 \text{ H}), 8.12\text{--}8.08 \text{ (m, } 2 \text{ H}), 7.91 \text{ (ddd, } J = 3.2, 5.4, 12.1 \text{ Hz, } 2 \text{ H}), 7.50 \text{ (d, } J = 1.6$

[0625]

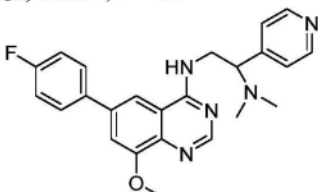
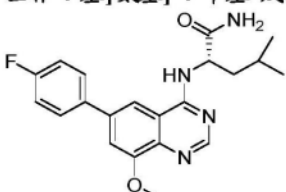
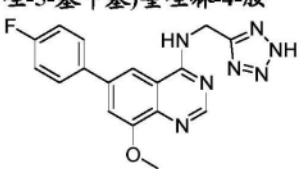
		Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.67-4.56 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.75-2.68 (m, 1 H), 2.45 (dd, J = 9.7, 16.9 Hz, 1 H), 2.19 (ddd, J = 1.8, 3.3, 12.8 Hz, 1 H), 2.01-1.89 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 381 在 2.9 min.
实施例 65	6-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]甲基]-1H-吡啶-2-酮 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 3 H), 6.21 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 6.10 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 377 在 2.84 min.
实施例 66	3-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]甲基]-1,4-二氢-1,2,4-三唑-5-酮 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.11 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 367 在 2.62 min.
实施例 67	N-[[[1-(4-氟苯基)环丙基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.38 (s, 1 H), 8.19 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.91-7.87 (m, 2 H),

[0626]

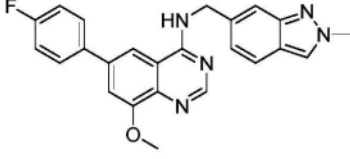
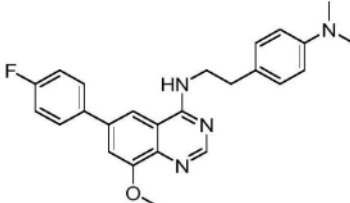
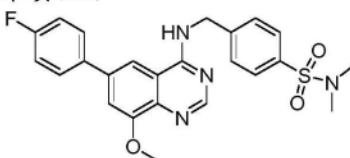
[0627]

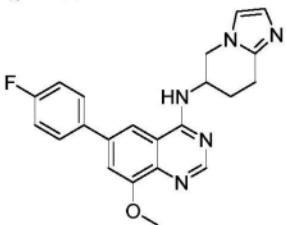
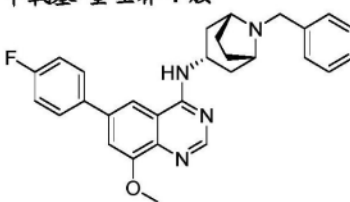
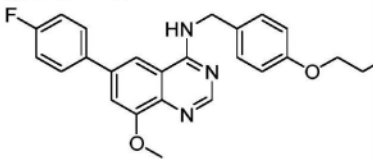
		7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.41-7.35 (m, 4 H), 7.31-7.28 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 1.11-1.06 (m, 2 H), 0.85-0.80 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 434 在 4.17 min.
实施例 68	(5R)-5-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]甲基]吡咯烷-2-酮 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.84-8.84 (m, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3 H), 3.96-3.88 (m, 1 H), 3.68-3.61 (m, 2 H), 2.28-2.10 (m, 3 H), 1.89-1.81 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 367 在 2.78 min.
实施例 69	(1S)-2-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]-1-苯基-乙醇 	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.52 (dd, J=5.3, 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 2H), 7.96 - 7.91 (m, 2H), 7.52 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 6H), 7.27 (dd, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=4.3, 8.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 390 在 4.47 min.
实施例 70	N'-[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.51 (d,

[0628]

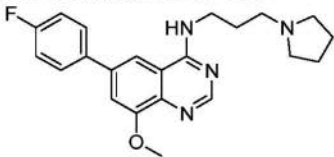
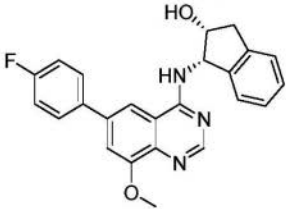
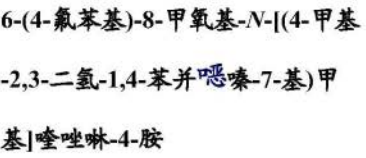
	啉-4-基]-<i>N,N</i>-二甲基-1-(4-吡啶基)乙烷-1,2-二胺 	$J = 5.9$ Hz, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (dd, $J = 5.3, 5.3$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.87 (ddd, $J = 3.2, 5.3, 12.1$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 5.9$ Hz, 2 H), 4.16-4.08 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.96-3.84 (m, 2 H), 2.20 (s, 6 H)。LCMS (方法 3): $[MH^+] = 418$ 在 4.05 min。
实施例 71	(2<i>S</i>)-2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]-4-甲基-戊酰胺 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.41 (s, 1 H), 8.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.98-7.94 (m, 2 H), 7.55-7.51 (m, 2 H), 7.39 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 4.87 (ddd, $J = 4.4, 7.9, 10.8$ Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 1.92-1.62 (m, 3 H), 0.92 (dd, $J = 6.5, 26.6$ Hz, 6 H)。LCMS (方法 4): $[MH^+] = 383$ 在 3.31 min。
实施例 72	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(2<i>H</i>-四唑-5-基甲基)喹啉-4-胺 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.09 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 2 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.58 (d, $J = 1.3$ Hz, 2 H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 5.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.56 (s, 1 H), 1.28-1.17 (m, 1 H)。LCMS (方法 4): $[MH^+] = 352$ 在 2.81 min。

[0629]

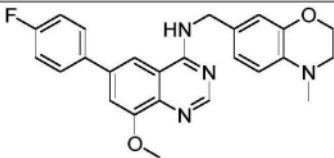
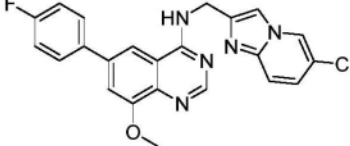
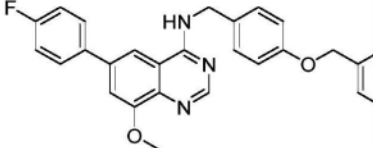
实施例 73	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(2-甲基咪唑-6-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.86 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.22-8.18 (m, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.54-7.48 (m, 2 H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J = 6.8, 8.7 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 414 在 3.29 min.
实施例 74	N-[2-[4-(二甲基氨基)苯基]乙基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.47 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.71 (dd, J = 5.9, 14.7 Hz, 2 H), 2.88 (app d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.85 (s, 6 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 417 在 2.97 min.
实施例 75	4-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 5.5, 8.8 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.93 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.60 (s, 6 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 467 在

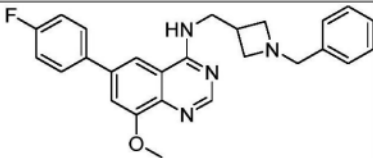
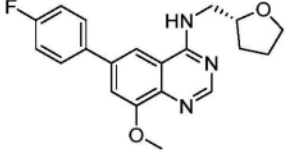
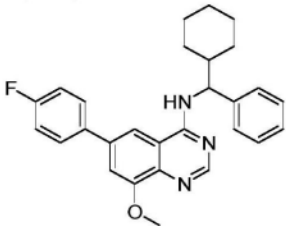
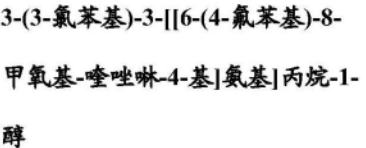
		3.51 min.
实施例 76	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-6-基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.52 (s, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.53 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.84-4.78 (m, 1 H), 4.47 (dd, <i>J</i> = 5.2, 12.2 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 9.0, 12.2 Hz, 1 H), 3.09-2.87 (m, 2 H), 2.28-2.11 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 390 在 2.27 min.
实施例 77	<i>N</i>-[(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.90 (m, 3 H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.42-7.32 (m, 6 H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.2, 7.2 Hz, 1 H), 4.75-4.67 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 3.24 (s, 2 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 1.85-1.79 (m, 4 H), 1.76-1.68 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 469 在 2.67 min.
实施例 78	<i>N</i>-[[4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.84 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.44-7.34 (m, 4 H), 6.96-6.92 (m, 2 H), 4.78 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 4.06 (s, 6

[0630]

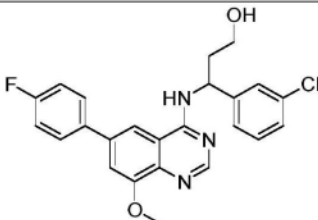
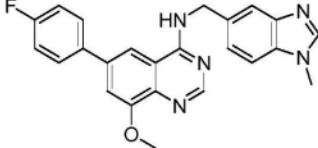
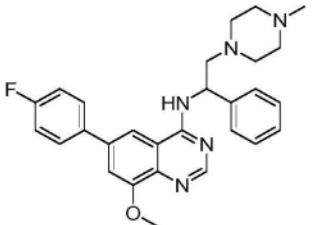
		H), 2.65 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 447 在 2.58 min.
实施例 79	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(3-吡咯烷-1-基丙基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.48 (s, 1 H), 8.44 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.64 (ddd, J = 6.5, 6.5, 6.5 Hz, 2 H), 2.74-2.65 (m, 6 H), 1.98-1.88 (m, 2 H), 1.81-1.74 (m, 4 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 381 在 2.24 min.
[0631] 实施例 80	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]茚满-2-醇 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.48 (s, 1 H), 8.36-8.32 (m, 2 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.35-7.20 (m, 6 H), 5.93 (dd, J = 4.9, 8.2 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.16 (dd, J = 4.9, 16.3 Hz, 1 H), 2.92 (d, J = 15.9 Hz, 1 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 402 在 3.56 min.
实施例 81	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.69 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14-8.11 (m, 1 H), 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J =

[0632]

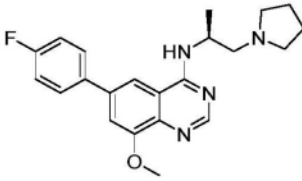
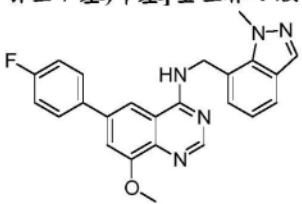
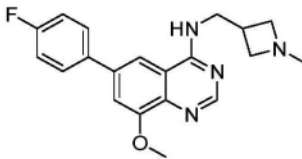
		9.0, 9.0 Hz, 2 H), 6.81 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.20-4.17 (m, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.18-3.15 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 431 在 3.7 min.
实施例 82	<i>N</i>-[(6-氯咪唑并[1,2-<i>a</i>]吡啶-2-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.88 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.56-7.51 (m, 2 H), 7.36 (dd, J = 9.0, 9.0 Hz, 2 H), 7.24 (dd, J = 2.0, 9.6 Hz, 1 H), 4.89 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 434 在 3.04 min.
实施例 83	<i>N</i>-[(4-苄氧基苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.77 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.44-7.29 (m, 9 H), 6.98-6.94 (m, 2 H), 5.07 (s, 2 H), 4.72 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 466 在 4.23 min.
实施例 84	<i>N</i>-[(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.52 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.02-7.99 (m, 1 H), 7.82-7.77 (m, 2 H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1

		H), 7.41-7.31 (m, 4 H), 7.28-7.23 (m, 3 H), 4.41 (dd, J = 2.2, 13.0 Hz, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 4.09-3.84 (m, 3 H), 3.52-3.38 (m, 1 H), 2.84-2.78 (m, 1 H)。LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 429 在 2.41 min.
实施例 85	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(2R)-四氢呋喃-2-基]甲基喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.41 (s, 2 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 7.94-7.90 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.19-4.11 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.84-3.78 (m, 1 H), 3.68-3.58 (m, 3 H), 2.00-1.77 (m, 3 H), 1.68-1.58 (m, 1 H)。LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 354 在 4.36 min.
实施例 86	N-[环己基(苯基)甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 2H), 8.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 3H), 7.39 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=7.3, 7.3 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=9.5, 9.5 Hz, 1H), 4.08 (q, J=5.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.70 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.61 (dd, J=9.1, 9.1 Hz, 2H), 1.29 - 0.88 (m, 6H)。 LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 442 在 4.49 min.
实施例 87	3-(3-氟苯基)-3-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]丙烷-1-醇 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.48 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.51

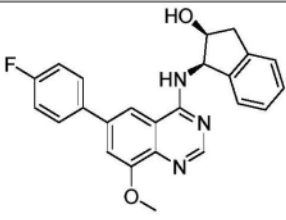
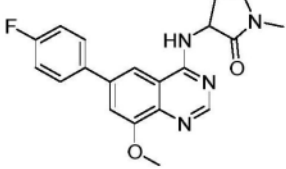
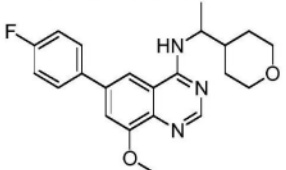
[0633]

		(s, 2 H), 7.45-7.35 (m, 4 H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J = 8.3, 14.2 Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.58-3.44 (m, 2 H), 2.25-2.14 (m, 1 H), 2.09-1.98 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 438 在 3.69 min.
实施例 88	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基苯并咪唑-5-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.92 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.95-7.91 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.54-7.51 (m, 2 H), 7.40-7.33 (m, 3 H), 4.93 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 414 在 2.51 min.
[0634] 实施例 89	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-苄基-乙基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 3 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 7.34 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 2 H), 7.24 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 5.80-5.72 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.02 (dd, J = 9.8, 12.7 Hz, 1 H), 2.68 (dd, J = 5.2, 12.7 Hz, 1 H), 2.58 (br s, 3 H), 2.35-2.35 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 472 在 2.77 min.
实施例 90	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1S)-1-甲基-2-吡咯烷-1-基-乙基]喹唑啉	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.89

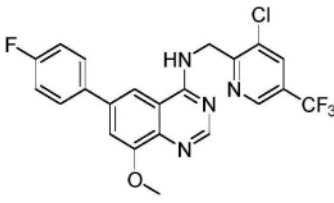
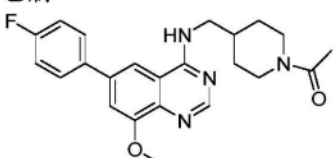
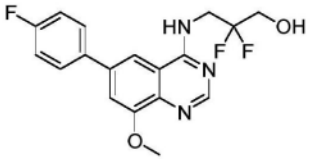
[0635]

	-4-胺 	(m, 3 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.75-4.66 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.81 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 1 H), 2.73-2.62 (m, 5 H), 1.70 (s, 4 H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 381 在 2.34 min.
实施例 91	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基吡唑-7-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.81 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38-7.32 (m, 3 H), 7.12-7.07 (m, 1 H), 5.27 (d, J = 4.9 Hz, 2 H), 4.27 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 414 在 4.48 min.
实施例 92	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.22 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.11-4.07 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.76-3.66 (m, 2 H), 3.36-3.29 (m, 1 H), 2.73-2.68 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.22-2.19 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 353 在 2.14 min.
实施例 93	(1R,2S)-1-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]茚满-2-醇	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.50 (s, 1 H), 8.40-8.36 (m, 2 H), 8.00-7.96 (m, 2

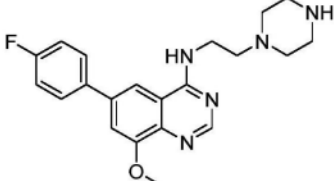
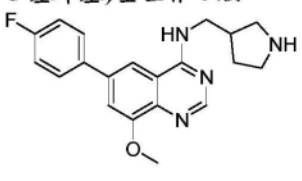
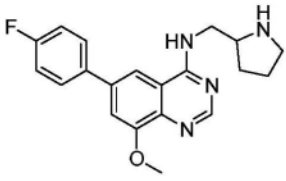
[0636]

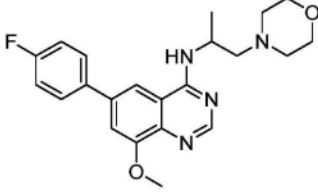
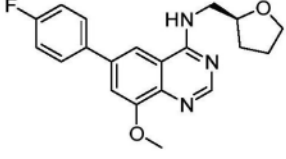
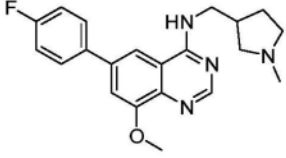
		H), 7.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.37-7.21 (m, 6 H), 5.95 (dd, $J = 5.0, 8.2$ Hz, 1 H), 5.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 3.3$ Hz, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.17 (dd, $J = 5.0, 16.1$ Hz, 1 H), 2.94 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H). LCMS (方法 4): $[MH^+] = 402$ 在 3.56 min.
实施例 94	3-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹啉-4-基]氨基]-1-甲基-吡咯烷-2-酮 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.10-9.10 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.19-8.14 (m, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 5.19 (q, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.47-3.41 (m, 2 H), 2.84 (s, 3 H), 2.50-2.44 (m, 1 H), 2.06 (ddd, $J = 9.3, 12.2, 18.7$ Hz, 1 H). LCMS (方法 4): $[MH^+] = 367$ 在 2.85 min.
实施例 95	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-四氢吡喃-4-基乙基)喹啉-4-胺 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.41 (s, 1 H), 8.16-8.12 (m, 2 H), 7.94-7.90 (m, 3 H), 7.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.38 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 4.38 (dd, $J = 8.0, 14.9$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.90-3.82 (m, 2 H), 3.33-3.21 (m, 2 H), 1.88-1.78 (m, 1 H), 1.69 (dd, $J = 13.0, 13.0$ Hz, 2 H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 5 H). LCMS (方法 4): $[MH^+] = 382$ 在 3.32 min.

[0637]

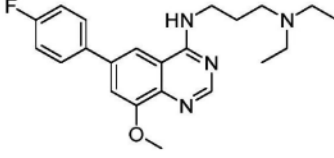
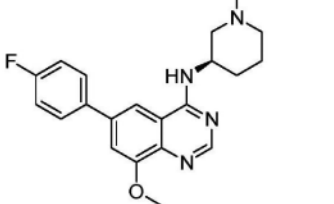
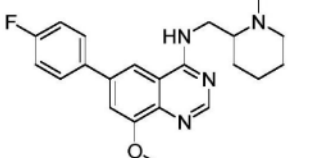
实施例 96	<i>N</i>-[[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基]-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.94 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.5, 12.1 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.07 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 463 在 3.91 min.
实施例 97	1-[4-[[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]甲基]-1-哌啶基]乙酮 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.37 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 4.06 (s, 3 H), 3.84 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 3.56-3.47 (m, 2 H), 3.04-2.96 (m, 1 H), 2.09 (s, 1 H), 1.99 (s, 4 H), 1.80-1.73 (m, 2 H), 1.26-1.02 (m, 2 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 409 在 4.01 min.
实施例 98	2,2-二氟-3-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]丙烷-1-醇 	¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (dd, J=6.0, 6.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 2H), 7.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.9, 8.9 Hz, 2H), 5.66 - 5.65 (m, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.70 (dd, J=13.7, 13.7 Hz, 2H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 364 在 3.02 min.

[0638]

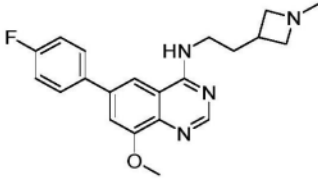
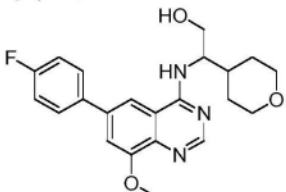
实施例 99	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-哌嗪-1-基乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.91 (ddd, J = 3.2, 5.3, 12.0 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.73-3.66 (m, 2 H), 3.42-3.31 (m, 1 H), 2.90 (dd, J = 4.8, 4.8 Hz, 4 H), 2.67-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.54 (m, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 382 在 2.18 min.
实施例 100	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(吡咯烷-3-基甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.54 (dd, J = 5.4, 5.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.69-3.54 (m, 2 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 3.12-3.04 (m, 1 H), 2.95 (dd, J = 7.0, 11.4 Hz, 1 H), 2.76-2.67 (m, 1 H), 2.06-1.93 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 353 在 2.22 min.
实施例 101	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(吡咯烷-2-基甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.09 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.91-3.62 (m, 3 H), 3.18-3.01 (m, 2 H), 2.09-1.99 (m, 1 H), 1.95-1.78 (m, 2 H), 1.65 (ddd, J = 7.8, 12.5, 15.9 Hz, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 353 在 2.22

		min.
实施例 102	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-甲基-2-吗啉代-乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.78-4.67 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.54 (dd, J = 4.6, 4.6 Hz, 4 H), 2.60 (dd, J = 7.3, 12.3 Hz, 1 H), 2.49-2.38 (m, 5 H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 397 在 2.3 min.
实施例 103	(S)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((4-氢吡喃-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.45-8.42 (m, 2 H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.20-4.12 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.86-3.79 (m, 1 H), 3.70-3.59 (m, 3 H), 2.02-1.79 (m, 3 H), 1.70-1.60 (m, 1 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 354 在 4.42 min.
实施例 104	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.61-3.46 (m, 2 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.70-2.64 (m, 2 H), 2.60-2.55 (m, 2 H), 2.37 (s, 3

[0639]

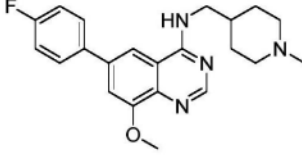
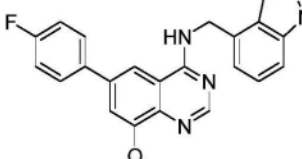
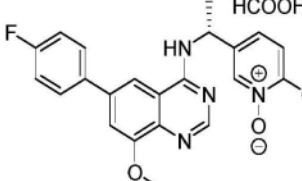
		H), 2.03-1.93 (m, 1 H), 1.64-1.54 (m, 1 H), LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 367 在 2.24 min.
实施例 105	<i>N,N'</i>-二乙基-<i>N</i>³-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)丙烷-1,3-二胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.39 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93-7.88 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.58 (dd, J = 6.9, 12.4 Hz, 2 H), 2.62-2.54 (m, 6 H), 1.87-1.78 (m, 2 H), 0.99 (dd, J = 7.2, 7.2 Hz, 6 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 383 在 2.31 min.
实施例 106	(<i>R</i>)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(1-甲基哌啶-3-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.95-7.90 (m, 3 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.47-4.37 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.05 (dd, J = 3.6, 10.5 Hz, 1 H), 2.81 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.04-1.92 (m, 3 H), 1.82-1.74 (m, 1 H), 1.68-1.57 (m, 1 H), 1.52-1.40 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 367 在 2.28 min.
实施例 107	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (s, 1 H), 8.29 (dd, J = 5.0, 5.0 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.02

[0640]

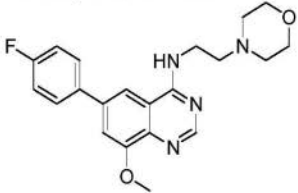
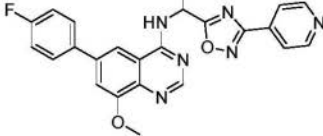
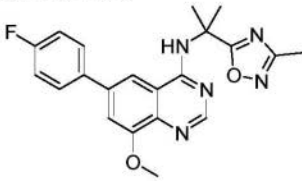
		(s, 3 H), 3.98-3.90 (m, 1 H), 3.59-3.53 (m, 1 H), 3.04-2.95 (m, 1 H), 2.69-2.68 (m, 1 H), 2.56 (d, J = 2.6 Hz, 3 H), 2.43-2.41 (m, 1 H), 1.83-1.79 (m, 1 H), 1.75-1.69 (m, 1 H), 1.62-1.52 (m, 2 H), 1.49-1.27 (m, 2 H)。LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 381 在 2.32 min.
实施例 108	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.44 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.90-7.86 (m, 2 H), 7.49 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.08-3.95 (m, 6 H), 3.70 (dd, J = 7.3, 11.0 Hz, 1 H), 2.74-2.68 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.22-2.11 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 1 H)。 LCMS (方法 3): [MH⁺] = 416 在 3.99 min.
实施例 109	2-[[6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-喹唑啉-4-基]氨基]-2-四氢吡喃-4-基-乙醇甲酸盐 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.94 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.76 (s, 1 H), 4.40-4.31 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.92-3.82 (m, 2 H), 3.70-3.62 (m, 2 H), 3.35-3.24 (m, 2 H), 2.08-1.99 (m, 1 H), 1.71 (dd, J = 11.9, 28.0 Hz, 2 H), 1.39-1.23 (m, 2 H)。LCMS (方法 3): [MH⁺] = 398 在 3.88 min.

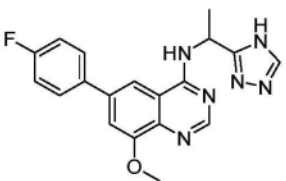
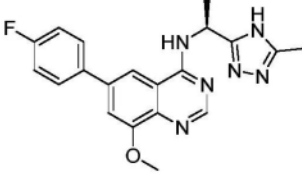
[0641]

[0642]

实施例 110	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基-4-哌啶基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43 (s, 1 H), 8.34 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 2.89 (d, J = 11.4 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.09-2.03 (m, 2 H), 1.76 (dd, J = 10.2, 10.2 Hz, 3 H), 1.34-1.24 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 381 在 2.27 min.
实施例 111	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1-甲基-吡啶-4-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.61 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 5.6, 8.3 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.45-7.36 (m, 3 H), 7.17 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.31 (s, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 414 在 4.65 min.
实施例 112	(R)-5-(1-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶-1-氧化物甲酸盐 	LCMS: 0.67 min, 459.1 [M+H]⁺, 方法 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.51 (br d, J=6.58 Hz, 1 H) 8.37 - 8.44 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.85 - 7.97 (m, 3 H) 7.55 (br d, J=8.33 Hz, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 2 H) 5.55 (br t, J=6.58 Hz, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 1.64 (br d, J=7.02 Hz, 3 H).

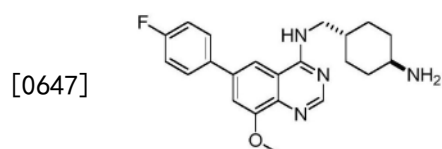
[0643]

实施例 113	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-吗啉代乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS: 0.85 min, 383.2 [M+H]⁺, 方法 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.39 (s, 1 H) 8.23 (br t, J=5.15 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 7.78 - 7.94 (m, 2 H) 7.45 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=8.88 Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 3.61 - 3.70 (m, 2 H) 3.50 - 3.57 (m, 4 H) 2.56 (br t, J=7.02 Hz, 2 H) 2.37 - 2.44 (m, 4 H).
实施例 291	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.95 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.85-8.83 (m, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.02-7.96 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.98-5.93 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 1.88 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH]⁺ = 443 在 3.32 min.
实施例 293	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙烷-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.81-8.79 (m, 2 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.98-7.92 (m, 4 H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.94-5.89 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.84 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH]⁺ = 392 在 4.41 min.
实施例 294	(外消旋)-N-(1-(4H-1,2,4-三唑-3-	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ

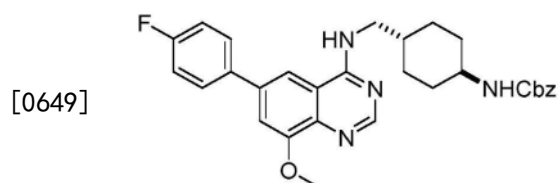
	基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基 喹唑啉-4-胺 	13.82-13.82 (m, 1 H), 8.62-8.54 (m, 1 H), 8.43-8.40 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.95-7.95 (m, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.39-7.38 (m, 2 H), 5.79-5.79 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 1.67-1.67 (m, 3 H)。没有观 察到 1 NH. LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 365 在 2.86 min.
[0644]	实施例 295 (S)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基 -N-(1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3- 基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 13.37-13.37 (m, 1 H), 8.46-8.46 (m, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.95 (s, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.37 (s, 2 H), 5.73-5.73 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 1.63-1.62 (m, 3 H)。LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 379 在 2.91 min. 手性分析(方 法 20)在 2.29 min.

[0645] 实施例114

[0646] N-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺



[0648] 步骤1: ((1r,4r)-4-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)环己基)氨基甲酸苄酯的制备

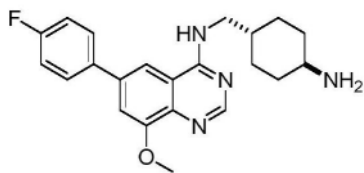


[0650] 向6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-醇(中间体3)(80mg,0.30mmol)在N,N-二甲
 基甲酰胺(2mL)中的溶液中接连地加入(苯并三唑-1-基氧基)三吡吡咯烷子基磷~~鎓~~六氟磷
 酸盐(169mg,0.32mmol)和二异丙基乙胺(0.32mL,1.85mmol)。将得到的混合物加热至40℃
 并搅拌20min,然后加入((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)氨基甲酸苄酯(93mg,0.36mmol)并
 将加热维持在40℃保持18小时。恢复至室温以后,将混合物用乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)
 稀释。将有机相用盐水(2×20mL)洗涤,穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将残余物不
 经任何进一步纯化直接用在下一步中。

[0651] 步骤2:N-(((1r,4r)-4-氨基环己基)甲基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺

的制备

[0652]



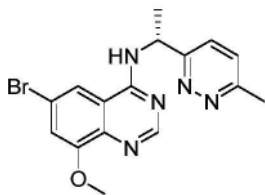
[0653] 将((1r, 4r)-4-(((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)甲基)环己基)氨基甲酸苄酯(152mg, 0.30mmol)在MeOH(3.0mL)中的溶液用氮气鼓泡5min, 然后加入Pd/C(10%)(31mg, 0.03mmol), 随后逐份加入硼氢化钠(88mg, 2.36mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2小时。将反应物穿过**Celite®**过滤, 并然后加载到SCX柱上。将柱用甲醇洗涤, 并在用7M的氨在甲醇中的溶液洗脱时收集滤液。在真空中除去溶剂, 并将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为棕色固体的标题化合物(2.0mg, 1.8%)。

[0654] ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.45(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.80(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.68(m, 2H), 7.38(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.13(dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$, 2H), 3.98(s, 3H), 3.41(d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.95-2.86(m, 1H), 1.97-1.87(m, 4H), 1.80-1.70(m, 1H), 1.32-1.03(m, 4H)。LCMS(方法4): $[\text{MH}^+]=381$ 在2.43min。

[0655] 中间体4

[0656] (R)-6-溴-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺

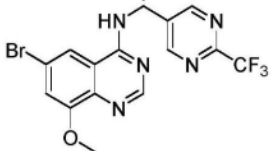
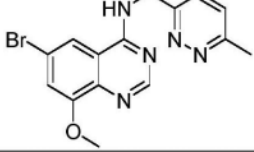
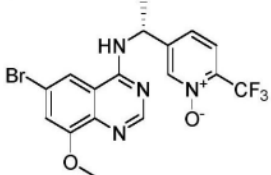
[0657]



[0658] 向6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-醇(中间体2)(65mg, 0.27mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的溶液中接连地加入(苯并三唑-1-基氧基)三吡吡咯烷子基磷~~铷~~六氟磷酸盐(139mg, 0.27mmol)和二异丙基乙胺(0.2mL, 0.81mmol)。将得到的混合物加热至60℃保持1小时, 然后加入(R)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙烷-1-胺(65mg, 0.27mmol), 并将加热维持在60℃保持18小时。恢复至室温以后, 将反应混合物直接在硅胶上浓缩并通过硅胶上的色谱法纯化, 用0-100%(10%MeOH在乙酸乙酯中)在乙酸乙酯中的溶液洗脱, 以得到作为米色固体的标题化合物(100mg, 定量收率)。

[0659] LCMS(方法4): $[\text{MH}^+]=374$ 在2.42min。

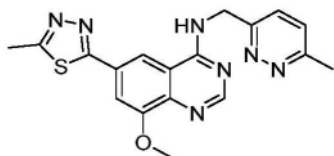
[0660] 按照关于(R)-6-溴-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺(中间体4)的制备描述的相同程序, 合成在下表中报告的下述中间体:

中间体编号	化学名称 结构	分析数据 LC-MS
中间体 5	6-溴-8-甲氧基-N-[(1 <i>R</i>)-1-[2-(三氟甲基)噻啉-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 428 在 3.19 min
中间体 6	6-溴-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 360 在 3.06 min.
中间体 7	(<i>R</i>)-5-(1-((6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物 	LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 443 在 2.72 min.

[0662] 实施例115

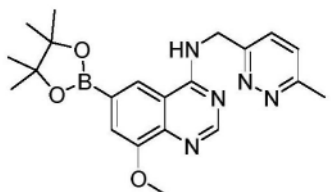
[0663] 8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0664]



[0665] 步骤1: 8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(dioxaborolan)-2-基)喹唑啉-4-胺的制备

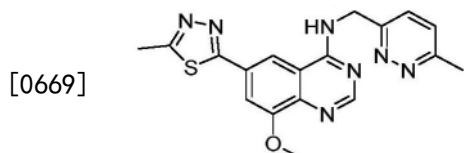
[0666]



[0667] 将6-溴-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(中间体6)(250mg, 0.69mmol)、双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron)(194mg, 0.76mmol)、[1,1'-二-

(二苯基膦基)-二茂铁]氯化钯(II) (25mg, 0.03mmol) 和乙酸钾 (204mg, 2.08mmol) 在1,4-二噁烷 (15.0mL) 中的混合物用氮气鼓泡5min。将混合物在90℃加热18小时。恢复至室温以后,将反应物穿过 **Celite®** 过滤并在真空中除去溶剂。将残余物不经进一步纯化用于下一步。

[0668] 步骤2: 8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺的制备

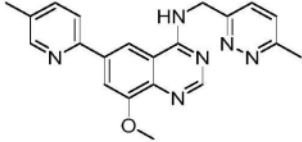
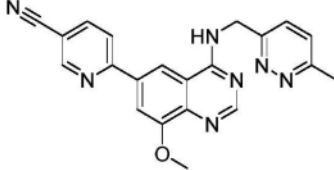


[0670] 将2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑 (34mg, 0.19mmol)、8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉-4-胺 (70mg, 0.17mmol)、碳酸钾 (36mg, 0.26mmol) 和水 (0.5mL) 在1,4-二噁烷 (4.0mL) 中的混合物用氮气鼓泡5min,然后加入四(三苯基膦)钯(0) (20mg, 0.02mmol)。将得到的混合物加热至95℃保持16小时。恢复至室温以后,将反应物穿过 **Celite®** 过滤,用乙酸乙酯 (20mL) 漂洗。将有机相合并,穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物 (21.0mg, 32%)。

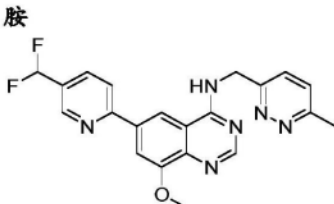
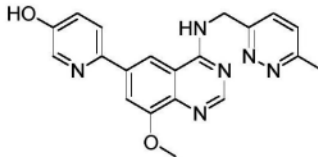
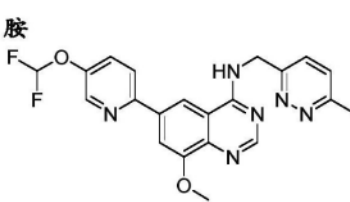
[0671] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9.31 (dd, $J=5.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。LCMS (方法3) : $[\text{MH}^+]=380$ 在 2.13min。

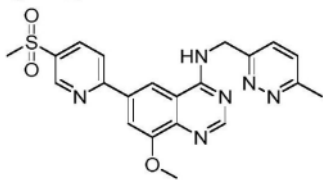
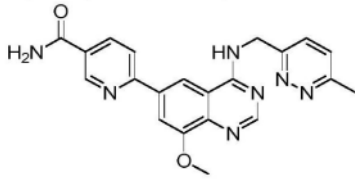
[0672] 根据关于8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺的制备所述的相同程序,制备在下表中报告的下述化合物:

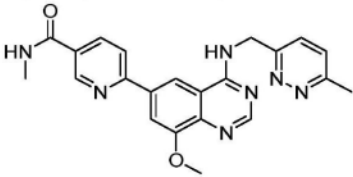
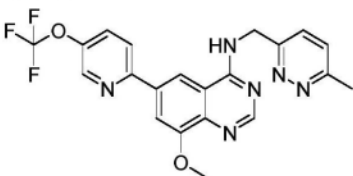
[0673]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
实施例 116	8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J = 1.7, 6.7 Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 373 在 2.46 min.
实施例 117	6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)烟腈 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.22-9.16 (m, 2 H), 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.55-8.50 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 384 在 3.09 min.
实施例 118	6-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.19 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1

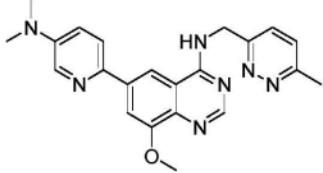
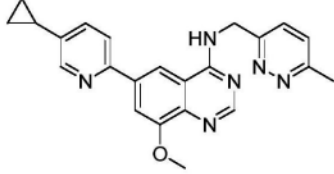
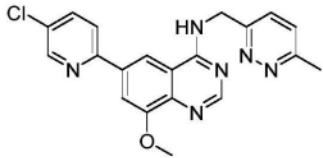
[0674]

		H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.25 (t, J = 55.4 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 409 在 3.33 min.
实施例 119	6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)吡啶-3-醇 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.74-9.99 (m, 1 H), 9.03 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 2.8, 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 375 在 2.14 min.
实施例 120	6-(5-(二氟甲氧基)吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.13 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 2.9, 8.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 73.4 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H),

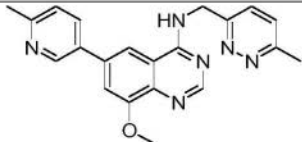
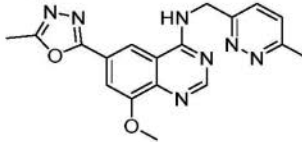
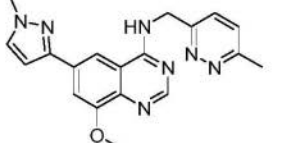
		2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 425 在 2.78 min.
实施例 121	8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.26 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 9.20 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.53-8.42 (m, 3 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 3.40 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 437 在 3.08 min.
[0675]	6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)烟酰胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.20-9.17 (m, 2 H), 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.40 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.69-7.67 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 402 在 2.65 min.

实施例 123	6-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)-N-甲基烟酰胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.19 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.74-8.70 (m, 1 H), 8.68 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.36 (dd, J = 2.3, 8.4 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.87 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 416 在 2.12 min.
[0676] 实施例 124	8-甲氧基-N-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-基)胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.17 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 1.9, 8.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 443 在 3.10 min.
实施例 125	6-[5-(二甲基氨基)-2-吡啶基]-8-甲氧基-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.43-8.38 (m, 2 H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.08-8.01 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 3.1, 9.0 Hz, 1

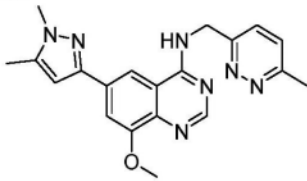
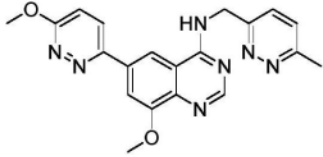
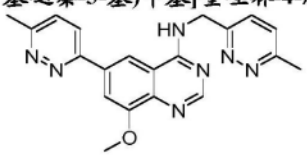
[0677]

		H), 7.22-7.17 (m, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 2.98 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 402 在 2.33 min.
实施例 126	6-(5-环丙基吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J = 1.7, 7.2 Hz, 2 H), 8.43 (s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J = 2.9, 8.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.09-2.02 (m, 1 H), 1.11-1.05 (m, 2 H), 0.87-0.82 (m, 2 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 399 在 3.82 min.
实施例 127	6-(5-氯吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.14 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 393 在 3.51 min.
实施例 128	8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑-3-基)甲基)-6-(6-甲基吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.05 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 9.00 (d, J = 2.6

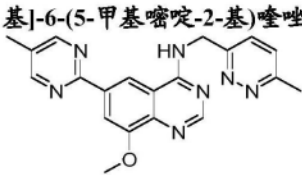
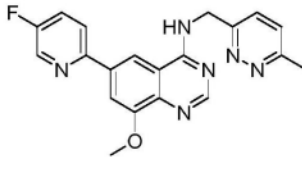
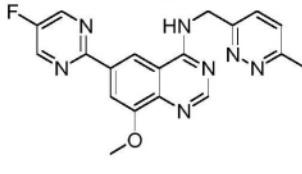
[0678]

		Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.21-8.17 (m, 1 H), 7.61-7.55 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 373 在 2.93 min.
实施例 129	8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.37 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 364 在 2.03 min.
实施例 130	8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.97 (dd, J=5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.25 (d, J=1.4 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.02 (d, J=5.6 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 362 在 2.74 min.
实施例 131	6-(1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-8-甲氧基	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.95

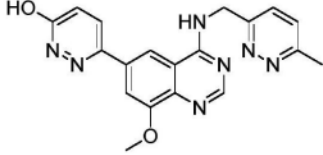
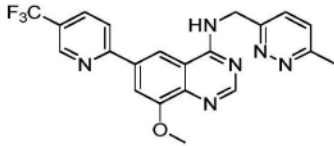
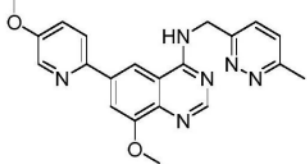
[0679]

	<i>-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺</i> 	(dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 7.65 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 5.02 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H). LCMS (方法 4): $[MH^+] = 376$ 在 2.44 min.
实施例 132	8-甲氧基-6-(6-甲氧基哒嗪-3-基)-<i>N</i>-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.07 (dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.38 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 5.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 3): $[MH^+] = 390$ 在 2.84 min.
实施例 133	8-甲氧基-6-(6-甲基哒嗪-3-基)-<i>N</i>-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.17 (dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 1 H), 8.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.05 (d, $J = 5.5$ Hz, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 3): $[MH^+] = 374$ 在 2.88 min.
实施例 134	8-甲氧基-<i>N</i>-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.29

[0680]

	基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	(dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 1 H), 8.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.01 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)。 LCMS (方法 3): $[MH^+] = 374$ 在 3.25 min.
实施例 135	6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-<i>N</i>-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.12 (dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J = 3.0$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.27 (dd, $J = 4.3, 8.9$ Hz, 1 H), 8.00-7.94 (m, 2 H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H)。 LCMS (方法 3): $[MH^+] = 377$ 在 3.45 min.
实施例 136	6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-<i>N</i>-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.76 (s, 1 H), 8.70 (s, 2 H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 7.57 (dd, $J = 4.3, 4.3$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 5.13 (d, $J = 4.6$ Hz, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H)。 LCMS (方法 3): $[MH^+] = 378$ 在 3.3 min.
实施例 137	6-[8-甲氧基-4-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ

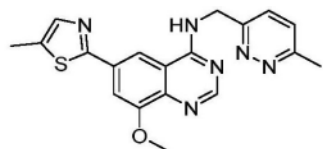
[0681]

	氨基]喹唑啉-6-基]哒嗪-3-醇 	13.32 (s, 1 H), 9.05 (brs, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 376 在 2.33 min.
实施例 138	8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.21 (dd, J = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 9.11 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.43 (s, 2 H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 427 在 3.06 min.
实施例 139	8-甲氧基-6-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.08 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.45 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 3.1, 8.9 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 389 在 3.11 min.

[0682] 实施例140

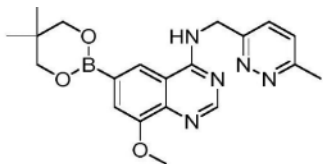
[0683] 8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲氧基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺

[0684]



[0685] 步骤1: 6-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺的制备

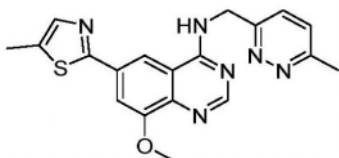
[0686]



[0687] 将6-溴-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(中间体6)(100mg, 0.28mmol)、双(频哪醇合)二硼(66mg, 0.29mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)与二氯甲烷的复合物(10mg, 0.02mmol)和乙酸钾(54mg, 0.55mmol)在1,4-二噁烷(3.0mL)中的混合物用氮气鼓泡5min。将混合物加热至100℃保持3小时。恢复至室温以后, 将混合物作为1,4-二噁烷溶液不经进一步纯化用于下一步。

[0688] 步骤2: 8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺的制备

[0689]

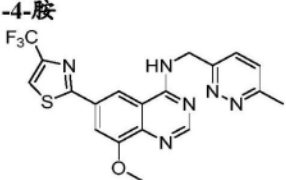
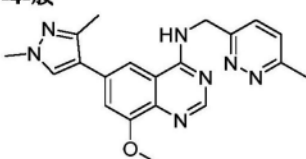
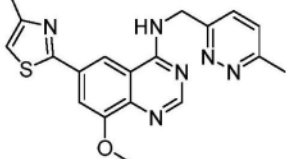


[0690] 向6-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环己烷-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(100mg, 0.28mmol)的上述溶液中加入碳酸铯水溶液(181mg, 0.56mmol, 0.4mL), 2-溴-5-甲基噻唑(64mg, 0.28mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(20mg, 0.02mmol)。将得到的混合物加热至95℃保持16小时。恢复至室温以后, 将混合物穿过**Celite®**过滤, 并将滤饼用乙酸乙酯(2×10mL)漂洗。将有机相用饱和氯化铵水溶液(10mL)洗涤, 穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为灰白色固体的标题化合物(25mg, 24%)。

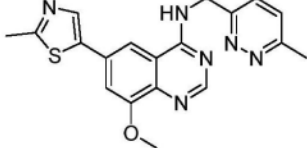
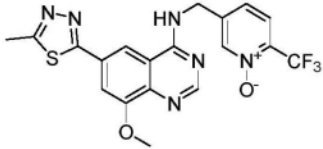
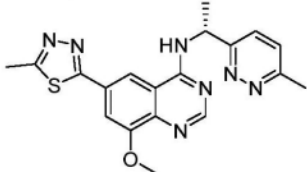
[0691] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.24 (dd, $J=5.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。LCMS (方法3): $[\text{MH}^+]=379$ 在3.20min。

[0692] 根据关于8-甲氧基-N-((6-甲基咪唑啉-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺的制备所述的相同程序, 制备在下表中报告的下述化合物:

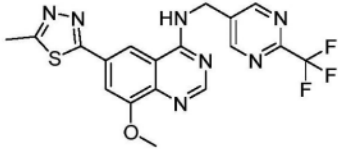
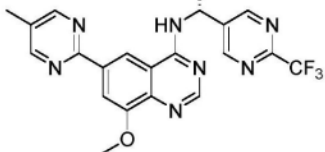
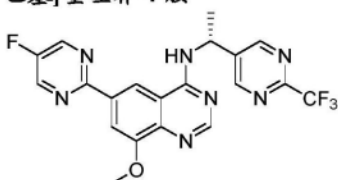
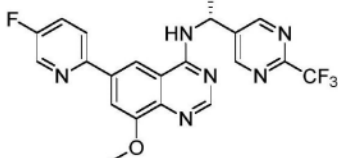
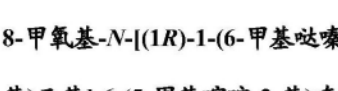
[0693]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
实施例 141	8-甲氧基- <i>N</i> -((6-甲基噻嗪-3-基)甲基)-6-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.37 (dd, <i>J</i> = 5.7, 5.7 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.53 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 433 在 2.95 min.
实施例 142	6-(1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-8-甲氧基- <i>N</i> -((6-甲基噻嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (dd, <i>J</i> = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 3 H), 5.01 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 376 在 2.37 min.
实施例 143	8-甲氧基- <i>N</i> -((6-甲基噻嗪-3-基)甲基)-6-(4-甲基噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.26 (dd, <i>J</i> = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.44-8.41 (m, 2 H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1 H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.03 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.49 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 3 H)

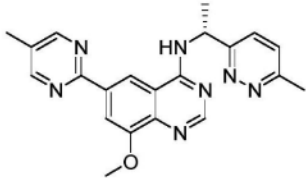
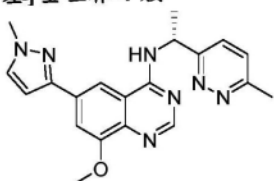
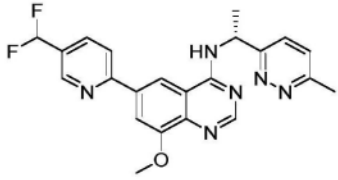
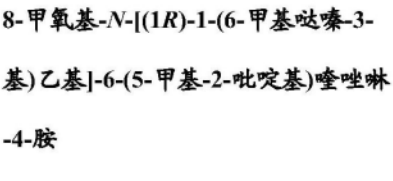
[0694]

		H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 379 在 3.39 min.
实施例 144	8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)-6-(2-甲基噻唑-5-基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.98 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 4.94 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 379 在 2.33 min.
实施例 145	(R)-5-(1-((8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)乙基)-2-(三氟甲基)吡啶 1-氧化物 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.72 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.52-5.46 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 463 在 2.57 min.
实施例 146	(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(6-甲基噻唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.87 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.71-5.65 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 394 在 2.30 min.
实施例 147	(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.88 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.52 (d, J =

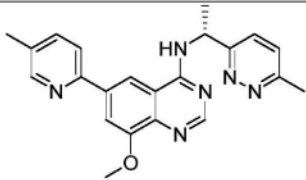
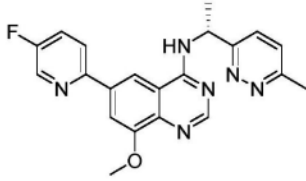
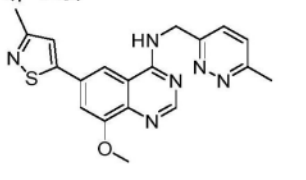
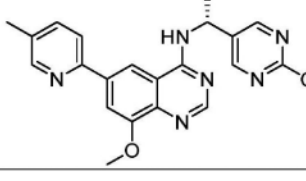
[0695]

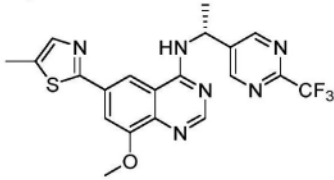
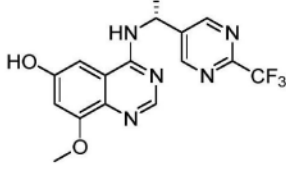
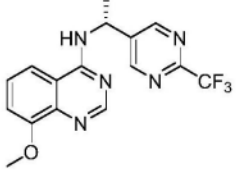
	乙基]噻唑啉-4-胺 	1.6 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.71-5.66 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.85 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 448 在 4.09 min.
实施例 148	8-甲氧基-6-(5-甲基嘧啶-2-基)-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]噻唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.20 (s, 2 H), 8.98-8.94 (m, 2 H), 8.86 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 5.73-5.68 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 442 在 4.13 min.
实施例 149	6-(5-氟嘧啶-2-基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]噻唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.20 (s, 2 H), 9.09 (s, 2 H), 9.00-8.94 (m, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 5.73-5.68 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 446 在 3.48 min.
实施例 150	6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]乙基]噻唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.19 (s, 2 H), 8.76-8.72 (m, 2 H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (dd, J = 4.3, 9.0 Hz, 1 H), 8.02-7.97 (m, 2 H), 5.72-5.67 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 445 在 3.58 min.
实施例 151	8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)噻唑啉 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.05 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 9.00 (d, J = 7.5 Hz, 1

[0696]

	-4-胺 	H), 8.86 (s, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.81-5.76 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 388 在 3.64 min.
实施例 152	8-甲氧基-6-(1-甲基吡唑-3-基)-N-[(1R)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.60 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.36-8.33 (m, 2 H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 5.78-5.73 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 376 在 2.44 min.
实施例 153	6-[5-(二氟甲基)-2-吡啶基]-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (s, 1 H), 8.83 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.43-8.40 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.26 (t, J = 53.8 Hz, 1 H), 5.82-5.76 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 423 在 3.01 min.
实施例 154	8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.78 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J =

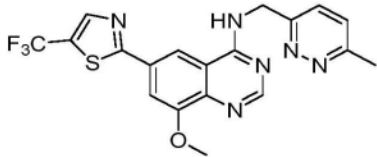
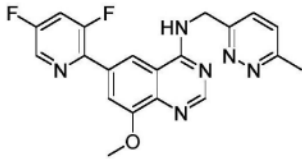
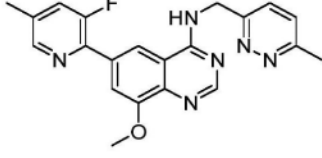
[0697]

		1.3 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.81-5.76 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 387 在 2.64 min.
实施例 155	6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基 -N-[(1R)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基]喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.29 (dd, J = 4.7, 8.9 Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.96-7.89 (m, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.73 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 391 在 2.70 min.
实施例 156	8-甲氧基-6-(3-甲基异噻唑-5-基)-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.14 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.03 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 379 在 2.49 min.
实施例 157	(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS: 方法 5 0.65 min, 441 [M+H]⁺, CSH 2 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.17 (s, 2 H), 8.69 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.53 - 8.60 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.12 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=1.3 Hz, 1

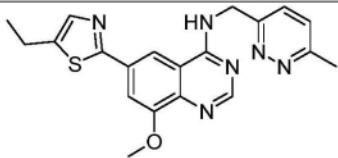
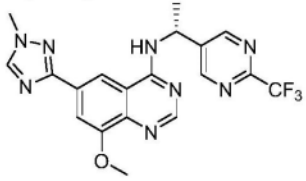
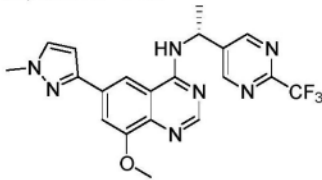
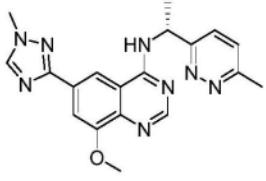
		H), 7.81 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1 H), 5.59 - 5.70 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.75 (d, J=7.0 Hz, 3 H)
实施例 158	(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基噻唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS: 方法 5 0.73 min, 447 [M+H]⁺, CSH 2 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.16 (s, 2 H), 8.79 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.34 - 8.50 (m, 2 H), 7.69 (dd, J=5.9, 1.1 Hz, 2 H), 5.67 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.74 (d, J=7.0 Hz, 3 H)
实施例 159	(R)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)噻唑啉-6-醇 	在实施例 156B 的制备中作为副产物得到的化合物 LCMS: 0.49 min, 366.1 [M+H]⁺, 方法 5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.87 (s, 1 H), 9.12 (s, 2 H), 8.22 (s, 1 H), 8.13 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 5.50 - 5.60 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 1.67 (d, J=7.5 Hz, 3 H)
实施例 160	(R)-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	在实施例 156B 的制备中作为副产物得到的化合物 LCMS: 0.46 min, 350 [M+H]⁺, 方法 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14 (s, 2 H), 8.44 - 8.53 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.83 - 7.96 (m, 1 H), 7.44 - 7.55 (m,

[0698]

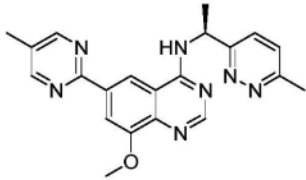
[0699]

		1 H), 7.23 - 7.35 (m, 1 H), 5.54 - 5.72 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3 H)
实施例 161	8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)-6-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.32 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.61 (dd, J = 1.4, 9.9 Hz, 2 H), 8.49 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 433 在 3.86 min.
实施例 296	6-(3,5-二氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-((6-甲基噻唑-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.96 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.55-7.48 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 5.01 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.32-4.30 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 (dd, J = 5.5, 5.5 Hz, 2 H), 2.65-2.59 (m, 5 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 395 在 2.48 min.
实施例 297	6-(3-氟-5-甲基-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.77 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.50-7.47 (m, 3 H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.10-2.02 (m, 1 H), 1.07-1.02 (m, 2 H), 0.89-0.84 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 392 在 2.57 min.
实施例 298	6-(5-乙基噻唑-2-基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基噻唑-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.25 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.38

[0700]

		(d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.95 (q, J = 7.4 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 1.33 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 393 在 2.76 min.
实施例 299	(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.87 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.58 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 5.72-5.66 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 4.9 Hz, 6 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 431 在 3.51 min.
实施例 300	(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.59 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 5.70-5.65 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 430 在 4.14 min.
实施例 301	(R)-8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)-N-(1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.92 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.64 (d, J = 0.5 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.81-5.72 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

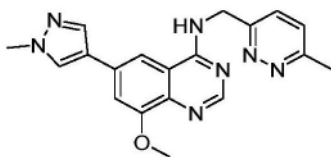
[0701]

		H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 377 在 2.93 min.
实施例 326	8-甲氧基-N-[(1S)-1-(6-甲基哒嗪-3-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.99 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.86 (s, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 5.81-5.76 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 388 在 3.64 min. 手性分析(方法 37)在 2.21 min.

[0702] 实施例163

[0703] 8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

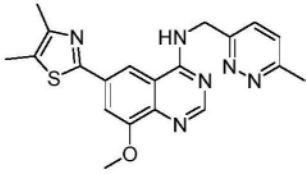
[0704]



[0705] 向6-溴-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(中间体6)(100mg, 0.28mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)中的溶液中加入1-甲基-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-吡唑(124mg, 0.33mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(32mg, 0.03mmol)。将得到的混合物加热至80℃保持18h。恢复至室温以后,将反应物穿过**Celite®**过滤。将**Celite®**饼用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤。将合并的有机相用1N氟化钾水溶液(10mL)洗涤,穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(6.7mg, 7%)。

[0706] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.83 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。LCMS (方法3): [MH⁺] = 362 在 2.64 min。

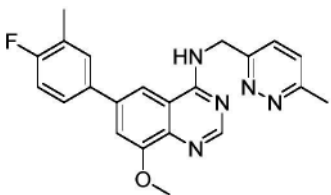
[0707] 根据关于8-甲氧基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺的制备所述的相同程序,制备在下表中报告的下述化合物:

实施例编号	化学名称 结构	分析数据
		¹ H NMR LC-MS
[0708] 实施例 163a	6-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-8-甲氧基 -N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉 -4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.24 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 393 在 3.43 min.

[0709] 实施例164

[0710] 6-(4-氟-3-甲基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0711]



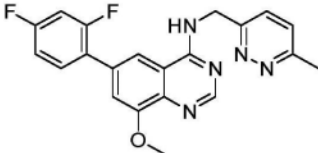
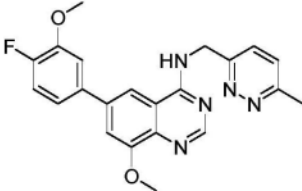
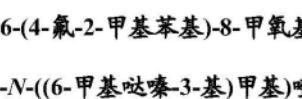
[0712] 向6-溴-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(中间体6)(70mg, 0.19mmol)在1,4-二噁烷(4.0mL)中的溶液中加入4-氟-3-甲基苯基硼酸(33mg, 0.21mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(20mg, 0.02mmol)、碳酸钾(36mg, 0.26mmol)和水(0.5mL)。将得到的混合物加热至95℃保持18h。恢复至室温以后,将反应物穿过**Celite®**过滤。将**Celite®**饼用乙酸乙酯(2×20mL)洗涤。将合并的有机相用盐水(2×20mL)洗涤,穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(18mg, 24%)。

[0713] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, J=5.8, 5.8Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.0, 7.4Hz, 1H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.31 (dd, J=9.1, 9.1Hz, 1H), 5.03 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (d, J=1.8Hz, 3H)。

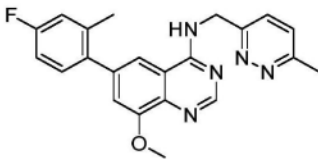
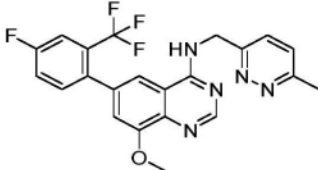
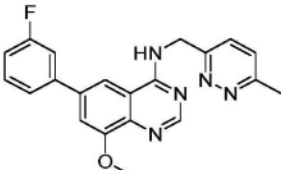
[0714] LCMS(方法4): [MH⁺]=390在3.12min。

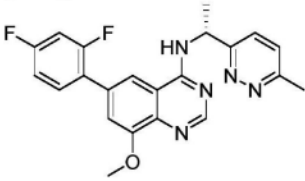
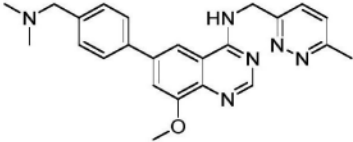
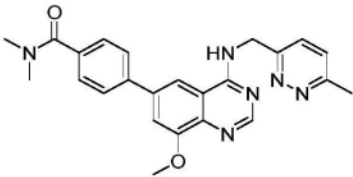
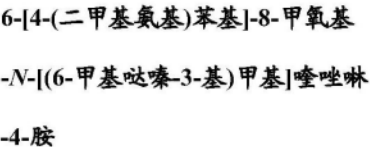
[0715] 根据关于6-(4-氟-3-甲基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺的制备所述的相同程序,制备在下表中报告的下述化合物:

[0716]

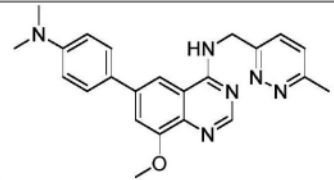
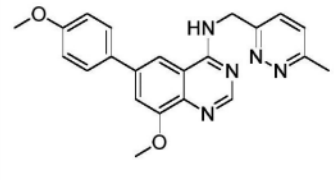
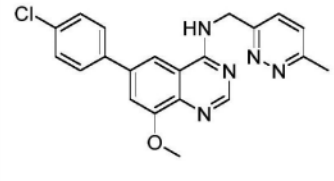
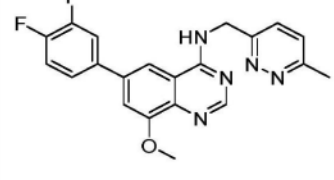
实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
实施例 165	6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.00 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.77-7.70 (m, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.4, 19.7 Hz, 2 H), 7.45-7.41 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30-7.25 (m, 1 H), 4.99 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 394 在 3.68 min.
实施例 166	6-(4-氟-3-甲氧基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.03 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.60-7.49 (m, 3 H), 7.46-7.35 (m, 2 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 406 在 2.97 min.
实施例 167	6-(4-氟-2-甲基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1

[0717]

	-4-胺 	H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (q, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.40 (dd, J = 6.1, 8.5 Hz, 1 H), 7.27-7.23 (m, 2 H), 7.19-7.13 (m, 1 H), 4.98 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 390 在 3.04 min.
实施例 168	6-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (dd, J = 5.8, 5.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.84-7.80 (m, 2 H), 7.73-7.62 (m, 2 H), 7.51 (dd, J = 8.7, 12.1 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 4.97 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 444 在 4.23 min.
实施例 169	6-(3-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.61-7.55 (m, 3 H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.30-7.24 (m, 1 H), 5.04 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 376 在 3.68 min.
实施例 170	6-(2,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(6-甲基吡嗪-3-基)乙基]	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.35 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.77-7.69 (m,

	喹啉-4-胺 	1 H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.43-7.35 (m, 2 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 5.69 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 408 在 4.22 min.
实施例 171	6-[4-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-8-甲氧基-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹啉-4-胺甲酸盐 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.04 (brs, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.55 (dd, J = 3.5, 5.1 Hz, 2 H), 7.52-7.44 (m, 3 H), 5.02 (s, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.52 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.22 (s, 6 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 415 在 3.24 min.
实施例 172	4-[8-甲氧基-4-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基氨基]喹啉-6-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (dd, J = 5.3, 5.3 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.64-7.58 (m, 4 H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 3.04 (m, 6 H), 2.64 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 429 在 2.40 min.
实施例 173	6-[4-(二甲基氨基)苯基]-8-甲氧基-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (s, 1 H), 7.58-7.50 (m, 5 H), 7.38-7.32 (m, 2 H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.10 (d, J = 4.1 Hz, 2 H),

[0718]

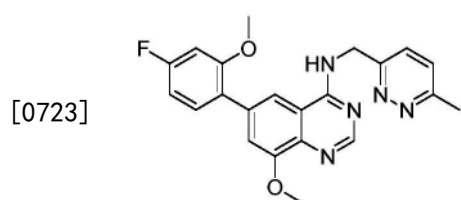
		4.09 (s, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 2.74 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 401 在 2.78 min.
实施例 174	8-甲氧基-6-(4-甲氧基苯基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.01 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.86-7.83 (m, 2 H), 7.57-7.48 (m, 3 H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 2 H), 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 388 在 2.83 min.
实施例 175	6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.23-8.19 (m, 1 H), 7.95-7.92 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.58-7.55 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 392 在 3.18 min.
实施例 176	6-(3,4-二氟苯基)-8-甲氧基-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.04 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.00 (ddd, J = 2.3, 7.8, 12.5 Hz, 1 H), 7.79-7.75 (m, 1 H), 7.65-7.59 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 394 在
		3.79 min.

[0719]

[0720]

[0721] 实施例176a

[0722] 6-(4-氟-2-甲氧基苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

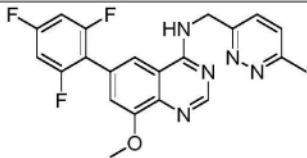
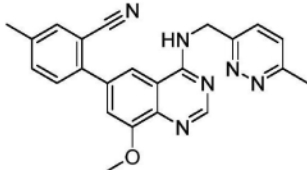
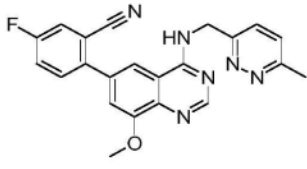
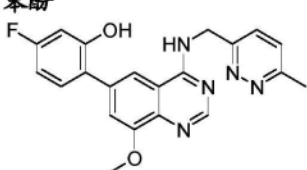


[0724] 向6-溴-8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(中间体6)(70mg, 0.19mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(3.0mL)中的溶液中加入(4-氟-2-甲氧基苯基)硼酸(41mg, 0.24mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(8.2mg, 0.01mmol)、碳酸铯(130mg, 0.40mmol)和水(0.3mL)。将得到的混合物加热至95℃保持18h。恢复至室温以后,将反应物穿过**Celite®**过滤。将**Celite®**饼用乙酸乙酯(2×20mL)漂洗。将合并的有机相用盐水(2×20mL)洗涤,穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(35mg, 45%)。

[0725] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.92 (dd, $J=5.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.37 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=2.4, 11.5\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 4.99 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。LCMS(方法3): $[\text{MH}^+]=406$ 在3.97min。

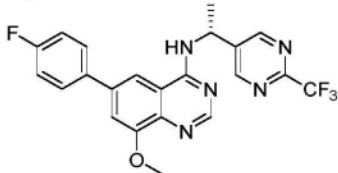
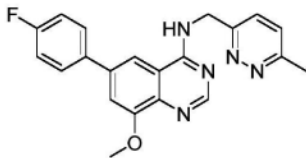
[0726] 从在表中报告的适当中间体开始,通过以上程序的改进,制备在下表中报告的下述化合物。

实施例编号	化学名称 结构	分析数据	开始中间体
		^1H NMR LC-MS	
[0727] 实施例 177	8-甲氧基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(2,4,6-三氟苯基)喹唑啉-4-胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.00 (dd, $J=5.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd,	中间体 6

		$J = 8.6, 8.6 \text{ Hz}, 2 \text{ H}), 7.33 \text{ (s, 1 H)}, 4.99 \text{ (d, } J = 5.8 \text{ Hz, 2 H)}, 3.93 \text{ (s, 3 H)}, 2.59 \text{ (s, 3 H)}.$ LCMS (方法 3): $[MH^+] = 412$ 在 3.66 min.	
实施例 178	2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹啉-6-基)-5-甲基苄腈 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO):}$ δ 9.05 (dd, $J = 5.7, 5.7 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 8.47 \text{ (s, 1 H)}, 8.08 \text{ (d, } J = 1.8 \text{ Hz, 1 H)}, 7.86 \text{ (s, 1 H)}, 7.69 \text{ (s, 2 H)}, 7.54 \text{ (d, } J = 8.7 \text{ Hz, 1 H)}, 7.50\text{--}7.47 \text{ (m, 2 H)}, 5.02 \text{ (d, } J = 5.6 \text{ Hz, 2 H)}, 3.99 \text{ (s, 3 H)}, 2.60 \text{ (s, 3 H)}, 2.45 \text{ (s, 3 H)}.$ LCMS (方法 3): $[MH^+] = 387$ 在 3.88 min	中间体 6
实施例 179	5-氟-2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹啉-6-基)苄腈 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO):}$ δ 9.07 (dd, $J = 5.8, 5.8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 8.48 \text{ (s, 1 H)}, 8.10\text{--}8.05 \text{ (m, 2 H)}, 7.87\text{--}7.76 \text{ (m, 2 H)}, 7.55\text{--}7.48 \text{ (m, 3 H)}, 5.02 \text{ (d, } J = 5.8 \text{ Hz, 2 H)}, 3.99 \text{ (s, 3 H)}, 2.60 \text{ (s, 3 H)}.$ LCMS (方法 4): $[MH^+] = 401$ 在 2.71 min.	中间体 6
实施例 180	5-氟-2-(8-甲氧基-4-(((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)氨基)喹啉-6-基)苯酚 	$^1\text{H NMR (400 MHz, DMSO):}$ δ 10.21 (s, 1 H), 8.92 (dd, $J = 5.6, 5.6 \text{ Hz}, 1 \text{ H}), 8.41 \text{ (s, 1 H)}, 7.94 \text{ (d, } J = 1.3 \text{ Hz, 1 H)}, 7.54\text{--}7.44 \text{ (m, 4 H)}, 6.81\text{--}6.76 \text{ (m, 2 H)}, 4.99 \text{ (d, } J = 5.6 \text{ Hz, 2 H)}$	中间体 6

[0728]

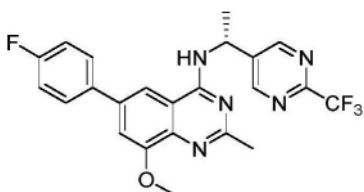
[0729]

		H), 3.93 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 392 在 3.27 min.	
实施例 181	(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基 -N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙 基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.79 min, m/z 443.8 [M+2] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.12 (s, 2 H), 8.55 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.14 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.83 - 7.96 (m, 2 H), 7.48 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.50 - 5.60 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3 H).	中间体 5
实施例 182	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-((6-甲 基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 6): 0.88 min, 375.9 m/z [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, 乙腈-d ₃) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.66 - 7.84 (m, 3 H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H).	中间体 6

[0730] 实施例183

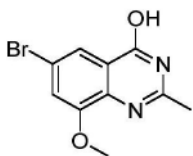
[0731] (R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0732]



[0733] 步骤1: 6-溴-8-甲氧基-2-甲基喹唑啉-4-醇的制备

[0734]

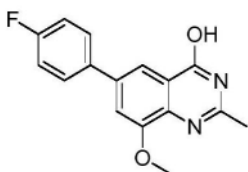


[0735] 向2-氨基-5-溴-3-甲氧基苯甲酸氢溴酸盐(0.5g, 1.53mmol) (中间体1) 在N,N-二甲基甲酰胺(5mL) 中的溶液中接连地加入1-羟基苯并三唑水合物(0.23g, 1.68mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.32g, 1.68mmol) 和N,N-二异丙基乙胺(0.29mL, 1.68mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2小时。然后将反应物冷却至0℃并逐滴加入28%氢氧化铵水溶液(1.5mL), 并使反应物温热至室温过夜。将反应物在减压下浓缩, 并将残余物溶解在原乙酸三乙酯(3.4mL, 18.36mmol) 中, 逐滴加入乙酸(0.84mL, 14.69mmol) 并将反应物加热至120℃保持2小时。然后将反应物冷却并浓缩。将粗残余物与异丙醇一起研磨并过滤以得到作为灰白色固体的标题化合物(0.10g, 30%)。

[0736] LCMS(方法3): [MH⁺]=268/270在3.28min。

[0737] 步骤2: 6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基喹唑啉-4-醇的制备

[0738]

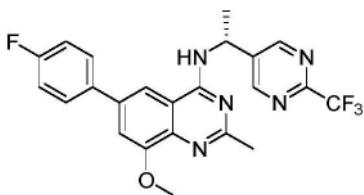


[0739] 将6-溴-8-甲氧基-2-甲基喹唑啉-4-醇(0.10g, 0.37mmol)、4-氟苯基硼酸(57mg, 0.409mmol)、碳酸铯(0.46g, 1.41mmol)、水(0.5mL) 在1,4-二噁烷(2mL) 中的混合物用氮气鼓泡5min, 然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) 与二氯甲烷的复合物(15mg, 0.0186mmol)。将反应物加热至120℃保持4小时。恢复至室温以后, 将反应物用水(10mL) 和乙酸乙酯(10mL) 稀释, 然后将反应物过滤并将收集的固体用水(10mL) 和乙醚(10mL) 洗涤以得到作为灰色固体的标题化合物(0.10g, 94%)。

[0740] LCMS(方法3): [MH⁺]=285在3.59min。

[0741] 步骤3: (R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的制备

[0742]



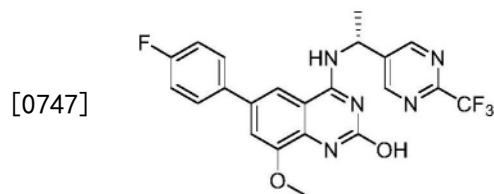
[0743] 向6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-2-甲基喹唑啉-4-醇(100mg, 0.35mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(2mL) 中的溶液中接连地加入(苯并三唑-1-基氧基)三吡吡咯烷子基磷鎓六氟磷酸盐(201mg, 0.39mmol) 和二异丙基乙胺(0.31mL, 1.76mmol)。将得到的混合物加热至40℃并搅拌20min, 然后加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(88mg, 0.387mmol) 并将加热维持在40℃保持4小时。恢复至室温以后, 将反应物通过制备型HPLC直接纯化, 以得到标题化合物(15.1mg, 9%)。

[0744] ¹H NMR(400MHz, DMSO): δ9.22(s, 2H), 8.55(d, J=6.8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.95

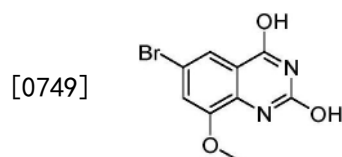
(dd, $J=5.6, 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.7, 8.7\text{Hz}$, 2H), 5.73-5.66 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.78 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法4): $[\text{MH}^+]=458$ 在 4.97min。

[0745] 实施例184

[0746] (R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-氨基)-喹唑啉-2-醇



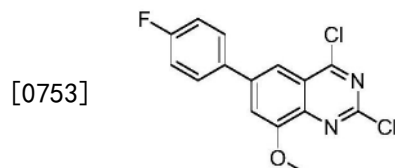
[0748] 步骤1:6-溴-8-甲氧基喹唑啉-2,4-二醇的制备



[0750] 将2-氨基-5-溴-3-甲氧基苯甲酸氢溴酸盐(中间体1)(1.0g, 3.06mmol)和尿素(1.84g, 30.58mmol)的混合物加热至170℃保持18小时。恢复至室温以后,将反应物用水(50mL)稀释并过滤。将收集的固体用水(20mL)和乙醚(20mL)洗涤以得到作为浅棕色固体的标题化合物(0.7g, 84%),将其不经进一步纯化用于下一步。

[0751] LCMS (方法4): $[\text{MH}^+]=271$ 在 3.17min。

[0752] 步骤2:2,4-二氯-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉的制备

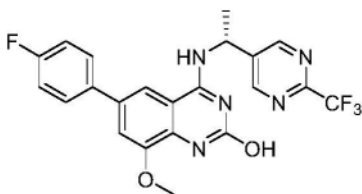


[0754] 将6-溴-8-甲氧基喹唑啉-2,4-二醇(0.5g, 1.84mmol)、4-氟苯基硼酸(284mg, 2.03mmol)、碳酸铯(2.28g, 7.01mmol)和水(2.5mL)在1,4-二噁烷(10.0mL)中的混合物用氮气鼓泡5min,然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(75mg, 0.09mmol)。将得到的混合物加热至120℃保持4小时。恢复至室温以后,在真空中除去溶剂。将残余物干燥加载到硅胶上并通过硅胶上的色谱法纯化,用0-5%的甲醇在二氯甲烷中的溶液洗脱以得到160mg粗产物。将该产物(68mg)悬浮于磷酸氯(1mL, 10.73mmol)中并逐滴加入N,N-二异丙基乙胺(0.026mL, 0.147mmol),随后加入一滴N,N-二甲基甲酰胺。然后将溶液加热至130℃保持18小时。恢复至室温以后,在真空中除去溶剂。将残余物用H₂O(10mL)溶解并在室温搅拌1小时。将反应物过滤以得到作为灰白色固体的标题化合物(44mg, 65%)。

[0755] LCMS (方法4): $[\text{MH}^+]=323$ 在 5.76min。

[0756] 步骤3:(R)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-氨基)-喹唑啉-2-醇的制备

[0757]



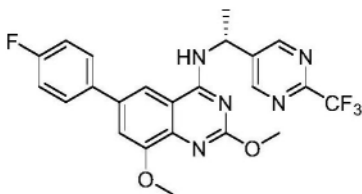
[0758] 将2,4-二氯-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉(44mg, 0.13mmol)、(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(35mg, 0.13mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.046mL, 0.27mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合物在室温搅拌2小时。然后将反应物用H₂O(10mL)稀释,并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机相穿过疏水玻璃料并在真空中浓缩。将残余物溶解在乙酸(2mL)中并加热至70℃保持2小时。恢复至室温以后,将反应物在真空中浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(6.1mg, 10%)。

[0759] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ10.04 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 8.68 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.48 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 5.66-5.60 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.71 (d, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法4): [MH⁺]=460在4.5min。

[0760] 实施例185

[0761] (R)-6-(4-氟苯基)-2,8-二甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0762]



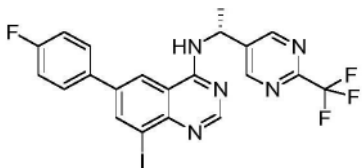
[0763] 将2,4-二氯-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉(143mg, 0.44mmol)、(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺(117mg, 0.44mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.15mL, 0.89mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在室温搅拌2小时。然后将反应物用H₂O(10mL)稀释,并用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机相穿过疏水玻璃料并在真空中浓缩。将残余物溶解在甲醇(2mL)中并加入甲醇钠(25%在甲醇中)(0.13mL, 0.58mmol)。将混合物加热至80℃保持2小时。恢复至室温以后,将反应物在真空中浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为棕色固体的标题化合物(3.5mg, 3.2%)。

[0764] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.17 (s, 2H), 8.68 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.47 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 5.61 (dd, J=6.8, 6.8Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.73 (d, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法4): [MH⁺]=474在3.87min。

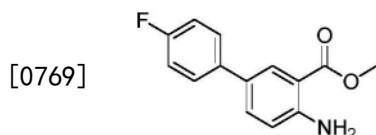
[0765] 实施例186

[0766] (R)-6-(4-氟苯基)-8-碘-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0767]



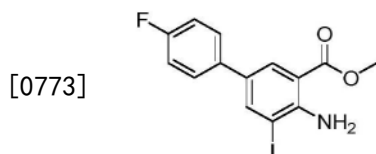
[0768] 步骤1:4-氨基-4'-氟-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯的制备



[0770] 将2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(2.00g, 8.69mmol)、4-氟苯基硼酸、频哪醇酯(2.90g, 12.04mmol)、磷酸三钾(3.69g, 17.39mmol)、水(3.5mL)在N,N-二甲基甲酰胺(10.5mL)中的混合物用氮气鼓泡5min, 然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的复合物(710mg, 0.87mmol)。将得到的混合物加热至100℃保持1.25小时。恢复至室温以后, 将反应物用水(100mL)和乙醚(100mL)稀释并将有机相分离。将水相用乙醚(100mL)并然后用乙酸乙酯(100mL)进一步萃取。将有机相合并, 用水(100mL)洗涤, 经MgSO₄干燥并在真空中除去溶剂。将残余物通过硅胶上的色谱法纯化, 用5-35%乙酸乙酯在环己烷中的溶液洗脱, 以得到作为灰白色固体的标题化合物(2.08g, 97%)。

[0771] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.06 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.08 (dd, J=8.7, 8.7Hz, 2H), 6.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

[0772] 步骤2: 4-氨基-4'-氟-5-碘-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯的制备

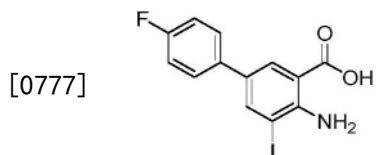


[0774] 向4-氨基-4'-氟-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(2.08g, 8.48mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液中加入双(吡啶)碘铑四氟硼酸盐(4.73g, 12.72mmol)和TFA(2.1mL, 27.42mmol)。

将得到的混合物在室温搅拌2天。HPLC分析显示70%转化率, 并加入另外的双(吡啶)碘铑四氟硼酸盐(1.25g, 3.36mmol), 并将搅拌维持另外2.5小时。将反应物用二氯甲烷(25mL)稀释, 并用NaHCO₃(7g, 83mmol)在水(100mL)中的溶液小心地处理。将水层收集并用二氯甲烷(2×25mL)进一步萃取。将有机相合并, 用8%硫代硫酸钠水性溶液(100mL)洗涤, 穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过硅胶上的色谱法纯化, 用0-25%的乙酸乙酯在环己烷中的溶液洗脱, 以得到作为灰白色固体的标题化合物(2.71g, 86%)。

[0775] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.10-8.07 (m, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.09 (dd, J=8.6, 8.6Hz, 2H), 6.48-6.37 (m, 2H), 3.91 (s, 3H)。

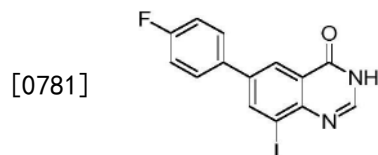
[0776] 步骤3: 4-氨基-4'-氟-5-碘-[1,1'-联苯]-3-甲酸的制备



[0778] 向4-氨基-4'-氟-5-碘-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(2.59g, 6.98mmol)在1,4-二噁烷(25mL)和水(5mL)中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(1.75g, 41.87mmol)。将混合物在室温搅拌18小时。将反应物用水(100mL)和乙醚(100mL)稀释并分离。将水相用1N HCl(45mL)酸化至pH=1, 并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将有机相合并, 穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂以得到作为灰白色固体的标题化合物(2.39g, 96%)。

[0779] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 13.17 (s, 1H) , 8.18 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H) , 8.09 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.65 (dd, $J=5.4, 8.5\text{Hz}$, 2H) , 7.27 (dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$, 2H) , 6.84 (s, 2H) 。

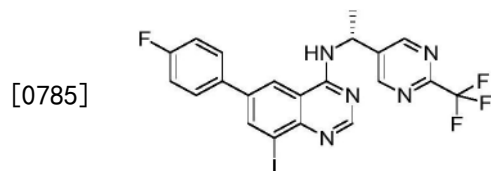
[0780] 步骤4: 6-(4-氟苯基)-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0782] 将4-氨基-4'-氟-5-碘-[1,1'-联苯]-3-甲酸 (2.39g, 6.69mmol) 在甲酰胺 (4mL) 中的溶液加热至130℃保持16小时。恢复至室温以后, 将反应物用水 (20mL) 稀释并搅拌20分钟然后过滤。将固体用水 (3×5mL)、然后用10%的MeOH在乙醚中的溶液 (3×5mL) 洗涤, 以得到作为灰白色固体的标题化合物 (2.14g, 87%) 。

[0783] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 12.57 (s, 1H) , 8.66 (s, 1H) , 8.36 (s, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 7.89 (dd, $J=5.6, 7.8\text{Hz}$, 2H) , 7.38 (dd, $J=8.6, 8.6\text{Hz}$, 2H) 。

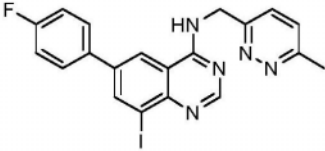
[0784] 步骤5: (R)-6-(4-氟苯基)-8-碘-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的制备



[0786] 向6-(4-氟苯基)-8-碘喹唑啉-4-(3H)-酮 (1.14g, 3.11mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中接连地加入(苯并三唑-1-基氧基)三吡吡咯烷子基磷~~翁~~六氟磷酸盐 (2.03g, 1.25mmol) 和二异丙基乙胺 (2.7mL, 15.57mmol)。将得到的混合物加热至45℃保持1小时, 然后加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺盐酸盐 (0.96g, 4.2mmol) 并将加热维持在45℃保持2小时。恢复至室温以后, 将混合物用乙酸乙酯 (75mL) 和水 (175mL) 稀释。将有机相用盐水 (2×20mL) 洗涤, 穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂。将残余物通过硅胶上的色谱法纯化, 用0-15%的乙酸乙酯在二氯甲烷中的溶液洗脱, 以得到作为灰白色固体的标题化合物 (1.27g, 75%) 。

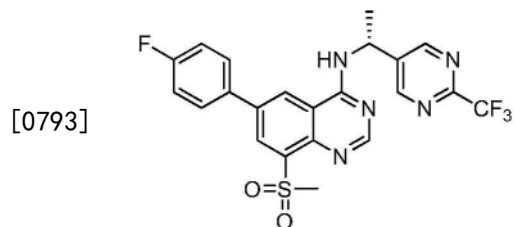
[0787] ^1H NMR (400MHz, DMSO) : δ 9.18 (s, 2H) , 8.88 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 8.71 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H) , 8.67 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H) , 8.51 (s, 1H) , 7.95-7.90 (m, 2H) , 7.40 (dd, $J=8.9, 8.9\text{Hz}$, 2H) , 5.73-5.67 (m, 1H) , 1.75 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) 。

[0788] 使用适当的胺, 通过以上程序的改进, 制备在下表中报告的下述化合物。

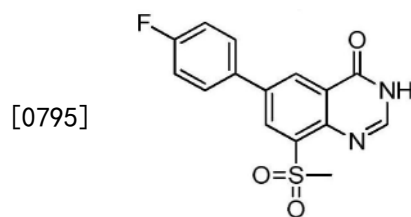
实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
[0789] 实施例 187	6-(4-氟苯基)-8-碘-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.96 min, m/z 472.0. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.26 (br t, J = 5.62 Hz, 1 H), 8.64 (s, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 7.88 (br dd, J = 8.60, 5.51 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.34 (br t, J = 8.71 Hz, 2 H),
[0790]		5.02 (br d, J = 5.29 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H).

[0791] 实施例188

[0792] (R)-6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺



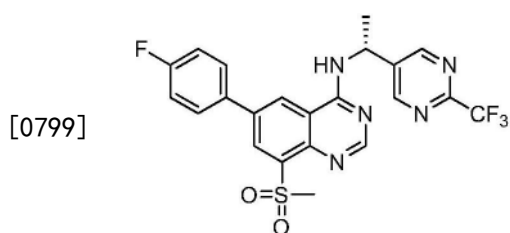
[0794] 步骤1:6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮的制备



[0796] 向6-(4-氟苯基)-8-碘喹唑啉-4-(3H)-酮(200mg, 0.546mmol)在干燥DMSO(1.5mL)中的溶液中,加入甲烷亚磺酸钠(67mg, 0.655mmol),随后加入碘化亚铜(I)(10.40mg, 0.055mmol)和L-脯氨酸(13mg, 0.109mmol)。将反应物加热至110℃并搅拌18h。所有试剂的第二次加入导致起始原料的完全消耗。将反应混合物冷却至室温并加载到柱上。通过RP快速色谱法(Biotage Isolera, C8 40g柱,用0-80%的B在A中的溶液梯度洗脱;A:水/MeCN 95:5+0.1%HCOOH, B:MeCN/水95:5+0.1%HCOOH)纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(52mg, 0.163mmol, 30%)。

[0797] LCMS(方法5):0.81min, 319[M+H]⁺。

[0798] 步骤2: (R)-6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的制备

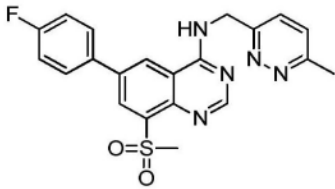


[0800] 向6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮(52mg, 0.163mmol)在DMF(1mL)中的悬浮液中,加入(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡吡咯烷子基磷~~翁~~六氟磷酸盐(94mg, 0.180mmol)和二异丙基乙胺(0.086mL, 0.490mmol),随后在10min以后加入(R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺HCl(56mg, 0.245mmol)。将得到的混合物在室温搅拌16h。通过RP快速色谱法(Biotage Isolera, Ultra SNAP 30g柱,用0-90%的B在A中的溶液梯度洗脱;A:水/MeCN 95:5+0.1%HCOOH, B:MeCN/水95:5+0.1%HCOOH)纯化,得到不纯的标题化合物。通过快速色谱法(Biotage Isolera, KP-NH 28g柱,5%至100%EtOAc在庚烷中的梯度洗脱)的第二次纯化,产生作为淡黄色粉末的标题化合物(20mg, 0.041mmol, 25%收率)。

[0801] LCMS(方法5): 1.14min, 492[M+H]⁺。

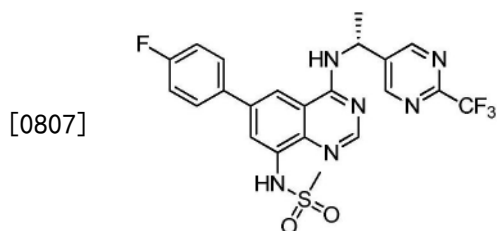
[0802] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.16(s, 2H), 9.04(br d, J=6.61Hz, 1H), 8.97(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.53(d, J=1.76Hz, 1H), 7.89(dd, J=8.60, 5.29Hz, 2H), 7.41(t, J=8.82Hz, 2H), 5.60-5.70(m, 1H), 3.53(s, 3H), 1.72(d, J=7.28Hz, 3H)。

[0803] 使用适当的胺,通过以上程序的改进,制备在下表中报告的下述化合物。

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
[0804] 实施例 189	6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)-8-(甲基磺酰基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.82 min, m/z 424.0. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.48 (br t, J = 5.18 Hz, 1 H), 8.92 - 9.01 (m, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 1.54 Hz, 1 H), 7.88 (br dd, J = 8.49, 5.40 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.33 - 7.50 (m, 2 H), 5.04 (br d, J = 4.41 Hz, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).

[0805] 实施例190

[0806] (R)-N-(6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)甲磺酰胺

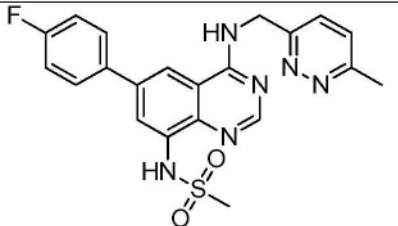


[0808] 向(R)-6-(4-氟苯基)-8-碘-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(60mg, 0.111mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)中的溶液中加入甲磺酰胺(14mg, 0.145mmol)、碘化亚铜(I)(2.119mg, 0.011mmol)、L-脯氨酸(2.56mg, 0.022mmol)和碳酸钾(46mg, 0.334mmol)。将得到的混合物加热至150℃保持6h。将反应物用DCM稀释并加入水。将两相分离,将水层用DCM(2x10mL)萃取,并将合并的有机相穿过Phase Separator管过滤。在减压下除去挥发物。通过RP快速色谱法(Biotage Isolera, Ultra SNAP 30g柱,用5%至100%的B在A中的溶液进行梯度洗脱;A:水/MeCN 95:5+0.1% HCOOH, B:MeCN/水95:5+0.1% HCOOH)纯化,得到作为淡米色粉末的标题化合物(9mg, 0.018mmol, 16%收率)。

[0809] LCMS (方法5): 1.17min, 507 [M+H]⁺。

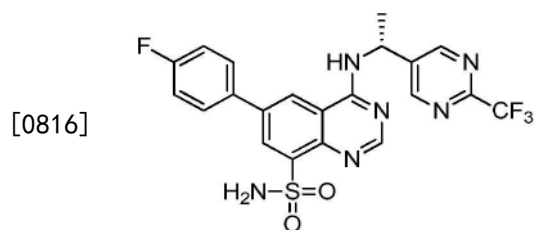
[0810] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.14 (s, 3H), 8.71-8.86 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (br dd, J=8.16, 5.73Hz, 2H), 7.37 (br t, J=8.71Hz, 2H), 5.66 (br s, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.71 (br d, J=7.06Hz, 3H)。

[0811] 通过以上程序的改进,制备在下表中报告的下述化合物。

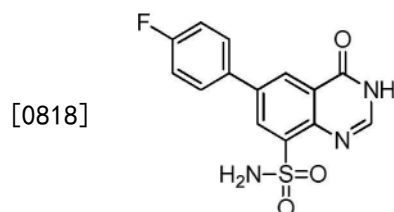
实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
[0812] 实施例 191	<i>N</i> -(6-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-基)甲磺酰胺	LCMS (方法 5): 0.79 min, m/z 439.0. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.21 (br s, 1 H), 8.47 (s, 1 H),
[0813]		8.33 (br s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.80 (br dd, J = 8.27, 5.62 Hz, 2 H), 7.53 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 8.60 Hz, 1 H), 7.36 (br t, J = 8.82 Hz, 2 H), 5.01 (br d, J = 5.07 Hz, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).

[0814] 实施例192

[0815] (R) -6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-磺酰胺



[0817] 步骤1:6-(4-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-磺酰胺的制备



[0819] 向冷却至0℃的6-(4-氟苯基)-8-(甲基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮(167mg, 0.525mmol)在干燥THF(2mL)中的悬浮液中,加入2.0M二异丙基氨基锂在THF庚烷乙基苯(1.049mL, 2.099mmol)中的溶液。将反应物温热至室温并搅拌30min直至完全溶解。向得到的橙色溶液中,加入1.0M的三丁基硼烷在THF(2.62mL, 2.62mmol)中的溶液。并将反应物加热至64℃并搅拌12h。加入(氨基氧基)磺酸(208mg, 1.836mmol)和乙酸钾(232mg,

2.361mmol) 在水 (2mL) 中的溶液, 并将得到的混合物在 65℃ 搅拌 6h。在减压下除去挥发物。将粗制物用 DMF 溶解并通过 RP 快速色谱法 (Biotage Isolera, Ultra SNAP C18 60g 柱, 用 0-80% 的 B 在 A 中的溶液梯度洗脱; A: 水/MeCN 95:5+0.1% HCOOH, B: MeCN/水 95:5+0.1% HCOOH) 纯化。将标题化合物和起始原料的未分离混合物分离, 并原样用在下一步中。

[0820] 步骤 2: (R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-磺酰胺的制备



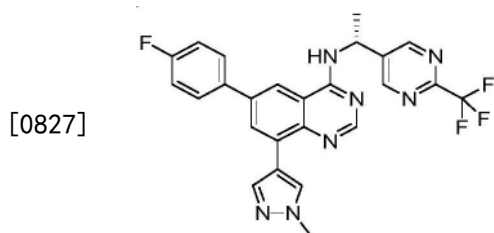
[0822] 向粗制的 6-(4-氟苯基)-4-羟基喹唑啉-8-磺酰胺 (40mg, 0.125mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的悬浮液中, 加入 (苯并三唑-1-基氧基) 三吡吡咯烷子基磷~~鎓~~六氟磷酸盐 (78mg, 0.150mmol) 和二异丙基乙胺 (0.066mL, 0.376mmol), 随后在 5min 后加入 (R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙烷-1-胺 (36mg, 0.188mmol)。将得到的混合物在室温搅拌 12h。将反应物用 DCM 稀释并用水淬灭。将两相分离, 并将水层用 DCM 萃取一次。将合并的有机相穿过 Phase Separator 管过滤并在减压下除去挥发物。通过快速色谱法 (Biotage Isolera, Ultra SNAP 25g 柱, 5% 至 100% EtOAc 在庚烷中的梯度洗脱) 纯化, 得到不纯的标题化合物。通过快速色谱法 (Biotage Isolera, SNAP NH 28g 柱, 5% 至 100% EtOAc 在庚烷中的梯度洗脱) 第二次纯化, 得到作为白色粉末的标题化合物 (4mg, 8.12μmol, 6.48% 收率)。

[0823] LCMS (方法 5): 1.08min, 493 [M+H]⁺。

[0824] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.15 (s, 2H), 9.01 (br s, 1H), 8.88 (br d, J=1.98Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42-8.49 (m, 1H), 7.81-7.96 (m, 2H), 7.40 (br t, J=8.82Hz, 2H), 7.21 (br s, 2H), 5.67 (br d, J=6.84Hz, 1H), 1.72 (d, J=7.06Hz, 3H)。

[0825] 实施例 193

[0826] (R)-6-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺



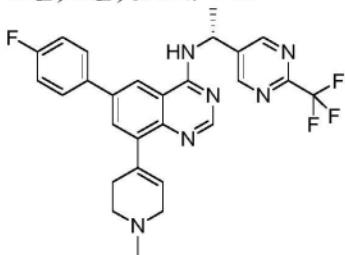
[0828] 将 (R)-6-(4-氟苯基)-8-碘-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 (100mg, 0.18mmol)、1-甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (52mg, 0.25mmol)、氟化铯 (85mg, 0.56mmol)、水 (0.5mL) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 中的混合物用氮气鼓泡 15min, 然后加入四(三苯基膦)钯 (0) (21mg, 0.02mmol)。将得到的混合物加热至 95℃ 保持 16 小时。恢复至室温以后, 将反应物用水 (6mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3×3mL) 萃取。将合并的有机相穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到作为灰白色固

体的标题化合物 (63mg, 69%)。

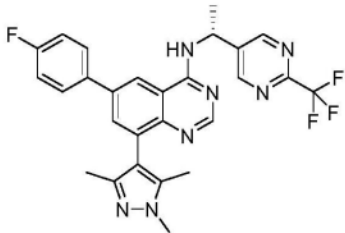
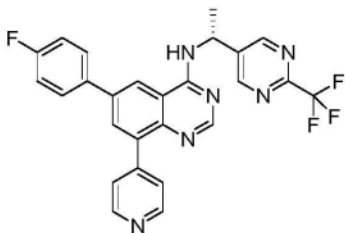
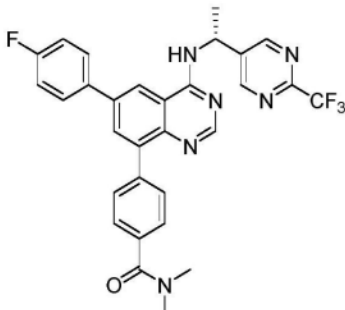
[0829] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.24 (s, 2H), 8.76 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 2H), 8.39 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (dd, $J=5.4, 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.45 (dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.80-5.71 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.80 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法3): $[\text{MH}^+] = 494$ 在 5.1min。

[0830] 根据关于 (R)-6-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的制备所述的相同程序, 制备在下表中报告的下述化合物:

[0831]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据
		^1H NMR LC-MS
实施例 194	(R)-6-(4-氟苯基)-8-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.22 (s, 2 H), 8.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.96 (dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 5.96 (s, 1 H), 5.77-5.68 (m, 1 H), 3.12-3.05 (m, 2 H), 2.81-2.74 (m, 2 H), 2.67-2.59 (m, 2 H), 2.35 (s, 3 H), 1.78 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H)。LCMS (方法 4): $[\text{MH}^+] = 509$ 在 3.17 min.
实施例 195	(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-8-(1,3,5-三甲基-1H-	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.12 (s, 2 H), 8.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.56

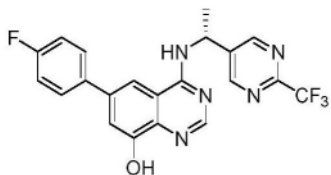
[0832]

	吡唑-4-基)喹唑啉-4-胺 	(d, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.88-7.80 (m, 3 H), 7.31 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.65-5.57 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 1.92 (s, 3 H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 522 在 3.77 min.
实施例 196	(R)-6-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.21 (s, 2 H), 8.87 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.67 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.04-7.99 (m, 2 H), 7.78-7.75 (m, 2 H), 7.42 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.76-5.69 (m, 1 H), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 491 在 3.9 min.
实施例 197	(R)-4-(6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.22-9.18 (m, 5 H), 8.91 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.07-8.02 (m, 2 H), 7.43 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.75-5.69 (m, 1 H), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 561 在 4.09 min.

[0833] 实施例198

[0834] (R) -6- (4-氟苯基) -4- ((1- (2- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) 乙基) 氨基) -喹唑啉-8-醇

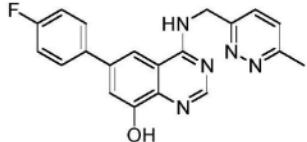
[0835]



[0836] 在0℃向6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-[2-(三氟甲基)-嘧啶-5-基]乙基]喹唑啉-4-胺(490mg, 1.11mmol)在氯仿(8mL)中的溶液中逐滴加入三溴化硼(0.32mL, 3.32mmol)。然后将反应物温热至室温并加热至65℃保持18小时。恢复至室温以后,将反应物在冰浴中冷却并用甲醇(2mL)淬灭。在真空中除去溶剂。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)洗涤。然后将水层用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将有机相合并,穿过疏水玻璃料并在真空中除去溶剂以得到作为灰色固体的标题化合物(416mg, 88%)。

[0837] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.18 (s, 2H), 8.65 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (dd, J=5.5, 8.7Hz, 2H), 7.45 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 8.8Hz, 2H), 5.71-5.67 (m, 1H), 1.75 (d, J=7.0Hz, 3H)。未观察到OH。

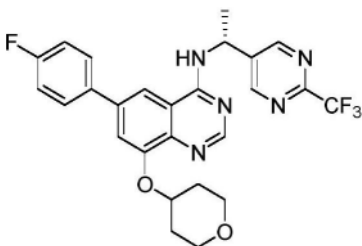
[0838] 从在表中报告的物质开始,通过以上程序的改进制备下述化合物。

实施例编号	结构	分析数据	物质
		LC-MS	
[0839] 实施例 199	6-(4-氟苯基)-4-(((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-8-醇 	LCMS: 0.51 min, 362.1 [M+H] ⁺ , 方法 5 方法 2 min.	实施例 182

[0840] 实施例200

[0841] (R)-6-(4-氟苯基)-8-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0842]



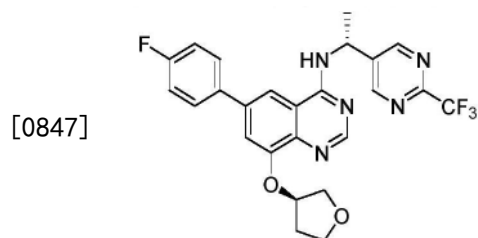
[0843] 将(R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-醇(40mg, 0.01mmol)、四氢-4-吡喃醇(10mg, 0.102mmol)和氰基甲基三丁基正膦(1M在甲苯中, 0.14mL, 0.14mmol)在甲苯(3.0mL)的混合物用氮气鼓泡5min。将混合物加热至100℃保持72小时。恢复至室温以后,在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(17mg, 38%)。

[0844] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.18 (s, 2H), 8.64 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23

(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.65 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.71-5.66 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.51 (dd, $J=9.7, 9.7\text{Hz}$, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.74 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 5H)。LCMS (方法3): $[\text{MH}^+]=514$ 在 3.79min。

[0845] 实施例201

[0846] (R)-4-(2-(1,1-二氧硫代吗啉代)乙基)-8-(4-氟苯基)-3-氧代-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲酰胺



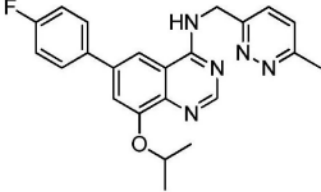
[0848] 将碳酸钾 (47.7mg, 0.345mmol) 加入 (R)-6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-醇 (64.4mg, 0.150mmol) 和 (S)-4-甲基苯磺酸四氢呋喃-3-基酯 (41.8mg, 0.172mmol) 在 DMF (体积: 3ml) 中的混合物中。继续在 60°C 搅拌 16h。将反应混合物冷却至室温, 然后将它通过加入甲酸 (0.017ml, 0.450mmol) 淬灭。通过 RP 色谱法 (Biotage Isolera, 30g C18 柱, 100:0 至 50:50 A/B 梯度洗脱, A: 水/乙腈 95:5+0.1% HCOOH, B: 乙腈: 水 95:5+0.1% HCOOH)、然后 DP 色谱法 (Biotage Isolera, 11g NH 柱, 用 0-40% 的乙酸乙酯在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱) 纯化, 得到作为白色粉末的 6-(4-氟苯基)-8-((R)-四氢呋喃-3-基)氧基)-N-((R)-1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 (8.3mg, 0.017mmol, 11.08% 收率)。

[0849] LCMS (方法5): 方法5 0.74min, 500.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, CSH 方法 2min。

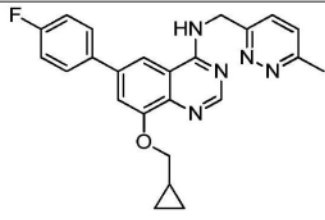
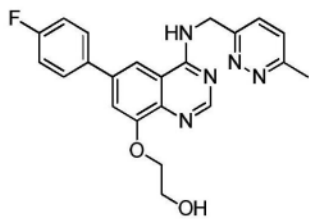
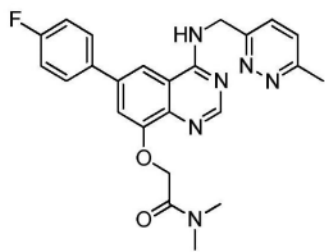
[0850] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.16 (s, 2H), 8.61 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.84-8.01 (m, 2H), 7.51 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.67 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.35-5.50 (m, 1H), 3.85-4.04 (m, 3H), 3.79 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.37 (m, 1H), 2.03-2.17 (m, 1H), 1.72 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

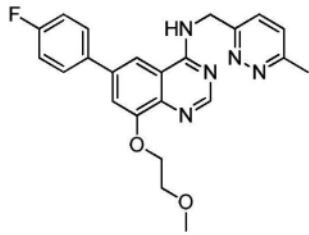
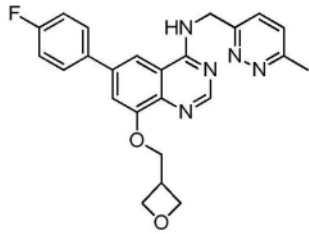
[0851] 从在表中报告的物质开始, 通过以上程序的改进制备下述化合物。

[0852]

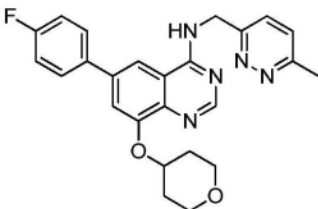
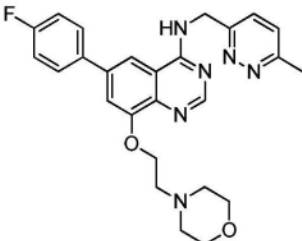
实施例编号	结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS	试剂
实施例 202	6-(4-氟苯基)-8-异丙氧基 -N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹 唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.50 min, [M+H] ⁺ 404.5 ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 8.78 (s, 1 H) 7.69 (br s, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 2 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.40 (d, <i>J</i> =8.62 Hz, 1 H) 7.32 (d, <i>J</i> =1.10 Hz, 1 H) 7.19 (t, <i>J</i> =8.71 Hz, 2 H) 5.11 (d, <i>J</i> =4.22 Hz, 2 H) 4.91 (spt, <i>J</i> =6.10 Hz, 1 H) 2.77 (s, 3 H) 1.56 (d, <i>J</i> =6.05 Hz, 6 H)	实施例 199, 异 丙基碘, Cs ₂ CO ₃ , NaI
实施例 203	8-(环丙基甲氧基)-6-(4-氟苯 基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲 基]喹唑啉-4-胺	LCMS (方法 7): 2.89 min, [M+H] ⁺ 416.4 ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 8.80 (s, 1 H) 7.70 (br s, 1 H) 7.59 - 7.67 (m, 2 H) 7.55 - 7.58 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H)	实施例 199, (溴 甲基)环丙烷, Cs ₂ CO ₃ , NaI

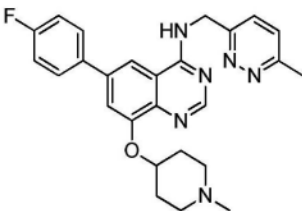
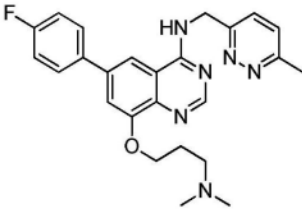
[0853]

		7.37 - 7.43 (m, 1 H) 7.29 - 7.31 (m, 1 H) 7.20 (t, $J=8.62$ Hz, 2 H) 5.12 (d, $J=4.22$ Hz, 2 H) 4.11 (d, $J=6.97$ Hz, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 2.24 - 2.34 (m, 1 H) 1.47 - 1.55 (m, 1 H) 0.69 - 0.81 (m, 2 H) 0.41 - 0.53 (m, 2 H)	
实施例 204	2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]噻唑啉-8-基]氧基乙醇 	LCMS (方法 7): 2.24 min, $[M+H]^+$ 406.4 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.00 - 8.22 (m, 1 H) 7.49 - 7.63 (m, 4 H) 7.36 - 7.47 (m, 2 H) 7.16 (t, $J=8.62$ Hz, 2 H) 5.10 (d, $J=4.58$ Hz, 2 H) 4.27 - 4.40 (m, 2 H) 4.00 - 4.13 (m, 2 H) 3.52 (br s, 1 H) 2.78 (s, 3 H)	实施例 199, 苯甲酸 2-溴乙酯, Cs_2CO_3, NaI
实施例 205	2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]噻唑啉-8-基]氧基-N,N-二甲基-乙酰胺 	LCMS (方法 7): 3.22 min, $[M+H]^+$ 447.2 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.99 - 9.14 (m, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.19 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H) 7.81 - 7.93 (m, 2 H) 7.45 - 7.60 (m, 3 H) 7.32 - 7.45 (m, 2 H) 5.77 (s, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 5.03 (d, $J=5.69$ Hz, 2 H) 3.08 (s, 3 H)	实施例 199, 2-Cl-二甲基乙酰胺, Cs_2CO_3

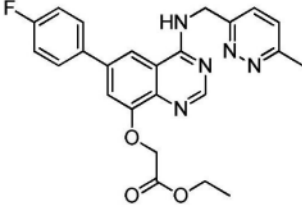
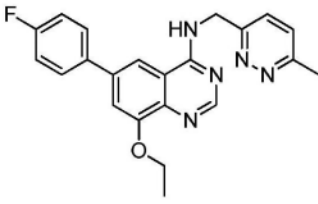
		2.87 (s, 4 H) 2.59 (s, 3 H)	
实施例 206	6-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.42 min, [M+H]⁺ 420.1 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 7.71 - 7.86 (m, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 3 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.38 - 7.42 (m, 2 H), 7.11 - 7.27 (m, 2 H), 5.11 (d, J=3.12 Hz, 2 H), 4.44 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.97 (t, J=5.04 Hz, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H)	实施例 199, 2-甲氧基溴乙烷 CS₂CO₃
[0854] 实施例 207	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]-8-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.47 min, [M+H]⁺ 432.3 ¹H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.70 - 7.78 (m, 1 H), 7.56 - 7.67 (m, 3 H), 7.50 - 7.54 (m, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 1 H), 7.36 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 2 H), 5.11 (d, J=4.40 Hz, 2 H), 5.02 (t, J=6.51 Hz, 2 H), 4.63 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 4.56 (d, J=7.34 Hz, 2 H), 3.61 - 3.79 (m, 1 H), 2.77 (s, 3 H) 3.61 - 3.83 (m, 1 H) 2.77 (s, 3 H)	实施例 199, 3-碘甲氧基乙烷, CS₂CO₃

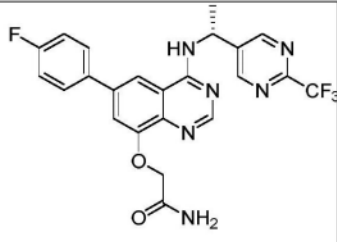
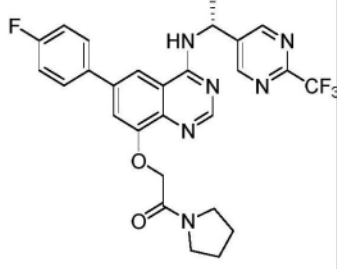
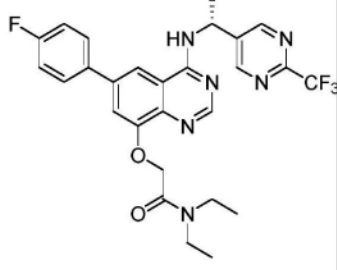
[0855]

实施例 208	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-四氢吡喃-4-基氧基-喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.50 min, $[M+H]^+$ 446.5 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 8.79 (s, 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 3 H) 7.49 - 7.56 (m, 1 H) 7.33 - 7.46 (m, 2 H) 7.12 - 7.26 (m, 2 H) 5.12 (d, $J=4.31$ Hz, 2 H) 4.75 - 4.93 (m, 1 H) 4.05 - 4.21 (m, 2 H) 3.62 (ddd, $J=11.85, 9.51, 2.66$ Hz, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 2.14 - 2.27 (m, 2 H) 1.99 - 2.14 (m, 2 H)	实施例 199, 4-甲磺酰氧基四氢吡喃, Cs_2CO_3
实施例 209	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(2-吗啉代乙氧基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.25 min, $[M+H]^+$ 475.1 ^1H NMR (300 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 8.62 (s, 1 H) 8.11 (br s, 1 H) 7.45 - 7.61 (m, 4 H) 7.40 (d, $J=8.62$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.12 (t, $J=8.71$ Hz, 2 H) 5.08 (d, $J=4.22$ Hz, 2 H) 4.36 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H) 3.72 - 3.83 (m, 4 H) 3.01 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H) 2.73 (s, 3 H) 2.57 - 2.70 (m, 4 H)	实施例 199, N-(2-氯乙基)吗啉, Cs_2CO_3
实施例 210	6-(4-氟苯基)-8-[(1-甲基-4-哌	LCMS (方法 7): 1.97 min,	实施例 199,

	啉基)氧基]-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	[M+H] ⁺ 459.1 ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.48 (s, 1 H), 8.37 (br s, 1 H), 8.04 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 2 H), 7.66 - 7.73 (m, 1 H), 7.64 (d, J=1.28 Hz, 1 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.22 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 5.05 - 5.17 (m, 3 H), 3.60 - 3.74 (m, 2 H), 3.34 - 3.39 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.27 (br s, 4 H)	4-氯-1-甲基哌啉, Cs ₂ CO ₃ , NaI
[0856] 实施例 211	8-[3-(二甲基氨基)丙氧基]-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.30 min, [M+H] ⁺ 447.1 NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.71 (s, 1 H), 7.80 - 7.90 (m, 1 H), 7.51 - 7.62 (m, 4 H), 7.40 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 2 H), 5.10 (d, J=4.03 Hz, 2 H), 4.33 (t, J=6.88 Hz, 2 H), 2.75 (s, 3 H), 2.66 (t, J=6.97 Hz, 2 H), 2.27 - 2.36 (m, 8 H)	实施例 199, 3-氯-N,N-二甲基氨基丙烷 HCl, Cs ₂ CO ₃ , NaI
实施例 212	2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸乙酯	LCMS (方法 7): 2.69 min, [M+H] ⁺ 448.4 SeI 6min	实施例 199, 2-氯乙酸乙酯 Cs ₂ CO ₃

[0857]

		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 7.85 (br s, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 4 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.24 (d, J=0.92 Hz, 1 H), 7.17 (t, J=8.62 Hz, 2 H), 5.10 (d, J=4.03 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 4.30 (q, J=7.15 Hz, 2 H), 2.77 (s, 3 H), 1.29 (t, J=7.15 Hz, 3 H)	
实施例 213	8-乙氧基-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.43 min, [M+H] ⁺ +390.5 ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 7.50 - 7.64 (m, 4 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.11 - 7.27 (m, 2 H) 5.11 (d, J=4.40 Hz, 2 H) 4.35 (q, J=6.97 Hz, 2 H) 2.77 (s, 3 H) 1.65 (t, J=4.30 Hz, 3 H)	实施例 199, 乙基碘, Cs ₂ CO ₃
实施例 310	R)-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)氧基)乙酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.21 (s, 2 H), 8.74 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.33 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.98-7.93 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.44 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz,	实施例 198, 溴乙酰胺, K ₂ CO ₃

		2 H), 5.73 (dd, J = 6.4, 6.4 Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 487.4 在 4.54 min.	
实施例 311	(R)-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)氧基)-1-(吡咯烷-1-基)乙烷-1-酮 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.70 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.91-7.86 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.72-5.67 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.56 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 2 H), 1.93-1.73 (m, 6 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 541.5 在 4.8 min.	实施例 198, 1-(氯乙酰基)吡咯烷, K₂CO₃
实施例 312	(R)-N,N-二乙基-2-((6-(4-氟苯基)-4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-8-基)氧基)乙酰胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2 H), 8.64 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.89-7.85 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.72-5.66 (m, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.32-3.26 (m, 2 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.17	实施例 198, 2-氯-N,N-二乙基乙酰胺, K₂CO₃

[0858]

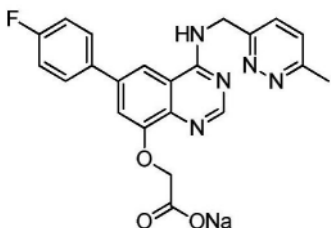
[0859]

		(dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 3 H), 1.04 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 543.5 在 4.8 min.	
--	--	--	--

[0860] 实施例214

[0861] 2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸, 钠盐

[0862]

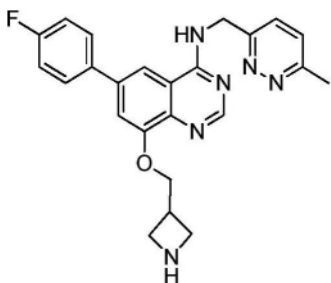


[0863] 将NaOH(10.5mg, 0.26mmol)加入2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸乙酯(117mg, 0.26mmol) (实施例211) 在MeOH(2.2mL) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌3天, 然后用乙醚稀释并过滤以剩下作为白色粉末的2-[6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基氨基]喹唑啉-8-基]氧基乙酸钠盐(87mg, 75%收率)。

[0864] 实施例215

[0865] 8-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺

[0866]



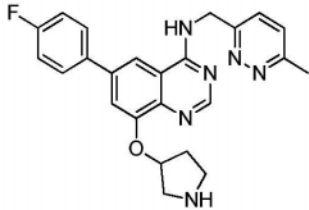
[0867] 将碳酸铯(360mg, 1.1mmol)加入实施例186A(200mg, 0.55mmol)和N-Boc-3-(碘甲基)氮杂环丁烷(247mg, 0.72mmol)在DMF(体积:3ml)中的混合物中。继续在25℃搅拌48h。将粗制物质纯化。将中间体Boc-保护的胺(150mg, 0.28mmol)用8N HCl在MeOH中的溶液在室温处理3天以剩下作为白色粉末的8-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺(122mg, 87%收率)。

[0868] LCMS(方法7): :2.24min, [M+H]⁺+431.1SeI 6min

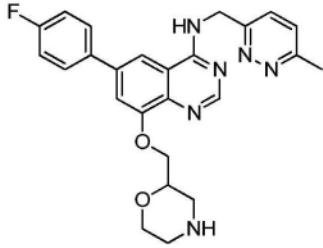
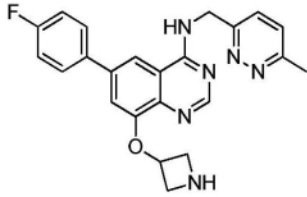
[0869] ¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.80(s, 1H), 8.49(d, J=8.80Hz, 1H), 8.37(d, J=1.28Hz, 1H), 8.31(br d, J=8.44Hz, 1H), 7.90-7.97(m, 3H), 7.33(t, J=8.71Hz, 2H), 5.43(s, 2H), 4.60(d, J=4.95Hz, 2H), 4.34(dd, J=8.44, 3.48Hz, 4H), 2.89(s, 3H)

[0870] 从在表中报告的物质开始, 通过以上程序的改进制备下述化合物。

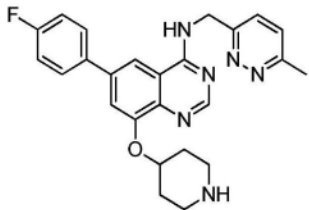
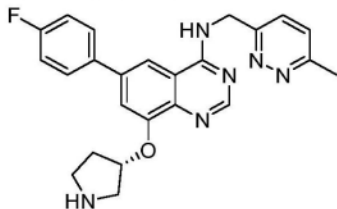
[0871]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS	试剂
实施例 216	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]-8-吡咯烷-3-基氧基-喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.17 min, [M+H] ⁺ 431.1 Se1 6min ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.19 - 11.27 (m, 1 H), 9.84 (br s, 1 H), 9.59 (br s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.00 - 8.09 (m, 3 H), 7.80 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=8.89 Hz, 2 H), 5.75 - 5.85 (m, 1 H), 5.26 (br d, J=4.58 Hz, 2 H), 3.33 - 3.45 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.23 - 2.32 (m, 2 H)	实施例 199, 3-((甲基磺酰 基)氧基)吡咯 烷-1-甲酸叔丁 酯, Cs ₂ CO ₃
实施例 217	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]-8-(吗啉-2-基甲氧基)喹唑啉-4-胺	LCMS (方法 7): 2.23 min, [M+H] ⁺ 461.1 Se1 6min	实施例 199, 2-(((甲基磺酰 基)氧基)甲基)

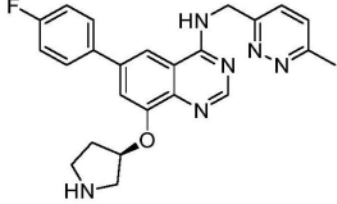
[0872]

		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.96 - 11.49 (m, 1 H) 9.46 - 10.02 (m, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.03 (dd, <i>J</i> =8.71, 5.41 Hz, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.82 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 7.44 (t, <i>J</i> =8.80 Hz, 2 H) 5.77 (s, 1 H) 5.25 (br d, <i>J</i> =5.50 Hz, 2 H) 4.45 - 4.62 (m, 2 H) 4.23 - 4.38 (m, 1 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 3.90 (br s, 2 H) 3.53 (br s, 2 H) 3.01 - 3.42 (m, 4 H) 2.64 (s, 3 H)	吗啉-4-甲酸叔丁酯, Cs ₂ CO ₃
实施例 218	8-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.07 min, [M+H] ⁺ 417.1 ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.29 (br s, 1 H), 9.51 和 9.65 (br s, 2 H, 1 H each), 8.88 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.95 - 8.09 (m, 2 H), 7.65 - 7.84 (m, 3 H), 7.44 (t, <i>J</i> =8.89 Hz, 2 H), 5.50 - 5.64 (m, 1 H), 5.25 (br d, <i>J</i> =5.69 Hz, 2 H), 4.57 (br dd, <i>J</i> =11.46,	实施例 199, 3-((甲基磺酰基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯, Cs ₂ CO ₃

[0873]

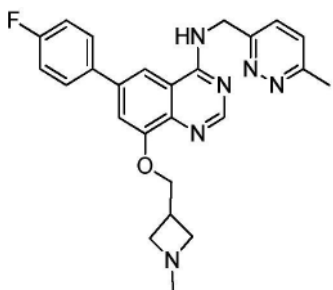
		5.04 Hz, 2 H), 4.05 - 4.32 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	
实施例 219	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-(4-哌啶基氧基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 7): 2.17 min, [M+H] ⁺ 445.1 Se1 6min ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.77 (s, 1 H), 8.44 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.35 (d, J=1.10 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.89 - 7.96 (m, 2 H), 7.33 (t, J=8.71 Hz, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 5.26 - 5.33 (m, 1 H), 3.65 (ddd, J=12.65, 8.53, 4.13 Hz, 2 H), 3.35 - 3.39 (m, 2 H), 2.88 (s, 3 H), 2.21 - 2.46 (m, 4 H)	实施例 199, 4-((甲基磺酰基)氧基)哌啶 -1-甲酸叔丁酯, Cs ₂ CO ₃
实施例 313	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-[(3S)-吡咯烷-3-基]氧基-喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.36-7.49 (m, 2 H), 5.37 (brs, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 3.18-3.37 (m, 4 H),	实施例 199, (R)-3-((甲基磺酰基)氧基)吡 咯烷-1-甲酸叔 丁酯, Cs ₂ CO ₃

[0874]

		3.05-3.08 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.14-2.22 (m, 2 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 431 在 2.23 min.	
实施例 314	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]-8-[(3R)-吡咯烷-3-基]氧基-喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.93-7.90 (m, 2 H), 7.62-7.65 (m, 1 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.36-7.49 (m, 2 H), 5.26-5.28 (m, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 3.05-3.33 (m, 4 H), 2.85-2.86 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.08-2.13 (m, 1 H), 1.90-1.93 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 431 在 2.23 min.	实施例 199, (S)-3-((甲基磺酰基)氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, Cs ₂ CO ₃

[0875] 实施例220

[0876] 6-(4-氟苯基)-8-[(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基]-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺



[0877]

[0878] 使8-(氮杂环丁烷-3-基甲氧基)-6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺(实施例215)(50mg, 0.1mmol)在DMF(1.65mL)中与碳酸钠(31.6mg, 0.3mmol)、硫酸二甲酯(247mg, 0.72mmol)反应。继续在25℃搅拌18h。将粗制物质通过色谱法纯化,剩下作为白色粉末的6-(4-氟苯基)-8-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-N-((6-甲基哒嗪-

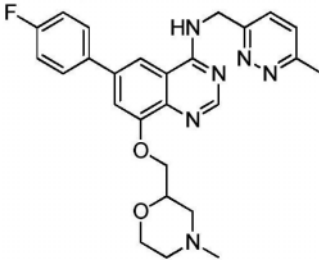
3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(1.9mg,4%收率)。

[0879] LCMS(方法7):LCMS(方法7):2.09min, [M+H]⁺+445.1

[0880] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 8.71 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.54-7.63 (m, 3H), 7.51 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 5.09 (d, J=3.85Hz, 2H), 4.42 (d, J=6.24Hz, 2H), 3.63-3.70 (m, 2H), 3.34-3.56 (m, 2H), 3.06-3.30 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

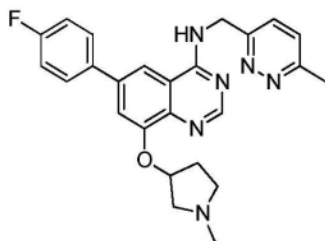
[0881] 从在表中报告的物质开始,通过以上程序的改进制备下述化合物。

[0882]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS	试剂
实施例 221	6-(4-氟苯基)-8-[(4-甲基吗啉-2-基)甲氧基]-N-[(6-甲基哒嗪-3-基)甲基]喹唑啉-4-胺 	LCMS(方法 7): 2.10 min, [M+H] ⁺ 475.1 Se1 6min ¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.58 (s, 1 H) 8.21 (br s, 1 H) 7.45 - 7.61 (m, 4 H) 7.41 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=8.62 Hz, 2 H) 5.08 (d, J=4.58 Hz, 2 H) 4.28 - 4.39 (m, 1 H) 4.21 (br d, J=7.52 Hz, 2 H) 3.92 - 4.02 (m, 1 H) 3.81 (td, J=11.32, 2.29 Hz, 1 H) 3.50 (s, 1 H) 3.01 (br d, J=11.19 Hz, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.70 (br s, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.05 - 2.31 (m, 2 H) 1.27 (s, 2	实施例 217

[0883]

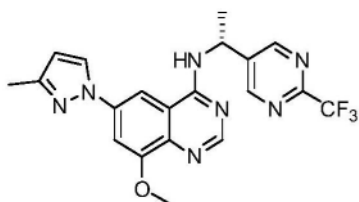
		H)	
实施例 222	6-(4-氟苯基)-N-[(6-甲基吡嗪-3-基)甲基]-8-(1-甲基吡咯烷-3-基)氧基-喹唑啉-4-胺	LCMS (方法 7): 2.02 min, [M+H] ⁺ 445.1 SeI 6min ¹ H NMR (300 MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.45 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.65 - 7.80 (m, 3 H), 7.58 (br d, J=8.44 Hz, 2 H), 7.21 (t, J=8.44 Hz, 2 H), 5.58 (br s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.71 - 3.94 (m, 2 H), 3.61 (br d, J=11.19 Hz, 1 H), 3.39 (br d, J=4.03 Hz, 1 H), 3.08 (s, 3 H), 2.54 - 2.71 (m, 4 H), 2.29 - 2.45 (m, 1 H)	



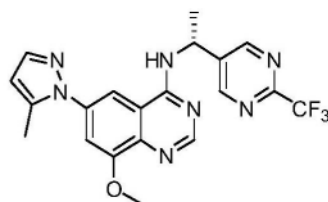
[0884] 实施例223和实施例224

[0885] ((R)-8-甲氧基-6-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(实施例223)和(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(实施例224))

[0886]



实施例 223



实施例 224

[0887] 将(R)-6-溴-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(107mg, 0.25mmol)、碘化亚铜(I) (2.4mg, 0.01mmol)和碳酸钾(73mg, 0.53mmol)的混合物用氮气鼓泡5min。加入在甲苯(0.5mL)中的5-甲基-1H-吡唑(20mg, 0.25mmol)和(外消旋)-(+)-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(3.6mg, 0.03mmol),并将反应混合物加热至115℃保持72小时。恢复至室温以后,将反应物穿过**Celite®**过滤并将滤饼用甲苯(2×5mL)漂洗。将有机相穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到标题化合物。通过¹H NMR研究证实每种位置异构体(实施例223和实施例224)的结构。

[0888] 实施例223: 33mg, 30%, 灰白色固体

[0889] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.18 (s, 2H), 8.59 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.3Hz, 1H),

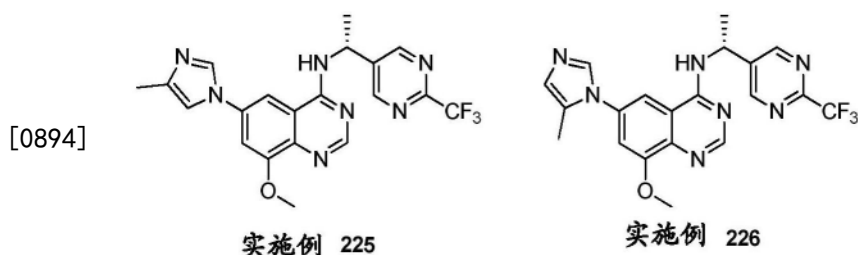
5.69-5.63(m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.74(d, J=7.1Hz, 3H)。LCMS(方法3): [MH⁺]=430在3.30min。

[0890] 实施例224: 6mg, 6%, 灰白色固体

[0891] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.16(s, 2H), 8.64(d, J=7.0Hz, 1H), 8.08(d, J=2.0Hz, 1H), 7.65(d, J=1.6Hz, 1H), 7.39(d, J=2.0Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.69-5.64(m, 1H), 3.97(s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.70(d, J=7.1Hz, 3H)。LCMS(方法3): [MH⁺]=430在3.18min。

[0892] 实施例225和实施例226

[0893] (R)-8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(实施例225)和(R)-8-甲氧基-6-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(实施例226)



[0895] 将(R)-6-溴-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(214mg, 0.50mmol)、碘化亚铜(I) (5.0mg, 0.02mmol)和碳酸铯(145mg, 1.05mmol)的混合物用氮气鼓泡5min。加入在N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中的5-甲基-1H-咪唑(50mg, 0.60mmol)和(外消旋)-(+)-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(3.6mg, 0.03mmol), 并将反应混合物加热至115℃保持72小时。恢复至室温以后, 将反应物穿过 **Celite®** 过滤并将滤饼用N,N-二甲基甲酰胺(2×3mL)漂洗。将有机相穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到标题化合物。通过¹H NMR证实每种位置异构体实施例225和实施例226的结构。

[0896] 实施例225: 18mg, 8%, 灰白色固体

[0897] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.17(s, 2H), 8.50(d, J=6.7Hz, 1H), 8.41(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.09(d, J=1.9Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.53(d, J=2.1Hz, 1H), 5.69-5.63(m, 1H), 4.01(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.74(d, J=7.2Hz, 3H)。LCMS(方法4): [MH⁺]=430在4.01min。

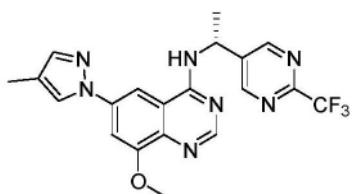
[0898] 实施例226: 14mg, 7%, 灰白色固体

[0899] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ9.40(s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.18(s, 2H), 8.70(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.74(d, J=1.5Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 5.77(q, J=7.0Hz, 1H), 4.04(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.77-1.72(m, 3H)。LCMS(方法3): [MH⁺]=430在2.23min。

[0900] 实施例227

[0901] (R)-8-甲氧基-6-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0902]



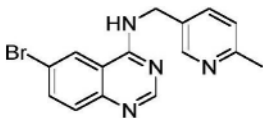
[0903] 将(R)-6-溴-8-甲氧基-N-(1-(2-(三氟甲基)吡啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(107mg, 0.25mmol)、碘化亚铜(I) (2.4mg, 0.01mmol)、4-甲基-1H-吡唑(25mg, 0.30mmol)和碳酸钾(73mg, 0.53mmol)的混合物用氮气鼓泡5min。加入在甲苯(0.5mL)中的(外消旋)-(+)-N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(3.6mg, 0.03mmol), 并将反应混合物加热至115℃保持72小时。恢复至室温以后, 将反应物穿过**Celite®**过滤并将滤饼用甲苯(2×5mL)漂洗。将有机相穿过疏水玻璃料过滤并在真空中除去溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为灰白色固体的标题化合物(4mg, 6%)。

[0904] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.20 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.83 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。LCMS (方法3): $[\text{MH}^+]=430$ 在4.42min。

[0905] 中间体8

[0906] 6-溴-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0907]

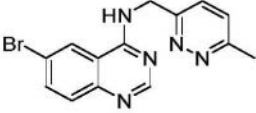
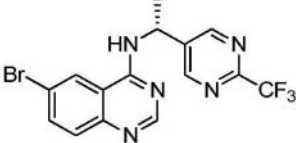
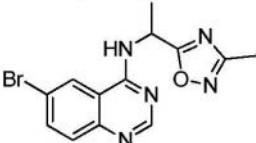


[0908] 将6-溴-4-氯喹唑啉(1g, 4.11mmol)、(6-甲基吡啶-3-基)甲胺(0.500g, 4.09mmol)和三乙胺(3mL, 21.52mmol)在1,4-二噁烷/DMF 5:1 (体积:12mL)中的混合物在100℃搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱法(Biotage Isolere, 55g NH柱, 用0-50%丙酮在庚烷中的溶液梯度洗脱)纯化, 得到作为淡黄色粉末的6-溴-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(1.35g, 4.10mmol, 100%收率)。

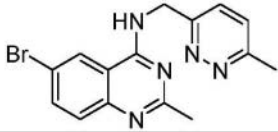
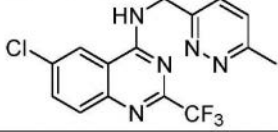
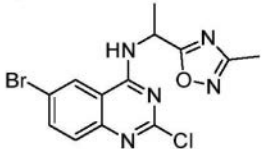
[0909] LCMS (方法6): 0.82min, m/z 328.8 $[\text{M}]^+$ 和330.8 $[\text{M}+2]^+$,

[0910] 通过使合适的胺与在表中报告的基质反应, 通过相同程序的改进合成下述中间体。

[0911]

中间体编号	化学名称 结构	分析数据 LC-MS	物质
中间体 9	6-溴-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.38 min, m/z 330 [M] ⁺ 和 332 [M+2] ⁺ .	6-溴-4-氯喹唑啉
中间体 10	(R)-6-溴-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.70 min, m/z 399 [M] ⁺ 和 401 [M+2] ⁺ .	6-溴-4-氯喹唑啉
中间体 11	6-溴-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.54 min, m/z 334 [M] ⁺ 和 336 [M+2] ⁺ .	6-溴-4-氯喹唑啉

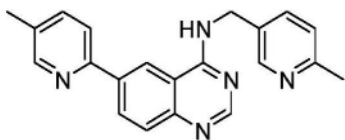
[0912]

中间体 12	6-溴-2-甲基-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): : 0.36 min, m/z 343.8 [M] ⁺ 和 345.8 [M+2] ⁺ ,	6-溴-4-氯-2-甲基喹唑啉
中间体 13	6-氯-N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 6): : 0.95 min, m/z 354 [M+H] ⁺ ,	4,6-二氯-2-(三氟甲基)喹唑啉
中间体 14	6-溴-2-氯-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): : 1.06 min, 367.8 [M] ⁺ , 369.7 [M+2] ⁺ , 371.6 [M+4] ⁺ ,	6-溴-2,4-二氯喹唑啉

[0913] 实施例228

[0914] 6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0915]



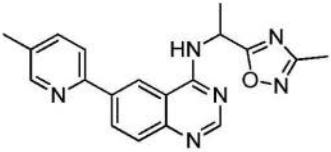
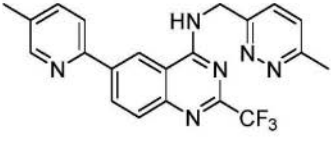
[0916] 将四(三苯基膦)钯(0) (70.2mg, 0.061mmol) 加入6-溴-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(中间体8) (100mg, 0.304mmol) 和5-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (0.315ml, 0.911mmol) 在DMF (体积: 2ml) 中的混合物中。在80℃继续搅拌16h。通过DP色谱法 (Biotage Isolera, 28g NH柱, 用0-100%的EtOAc在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱, 20体积) 纯化, 得到作为白色粉末的6-(5-甲基吡啶-2-基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 (69.8mg, 0.204mmol, 67.3% 收率)。

[0917] LCMS: 0.33min, 341.9m/z [M+H]⁺, CSH 2min。

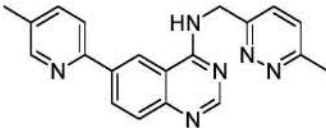
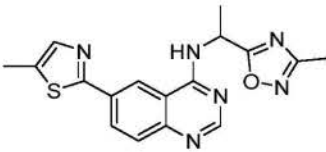
[0918] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.02 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.93-8.96 (m, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.49-8.54 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.00-8.09 (m, 1H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 4.76-4.82 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

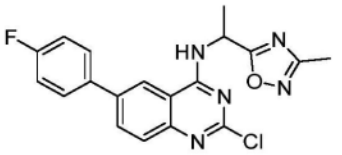
[0919] 使用适当的锡烷试剂和从在表中报告的物质开始, 通过以上程序的改进合成下述化合物:

[0920]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS	开始中间体
实施例 229	<i>N</i>-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.54 min, m/z 347.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.04 (d, J=1.54 Hz, 1 H), 9.01 (d, J=7.06 Hz, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.08 (d, J=7.94 Hz, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 2 H), 5.83 (quin, J=7.11 Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.75 (d, J=7.06 Hz, 3 H).	中间体 11
实施例 230	<i>N</i>-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)-2-(三氟甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 2): [MH]⁺ = 411 在 4.36 min ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 8.42-8.39 (m, 1 H), 8.02-7.99 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62-7.52 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.15-5.08	中间体 13

[0921]

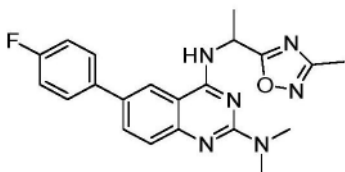
		(m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H)。	
实施例 231	<i>N</i>-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑啉-4-胺 	LCMS (方法 6): 0.75 min, 342.9 m/z [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.20 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 9.00 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.50 - 8.60 (s, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.45 - 7.60 (m, 2 H), 5.04 (d, J=6.1 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)。	中间体 9
实施例 232	<i>N</i>-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(5-甲基噻唑-2-基)噻唑啉-4-胺 	LCMS (方法 2): [MH]⁺ = 353 在 3.86 min。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.22-9.20 (m, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.37-8.35 (m, 1 H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 5.88-5.84 (m, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 1.79 (d, J = 8.0 Hz, 3 H)。	中间体 11
实施例 233	2-氯-6-(4-氟苯基)-<i>N</i>-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)噻唑啉	LCMS (方法 5): : 1.20 min, m/z 383.9 [M]⁺和 385.7	中间体 14

[0922]	喹啉-4-胺 	[M+2]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.33 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.84 - 7.95 (m, 2 H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 5.75 - 5.80 (m, 1 H), 2.37 (br. s., 3 H), 1.77 (d, J=1.0 Hz, 3 H).	
--------	---	---	--

[0923] 实施例234

[0924] 6-(4-氟苯基)-N₂,N₂-二甲基-N₄-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-2,4-二胺

[0925]



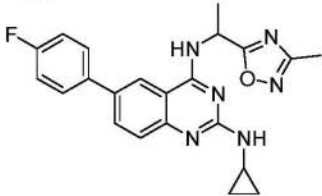
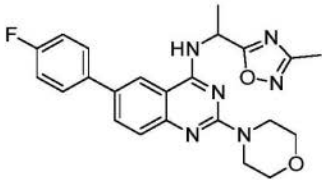
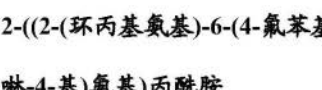
[0926] 将2-氯-6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(实施例223)(80mg, 0.208mmol)和在THF中的2.0M二甲基胺(0.625ml, 1.251mmol)在1,4-二噁烷(体积:3ml)中的溶液在100℃搅拌16h。将反应混合物在饱和氯化铵水溶液和二氯甲烷之间分配。将有机层在减压下浓缩。通过DP色谱法(Biotage Isolera, 10g KP-Sil柱, 用0-70% [二氯甲烷/MeOH 9:1]在二氯甲烷中的溶液梯度洗脱, 15体积)纯化, 得到作为淡黄色粉末的6-(4-氟苯基)-N₂,N₂-二甲基-N₄-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-2,4-二胺(73.5mg, 0.187mmol, 90%收率)。

[0927] LCMS: 0.71min, m/z 393.0 [M+H]⁺, 方法5酸性方法。

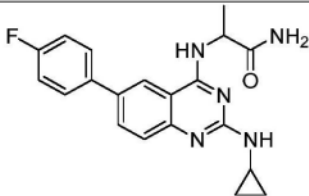
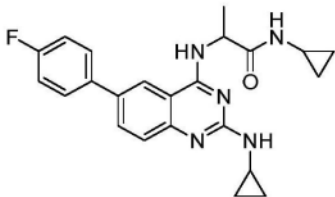
[0928] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.51-8.84 (m, 1H), 8.45 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.8, 5.7Hz, 3H), 7.32 (t, J=8.8Hz, 3H), 5.45-5.55 (m, 1H), 3.02 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (d, J=7.0Hz, 3H)。

[0929] 通过以上程序的改进合成下述化合物。使用与实施例235相同的反应条件得到实施例237, 使用与实施例236相同的反应条件得到实施例238。

[0930]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
实施例 235	N2-环丙基-6-(4-氟苯基)-N4-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-2,4-二胺 	LCMS (方法 5): 0.78 min, m/z 405.1 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.48 - 8.64 (m, 1 H), 8.42 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.70 - 7.93 (m, 3 H), 7.25 - 7.35 (m, 3 H), 6.82 (s, 1 H), 5.60 - 5.81 (m, 1 H), 2.58 - 2.77 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.71 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.17 - 0.70 (m, 4 H).
实施例 236	6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-2-吗啉代喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.67 min, m/z 435 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.69 (d, J=6.1 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 2 H), 7.27 - 7.43 (m, 3 H), 5.40 - 5.50 (s, 1 H), 3.46 - 3.80 (m, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 1.72 (d, J=7.5 Hz, 3 H).
实施例 237	2-((2-(环丙基氨基)-6-(4-氟苯基)喹唑啉-4-基)氨基)丙酰胺 	LCMS (方法 5):: 0.72 min, m/z 406.1 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.92 - 8.07 (m, 1 H), 7.72

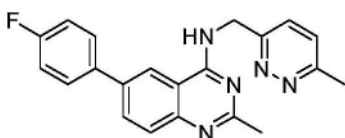
[0931]

		- 7.92 (m, 3 H), 7.21 - 7.43 (m, 3 H), 4.60 - 4.77 (m, 1 H), 2.85 - 2.70 (m, 1 H), 2.70 - 2.55 (m, 1 H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.40 - 0.47 (m, 4 H), 0.32 - 0.50 (m, 4 H).
实施例 238	N-环丙基-2-((2-(环丙基氨基)-6-(4-氟苯基)喹唑啉-4-基)氨基)丙烯酸酰胺 	LCMS (方法 5):: 0.61 min, m/z 366.0 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 8.11 (bs, 1 H), 7.69 - 7.91 (m, 3 H), 7.18 - 7.42 (m, 4 H), 6.96 (br s, 2 H), 4.73 (br t, J=7.23 Hz, 1 H), 2.75 - 2.94 (m, 1 H), 1.41 (d, J=7.23 Hz, 3 H), 0.55 - 0.71 (m, 2 H), 0.42 - 0.53 (m, 2 H).

[0932] 实施例239

[0933] 6-(4-氟苯基)-2-甲基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺

[0934]



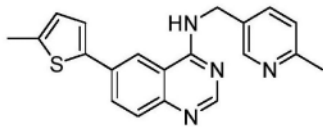
[0935] 将Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11.86mg, 0.015mmol) 加入6-溴-2-甲基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(中间体9) (50mg, 0.145mmol)、(4-氟苯基)硼酸(30.5mg, 0.218mmol)和磷酸钾(61.7mg, 0.291mmol)在DMF/水2:1(体积:3ml)中的混合物中。在80℃继续搅拌16h。通过RP色谱法(Biotage Isolera, 30g C18柱, 用0-65%的B在A中的溶液梯度洗脱, A:水/乙腈95:5+0.1%浓氨水, B:乙腈:水95:5+0.1%浓氨水, 20体积)、然后通过RP色谱法(Biotage Isolera, 30g C18柱, 用0-50%的B在A中的溶液梯度洗脱, A:水/乙腈95:5+0.1%HCOOH, B:乙腈:水95:5+0.1%HCOOH, 15体积)纯化, 得到作为灰白色粉末的6-(4-氟苯基)-2-甲基-N-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺(35.9mg, 0.100mmol, 68.8%收率)。

[0936] LCMS(方法5): 0.53min, m/z 360 [M+H]⁺,。

[0937] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.17-13.22(bs, 1H), 9.00(br.s., 1H), 8.60(d, J=1.8Hz, 1H), 8.07(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H), 7.87(dd, J=8.8, 5.7Hz, 2H), 7.69(d, J=8.3Hz, 1H), 7.46-7.61(m, 2H), 7.35(t, J=8.8Hz, 2H), 5.03(d, J=5.3Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 2.43(s, 3H)。

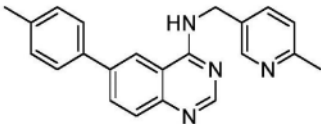
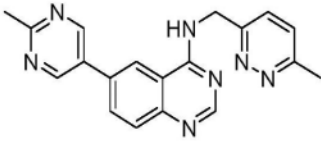
[0938] 从在表中报告的合适中间体开始, 通过相同程序的改进合成下述中间体。

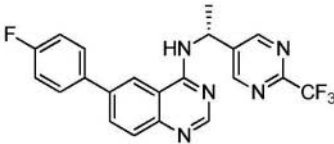
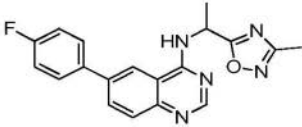
[0939] 用与实施例245所用的条件相同的条件,得到实施例246。

实施例编号	化学名称 结构	分析数据	开始中间体
		¹ H NMR LC-MS	
实施例 240	N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(5-甲基噻吩-2-基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.42 min, m/z 346.9 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.91 (s, 1 H), 8.48 (dd, J=12.28, 1.75 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J=12.28, 1.75 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.99 (dd, J=8.55, 1.97 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 2 H), 7.44 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=7.89 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=2.63 Hz, 1 H), 4.77 (br d, J=5.70 Hz, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.43 (s,	中间体 8

[0940]

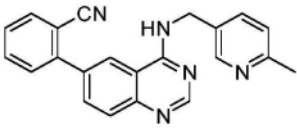
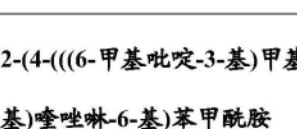
[0941]

		3 H)。	
实施例 241	<i>N</i>-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-6-(对甲苯基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.40 min, 341.0 m/z [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.89 - 9.01 (m, 1 H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.50 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.75 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 3 H), 7.68 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)。	中间体 8
实施例 242	<i>N</i>-((6-甲基哒嗪-3-基)甲基)-6-(2-甲基嘧啶-5-基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.35 min, m/z 344.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.19 (s, 2 H), 9.06 - 9.16 (m, 1 H), 8.79 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.25 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.83	中间体 9

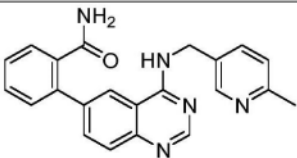
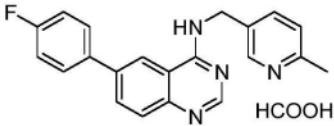
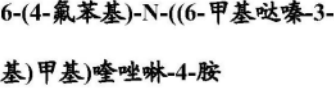
		(d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.05 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H).	
实施例 243	(R)-6-(4-氟苯基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.77 min, m/z 414.0. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.17 (s, 2 H), 8.72 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.12 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.84 - 7.96 (m, 2 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.39 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.69 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 1.74 (d, J=7.1 Hz, 3 H).	中间体 10
实施例 244	6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.72 min, m/z 350.0. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.86 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.12 (dd, J=8.6,	中间体 11

[0942]

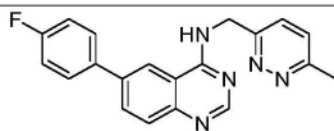
[0943]

		1.5 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.77 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.70 (d, J=7.0 Hz, 3 H)。	
实施例 245	2-(4-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)苄腈 	LCMS (方法 5): : 0.34 min, 351.9 m/z [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.97 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.53 (s, 2 H), 8.49 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 2 H), 7.79 - 7.90 (m, 2 H), 7.75 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.59 - 7.71 (m, 2 H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.76 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H)。	中间体 8
实施例 246	2-(4-(((6-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)喹唑啉-6-基)苯甲酰胺 	LCMS (方法 6): 0.68 min, 369.9 m/z [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.88	中间体 8

[0944]

		(t, J=5.7 Hz, 1 H), 8.43 - 8.53 (m, 2 H), 8.33 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.42 - 7.58 (m, 4 H), 7.33 (bs, 1 H), 7.19 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.75 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H).	
实施例 247	6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺甲酸盐 	LCMS (方法 5): : 0.45 min, m/z 345.0 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.95 (t, 1 H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.42 - 8.54 (m, 2 H), 8.02 - 8.19 (m, 2 H), 7.81 - 7.93 (m, 2 H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=7.9, 2.2 Hz, 1 H), 7.36 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 4.78 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H).	中间体 8
实施例 248	6-(4-氟苯基)-N-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): : 0.53 min, m/z 345.9 [M+H] ⁺ ,	中间体 9

[0945]

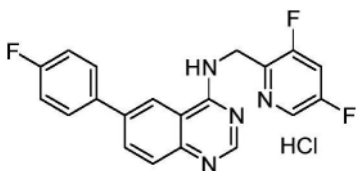


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.13 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 2 H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.44 - 7.62 (m, 2 H), 7.37 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 5.04 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H).

[0946] 实施例249

[0947] N-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-6-(4-氟苯基)喹唑啉-4-胺盐酸盐

[0948]



[0949] 将DIPEA (0.15mL, 0.861mmol) 加入6-溴-4-氯喹唑啉 (100mg, 0.411mmol) 和 (3,5-二氟吡啶-2-基) 甲胺盐酸盐 (74.2mg, 0.411mmol) 在DMF (体积: 2mL) 中的混合物中。在80℃继续搅拌6h。在起始原料向6-溴-N-((3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基) 喹唑啉-4-胺的转化结束后, 将水 (1mL) 加入反应混合物, 随后加入4-氟苯基硼酸 (86mg, 0.614mmol)、磷酸钾 (174mg, 0.818mmol) 和Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (33.5mg, 0.041mmol)。在80℃继续搅拌16h。将混合物冷却至室温, 然后加入甲酸 (150μL, 3.98mmol)。通过RP色谱法 (Biotage Isolera, 30g C18柱, 用100:0至65:35A/B梯度洗脱, A: 水/乙腈95:5+0.1% HCOOH, B: 乙腈: 水95:5+0.1% HCOOH, 15体积) 纯化, 得到作为灰白色粉末的N-((3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基)-6-(4-氟苯基) 喹唑啉-4-胺盐酸盐 (98.4mg, 0.244mmol, 59.5% 收率)。

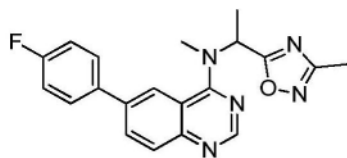
[0950] LCMS (方法5) :: 0.67min, 366.9m/z [M+H]⁺,

[0951] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.82 (br s, 1H), 8.92-9.00 (m, 1H), 8.84-8.91 (m, 1H), 8.44-8.50 (m, 1H), 8.34-8.44 (m, 1H), 7.98-8.07 (m, 1H), 7.87-7.97 (m, 3H), 7.43 (t, J=8.88Hz, 2H), 5.13 (br d, J=5.26Hz, 2H)。

[0952] 实施例250

[0953] 6-(4-氟苯基)-N-甲基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 乙基) 喹唑啉-4-胺

[0954]



[0955] 向冷却至0℃的6-(4-氟苯基)-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(30g,0.086mmol)在DMF(1mL)中的溶液中,加入NaH(6.07mg,0.240mmol),并将反应物搅拌30min,然后加入MeI(10.74μL,0.172mmol)。20h以后,将粗制混合物直接加载到柱上并通过RP快速色谱法(Biotage Isolera,12g C18柱,用0-80%的B在A中的溶液梯度洗脱;A:水/MeCN 95:5+0.1%HCOOH,B:MeCN/水95:5+0.1%HCOOH)纯化,得到作为淡米色粉末的标题化合物(16mg,0.044mmol,51.3%收率)。

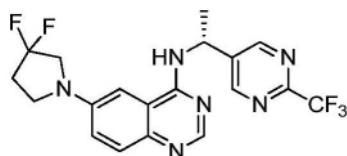
[0956] LCMS(方法5):0.57min,364.0[M+H]⁺。

[0957] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.33(d,J=2.2Hz,1H),8.08(s,1H),7.98(dd,J=8.4,2.2Hz,1H),7.69-7.77(m,2H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.32(t,J=8.8Hz,2H),5.72(d,J=6.6Hz,1H),3.63(s,3H),2.31(s,3H),1.53(d,J=7.1Hz,3H)。

[0958] 实施例251

[0959] (R)-6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[0960]



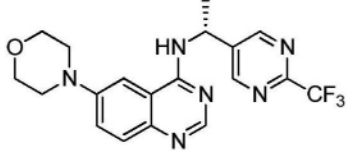
[0961] 向(R)-6-溴-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺(40mg,0.100mmol)在甲苯(1.5mL)中的悬浮液中,加入3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(36mg,0.251mmol)和碳酸铯(82mg,0.251mmol),随后加入(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基(13mg,0.020mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(9.20mg,10.05μmol)。将得到的混合物加热至100℃并搅拌7h。将混合物冷却至室温并过滤。在减压下除去挥发物。通过RP快速色谱法(Biotage Isolera,30g C18柱,用0-90%的B在A中的溶液梯度洗脱;A:水/MeCN 95:5+0.1%HCOOH,B:MeCN/水95:5+0.1%HCOOH)纯化,得到不纯的产物。通过快速色谱法(Biotage Isolera,11g NH柱,用5%至100%的EtOAc在庚烷中的溶液梯度洗脱)第二次纯化,得到作为白色粉末的标题化合物(21mg,4.95μmol,5%收率)。

[0962] LCMS(方法5):0.68min,425.0[M+H]⁺。

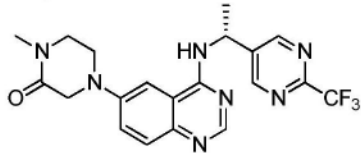
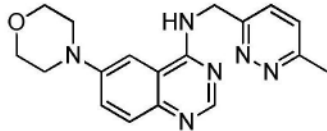
[0963] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.13(s,2H),8.31(d,J=7.06Hz,1H),8.27(s,1H),7.55-7.62(m,3H),5.66(quin,J=6.89Hz,1H),3.76(t,J=13.89Hz,2H),3.51(t,J=7.06Hz,2H),2.39-2.49(m,2H),1.72(d,J=7.06Hz,3H)。

[0964] 通过以上程序的改进合成下述实施例。

[0965]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
实施例 252	(R)-6-吗啉代-N-(1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.53 min, 405.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (s, 2 H), 8.29 - 8.34 (m, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.53 - 7.65 (m, 2 H), 7.35 - 7.47 (m, 1 H), 5.56 - 5.75 (m, 1 H), 3.75 - 3.94 (m, 4 H), 3.20 - 3.30 (m, 4 H), 1.71 (d, J=7.0 Hz, 3 H).

[0966]

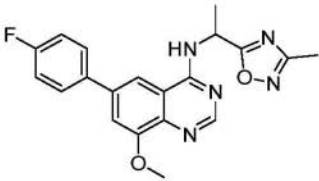
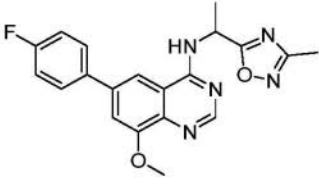
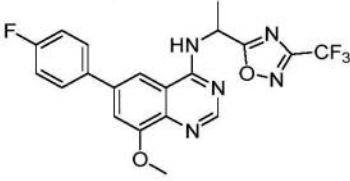
实施例 253	(R)-1-甲基-4-(4-((1-(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)喹唑啉-6-基)哌嗪-2-酮 	LCMS (方法 5): 0.48 min, 432 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.13 (s, 2 H), 8.38 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.56 - 7.73 (m, 2 H), 7.53 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 5.51 - 5.77 (m, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 2 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 1.73 (d, J=7.1 Hz, 3 H).
实施例 254	N-((6-甲基吡嗪-3-基)甲基)-6-吗啉代喹唑啉-4-胺 	LCMS (方法 5): 0.34 min, 337 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.68 - 8.77 (m, 1 H), 8.22 - 8.32 (m, 1 H), 7.37 - 7.64 (m, 5 H), 4.91 - 5.04 (m, 2 H), 3.72 - 3.87 (m, 4 H), 3.17 - 3.27 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H).

[0967] 通过在上文中描述的适当外消旋混合物的手性制备型SFC纯化,得到作为单一异构体的在下表中报告的下述化合物。

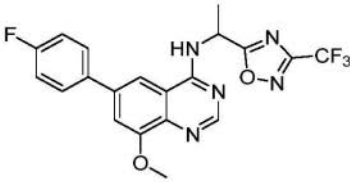
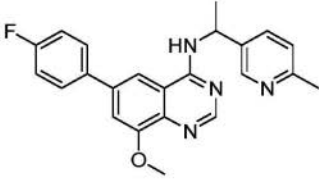
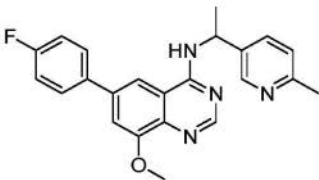
[0968]

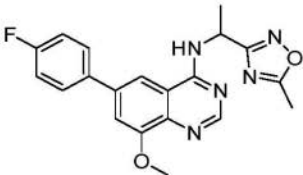
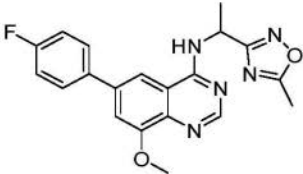
实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
实施例 255	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H),

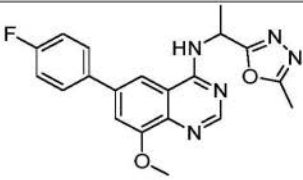
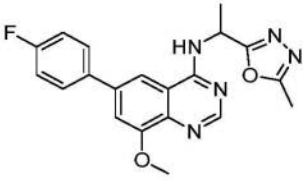
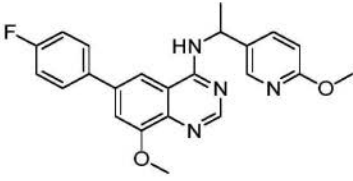
[0969]

	胺的单一对映异构体 1 	8.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2 H), 5.83-5.78 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS (方法 4): $[MH^+] = 380$ 在 3.27 min. 手性分析(方法 9)在 2.7 min.
实施例 256	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.21 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2 H), 5.83-5.78 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H). LCMS (方法 4): $[MH^+] = 380$ 在 3.27 min. 手性分析(方法 9)在 3.27 min.
实施例 257	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(1-(3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2 H), 5.94-5.89 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 1.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H). LCMS (方法 3): $[MH^+] = 434$ 在 4.96 min. 手性分析(方法 8)在 2.6 min.
实施例 258	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-<i>N</i>-(1-(3-(三氟	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.91

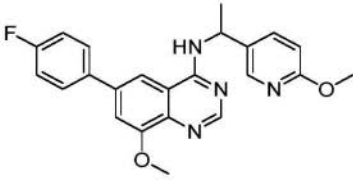
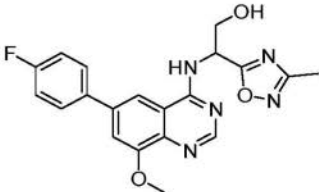
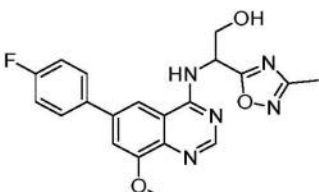
[0970]

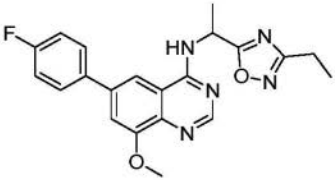
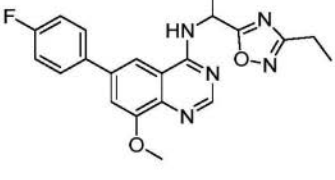
	甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	(d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.97-7.91 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.43-7.38 (m, 2 H), 5.95-5.88 (m, 1 H), 4.04 (s, 4 H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 434 在 4.95 min. 手性分析(方法 8)在 3.6 min.
实施例 259	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.52-8.47 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.73 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 389 在 2.55 min. 手性分析(方法 5)在 1.9 min.
实施例 260	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.52-8.47 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.73 (dd, J = 2.3, 8.1 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.43

		(s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法4): [MH ⁺] = 389 在 2.55 min. 手性分析(方法5)在 2.6 min.
实施例 261	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法3): [MH ⁺] = 380 在 4.14 min. 手性分析(方法14)在 2.0 min.
[0971] 实施例 262 单一对映异构体 2	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法3): [MH ⁺] = 380 在 4.15 min. 手性分析(方法14)在 3.1min.
实施例 263	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.73 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H),

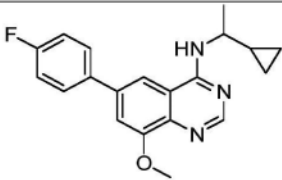
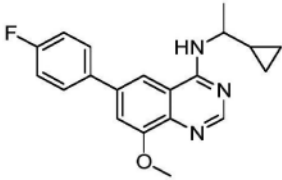
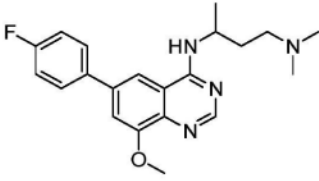
		5.90-5.85 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 380 在 3.06 min. 手性分析(方法 19)在 2.63 min.
实施例 264	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.91-5.86 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.44-3.38 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 380 在 3.02 min. 手性分析(方法 19)在 3.57 min.
[0972] 实施例 265	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.46 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 405 在 3.57 min. 手性分析(方法 20)在 1.68 min.
实施例 266	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J =

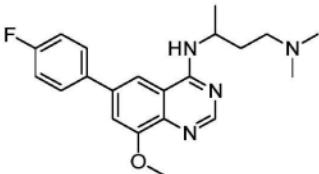
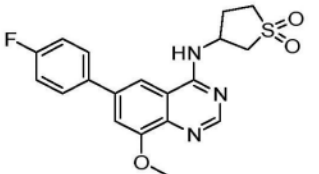
[0973]

		1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.91 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.63-5.58 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 1.63 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 405 在 3.58 min. 手性分析(方法 20)在 2.68 min.
实施例 267	2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 5.38 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.03 (s, 6 H), 2.33 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 389 在 2.55 min. 手性分析(方法 12)在 3.6 min.
实施例 268	2-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.71 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.80-5.74 (m, 1 H), 5.39 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1 H), 4.03 (s, 5 H), 3.44-3.38 (m, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 396 在 2.97

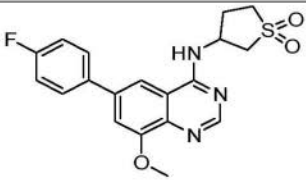
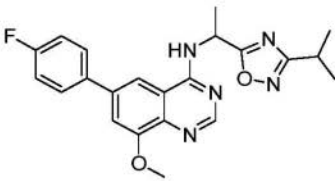
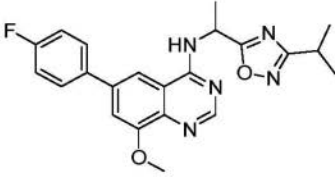
		min. 手性分析(方法 12)在 4.85 min.
实施例 269	<i>N</i>-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.97-7.92 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.85-5.79 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.71 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 394 在 3.47 min. 手性分析(方法 9)在 2.61 min.
[0974] 实施例 270	<i>N</i>-(1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.80 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.85-5.80 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.71 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.22 (dd, J = 7.5, 7.5 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 394 在 4.68 min. 手性分析(方法 9)在 3.46 min.
实施例 271	<i>N</i>-(1-环丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.36 (s, 1 H), 8.13-8.08 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1 H),

[0975]

		7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.94 (dd, J = 8.2, 14.9 Hz, 1 H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 1.17-1.08 (m, 1 H), 0.55-0.22 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 338 在 3.67 min. 手性分析(方法 14)在 6.55 min.
实施例 272	<i>N</i>-(1-环丙基乙基)-6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.36 (s, 1 H), 8.13-8.08 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.94 (dd, J = 8.3, 14.9 Hz, 1 H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.16-1.08 (m, 1 H), 0.55-0.23 (m, 1 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 338 在 3.68 min. 手性分析(方法 14)在 7.91 min.
实施例 273	<i>N</i>³-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-<i>N</i>¹,<i>N</i>¹-二甲基丁烷-1,3-二胺的单一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.09-8.04 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.56-4.48 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.35-2.28 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.89-1.67 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 369 在 2.37 min. 手性分析(方法 7)在 1.62 min.

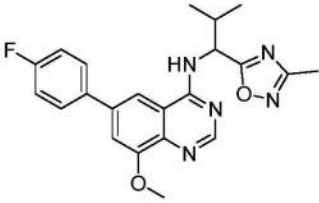
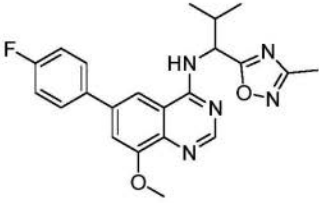
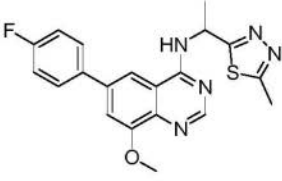
实施例 274	<i>N</i>³-(6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)-<i>N</i>¹,<i>N</i>¹-二甲基丁烷-1,3-二胺的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.42 (s, 1 H), 8.09-8.04 (m, 2 H), 7.94-7.89 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 4.56-4.48 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 2.35-2.28 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.88-1.68 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)。LCMS (方法 4): [MH⁺] = 369 在 2.37 min。手性分析(方法 7) 在 2.4 min。
实施例 275	3-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的单一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.57 (s, 1 H), 8.43-8.38 (m, 1 H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.98-7.94 (m, 2 H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.14 (dd, J = 7.2, 15.8 Hz, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 3.73 (dd, J = 8.2, 13.3 Hz, 1 H), 3.53-3.46 (m, 1 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 3.19 (dd, J = 8.0, 13.2 Hz, 1 H), 2.67-2.61 (m, 1 H), 2.45-2.36 (m, 1 H)。LCMS (方法 4): [MH⁺] = 388 在 2.97 min。手性分析(方法 15)在 4.5 min。
实施例 276	3-((6-(4-氟苯基)-8-甲氧基喹唑啉-4-基)氨基)四氢噻吩 1,1-二氧化物的单一对映异构体 2	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H),

[0976]

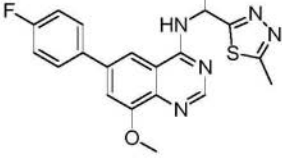
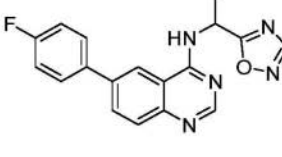
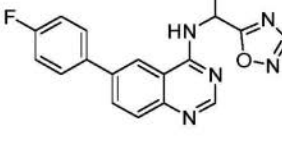
		5.79-5.74 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 388 在 2.98 min. 手性分析(方法 15)在 6.86 min.
实施例 277	6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 (dd, J = 1.3, 7.0 Hz, 6 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 408 在 3.66 min. 手性分析(方法 11)在 2.52 min.
实施例 278	6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-异丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-8-甲氧基-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 3.09-3.01 (m, 1 H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.25 (dd, J = 1.3, 7.0 Hz, 6 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 408 在 3.73 min. 手性分析(方法 11)在 3.23 min.
实施例 279	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J

[0977]

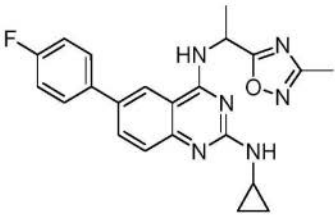
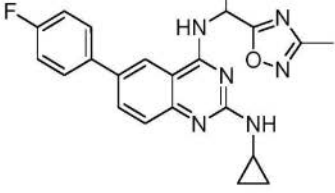
[0978]

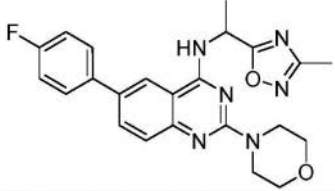
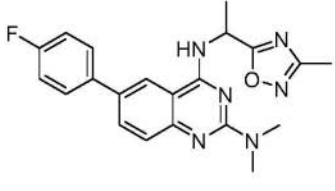
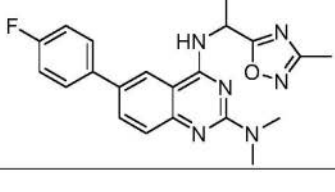
		= 3.2, 5.4, 12.1 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.9, 8.9 Hz, 2 H), 5.53 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。LCMS (方法 4): [MH⁺] = 408 在 3.67 min。 手性分析(方法 13)在 3.68 min。
实施例 280	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-[2-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基]喹唑啉-4-胺的单一一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.99-7.94 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.53 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。 LCMS (方法 4): [MH⁺] = 408 在 3.68 min。手性分析(方法 13)在 1.62 min。
实施例 281	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺的单一一对映异构体 1 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 6.00-5.94 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)。 LCMS (方法 4): [MH⁺] = 396 在 3.12 min。手性分析(方法 6)在 1.8 min。
实施例 282	6-(4-氟苯基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.83 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.50 (s, 1 H),

[0979]

	的单一对映异构体 2 	8.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.96-7.92 (m, 2 H), 7.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 7.39 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2 H), 5.99-5.94 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 1.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 3 H). LCMS (方法 4): $[MH^+] = 396$ 在 3.11 min. 手性分析(方法 6)在 3.03 min.
实施例 283	6-(4-氟苯基)-<i>N</i>-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1 	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.95 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.21 (dd, $J = 1.6, 8.7$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz, 2 H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 5.89-5.83 (m, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H). LCMS (方法 3): $[MH^+] = 350$ 在 4.31 min. 手性分析(方法 8)在 1.92 min.
实施例 284	6-(4-氟苯基)-<i>N</i>-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.09 (dd, $J = 1.5, 8.6$ Hz, 1 H), 7.83 (dd, $J = 5.6, 8.6$ Hz, 2 H), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 5.77-5.71 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H). LCMS (方法 8): $[MH^+] = 350$ 在 2.45 min.
实施例 285	<i>N</i>²-环丙基-6-(4-氟苯基)-<i>N</i>^d-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.47-8.47 (m, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80

[0980]

	-2,4-二胺的单一对映异构体 1 	(dd, J = 1.5, 8.6 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.31-7.22 (m, 3 H), 6.76 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 5.63-5.62 (m, 1 H), 2.69-2.54 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.55-0.52 (m, 2 H), 0.41-0.37 (m, 1 H), 0.26-0.26 (m, 1 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 405 在 3.61 min. 手性分析(方法 16)在 1.86 min.
实施例 286	<i>N</i>²-环丙基-6-(4-氟苯基)-<i>N</i>^d-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺的单一对映异构体 2 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.41-8.38 (m, 1 H), 7.88 (dd, J = 1.8, 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 2 H), 7.45-7.38 (m, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 5.71-5.60 (m, 1 H), 2.72-2.59 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.70 (d, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.64-0.58 (m, 2 H), 0.45-0.42 (m, 1 H), 0.37-0.28 (m, 1 H). 没有观察到 NH. LCMS (方法 3): [MH⁺] = 405 在 4.77 min. 手性分析(方法 16)在 2.41 min.
实施例 287	6-(4-氟苯基)-<i>N</i>-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-2-吗啉代-喹唑啉-4-胺的单一对映异构体 1	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.76 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 5.4, 8.5 Hz, 2 H), 7.46-7.35 (m, 3 H), 5.59-5.51 (m, 1 H), 3.69-3.59 (m, 8 H), 2.36 (s, 3 H), 1.77 (d, J = 7.1

		Hz, 3 H)。LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 435 在 4.95 min。手性分析(方法 17) 在 1.17 min.
实施例 288	6-(4-氟苯基)-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-2-咪唑代-噻唑啉-4-胺的单一对映异构体 2 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 7.22 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 6.20 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2 H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 2.44-2.30 (m, 8 H), 1.08 (s, 3 H), 0.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)。没有观察到 NH。LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 435 在 4.94 min。手性分析(方法 17)在 1.89 min.
实施例 289	6-(4-氟苯基)-N²,N²-二甲基-N⁴-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]噻唑啉-2,4-二胺的单一对映异构体 1 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.40-8.37 (m, 1 H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 5.7, 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 8.7, 8.7 Hz, 2 H), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.97 (s, 6 H), 2.27 (s, 3 H), 1.69 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)。没有观察到 NH。 LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 393 在 5.11 min。手性分析(方法 18)在 3.65 min.
实施例 290	6-(4-氟苯基)-N²,N²-二甲基-N⁴-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]噻唑啉-2,4-二胺的单一对映异构体 2 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.49 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2 H), 7.43-7.34 (m, 3 H), 5.60-5.51 (m, 1 H), 3.07 (s, 6 H), 2.35 (s, 3 H), 1.77

[0981]

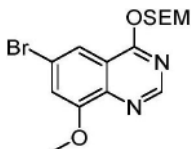
[0982]

		(d, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 393 在 5.12 min. 手性分析 (方法 18)在 5.26 min.
--	--	---

[0983] 中间体15

[0984] 6-溴-8-甲氧基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹唑啉

[0985]



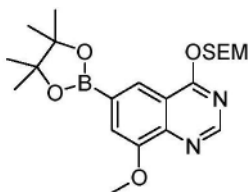
[0986] 将6-溴-8-甲氧基喹唑啉-4-醇 (200mg, 0.78mmol) (中间体2) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中并将反应混合物冷却至0℃。逐份加入氢化钠 (60%的在矿物油中的分散体, 38mg, 0.94mmol), 并将反应混合物搅拌30min。然后逐滴加入 (2-氯甲氧基乙基) 三甲基硅烷 (0.21ml, 1.18mmol)。然后将反应物在0℃搅拌1小时, 并然后将其温热至室温。将反应混合物用水 (5mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (15mL) 分配。分离各相, 并将水层用乙酸乙酯 (2×10mL) 洗涤。将合并的有机相干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过硅胶上的柱色谱法纯化, 用0-40%的乙酸乙酯在环己烷中的溶液洗脱, 以得到作为无色固体的标题化合物 (181mg, 60%)。

[0987] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.17 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.3 (d, J = 2.0Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.66 (m, J = 4.1Hz, 2H), 0.95 (m, J = 4.1Hz, 2H), 0.02 (s, 9H)。LCMS (方法3): [MH⁺] = 385在5.24min。

[0988] 中间体16

[0989] 8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹唑啉

[0990]

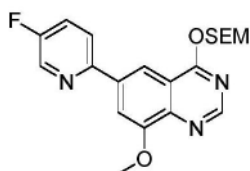


[0991] 将6-溴-8-甲氧基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹唑啉 (190mg, 0.49mmol)、双(频哪醇合)二硼 (150mg, 0.59mmol) 和乙酸钾 (97mg, 0.99mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中的混合物用氮气鼓泡10分钟, 然后加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) (36mg, 0.05mmol)。然后将反应混合物在95℃加热2小时。该时间以后, 将反应物冷却至室温并穿过 **Celite®** 过滤。将标题化合物作为在1,4-二噁烷中的溶液直接使用, 假定定量收率。

[0992] 中间体17

[0993] 6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲氧基)-喹唑啉

[0994]



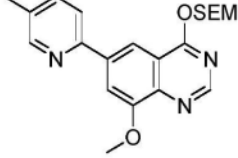
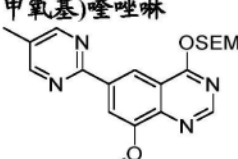
[0995] 向8-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹唑啉(330mg, 0.78mmol)中加入2-溴-5-氟吡啶(137mg, 0.78mmol)、碳酸铯(508mg, 1.56mmol)、1,4-二噁烷(8mL)和水(1mL)。用氮气在反应混合物中鼓泡10分钟,然后加入四(三苯基膦)钯(0)(90mg, 0.078mmol)。然后将反应物在90℃加热16小时。该时间以后,将反应混合物冷却至室温,穿过**Celite®**过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶上的柱色谱法纯化,用0-60%的乙酸乙酯在环己烷中的溶液洗脱,以得到作为淡黄色固体的标题化合物(226mg, 72%)。

[0996] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ 8.76 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.4Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dt, $J=2.4$, 9.1Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.64 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 0.97 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 0.01 (s, 9H)。LCMS (方法3): $[\text{MH}^+]=402$ 在5.43min。

[0997] 按照关于6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲氧基)-喹唑啉(中间体17)的制备描述的相同程序,合成在下表中报告的下述中间体:

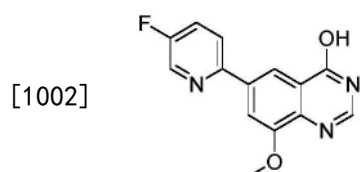
[0998]

中间体编号	化学名称 结构	分析数据
		$^1\text{H NMR}$ LC-MS
中间体 21	6-(5-甲基吡啶-2-基)-8-甲氧基	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.60-8.59

[0999]	-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹唑啉 	(m, 1 H), 8.43 (d, J = 2.0 Hz, 2 H), 8.10-8.08 (m, 2 H), 7.80-7.78 (m, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 3.70-3.64 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 0.94-0.90 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H)。LCMS (方法 4): [MH⁺] = 398 在 5.12 min.
中间体 22	6-(5-甲基嘧啶-2-基)-8-甲氧基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹唑啉 	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.68 (s, 2 H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 5.48 (s, 2 H), 4.17 (s, 3 H), 3.71-3.67 (m, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 0.99-0.97 (m, 2 H), 0.01 (s, 9 H)。LCMS (方法 4): [MH⁺] = 399 在 5.18 min.

[1000] 中间体23

[1001] 6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基喹唑啉-4-醇



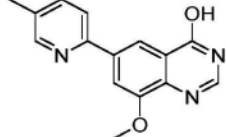
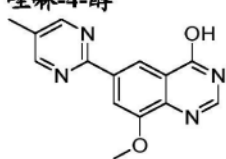
[1003] 将6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)喹唑啉 (225mg, 0.56mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 和三氟乙酸 (0.21mL, 2.81mmol) 中。将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩以得到作为淡橙色固体的标题化合物 (142mg, 93%)。

[1004] ¹H NMR (400MHz, DMSO): δ 8.76 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.7Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 9.0Hz, 4.6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 2.4, 9.1Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 4.06 (s, 3H)。LCMS (方法3): [MH⁺] = 272 在 3.08min。

[1005] 按照关于6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基喹唑啉-4-醇 (中间体23) 的制备描述的相同程序,合成在下表中报告的下述中间体:

[1006]	中间体编号	分析数据
	化学名称 结构	¹ H NMR

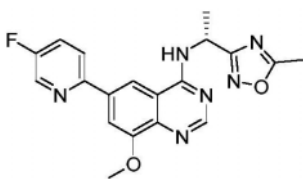
[1007]

		LC-MS
中间体 26	8-甲氧基-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-醇 	^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.56 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99-7.93 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.76-7.73 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H). LCMS (方法 4): $[\text{MH}^+] = 268$ 在 2.39 min.
中间体 27	6-(5-甲基嘧啶-2-基)-8-甲氧基喹唑啉-4-醇 	LCMS (方法 4): $[\text{MH}^+] = 269$ 在 2.89 min.

[1008] 实施例315

[1009] (R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺

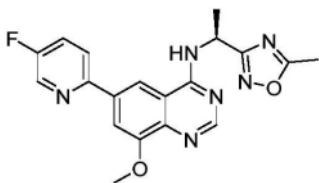
[1010]



[1011] 实施例325

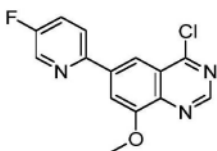
[1012] (S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[1013]



[1014] 步骤1: 4-氯-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基喹唑啉的制备

[1015]

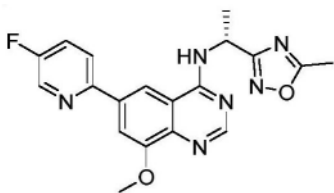


[1016] 将8-甲氧基-6-(5-氟吡啶-2-基)喹唑啉-4-醇(750mg, 2.81mmol)悬浮于亚硫酸氯(4.1mL, 56.12mmol)中并加入DMF(0.0005mL, 0.006mmol)。将反应混合物在95℃加热4小时。将反应物冷却至室温并在真空中除去溶剂,以得到4-氯-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基喹唑啉(800mg, 98%)。将粗残余物不经进一步纯化直接用于下一步。

[1017] 步骤2: (R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)

乙基) 喹唑啉-4-胺和

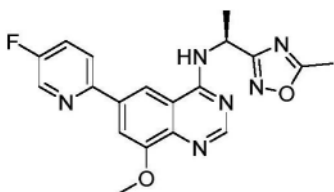
[1018]



[1019] 和

[1020] (S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的制备

[1021]



[1022] 向4-氯-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基喹唑啉(100mg, 0.367mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.32mL, 1.84mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物中加入(R)-1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙烷-1-胺(93mg, 0.735mmol)。将得到的混合物在50℃搅拌5天。将反应混合物冷却至室温,并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物(25mg, 19%)。

[1023] 实施例315

[1024] (R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.54 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (ddd, J=8.6, 8.6, 2.9Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.1Hz, 3H)。LCMS(方法3): [MH⁺]=381在2.90min。手性分析(方法31)在2.24min。

[1025] 实施例325

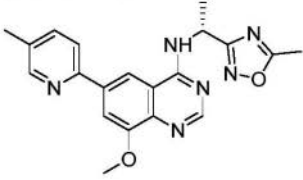
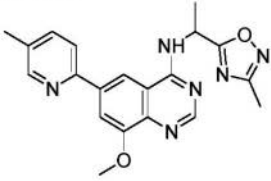
[1026] (S)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺

[1027] 手性分析(方法31)在0.58min。

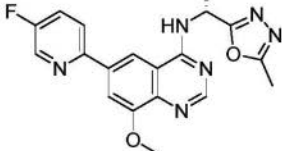
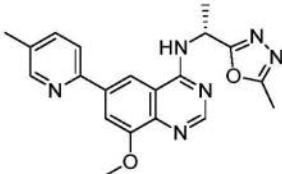
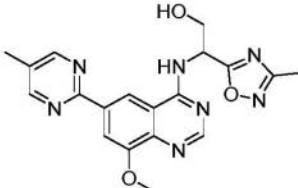
[1028] 根据关于(R)-6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)喹唑啉-4-胺的制备所述的相同程序,制备在下表中报告的下述化合物。

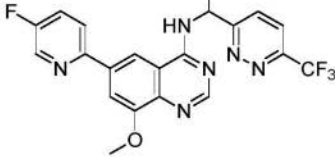
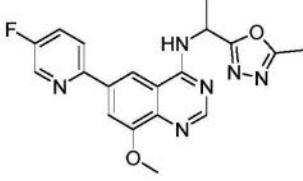
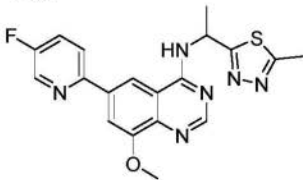
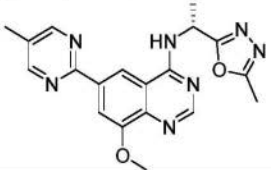
[1029] 将一些化合物通过制备型手性SFC进一步纯化以得到纯的对映异构体。

[1030]

实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
实施例 316 (来自中间体 26)	(R)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基)-6-(5-甲基吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.75-8.71 (m, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 8.46-8.45 (m, 1 H), 8.21-8.14 (m, 1 H), 8.05 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 5.82-5.74 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 1.71-1.68 (m, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 377 在 3.64 min. 手性分析(方法 38)在 3.10 min.
实施例 317 (来自中间体 26)	8-甲氧基-N-[1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺 	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.89 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 8.59 (s, 2 H), 8.46 (s, 1 H), 8.15-8.12 (m, 1 H), 8.05 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.82 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1 H), 5.87-5.78 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH ⁺] = 377 在 2.91 min.
实施例 318 (来自中间体 23)	6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]喹唑啉-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.84 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.75-8.73 (m, 1 H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.51 (s,

[1031]

		1 H), 8.28 (dd, J = 4.4, 8.9 Hz, 1 H), 8.01-7.94 (m, 2 H), 5.94-5.85 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 381 在 3.8 min. 手性分析(方法 28)在 3.17 min.
实施例 319 (来自中间体 26)	8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基-2-吡啶基)喹唑啉-4-胺 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.85-8.81 (m, 1 H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.49-8.49 (m, 1 H), 8.14-8.10 (m, 1 H), 8.05-8.04 (m, 1 H), 7.81 (dd, J = 1.5, 8.2 Hz, 1 H), 5.94-5.85 (m, 1 H), 4.03-4.02 (m, 3 H), 2.40-2.38 (m, 3 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): [MH⁺] = 377 在 2.55 min. 手性分析(方法 38)在 1.98 min.
实施例 320 (来自中间体 27)	2-((8-甲氧基-6-(5-甲基噁唑-2-基)喹唑啉-4-基)氨基)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)乙烷-1-醇 	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.01-8.96 (m, 2 H), 8.86 (s, 2 H), 8.48 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.75 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 5.38 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 1 H), 4.15-4.06 (m, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH⁺] = 394 在 3.38 min.
实施例 321 (来自中间体 23)	6-(5-氟-2-吡啶基)-8-甲氧基-N-[1-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]乙基]喹唑啉-4-胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.87 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.34 (dd, J = 4.3, 8.9 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1 H),

		8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.02-7.96 (m, 2 H), 5.91-5.86 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.80 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): $[MH^+]$ = 445 在 3.35 min.
实施例 322 (来自中间体 23)	6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.86 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.74 (s, 2 H), 7.48 (ddd, J = 8.4, 8.4, 3.1 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.85-5.90 (m, 1 H), 4.13 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 1.79 (d, J = 7.9 Hz, 3 H); LCMS (方法 4): $[MH^+]$ = 381 在 3.37 min.
实施例 323 (来自中间体 23)	6-(5-氟吡啶-2-基)-8-甲氧基-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙基)喹唑啉-4-胺 	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1 H), 8.56 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.86 (dd, J = 4.1, 8.7 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.52 (ddd, J = 8.6, 8.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.09-6.00 (m, 1 H), 4.14 (s, 3 H), 2.78 (s, 3 H), 1.89 (d, J = 7.5 Hz, 3 H). LCMS (方法 4): $[MH^+]$ = 397 在 3.83 min.
实施例 324 (来自中间体 27)	8-甲氧基-N-[(1R)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-6-(5-甲基嘧啶-2-基)喹唑啉-4-胺 	1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.11 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.95 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.85 (s, 2 H), 8.51 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 5.91-5.86 (m, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). LCMS (方

[1032]

[1033]		法 4): $[MH^+] = 378$ 在 2.53 min. 手 性分析(方法 13)在 1.83 min.
--------	--	--

[1034] 本发明化合物的药理学活性.

[1035] $P2X_3$ 的体外电生理学测定

[1036] 根据标准实践培养表达 $P2X_3$ 受体的细胞,并在5%控湿 CO_2 气氛中在37℃维持。在测定日前2天将细胞接种到T175烧瓶中,并在生长至80-90%汇合时使用TrypLE从烧瓶中解离。将解离的细胞以 3×10^6 个细胞/ml的细胞密度重新悬浮在无血清培养基中并加载到Sophion Qube自动化膜片箱系统上。细胞外测定缓冲液含有145mM NaCl、4mM KCl、2mM $CaCl_2$ 、1mM $MgCl_2$ 、10mM HEPES和10mM葡萄糖,在pH 7.4。细胞内测定溶液含有140mM CsF、10mM NaCl、10mM EGTA、10mM HEPES,在pH 7.2。在 H_2O 中制备激动剂储备溶液,并在使用前在浴溶液中稀释。将所有拮抗剂制备为在DMSO中的10mM储备溶液,并在使用前在浴溶液中稀释。所有实验均在室温在全细胞膜片箱构型下进行,其中将384个单个细胞在Sophion Qube仪器上同时在-60mV进行电压箱。应用 α, β -MeATP (800nM) 建立2个基线应答,使用含有0.5U/ml腺苷三磷酸双磷酸酶的细胞外测定缓冲液洗出随后的激动剂应用。在第二次激动剂应用之后,在没有 α, β -MeATP存在下温育拮抗剂10分钟。拮抗剂预温育以后,共同施用800nM α, β -MeATP和拮抗剂以确定拮抗剂的抑制作用。针对单一细胞评估拮抗剂的一种浓度,将不同浓度的拮抗剂应用于384记录基底上的其它细胞。对照 $P2X_3$ 电流幅度取自与拮抗剂预温育之前来自第二激动剂应答的峰值电流幅度。使用在有拮抗剂存在下的峰值 $P2X_3$ 电流幅度,根据下述方程式计算在每种拮抗剂浓度下的抑制作用:

[1037] $P2X_3$ 的抑制百分比 = $(P2X_3 \text{对照峰值幅度} - P2X_3 \text{拮抗剂峰值幅度}) / P2X_3 \text{对照峰值幅度} \times 100$ 。

[1038] 从十种不同浓度构建浓度-响应曲线,其中将每种拮抗剂浓度在至少两个单个细胞上进行测试。通过用下述方程式拟合数据,确定将 $P2X_3$ 电流抑制50%的拮抗剂浓度(IC_{50}):

[1039] $Y = a + [(b - a) / (1 + 10^{-(\log c - x)d})]$

[1040] 其中‘a’是最小应答,‘b’是最大应答,‘c’是 IC_{50} 且‘d’是Hill斜率(slope)。各种化合物的结果提供在下面表8中并表达为活性范围。

[1041] 表8

[1042]

实施例编号	h P2X ₃
1	+++
2	+++
3	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	+++
22	+++
23	++
24	++
25	+++
26	++
27	++
28	++
29	+
30	+
31	+++
32	++
33	+++

[1043]

34	++
35	++
36	++
37	++
38	++
39	+++
40	++
41	++
42	++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	++
48	+++
49	+++
50	+++
51	++
52	++
53	+
54	++
55	++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	++
61	++
62	++
63	++
64	+++
65	++
66	++
67	++
68	++
69	++
70	++
71	+

[1044]

72	+
73	+
74	+
75	++
76	++
77	+
78	+
79	++
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	++
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	++
96	++
97	++
98	++
99	++
100	+
101	+
102	++
103	+
104	++
105	++
106	+
107	+
108	+
109	+

[1045]

110	++
111	+
113	+++
114	++
115	++
116	+++
117	++
118	+++
119	++
120	++
121	+
122	+
123	+
124	+
125	++
126	++
127	+++
128	++
129	+
130	++
131	++
132	+
133	++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+
138	++
139	++
140	+++
141	++
142	+
143	+++
144	++
145	+++
146	++
147	+++
149	+++

[1046]

153	+++
154	+++
156	++
157	+++
158	+++
159	+
160	+
161	+++
163	++
163a	++
164	++
165	+++
166	++
167	++
168	+
169	++
170	+++
171	+
172	+
173	++
174	++
175	+++
176	++
176a	++
177	++
178	+++
179	++
180	+
183	++
185	+++
186	++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	++

[1047]

194	++
195	+++
196	+++
197	++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
209	+++
210	+++
211	+++
212	+++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	+++
218	++
219	++
220	++
221	+++
222	+++
223	+++
224	++
225	+
226	+
227	+++
229	+++
230	++
232	+++
233	+++
234	++

[1048]

235	++
236	++
237	+
238	+
239	++
242	+
245	++
246	++
248	+++
249	++
250	+
251	++
252	+
253	+
254	+
255	++
256	++
257	+++
258	++
259	+
260	++
261	+
262	+
263	++
264	+
265	+++
266	+
267	++
269	+++
270	+++
271	+
272	+
273	+
274	+
275	++
276	++
277	+++
278	++

[1049]

279	++
280	+
281	++
282	+++
283	+
284	+++
285	++
286	++
287	++
288	+
289	+
290	++
291	++
293	++
294	++
295	+
296	+++
297	+++
298	+++
299	++
300	+++
301	++
310	+++
311	++
312	++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+++
317	+++
318	++
319	+++
320	++
321	++
322	++
323	+++
324	+++
325	+

[1050]

326	++
-----	----

- [1051] 其中将化合物根据以下分类标准关于其对P2X₃的抑制活性的效力进行分类：
- [1052] +++: pIC₅₀ h P2X₃ > 6.5
- [1053] ++: 6.5 < pIC₅₀ h P2X₃ < 5.5
- [1054] +: 5.5 < pIC₅₀ h P2X₃ < 4.5
- [1055] P2X_{2/3}的体外电生理学测定
- [1056] 还关于P2X_{2/3}受体试验了本发明的代表性化合物。
- [1057] 为P2X_{2/3}测定使用与P2X₃测定相同的测定方案,但有两个调整:1) 10μM ATP用作激动剂;和2) 在应用激动剂后7秒测量平均电流幅度。
- [1058] 表9的结果指示,本发明的代表性化合物是选择性的P2X₃拮抗剂。
- [1059] 表9

实施例编号	h P2X ₃	h P2X _{2/3}
4	+++	+
19	+++	+
28	++	+
48	+++	+
65	++	+
110	++	+
112	+++	+
116	+++	+
134	+++	+
140	+++	+
145	+++	+
148	+++	++
149	+++	+
150	+++	+
151	+++	+
152	++	+
155	+++	+
175	+++	++
181	+++	++
182	+++	+

[1060]

[1061]

184	+++	+
206	+++	+
207	+++	+
208	+++	+
214	+++	+
216	+++	+
217	+++	+
228	+++	+
231	+++	+
240	+++	+
241	+++	++
243	+++	+
244	+++	++
247	+++	+
256	++	+
258	++	+
268	+++	+
282	+++	+
293	++	+
298	+++	+
300	+++	+
314	+++	+
315	+++	+
317	+++	+
319	+++	+
322	++	++
323	+++	+
324	+++	+

[1062] 其中将化合物根据以下分类标准关于其对P2X₃或P2X_{2/3}同种型的抑制活性的效力进行分类:

[1063] +++:pIC₅₀ h P2X₃或h P2X_{2/3}>6.5

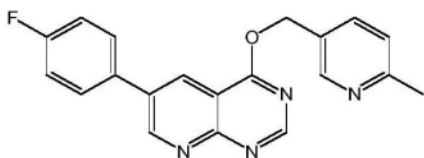
[1064] ++:6.5<pIC₅₀ h P2X₃或h P2X_{2/3}>5.5

[1065] +:5.5<pIC₅₀ h P2X₃或h P2X_{2/3}>4.5

[1066] 对比实施例A

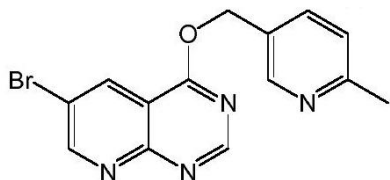
[1067] 6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]吡啶并[2,3-d]嘧啶

[1068]



[1069] 步骤1:6-溴-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶的合成

[1070]

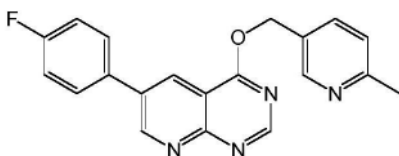


[1071] 将6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(202mg, 0.89mmol) (中间体1)、5-羟基甲基-2-甲基吡啶(110mg, 0.89mmol)和三苯基膦(328mg, 1.25mmol)在干燥THF(7mL)中搅拌,并逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(229 μ L, 1.16mmol)在干燥THF(3mL)中的溶液,并在室温搅拌6小时。将反应物过滤,并将沉淀物用(2:1) DCM/MeOH(20mL)洗涤。将滤液合并并在真空中除去溶剂。将残余物通过硅胶上的色谱法纯化,用0-100%的EtOAc在DCM中的溶液洗脱,以得到6-溴-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(164mg, 55%)。

[1072] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.08 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J=2.4, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。

[1073] 步骤2:6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]吡啶并[2,3-d]嘧啶的合成

[1074]



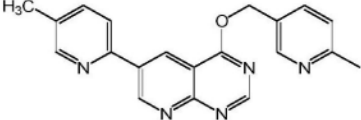
[1075] 将6-溴-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶并[2,3-d]嘧啶(84mg, 0.254mmol)、4-氟苯基硼酸、频哪醇酯(76mg, 0.342mmol)和氟化铯(116mg, 0.761mmol)在DMF(1mL)和水(0.3mL)中的混合物用氮气鼓泡。5min以后,加入四(三苯基膦)钯(0)(29mg, 0.025mmol),并将得到的混合物在95 $^{\circ}\text{C}$ 加热16小时。将反应物用水(6mL)和EtOAc(3mL)稀释。将水相用EtOAc(2 $\times$ 10mL)萃取。将合并的有机相穿过疏水玻璃料,合并,并在真空中除去溶剂。通过反相制备型HPLC纯化,得到作为0.5当量甲酸盐的6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]吡啶并[2,3-d]嘧啶(52mg, 59%)。

[1076] ^1H NMR (400MHz, DMSO): δ 9.35 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 0.5H), 7.97 (dd, $J=5.3, 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.77 (dd, $J=2.1, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (dd, $J=8.8, 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。

[1077] LCMS(方法4): $[\text{MH}^+]=347$ 在2.82min。

[1078] 根据关于6-(4-氟苯基)-4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]吡啶并[2,3-d]嘧啶的制备所述的相同程序,制备在下表中报告的下述化合物。

[1079]

对比实施例编号	化学名称 结构	分析数据 ¹ H NMR LC-MS
对比实施例 B	 6-(5-甲基吡啶-2-基)-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶并[2,3- d]嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.66-8.60 (m, 2 H), 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H). LCMS (方法 3): [MH ⁺] = 344 在 3.31 m

[1080] 已经如上所述在关于P₂X₃的体外电生理学测定中试验了对比实施例A和B的活性。

[1081] 各种化合物的结果提供在下面表10中并表达为活性范围。

[1082] 表10

[1083]

对比实施例编号	h P2X ₃
A	无活性的
B	无活性的

[1084] 无活性的:pIC₅₀ h P2X₃<4.5。