



(21)申請案號：104119196

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 12 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/14 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D473/34 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

A61K31/53 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/06/13 美國

62/011,775

(71)申請人：基利科學股份有限公司(美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：伊瓦茲 傑瑞 EVARTS, JERRY (US)；凱佩蘭 約書亞 KAPLAN, JOSHUA (US)；珮托 麗娜 PATEL, LEENA (GB)；佩洛特 史蒂芬 PERREAULT, STEPHANE (CA)；飛利浦 巴頓 W PHILLIPS, BARTON W. (US)；飛利浦 葛瑞 PHILLIPS, GARY (US)；崔柏 珍妮佛 安 TREIBERG, JENNIFER ANNE (US)；楊 雪松 YEUNG, SUET CHUNG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 216 頁

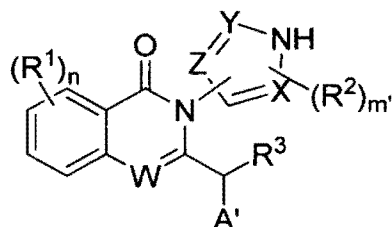
(54)名稱

磷脂酰肌醇 3-激酶抑制劑

PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE INHIBITORS

(57)摘要

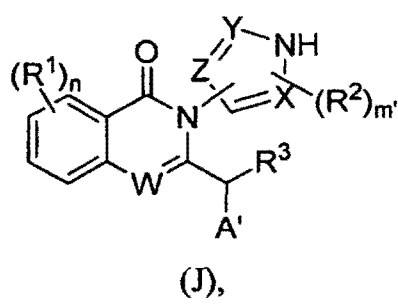
本申請案提供式(J)化合物，



(J)，

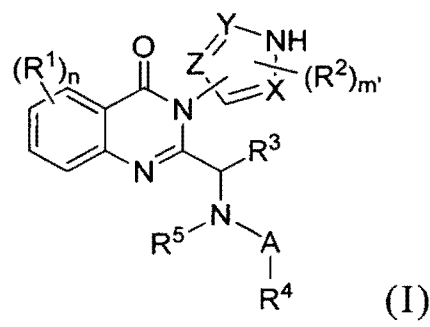
或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、互變異構體或混合物，其中 X、Y、Z、n、m'、A'、R¹、R² 及 R³ 如本文中所述。該等化合物為磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)之活性抑制劑且適用於治療由一或多種 PI3K 同功異型物介導之病狀。本申請案進一步提供包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、互變異構體或混合物之醫藥組合物，及使用此等化合物及組合物來治療由一或多種 PI3K 同功異型物介導之病狀的方法。

The present application provides the compounds of formula (J),



or pharmaceutically acceptable salts, isomers, tautomer, or a mixture thereof, wherein X, Y, Z, n, m', A', R¹, R², and R³ are described herein. The compounds are inhibitors to the activities of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and are useful for treating conditions mediated by one or more PI3K isoforms. The present application further provides pharmaceutical compositions that include a compound of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, isomers, tautomer, or mixture thereof, and methods of using these compounds and compositions for treating conditions mediated by one or more PI3K isoforms.

特徵化學式：



201625590

發明摘要

※ 申請案號：104 119196

※ 申請日：104 6. 12

※ IPC 分類：

C07D 401/14 (2006.01)
 C07D 403/14 (2006.01)
 C07D 471/04 (2006.01)
 C07D 473/34 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 491/048 (2006.01)
 C07D 495/04 (2006.01)
 C07D 513/04 (2006.01)
 A61K 31/517 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/52 (2006.01)
 A61K 31/53 (2006.01)

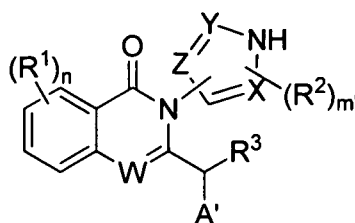
【發明名稱】

磷脂醯肌醇3-激酶抑制劑

PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE INHIBITORS

【中文】

本申請案提供式(J)化合物，

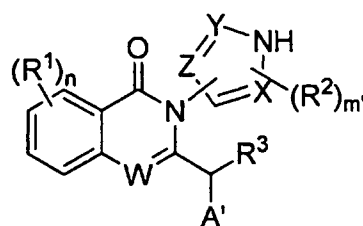


(J)，

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、互變異構體或混合物，其中X、Y、Z、n、m'、A'、R¹、R²及R³如本文中所述。該等化合物為磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)之活性抑制劑且適用於治療由一或多種PI3K同功異型物介導之病狀。本申請案進一步提供包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、互變異構體或混合物之醫藥組合物，及使用此等化合物及組合物來治療由一或多種PI3K同功異型物介導之病狀的方法。

【英文】

The present application provides the compounds of formula (J),



(J),

or pharmaceutically acceptable salts, isomers, tautomer, or a mixture thereof, wherein X , Y , Z , n , m' , A' , R^1 , R^2 , and R^3 are described herein. The compounds are inhibitors to the activities of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and are useful for treating conditions mediated by one or more PI3K isoforms. The present application further provides pharmaceutical compositions that include a compound of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts, isomers, tautomer, or mixture thereof, and methods of using these compounds and compositions for treating conditions mediated by one or more PI3K isoforms.

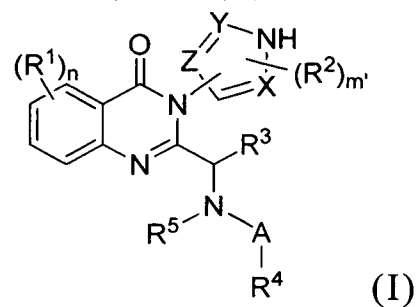
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

磷脂醯肌醇3－激酶抑制劑

PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE INHIBITORS

【技術領域】

本申請案係關於選擇性地抑制PI3K同功異型物之活性之新穎化合物及其在治療性治療方面之用途。

【先前技術】

經由3'-磷酸化磷酸肌醇之細胞信號傳導一直牽涉於各種細胞過程中，例如惡性轉化、生長因子信號傳導、炎症及免疫性(Rameh等人, *J. Biol. Chem.*, 274:8347-8350, 1999)。磷脂醯肌醇3-激酶(PI 3-激酶或PI3K)負責產生此等磷酸化信號傳導產物。PI3K最初經鑑別為與病毒性腫瘤蛋白及生長因子受體酪胺酸激酶相關之蛋白質，其使磷脂醯肌醇(PI)及其在肌醇環之3'-羥基處之磷酸化衍生物磷酸化(Panayotou等人, *Trends Cell Biol.*, 2:358-60, 1992)。

基於受質特異性，提出三種PI 3-激酶(PI3K)。第I類PI3K使磷脂醯肌醇(PI)、磷脂醯肌醇-4-磷酸及磷脂醯肌醇-4,5-二磷酸(PIP₂)磷酸化，分別產生磷脂醯肌醇-3-磷酸(PIP)、磷脂醯肌醇-3,4-二磷酸及磷脂醯肌醇-3,4,5-三磷酸。此外，第II類PI3K使PI及磷脂醯肌醇-4-磷酸磷酸化，且第III類PI3K使PI磷酸化。

PI 3-激酶之初始純化及分子選殖揭示，其為由p85及p110次單位組成之雜二聚體(Otsu等人, *Cell*, 65:91-104, 1991；Hiles等人, *Cell*, 70:419-29, 1992)。隨後，鑑別出四種截然不同的第I類PI3K，且其表示為PI3K α 、 β 、 δ 及 γ 同功異型物。各同功異型物由截然不同的110

kDa催化次單位及調控次單位組成。PI3K α 、 β 及 δ 之催化次單位(亦即，分別為p110 α 、p110 β 及p110 δ)單獨地與相同調控次單位p85相互作用，然而PI3K γ 之催化次單位(p110 γ)與截然不同的調控次單位p101相互作用。

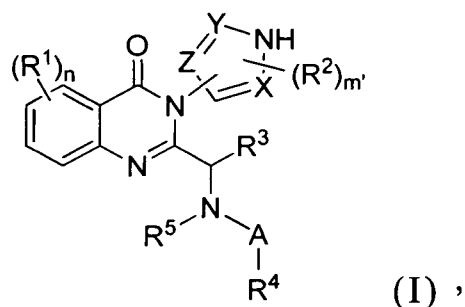
研究亦顯示，各PI3K同功異型物具有截然不同的表現模式。舉例而言，編碼PI3K α 之*PIK3CA*在人類癌症中頻繁地突變(Engelman, *Nat. Rev. Cancer*, 9: 550-562, 2009)。此外，PI3K δ 通常在造血細胞中表現。此外，PI3K同功異型物據顯示與癌症、炎症或自體免疫疾病中之增殖或存活信號傳導相關。因為各PI3K同功異型物具有不同的生物功能，所以PI3K同功異型物為用於治療癌症或病症之潛在目標(美國專利第6,800,620號；第8,435,988號；第8,673,906號；美國專利申請公開案第US2013/0274253號)。

因此，存在對研發抑制PI3K同功異型物以治療由PI3K介導之疾病、病症或病狀的治療劑的需要。

【發明內容】

本申請案提供作為PI3K同功異型物之抑制劑之新穎化合物。本申請案亦提供包括該等化合物之組合物，包括醫藥組合物、套組，及該等化合物之使用方法及製造方法。本文中所提供之化合物適用於治療由PI3K同功異型物介導之疾病、病症或病狀。本申請案亦提供適用於療法中之化合物。本申請案進一步提供適用於由PI3K同功異型物介導之疾病、病症或病狀之治療方法中之化合物。此外，本申請案提供該等化合物在製造用於治療由PI3K同功異型物介導之疾病、病症或病狀之藥劑方面的用途。

本申請案提供具有式(I)結構之化合物：



其中：

X、Y及Z獨立地選自C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為C(R')；

n為0、1、2、3或4；

m'為0或1；

A為單鍵或C(O)；

各R'獨立地選自氫、鹵基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆烷氧基、羥基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基及視情況經取代之磺醯基；

各R²獨立地選自鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基及視情況經取代之C₃₋₈環烷基；

R³為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之C₆₋₁₀芳基；

R⁴為具有至少兩個雜原子之六員至十二員雜芳基，其中各雜原子獨立地選自N、O或S，其中該雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆炔基之成員取代；以及

R⁵為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；R⁵及R³與其所連接之原子一起視情況形成四員至八員雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

在一個態樣中，本申請案之化合物具有式(I)結構，其中：

A為單鍵或C(O)；

各R'獨立地選自氫、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₆環烷基，其中該烷基部分視情況經C₁₋₄烷氧基取代；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或-SO₂C₁₋₄烷基；

各R²獨立地選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₆環烷基，其中該烷基部分視情況經C₁₋₄烷氧基取代；

R³為氫、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或C₆₋₁₀芳基；其中該烷基部分視情況經經基或C₁₋₄烷氧基取代，其中C₁₋₄烷氧基視情況經C₆₋₁₀芳基取代；

R⁴為具有至少一個芳環及至少兩個氮原子之六員至十二員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄烷基之成員取代，其中該C₂₋₄炔基部分視情況經C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基取代，其中該等C₆₋₁₀芳基及C₃₋₈雜芳基部分中之每一者視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基及C₁₋₆鹵烷基之成員取代；

R⁵為氫或C₁₋₄烷基；R⁵及R³與其所連接之氮一起視情況形成五員雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

在其他態樣中，本申請案之化合物具有式(I)結構，其中各R¹選自氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氰基、甲基磺醯基及乙基磺醯基。在其他態樣中，各R²選自氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙

基、三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、環丙基及環丁基。在一些態樣中，本申請案之化合物具有式(I)結構，其中 R^3 選自甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、苯基、苄氧基甲基、苄氧基乙基、苄氧基丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 或 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$ 。在某些態樣中， R^5 選自氫、甲基、乙基或丙基。在其他態樣中， R^3 及 R^5 與其所連接之原子一起視情況形成吡咯啉基。在一些態樣中，其中 R^4 為具有至少兩個氮原子之單環雜芳基，其中 R^4 視情況經兩個至三個獨立地選自由鹵基、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-4} 烷基及視情況經取代之 C_{2-4} 炔基組成之群之成員取代。在一些其他態樣中， R^4 為具有至少一個芳環、至少兩個氮原子及至少一個選自N、O或S之額外雜原子之雙環雜芳基，其中 R^4 視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵基、氰基、 $-\text{NH}_2$ 及 C_{1-4} 烷基組成之群之成員取代。在其他態樣中， R^4 選自嘌呤基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基或咪唑并三嗪基；其中各部分視情況經一個、兩個或三個選自由鹵基、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基組成之群之成員取代，其中該 C_{2-4} 炔基部分視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基取代，其中該等 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基部分中之每一者視情況經一個、兩個或三個獨立地選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。

在某些實施例中，該等PI3K抑制劑為選自表1之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。在一些實施例中，該等PI3K抑制劑為選自表1a之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。在其他實施例中，該化合物為(S)-對映異構體。在其他實施例中，該化合物為(R)-對映異構體。在其他額外實施例中，該化合物為滯轉異構體。

本申請案亦提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物、其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物以及至少一種醫藥學上可接受之媒劑。醫藥學上可接受之媒劑之實例可選自載劑、佐劑及賦形劑。

本文中進一步提供一種治療有需要之人類之疾病、病症或病狀的方法，該方法藉由向該人類投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。進一步提供一種式(I)化合物，其適用於治療由PI3K同功異型物介導之疾病、病症或病狀之方法中。本申請案亦提供式(I)化合物在製造用於治療由PI3K同功異型物介導之疾病、病症或病狀之藥劑方面的用途。在某些實施例中，該疾病、病症或病狀與PI3K相關或由其介導。在一些實施例中，該疾病、病症或病狀為發炎性病症。在其他實施例中，該疾病、病症或病狀為癌症。

本文中亦提供一種抑制磷脂酰肌醇3-激酶多肽之活性的方法，該方法藉由使該多肽與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物接觸。

進一步提供一種抑制過度或破壞性免疫反應之方法，其包含投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

亦提供一種抑制癌細胞之生長或增殖的方法，其包含使該等癌細胞與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物接觸。

亦提供一種套組，其包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。該套組可進一步包含該化合物用於治療有需要之人類之疾病、病症或病狀的標籤及/或使用說明書。在一些實施例中，該疾病、病症或病狀可與PI3K活性相關或由其介導。

亦提供包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物及容器之製造物品。在一個實施例中，該容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器或靜脈內袋。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

以下描述闡述例示性方法、參數及其類似者。此類描述不意欲為本申請案範疇之限制，但實際上作為例示性實施例提供。

如本文中所用，以下字語、片語及符號通常意欲具有如在下文中闡述之含義，但使用其之上下文另外指示之情況除外。

不在兩個字母或符號之間的短劃(「-」)用於指示取代基之連接點。舉例而言，-CONH₂經由碳原子連接。在化學基團之前端或末端之短劃為出於方便之目的；可在存在或不存在一或多個短劃之情況下描繪化學基團而不丟失其普通含義。穿過結構中之線所畫之波浪線指示基團之連接點。除非在化學上或在結構上需要，否則化學基團所書寫或命名之次序不指示或暗示方向性。

前綴「C_{u-v}」表明以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C₁₋₆烷基」表明該烷基具有1至6個碳原子。

本文中，提及「約」一個值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。在某些實施例中，術語「約」包括指示量±10%。在其他實施例中，術語「約」包括指示量±5%。在某些其他實施例中，術語「約」包括指示量±1%。此外，術語「約X」包括「X」之描述。此外，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個提及物。因此，例如提及「該化合物」包括複數種此等化合物且提及「該分析」包括提及一或多個分析及其熟習此項技術者已知之等效物。

「烷基」係指未分支或分支鏈飽和烴鏈。如本文中所用，烷基具有1至20個碳原子(亦即C₁₋₂₀烷基)、1至8個碳原子(亦即C₁₋₈烷基)、1至6個碳原子(亦即C₁₋₆烷基)或1至4個碳原子(亦即C₁₋₄烷基)。烷基之實s

例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基及3-甲基戊基。當對具有特定數目碳之烷基殘基進行命名時，可涵蓋具有所述數目碳之所有幾何異構體；因此例如，「丁基」包括正丁基、第二丁基、異丁基及第三丁基；「丙基」包括正丙基及異丙基。

「烯基」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有2至20個碳原子(亦即 C_{2-20} 烯基)、2至8個碳原子(亦即 C_{2-8} 烯基)、2至6個碳原子(亦即 C_{2-6} 烯基)或2至4個碳原子(亦即 C_{2-4} 烯基)之脂族基。烯基之實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基及1,3-丁二烯基)。

「炔基」係指含有至少一個碳-碳參鍵且具有2至20個碳原子(亦即 C_{2-20} 炔基)、2至8個碳原子(亦即 C_{2-8} 炔基)、2至6個碳原子(亦即 C_{2-6} 炔基)或2至4個碳原子(亦即 C_{2-4} 炔基)之脂族基。術語「炔基」亦包括具有一個參鍵及一個雙鍵之彼等基團。

「烷氧基」係指基團「烷基-O-」。烷氧基之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

「醯基」係指基團 $-C(=O)R$ ，其中R為氫、烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜烷基或雜芳基；其中之每一者可視情況經取代，如本文中所定義。醯基之實例包括甲醯基、乙醯基、環己基羰基、環己基甲基-羰基及苄醯基。

「醯胺基」係指以下兩者：係指基團 $-C(=O)NR^yR^z$ 之「C-醯胺基」基團及係指基團 $-NR^yC(=O)R^z$ 之「N-醯胺基」基團，其中 R^y 及 R^z 獨立地選自由氫、烷基、芳基、鹵烷基或雜芳基組成之群；其中之每一者可視情況經取代。

「胺基」係指基團 $-NR^yR^z$ ，其中 R^y 及 R^z 獨立地選自由氫、烷基、鹵烷基、芳基或雜芳基組成之群；其中之每一者可視情況經取代。

「芳基」係指具有單個環(例如單環)或多個環(例如雙環或三環)之包括稠合系統之芳族碳環基。如本文中所用，芳基具有6至20個環碳原子(亦即 C_{6-20} 芳基)、6至12個環碳原子(亦即 C_{6-12} 芳基)或6至10個環碳原子(亦即 C_{6-10} 芳基)。芳基之實例包括苯基、萘基、蒽基及蒽基。然而，芳基無論如何不涵蓋下文所定義之雜芳基或與其重疊。若一或多個芳基與雜芳基環稠合，則所得環系統為雜芳基。

「氰基」或「甲腈」係指基團-CN。

「環烷基」係指具有單個環或多個環之包括稠合、橋連及螺環系統之飽和或部分飽和環烷基。術語「環烷基」包括環烯基(亦即具有至少一個烯基之環基)。如本文中所用，環烷基具有3至20個環碳原子(亦即 C_{3-20} 環烷基)、3至12個環碳原子(亦即 C_{3-12} 環烷基)、3至10個環碳原子(亦即 C_{3-10} 環烷基)、3至8個環碳原子(亦即 C_{3-8} 環烷基)或3至6個環碳原子(亦即 C_{3-6} 環烷基)。環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

「鹵素」或「鹵基」係指氟、氯、溴及碘。「鹵烷基」係指如上文所定義之未分支或分支鏈烷基，其中一或多個氫原子經鹵素置換。舉例而言，在殘基經一個以上鹵素取代之情況下，其可藉由使用對應於所連接之鹵素部分之數目之前綴來提及。二鹵烷基及三鹵烷基係指經兩個(「二」)或三個(「三」)鹵基取代之烷基，該等鹵基可為(但並非必須)相同鹵素。鹵烷基之實例包括二氟甲基($-CHF_2$)及三氟甲基($-CF_3$)。

「雜烷基」係指其中碳原子(及任何相關氫原子)中之一或多者各自獨立地經相同或不同雜原子基團置換之烷基。舉例而言，1、2或3個碳原子可獨立地經相同或不同雜原子基團置換。雜原子基團包括(但不限於)-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-及其類似者，其中R為H、烷基、芳基、環烷基、雜烷基、雜芳基或雜環烷基，其中之每一 s

者可視情況經取代。雜烷基之實例包括 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NRCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ ，其中R為氫、烷基、芳基、芳烷基、雜烷基或雜芳基，其中之每一者可視情況經取代。如本文中所用，雜烷基包括1至10個碳原子、1至8個碳原子或1至4個碳原子；以及1至3個雜原子、1至2個雜原子或1個雜原子。

「雜芳基」係指具有單個環、多個環或多個稠環之芳族基，其中一或多個環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。如本文中所用，雜芳基包括1至20個環碳原子(亦即 C_{1-20} 雜芳基)、3至12個環碳原子(亦即 C_{3-12} 雜芳基)或3至8個環碳原子(亦即 C_{3-8} 雜芳基)；以及1至5個雜原子、1至4個雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、氧及硫。雜芳基之實例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、噻吩基、苯并噻唑基及吡唑基。雜芳基不涵蓋如上文所定義之芳基或與其重疊。

「雜環烷基」係指具有一或多個獨立地選自氮、氧及硫之環雜原子之飽和或不飽和環烷基。術語「雜環烷基」包括雜環烯基(亦即具有至少一個烯基之雜環烷基)。雜環烷基可為單環或多環，其中多環可為稠合環、橋連環或螺環。如本文中所用，雜環烷基具有2至20個環碳原子(亦即 C_{2-20} 雜環烷基)、2至12個環碳原子(亦即 C_{2-12} 雜環烷基)、2至10個環碳原子(亦即 C_{2-10} 雜環烷基)、2至8個環碳原子(亦即 C_{2-8} 雜環烷基)、3至12個環碳原子(亦即 C_{3-12} 雜環烷基)、3至8個環碳原子(亦即 C_{3-8} 雜環烷基)或3至6個環碳原子(亦即 C_{3-6} 雜環烷基)；具有1至5個環雜原子、1至4個環雜原子、1至3個環雜原子、1至2個環雜原子或1個環雜原子，該等環雜原子獨立地選自氮、硫或氧。雜環烷基之實例包括吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、氧雜環丁烷基、二氧戊環基、氮雜環丁烷基及嗎啉基。

「羥基(Hydroxy或hydroxyl)」係指基團 $-\text{OH}$ 。

「側氧基」係指基團(=O)或(O)。

「磺醯基」係指基團-S(O)₂R，其中R為烷基、鹵烷基、環烷基、雜環烷基、雜芳基或芳基。磺醯基之實例為甲基磺醯基、乙基磺醯基、苯磺醯基及甲苯磺醯基。

可使用某些常用替代性化學名稱。舉例而言，諸如二價「烷基」、二價「芳基」等二價基團亦可分別稱為「伸烷基(alkylene或alkylenyl)」、「伸芳基(arylene或arylenyl)」。此外，除非另外明確指示，否則在本文中將基團組合稱為一個部分(例如芳烷基)之情況下，最後提及之基團含有該部分連接至分子其餘部分之原子。

術語「視情況的」或「視情況地」意謂隨後所述之事件或情形可發生或可不發生，且該描述包括其中該事件或情形發生之情況及其中該事件或情形不發生之情況。此外，術語「視情況經取代」係指指定原子或基團上之任何一或多個氫原子可經除氫以外之部分置換或可不經置換。

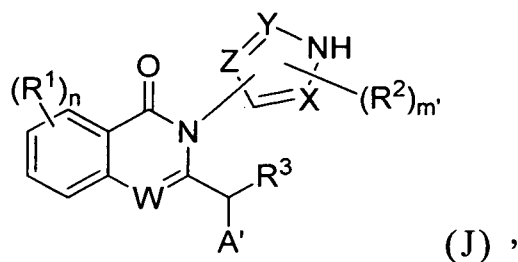
術語「經取代」意謂指定原子或基團上之任何一或多個氫原子經一或多個除氫以外之取代基置換，其限制條件為不超過指定原子之正常價。一或多個取代基包括(但不限於)烷基、烯基、炔基、烷氧基、醯基、胺基、醯胺基、脒基、芳基、疊氮基、胺甲醯基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、鹵基、鹵烷基、雜烷基、雜芳基、雜環烷基、經基、肼基、亞胺基、側氧基、硝基、烷基亞磺醯基、磺酸、烷基磺醯基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或其組合。舉例而言，可存在一個、兩個、三個、四個、五個或六個取代基。藉由無限地用所附接之其他取代基定義取代基(例如經取代芳基具有經取代烷基，該經取代烷基本身經某一經取代芳基取代，該某一經取代芳基進一步經某一經取代雜烷基取代等等)達成之聚合物或類似無限結構不意欲包含在本文中。除非另外指出，否則本文所描述之化合物中之連續置換之最大數目為5

三。舉例而言，具有兩個其他經取代芳基之經取代芳基之連續置換限於經經取代芳基(經取代芳基)取代之芳基。類似地，以上定義不意欲包括不許可之取代模式(例如，經5個氟取代之甲基或具有兩個相鄰氧環原子之雜芳基)。該等不許可之取代模式為熟習此項技術者所熟知。當用於修飾化學基團時，術語「經取代」可描述本文中所定義之其他化學基團。舉例而言，術語「經取代芳基」包括(但不限於)「烷芳基」。除非另外規定，否則在基團描述為視情況經取代之情況下，該基團之任何取代基本身未經取代。

在一些實施例中，術語「經取代烷基」係指具有一或多個取代基之烷基，該等取代基包括羥基、鹵基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基及雜芳基。在其他實施例中，「經取代環烷基」係指具有一或多個取代基之環烷基，該等取代基包括烷基、鹵烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、鹵基、羥基；「經取代芳基」係指具有一或多個取代基之芳基，該等取代基包括鹵基、烷基、鹵烷基、雜環烷基、雜芳基、烷氧基及氰基；且「經取代磺醯基」係指基團-S(O)₂R，其中R經烷基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基中之一或多個取代基取代。在其他實施例中，一或多個取代基可進一步經各自經取代之鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代。在其他實施例中，該等取代基可進一步經各自未經取代之鹵基、烷基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基取代。

PI3K抑制劑化合物

本申請案提供充當PI3K同功異型物之抑制劑之化合物。在一個態樣中，PI3K抑制劑為具有式(J)結構之化合物：



其中：

W為CH或N；

X、Y及Z獨立地選自C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為C(R')；

n為0、1、2、3或4；

m'為0或1；A'為OR⁴、N(R⁵)C(O)R⁴或NR⁵R⁴；

各R'獨立地選自氫、鹵基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之磺醯基；

各R²獨立地選自鹵基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基；

R³為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之芳基；

R⁴為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之炔基之成員取代之雜芳基；以及

R⁵為氫或視情況經取代之烷基，其中R⁵及R³與其所連接之原子一起視情況形成雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

在某一實施例中，該等化合物具有式(J)，其中

W為CH或N；

X、Y及Z獨立地選自C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為C(R')；

n為0、1、2、3或4；

m'為0或1；A'為OR⁴、N(R⁵)C(O)R⁴或NR⁵R⁴；

各R'獨立地選自氫、鹵基、-NH₂、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基、視情況經取代之烷氧基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之雜環烷基及視情況經取代之磺醯基；

各R²獨立地選自鹵基、-NH₂、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基；

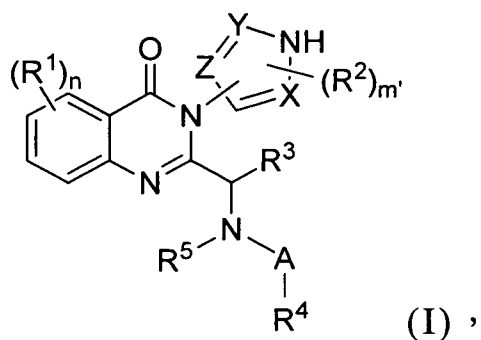
R³為氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之環烷基或視情況經取代之芳基；

R⁴為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之炔基之成員取代之雜芳基；以及

R⁵為氫或視情況經取代之烷基，其中R⁵及R³與其所連接之原子一起視情況形成雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

在額外態樣中，PI3K抑制劑為具有式(I)結構之化合物：



其中：

X、Y及Z獨立地選自C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為C(R')；

n為0、1、2、3或4；

m'為0或1；

A為單鍵或C(O)；

各R'獨立地選自氫、鹵基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆烷氧基、羥基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基及視情況經取代之磺醯基；

各R²獨立地選自鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基及視情況經取代之C₃₋₈環烷基；

R³為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之C₆₋₁₀芳基；

R⁴為具有至少兩個雜原子之六員至十二員雜芳基，其中各雜原子獨立地選自N、O或S，其中該雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆炔基之成員取代；以及

R⁵為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；R⁵及R³與其所連接之原子一起視情況形成四員至八員雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

本申請案進一步提供式(I)化合物，其中

X、Y及Z獨立地選自C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為N；

n為1或2；

m'為0或1；

A為單鍵或C(O)；

各R'獨立地選自氫、鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₆環烷基，其中該烷基部分視情況經C₁₋₄烷氧基取代；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及-SO₂C₁₋₄烷基；

各R²獨立地選自鹵基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₆環烷基，其中該烷基部分視情況經C₁₋₄烷氧基取代；

R³為氫、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或C₆₋₁₀芳基；其中該烷基部分視情況經經基或C₁₋₄烷氧基取代，其中C₁₋₄烷氧基視情況經C₆₋₁₀芳基取代；

R⁴為具有至少一個芳環及至少兩個氮原子之六員至十二員雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄烷基之成員取代，其中該C₂₋₄炔基部分視情況經C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基取代，其中該等C₆₋₁₀芳基及C₃₋₈雜芳基部分中之每一者視情況經鹵基或C₁₋₆鹵烷基取代；

R⁵為氫或C₁₋₄烷基；R⁵及R³與其所連接之氮一起視情況形成五員雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

在某一實施例中，該等化合物具有式(I)結構，其中

X、Y及Z獨立地選自C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為

N ;

n為1或2；

m'為0或1；

A為單鍵或C(O)；

各R'獨立地選自氫、鹵基、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₆環烷基，其中該烷基部分視情況經C₁₋₄烷氧基取代；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及-SO₂C₁₋₄烷基；

各R²獨立地選自鹵基、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基及C₃₋₆環烷基，其中該烷基部分視情況經C₁₋₄烷氧基取代；

R³為氫、C₁₋₄烷基、C₃₋₆環烷基或C₆₋₁₀芳基；其中該烷基部分視情況經經基或C₁₋₄烷氧基取代，其中C₁₋₄烷氧基視情況經C₆₋₁₀芳基取代；

R⁴為具有至少一個芳環及至少兩個氮原子之六員至十二員雜芳基，其中該雜芳基視情況經1至3個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄烷基之成員取代，其中該C₂₋₄炔基部分視情況經C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基取代，其中該等C₆₋₁₀芳基及C₃₋₈雜芳基部分中之每一者視情況經鹵基或C₁₋₆鹵烷基取代；

R⁵為氫或C₁₋₄烷基；R⁵及R³與其所連接之氮一起視情況形成五員雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

在一個實施例中，該等化合物具有式(I)結構，其中

各R¹選自氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氰基、甲基磺醯基及乙基磺醯基；

各R²選自氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲

基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、環丙基及環丁基；

R^3 選自甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、苯基、苄氧基甲基、苄氧基乙基、苄氧基丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 或 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$ ；

R^5 選自氫、甲基、乙基或丙基；以及

R^4 選自嘌呤基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基或咪唑并三嗪基；其中該等嘌呤基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基或咪唑并三嗪基部分中之每一者視情況經1至3個選自由鹵基、氰基、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基組成之群之成員取代，其中該 C_{2-4} 炔基部分視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基取代，其中該等 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基部分中之每一者視情況經一個、兩個或三個選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。

在一個實施例中，該等化合物具有式(I)結構，其中

各 R^1 選自氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氰基、甲基磺醯基及乙基磺醯基；

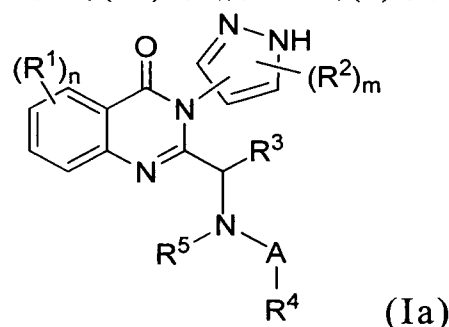
各 R^2 選自氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、環丙基、環丁基及 $-\text{NH}_2$ ；

R^3 選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、環丙基、環丁基、苯基、苄氧基甲基、苄氧基乙基、苄氧基丙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 或 $-\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$ ；

R^5 選自氫、甲基、乙基或丙基；以及

R^4 選自嘌呤基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、咪唑并三嗪基或吡唑并嘧啶基；其中該等嘌呤基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、咪唑并三嗪基或吡唑并嘧啶基部分中之每一者視情況經1至3個選自由鹵基、氰基、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{2-4} 炔基組成之群之成員取代，其中該 C_{2-4} 炔基部分視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基取代，其中該等 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基部分中之每一者視情況經一個、兩個或三個選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。

本申請案亦提供具有式(Ia)結構之式(J)或(I)化合物：

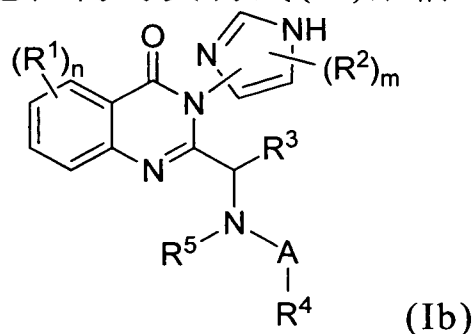


其中 n 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如本文中所定義；

m 為0、1或2；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

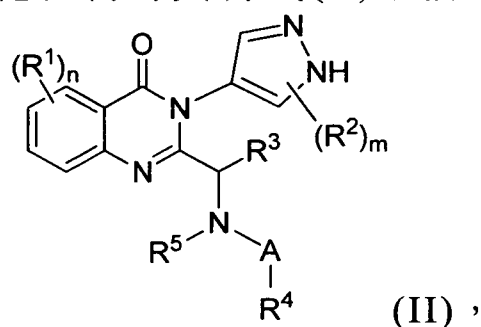
此外，式(J)或(I)化合物可具有式(Ib)結構：



其中 n 、 m 、 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如本文中所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

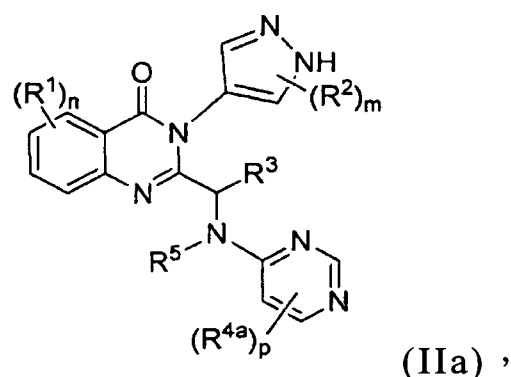
此外，式(J)或(I)化合物可具有式(II)結構



其中n、m、A、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如本文中所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

本申請案亦提供具有式(IIa)結構之式(J)或(I)化合物：



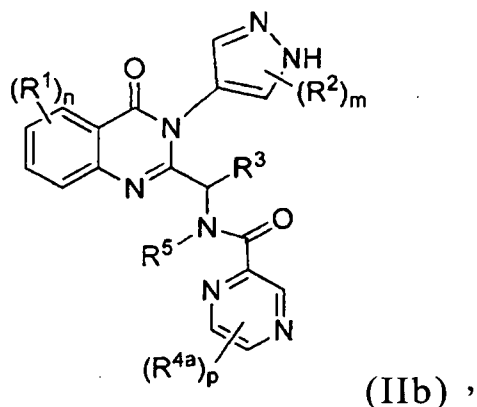
其中n、m、R¹、R²、R³及R⁵如本文中所定義；

p為0、1、2或3；

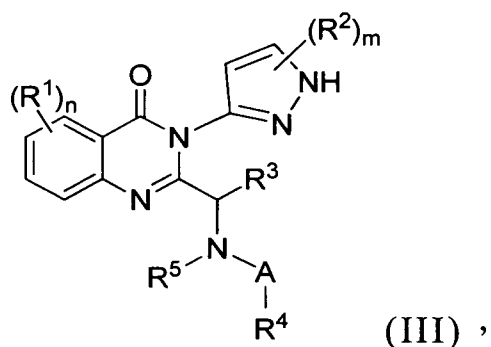
各R^{4a}獨立地選自鹵基、氰基、NH₂、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄烷基，其中該C₂₋₄炔基部分視情況經C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基取代，其中該等C₆₋₁₀芳基及C₃₋₈雜芳基部分中之每一者視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基及C₁₋₆鹵烷基之成員取代；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

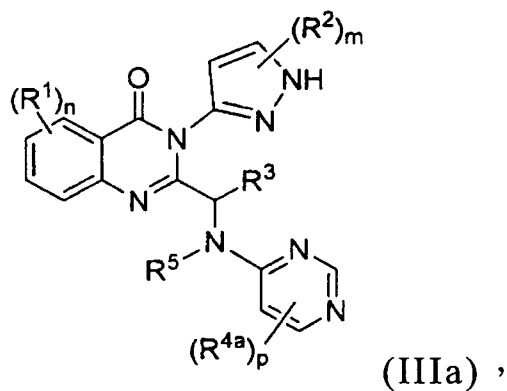
本申請案亦提供具有式(IIb)結構之式(J)或(I)化合物：



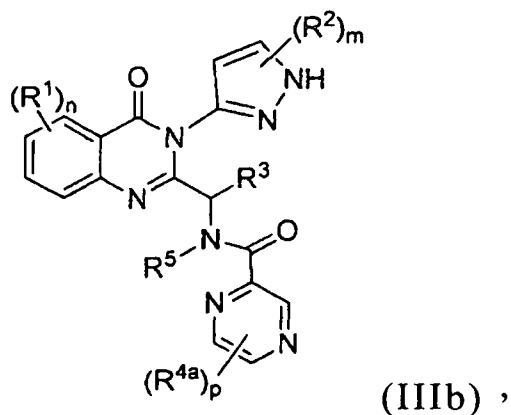
其中n、m、p、R¹、R²、R³、R^{4a}及R⁵如本文中所定義；
或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。
此外，式(J)或(I)化合物可具有式(III)結構：



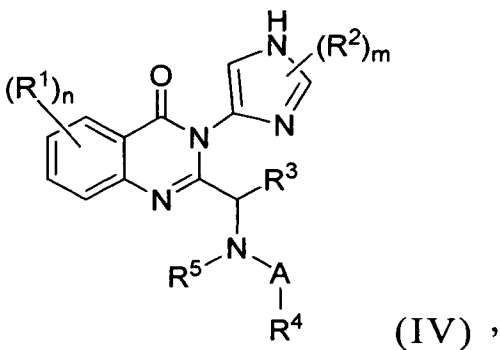
其中n、m、A、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如本文中所定義；
或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。
本申請案亦提供具有式(IIIa)結構之化合物：



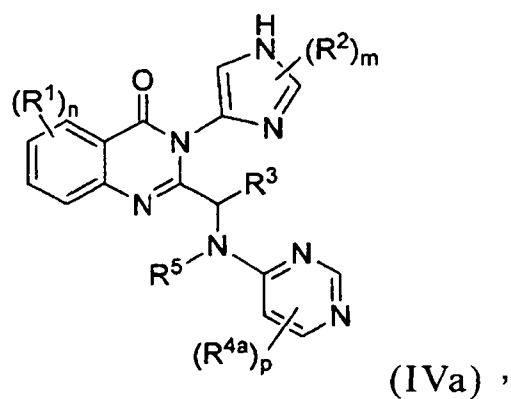
其中n、m、p、R¹、R²、R³、R^{4a}及R⁵如本文中所定義；
或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。
本申請案亦提供具有式(IIIb)結構之式(J)或(I)化合物



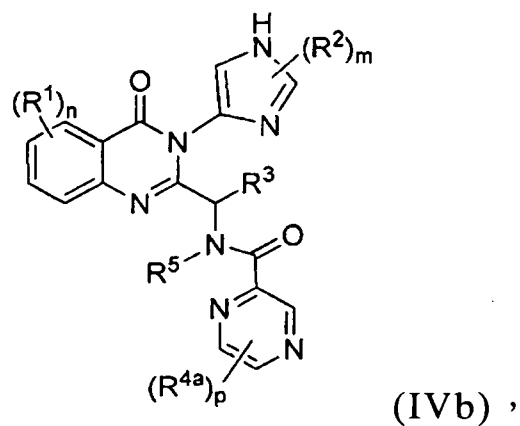
其中n、m、p、R¹、R²、R³、R^{4a}及R⁵如本文中所定義；
或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。
本申請案進一步提供具有式(IV)結構之式(J)或(I)化合物：



其中n、m、A、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如本文中所定義；
或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。
式(J)或(I)化合物可具有式(IVa)結構：



其中n、m、p、R¹、R²、R³、R^{4a}及R⁵如本文中所定義；
或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。
式(J)或(I)化合物可具有式(IVb)結構：



其中 n 、 m 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 及 R^5 如本文中所定義；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

在其他實施例中，該等化合物具有式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)或(IVb)中之任一者之結構，其中各 R^{4a} 獨立地選自鹵基、氰基、 $-NH_2$ 、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{2-4} 炔基部分視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基取代，其中該等 C_{6-10} 芳基及 C_{3-8} 雜芳基部分中之每一者視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基及 C_{1-6} 鹵烷基之成員取代。在一些其他實施例中，各 R^{4a} 獨立地選自溴、氟、氯、氰基、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基及 C_{2-4} 炔基，其中該 C_{2-4} 炔基部分視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基取代，其中該等 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基部分中之每一者視情況經一個或兩個獨立地選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。

在以上式(Ia)、(Ib)、(II)、(III)及(IV)中之任一者中，其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 如本文所述； m 為0、1、或2；且A為單鍵或C(O)。此外，在以上式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)及(IVb)中之任一者中，其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^5 如本文所述； m 為0或1； p 為2或3；且各 R^{4a} 獨立地選自鹵基、氰基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 烷基，其中該 C_{2-4} 炔基部分視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基取代，其中該

等C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基部分中之每一者視情況經一個或兩個獨立地選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。

在一個實施例中，n為0。在一些實施例中，n為1、2、3或4。在一些實施例中，n為1、2或3。在其他實施例中，n為1或2。在某些實施例中，n為1且R¹部分可位於喹啉酮環之苯基之任何位置上。在另一實施例中，n為2。兩個R¹取代基或部分可相同或不同。兩個R¹部分可位於喹啉酮環之苯基之任何兩個位置上。舉例而言，第一R¹可在第二R¹之鄰位、間位或對位。在又另一實施例中，n為3。所有R¹取代基或部分可相同或不同，或兩個R¹可相同且不同於第三R¹。三個R¹部分可位於喹啉酮環之苯基之任何三個位置上。舉例而言，第一R¹可為第二R¹之鄰位且第一R¹可為第三R¹之對位。在又另一實施例中，n為4。所有R¹取代基可相同或不同，三個R¹可相同且不同於第四R¹，兩個R¹可相同且不同於第三及第四R¹。

在一些其他實施例中，各R¹獨立地為鹵基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基、視情況經取代之C₁₋₆烷氧基、羥基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₃₋₆雜環烷基、視情況經取代之C₆₋₁₀芳基、視情況經取代之C₄₋₈雜芳基或視情況經取代之C₁₋₆烷基磺醯基。在某些實施例中，各R¹獨立地為鹵基、氰基、視情況經取代之C₁₋₄烷基、視情況經取代之C₁₋₄鹵烷基、視情況經取代之C₁₋₄烷氧基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基或視情況經取代之C₁₋₄烷基磺醯基。在其他實施例中，各R¹獨立地為鹵基、氰基、C₁₋₄鹵烷基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷基磺醯基。在某些實施例中，各R¹獨立地選自氟、氯、碘、溴、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、氟乙基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基、三氟乙基、甲基磺醯基、乙基磺醯基或丙基磺醯基。在一些實施例中，各R¹獨立地為氟、氯、

碘、氰基、甲基、乙基、二氟甲基(-CHF₂)、三氟甲基(-CF₃)、甲氧基、甲基磺醯基(-SO₂CH₃)、環丙基甲基或環丙基。在一個實施例中，各R¹獨立地為氟、氯、氰基、甲基磺醯基、甲基或三氟甲基。

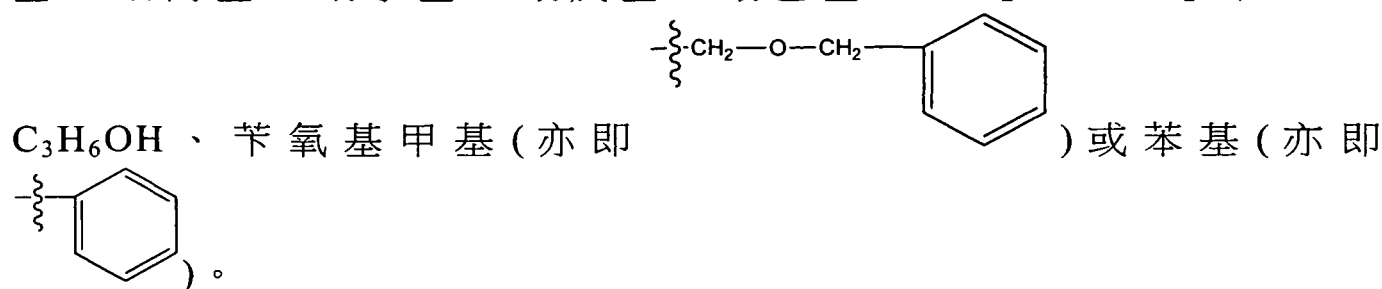
在一個實施例中，m為0。在一些實施例中，m為1、2或3。在某些其他實施例中，m為1或2。在又其他實施例中，m為1且R²取代基或部分可位於該環之任何位置上。在其中m為2之實施例中，兩個R²取代基可相同或不同。兩個R²部分可位於該環之任何兩個位置上。舉例而言，第一R²可為第二R²之鄰位且第一R²可為第三R²之對位。在其中m為3之實施例中，所有三個R²可相同或不同，或兩個R²可相同且不同於第三R²。三個R²部分可位於該環之任何三個位置上。應瞭解，當X、Y及Z中之兩者為N時，m可為0、1或2。

在一個實施例中，m'為0。在一些實施例中，m'為1且R²可位於該環上之碳環原子(例如非X、Y或Z，其中X、Y或Z中之一者為至噻唑啉酮環之連接點)之位置上。

在某些實施例中，各R²獨立地選自鹵基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基。在一些實施例中，各R²獨立地為鹵基、C₁₋₄鹵烷基、C₃₋₆環烷基或視情況經C₁₋₄烷氧基取代之C₁₋₄烷基。在一些其他實施例中，各R²獨立地為氟、氯、碘、溴、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一個實施例中，各R²獨立地為氟、氯、甲基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、甲氧基乙基或環丙基。

在某些實施例中，R³為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之C₆₋₁₀芳基。在一個實施例中，R³為氫、C₃₋₆環烷基、C₆₋₁₀芳基或視情況經經基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷氧基或₅

C₃₋₆環烷基取代之C₁₋₄烷基。在一些實施例中，R³為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基甲基、環丙基乙基、環丁基甲基、環丁基乙基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、-CH₂OH、-C₂H₄OH、-



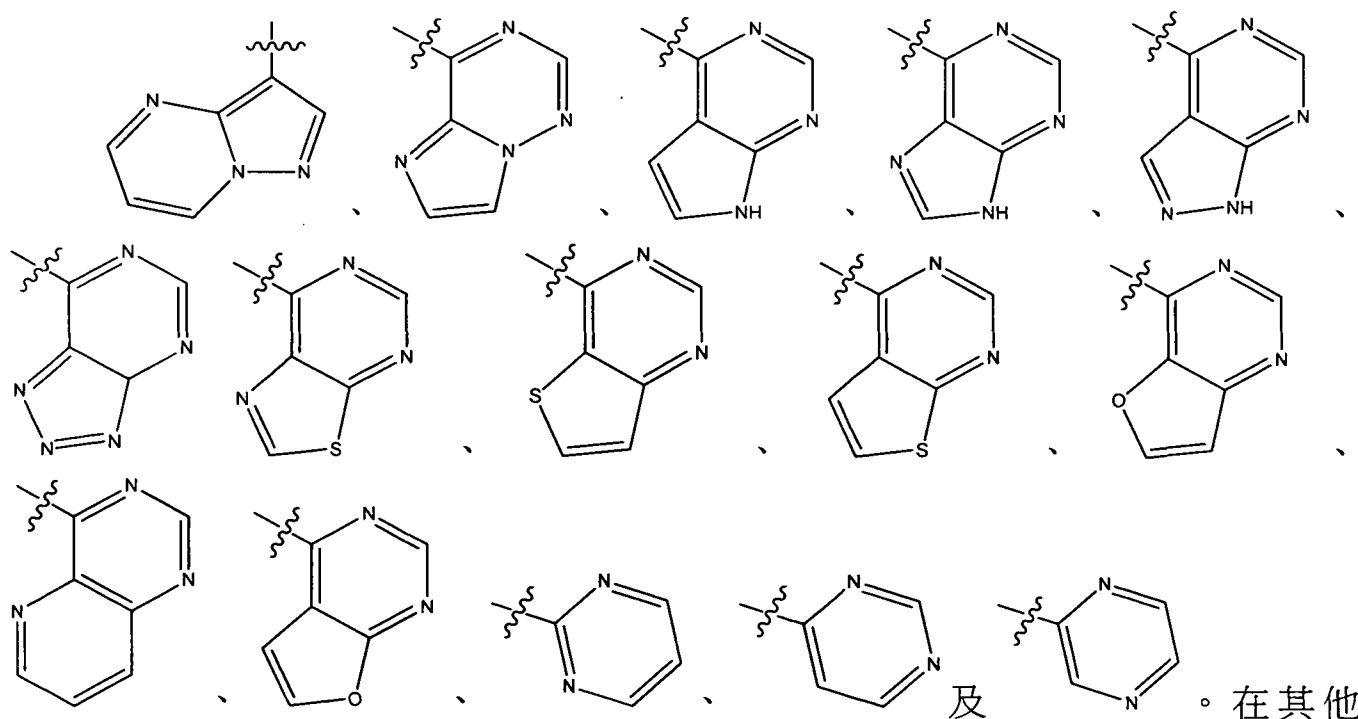
在其他實施例中，R⁵為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R⁵為氫或C₁₋₄烷基。在某些實施例中，R⁵為氫、甲基、乙基、丙基或丁基。在某些其他實施例中，R⁵為氫。

在其他實施例中，R³及R⁵與其所連接之原子(例如分別為碳及氮)一起視情況形成雜環。在其他實施例中，R³-R⁵雜環為三員至八員雜環烷基(亦即具有三個至八個環成員且至少一個環成員為雜原子之雜環烷基)。在其他實施例中，R³-R⁵雜環為四員至七員雜環烷基(亦即具有四個至七個環成員且至少一個環成員為雜原子之雜環烷基)。在其他實施例中，R³-R⁵雜環視情況經鹵基取代。在一個實施例中，R³-R⁵雜環為五員雜環烷基。在某些其他實施例中，R³-R⁵雜環為C₃₋₈雜環烷基。在某些實施例中，R³-R⁵雜環為氮雜環庚烷基、氮雜環丁烷基、哌啶基或吡咯啶基。在一些其他實施例中，R³-R⁵雜環為吡咯啶基。在一個其他實施例中，R³-R⁵雜環為經鹵基取代之五員雜環烷基。在其他額外實施例中，R³-R⁵雜環為經氟、氯、溴或碘取代之吡咯啶基。

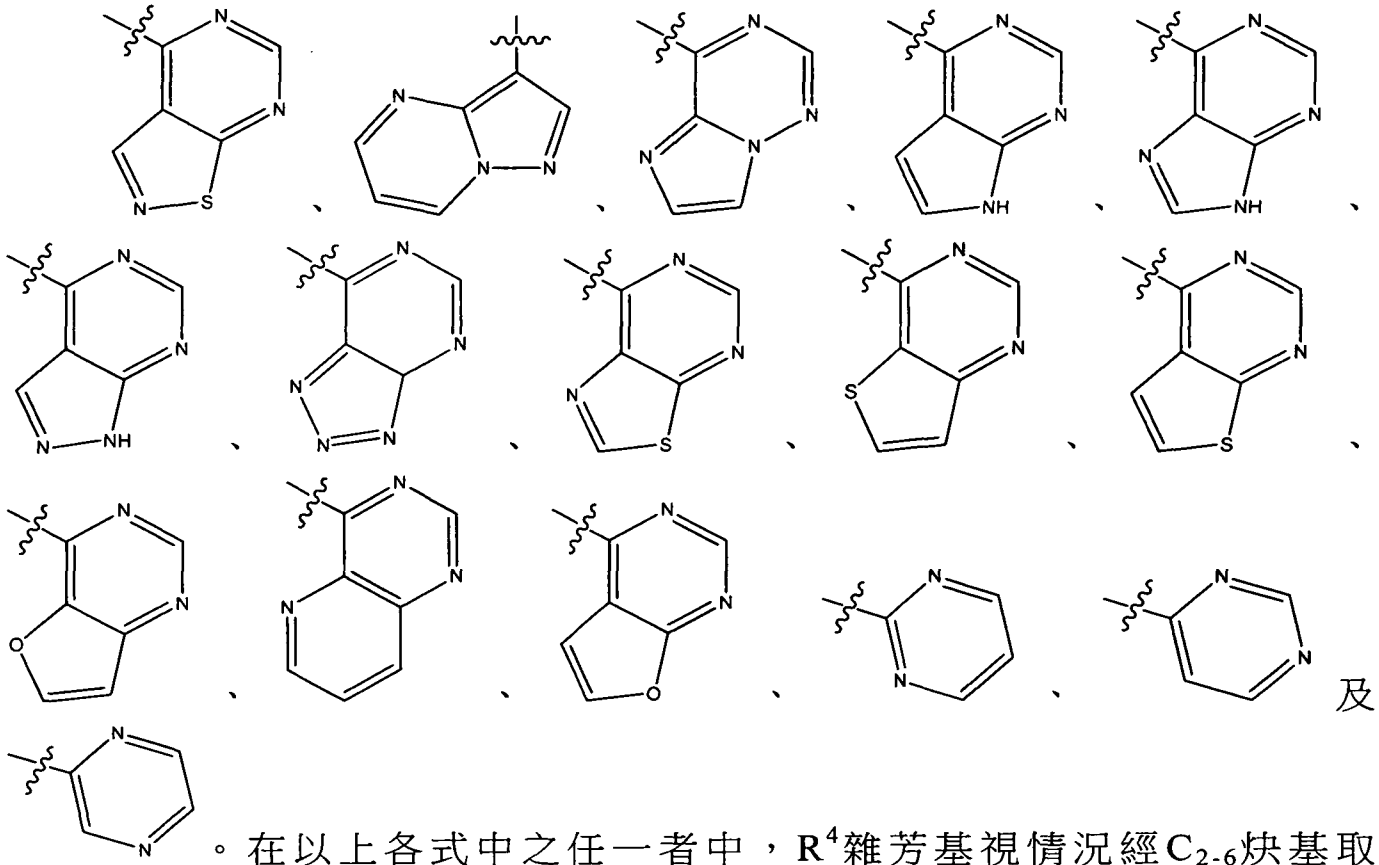
在一個實施例中，R⁴為具有至少兩個氮原子及至少一個芳環之雜芳基，且R⁴雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、C₁₋₆烷基及C₁₋₆鹵烷基之成員取代。在某些其他實施例中，R⁴雜芳基為六員至十員雜芳基(亦即具有六個至十個環成員之雜

芳基)。R⁴雜芳基可為單環或雙環雜芳基。在一些實施例中，R⁴雜芳基為具有至少兩個氮原子之單環雜芳基。在某些實施例中，R⁴雜芳基為具有至少一個芳環、至少兩個氮原子及至少一個選自N、O或S之額外雜原子的雙環雜芳基。在某些其他實施例中，R⁴雜芳基選自嘌呤基、嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基及咪唑并三嗪基。在其他實施例中，R⁴雜芳基選自嘌呤基、嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、咪唑并三嗪基及吡唑并嘧啶基。在一些其他實施例中，R⁴雜芳基為吡唑并嘧啶基。

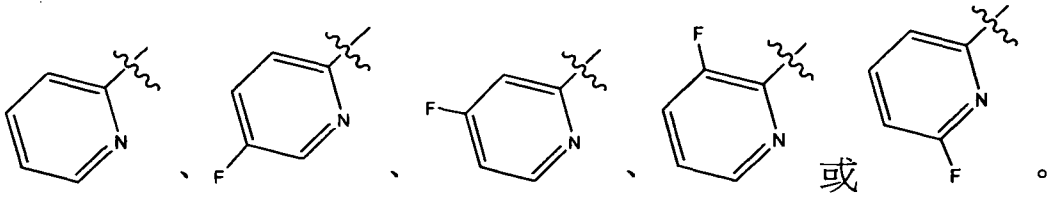
在以上各式中之任一者中，R⁴為視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆鹵烷基、C₂₋₆炔基之成員取代之雜芳基，其中C₂₋₆炔基視情況經C₆₋₁₀芳基或C₄₋₈雜芳基取代，其中該等C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基部分中之每一者視情況經一個、兩個或三個獨立地選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代，其中該R⁴雜芳基選自由以下各者組成之群：



實施例中， R^4 雜芳基選自由以下各者組成之群：



。在以上各式中之任一者中， R^4 雜芳基視情況經 C_{2-6} 炔基取代，該 C_{2-6} 炔基視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基取代，該 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基中之每一者視情況經鹵基或 C_{1-6} 鹵烷基取代。在一些實施例中， R^4 為視情況經 C_{2-6} 炔基之一個成員取代之雜芳基，該 C_{2-6} 炔基經 C_{6-10} 芳基或 C_{4-8} 雜芳基取代，其中該等 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基部分中之每一者視情況經選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之一個成員取代。在一些其他實施例中， R^4 雜芳基視情況經一個至三個獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、 $-NH_2$ 及 $-C \equiv C$ 之成員取代，該等成員視情況經以下各者取代：



在某些其他實施例中， R^4 選自噁吟基、嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基及咪唑并三嗪基，其中之每一者視情況經一個、兩個或三個獨立地選自氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基、氰基及 $-NH_2$ 之成員取代。在某些其他實施例中， R^4 選自噁吟基、嘧啶基、異噻唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、咪唑并三嗪基及吡唑并嘧啶基，其中之每一者視情況經一個、兩個或三個獨立地選自氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基、氰基、 $-NH_2$ 、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。在某些其他實施例中， R^4 選自噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基及咪唑并三嗪基，其中之每一者視情況經一個或兩個獨立地選自氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基及 $-NH_2$ 之成員取代。在其他實施例中， R^4 選自噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基及咪唑并三嗪基，其中之每一者視情況經兩個獨立地選自氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基及 $-NH_2$ 之成員取代。在其他實施例中， R^4 選自噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基及咪唑并三嗪基，其中之每一者視情況經一個選自氯、氟、溴、碘及 $-NH_2$ 之成員取代。在一些其他實施例中， R^4 為嘧啶基或吡嗪基且 R^4 視情況經至少一個 $-NH_2$ 取代。在某些其他實施例中， R^4 為嘧啶基或吡嗪基，各自經兩個或三個獨立地選自氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基、氰基及 $-NH_2$ 之成員取代，且該兩個或三個成員中之至少一者為 $-NH_2$ 。在其他實施例中， R^4 為嘧啶基或吡嗪基，各自經兩個或三個獨立地選自氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氰基及 $-NH_2$ 之成員取代，且該兩個或三個成員中之至少一者為 $-NH_2$ 。在其他實施例中， s

R^4 為異噻唑并嘧啶基或吡唑并嘧啶基，各自經兩個或三個獨立地選自氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基、氰基、 $-NH_2$ 、氟甲基、二氟甲基、及三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基之成員取代，且該兩個或三個成員中之至少一者為 $-NH_2$ 。

在一些實施例中，A為C(O)。在某些實施例中，A為單鍵。A之每一種變化可與如上所述之n、 m' 、m、X、Y、Z、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之每一種變化組合。在一些其他實施例中，A為C(O)且 R^4 雜芳基為如上文所定義之雙環基團。在其他實施例中，A為單鍵且 R^4 雜芳基為如上文所定義之雙環基團。在其他實施例中，A為C(O)且 R^4 雜芳基為選自嘧啶基及吡嗪基之單環基團。在其他實施例中，A為單鍵且 R^4 雜芳基為選自嘧啶基及吡嗪基之單環基團。

在其他實施例中， A' 為 OR^4 。在一些其他實施例中， A' 為 $N(R^5)C(O)R^4$ 。在又其他實施例中， A' 為 NR^5R^4 。 A' 之每一種變化形式可與如上所述之n、 m' 、X、Y、Z、 R' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 之每一種變化形式組合。

在其他實施例中，X、Y及Z獨立地為C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為C(R')。舉例而言，在其中X為C(R')之式(Ia)及(Ib)中，當Y為C(R')時，Z為N或C(R')；當Y為N時，Z為N或C(R')；當Z為C(R')時，Y為N或C(R')；且當Z為N時，Y為N或C(R')。在式(I)中，X、Y及Z獨立地為C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為C(R')。在某些實施例中，X、Y及Z皆為C(R')。在一些實施例中，X、Y及Z中之至少兩者為C(R')。在其他實施例中，X、Y或Z中之至少一者為C(R')。在某些其他實施例中，X、Y及Z中之至少兩者為N。在一些其他實施例中，X、Y及Z中之至少一者為N。應瞭解， R' 可為至噻唑啉酮環之連接點。在該等實施例中，X、Y或Z為藉由 R' 連接至噻唑啉酮環之連接點。 R' 獨立地為鹵基、視情況經取代之烷基、視情況視情況

經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基。在一些實施例中，各R'獨立地為鹵基、視情況經C₁₋₄烷氧基取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₆環烷基。在一些其他實施例中，各R'獨立地為氟、氯、碘、溴、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一個實施例中，各R'獨立地為氟、氯、甲基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、甲氧基乙基或環丙基。在一個實施例中，各R'獨立地為-NH₂。在其他實施例中，各R'獨立地為鹵基、-NH₂、視情況經C₁₋₄烷氧基取代之C₁₋₄烷基、C₁₋₄鹵烷基或C₃₋₆環烷基。在一些其他實施例中，各R'獨立地為-NH₂、氟、氯、甲基、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、甲氧基乙基或環丙基。

在某些實施例中，W為CH或N。在某些其他實施例中，W為CH。在其他實施例中，W為N。W之每一種變化形式可與如上所述之n、m'、X、Y、Z、A'、R'、R¹、R²及R³之每一種變化形式組合。

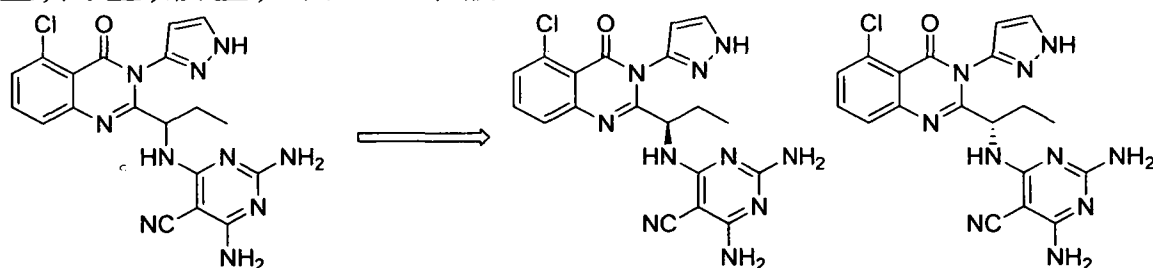
在式(IIa)、(IIb)、(IIIa)、(IIIb)、(IVa)及(IVb)中，n、R¹、R²、R³及R⁵如式(I)及(J)中所述；m為0、1或2；p為0、1、2或3；且R^{4a}獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂及視情況經取代之C₁₋₆烷基。

在一個實施例中，p為0。在某些實施例中，p為1、2或3。在一些實施例中，p為1或2。在一些實施例中，p為1且R^{4a}部分可位於嘧啶基或吡嗪基環之任何位置上。在另一實施例中，p為2且兩個R^{4a}取代基或部分可相同或不同；兩個R^{4a}部分中之每一者可位於嘧啶基或吡嗪基環之任何位置上。在又另一實施例中，p為3且所有R^{4a}取代基可相同或不同，或兩個R^{4a}可相同且不同於第三R^{4a}。

在本申請案中，各R^{4a}獨立地選自鹵基、-NH₂、氰基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄烷基，其中該C₂₋₄炔基部分視情況經C₆₋₁₀芳基或C₄₋₈S

雜芳基取代，其中該等C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基部分中之每一者視情況經一個或兩個獨立地選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。在一些實施例中，各R^{4a}獨立地選自氟、氯、溴、碘、氰基、-NH₂、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基及二氟乙基，其中至少一個R^{4a}為-NH₂。在其他實施例中，p為2或3且至少一個R^{4a}為-NH₂。p及R^{4a}之每一種變化形式可與如上所述之n、m、R¹、R²、R³及R⁵之每一種變化形式組合。

本申請案之化合物可帶有一或多個對掌性中心。帶有對掌性中心之化合物在不同立體異構體名稱下具有相同分子式及相同化學名稱。舉例而言，以下帶有一個對掌性中心之2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈可解析成(S)及(R)對映異構體：(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈及((R)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈。

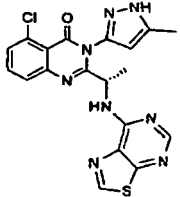
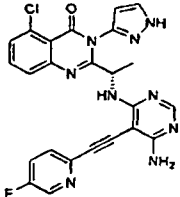
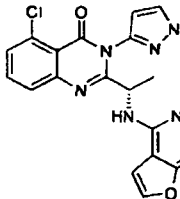
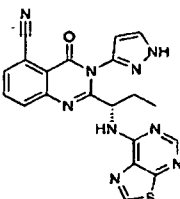
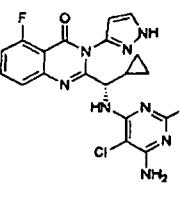
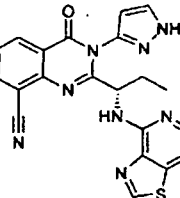
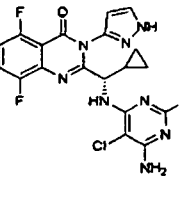
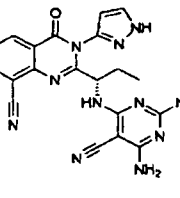
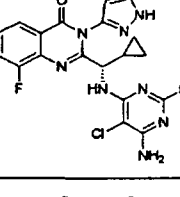
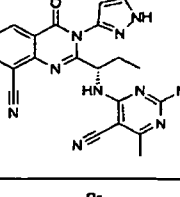
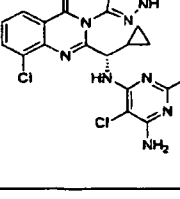
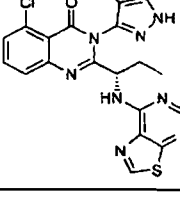
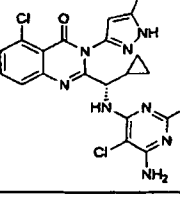
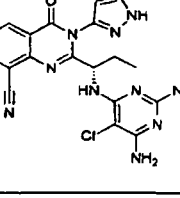
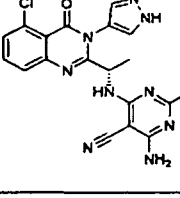
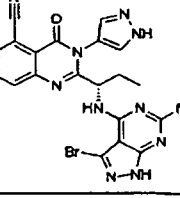
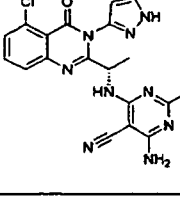
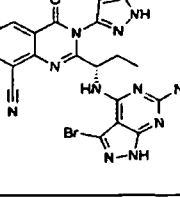


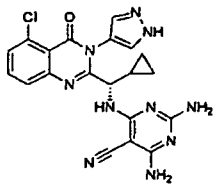
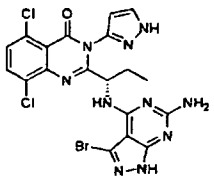
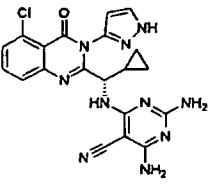
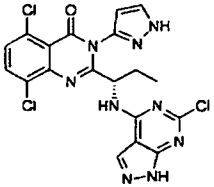
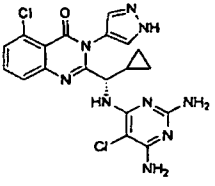
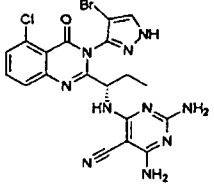
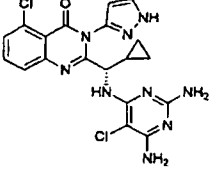
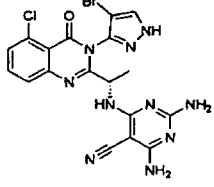
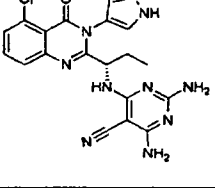
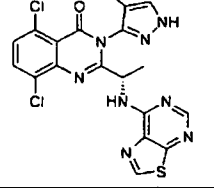
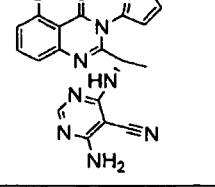
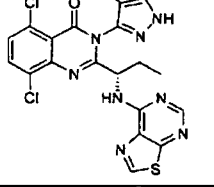
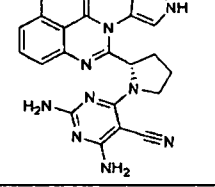
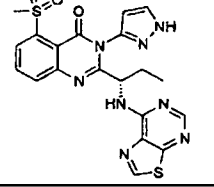
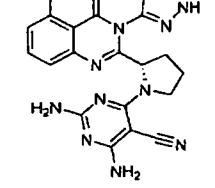
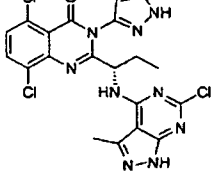
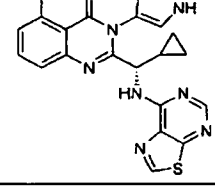
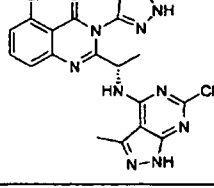
本申請案之代表性化合物列出在以下表1中。額外代表性化合物列出在以下表1a中。化合物可使用化學技術中公認之命名法系統及符號來命名，包括(例如)ChemBioDraw Ultra 12.0、化學摘要服務社(Cheical Abstract Service；CAS)及國際純化學與應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry；IUPAC)。舉例而言，藉由使用IUPAC或ChemBioDraw Ultra 12.0，表1中之化合物1可

分別命名為2,4-二胺基-6-[[[(1S)-1-[5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉啉-2-基]丙基]胺基]嘧啶-5-甲腈或(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈。

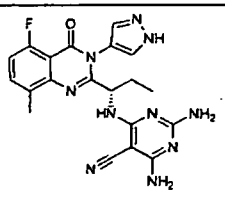
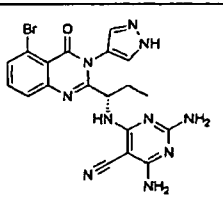
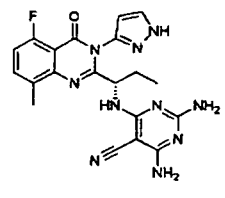
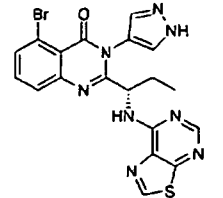
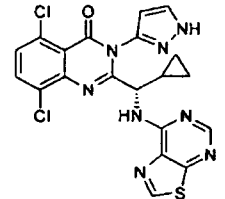
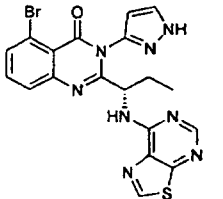
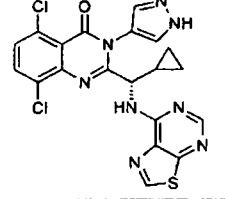
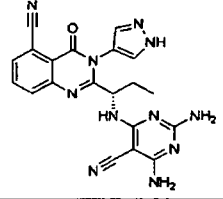
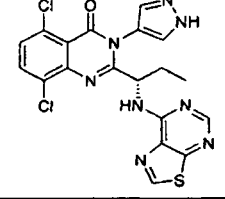
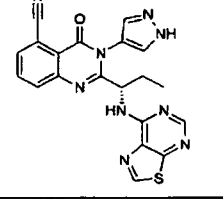
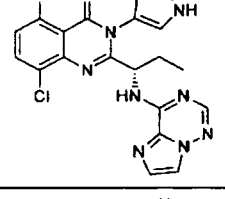
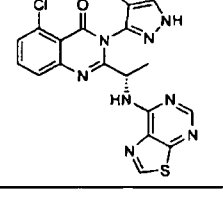
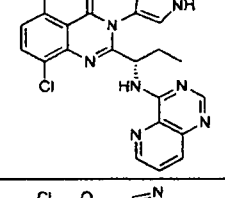
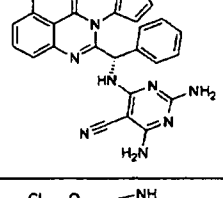
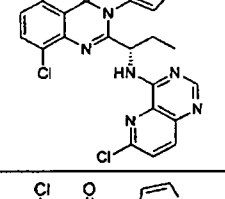
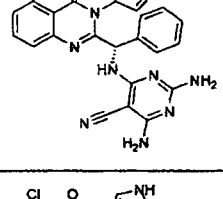
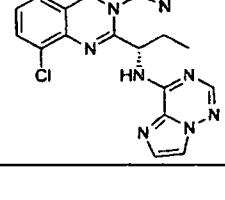
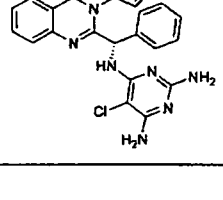
表1.代表性化合物

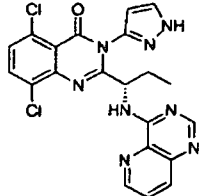
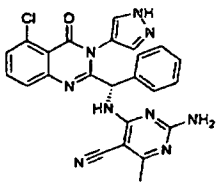
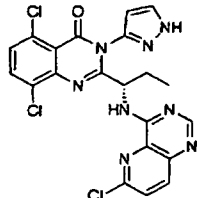
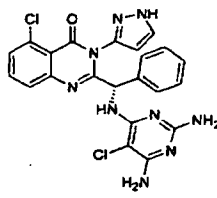
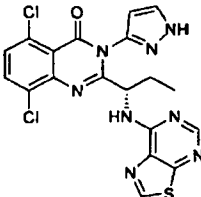
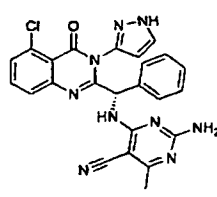
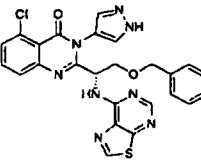
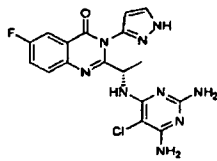
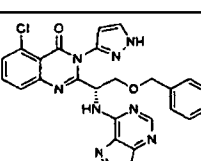
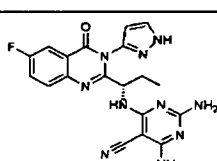
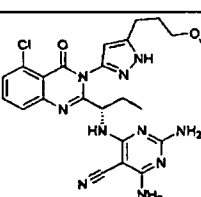
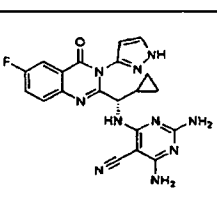
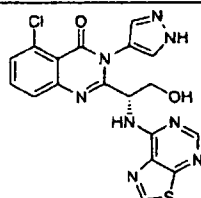
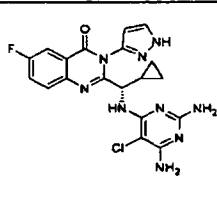
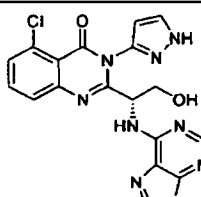
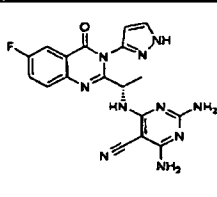
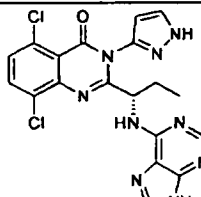
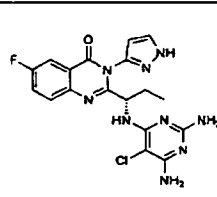
化合物	結構	化合物	結構
1		65	
2		66	
3		67	
4		68	
5		69	
6		70	
7		71	

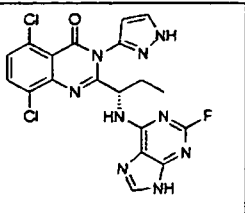
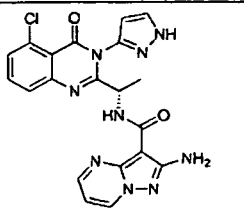
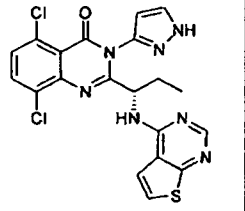
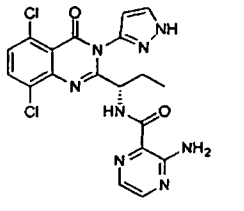
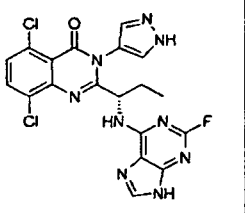
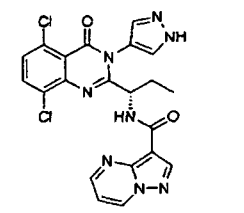
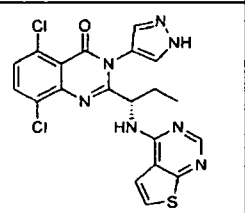
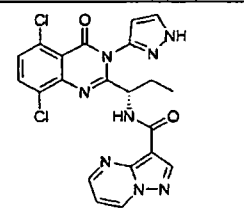
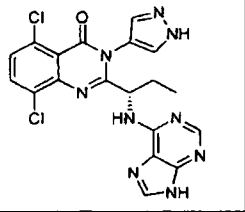
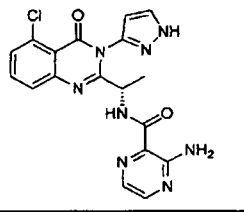
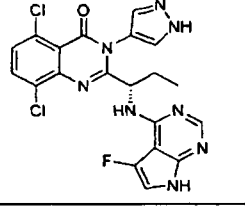
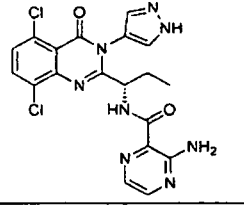
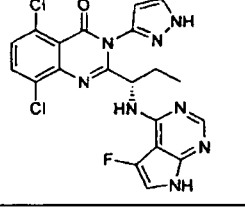
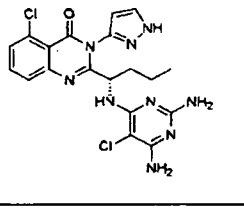
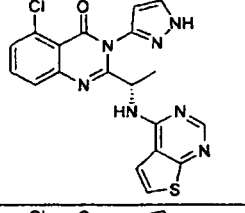
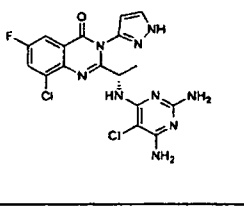
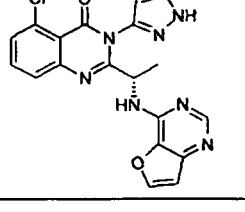
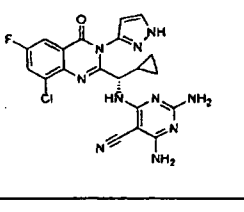
8		72	
9		73	
10		74	
11		75	
12		76	
13		77	
14		78	
15		79	
16		80	

17		81	
18		82	
19		83	
20		84	
21		85	
22		86	
23		87	
24		88	
25		89	

26		90	
27		91	
28		92	
29		93	
30		94	
31		95	
32		96	
33		97	
34		98	

35		99	
36		100	
37		101	
38		102	
39		103	
40		104	
41		105	
42		106	
43		107	

44		108	
45		109	
46		110	
47		111	
48		112	
49		113	
50		114	
51		115	
52		116	

53		117	
54		118	
55		119	
56		120	
57		121	
58		122	
59		124	
60		123	
61		125	

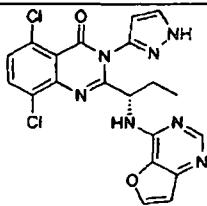
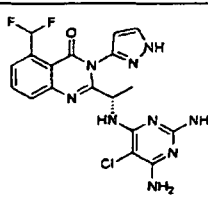
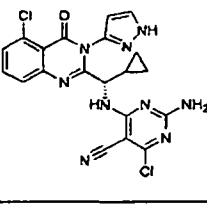
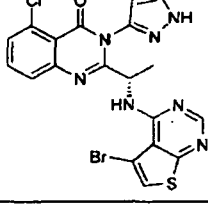
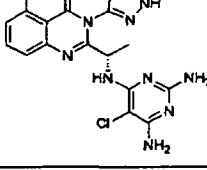
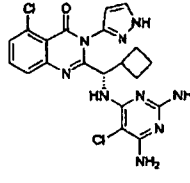
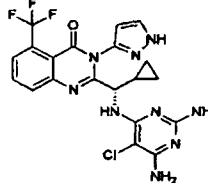
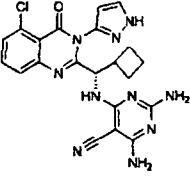
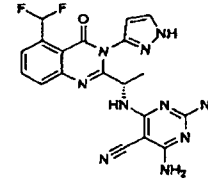
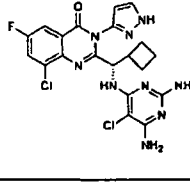
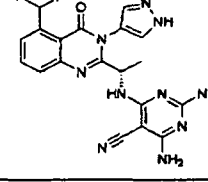
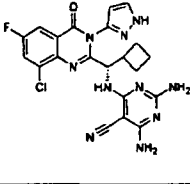
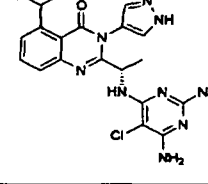
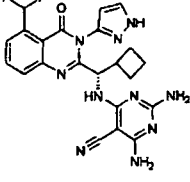
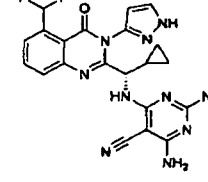
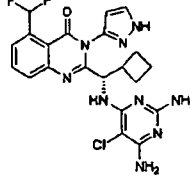
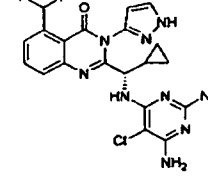
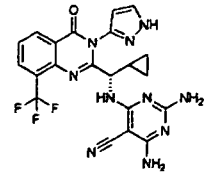
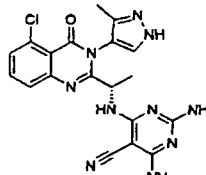
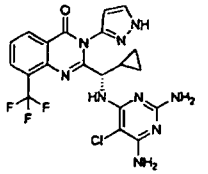
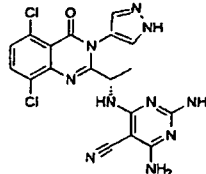
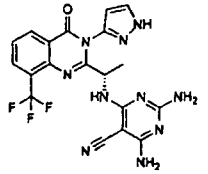
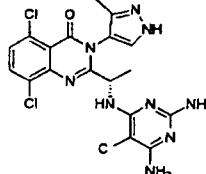
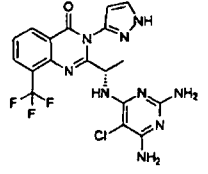
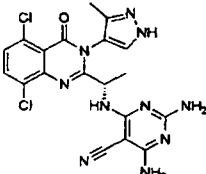
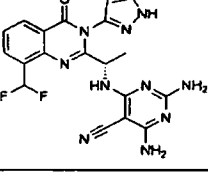
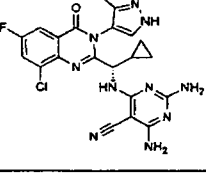
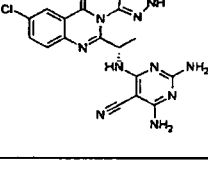
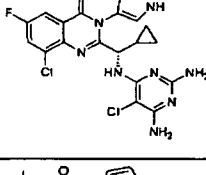
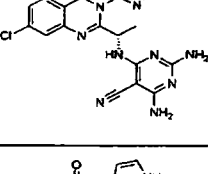
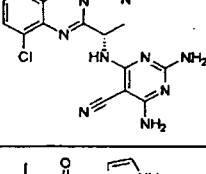
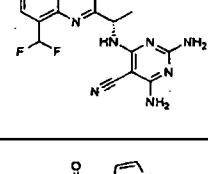
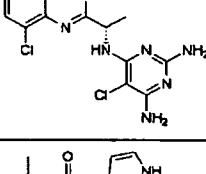
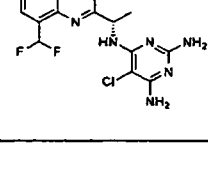
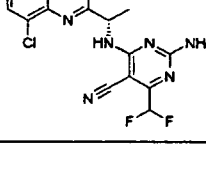
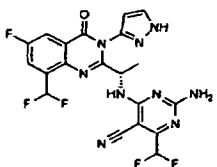
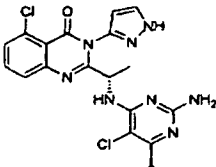
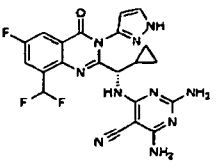
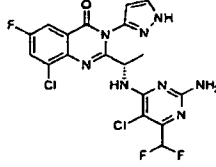
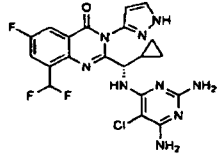
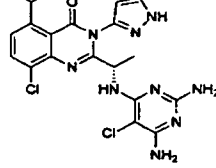
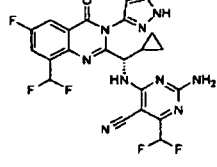
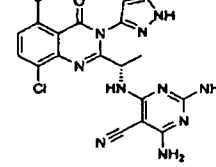
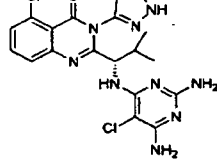
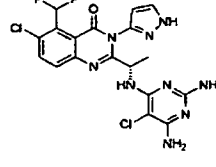
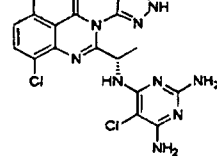
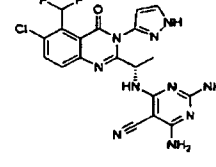
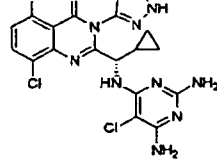
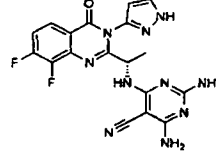
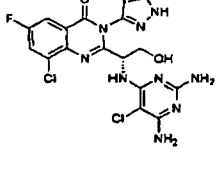
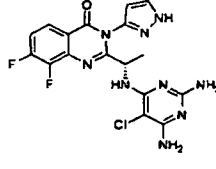
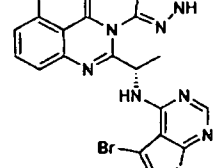
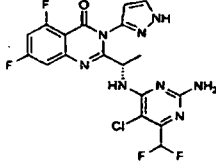
62		126	
63		127	
64			

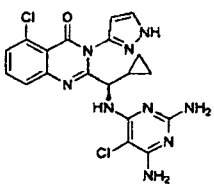
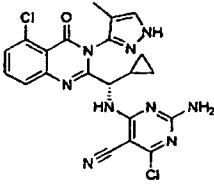
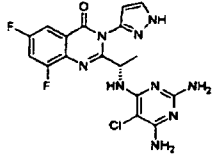
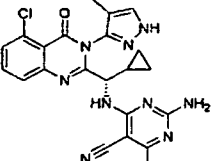
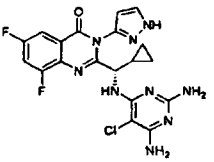
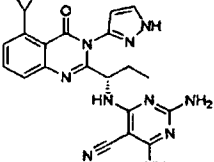
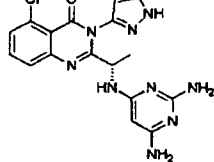
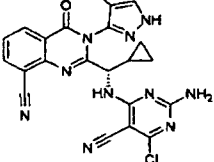
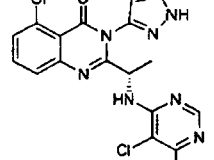
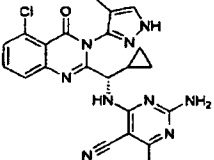
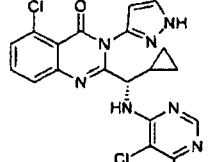
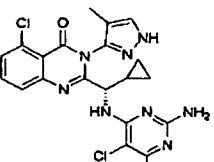
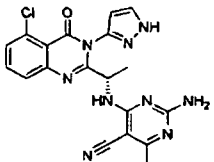
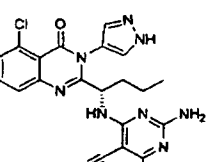
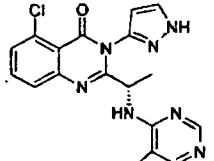
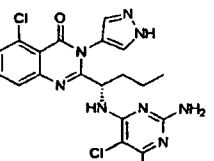
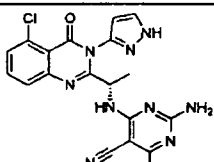
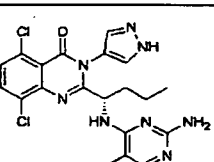
表1a. 代表性化合物

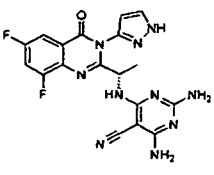
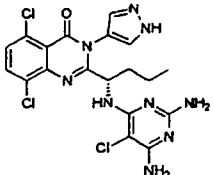
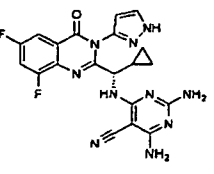
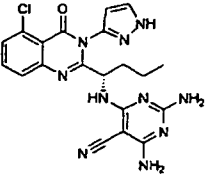
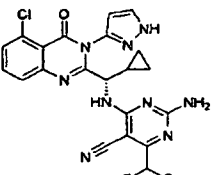
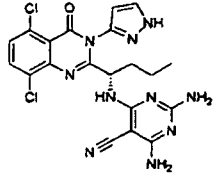
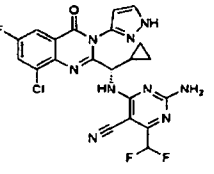
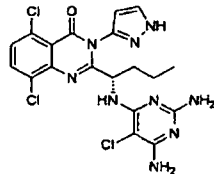
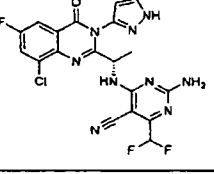
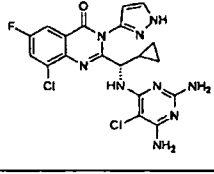
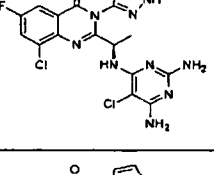
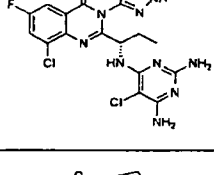
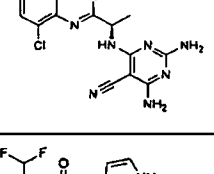
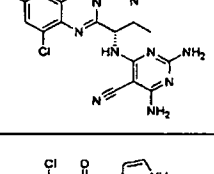
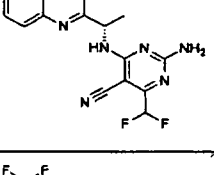
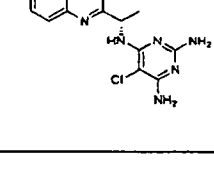
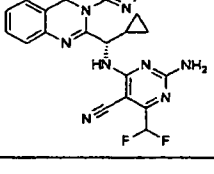
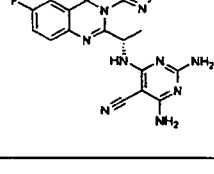
化合物	結構	化合物	結構
127		210	
128		211	
129		212	
130		213	
131		214	
132		215	

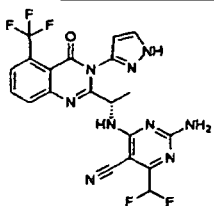
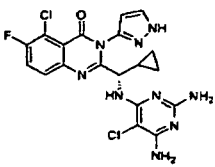
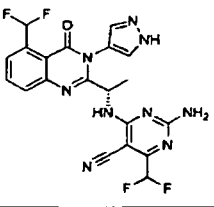
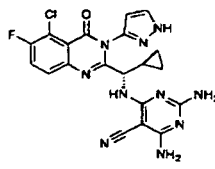
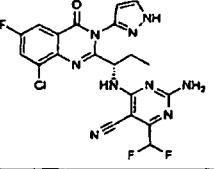
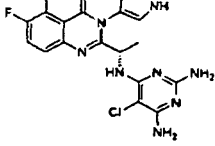
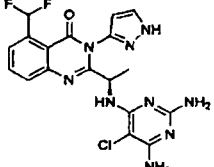
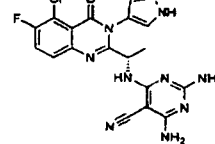
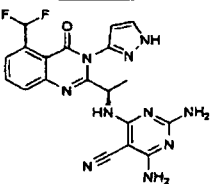
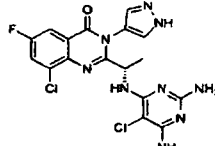
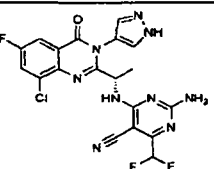
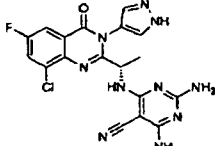
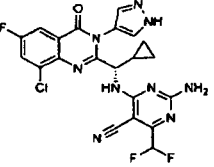
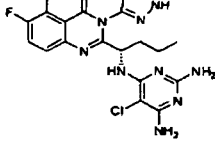
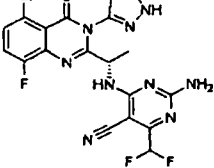
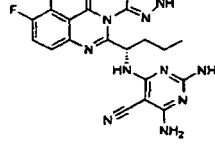
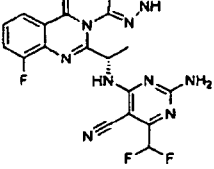
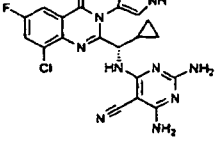
133		216	
134		217	
135		218	
136		219	
137		220	
138		221	
139		222	
140		223	
141		224	

142		225	
143		226	
144		227	
145		228	
146		229	
147		230	
148		231	
149		232	
150		233	

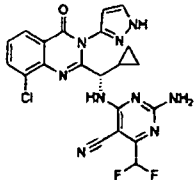
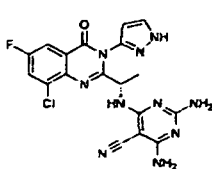
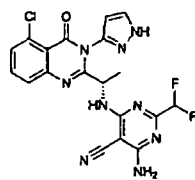
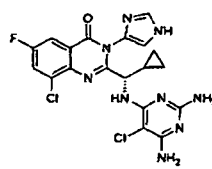
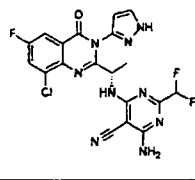
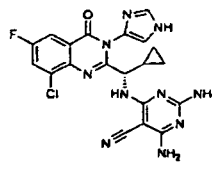
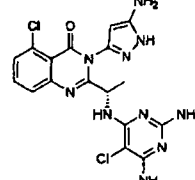
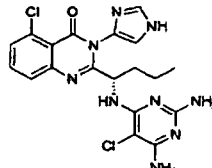
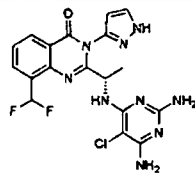
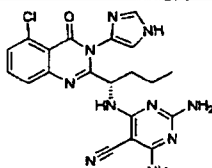
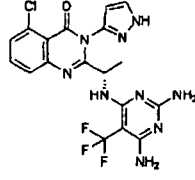
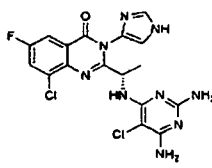
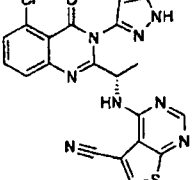
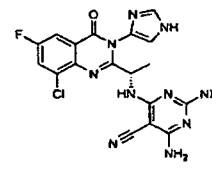
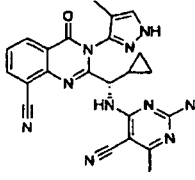
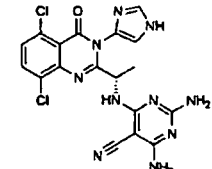
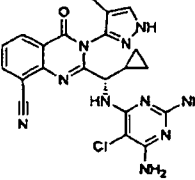
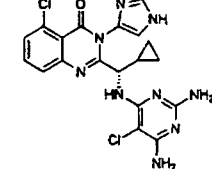
151		234	
152		235	
153		236	
154		237	
155		238	
156		239	
157		240	
158		241	
159		242	

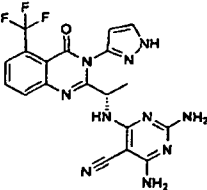
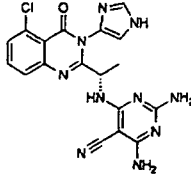
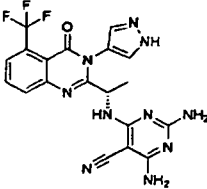
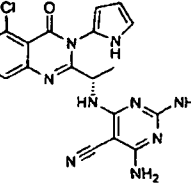
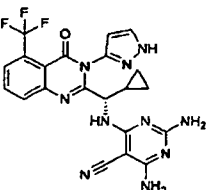
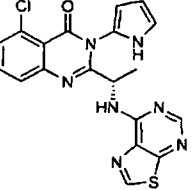
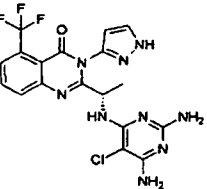
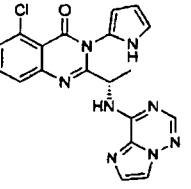
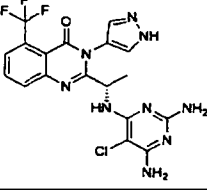
160		243	
161		244	
162		245	
163		246	
164		247	
165		248	
166		249	
167		250	
168		251	

169		252	
170		253	
171		254	
172		255	
173		256	
174		257	
175		258	
176		259	
177		260	

178		261	
179		262	
180		263	
181		264	
182		265	
183		266	
184		267	
185		268	
186		269	

187		270	
188		271	
189		272	
190		273	
191		274	
192		275	
193		276	
194		277	
195		278	

196		279	
197		280	
198		281	
199		282	
200		283	
201		284	
202		285	
203		286	
204		287	

205		288	
206		289	
207		290	
208		291	
209			

本申請案提供本文中所述化合物之醫藥學上可接受之鹽、其水合物、溶劑合物、異構體、互變異構體、立體異構體、對映異構體、外消旋體、滯轉異構體、多晶型物、前藥或混合物。此外，本申請案提供化合物，其中連接至碳原子之1至n個氫原子可經氘原子或D置換，其中n為分子中之氫原子之數目。已知，氘原子為氫原子之非放射性同位素。此等化合物可增加抗代謝性，且因此，當向哺乳動物投與時，可適用於延長本文中所述之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物之半衰期。參見例如Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。藉由此項技術中熟知之手段，例如藉由採用其中一或多個氫原子已被氘置換之起始物質，合成此等化合物。

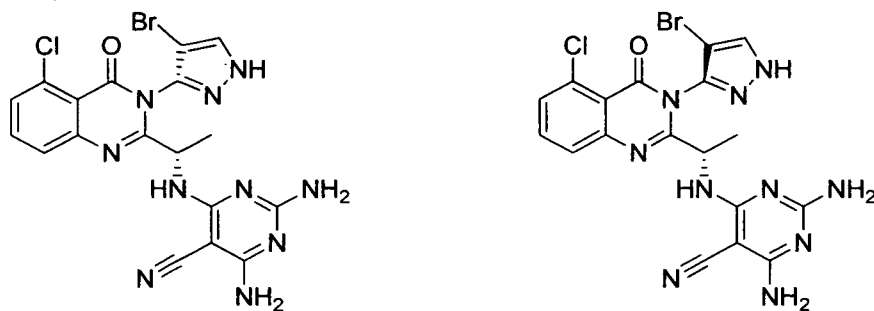
術語「本申請案之化合物」、「本文中所述之化合物」、「本文中所述之式中之任一者之化合物」或其變化型式係指具有式(J)、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)、(IIa)、(IIb)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IV)、(IVa)及(IVb)中之任一者之結構的化合物。在一些實施例中，本申請案之化合物為如本文中所述之化合物1至291。

「醫藥學上可接受」或「生理學上可接受」係指化合物、鹽、組合物、劑型及其他物質適用於製備適用於獸醫學或人類醫藥用途之醫藥組合物。「醫藥學上可接受之鹽」或「生理學上可接受之鹽」係指保留根本化合物之生物有效性及特性且在生物學上或在其他方面均符合需求之醫藥化合物的鹽。存在酸加成鹽及鹼加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽可自無機酸及有機酸製備。適用於與根本化合物反應形成醫藥學上可接受之鹽(分別為酸加成或鹼加成鹽)之酸及鹼為熟習此項技術者所已知。類似地，自根本化合物(上文所揭示)製備醫藥學上可接受之鹽之方法為熟習此項技術者所已知且揭示於例如Berge等人 *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977年1月 第66卷, 第1期及其他來源中。若本文中所述之化合物以酸加成鹽形式獲得，則可藉由使酸鹽溶液鹼化獲得游離鹼。反之，若產物為游離鹼，則可根據自鹼化合物製備酸加成鹽之習知程序，藉由將該游離鹼溶解於適合有機溶劑中且用酸處理該溶液，產生加成鹽，特定言之醫藥學上可接受之加成鹽。

「異構體」係指具有相同分子式之化合物。如本文中所用，術語異構體包括雙鍵異構體、外消旋體、立體異構體、對映異構體、非對映異構體及滯轉異構體。諸如對映異構體或非對映異構體之單一異構體可藉由不對稱合成或藉由異構體混合物之解析來獲得。異構體(例如外消旋體)之混合物之解析可例如藉由習知方法實現，該等方法諸如在存在解析劑之情況下結晶，或層析法，使用例如對掌性高壓液

相層析(HPLC)柱。「雙鍵異構體」係指具有碳-碳雙鍵之化合物之Z及E形式(或順-及反-形式)。

「滯轉異構體」係指當圍繞分子中之單鍵之旋轉由於與該分子其他部分之立體相互作用而受阻或受到極大地阻礙且在單鍵兩端之取代基不對稱，亦即其不需要立體中心時，產生之構形立體異構體。在圍繞單鍵之旋轉勢壘足夠高且構形之間的相互轉化足夠慢之情況下，可允許異構物質之分離及隔離。滯轉異構體可藉由本領域中熟知之方法分離。除非另外指明，否則該描述意欲包括個別滯轉異構體以及混合物。此外，如熟習此項技術者所瞭解，滯轉異構體可由相同化學名稱但不同滯轉異構體名稱表示。舉例而言，以下結構為化合物84，即(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈之滯轉異構體。



「外消旋體」係指對映異構體之混合物。

「立體異構體」或「立體異構形式」係指一或多個立體中心之對掌性不同之化合物。立體異構體包括對映異構體及非對映異構體。若化合物具有一或多個不對稱中心或具有不對稱取代之雙鍵，則其可以立體異構形式存在，且因此，可以個別立體異構體形式或以混合物形式產生。除非另外指明，否則該描述意欲包括個別立體異構體以及混合物。用於測定立體異構體之立體化學及分離之方法為此項技術中熟知的(參見例如 Advanced Organic Chemistry, 第4章, 第4版, J. March, John Wiley and Sons, New York, 1992)。

「互變異構體」或「互變異構形成體」係指化合物之質子位置不同之替代形式，諸如烯醇-酮及亞胺-烯胺互變異構體；或雜芳基化合物，諸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑及四唑。

「溶劑合物」藉由溶劑與化合物之相互相用形成。亦提供本文中所述之式中之任一者之化合物的鹽的溶劑合物。亦提供該等式中之任一者之化合物的水合物。

「前藥」在醫藥領域中定義為藥物之生物學上非活性衍生物，其在向人體投與之後，根據一些化學或酶促路徑轉化成生物學上活性母體藥物。

在以上實施例中之任一者中，本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為(S)-對映異構體。在以上實施例中之任一者中，本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為(R)-對映異構體。在以上實施例中之任一者中，本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽為滯轉異構體。

本申請案亦提供一種組合物，其含有該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之對映異構體之混合物。在一個實施例中，該混合物為外消旋混合物。在其他實施例中，該組合物所包含之化合物之(S)-對映異構體超過該化合物之對應的(R)-對映異構體。在一些實施例中，該組合物含有化合物之(S)-對映異構體且實質上不含其對應的(R)-對映異構體。在某些實施例中，實質上不含(R)-對映異構體之組合物具有小於或約40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.05%或0.01%之(R)-對映異構體。在其他實施例中，含有化合物或其醫藥學上可接受之鹽之(S)-對映異構體之組合物藉由至少或約9:1、至少或約19:1、至少或約40:1、至少或約80:1、至少或約160:1或至少或約320:1之莫耳比超過其對應的(R)-對映異構體佔優勢。

含有根據本文中所述之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽的組合物亦可含有對映異構體過量(e.e.)化合物。舉例而言，具有95% (S)-異構體及5% (R)-異構體之化合物將具有90%之e.e.。在一些實施例中，該化合物所具有之e.e.為至少或約60%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%。

在以上實施例中之任一者中，該化合物或其醫藥學上可接受之鹽為滯轉異構體。另一實施例提供含有該化合物或其醫藥學上可接受之鹽之滯轉異構體之混合物的組合物。舉例而言，具有95%一種滯轉異構體及5%其他滯轉異構體之化合物。在一些實施例中，具有約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%之一種滯轉異構體及分別10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%之其他滯轉異構體之化合物。

本申請案亦提供本文中所述化合物之游離鹼形式。在某些實施例中，本文中提供具有本文中所述之式之化合物的(R)或(S)對映異構體。在其他實施例中，本文中提供具有本文中所述之式之化合物的滯轉異構體。

本申請案進一步提供包含本文中所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物之組合物。該組合物可包括外消旋混合物、含有對映異構體過量之一種對映異構體或單一非對映異構體之混合物或非對映異構體混合物。此等化合物之所有此類異構形式明確地包括在本文中，如同具體地且分別地列舉每一種異構形式一樣。

在某些實施例中，本文中亦提供本文中所述化合物之多晶型物，諸如結晶及非晶形式。在一些實施例中，亦提供具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物之螯合物、非共價複合物及其混合物。「螯合物」藉由使化合物在兩個(或兩個以上)點處配位至金屬離子來形成。「非共價複合物」藉由化合物與另一分子之相互相用形成，其中在該化合物與該分子之間不形成共價鍵。S

舉例而言，複合可經由凡得瓦(van der Waals)相互作用、氫鍵結及靜電相互作用(亦稱作離子鍵結)發生。

該等化合物之治療性用途

具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物可用於治療由PI3K同功異型物介導之疾病及/或病狀。此外，本申請案提供適用於療法中之化合物。此外，本文中提供用於抑制一或多種PI3K同功異型物之方法。在一個實施例中，提供使用本文中所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物來抑制PI3K δ 活性之方法。在其他實施例中，提供使用該化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物來抑制PI3K δ 及/或PI3K β 活性之方法。本申請案進一步提供適用於此類方法之方法。PI3K同功異型物可受到選擇性地或特異性抑制。另外，該等化合物可用於在治療上或在預防上抑制PI3K活性，諸如PI3K δ 及/或PI3K β 。

根據本申請案之化合物可與一或多種額外治療劑組合使用。治療劑可呈化合物、抗體、多肽或多核苷酸形式。治療劑包括(但不限於)化學治療劑、免疫治療劑、放射線治療劑、抗贅生劑、抗癌劑、抗增殖劑、抗纖維化劑、抗血管生成劑、治療性抗體或其任何組合。在一個實施例中，本申請案提供一種產品，其包含本文中所述之化合物及額外治療劑作為用於在療法中同步、單獨或依序使用的組合製劑，該療法例如治療由PI3K同功異型物介導之疾病、病症或病狀的方法。

此外，治療劑可為抑制或調變以下各者之活性的彼等治療劑：布魯頓氏酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase)、脾酪胺酸激酶、細胞凋亡信號調控激酶、傑納斯激酶(Janus kinase)、離胺醯基氧化酶、離胺醯基氧化酶樣蛋白質、基質金屬蛋白酶、含溴結構域之蛋白質、腺苷

A2B受體、異檸檬酸脫氫酶、絲胺酸/蘇胺酸激酶TPL2、盤狀結構域受體、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶、IKK、MEK、EGFR、組蛋白脫乙酰基酶、蛋白激酶C或其任何組合。在某些實施例中，治療劑可選自PI3K (包括PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K α 及/或泛-PI3K)抑制劑、JAK (傑納斯激酶，包括JAK1、JAK2及/或JAK3)抑制劑、SYK (脾酪胺酸激酶)抑制劑、BTK (布魯頓氏酪胺酸激酶)抑制劑、A2B (腺苷A2B受體)抑制劑、ACK (活化CDC激酶，包括ACK1)抑制劑、ASK (細胞凋亡信號調控激酶，包括ASK1)抑制劑、極光激酶(Aurora kinase)、BRD (含溴結構域之蛋白質，包括BRD4)抑制劑、Bcl (B細胞CLL/淋巴瘤，包括Bcl-1及/或Bcl-2)抑制劑、CAK (CDK活化激酶)抑制劑、CaMK (鈣調蛋白依賴性蛋白激酶)抑制劑、CDK(週期素依賴性激酶，包括CDK1、2、3、4及/或6)抑制劑、CK (酪蛋白激酶，包括CK1及/或CK2)抑制劑、DDR(盤狀結構域受體，包括DDR1及/或DDR2)抑制劑、EGFR抑制劑、FXR (法尼酯x受體(farnesoid x receptor))抑制劑、FAK (局部黏著斑激酶)抑制劑、GSK (肝糖合成酶激酶)抑制劑、HDAC (組蛋白脫乙酰基酶)抑制劑、IDO (吲哚胺2,3-雙加氧酶)抑制劑、IDH (異檸檬酸脫氫酶，包括IDH1)抑制劑、IKK (I κ B激酶)抑制劑、KDM5 (離胺酸脫甲基化酶)抑制劑、LCK (淋巴細胞特異性蛋白質酪胺酸激酶)抑制劑、LOX (離胺醯基氧化酶)抑制劑、LOXL (離胺醯基氧化酶樣蛋白質，包括LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4及/或LOXL5)抑制劑、MTH (mut T同源物)抑制劑、MEK (促分裂原活化蛋白激酶激酶)抑制劑、基質金屬蛋白酶(MMP，包括MMP2及/或MMP9)抑制劑、促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)抑制劑、PD-1 (漸進式細胞死亡蛋白1)抑制劑、PD-L1 (漸進式死亡配位體1)抑制劑、PDGF (血小板衍生生長因子)抑制劑、磷酸化酶激酶(PK)抑制劑、PLK (polo樣激酶，包括PLK1、2、3)抑制劑、蛋白激酶(PK，包括蛋白激酶A、s

B、C)抑制劑、STK (絲胺酸/蘇胺酸激酶)抑制劑、STAT (信號轉導及轉錄)抑制劑、絲胺酸/蘇胺酸-蛋白激酶抑制劑、TBK (tank結合激酶)抑制劑、TLR (toll樣受體調節劑，包括TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9、TLR-10、TLR-11、TLR-12及/或TLR-13)抑制劑、TK (酪胺酸激酶)抑制劑、TPL2 (絲胺酸/蘇胺酸激酶)抑制劑、NEK9抑制劑、Abl抑制劑、p38激酶抑制劑、PYK抑制劑、PYK抑制劑、c-kit抑制劑、NPM-ALK抑制劑、Flt-3抑制劑、c-Met抑制劑、KDR抑制劑、TIE-2抑制劑、VEGFR抑制劑、SRC抑制劑、HCK抑制劑、LYN抑制劑、FYN抑制劑、YES抑制劑、化學治療劑、免疫治療劑、放射線治療劑、抗贅生劑、抗癌劑、抗增殖劑、抗纖維化劑、抗血管生成劑、治療性抗體或其任何組合。在一些實施例中，JAK抑制劑為如由ChemDraw所命名之N-(氰基甲基)-4-[2-(4-(N-嗎啉基)苯胺基)嘧啶-4-基]苯甲醯胺(亦可稱為CYT0387或莫羅替尼(momelotinib))，且可藉由美國專利第8,486,941號中所述之方法合成。在某一實施例中，SyK抑制劑為如由ChemDraw所命名之6-(1H-吡啶-6-基)-N-(4-(N-嗎啉基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(亦可稱為6-(1H-吡啶-6-基)-N-[4-(嗎啉-4-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)，且可藉由美國專利第8,450,321號中所述之方法合成。在其他實施例中，BTK抑制劑為如由ChemDraw所命名之(S)-6-胺基-9-(1-(丁-2-炔基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(亦可為6-胺基-9-[(3R)-1-(2-丁炔基)-3-吡咯啶基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氫-8H-嘌呤-8-酮)，且可藉由美國專利第8,557,803號中之方法合成。

化學治療劑可藉由其作用機制分成例如以下各組：抗代謝物/抗癌劑，諸如嘧啶類似物(氟尿苷、卡培他濱(capecitabine)及阿糖胞苷)；嘌呤類似物、葉酸拮抗劑及相關抑制劑、抗增殖/抗有絲分裂劑，包括天然產物，諸如長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)(長春鹼

(vinblastine)、長春新鹼(vincristine))及微管，諸如紫杉烷(taxane)(太平洋紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel))、長春鹼、諾考達唑(nocodazole)、埃博黴素(epothilones)及溫諾平(navelbine)、表鬼臼毒素(epidipodophyllotoxins)(依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide))；DNA損傷劑(放線菌素(actinomycin)、安吡啶(amsacrine)、白消安(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、順鉑(cisplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環磷醯胺(Cytosan)、更生黴素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、異環磷醯胺(iphosphamide)、美法侖(melphalan)、甲基二(氯乙基)胺(merchlorehtamine)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、亞硝基脲(nitrosourea)、丙卡巴肼(procarbazine)、紫杉醇(taxol)、紫杉德(taxotere)、替尼泊苷、依託泊苷、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramidate))；抗生素，諸如更生黴素(放線菌素D)、道諾黴素、小紅莓(阿德力黴素(adriamycin))、艾達黴素(idarubicin)、蒽環黴素(anthracyclines)、米托蒽醌、博萊黴素(bleomycins)、普卡黴素(plicamycin)(光神黴素(mithramycin))及絲裂黴素；酶(L-天冬醯胺酶，其全身性地代謝L-天冬醯胺且剝奪不具有合成其自身天冬醯胺之能力之細胞)；抗血小板劑；抗增殖/抗有絲分裂烷基化劑，諸如氮芥環磷醯胺(nitrogen mustards cyclophosphamide)及類似物、美法侖、苯丁酸氮芥)及(六甲蜜胺(hexamethylmelamine)及噻替派(thiotepa))、烷基亞硝基脲(alkyl nitrosoureas)(BCNU)及類似物、鏈脲菌素(streptozocin)、噻嗪-達卡巴嗪(trazenes-dacarbazine)(DTIC)；抗增殖/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物(甲胺喋呤(methotrexate))；鉑配位錯合物(順鉑、奧沙利鉑(oxiloplatinim)、卡鉑)、丙卡巴肼、羥基脲(hydroxyurea)、米托坦₅

(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide)；激素、激素類似物(雌激素(estrogen)、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡魯胺(bicalutamide)、尼魯米特(nilutamide))及芳香酶抑制劑(來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole))；抗凝血劑(肝素、合成肝素鹽及凝血酶之其他抑制劑)；纖維蛋白溶解劑(諸如組織纖維蛋白溶酶原活化因子(tissue plasminogen activator)、鏈球菌激酶(streptokinase)及尿激酶(urokinase))、阿司匹靈(aspirin)、雙吡大莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)、克羅匹多(clopidogrel)；抗遷移劑；抗分泌劑(布瑞汀(breveldin))；免疫抑制劑，他克莫司西羅莫司硫唑嘌呤(tacrolimus sirolimus azathioprine)、黴酚酸酯(mycophenolate)；化合物(TNP-470、金雀異黃酮(genistein))及生長因子抑制劑(血管內皮生長因子抑制劑、纖維母細胞生長因子抑制劑)；血管收縮素受體阻斷劑、一氧化氮供體；反義寡核苷酸；抗體(曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗(rituximab))；細胞週期抑制劑及分化誘導物(維甲酸(tretinoin))；抑制劑、拓撲異構酶抑制劑(topoisomerase inhibitor)(小紅莓(阿德力黴素)、道諾黴素、更生黴素、依尼泊苷(eniposide)、表柔比星、依託泊苷、艾達黴素、伊立替康(irinotecan)及米托蒽醌、拓撲替康(topotecan)、伊立替康、喜樹鹼(camptothecin))、皮質類固醇(corticosteroids)(皮質酮(cortisone)、地塞米松(dexamethasone)、氫皮質酮(hydrocortisone)、甲潑尼龍(methylprednisolone)、潑尼松(prednisone)及潑尼龍(prenisolone))；生長因子信號轉導激酶抑制劑；功能障礙誘導物、毒素，諸如霍亂毒素(Cholera toxin)、蓖麻毒素(ricin)、綠膿桿菌外毒素(Pseudomonas exotoxin)、博德特菌百日咳腺苷酸環化酶毒素(Bordetella pertussis adenylate cyclase toxin)或白喉毒素(diphtheria toxin)及卡斯蛋白酶活化劑(caspase activator)；以及染色質。

如本文中所用之術語「化學治療劑」或「化學治療」(或在用化學治療劑治療之情況下之「化學療法」)意欲涵蓋適用於治療癌症之任何非蛋白質(亦即非肽)化合物。化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派及環磷醯胺(CYTOXAN)；磺酸烷基酯，諸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶(aziridines)，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；美樂路明(emylerumine)及梅拉三聚氰胺(memylamelamine)，包括烯丙他明(alfretamine)、三乙烯三聚氰胺(triemylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三美洛三聚氰胺(trimemylolomelamine)；多聚乙醯(acetogenin)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康)；苔蘚抑素(bryostatin)；卡利斯他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻環肽(cryptophycin)(特定言之念珠藻環肽 1 及念珠藻環肽 8)；海兔毒素(dolastatin)；多卡米辛(duocarmycin)(包括合成類似物、KW-2189 及 CBI-TMI)；艾榴素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、蔡氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、異環磷醯胺、二氯甲基二乙胺、二氯甲基二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖、新恩比興(novembichin)、膽固醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲洛磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin),尤其卡奇黴素s

γ II及卡奇黴素 ϕ II,參見例如Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl, 33:183-186 (1994) ; 達內黴素 (dynemicin), 包括達內黴素 A ; 雙膦酸鹽 (bisphosphonate), 諸如氯屈膦酸鹽 (clodronate) ; 埃斯培拉黴素 (esperamicin) ; 以及新制癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore) 及相關色蛋白烯二炔抗生素色素體)、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博萊黴素、放線菌素C、卡拉比辛(carabycin)、卡柔比星(carrninomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycin)、更生黴素、道諾黴素、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓(包括N-嗎啉基-小紅莓、氰基-N-嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉基-小紅莓及脫氧小紅莓)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素, 諸如絲裂黴素C、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin) ; 抗代謝物, 諸如甲胺喋呤及5-氟尿嘧啶(5-FU) ; 葉酸類似物, 諸如二甲葉酸(demopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate) ; 嘌呤類似物, 諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫米嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine) ; 嘧啶類似物, 諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙脫氧尿苷(dideoxyuridine)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷 ; 雄激素, 諸如卡普甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone) ;

抗腎上腺素，諸如胺魯米特、米托坦、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(frolic acid)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶；海斯布塞(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；埃福賽(elformthine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；艾普塞隆(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；羥基脲；香菇多糖(lentinan)；甲醯四氫葉酸(leucovorin)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及胺沙托辛(ansamitocins)；丙脒脒(mitoguazone)；米托蒽醯；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；氟嘧啶(fluoropyrimidine)；醛葉酸(folinic acid)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK(r)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三烏洛三乙胺(tricUorotriemylamine)；單端孢黴烯族毒素(trichothecenes)(尤其T-2毒素、弗納庫林A (verracurin A)、桿孢菌素A及蛇形菌毒素(anguidine))；胺基甲酸酯；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派；類紫杉醇(taxoid),例如太平洋紫杉醇(TAXOL(r)及歐洲紫杉醇(TAXOTERE(r))；苯丁酸氮芥；吉西他濱(gemcitabine)(Gemzar(r))；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤(mercaptopurine)；甲胺嘌呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼；5

鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱(Navelbine(r))；諾凡特龍(novantrone)；替尼泊苷；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素；胺基喋呤；希羅達(xeoloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸(retinoic acid)；卡培他濱(capecitabine)；FOLFIRI (氟尿嘧啶(fluorouracil)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)及伊立替康)以及以上各者中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。在本申請案中使用或包括一或多種化學治療劑。舉例而言，吉西他濱、白蛋白結合型太平洋紫杉醇及吉西他濱/白蛋白結合型太平洋紫杉醇與JAK抑制劑及/或PI3K δ 抑制劑一起使用來治療過度增生性病症。

在「化學治療劑」之定義中亦包括起作用以調控或抑制激素對腫瘤之作用的抗激素劑，諸如抗雌激素類及選擇性雌激素受體調節劑(SERM), 包括(例如)他莫昔芬(包括NolvadexTM)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(Fareston(r))；酶芳香酶之抑制劑，其調控腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺魯米特、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)(Megace(r))、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole) (Rivisor(r))、來曲唑(Femara(r))及阿那曲唑(anastrozole) (Arimidex(r))；以及抗雄激素類，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林(leuprohde)及戈舍瑞林；以及以上各者中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

抗血管生成劑包括(但不限於)類視黃素酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATIN(r)、ENDOSTATIN(r)、蘇拉明(suramin)、角

鯊胺(squalamine)、金屬蛋白酶-1之組織抑制劑、金屬蛋白酶-2之組織抑制劑、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-1、纖維蛋白溶酶原活化劑抑制劑-2、軟骨源抑制劑、太平洋紫杉醇(白蛋白結合型太平洋紫杉醇)、血小板因子4、硫酸魚精蛋白(鯊精蛋白)、硫酸鹽化甲殼素衍生物(自皇後蟹殼製備)、硫酸鹽化多醣肽聚糖複合物(sp-pg)、星形孢菌素、基質代謝之調節劑，包括例如脯胺酸類似物((1-氮雜環丁烷-2-甲酸(LACA)、順羥基脯胺酸、d,l-3,4-脫氫脯胺酸、硫脯胺酸、 α -二吡啶基、 β -胺基丙腈反丁烯二酸酯、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-噁唑酮；甲胺喋呤、米托蒽醌、肝素、干擾素、2巨球蛋白-血清、chimp-3、胰凝乳蛋白酶抑制劑(chymostatin)、 β -環糊精十四硫酸酯、埃泊米星(eponemycin)；煙黴素(fumagillin)、硫代蘋果酸金鈉、d-青黴胺(CDPT)、 β -1-抗膠原酶-血清、 α -2-抗纖維蛋白溶酶、比生群、氯苯紫利二鈉(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯鄰胺基苯甲酸二鈉或「CCA」、沙立度胺(thalidomide)；血管生成抑制性類固醇、羧基胺基咪唑(carboxynaminimidazole)；金屬蛋白酶抑制劑(諸如BB94)。其他抗血管生成劑包括抗體，較佳地針對此等血管生成生長因子之單株抗體： β -FGF、 α -FGF、FGF-5、VEGF同功異型物、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2。參見Ferrara N.及Alitalo, K. 「Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors」 (1999) Nature Medicine 5:1359-1364。

抗纖維化劑包括(但不限於)諸如 β -胺基丙腈(BAPN)之化合物以及以下各者中所揭示之化合物：Palfreyman等人在1990年10月23日頒佈之名稱為「Inhibitors of lysyl oxidase」的美國專利第4,965,288號，其係關於離胺醯基氧化酶之抑制劑及其在治療與膠原蛋白之異常沈積相關之疾病及病狀中之用途；Kagan等人在1991年3月5日頒佈之名稱為「Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyls

oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate」的美國專利第4,997,854號，其係關於抑制LOX以便治療各種病理性纖維化病況之化合物，該等專利以引用的方式併入本文中。其他例示性抑制劑在以下各者中有所描述：Palfreyman等人在1990年7月24日頒佈之名稱為「Inhibitors of lysyl oxidase」的美國專利第4,943,593號，其係關於諸如2-異丁基-3-氟-、氯-或溴-烯丙胺之化合物；以及例如美國專利第5,021,456號；美國專利第5,509,714號；美國專利第5,120,764號；美國專利第5,182,297號；美國專利第5,252,608號(關於2-(1-萘氧基甲基)-3-氟烯丙胺)；以及美國專利申請案第2004/0248871號，該等專利以引用的方式併入本文中。例示性抗纖維化劑亦包括與離胺醯基氧化酶之活性位點之羰基反應之一級胺，更特定言之在與羰基結合之後產生之彼等物質，即藉由共振穩定之產物，諸如以下一級胺：乙二胺(ethylenediamine)、肼、苯肼及其衍生物、胺脲及脲衍生物、胺基腈(諸如β-胺基丙腈(BAPN))或2-硝基乙胺、不飽和或飽和鹵胺(諸如2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺、對鹵基苄胺)、硒基高半胱胺酸內酯。此外，抗纖維化劑為滲透或不滲透細胞之銅螯合劑。例示性化合物包括間接抑制劑，諸如藉由離胺醯基氧化酶阻斷來源於離胺醯基及羧離胺醯基殘基之氧化性脫胺基之醛衍生物的化合物，諸如硫醇胺，特定言之D-青黴胺，或其類似物，諸如2-胺基-5-巰基-5-甲基己酸、D-2-胺基-3-甲基-3-((2-乙醯胺基乙基)二硫基)丁酸、對2-胺基-3-甲基-3-((2-胺乙基)二硫基)丁酸、4-((對1-二甲基-2-胺基-2-羧乙基)二硫基)丁烷磺酸鈉、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇磺酸鹽、4-巰基丁烷亞磺酸鈉三水合物。

免疫治療劑包括且不限於適用於治療患者之治療性抗體；諸如阿巴伏單抗(abagovomab)、阿達木單抗(adecatumumab)、阿托珠單抗(afutuzumab)、阿倫單抗(alemtuzumab)、阿妥莫單抗(altumomab)、阿

瑪西單抗(amatuximab)、麻安莫單抗(anatumomab)、阿西莫單抗(arcitumomab)、巴維昔單抗(bavituximab)、貝妥莫單抗(bectumomab)、貝伐單抗(bevacizumab)、比伐珠單抗(bivatuzumab)、布林莫單抗(blinatumomab)、貝倫妥單抗(brentuximab)、坎妥珠單抗(cantuzumab)、卡妥索單抗(catumaxomab)、西妥昔單抗(cetuximab)、西他土珠(citatumumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、昔瓦土單抗(clivatuzumab)、康納木單抗(conatumumab)、達土木單抗(daratumumab)、德珠單抗(droxitumab)、杜里土單抗(duligotumab)、杜西吉土單抗(dusigitumab)、地莫單抗(detumomab)、達西珠單抗(dacetuzumab)、達洛圖單抗(dalotuzumab)、依美昔單抗(ecromeximab)、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、恩斯土昔單抗(ensituximab)、鄂托默單抗(ertumaxomab)、埃達珠單抗(etaracizumab)、法里土珠單抗(farletuzumab)、費拉妥珠單抗(ficlatuzumab)、非吉單抗(figitumumab)、法蘭土單抗(flanvotumab)、浮土西單抗(futuximab)、加尼圖單抗(ganitumab)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉瑞昔單抗(girentuximab)、格雷巴土木單抗(glembatumumab)、替伊莫單抗(ibritumomab)、伊戈伏單抗(igovomab)、伊姆加土珠單抗(imgatuzumab)、因達西單抗(indatuximab)、伊諾妥珠單抗(inotuzumab)、英妥木單抗(intetumumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊妥木單抗(iratumumab)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、洛瓦土珠單抗(lorvotuzumab)、魯卡木單抗(lucatumumab)、瑪帕單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、米拉珠單抗(milatuzumab)、明瑞莫單抗(minretumomab)、米妥莫單抗(mitumomab)、莫昔土莫單抗(moxetumomab)、納納土單抗(narnatumab)、那莫單抗(naptumomab)、萊西單抗(necitumumab)、尼_S

妥珠單抗(nimotuzumab)、諾伐木單抗(nofetumomabn)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、奧拉單抗(olaratumab)、奧那組單抗(onartuzumab)、奧普珠單抗(oportuzumab)、奧戈伏單抗(oregovomab)、帕尼單抗(panitumumab)、帕薩珠單抗(parsatuzumab)、帕特里士單抗(patritumab)、潘妥莫單抗(pemtumomab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、平妥單抗(pintumomab)、普托木單抗(pritumumab)、拉克莫單抗(racotumomab)、拉德瑞單抗(radretumab)、里樂木單抗(rilotumumab)、利妥昔單抗(rituximab)、羅妥木單抗(robatumumab)、沙妥莫單抗(satumomab)、西羅珠單抗(sibrotuzumab)、思圖昔單抗(siltuximab)、辛圖珠單抗(simtuzumab)、索利托單抗(solitomab)、他卡珠單抗(tacatuzumab)、他普莫單抗(taplitumomab)、泰納莫單抗(tenatumomab)、泰普洛單抗(teprotumumab)、替加珠單抗(tigatuzumab)、托西莫單抗(tositumomab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、土庫珠單抗(tucotuzumab)、尤必昔單抗(ublrituximab)、維托珠單抗(veltuzumab)、沃爾希珠單抗(vorsetuzumab)、伏妥莫單抗(votumumab)、紫魯姆單抗(zalutumumab)、歐比托珠單抗(obinutuzumab)、CC49及3F8。所例示之治療性抗體可進一步用放射性同位素粒子標記或與其組合，該放射性同位素粒子諸如銥In 111、釔Y 90、碘I-131。

本申請案亦提供用於治療正在經歷一或多種標準療法之個體的方法，該等標準療法諸如化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合。因此，一或多種治療劑或抑制劑可在化學療法、放射線療法、免疫療法、手術或其組合之投與之前、在此期間或在此之後投與。

化學療法治療之其他實例(包括標準或實驗化學療法)如下所述。此外，某些淋巴瘤之治療綜述於Cheson, B.D., Leonard, J.P.,

「 Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma」 *The New England Journal of Medicine* 2008, 359(6), 第 613-626 頁 ; 以及 Wierda, W.G., 「 Current and Investigational Therapies for Patients with CLL」 *Hematology* 2006, 第 285-294 頁中。 Morton, L.M. 等人 「 Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001」 *Blood* 2006, 107(1), 第 265-276 頁剖析了在美國的淋巴瘤發病率模式。

免疫治療劑之實例包括(但不限於)利妥昔單抗(諸如美羅華(Rituxan))、阿倫單抗(諸如坎帕斯(Campath)、麻布坎帕斯(MabCampath))、抗 CD19 抗體、抗 CD20 抗體、抗 MN-14 抗體、抗 TRAIL、抗 TRAIL DR4 及 DR5 抗體、抗 CD74 抗體、阿泊珠單抗(apolizumab)、貝伐單抗、CHIR-12.12、依帕珠單抗(epratuzumab)(hLL2 抗 CD22 人類化抗體)、加利昔單抗(galiximab)、ha20、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、魯昔單抗(lumiliximab)、米拉珠單抗、奧伐木單抗、PRO131921、SGN-40、WT-1 模擬肽疫苗、WT1 126-134 肽疫苗、托西莫單抗、自體性人類腫瘤源性 HSPPC-96 及維托珠單抗。額外免疫治療劑包括基於個別患者腫瘤之基因組成使用癌症疫苗，諸如淋巴瘤疫苗實例為 GTOP-99 (MyVax[®])。

化學治療劑之實例包括阿地介白素(aldesleukin)、阿昔迪布(alvocidib)、抗新普拉通(antineoplaston) AS2-1、抗新普拉通 A10、抗胸腺細胞球蛋白、三水合胺磷汀(amifostine trihydrate)、胺基喜樹鹼、三氧化二砷、β阿立辛(beta alethine)、Bcl-2 家族蛋白質抑制劑 ABT-263、ABT-199、BMS-345541、硼替佐米(bortezomib)(Velcade[®])、苔蘚抑素 1、白消安、卡鉑、坎帕斯-1H、CC-5103、卡莫司汀、乙酸卡泊芬淨(caspofungin acetate)、氯法拉濱(clofarabine)、順鉑、克拉屈濱(Cladribine)(雷斯塔林(Leustarin))、苯丁酸氮芥(瘤可s

寧(Leukeran))、薑黃素(Curcumin)、環孢黴素(cyclosporine)、環磷醯胺(科洛仙(Cyloxan)、癌得星(Endoxan)、癌得仙(Endoxana)、科洛斯特汀(Cyclostin))、阿糖胞苷、地尼介白素(denileukin diftitox)、地塞米松、DT PACE、歐洲紫杉醇、海兔毒素10、小紅莓(Adriamycin®、阿德布拉斯汀(Adriblastine))、鹽酸阿黴素(doxorubicin hydrochloride)、恩紮妥林(enzastaurin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依託泊苷、依維莫司(Everolimus) (RAD001)、尼芬維A胺(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、美法侖、美司鈉(mesna)、夫拉平度(Flavopiridol)、氟達拉濱(氟達拉(Fludara))、格爾德黴素(Geldanamycin) (17-AAG)、異環磷醯胺、鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺(Lenalidomide)(Revlimid®、CC-5013)、淋巴激素活化殺手細胞、美法侖、甲胺喋呤、鹽酸米托蒽醌、莫特沙芬釐(motexafin gadolinium)、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、奈拉濱(nelarabine)、奧利默森(oblimersen)(根納三思(Genasense))奧巴拉西(Obatoclax)(GX15-070)、奧利默森(oblimersen)、乙酸奧曲肽(octreotide acetate)、ω-3脂肪酸、奧沙利鉑、太平洋紫杉醇、PD0332991、聚乙二醇化脂質體阿黴素鹽酸鹽、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、噴司他汀(Pentstatin)(尼噴提(Nipent))、哌立福新(perifosine)、潑尼松龍、潑尼松、R-羅斯維汀(R-roscovitine)(塞利昔布(Selicilib)、CYC202)、重組干擾素α、重組介白素-12、重組介白素-11、重組flt3配位體、重組人類血小板生成素、利妥昔單抗、沙格司亭(sargramostim)、檸檬酸西地那非(sildenafil citrate)、辛伐他汀(simvastatin)、西羅莫司(sirolimus)、苯乙烯基磺(Styryl sulphone)、他克莫司(tacrolimus)、坦螺旋黴素(tanespimycin)、替西羅莫司(Temsirolimus)(CCI-779)、沙立度胺、治療性同種異體淋巴細胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、Velcade® (硼替佐米或PS-341)、長春新

鹼(安可平(Oncovin))、硫酸長春新鹼、酒石酸氫長春瑞濱、伏立諾他(Vorinostat)(SAHA)、伏立諾他及FR(氟達拉濱、利妥昔單抗)、CHOP(環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、潑尼松)、CVP(環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松)、FCM(氟達拉濱、環磷醯胺、米托蒽醌)、FCR(氟達拉濱、環磷醯胺、利妥昔單抗)、hyperCVAD(超分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米松、甲胺喋呤、阿糖胞苷)、ICE(異環磷醯胺、卡鉑及依託泊苷)、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥及潑尼松龍)、R-CHOP(利妥昔單抗加CHOP)、R-CVP(利妥昔單抗加CVP)、R-FCM(利妥昔單抗加FCM)、R-ICE(利妥昔單抗-ICE)及R-MCP(R-MCP)。

治療性治療可用以上提及之療法中之任一者與幹細胞移植或治療來補充或與其組合。經修改之途徑之一個實例為放射免疫療法，其中將單株抗體與諸如銻In 111、釷Y 90、碘I-131之放射性同位素粒子組合。組合療法之實例包括(但不限於)碘-131托西莫單抗(Bexxar[®])、釷-90替伊莫單抗(Zevalin[®])、Bexxar[®]與CHOP。

其他治療性程序包括周邊血液幹細胞移植、自體性造血幹細胞移植、自體性骨髓移植、抗體療法、生物療法、酶抑制劑療法、全身照射、幹細胞輸注、在幹細胞支持下之骨髓切除、經活體外處理之周邊血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、藥理學研究、低LET鈷60 γ 射線療法、博萊黴素、習知手術、輻射療法及非清髓性同種異體造血幹細胞移植。

在一些實施例中，該等方法包括向有需要之人類投與治療有效量之具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物。該方法可用於治療患有或認為患有其症狀或病理學由PI3K β 及/或PI3K δ 之表現或活性介導之疾病或病狀的患者。該患者可為哺乳動物或人類。在某一實施例中，該患者可為人類。

「治療(treatment/treating)」為用於獲得有利或期望結果(包括臨

床結果)之途徑。有利或期望臨床結果可包括以下各者中之一或多者：a)抑制該疾病或病狀(例如，減少由該疾病或病狀產生之一或多種症狀及/或減輕該疾病或病狀之程度)；b)減緩或停止與該疾病或病狀相關之一或多種臨床症狀的發展(例如，使該疾病或病狀穩定、預防或延遲該疾病或病狀之惡化或進展及/或預防或延遲該疾病或病狀之擴散(例如轉移))；及/或c)減輕該疾病，亦即使臨床症狀消退(例如，改善疾病病況、提供該疾病或病狀之部分或總體緩解、增強另一藥物療法之作用、延遲該疾病之進展、提高生命品質及/或延長存活期)。

「預防(prevention/preventing)」意謂使疾病或病狀不發展出臨床症狀的任何疾病或病狀處理法。在一些實施例中，可向具有該疾病或病狀之風險或具有該疾病或病狀之家族史之個體(包括人類)投與化合物。

「個體」或「患者」係指已成為或將成為治療、觀察或實驗之對象之動物，諸如哺乳動物(包括人類)。本文中所述之方法可適用於人類療法及/或獸醫學應用。在一些實施例中，該個體為哺乳動物。在一個實施例中，該個體為人類。「有需要之人類」係指可患有或疑似患有將受益於某一治療的疾病或病症或病狀的人類；該治療例如用根據本申請案之化合物之PI3K抑制劑治療。在某些實施例中，該個體可為人類，其(i)尚未接受任何治療，包括化學療法治療；(ii)實質上頑抗至少一種化學療法治療；(iii)處於在用化學療法治療後之復發中，或(i)及(ii)兩者。在一些實施例中，該個體頑抗至少一種、至少兩種、至少三種或至少四種化學療法治療(包括標準或實驗化學療法)。

本申請案之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物之「治療有效量」或「有效量」等術語意謂當向個體投與時

足以實現治療以得到諸如症狀改善或疾病進展減緩之治療益處的量。舉例而言，治療有效量可為足以回應PI3K δ 及PI3K β 活性之抑制而減少疾病或病狀之症狀的量。治療有效量可視待治療之個體及疾病或病狀、個體之體重及年齡、疾病或病狀之嚴重程度及投藥方式而改變，其可容易地由一般技術者判定。

除治療性用途之外，本文中所述之化合物亦具有針對某些PI3K同功異型物之選擇性或選擇性抑制。在一個實施例中，該等化合物具有針對PI3K β 之選擇性。在一些實施例中，該等化合物具有針對PI3K δ 之選擇性。在又其他實施例中，該等化合物具有針對PI3K β 及PI3K δ 之選擇性。針對PI3K同功異型物之選擇性可藉由使用以下實例中所述之分析或常用方法量測化合物在抑制某些PI3K同功異型物方面之活性來測定。應瞭解，條件(例如試劑濃度或孵育溫度)可改變且分析結果可改變。在一些情況下，值可在一倍至三倍範圍內改變。

術語「抑制」表示生物活性或過程之基線活性降低。術語「PI3K同功異型物之活性之抑制」或其變化型式係指任何PI3K同功異型物(例如 α 、 β 、 γ 或 δ)之活性在本文所述之式中之任一者之化合物存在下直接或間接回應之活性比沒有該化合物存在下之PI3K同功異型物活性降低。「PI3K δ 及/或PI3K β 活性之抑制」或其變化型式係指PI3K δ 及/或PI3K β 活性在本文中所述之化合物存在下直接或間接回應之活性比沒有該化合物存在下之PI3K δ 及/或PI3K β 活性降低。在一些實施例中，可與治療之前之同一個體比較或與未接受該治療之其他個體比較PI3K同功異型物活性之抑制。

在不受任何理論束縛之情況下，PI3K活性之降低可歸因於該化合物與PI3K之直接相互相用，或歸因於本文中所述之化合物與一或多種影響PI3K活性之其他因素之相互相用。舉例而言，該等化合物之存在可藉由直接結合至PI3K δ 及/或PI3K β 、藉由(直接地或間接地)引起₅

另一因素降低PI3K δ 及/或PI3K β 活性、或藉由(直接地或間接地)減少細胞或生物體中所存在之PI3K δ 及/或PI3K β 之量來降低PI3K δ 及/或PI3K β 之活性。

術語「PI3K抑制劑」或其變化型式係指抑制PI3K活性之化合物。術語「PI3K同功異型物選擇性抑制劑」或其變化型式係指對一或多種PI3K同功異型物之活性之抑制有效性大於其他其餘的PI3K同功異型物的化合物。舉例而言，術語「PI3K β 選擇性抑制劑」通常係指對PI3K β 同功異型物之活性之抑制有效性大於PI3K家族之其他同功異型物的化合物，且術語「PI3K δ 選擇性抑制劑」通常係指對PI3K δ 同功異型物之活性之抑制有效性大於PI3K家族之其他同功異型物的化合物。術語「雙重PI3K δ/β 選擇性抑制劑」通常係指對PI3K δ 及PI3K β 同功異型物兩者之活性之抑制有效性大於PI3K家族之其他同功異型物(例如PI3K α 或 γ)的化合物。

化合物作為酶活性(或其他生物活性)之抑制劑之相對功效可藉由測定各化合物將活性抑制在預定程度之濃度且隨後比較結果來建立。在一個實施例中，化合物作為一或多種PI3K同功異型物之抑制劑之功效可藉由在生物化學分析中抑制50%活性之化合物濃度來測量，亦即50%抑制性濃度或「IC₅₀」。IC₅₀值之測定可使用此項技術中已知之習知技術來達成，包括以下實例中所述之技術。總體而言，IC₅₀可藉由量測指定酶在存在一系列濃度之正在研究之化合物的情況下之活性來測定。隨後可繪製以實驗方式獲得之酶活性之值對比所用化合物濃度之圖。展示出50%酶活性(相比於在不存在任何抑制劑情況下之活性)之抑制劑的濃度視為IC₅₀值。類似地，可經由活性之恰當測定定義其他抑制性濃度。舉例而言，在一些背景下，可能需要確定90%抑制性濃度，亦即IC₉₀。

根據本申請案，PI3K β 選擇性抑制劑為就PI3K β 而言展現出50%

抑制性濃度(IC_{50})之化合物，其比就PI3K α 或PI3K γ 或PI3K α 及PI3K γ 兩者而言之 IC_{50} 小至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍或至少500倍。此外，PI3K δ/β 選擇性抑制劑為就PI3K β 及PI3K δ 而言展現出50%抑制性濃度(IC_{50})之化合物，其比就PI3K α 或PI3K γ 而言之 IC_{50} 小至少10倍、至少20倍、至少30倍、至少50倍、至少75倍、至少100倍、至少200倍及至少500倍。雙重PI3K δ/β 選擇性抑制劑可具有與PI3K δ 及PI3K β 兩者相同或類似之 IC_{50} 或可具有與PI3K δ 或PI3K β 不同之 IC_{50} 。如本文中所使用，術語「效能」、「強力」或其變化型式係指化合物展現出小於100 nM之 IC_{50} 值。當比較兩個化合物時，展現出較低 IC_{50} 值之化合物稱作較強力抑制劑。

本申請案之化合物展現出針對PI3K β 之出人意料的選擇性。如實例中所示，表1中之某些化合物對PI3K β 及PI3K δ 兩者均展現低 IC_{50} 值(例如1至100 nM)。表1a中之某些化合物亦對PI3K同功異型物展現出此類選擇性。此外，某些式(I)化合物針對PI3K β 所展現之 IC_{50} 值比針對PI3K γ 小至少10倍至400倍，表明相比於PI3K γ ，該等化合物對PI3K β 展現出較大選擇性(亦即，對PI3K β 同功異型物活性之抑制有效性大於PI3K γ 同功異型物，如由PI3K γ /PI3K β 比率所示)。此外，本文所述之化合物展現出針對PI3K β 及PI3K δ 兩者之選擇性。美國臨時申請案第61/745,437號中所述之化合物(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈展現出針對PI3K γ 之較低選擇性(例如PI3K γ /PI3K β 比率小於1倍)。本申請案之結果表明，本文所述之某些化合物為PI3K δ 及PI3K β 之雙重選擇性抑制劑且相比於PI3K γ ，對PI3K β 展現出較大選擇性。本申請案中所提供之專利及專利申請案中之每一者特此以全文引用之方式併入本文中。

本文所述之方法可應用於活體內或離體細胞群體。「活體內」^S

意指在活的個體內，如在動物或人類內。在此情況下，可在個體中在治療學上使用本文中所述之方法。「離體」意指在活的個體外部。離體細胞群體之實例包括活體外細胞培養物及生物樣品，包括自個體獲得之流體或組織樣品。此類樣品可藉由此項技術中熟知之方法獲得。例示性生物流體樣品包括血液、腦脊髓液、尿液及唾液。例示性組織樣品包括腫瘤及其生檢。在此情況下，該等化合物可用於各種目的，包括治療及實驗目的。舉例而言，其可離體使用來測定關於指定適應症、細胞類型、個體及其他參數，PI3K選擇性抑制劑之最佳投藥時程及/或劑量。自此類用法搜集之資訊可用於實驗目的或臨床中以設定活體內治療方案。本發明可適合之其他離體用途如下所述或對熟習此項技術者而言應為清楚的。具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物可進一步表徵以檢查在人類或非人類個體中之安全性或耐受劑量。此類特性可使用熟習此項技術者通常已知之方法檢查。

相比於其他PI3K同功異型物，PI3K δ 通常在造血細胞中表現。此外，在某些癌細胞中通常對PI3K β 進行錯誤調控。細胞之異常增殖常常干擾正常組織功能，其可造成異常細胞反應，諸如免疫性、炎症及/或細胞凋亡。PI3K δ 及/或PI3K β 之選擇性抑制劑適用於治療、抑制或預防癌細胞及/或造血細胞之異常增殖且改善症狀及繼發性病狀。

本文中所述之化合物可以用於治療患有與PI3K同功異型物或其活性相關之各種疾病病況、病症及病狀(亦統稱為「適應症」)的個體。如本文中所用，術語「疾病」、「病症」、「病狀」可互換使用。此類適應症可包括例如癌症，包括血液科惡性疾病(例如白血病及淋巴瘤、骨髓增生病、骨髓發育不良症候群、漿細胞贅瘤)及實體腫瘤、炎症、纖維化、過敏性病狀(包括過敏)、心血管疾病、神經退化性疾病、腎功能異常、病毒感染、肥胖及自體免疫疾病。

在其他實施例中，本文中所述之化合物可用於治療由PI3K活性所介導、視其而定或與其相關之癌症。在某些實施例中，該疾病或病狀為自體免疫疾病、炎症性疾病或癌症。在一些實施例中，該疾病或病狀選自類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、炎症性腸病、哮喘、慢性阻塞性呼吸道疾病、肺炎、皮炎、禿頭症、腎炎、血管炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肝炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、糖尿病(包括I型糖尿病)、移植器官之急性排斥反應、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、贅瘤及實體腫瘤。

在其他實施例中，該疾病為實體腫瘤。舉例而言，實體腫瘤包括(但不限於)胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌(renal cancer)、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、直腸癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、胃癌(stomach cancer)、皮膚癌、胃癌(gastric cancer)、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌症(例如神經母細胞瘤)、腦瘤(例如神經膠質瘤、退行性少突神經膠質瘤、成人多形性膠質母細胞瘤及成人退行性星形細胞瘤)、骨癌或軟組織肉瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌、CNS癌症、黑素瘤、卵巢癌、腎癌、胰臟癌、前列腺癌或乳癌。

本申請案亦提供用於治療有需要之人類之方法，該人類患有或疑似患有可回應或認為可回應PI3K δ 及/或PI3K β 活性之抑制的疾病或病狀，該抑制係藉由向該個體投與具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體、滯轉異構體、互變異構體、前藥或溶劑合物。

另外，本申請案提供藉由使PI3K δ 及/或PI3K β 多肽與具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥、溶劑合

物或混合物接觸來抑制該等多肽之激酶活性的方法。

此外，本申請案提供用有效量之具有本文中所述之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥、溶劑合物或混合物來降低細胞活力、增加細胞死亡或細胞凋亡、增加對PI3K信號傳導路徑(包括AKT、S6RP、ERK磷酸化)之干擾及/或減少趨化因子產生的方法。

本申請案進一步提供破壞白細胞功能之方法，其包含在有需要之人類中使白細胞與有效量之具有本文中所述之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥、溶劑合物或混合物接觸。

亦提供抑制癌細胞之生長或增殖之方法，其包含使癌細胞與有效量之具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥、溶劑合物或混合物接觸。

套組

本文中亦提供套組，其包括具有本申請案之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物，及適合包裝。在一個實施例中，套組進一步包括使用說明書。在一個態樣中，套組包括具有本文中所述之式之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物及該等化合物用於治療適應症之標籤及/或使用說明書，該等適應症包括本文中所述之疾病或病狀。

本文中亦提供製造物品，其包括在適合容器中之具有本文中所述之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物。該容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器及靜脈內袋。

醫藥組合物及投藥模式

本文中所提供之化合物通常以醫藥組合物形式投與。因此，本

文中亦提供醫藥組合物，其含有以下各者中之一或多者：具有本文中
所揭示之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、
前藥或溶劑合物，及一或多種醫藥學上可接受之選自載劑、佐劑及賦
形劑之媒劑。適合之醫藥學上可接受之媒劑可包括例如惰性固體稀釋
劑及填充劑、稀釋劑(包括無菌水溶液及各種有機溶劑)、穿透增強
劑、增溶劑及佐劑。此類組合物以醫藥技術中熟知之方式製備。參見
例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co.,
Philadelphia, Pa. 第17版 (1985)；及 Modern Pharmaceutics, Marcel
Dekker, Inc. 第3版 (G.S. Banker及C.T. Rhodes編)。

醫藥組合物可以單一劑量或多劑量形式投與。醫藥組合物可藉
由各種方法投與，包括例如經直腸、經頰、鼻內及經皮途徑。在某些
實施例中，醫藥組合物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經
腸、肌肉內、皮下、經口、局部或以吸入劑形式投與。在一些實施例
中，醫藥組合物經口投與。

一種投藥模式為非經腸，例如藉由注射。本文中所述之醫藥組
合物可併入用於藉由注射投藥之形式包括例如水性或油性懸浮液或乳
液，其含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞劑、甘露糖醇、右
旋糖或無菌水溶液及類似醫藥媒劑。

經口投藥可為用於投與本文中所述之化合物之另一途徑。舉例
而言，可經由膠囊或包覆腸溶包衣錠劑投與。在製造包括至少一種具
有本文中所述之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前
藥或溶劑合物之醫藥組合物中，通常藉由賦形劑稀釋活性成分及/或
將其密封於可呈膠囊、小袋、紙張或其他容器形式之載劑內。當賦形
劑用作稀釋劑時，其可以呈固體、半固體或液體材料形式，其充當活
性成分之媒劑、載劑或介質。因此，組合物可呈以下形式：錠劑、丸
劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酞劑、懸浮液、乳液、溶液、糖₅

漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達10重量%之活性化合物之軟膏、軟及硬明膠膠囊、無菌可注射溶液及無菌封裝粉末。在某些實施例中，醫藥組合物呈錠劑形式。

適合賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、海藻酸鹽、黃耆膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；以及調味劑。

包括至少一種具有本文中所述之式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、異構體、前藥或溶劑合物的組合物可經調配以便在藉由採用此項技術中已知之程序向個體投與之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。用於經口投藥之控制釋放藥物傳遞系統包括含有經聚合物塗佈之儲集囊或藥物-聚合物基質調配物之滲透泵系統及溶解系統。控制釋放系統之實例在美國專利第3,845,770號、第4,326,525號、第4,902,514號及第5,616,345號中給出。適用於本發明方法中之另一調配物採用經皮傳遞裝置(「貼片」)。此類經皮貼片可用於提供本文中所述之化合物以控制量連續或非連續輸注。用於傳遞藥劑之經皮貼片之構造及用法為此項技術中所熟知。參見例如美國專利第5,023,252號、第4,992,445號及第5,001,139號。此類貼片可經構造以連續、脈衝式或按需求傳遞藥劑。

關於製備諸如錠劑之固體組合物，主要活性成分可與醫藥賦形劑混合，以形成含有具有上式中之任一者之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、前藥或溶劑合物之均勻混合物的固體預調配組合物。當提及此等預調配組合物為均勻組合物時，活性成分可均勻分散在整個組合物中，以便組合物可容易地再分成同等有效的單位劑型，諸如錠劑、

丸劑及膠囊。

本文中所述之化合物之錠劑或丸劑可經塗佈或以其他方式混配以得到提供長作用時間或保護免受胃之酸性條件之優勢的劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包括內部劑量及外部劑量組分，後者呈前者上之包膜形式。兩個組分可由腸溶層隔開，該腸衣層用以阻止在胃中崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或延遲釋放。關於此類腸溶層或腸溶衣可使用各種材料，此類材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

用於吸入或吹入之組合物可包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液以及散劑。液體或固體組合物可含有如上文所描述之適合的醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，為局部或全身性作用，藉由經口或經鼻呼吸道途徑投與組合物。在其他實施例中，於醫藥學上可接受之溶劑中之組合物可藉由使用惰性氣體進行霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置吸入或霧化裝置可連接至面罩托或間歇性正壓呼吸機。可以恰當方式自傳遞該調配物之裝置較佳地經口或經鼻投與溶液、懸浮或粉末組合物。

給藥

具有本文中所述之式之化合物針對任何特定個體之特定劑量將視各種因素而定，該等因素包括在經歷療法之個體中所採用之特定化合物之活性、年齡、體重、總體健康狀況、性別、飲食、投藥時間、投藥途徑及排泄率、藥物組合及特定疾病之嚴重程度。舉例而言，劑量可表示為每公斤個體之體重各式化合物之毫克數(mg/kg)。介於約0.01與200 mg/kg之間的劑量可為恰當的。在一些實施例中，約0.01及150 mg/kg可為恰當的。在其他實施例中，介於0.05與100 mg/kg之間的劑量可為恰當的。當在大小廣泛不同之個體之間調整劑量時，諸如當在孩子及成人中使用藥物時或當將諸如狗之非人類個體中之有效劑

量轉換成適用於人類個體之劑量時所發生，根據個體之體重標準化為特別適用的。

日劑量亦可描述為每劑量或每天投與之各式化合物之總量。化合物之日劑量可介於約1 mg與2,000 mg之間、介於約1,000至2,000毫克/天之間、介於約1至1,000毫克/天之間、介於約1至500毫克/天之間、介於約100至150毫克/天之間、介於約1至100毫克/天之間、介於約1至50毫克/天之間、介於約50至100毫克/天之間、介於約100至125毫克/天之間、介於約100至150毫克/天之間、介於約100至175毫克/天之間、介於約100至200毫克/天之間、介於約100至225毫克/天之間、介於約100至250毫克/天之間、介於約100至350毫克/天之間、介於約100至400毫克/天之間、介於約100至450毫克/天或介於約100至500毫克/天。

當經口投與時，人類個體之總日劑量可介於1 mg與1,000毫克/天之間、介於約1至100毫克/天之間、介於約1至50毫克/天之間、介於約50至100毫克/天之間、介於100至200毫克/天之間、介於約200至300毫克/天之間、介於約300至400毫克/天之間、介於約400至500毫克/天之間、介於約100至150毫克/天之間、介於約150至200毫克/天之間、介於約200至250毫克/天之間、介於約75至150毫克/天之間或介於約150至300毫克/天之間。

本申請案之化合物或其組合物可使用上文所述之任何適合模式每天投與一次、兩次、三次或四次。此外，根據本文中所述之式中之任一者之化合物的投與或用其治療可持續多天；舉例而言，針對一個治療週期，治療通常將持續至少7天、14天或28天。在一些治療中，該化合物或其組合物連續地投與，亦即每天。治療週期在癌症化學療法中為熟知的，且常常與介於週期之間之約1至28天、通常約7天或約14天之休息期交替。在其他實施例中，治療週期亦可為連續的。

在特定實施例中，該方法包含向個體投與約1至500 mg上式化合物之初始日劑量且以一定增量增加劑量直至達成臨床功效為止。可使用約1、5、10、25、50、75或100 mg之增量來增加劑量。劑量可每天、每隔一天、每週兩次或每週一次地增加。

化合物之合成

本申請案之化合物可使用本文中所揭示之方法及鑒於本文中之揭示內容及此項技術中熟知之方法將顯而易知之其常規修改來製備。除本文中之教示內容之外，亦可使用習知且熟知之合成方法。本文所述之典型化合物之合成可如以下實例中所述來實現。若可獲得，則試劑可在商業上購買，例如購自Sigma Aldrich或其他化學供應商。總體而言，本文所述之化合物在室溫及室壓下通常為穩定且可分離的。

一般合成

本文所述之化合物之典型實施例可使用如下所述之一般反應流程合成。鑒於本文中之描述將顯而易知，可藉由用具有類似結構之其他物質取代起始物質來改變一般流程，從而產生對應不同的產物。隨後為合成描述，用於提供可如何改變起始物質來提供對應產物之數個實例。鑒於已限定取代基之所需產物，必需起始物質通常可藉由檢查來確定。起始物質通常自商業來源獲得或使用公開方法合成。為合成作為本發明中所述之實施例之化合物，待合成之化合物之結構之檢查將提供各取代基之鑑別。鑒於本文中之實例，最終產物之鑑別通常將使得所需起始物質之鑑別藉由簡單檢查方法而變得顯而易見。

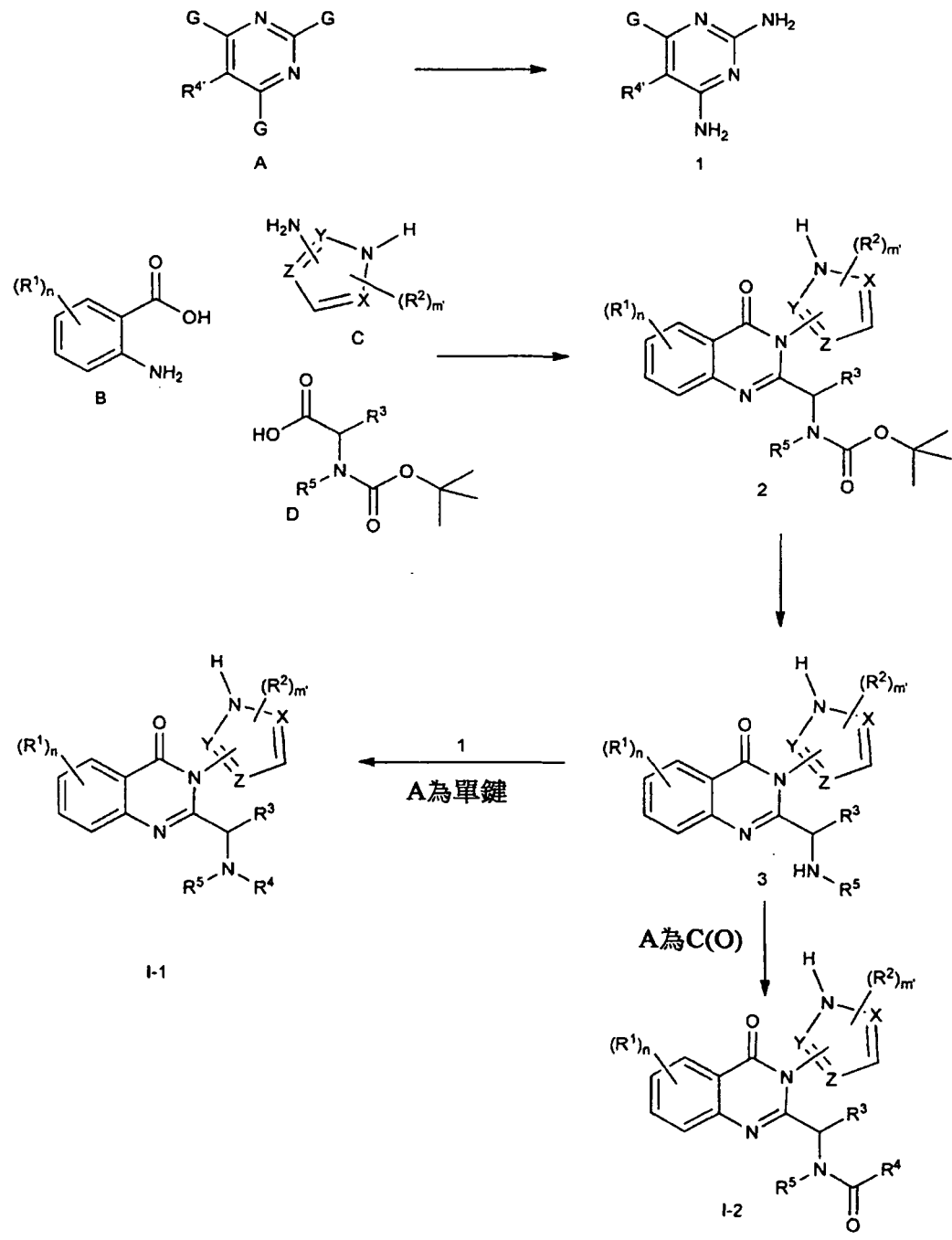
合成反應參數

術語「溶劑」、「惰性有機溶劑」或「惰性溶劑」係指在與其一起描述之反應條件下為惰性的溶劑(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃(「THF」)、二甲基甲醯胺(「DMF」)、氯仿、二氯甲烷₅

(methylene chloride/dichloromethane)、乙醚、甲醇及其類似者)。除非相反地說明，否則本發明反應中所使用之溶劑為惰性有機溶劑，且反應在惰性氣體、較佳地氮氣下進行。

式(J)化合物可使用反應流程I中所示之方法製備。此外，式(I)化合物可使用以下所示方法製備。

反應流程I



步驟1-製備式(1)化合物

式(1)化合物可藉由在諸如二噁烷之適合溶劑中用氫氧化銨處理5位經取代之2,4,6-三鹵基嘧啶(A)製成，其中G為鹵基(例如碘、溴、氯或氟)。該反應在介於30°C與80°C之間執行持續2與8小時之間或直至反應完成。完成後，向經冷卻之溶液中添加水且藉由過濾來收集沈澱物。可使用通常已知之方法將腓轉化成羧醯胺。

步驟2-製備式(2)化合物

式(2)化合物可藉由在存在脫水劑之情況下組合化合物(B)、(C)及(D)製成。化合物(B)、(C)及(D)可在商業上獲得或藉由此項技術中已知之方法製成。X、Y、Z、n、m'、R¹、R²、R³及R⁵如上文所定義。在存在諸如亞磷酸二苯酯之偶合劑之情況下，在諸如吡啶之溶劑中，將化合物(B)與化合物(D)混合。在介於環境溫度(亦即室溫)與100°C之間的溫度下攪拌持續1與5小時之間之後，添加化合物(C)。在介於環境溫度與100°C之間的溫度下再攪拌持續5與24小時之間之後，將反應混合物冷卻至室溫。為萃取式(2)化合物，可添加諸如乙酸乙酯(EtOAc)之有機溶劑，繼之以用弱鹼、水及鹽水洗滌。可濃縮有機相以獲得式(2)化合物。式(2)化合物可藉由此項技術中已知之任何適合方法純化，諸如矽膠層析。或者，直接純化式(2)化合物而無需水溶液處理。或者，式(2)化合物可不經純化即用於下一步驟中。烷基磺醯基及氰基化合物可使用通常已知方法，藉由置換含有鹵素之化合物中之對應鹵素來製備。在一些情況下，化合物(C)可用諸如三苯甲基、Boc或三甲基矽烷氧基甲基之基團進行保護且在後續步驟中藉由通常已知方法移除。

步驟3-製備式(3)化合物

式(3)化合物可藉由自式(2)化合物移除保護基製成。將式(2)化合物溶解於適合溶劑中且用適合酸處理(亦即混合)。適合溶劑可包括例如二氯甲烷、二噁烷或其他適合溶劑。適合酸可包括例如三氟乙酸或5

鹽酸。該反應可在介於-78℃至環境溫度之間的溫度下執行。在反應完成之後，移除溶劑以獲得式(3)化合物。

步驟4-製備式(I)化合物

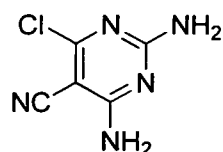
式(I-1)化合物通常可藉由使式(3)化合物及式(1)化合物在存在適合鹼之情況下在適合溶劑中偶合來製備。此外，其中A為單鍵之式(J)化合物通常可藉由使式(3)化合物及式(1)化合物在存在適合鹼之情況下在適合溶劑中偶合來製備。適合鹼可例如為二異丙基乙胺。適合溶劑可例如為異丙醇(IPA)、DMSO、DMF、乙二醇或乙醇。該反應通常在介於50℃至150℃之間的溫度下執行，持續約30分鐘至24小時。或者，該反應可藉由微波在介於100℃至150℃之間的溫度下執行，持續約30分鐘至24小時。或者，該反應可在密封管中在介於50℃至150℃之間的溫度下執行。式(I-2)化合物通常可藉由使式(3)化合物與適合酸在存在諸如HATU、DCC或羰基二咪唑之偶合劑之情況下，在存在諸如三乙胺或二異丙基乙胺之鹼之情況下，在諸如二氯甲烷或THF之適合溶劑中偶合來製備。此外，其中A為C(O)之式(I-2)化合物通常可藉由使式(3)化合物與適合酸在存在諸如HATU、DCC或羰基二咪唑之偶合劑之情況下，在存在諸如三乙胺或二異丙基乙胺之鹼之情況下，在諸如二氯甲烷或THF之適合溶劑中偶合來製備。所得化合物可藉由此項技術中已知之方法分離；舉例而言，藉由在減壓下移除溶劑或水溶液處理。產物可使用此項技術中已知之任何適合方法純化；舉例而言，殘餘物在二氧化矽柱上之層析、在HPLC上之層析或結晶。

在合成之後，化合物可以游離鹼或鹽(其包括且不限於鹽酸鹽形式或三氟乙酸鹽形式)形式分離且藉由NMR表徵。因此，所得化合物及其NMR特徵可為游離鹼或鹽。母體及對應的鹽之比率不測定。

實例1. 製備式(1)化合物

A.製備式(1)化合物，其中R^{4'}為CN且G為Cl (2,4-二胺基-6-氯嘧啶-5-甲

脒)



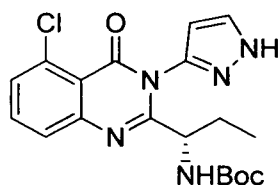
在室溫下，向2,4,6-三氯嘧啶-5-甲脒(5.0 g, 24 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加氫氧化銨(20 mL)。將溶液升溫至50℃，且攪拌3小時。將反應混合物冷卻至10℃且添加水(50 mL)。所得固體經過濾，用水洗滌且在高度真空下乾燥，從而獲得2,4-二氨基-6-氯嘧啶-5-甲脒。¹³H NMR (100 MHz, DMSO) 164.8, 162.6, 161.9, 115.8, 77.6。ES/MS m/z = 169.9 ($M+H^+$)。

B.使用實例1A及反應流程I中所述之方法，製備以下式(1)化合物：

5-氯-6-氟嘧啶-2,4-二胺。

實例2.製備式(2)化合物

A.製備式(2)化合物，其中n為1，R¹為氯，Y為N，Z為CH，X為C及與喹啉酮之連接點，m'為0，R³為CH₂CH₃且R⁵為氫



向2-氨基-6-氯苯甲酸(400 mg, 2.3 mmol)及(S)-2-(第三丁氧基羰基氨基)丁酸(616 mg, 3.0 mmol)於吡啶(2 mL)中之溶液中添加亞磷酸二苯酯(1.6 mL, 8.2 mmol)。在40℃下攪拌反應混合物2小時且隨後向混合物中添加3-氨基吡啶(232 mg, 2.8 mmol)。將反應物在50℃下攪拌16小時且冷卻至室溫。混合物用EtOAc (50 mL)稀釋，用NaHCO₃飽和水溶液(1×50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，且用硫酸鎂乾燥。有機層經過濾且在真空中濃縮以獲得物質，將其藉由SiO₂管柱層析法，用EtOAc/己烷(10-70%)溶離進行純化，從而獲得(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)氨基甲酸第三丁酯。

S

ES/MS $m/z = 404.1$ ($M+H^+$)。

B.使用實例2A及反應流程I中所述之方法，製備以下式(2)化合物：

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(5,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-3-(5-氯-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-2-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(S)-2-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氟-8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氟-8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(R)-(2-(苄氧基)-1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(R)-(2-(苄氧基)-1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(5-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

S

(R)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(R)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-碘-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5,8-二氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5,8-二氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-碘-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(苯基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(苯基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(5-異丁基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丁基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丁基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丁基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(6-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(7-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-甲基丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(R)-(2-(苄氧基)-1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；(S)-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(5-氯-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(R)-((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(R)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(R)-(1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(3-(5-胺基-1H-吡啶-3-基)-5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-溴-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(環丙基(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-6-氟-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉

啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5,8-二氯-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉

啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹

啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-5-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-

2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；(S)-(1-(5,7-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-

3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-7-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-

基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(6-氯-5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹

啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(7,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-

基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-

基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-7-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-

基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-

基)丁基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-

基)丁基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁

基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁

基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-8-氯-6-氟-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-溴-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-溴-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)胺基甲酸第三丁酯；

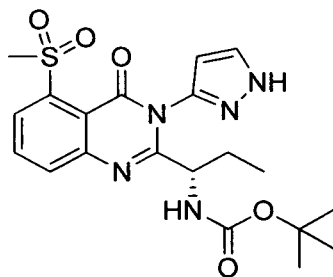
(S)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；(S)-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯. ES/MS 554.2 ($M+H^+$)；

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯. ES/MS 520.2 ($M+H^+$)；

(S)-((5-氯-4-側氧基-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯. ES/MS 546.2 ($M+H^+$)；以及

(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯。

C.製備式(2)化合物，其中n為1， R^1 為 SO_2CH_3 ，Y為N，Z為CH，X為C及與喹啉酮連接點， m' 為0， R^5 為氫且 R^3 為 CH_2CH_3

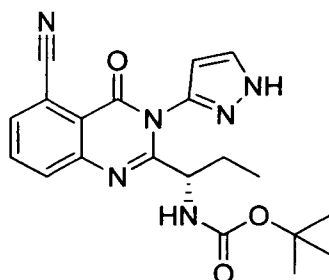


在(S)-(1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(300 mg, 0.67 mmol)於DMSO (3 mL)中之溶液中，添加甲烷亞磺酸鈉(266 mg, 2.6 mmol)、碳酸鉀(125 mg, 0.39 mmol)、碘化銅(57 mg, 0.30 mmol)及(S)-脯胺酸(62 mg, 0.54 mmol)。所得混合物在氫氣下脫氣，密封且加熱至80℃。18小時後，將反應物冷卻，傾入EtOAc中且用H₂O洗滌。有機相藉由二氧化矽管柱層析法，用EtOAc/己烷(0-100%)溶離進行純化，從而獲得(S)-(1-(5-(甲基磺醯基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)

S

胺基甲酸第三丁酯。ES/MS $m/z = 448.1$ ($M+H^+$)。

D.製備式(2)化合物，其中n為1， R^1 為CN，Y為N，X為CH，Z為C及與喹唑啉酮之連接點， m' 為0， R^5 為氫且 R^3 為 CH_2CH_3

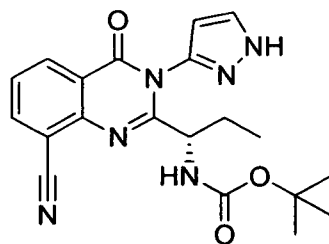


在NMP中將(S)-1-(1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(400 mg, 0.89 mmol)、氰化鋅(126 mg, 1.07 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(103 mg, 0.09 mmol)組合且在氫氣下脫氣。將所得溶液在微波下加熱至120℃，持續2小時。冷卻後，將反應物傾入EtOAc中且用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液(3×)洗滌。在真空中自有機相移除溶劑且殘餘物藉由二氧化矽管柱層析，用EtOAc/己烷(0-100%)溶離進行純化，從而獲得(S)-1-(1-(5-氰基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯。ES/MS $m/z = 394.9$ ($M+H^+$)。

E.使用以上方法製備以下式(2)化合物：

(S)-1-(1-(5-氰基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯。一種方法描述於實例2D及反應流程I中。

F.製備式(2)化合物，其中n為1， R^1 為CN，Y為N，X為CH，Z為C及與喹唑啉酮之連接點， m' 為0， R^5 為氫且 R^3 為 CH_2CH_3



在NMP (4 mL)中將(S)-1-(1-(8-碘-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-

二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 1.01 mmol)、氰化鋅(142 mg, 1.21 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(117 mg, 0.10 mmol)組合且在氫氣下脫氣。將所得溶液加熱至80°C且在該溫度下攪拌18小時。冷卻後，將反應物傾入EtOAc中且用NaHCO₃飽和水溶液(2×)洗滌。在真空中濃縮有機相且殘餘物藉由二氧化矽管柱層析，用EtOAc/己烷(0-100%)溶離進行純化，從而獲得(S)-(1-(8-氰基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯。ES/MS *m/z* = 394.9 (M+H⁺)。

G.使用實例2F及反應流程I中所述之方法，製備以下式(2)化合物：

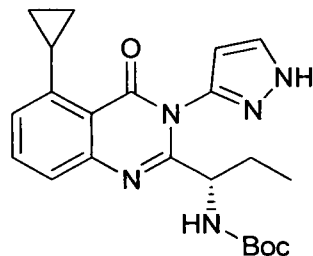
(S)-(1-(8-氰基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-((8-氰基-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

(S)-(1-(8-氰基-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯；以及

(S)-((8-氰基-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯；

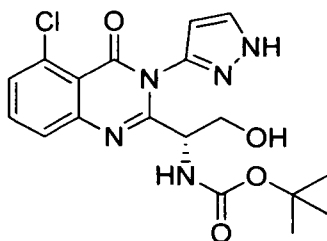
H.製備式(2)化合物，其中n為1，R¹為環丙基，Y為N，Z為CH，X為C及與喹啉酮之連接點，m'為0，R⁵為氫且R³為CH₂CH₃



在二噁烷:水之4:1混合物中，將(S)-(1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(250 mg, 0.56 mmol)、環丙基酮(118 mg, 1.4 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂

鐵]二氯化鈮(II) (70 mg, 0.1 mmol)、XPhos Pd G2 (50 mg, 0.03 mmol)及碳酸鈮(545 mg, 1.7 mmol)組合。將混合物在氬氣下脫氣且加熱至100℃, 持續3天。將粗反應混合物吸附至isolute且藉由矽膠層析(24 g管柱, 0-70% EtOAc/己烷)純化, 從而得到(S)-(1-(5-環丙基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯。

H.製備式(2)化合物, 其中n為1, R¹為Cl, Y為N, X為CH, Z為C及與喹啉酮之連接點, m'為0, R⁵為氫且R³為CH₂OH



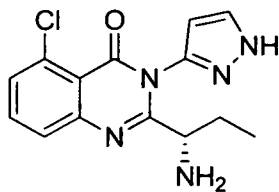
向(R)-(2-(苄氧基)-1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基甲酸第三丁酯(500 mg, 1.01 mmol)於1:1乙酸乙酯/甲醇(10 mL)中之溶液中添加10%鈮/碳(100 mg)。在氬氣氛圍下攪拌反應混合物6小時且經Celite過濾且濃縮, 從而獲得(R)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯。ES/MS m/z = 406.1 (M+H⁺)。

I.使用實例2H及反應流程I中所述之方法, 製備以下式(2)化合物:

(R)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯.(R)-(1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-羥乙基)胺基甲酸第三丁酯.

實例3. 製備式(3)化合物

A.製備式(3)化合物, 其中n為1, R¹為氫, Y為N, X為CH, Z為C及與喹啉酮之連接點, m'為0, R⁵為氫且R³為CH₂CH₃



向(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基甲酸第三丁酯(100 mg, 0.25 mmol)於二氯甲烷(1.6 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(0.4 mL)。在室溫下攪拌溶液3小時且在真空中濃縮，從而獲得(S)-2-(1-胺丙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮2,2,2-三氟乙酸鹽。ES/MS $m/z = 304.1$ ($M+H^+$)。

B.使用實例3A及反應流程I中之方法，製備以下式(3)化合物：

● (S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

● (S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-3-(5-氯-1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(吡咯啉-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(吡咯啉-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-
酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-
4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-
4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-8-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-8-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-氟-8-甲基-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-
酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-氟-8-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-
酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-胺基-2-(苄氧基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-
4(3H)-酮；

(R)-2-(1-胺基-2-(苄氧基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-
4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-氯-3-(5-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-
4(3H)-酮；

(R)-2-(1-胺基-2-羥乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-
酮；

(R)-2-(1-胺基-2-羥乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-

酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-氯-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-溴-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-溴-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5,8-二氯喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5,8-二氯喹唑啉-4(3H)-

酮；

(S)-2-(胺基(苯基)甲基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(苯基)甲基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-

酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(5-異丁基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-

酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-

酮；

S

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-(甲基磺醯基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-5-甲腈；

(S)-2-(1-胺丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-5-甲腈；

(S)-2-(1-胺丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

((S)-2-(1-胺丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丁基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丁基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丁基)甲基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丁基)甲基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)-8-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-6-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-7-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-(二氟甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺基-2-甲基丙基)-5-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-5-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-(二氟甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氯-5-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-胺基-2-羥乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5,8-二氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；(S)-2-(1-胺乙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(R)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-8-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-6,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-6,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-胺乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-2-(1-胺乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-3-(5-胺基-1H-吡唑-3-基)-2-(1-胺乙基)-5-氯喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-胺乙基)-3-(1H-吡唑-4-基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-

4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5,8-二氯-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹唑啉-

4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-

4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-5-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-

酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氯-6-氟-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹

唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5,7-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-7-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-6-氯-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-

4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-7,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-5-環丙基-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-

4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-7-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-

4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丁基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丁基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丁基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丁基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

5

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺丁基)-5-氯-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-8-氯-6-氟喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-胺乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

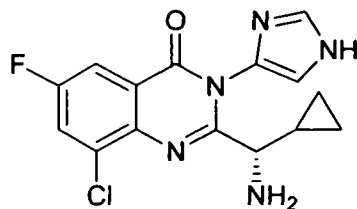
(S)-2-(1-胺乙基)-5,8-二氯-3-(1H-咪唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮. ES/MS 420.1 ($M+H^+$)；

(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-5-氯-3-(1H-咪唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮；以及

(S)-2-(1-胺乙基)-5-氯-3-(1H-吡咯-2-基)喹啉-4(3H)-酮。

C.製備式(3)化合物，其中n為2， R^1 為氯， R^1 為氟，Z為N，Y為CH，X為C及與喹啉酮之連接點， m' 為0， R^5 為氫且 R^3 為環丙基



向(S)-((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基甲酸第三丁酯(638 mg, 0.94 mmol)

於DCM (5 mL)中之溶液中添加三乙基矽烷(0.75 mL, 5 mmol)及TFA (1.4 mL, 19 mmol)。在環境溫度下攪拌混合物直至LCMS指示完全，此時在真空中濃縮反應物。將所得殘餘物懸浮於水中，用甲苯洗滌，冷凍且凍乾，從而得到(S)-2-(胺基(環丙基)甲基)-8-氯-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮，ES/MS 334.1 ($M+H^+$)。

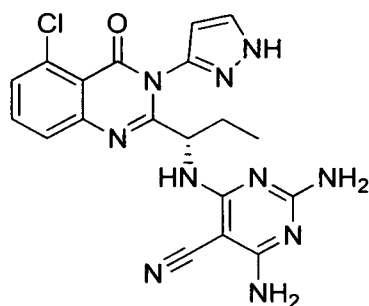
D.使用實例3C及反應流程I中之方法，製備以下式(3)化合物：

(S)-2-(1-胺丁基)-5-氯-3-(1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮. ES/MS 318.1 ($M+H^+$)；以及

(S)-2-(1-胺乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮. ES/MS 308.0 ($M+H^+$)。

實例4. 製備式(I)化合物

A.製備式(I)化合物，其中X為CH，Y為N，Z為C及與喹唑啉酮之連接點，A為單鍵，n為1， R^1 為氯， m' 為0， R^3 為 CH_2CH_3 ， R^5 為氫且 R^4 為2,6-二胺基-5-氰基嘧啶-4-基



向(S)-2-(1-胺丙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮2,2,2-三氟乙酸鹽(0.25 mmol)中添加2-丙醇(3 mL)且將所得溶液轉移至含有2,4-二胺基-6-氯嘧啶-5-甲腈(42 mg, 0.25 mmol)之小瓶中。向懸浮液中添加二異丙基乙胺(0.25 mL, 1.5 mmol)且將反應混合物於微波中加熱至130℃，持續14小時。將反應物冷卻至室溫且濃縮。粗混合物之DMSO溶液隨後藉由HPLC，用5%-95%水/乙腈(0.1% v/v三氟乙酸)溶離進行純化。合併恰當溶離份且凍乾以獲得(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-

氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 0.75 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ES/MS 437.1 ($M+H^+$)。

B.使用實例4A及反應流程I中所述之方法，製備以下式(I)化合物：

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物2)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (bs, 2H), 4.94 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。ES/MS 408.1 ($M+H^+$)；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物3)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.82 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 4.80 (明顯五重峰, J = 7 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.45 (d, J = 7 Hz, 3H)。ES/MS 422.1($M+H^+$)；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-異丁基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物4)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.80 (明顯五重峰, J = 7 Hz, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.35 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6 Hz, 6H)。464.1. ES/MS 422.1 ($M+H^+$)；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-環丙基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物5)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.82 (bs, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (t, J = 8 Hz, 1H),

7.61-7.57 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 4.80 (明顯五重峰, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H)。ES/MS 422.1($M+H^+$) ;

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物6) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 3H)。ES/MS 476.1($M+H^+$) ;

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物7) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J = 8, 1 \text{ Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J = 8, 1 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.93 (明顯五重峰, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H)。ES/MS 422.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-3-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)喹啉-4(3H)-酮(化合物8) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.00 (明顯五重峰 $J = 7 \text{ Hz}$, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H)。ES/MS 439.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物9). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.84 (p, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.50 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H)。ES/MS 408.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物10). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (br s, 1H), 7.95 - 7.83 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.37 (ddd, $J = 10.9, 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 0.52 - 0.34 (m, 3H), 0.21 - 0.14 (m, 1H). ES/MS 442.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5,8-二氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物11). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (br s, 1H), 7.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J = 9.4, 4.7$ Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 4H), 7.29 (br s, 3H), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.45 - 1.31 (m, 1H), 0.54 - 0.35 (m, 3H), 0.21 - 0.14 (m, 1H). ES/MS 460.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物12). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (br s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 7.47 (br s, 3H), 7.31 (br s, 2H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.53 - 0.36 (m, 3H), 0.21 - 0.14 (m, 1H). ES/MS 442.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物13). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 - 7.19 (m, 4H), 6.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 7.7, 6.6$ Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.50 - 0.36 (m, 3H), 0.21 - 0.14 (m, 1H). ES/MS 458.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-3-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-

4-基)胺基)甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物14). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.37 (br s, 2H), 6.39 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 1.50 (br s, 1H), 0.62 - 0.38 (m, 3H), 0.17 (br s, 1H). ES/MS 492.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物15). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (br s, 2H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 4.91 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 423.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物16). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 6.55 - 6.52 (m, 1H), 4.85 - 4.75 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 423.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物17). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (br s 2H), 7.83 - 7.70 (m, 3H), 7.70 - 7.56 (m, 2H), 4.80 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 0.53 - 0.36 (m, 3H), 0.18 - 0.09 (m, 1H). ES/MS 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物18). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (br s, 1H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 0.53 - 0.36 (m, 3H), 0.24 - 0.14 (m, 1H). ES/MS 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物19). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ

7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 - 7.30 (m, 4H), 4.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 1H), 0.55 - 0.34 (m, 3H), 0.16 - 0.08 (m, 1H) ° ES/MS 458.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物20). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (br s, 1H), 7.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (br s, 3H), 7.35 (br s, 2H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 3H), 0.22 - 0.13 (m, 1H) ° ES/MS 458.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物21). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (br s, 2H), 7.77 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 4.78 (td, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 2H), 0.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 437.1 ($M+H^+$) ;

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物22). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.14 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8, 1$ Hz), 7.54 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4.82 (明顯五重峰, $J = 7$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 7$ Hz, 3H) ° ES/MS 408.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(2-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啶-1-基)嘧啶-5-甲脒(化合物23). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06 (br s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 4.01 -

3.90 (m, 1H), 2.26 - 2.02 (m, 2H), 2.06 - 1.85 (m, 2H) 。 ES/MS 449.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(2-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物24). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.26 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 6.79 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 2.24 - 2.04 (m, 2H), 1.97 (d, J = 13.6 Hz, 2H) 。 ES/MS 449.1 (M+H⁺) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物25). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 (br s, 2H), 7.76 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 0.56 - 0.46 (m, 2H), 0.43 - 0.34 (m, 1H), 0.27 - 0.20 (m, 1H) 。 ES/MS 451.1 (M+H⁺) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物26). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 0.52 - 0.44 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H) 。 ES/MS 451.1 (M+H⁺) ;

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈(化合物27). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 0.53 - 0.35 (m, 3H), 0.16 - 0.08 (m, 1H) 。 ES/MS 448.1 (M+H⁺) ;

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈(化合物28). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.11 (br s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 0.53 - 0.37 (m, 3H), 0.24 - 0.15 (m, 1H). ES/MS 448.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物29). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.8$, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.52 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.47 - 0.23 (m, 3H), 0.18 - 0.08 (m, 1H). ES/MS 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物30). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (br s, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 1.44 - 1.34 (m, 1H), 0.46 - 0.32 (m, 3H), 0.20 - 0.10 (m, 1H). ES/MS 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物31). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H), 0.46 - 0.28 (m, 3H), 0.16 - 0.09 (m, 1H). ES/MS 483.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物32). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (br s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.86 (br s,

1H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H), 4.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 3H), 0.18 - 0.11 (m, 1H) ° ES/MS 483.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物33). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 - 7.86 (m, 4H), 7.72 - 7.68 (m, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.94 (td, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 417.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物34). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.77 - 7.67 (m, 2H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.86 (td, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 0.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 417.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物35). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (br s, 2H), 7.68 (ddd, $J = 8.3, 5.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.19 (dd, $J = 11.0, 8.3$ Hz, 1H), 4.90 (td, $J = 7.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 435.2 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物36). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 7.63 (br s, 2H), 7.45 (br s, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 10.9, 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.81 (td, $J = 7.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.96 (ddt, $J = 14.4, 11.6, 7.1$ Hz, 1H),_g

1.71 (dp, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 0.72 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 435.2 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(環丙基(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物37). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 0.51 - 0.35 (m, 3H), 0.32 - 0.24 (m, 1H) 。 ES/MS 485.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(環丙基(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物38). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.54 - 1.45 (m 1H), 0.52 - 0.36 (m, 4H), 0.27 - 0.19 (m, 1H) 。 ES/MS 485.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物39). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 5.02 (td, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 473.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物40). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.60 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.96 (td, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.86 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 456.1

(M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物41). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.92 (dt, *J* = 4.4, 1.1 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (dt, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.88 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 5.14 (td, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 0.87 - 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ° ES/MS 467.1 (M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物42). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.17 (td, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ° ES/MS 501.1 (M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物43). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.91 (td, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ° ES/MS 456.1 (M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物44). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 8.94 - 8.90 (m, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, ₅

$J = 8.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 467.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物45). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.13 (td, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 501.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物46). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.28 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.03 - 4.93 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 473.1 ($M+H^+$) ;

(R)-2-(2-(苄氧基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物47). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 5.30 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (ABq, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.1, 5.4$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.1, 7.0$ Hz, 1H) ° ES/MS 531.1 ($M+H^+$) ;

(R)-2-(2-(苄氧基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物48). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.37 - 8.29 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.26 - 7.12 (m, 5H),

6.33 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (ABq, 2H), 3.98 (dd, $J = 10.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 10.1, 6.9$ Hz, 1H)。ES/MS 531.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-氯-3-(5-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物49)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.86 (br s, 1H), 7.85 - 7.62 (m, 6H), 7.57 (ddt, $J = 9.1, 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.44 - 7.12 (br s, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.74 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 2H), 3.21 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 3H), 0.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。ES/MS 509.2 ($M+H^+$) ;

(R)-5-氯-2-(2-羥基-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物50)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.31 (s, 0.2H), 9.29 (s, 0.8H), 8.41 (s, 0.8H), 8.37 (s, 0.2H), 8.17 - 8.10 (m, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 0.4H), 3.86 (dd, $J = 11.2, 5.5$ Hz, 0.8H), 3.75 (dd, $J = 11.3, 6.2$ Hz, 0.8H)。ES/MS 441.1 ($M+H^+$) ;

(R)-5-氯-2-(2-羥基-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物51)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 0.2H), 8.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 0.8H), 7.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.8H), 7.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 6.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.4H), 3.84 (dd, $J = 11.4, 4.5$ Hz, 0.8H), 3.75 (dd, $J = 11.3, 5.6$ Hz, 0.8H)。ES/MS 441.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)胺基)丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹

唑啉-4(3H)-酮(化合物52). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 8.35 (br s, 2H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 6.50 (br s, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 456.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2-氟-9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物53). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (br s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.85 - 4.74 (m, 1H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 474.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物54). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.87 (ddd, $J = 9.0, 7.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 472.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2-氟-9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物55). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 474.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物56). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$

Hz, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 472.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物126) ;

(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物57). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 456.0 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物58). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.17 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.21 (td, $J = 7.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 473.0 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物59). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.31 (br s, 1H), 11.67 (br s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 473.0 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物60). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.88 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) 。 ES/MS 455.0 ($M+H^+$) ;

$J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H) 。 ES/MS 424.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物61). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (dt, $J = 2.1, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.5, 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 2.0, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 1.55 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H) 。 ES/MS 408.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物62). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (br s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H) 。 ES/MS 456.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-氯-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物63). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.08 (br s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.71 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.48 - 1.39 (m, 1H), 0.54 - 0.38 (m, 3H), 0.22 - 0.13 (m, 1H) 。 ES/MS 468.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物64). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.2, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (br s, 2H), 7.38 (br s, 2H), 6.54 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.79 (p, J

= 6.7 Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ° ES/MS 432.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物65). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.26 (br s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.50 (br s, 2H), 7.30 (br s, 2H), 6.59 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.64 (td, $J = 7.5, 3.9$ Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 446.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物66). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.28 (br s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.83 (td, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 0.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 480.0 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物67). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (br s, 1H), 7.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.34 (br s, 2H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.81 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ° ES/MS 450.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物68). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 9.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.41 (br s, 3H), 7.19 (br s, 2H), 6.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 468.1 ($M+H^+$) ;

464.1 (M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物69). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.41 (br s, 3H), 6.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.88 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 466.0 (M+H⁺) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物70). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 9.6, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 7.49 (br s, 5H), 7.34 (br s, 2H), 6.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 0.54 - 0.36 (m, 3H), 0.23 - 0.15 (m, 1H). ES/MS 476.1 (M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物71). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (br s, 2H), 7.42 (br s, 5H), 6.40 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 3H), 0.21 - 0.13 (m, 1H). ES/MS 492.0 (M+H⁺) ;

(S)-2-(1-((6-胺基-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物72). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 - 7.85 (m, 4H), 7.63 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 502.1 (M+H⁺) ;

(S)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺

基)丙基)-3,4-二氫喹啉-5-甲腈(化合物73). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 6.1, 2.6$ Hz, 1H), 7.97 - 7.82 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.87 (td, $J = 8.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.13 - 1.81 (m, 2H), 0.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 430.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物74). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 3H), 8.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.05 - 4.94 (m, 1H), 2.17 - 1.83 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 430.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氰基嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物75). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.16 (br. s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.03 - 7.85 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.64 - 7.23 (m, 2H), 6.45 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.85 (td, $J = 7.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 428.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氰基-6-甲基嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物76). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.14 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.89 (td, $J = 7.4, 5.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.97 - 1.77 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 427.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-5-氯-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺

5

基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物77). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.65 (br. s, 1H), 9.30 - 9.24 (m, 1H), 8.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.33 - 8.23 (m, 1H), 8.23 - 8.10 (m, 2H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 5.21 - 4.69 (m, 1H), 2.27 - 1.69 (m, 2H), 0.88 - 0.74 (m, 3H). ES/MS 517.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈(化合物78). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 8.54 - 8.23 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 - 7.09 (m, 4H), 6.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.82 (td, $J = 7.1, 4.5$ Hz, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 1H), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 437.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((6-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-5-甲腈(化合物79). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.30 (br. s, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 8.01 - 7.90 (m, 3H), 7.63 (br. s, 1H), 7.01 (br. s, 2H), 5.13 (td, $J = 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 2.07 - 1.92 (m, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 0.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ES/MS 506.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((6-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈(化合物80). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.58 - 12.88 (m, 2H), 8.45 - 8.34 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.83 (br. s, 2H), 6.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.10 - 5.17 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.64 (m, 1H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ES/MS 506.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((6-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物81). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.29 (br. s, 2H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.57 (d, $J =$

8.5 Hz, 1H), 7.30 (br. s, 1H), 6.81 (br. s, 2H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.05 - 5.12 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.60 (m, 1H), 0.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) 。 ES/MS 550.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物82). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (br. s, 1H), 9.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.60 - 4.70 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), 1.84 (ddt, $J = 16.9, 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 491.99 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯-4-侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物83). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.61 - 13.53 (m, 1H), 8.18 - 8.03 (m, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.80 - 7.49 (br. s, 2H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.22 (br. s, 3H), 5.02 - 4.69 (m, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.84 - 1.51 (m, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 3H) 。 ES/MS 515.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯-4-侧氧基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物84). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.74 - 13.41 (m, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 8.04 - 7.60 (m, 2H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 - 7.53 (m, 2H), 7.28 (br. s, 2H), 5.21 - 4.83 (m, 1H), 1.47 - 1.26 (m, 3H) 。 ES/MS 500.99 ($M+H^+$) ;

(S)-3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5,8-二氯-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物85). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.75 - 13.42 (m, 1H), 9.31 - 9.20 (m, 1H), 8.53 - 8.25 (m, 2H), 8.24 - 8.03 (m, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.66 - 7.49 (m, 1H), 5.35 - 4.88 (m, 1H), 1.66 - 1.35 (m, 3H) 。 ES/MS 536.9 ($M+H^+$) ;

(S)-3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5,8-二氯-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物86). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.76 - 13.34 (m, 1H), 9.31 - 9.21 (m, 1H), 8.39 - 8.22 (m, 2H), 8.22 - 8.03 (m, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 1H), 5.24 - 4.77 (m, 1H), 2.28 - 1.65 (m, 2H), 0.91 - 0.73 (m, 3H). ES/MS 552.9 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-(甲基磺酰基)-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物87). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.27 (br. s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.06 - 7.81 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.850 - 4.90 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.13 - 1.73 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ES/MS 483.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物88). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (br. s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.01 - 5.09 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.72 (m, 1H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 504.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(1-((6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物89). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.17 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.96 - 4.84 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ES/MS 456.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物90). ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 13.72 (br. s, 1H), 13.16 (s, 1H), 12.64 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.70 - 7.25 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.80 - 4.92 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。 ES/MS 423.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物91)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.66 - 4.78 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。 ES/MS 442.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((6-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物92)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.29 (s, 1H), 13.03 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.70 - 7.49 (m, 2H), 6.62 (br. s, 2H), 6.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.82 - 4.94 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。 ES/MS 501.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2-氨基-5-氰基-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-侧氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈(化合物93)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 - 8.24 (m, 2H), 8.00 - 7.71 (m, 3H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.84 - 4.93 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 - 1.75 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。 ES/MS 427.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-侧氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈(化合物94)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.05 (br. d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 - 8.29 (m, 2H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.16 - 5.25 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 1H), 2.04 s

1.86 (m, 1H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 458.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物95). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.87 (br. s, 2H), 7.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.62 - 7.07 (m, 5H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 1H), 0.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 437.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2-氨基-6-氯-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物96). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.12 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 ES/MS 447.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-5-甲腈(化合物97). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 - 7.85 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.66 - 6.52 (m, 3H), 6.47 - 5.97 (m, 3H), 4.62 - 4.47 (m, 1H), 2.02 - 1.66 (m, 2H), 0.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 ES/MS 428.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物98). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 6.49 - 6.03 (m, 2H), 4.49 - 4.58 (m, 1H), 1.99 - 1.62 (m, 2H), 0.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 481.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物99). ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 1.86 - 1.57 (m, 2H), 0.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 481.0 ($M+H^+$) ;

(S)-5-溴-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 482.7 ($M+H^+$) ;

(S)-5-溴-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物101). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 2H), 7.88 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 6.47 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 2.09 - 1.77 (m, 2H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 483.00 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-侧氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈(化合物102). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (dd, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 4H), 7.78 - 6.83 (m, 5H), 4.73 - 4.81 (m, 1H), 1.71 - 1.91 (m, 2H), 0.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 427.9 ($M+H^+$) ;

(S)-4-侧氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈(化合物103). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 4H), 4.90 - 5.00 (m, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 429.8 ($M+H^+$) ;

(S)-3-(4-溴-1H-吡唑-3-基)-5-氯-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物104). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 4.86 - 4.95 (m, 1H), 2.07 - 1.84 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 482.7 ($M+H^+$) ;

基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物104). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.61 (br. s, 1H), 9.30 - 9.23 (m, 1H), 8.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 5.34 - 4.80 (m, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 3H). ES/MS 502.9 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-4-侧氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(苯基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物105). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 - 7.56 (m, 4H), 7.44 (s, 2H), 7.46 - 6.88 (m, 6H), 6.29 - 5.90 (m, 1H). ES/MS 484.8 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-4-侧氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(苯基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物106). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (ddd, $J = 10.4, 8.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.36 - 7.00 (m, 6H), 6.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H). ES/MS 484.8 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)(苯基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3h)-酮(化合物107). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2H), 7.33 - 7.16 (m, 3H), 7.18 - 7.02 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H). ES/MS 494.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-氨基-4-(((5-氯-4-侧氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(苯基)甲基)氨基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈(化合物108). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (ddd, $J = 9.8, 8.0, 1.2$ Hz, 2H), 7.39 - 7.16 (m, 4H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 6.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.36 - 2.17 (m, 3H). ES/MS 484.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)(苯基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3h)-酮(化合物109). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.16 (s, 1H), 7.99 - 7.51 (m, 4H), 7.23 (t, $J = 3.5$ Hz, 3H), 7.15 - 6.75

(m, 2H), 6.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H) 。 ES/MS 494.1 (M+H⁺) ;

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(苯基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒(化合物110). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.66 (ddd, $J = 7.9, 5.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.39 - 7.04 (m, 6H), 6.22 - 6.00 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H) 。 ES/MS 484.1 (M+H⁺) ;

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3h)-酮(化合物111). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.21 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 2H), 6.57 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.62 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 416.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物112). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.20 (s, 1H), 8.11 - 7.85 (m, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 3H), 6.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.65 - 6.34 (m, 3H), 6.36 - 6.03 (m, 2H), 4.59 (td, $J = 7.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 1H), 1.71 (dt, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H), 0.69 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) 。 ES/MS 421.2 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物113). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.34 - 13.06 (m, 1H), 7.98 - 7.63 (m, 4H), 6.60 (s, 2H), 6.48 - 6.36 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 4.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 0.41 - 0.21 (m, 3H), 0.23 - 0.08 (m, 1H) 。 ES/MS 433.2 (M+H⁺)

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-5

吡唑-3-基)喹唑啉-4(3h)-酮(化合物114). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.23 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 - 7.61 (m, 3H), 6.47 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 5.52 (s, 2H), 4.72 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.18 (dd, $J = 13.3, 6.5$ Hz, 1H), 0.39 - 0.09 (m, 4H). ES/MS 442.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物115). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 2.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.87 - 7.58 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.67 - 6.40 (m, 2H), 6.26 (s, 2H), 4.81 - 4.59 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ES/MS 407.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3h)-酮(化合物116). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.22 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.85 - 7.56 (m, 3H), 6.59 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.23 - 5.90 (m, 3H), 5.51 (s, 2H), 4.53 (td, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.90 (ddd, $J = 13.8, 7.2, 3.7$ Hz, 1H), 1.67 (dt, $J = 14.5, 7.4$ Hz, 1H), 0.70 (T, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 430.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3h)-酮(化合物123). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.53 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.71 (dd, $J = 7.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3h)-酮(化合物124). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.23 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz,

1H), 7.56 (tt, $J = 5.7, 1.4$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.18 - 5.93 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.60 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.82 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.70 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.30 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.10 (dt, $J = 14.3, 7.5$ Hz, 1H), 0.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 460.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物125). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.38 - 13.15 (m, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.52 - 6.42 (m, 2H), 6.36 (s, 2H), 4.96 (dd, $J = 7.7, 6.2$ Hz, 1H), 1.43 - 1.26 (m, 1H), 0.50 - 0.29 (m, 3H), 0.18 (tt, $J = 8.5, 3.3$ Hz, 1H) 。 ES/MS 467.1 ($M+H^+$) ; 以及

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物126). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (s, 1H), 8.01 - 7.68 (m, 5H), 6.59 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.33 (br. s, 1H), 6.03 (br. s, 2H), 5.59 (br. s, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 448.1 ($M+H^+$) 。

(S)-5-氯-2-(環丁基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物127). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 4.89 (dd, $J = 8.7, 5.9$ Hz, 1H), 1.90 - 1.55 (m, 8H) 。 ES/MS 572.1 ($M+H^+$) 。

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丁基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物128). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.2$ Hz,

Hz, 0H), 6.62 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.43 - 6.37 (m, 2H), 5.01 (dd, $J = 8.2, 6.3$ Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.90 - 1.57 (m, 8H) ° ES/MS 463.1 ($M+H^+$) °

(S)-8-氯-2-(環丁基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物129). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.99 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 1.83 - 1.58 (m, 6H), 1.38 - 1.21 (m, 2H) ° ES/MS 490.1 ($M+H^+$) °

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丁基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物130). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (dt, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 1H), 6.69 - 6.36 (m, 1H), 5.15 (dd, $J = 8.3, 5.8$ Hz, 4H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.02 - 1.58 (m, 7H) ° ES/MS 481.1 ($M+H^+$) °

(S)-2,4-二胺基-6-((環丁基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物131). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 6.46 - 6.39 (m, 2H), 5.08 (s, $J = 8.2, 6.5$ Hz, 4H), 1.95 - 1.58 (m, 2H), 1.28 - 1.14 (m, 7H) ° ES/MS 479.2 ($M+H^+$) °

(S)-2-(環丁基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物132). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 - 7.92 (m, 3H), 7.87 (dt, $J = 7.4, 3.3$ Hz, 3H), 6.50 (dt, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.09 - 5.97 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.95 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.90 - 1.60 (m, 6H) ° ES/MS 488.1 ($M+H^+$) °

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲

基)-3,4-二氫喹啉-2-基)氨基)嘧啶-5-甲脒(化合物133). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.4, 1.7$ Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 2H), 4.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 0.38 (dd, $J = 16.1, 6.7$ Hz, 6H) 。 ES/MS 483.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮(化合物134). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 - 7.96 (m, 1H), 6.52 (t, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.03 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.56 (d, 1H), 4.72 (dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 1H), 1.25 (s, 1H), 0.41 - 0.29 (m, 5H) ES/MS 492.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲脒(化合物135). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.03 - 7.92 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 457.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮(化合物136). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 - 7.93 (m, 3H), 6.64 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 466.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(8-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲脒(化合物137). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 (br s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 - 7.57 (m, 5H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.95 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 439.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫

喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物137). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (br s, 1H), 8.08 (dd, $J = 2.5, 0.5$ Hz, 1H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.7, 0.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 423.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(7-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物138). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (br s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.5, 0.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.1, 0.4$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.83 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ES/MS 423.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(8-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物140). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (br s, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 2H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 - 7.50 (m, 3H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.95 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 457.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-(二氟甲基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物141). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.26 (bs, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 - 7.20 (m, 6H), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.93 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 466.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物142). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.86 - 7.51 (m, 3H), 7.26 (br s, 1H), 6.84 - 6.51 (m, 2H), 4.96 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 492.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物143). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.90 - 7.59 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 3H), 0.21 - 0.14 (m, 2H). ES/MS 482.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-(二氟甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物144). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.2, 3.0$ Hz, 1H), 7.89 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.15 (m, 3H), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 0.53 - 0.39 (m, 3H), 0.21 - 0.13 (m, 1H). ES/MS 492.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-((環丙基(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物145). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (br s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.7, 3.0$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz, 1H), 7.90 - 7.54 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.83 - 6.50 (t, $J = 53.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 0.53 - 0.39 (m, 3H), 0.21 - 0.13 (m, 1H). ES/MS 518.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基丙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物146). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.27 (br s, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 0.82 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H). ES/MS 460.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物147). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.26 (br s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.40 (dd, $J = 10.5, 8.9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.88 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物148). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51 - 7.24 (m, 4H), 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.51 - 0.36 (m, 3H), 0.22 - 0.13 (m, 1H). ES/MS 476.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(R)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-羥乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物149). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.30 (br s, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.39 (br s, 3H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H). ES/MS 466.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物150). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.36 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 2H), 7.63 (dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.12 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ES/MS 502.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物151). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ

13.21 (br s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 4H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.79 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) ° ES/MS 416.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物152). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.37 (ddd, $J = 10.3, 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.80 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ° ES/MS 434.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物153). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 10.5, 8.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 8.1, 4.7$ Hz, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.33 (br s, 2H), 6.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.85 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ° ES/MS 416.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-3-(5-氯-1H-吡唑-3-基)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物154). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.67 - 7.62 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.40 (br s, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ° ES/MS 466.0 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物155). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.01 (br s, 1H), 7.89 - 7.25 (m, 8H), 6.37 (br s, 1H), 4.90 - 4.75 (s, 1H), 1.48 - 1.44 (m, 3H) ° ES/MS 450.1 ($M+H^+$) ;

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物156). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.26 (br s, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.92 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 432.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物157). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (s, 2H), 7.81 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 4H), 7.48 (br s, 2H), 4.90 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 432.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物158). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (br s, 2H), 7.74 (br s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.50 (br s, 3H), 4.95 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 466.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物159). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (br s, 4H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 7.46 (br s, 3H), 4.90 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(R)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物160). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.13 (br s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.34 (br s, 2H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 0.50 - 0.34 (m, 3H), 0.18 - 0.10 (m, 1H).

ES/MS 458.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-6,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物161). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (br s, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 1H), 7.87 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.74 - 7.69 (m, 1H), 7.67 (ddd, $J = 8.3, 3.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.36 (br s, 2H), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.83 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 434.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物162). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (br s, 1H), 7.92 (ddd, $J = 10.3, 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.3, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 (br s, 3H), 7.33 (br s, 2H), 6.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 0.52 - 0.35 (m, 3H), 0.19 - 0.11 (m, 1H) 。 ES/MS 460.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物163). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) 。 ES/MS 398.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物164). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.03 br (s, 2H), 6.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.77 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) 。 ES/MS 417.1 ($M+H^+$) ;

S

(S)-2-(((6-胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)(環丙基)甲基)-5-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物165). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.16 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 6.90 (br s, 1H), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 0.42 - 0.36 (m, 2H), 0.30 - 0.19 (m, 2H). ES/MS 443.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物166). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (br s, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.58 (td, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 6.64 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.77 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 458.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-2-(1-(異噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-基胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物167). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.95 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ES/MS 425.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物168). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.17 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.86 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 476.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-(((1-(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二

氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物169). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.62 - 6.53 (m, 3H), 6.30 (br s, 2H), 4.73 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 425.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物170). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 2H), 7.69 (ddd, $J = 8.3, 2.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.48 - 6.41 (m, 2H), 6.31 (br s, 2H), 4.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H), 0.43 - 0.31 (m, 3H), 0.23 - 0.16 (m, 1H). ES/MS 451.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物171). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.10 (br s, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 2H), 7.63 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 6.63 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 0.48 - 0.34 (m, 3H), 0.19 - 0.11 (m, 1H). ES/MS 484.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物172). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.15 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.64 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 1H), 0.48 - 0.33 (m, 3H), 0.19 - 0.10 (m, 1H). ES/MS 502.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫

喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物173). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.30 (br s, 1H), 6.64 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.94 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 476.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(R)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物174). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.27 (s, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.34 (br s, 2H), 6.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.91 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(R)-2,4-二氨基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物175). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.95 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 441.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物176). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 8.05 - 7.74 (m, 6H), 7.57 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.87 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 474.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-((環丙基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物

177). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (br s, 1H), 8.06 - 7.73 (m, 5H), 7.57 (br s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 0.53 - 0.39 (m, 3H), 0.23 - 0.15 (m, 1H) $\circ$ ES/MS 500.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物178). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 3H), 7.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.87 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 492.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物179). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 - 7.74 (m, 7H), 7.57 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.68 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 474.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物180). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (br s, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.68 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.78 (dq, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 490.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(R)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物181). ^1H NMR (400 MHz, DMSO)

DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 8.05 - 7.70 (m, 5H), 7.49 (br s, 2H), 7.34 (br s, 2H), 6.56 - 6.53 (m, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。
ES/MS 448.1 ($M+H^+$) ;

(R)-2,4-二胺基-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物182)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 8.18 - 7.73 (m, 8H), 6.54 (d, $J = 2.4$, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 3H)。
ES/MS 439.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物183)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.89 (br s, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.68 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 5.02 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。
ES/MS 476.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物184)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 7.58 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 0.50 - 0.36 (m, 3H), 0.18 - 0.09 (m, 1H)。
ES/MS 502.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-((1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物185)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.83 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。
ES/MS 476.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-

3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物186). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 10.5, 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 6.67 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 442.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-((1-(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物187). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (br s, 1H), 7.92 (ddd, J = 10.3, 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 8.2, 2.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.67 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.88 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 460.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物188). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (br s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.67 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.97 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 458.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物189). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 3H), 6.99 - 6.57 (m, 3H), 4.58 (br s, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 2H), 2.26 - 1.88 (m, 4H). ES/MS 484.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫

喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物190). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.51 - 6.48 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ES/MS 492.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物191). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (br s, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.34 (ddd, $J = 11.0, 8.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.80 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 442.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-((1-(5,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物192). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.20 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.36 (ddd, $J = 10.5, 9.1, 3.6$ Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.82 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 460.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物193). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 7.87 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 4H), 7.57 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H),), 6.67 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.87 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 442.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物194).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.14 (br s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.52 - 0.39 (m, 3H), 0.22 - 0.15 (m, 1H) $\circ$ ES/MS 502.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-胺基-4-((環丙基(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物195).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.14 (br s, 1H), 7.94 (ddd, $J = 10.3, 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (ddd, $J = 8.3, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 br (s, 1H), 7.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.66 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 0.52 - 0.39 (m, 3H), 0.24 - 0.14 (m, 1H) $\circ$ ES/MS 486.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-胺基-4-(((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物196). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.19 (br s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 6.67 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 3H), 0.22 - 0.14 (m, 1H) $\circ$ ES/MS 484.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-2-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物197). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.18 (br s, 1H), 7.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.37 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 4.76 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 458.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

S

(S)-4-胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-2-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物198). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 (s, 1H), 8.11 (ddd, $J = 8.5, 2.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.92 - 7.78 (m, 3H), 7.69 (br s, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 4.93 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ES/MS 476.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-3-(5-胺基-1H-吡啶-3-基)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)喹啉-4(3H)-酮(化合物199). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 1.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 447.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物200). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (s, 1H), 8.30 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 - 7.53 (m, 3H), 7.47 (br s, 2H), 7.32 (br s, 2H), 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 448.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(((2-胺基-5-氟基-6-甲基嘧啶-4-基)胺基)(環丙基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物203): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.69 (br s, 1H), 8.62 - 8.07 (m, 2H), 8.07 - 7.22 (m, 4H), 5.26 - 4.42 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 3H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.18 (m, 1H), 0.70 - 0.41 (m, 3H), 0.35 - 0.08 (m, 1H). ES/MS 453.2 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物204): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 - 12.64 (m, 1H), 8.57 - 8.28 (m,

2H), 7.90 - 7.63 (m, 2H), 7.63 - 7.11 (m, 5H), 5.18 - 4.83 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 3H), 1.58 - 1.15 (m, 1H), 0.62 - 0.34 (m, 4H), 0.26 - 0.01 (m, 1H) 。 ES/MS 463.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物205) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.02 - 7.90 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 - 6.84 (br m, 4H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) 。 ES/MS 457.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物206) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 - 7.71 (m, 7H), 7.42 (br. s, 1H), 4.95 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) 。 ES/MS 457.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物207) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.13 (br s, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 4H), 7.88 (s, 2H), 7.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 1H), 0.53 - 0.33 (m, 3H), 0.22 - 0.11 (m, 1H) 。 ES/MS 483.2 (M+H⁺) ;

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮(化合物208) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.22 (s, 1H), 8.04 - 7.94 (m, 3H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 6.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.82 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) 。 ES/MS 466.1 (M+H⁺) ;

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮(化合物209) : ¹H NMR (400 MHz, ₅

DMSO- d_6) δ 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.86 (s, 2H), 7.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.43 (br. s, 2H), 4.92 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 466.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物210) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (br. s, 1H), 8.11 - 7.97 (m, 3H), 7.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.71 - 7.52 (m, 3H), 7.44 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.51 - 1.34 (m, 1H), 0.59 - 0.37 (m, 3H), 0.25 - 0.12 (m, 1H) 。 ES/MS 492.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物211) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.13 - 7.21 (m, 11H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 439.2 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物212) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 - 7.79 (m, 11H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 439.2 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物213) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 - 7.70 (m, 7H), 7.55 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 448.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(環丙基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物214) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.12 (s, 1H), 8.04 - 7.49 (m, 9H), 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.50 - 1.34 (m, 1H), 0.52 -

0.33 (m, 3H), 0.22 - 0.11 (m, 1H) 。 ES/MS 465.2 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物215) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.16 (s, 1H), 8.03 - 7.69 (m, 5H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.37 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.37 (dq, $J = 13.7, 6.9, 6.3$ Hz, 1H), 0.51 - 0.35 (m, 3H), 0.20 - 0.09 (m, 1H) 。 ES/MS 474.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物216) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 - 7.82 (m, 3H), 7.82 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.26 (m, 2H), 5.28 - 4.87 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.42 - 1.20 (m, 3H) 。 ES/MS 437.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物217) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 - 7.59 (m, 6H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (br. s, 2H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 457.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物218) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.05 - 12.80 (m, 1H), 8.03 - 7.55 (br. m, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 6.62 - 6.28 (m, 1H), 6.11 - 5.94 (m, 2H), 5.81 - 5.50 (m, 2H), 5.00 - 4.82 (m, 1H), 2.17 - 1.91 (m, 3H), 1.36 - 1.12 (m, 3H) 。 ES/MS 480.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氯-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物219) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.06 - 12.78 (m, 1H), 8.05 - 7.49 (m, 5

3H), 7.00 - 6.71 (m, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.53 - 6.21 (m, 2H), 5.15 - 4.92 (m, 1H), 2.20 - 1.94 (m, 3H), 1.44 - 1.15 (m, 3H) 。 ES/MS 471.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物220) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.10 - 12.71 (m, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.48 (m, 2H), 6.76 - 6.60 (m, 2H), 6.60 - 6.15 (m, 3H), 5.22 - 4.95 (m, 1H), 2.18 - 1.90 (m, 3H), 1.43 - 0.99 (m, 1H), 0.49 - -0.17 (m, 4H) 。 ES/MS 481.1 (M+H⁺) ;

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物221) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 - 12.75 (m, 1H), 8.18 - 7.58 (m, 3H), 6.36 - 5.98 (m, 3H), 5.85 - 5.48 (m, 2H), 5.31 - 4.85 (m, 1H), 2.16 - 1.90 (m, 3H), 1.31 - 0.93 (m, 1H), 0.44 - -0.15 (m, 4H) 。 ES/MS 490.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(((1-(8-氯-5-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物222) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.30 - 13.21 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.81 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) 。 ES/MS 437.1 (M+H⁺) ;

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物223) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.26 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 1H), 6.55 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.79 - 4.64 (m, 1H),

2.69 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 446.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-5-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈(化合物224) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.21 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 2H), 6.68 (t, $J = 53.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.98 - 4.83 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 472.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物225) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.17 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 467.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物226) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.58 (br s, 2H), 6.54 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.91 - 4.78 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 485.0 ($M+H^+$) ;

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物227) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.29 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 2.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 55.1$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.71 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 482.1₅

(M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物228) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.26 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.96 - 7.89 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 6.53 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.81 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) 。 ES/MS 473.1 (M+H⁺) ;

(S)-6-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物229) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.28 (s, 1H), 8.46 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) 。 ES/MS 482.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(6-氯-5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物230) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.23 (s, 1H), 8.43 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.88 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.64 - 6.52 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 4.65 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) 。 ES/MS 473.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(7,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物231) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.19 (br s, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (ddd, *J* = 10.2, 9.0, 6.9 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.88 - 4.78 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) 。 ES/MS 425.1 (M+H⁺) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-7,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物232): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (br s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.87 - 4.74 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。ES/MS 434.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-(1-((2-氨基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5,7-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物233): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 11.5, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 53.4$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。ES/MS 469.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-(1-((2-氨基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)乙基)-7,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物234): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.21 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.88 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 53.4$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。ES/MS 469.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5,7-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物235): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.19 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 11.5, 9.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.70 - 6.43 (m, 3H), 6.27 (s, 2H), 4.71 - 4.45 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。ES/MS 425.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5,7-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物236): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

d_6) δ 13.21 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 11.7, 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.57 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.59 - 4.46 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 434.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-7-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物237) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.81 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.57 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.30 (br s, 3H), 4.66 - 4.52 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 441.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-7-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物238) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.21 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 450.0 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-7-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物239) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.18 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.42 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 4.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 1.32 - 1.20 (m, 1H), 0.42 - 0.13 (m, 4H) $\circ$ ES/MS 467.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-7-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物240) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J =$

8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.09 (br s, 2H), 6.01 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (br s, 2H), 4.61 (dd, $J = 7.8, 6.8$ Hz, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 0.40 - 0.13 (m, 4H)。 ES/MS 476.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氰基嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-8-甲脒(化合物241) : ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.12 - 12.52 (m, 1H), 8.64 - 8.24 (m, 2H), 8.22 - 6.88 (m, 8H), 5.26 - 4.59 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 3H), 1.66 - 1.16 (m, 1H), 0.67 - 0.41 (m, 3H), 0.30 - 0.06 (m, 1H)。 ES/MS 454.2 ($M+H^+$) ;

2-((1S)-((6-胺基-3-溴-3aH-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)(環丙基)甲基)-5-氯-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物242) : ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.61 - 12.71 (m, 2H), 7.89 - 7.71 (m, 3H), 7.68 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 6.45 (m, 2H), 5.32 - 5.05 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 3H), 1.34 - 0.93 (m, 1H), 0.47 - 0.26 (m, 3H), 0.24 - -0.02 (m, 1H)。 ES/MS 541.0 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物248) : ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.11 - 12.43 (m, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 2H), 7.74 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.21 (m, 3H), 4.92 - 4.67 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.43 - 1.18 (m, 1H), 0.58 - 0.29 (m, 3H), 0.22 - -0.03 (m, 1H)。 ES/MS 472.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-氯-6-(((5-氯-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物243) : ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.02 - 12.39 (m, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.74 - 7.44 (m, 4H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.03 (m, 1H), 4.97 - 5

4.66 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.39 (ddd, $J = 69.9, 12.6, 7.4$ Hz, 1H), 0.60 - 0.32 (m, 3H), 0.22 - -0.02 (m, 1H) 。 ES/MS 482.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈(化合物244) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (br s, 1H), 8.39 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 4.98 - 4.64 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.54 - 1.29 (m, 1H), 0.60 - 0.33 (m, 3H), 0.24 - -0.02 (m, 1H) 。 ES/MS 462.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-環丙基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物245) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.13 (br s, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.85 - 7.72 (br m, 3H), 7.67 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (br m, 2H), 7.07 (dt, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 3.29 (tt, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.96 (ddt, $J = 14.6, 11.6, 7.3$ Hz, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 1H), 1.04 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 0.59 (m, 5H) 。 ES/MS 443.2 ($M+H^+$) ;

(S)-2-(((2-胺基-6-氯-5-氰基嘧啶-4-基)胺基)(環丙基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物246) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.62 (s, 1H), 8.54 - 8.27 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 5.14 - 4.56 (m, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.46 (m, 1H), 0.65 - 0.39 (m, 3H), 0.26 - 0.05 (m, 1H) 。 ES/MS 473.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物247) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.11 - 12.43 (m, 1H), 7.87 - 7.71 (m,

1H), 7.71 - 7.56 (m, 6H), 7.56 - 6.92 (m, 2H), 4.96 - 4.66 (m, 1H), 1.86 - 1.70 (m, 3H), 1.48 - 1.15 (m, 1H), 0.59 - 0.27 (m, 3H), 0.24 - -0.03 (m, 1H) 。 ES/MS 463.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物279). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.67 - 6.39 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.80 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) 。 ES/MS 441.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物249). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.42 (m, 2H), 6.78 - 6.49 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (ddd, *J* = 9.8, 7.6, 3.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.57 (m, 2H), 1.27 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 1.04 (dq, *J* = 14.8, 7.5 Hz, 1H), 0.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) 。 ES/MS 451.1 (M+H⁺) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物250). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.21 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.90 - 7.65 (m, 2H), 7.59 - 7.36 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 5.61 (s, 2H), 4.79 (td, *J* = 8.5, 3.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.53 (m, 2H), 1.28 (dq, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.06 (dq, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H), 0.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) 。 ES/MS 460.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物251). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.59 - 6.28 (m, 3H), 4.95 (td, *J* = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.53 (m, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 1H), 5

1.09 (dq, $J = 14.5, 7.6$ Hz, 1H), 0.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 485.1 (M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物252). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.25 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.04 - 7.84 (m, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 4.3$ Hz, 3H), 5.64 (s, 2H), 4.90 (td, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H), 1.83 - 1.46 (m, 2H), 1.27 (dt, $J = 13.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.12 (tt, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 0.65 (q, $J = 7.4, 6.8$ Hz, 3H) ° ES/MS 494.0 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物253). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.23 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.90 - 7.65 (m, 1H), 7.58 (dtd, $J = 6.6, 3.6, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 6.78 - 6.47 (m, 3H), 6.24 (s, 2H), 4.77 - 4.44 (m, 1H), 1.98 - 1.59 (m, 2H), 1.42 - 1.17 (m, 1H), 1.08 (dq, $J = 14.4, 7.5$ Hz, 1H), 0.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ° ES/MS 451.1 (M+H⁺) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物254). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.27 (s, 1H), 8.04 - 7.77 (m, 2H), 7.67 - 7.40 (m, 1H), 6.80 - 6.51 (m, 4H), 6.30 (s, 2H), 4.83 (td, $J = 8.1, 3.6$ Hz, 1H), 2.02 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (ddt, $J = 17.4, 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.38 - 1.21 (m, 1H), 1.21 - 0.93 (m, 1H), 0.69 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 485.1 (M+H⁺) ;

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丁基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物255). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.29 (s, 1H), 8.04 - 7.86 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.5, 1.3$ Hz, 1H),

6.61 (q, $J = 2.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.24 - 5.87 (m, 3H), 5.54 (s, 2H), 4.90 - 4.42 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.73 - 1.49 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.14 (dq, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 1H), 0.68 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 494.0 ($M+H^+$) ;

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物256). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.14 (ddd, $J = 8.6, 3.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 8.2, 3.0, 1.7$ Hz, 1H), 6.52 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.24 - 5.89 (m, 3H), 5.61 (s, 2H), 4.92 (ddd, $J = 7.9, 5.6, 1.8$ Hz, 1H), 1.25 (qd, $J = 7.3, 6.6, 3.8$ Hz, 1H), 0.43 - 0.10 (m, 4H) ° ES/MS 476.1 ($M+H^+$) ;

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物257). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (d, $J = 25.8$ Hz, 1H), 8.18 (ddd, $J = 12.4, 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 8.02 - 7.77 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 30.8$ Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 24.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.86 (td, $J = 7.1, 4.6$ Hz, 1H), 2.18 - 1.65 (m, 2H), 0.78 (dt, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 464.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物258). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.25 (s, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 3H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.88 (td, $J = 7.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.03 (ddd, $J = 12.9, 7.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.77 (dt, $J = 14.1, 7.2$ Hz, 1H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) ° ES/MS 455.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物259). ^1H NMR (400 MHz, S

DMSO- d_6) δ 13.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10 - 7.77 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。ES/MS 450.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物260)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.08 - 7.78 (m, 2H), 7.67 (dd, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 6.31 (s, 2H), 4.66 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。ES/MS 441.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物261)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.34 - 13.16 (m, 1H), 8.06 - 7.84 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.10 - 5.91 (m, 3H), 5.66 - 5.52 (m, 2H), 4.84 - 4.56 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.47 - 0.12 (m, 4H)。ES/MS 476.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物262)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.08 - 7.80 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 6.55 - 6.16 (m, 3H), 4.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.29 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 0.55 - 0.30 (m, 3H), 0.30 - 0.10 (m, 1H)。ES/MS 467.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物263)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27 (d, $J = 21.6$ Hz, 1H), 8.27 - 8.11 (m, 1H), 7.90 (dt, $J = 24.1, 9.0$ Hz, 1H), 7.80 - 7.55 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.70

(s, 2H), 4.80 (dt, $J = 24.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。
ES/MS 450.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物264)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.23 (s, 1H), 8.25 - 8.06 (m, 1H), 7.89 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 4.81 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。
ES/MS 441.1 ($M+H^+$) ;

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物265)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.28 (s, 1H), 8.23 - 8.04 (m, 2H), 7.86 - 7.63 (m, 2H), 6.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.98 - 4.73 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。
ES/MS 450.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物266)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.90 - 7.57 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 4.94 (h, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。
ES/MS 441.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物267)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.26 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.26 - 5.85 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 4.82 - 4.49 (m, 1H), 1.98 - 1.53 (m, 2H), 1.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 1.09 (dq, $J = 14.5, 7.5$ Hz, 1H), 0.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。
ES/MS 478.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-s

二氫喹啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物268). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.04 - 7.77 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 5.0$ Hz, 1H), 6.80 - 6.57 (m, 3H), 6.29 (s, 2H), 4.65 (td, $J = 8.5, 7.4, 3.3$ Hz, 1H), 2.04 - 1.53 (m, 2H), 1.27 (dd, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.07 (tt, $J = 15.2, 7.7$ Hz, 1H), 0.65 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ES/MS 469.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物269). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.26 (s, 1H), 8.17 - 7.98 (m, 2H), 7.90 - 7.57 (m, 2H), 6.82 - 6.53 (m, 2H), 6.51 - 6.16 (m, 3H), 5.19 - 4.79 (m, 1H), 1.38 - 1.11 (m, 1H), 0.45 - 0.16 (m, 3H), 0.13 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 1H). ES/MS 467.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟喹啉-4(3H)-酮(化合物270). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.75 (s, 1H), 8.83 - 8.08 (m, 3H), 8.02 - 7.69 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J = 59.5$ Hz, 2H), 5.02 - 4.65 (m, 1H), 1.40 - 1.13 (m, 3H). ES/MS 530.0 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物271). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.32 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J = 8.3, 3.0$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.75 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H). ES/MS 441.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氟基嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-4-側氧基

-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物272). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.23 (s, 1H), 8.48 (ddd, $J = 8.5, 3.1, 0.8$ Hz, 1H), 8.23 - 8.08 (m, 1H), 7.90 (ddd, $J = 3.1, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.85 - 6.66 (m, 1H), 6.66 - 6.43 (m, 3H), 6.28 (s, 2H), 4.92 - 4.52 (m, 1H), 1.65 - 1.26 (m, 3H). ES/MS 432.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物273). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.34 (s, 1H), 8.50 (ddd, $J = 8.4, 2.9, 0.6$ Hz, 1H), 8.25 - 8.04 (m, 1H), 7.98 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.59 - 6.35 (m, 1H), 6.26 - 5.93 (m, 3H), 5.60 (s, 2H), 4.91 (dd, $J = 8.1, 5.8$ Hz, 1H), 1.38 - 1.11 (m, 1H), 0.45 - 0.30 (m, 3H), 0.30 - 0.14 (m, 1H). ES/MS 467.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物274). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.16 (s, 1H), 8.11 (ddd, $J = 8.0, 1.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.96 - 7.84 (m, 2H), 7.66 (ddd, $J = 8.1, 1.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物275). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 (s, 1H), 8.11 (ddd, $J = 7.9, 1.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物280): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.18 (s, 1H), 8.11 (ddd, $J = 7.9, 1.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.93 - 7.79 (m, 2H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.56 (ddd, $J = 7.9, 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.33 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.96 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 1H), 0.34 - 0.13 (m, 4H) $\circ$ ES/MS 476.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物281) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 5.01 (dd, $J = 7.7, 6.0$ Hz, 1H), 1.38 - 1.24 (m, 1H), 0.39 - 0.21 (m, 3H), 0.21 - 0.11 (m, 1H) $\circ$ ES/MS 467.1 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-咪唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物282) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 1H), 1.13 - 0.99 (m, 1H), 0.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 460.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物283) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 7.79 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 3H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.74 (ddd, $J = 9.5, 7.6, 3.3$ Hz, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.70 (ddp, $J = 13.6, 9.1, 4.6$ Hz, 1H), 1.31 - 1.17 (m, 1H), 1.11 - 0.96 (m, 1H), 0.63 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) $\circ$ ES/MS 451.2 ($M+H^+$) ;

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物284) : ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 2.2, 1.4$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。 ES/MS 450.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(8-氯-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物285) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H), 7.85 - 7.68 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。 ES/MS 441.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5,8-二氯-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物286) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.51 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.84 (br. d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.42 (s, 2H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。 ES/MS 457.1 ($M+H^+$) ;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒。 ES/MS 553.2 ($M+H^+$) ;

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-咪唑-4-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物287) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.56 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 - 7.29 (m, 6H), 7.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.41 - 1.17 (m, 1H), 0.49 - 0.30 (m, 3H), 0.21 - 0.11 (m, 1H)。 ES/MS 458.1 ($M+H^+$) ;

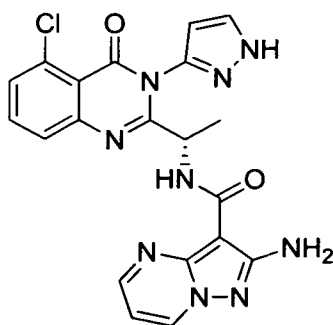
(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基)-3,4-二氫S

喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物289). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.27 - 11.12 (m, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.26 - 6.09 (m, 1H), 1.45 - 1.25 (m, 3H). ES/MS 422.1 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(S)-5-氯-3-(1H-吡咯-2-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物290). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.20 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.27 - 6.22 (m, 1H), 6.15 - 6.11 (m, 1H), 5.06 (br s, 1H), 1.45 (br s, 3H). ES/MS 424.1 ($\text{M}+\text{H}^+$); 以及

(S)-5-氯-2-(1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺基)乙基)-3-(1H-吡咯-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物291). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.20 (br s, 1H), 8.93 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 6.87 (td, $J = 2.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.25 - 6.20 (m, 1H), 6.14 - 6.10 (m, 1H), 4.76 (br s, 1H), 1.45 (br s, 3H). ES/MS 407.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

C.製備式(I)化合物，其中X為CH，Y為N，Z為C及與喹唑啉酮之連接點，A為CO，n為1， R^1 為Cl， m' 為0， R^3 為甲基， R^5 為氫且 R^4 為2-胺基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-基



向(S)-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)

乙基)胺基甲酸第三丁酯(120 mg, 0.31 mmol)於二氯甲烷(2.0 mL)中之懸浮液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。在室溫下攪拌溶液3小時且在真空中濃縮。隨後添加二氯甲烷(3.5 mL)且將所得溶液轉移至含有2-胺基吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(60 mg, 0.34 mmol)之燒瓶中。隨後添加二異丙基乙胺(0.32 mL, 1.8 mmol)及HATU (176 mg, 0.46 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應物且粗混合物之DMSO溶液隨後藉由HPLC, 用5%-95%水/乙腈(0.1% v/v三氟乙酸)溶離進行純化。合併恰當溶離份且凍乾以獲得(S)-2-胺基-N-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(化合物117)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.31 (br s, 1H), 8.92 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 4.5, 1.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.7, 4.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.88 - 4.74 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ES/MS 450.1 ($M+H^+$)。

D.使用實例4C及反應流程I中所述之方法, 製備以下式(I)化合物:

(S)-3-胺基-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡啶-2-甲醯胺(化合物118)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.75 (td, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。ES/MS 459.0 ($M+H^+$) ;

(S)-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(化合物119)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.86 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 5

1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 5.06 (td, $J = 7.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 483.0 ($M+H^+$) ;

(S)-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺(化合物120). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.86 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.92 (td, $J = 8.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.71 - 1.60 (m, 1H), 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) 。 ES/MS 483.1 ($M+H^+$) ;

(S)-3-胺基-N-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物121). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 411.1 ($M+H^+$) ; 以及

(S)-3-胺基-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物122). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.85 (td, $J = 7.9, 4.5$ Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 0.79 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 459.0 ($M+H^+$) 。

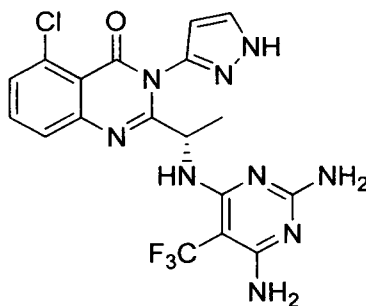
(S)-3,5-二胺基-6-氯-N-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物276) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.25 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.49 (m, 2H), 7.07

(s, 3H), 6.43 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 7.5, 6.7$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ;

(S)-3,5-二胺基-6-氯-N-(1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物277) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.32 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 9.6, 8.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 1H), 4.75 - 4.57 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 3H) ; 以及

(S)-3,5-二胺基-6-氯-N-(1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺(化合物278) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.75 (dd, $J = 9.6, 8.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 4.85 - 4.73 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 2H) 。

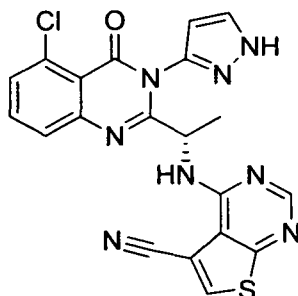
E. 製備式(I)化合物，其中X為CH，Y為N，Z為C及與喹啉酮之連接點，A為單鍵，n為1， R^1 為氯， m' 為0， R^3 為 CH_3 ， R^5 為氫且 R^4 為2,6-二胺基-5-三氟甲基嘧啶-4-基



在 0°C 下，向(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮(100 mg, 0.251 mmol)及 $\text{Na}_2\text{SO}_2\text{CF}_3$ (118 mg, 0.754 mmol)於二氯甲烷(1.0 mL)及水(0.4 mL)中之溶液中添加氫過氧化第三丁基(70%水溶液, 0.17 mL, 1.25 mmol)。將混合物在室溫下攪拌隔夜且用二氯甲烷稀釋，用水洗滌且用硫酸鎂乾燥。將

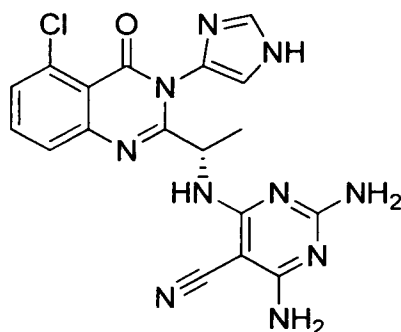
有機層過濾且在真空中濃縮。粗混合物之DMSO溶液隨後藉由HPLC，用5%-95%水/乙腈(0.1% v/v三氟乙酸)溶離進行純化。合併恰當溶離份且凍乾以獲得(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(化合物201)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.24 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ES/MS 466.1 ($M+H^+$);

F.製備式(I)化合物，其中X為CH，Y為N，Z為C及與喹啉酮之連接點，A為單鍵， n 為1， R^1 為氯， m' 為0， R^3 為CH₃， R^5 為氫且 R^4 為5-氯基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基



在NMP中將(S)-2-(1-((5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮(55 mg, 0.11 mmol)、氰化鋅(15 mg, 0.13 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0)(19 mg, 0.016 mmol)組合且在氫氣下脫氯。將所得溶液於微波中加熱至120℃，持續2小時。將反應物冷卻至室溫且過濾。粗混合物之溶液隨後藉由HPLC，用5%-95%水/乙腈(0.1% v/v三氟乙酸)溶離進行純化。合併恰當溶離份且凍乾以獲得(S)-4-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈(化合物202)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H),

G. 製備式(I)化合物，其中Y為CH，Z為N，X為C及與喹啉酮之連接點，A為單鍵，n為1，R¹為氯，m'為0，R³為CH₃，R⁵為氫且R⁴為2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基



實例5. 製備式(B)化合物

Nc1cc(ccc1C(=O)O)C(F)F

5

混合物用EtOAc (750 mL)稀釋且用1 N HCl水溶液(750 mL)淬滅。分離各相且有機相用NaHCO₃飽和水溶液(750 mL)、鹽水(500 mL)洗滌且用硫酸鎂乾燥。將有機層過濾且在真空中濃縮，從而獲得2-甲基-6-硝基苯甲酸第三丁酯。

向2-甲基-6-硝基苯甲酸第三丁酯(14.8 g, 62.4 mmol)於CCl₄ (230 mL)中之溶液中添加NBS (12.2 g, 68.6 mmol)及過氧化苯甲醯(1.51 g, 6.2 mmol)。在回流溫度下攪拌混合物20小時。將混合物濃縮且藉由SiO₂管柱層析法，用EtOAc/己烷(0-30%)溶離進行純化，從而獲得2-(溴甲基)-6-硝基苯甲酸第三丁酯。

在0℃下，向2-(溴甲基)-6-硝基苯甲酸第三丁酯(14.2 g, 44.9 mmol)於乙腈(300 mL)中之溶液中添加*N*-甲基嗎啉氧化物(6.3 g, 53.9 mmol)。在室溫下攪拌混合物20小時。將混合物濃縮且藉由SiO₂管柱層析法，用EtOAc/己烷(5-40%)溶離進行純化，從而獲得2-甲醯基-6-硝基苯甲酸第三丁酯。

在0℃下，向2-甲醯基-6-硝基苯甲酸第三丁酯(3.8 g, 15.1 mmol)於DCM (75 mL)中之溶液中添加DAST (4.0 mL, 30.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物20小時。混合物用水淬滅，分離各相且用DCM (2×)萃取水相。將經合併之有機相用鹽水洗滌且經硫酸鎂乾燥。將有機層過濾，在真空中濃縮且藉由SiO₂管柱層析法，用EtOAc/己烷(0-30%)溶離進行純化，從而獲得2-(二氟甲基)-6-硝基苯甲酸第三丁酯。

向2-(二氟甲基)-6-硝基苯甲酸第三丁酯(3.6 g, 13.2 mmol)於DCM (65 mL)中之溶液中添加TFA (15 mL)。在室溫下攪拌混合物20小時且在真空中濃縮，從而獲得2-(二氟甲基)-6-硝基苯甲酸。

向2-(二氟甲基)-6-硝基苯甲酸(2.8 g, 13.2 mmol)於乙酸乙酯(65 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (1.4 g)。在氫氣球下在室溫下攪拌混合物20小時。經Celite®過濾混合物且在真空中濃縮，從而獲得2-胺基-

6-(二氟甲基)苯甲酸。

B.使用實例5A中所述之方法，製備以下式(B)化合物：

2-胺基-3-(二氟甲基)苯甲酸；及

2-胺基-3-(二氟甲基)-5-氟苯甲酸。

生物實例

分析式(I)化合物對PI3K同功異型物之酶促活性之特徵。使用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析量測活性。TR-FRET監測到3,4,5-肌醇三磷酸分子之形成，該分子與經螢光標記之PIP3競爭結合至GRP-1普列克底物蛋白(pleckstrin)同源結構域蛋白質。磷脂醯肌醇3-磷酸產物之增加促使TR-FRET信號減少，因為GRP-1蛋白質結合位點上之經標記螢光團被置換。

第I類PI3K同功異型物經表現且純化為雜二聚重組蛋白質。用於TR-FRET分析之所有分析試劑及緩衝液均購自Millipore。在初始速率條件下，在存在25 mM Hepes (pH 7.4)及2× Km ATP (75-500 μM)、2 μM PIP2、5%甘油、5 mM MgCl₂、50 mM NaCl、0.05% (v/v) Chaps、1 mM二硫蘇糖醇及1% (v/v) DMSO之情況下分析PI3K同功異型物，各同功異型物之濃度如下：PI3Kα、PI3Kβ及PI3Kδ介於25與50 pM之間，且PI3Kγ為2 nM。向分析溶液中添加表1之化合物及化合物X ((S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈)，且在25℃下培育30分鐘。用最終濃度10 mM EDTA、10 nM經標記之PIP3及35 nM經銷標記之GRP-1偵測蛋白終止反應，隨後在Envision讀板儀(Ex：340 nm；Em：615/665 nm；100 μs時延及500 μs讀取窗口)上讀取TR-FRET。

基於陽性(1 μM渥曼青黴素(wortmanin))及陰性(DMSO)對照組校正結果，且自劑量反應曲線與四參數方程之擬合計算PI3Kα、β、δ及γ之IC₅₀值。此等分析所產生之結果通常在所報導之平均值之3倍內。

表2概述PI3K同功異型物 β 、 δ 及 γ 之 IC_{50} (nM)值。結果表明，某些式(I)化合物抑制PI3K δ 及PI3K β 兩者。此外，化合物X展現出0.2 nM之PI3K δ IC_{50} 、11 nM之PI3K β IC_{50} 及7 nM之PI3K γ IC_{50} 。化合物X之PI3K γ /PI3K β 比為0.6。結果表明，相比於化合物X，某些化合物對PI3K β 相對於PI3K γ 具有更大選擇性。表1a之化合物使用相同分析進行分析且結果概述於表2a中。

表2. PI3K同功異型物 β 、 δ 及 γ 之 IC_{50} 值(nM).

化合物	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
1	1	0.6	330
2	14	3	990
3	55	2	3000
4	84	7	>10000
5	340	28	>10000
6	730	150	>10000
7	200	43	>10000
8	41	11	>10000
9	940	140	>10000
10	71	28	>10000
11	120	44	>10000
12	220	51	>10000
13	140	39	>10000
14	350	51	7600
15	1	0.4	43
16	0.8	0.2	51
17	2	0.6	67
18	2	0.5	190
19	32	6	1700
20	15	5	5900
21	9	2	230
22	2	0.6	990
23	150	9	740
24	22	4	780
25	5	1	130
26	3	0.6	1300
27	2	0.7	71
28	2	0.8	270
29	3	6	440
30	2	3	1300
31	1	1	160
32	1	1	600
33	84	22	2000
34	7	8	6100
35	21	10	1400
36	2	5	4100

37	1	0.6	5100
38	9	4	1100
39	170	22	4700
40	280	38	8700
41	88	13	1600
42	77	10	460
43	39	9	>10000
44	84	10	>10000
45	15	4	>10000
46	18	4	>10000
47	11	11	2400
48	9	8	>10000
49	150	9	3500
50	47	7	1800
51	9	2	>10000
52	70	6	>10000
53	76	13	>10000
54	240	18	>10000
55	570	65	>10000
56	1300	88	>10000
57	380	29	>10000
58	320	14	5900
59	97	3	>10000
60	43	2	>10000
61	20	3	8100
62	120	9	>10000
63	5	6	1300
64	2	2	1200
65	18	9	4200
66	150	36	>10000
67	3	3	2800
68	44	20	>10000
69	13	6	>10000
70	30	14	>10000
71	38	13	>10000
72	4	0.5	4000
73	95	18	>10000
74	20	5	>10000
75	1	3	5100
76	0.6	2	6300
77	140	5	1700
78	190	53	>10000
79	650	340	9000
80	22	35	>10000
81	12	16	>10000
82	4700	4100	>10000
83	13	1	240
84	8	0.4	93
85	170	4	9000
86	340	19	>10000

87	70	0.4	8200
88	4200	2700	>10000
89	3100	1900	>10000
90	1800	830	>10000
91	3600	2400	>10000
92	10	6	3800
93	16	9	3800
94	100	8	1500
95	1700	300	>10000
96	22	12	>10000
97	17	16	3700
98	0.3	0.6	110
99	0.8	1	93
100	22	4	280
101	1	0.5	960
102	82	29	2500
103	620	100	8700
104	61	2	500
105	5	3	680
106	4	2	210
107	49	11	2400
108	5	1	150
109	25	9	4900
110	4	1	410
111	42	10	>10000
112	17	4	2200
113	2	1	980
114	110	23	>10000
115	2	1	560
116	210	44	>10000
117	37	110	160
118	510	260	>10000
119	360	170	7200
120	530	720	>10000
121	79	20	890
122	640	200	>10000
123	10	5	>10000
124	14	12	6700
125	0.7	0.6	630
126	5	3	2800

表2a. PI3K同功異型物 β 、 δ 及 γ 之 IC_{50} 值(nM).

化合物	PI3K β	PI3K δ	PI3K γ
127	49	21	>10000
128	2	2	2000
129	270	86	>10000
130	4	4	7800
131	2	4	2000
132	75	42	>10000
133	2	3	474

134	37	24	9300
135	2	1	340
136	9	11	5500
137	4	9	>10000
138	46	140	9300
139	33	21	>10000
140	2	5	6080
141	130	110	>10000
142	35	47	>10000
143	2	3	7500
144	130	190	>10000
145	28	46	>10000
146	94	25	10000
147	14	15	>10000
148	52	44	>10000
149	93	210	>10000
150	6	2	3000
151	35	21	>10000
152	20	13	>10000
153	34	12	>10000
154	100	13	3300
155	43	10	500
156	26	9	>10000
157	15	2	1200
158	83	10	5200
159	22	3	1600
160	60	20	>10000
161	17	3	4400
162	37	5	6100
163	1600	320	>10000
164	3	0.6	4300
165	6	1	4200
166	16	8	680
167	110	18	>10000
168	670	310	>10000
169	1	0.6	260
170	3	1	436
171	9	13	1100
172	4	7	3500
173	3	3	1300
174	240	250	>10000
175	19	13	>10000
176	26	18	2000
177	29	26	2300
178	34	23	2240
179	78	27	950
180	16	13	7800
181	65	77	>10000
182	18	8	7300
183	25	9	840

184	8	9	1500
185	6	4	1300
186	29	9	4300
187	15	6	2300
188	9	4	4000
189	2000	130	>10000
190	31	8	9900
191	110	51	>10000
192	62	21	4700
193	120	26	8000
194	23	20	2200
195	42	24	3800
196	19	19	6900
197	700	540	>10000
198	580	830	>10000
199	7	16	5400
200	280	160	>10000
201	3	3	1000
202	62	0.5	14
203	37	5	>10000
204	3200	310	>10000
205	2	0.7	320
206	3	2	120
207	4	2	640
208	8	6	4400
209	83	16	1800
210	37	19	6600
211	0.6	0.3	82
212	1	0.7	34
213	36	5	520
214	2	0.6	240
215	10	6	2700
216	3	0.4	40
217	0.6	0.2	83
218	210	20	>10000
219	6	1	420
220	42	7	2200
221	1100	180	>10000
222	0.6	0.2	360
223	3	3	9400
224	5	2	2100
225	537	300	>10000
226	628	270	>10000
227	9	8	5000
228	1	0.6	870
229	85	49	5000
230	7	6	1800
231	13	12	6100
232	260	190	>10000
233	>10000	10000	>10000

234	>10000	7600	>10000
235	11	12	9600
236	120	120	>10000
237	2	2	1400
238	21	15	>10000
239	3	4	2700
240	99	42	>10000
241	93	7	>10000
242	1600	220	>10000
243	200	34	3100
244	31	8	960
245	4	6	370
246	320	36	>10000
247	70	4	730
248	650	45	8600
249	3	1	160
250	160	23	2020
251	10	2	770
252	920	75	>10000
253	4	1	320
254	2	2	1400
255	150	30	>10000
256	28	15	>10000
257	5000	1500	>10000
258	7	3	3900
259	21	6	3500
260	2	0.7	220
261	49	12	5200
262	5	1	405
263	190	20	1200
264	8	2	71
265	180	31	3100
266	4	1	84
267	120	27	>10000
268	5	2	900
269	0.9	1	170
270	2300	26	>10000
271	28	18	>10000
272	1	0.9	2700
273	18	21	>10000
274	2	3	760
275	46	40	>10000
276	20	36	280
277	43	50	390
278	83	53	590
279	1	0.2	710
280	370	48	>10000
281	2	1	620
282	120	26	5700
283	3	2	740

284	340	20	>10000
285	4	1	330
286	0.8	0.3	230
287	53	8	3000
288	2	0.7	190
289	5	0.2	12
290	69	0.5	72
291	140	1	170

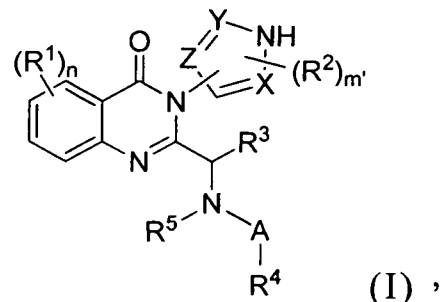
在本說明書中所提及之美國專利、美國專利申請公開案、美國專利申請案、外國專利、外國專利申請案及非專利公開案全都以其全文引用之方式併入本文中，併入程度不與本發明描述相互矛盾。根據以上內容應瞭解，雖然已出於說明之目的在本文中描述了本發明之特定實施例，但可在不偏離本申請案之精神及範疇之情況下進行各種修改。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種具有式(I)結構之化合物，



其中：

X、Y及Z獨立地選自C(R')或N，其中X、Y及Z中之至少一者為C(R')；

n為0、1、2、3或4；

m'為0或1；

A為單鍵或C(O)；

各R'獨立地選自氫、鹵基、視情況經取代之烷基、視情況經取代之鹵烷基及視情況經取代之環烷基；

各R¹獨立地選自鹵基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆烷氧基、羥基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基及視情況經取代之磺醯基；

各R²獨立地選自鹵基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基及視情況經取代之C₃₋₈環烷基；

R³為氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₈環烷基或視情況經取代之C₆₋₁₀芳基；

R⁴為具有至少兩個雜原子之六員至十二員雜芳基，其中各雜原子獨立地選自N、O或S，其中該雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、-NH₂、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆炔基之成員取代；以及

R^5 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^5 及 R^3 與其所連接之原子一起視情況形成四員至八員雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

2. 如請求項1之化合物，其中

A為單鍵或C(O)；

各 R' 獨立地選自氫、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基部分視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代；

各 R^1 獨立地選自鹵基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基；

各 R^2 獨立地選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{3-6} 環烷基，其中該烷基部分視情況經 C_{1-4} 烷氧基取代；

R^3 為氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 C_{6-10} 芳基；其中該烷基部分視情況經羥基或 C_{1-4} 烷氧基取代，其中 C_{1-4} 烷氧基視情況經 C_{6-10} 芳基取代；

R^4 為具有至少一個芳環及至少兩個氮原子之六員至十二員雜芳基，其中該雜芳基視情況經一個、兩個或三個獨立地選自鹵基、氰基、 $-NH_2$ 、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 烷基之成員取代，其中該 C_{2-4} 炔基部分視情況經 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基取代，其中該等 C_{6-10} 芳基及 C_{3-8} 雜芳基部分中之每一者視情況經一個或兩個獨立地選自鹵基及 C_{1-6} 鹵烷基之成員取代；以及

R^5 為氫或 C_{1-4} 烷基； R^5 及 R^3 與其所連接之氮一起視情況形成五員雜環；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

3. 如請求項1或2之化合物，其中各 R^1 獨立地選自氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氰基、甲基磺醯基及乙基磺醯

基。

4. 如請求項1或2之化合物，其中各 R^2 獨立地選自氫、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、丙基、丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、環丙基及環丁基。
5. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 選自甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、苯基、苄氧基甲基、苄氧基乙基、苄氧基丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-C_2H_4OH$ 或 $-C_3H_6OH$ 。
6. 如請求項1或2之化合物，其中 R^5 選自氫、甲基、乙基或丙基。
7. 如請求項1或2之化合物，其中 R^3 及 R^5 與其所連接之原子一起視情況形成吡咯啉基。
8. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為具有至少兩個氮原子之單環雜芳基，其中 R^4 視情況經兩個或三個獨立地選自由鹵基、氰基、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基及 C_{2-4} 炔基組成之群之成員取代，其中該 C_{2-4} 炔基部分經 C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基取代， C_{6-10} 芳基或 C_{3-8} 雜芳基中之每一者視情況經一個或兩個獨立地選自由鹵基及 C_{1-4} 鹵烷基之成員取代。
9. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 為具有至少一個芳環、至少兩個氮原子及至少一個選自N、O或S之額外雜原子之雙環雜芳基，其中 R^4 視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由鹵基、氰基、 $-NH_2$ 及 C_{1-4} 烷基組成之群之成員取代。
10. 如請求項1或2之化合物，其中 R^4 選自嘌呤基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、噻唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基或咪唑并三嗪基；其中各部分視情況經一個、兩個或三個獨立地選自由溴、氯、氟、碘、氰基、

NH₂、甲基、乙基、丙基、丁基及C₂₋₄炔基組成之群之成員取代，其中該C₂₋₄炔基部分視情況經C₆₋₁₀芳基或C₄₋₈雜芳基取代，其中該C₆₋₁₀芳基或C₃₋₈雜芳基中之每一者視情況經一個選自氟、氯、溴、碘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基及三氟乙基之成員取代。

11. 如請求項1之化合物，其中該化合物選自由以下組成之群：

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-異丁基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-環丙基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-(呋喃并[2,3-d]嘧啶-4-基胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5,8-二氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氟-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氟-3-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氟-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氟-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(2-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(2-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)吡咯啉-1-基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氯-2-(環丙基(噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(環丙基(噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-8-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5,8-二氯-2-(環丙基(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(環丙基(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基胺基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-2-(2-(苄氧基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-2-(2-(苄氧基)-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-(3-甲氧基丙基)-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

S

(R)-5-氯-2-(2-羟基-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-5-氯-2-(2-羟基-1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2-氟-9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2-氟-9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-(呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-氯-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((6-胺基-5-((5-氟吡啶-2-基)乙炔基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)-3,4-二氫喹唑啉-5-甲腈；

(S)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氰基嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氰基-6-甲基嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-5-氯-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((6-胺基-3-溴-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

(S)-2-(1-((6-胺基-3-溴-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((6-胺基-3-溴-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-5,8-二氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-5-氯-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-5,8-二氯-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-5,8-二氯-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-(甲基磺醯基)-3-(1H-吡啶-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((6-氯-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((6-氯-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((6-氨基-3-溴-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2-氨基-5-氰基-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((2-氨基-6-氯-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-5-甲腈；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-溴-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-溴-3-(1H-吡唑-4-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-溴-3-(1H-吡唑-3-基)-2-(1-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基氨基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

(S)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-2-(1-(噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)丙基)-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

(S)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-5-氯-2-(1-(噁唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)乙基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(苯基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(苯基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)(苯基)甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(苯基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)(苯基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(苯基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二氨基-6-((環丙基(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-N-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

(S)-3-胺基-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

(S)-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲醯胺；

(S)-3-胺基-N-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-3-胺基-N-(1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(環丁基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丁基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-8-氯-2-(環丁基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丁基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丁基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-(環丁基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(6-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(7-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(8-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-(二氟甲基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-(二氟甲基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-((環丙基(8-(二氟甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-甲基丙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(R)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-羥乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((5-溴噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5,8-二氟-3- s

(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-3-(5-氯-1H-吡唑-3-基)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(5-氟-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-6,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6,8-二氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(((6-氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)(環丙基)甲基)-5-氯-3-(1H-

吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氯-2-(1-(異噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-基胺基)乙基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-6-(三氟甲基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-胺基-4-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脒；

(R)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(R)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-胺基-4-((環丙基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-5-

(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(R)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(R)-2,4-二胺基-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-((1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-((1-(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-(2-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)吡咯啉-1-基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(5-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-

基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-2-胺基-4-((1-(5,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-2-胺基-4-(二氟甲基)-6-((1-(6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-2-胺基-4-((環丙基(6,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-2-胺基-4-(((8-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-4-胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-2-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-4-胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)-2-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-3-(5-胺基-1H-吡啶-3-基)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-4-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)噁吩并[2,3-d]嘧啶-5-甲脞；

(S)-2-(((2-胺基-5-氟基-6-甲基嘧啶-4-基)胺基)(環丙基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-8-甲脞；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(4-甲

基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((環丙基(5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-

二氫喹啉啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氯-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(3-甲基-1H-吡啶-4-基)喹啉啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-5-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-甲基-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-((1-(8-氯-5-甲基-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉啉-2-基)乙基)胺基)-6-(二氟甲基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-氯-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氯-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-6-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5-(二氟甲基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(6-氯-5-(二氟甲基)-4-側氧基-3-(1H-吡啶-5

3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(7,8-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-7,8-二氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5,7-二氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2-胺基-5-氯-6-(二氟甲基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)-7,8-二氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5,7-二氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-5,7-二氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-7-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-7-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-7-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-7-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

2-((1S)-((6-胺基-3-溴-3aH-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基)胺基)(環丙基)甲基)-5-氯-3-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-

(4-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2-胺基-4-氯-6-(((5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-胺基-4-(((5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-(((1-(5-環丙基-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-(((2-胺基-6-氯-5-氰基嘧啶-4-基)胺基)(環丙基)甲基)-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-8-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-(((5-氯-3-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-(((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-(((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-吡唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-(((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-(((1-(5,8-二氯-4-側氧基-3-(1H-吡唑-3-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5,8-二氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-吡唑-3-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-₅

氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-6-氟-3-(1H-吡啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)丁基)-6-氟-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)丁基)氨基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二氨基-6-(((8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-

二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-3-(4-溴-1H-吡啶-3-基)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲脞；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲脞；

(S)-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-8-甲脞；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(1H-吡啶-3-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-3,5-二胺基-6-氯-N-(1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-3,5-二胺基-6-氯-N-(1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-3,5-二胺基-6-氯-N-(1-(5-氯-8-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲醯胺；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-4-側氧基-3-(1H-吡啶-3-基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-8-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-6-氟-3-(1H-咪啶-4-基)喹啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-(((8-氯-6-氟-3-(1H-咪啶-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹啉-2-基)(環丙基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脞；

(S)-5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)丁基)-3-(1H-咪

5

唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-8-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-6-氟-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氯-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-5-氯-2-(環丙基((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-(1H-咪唑-4-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(1H-咪唑-4-基)-4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧基-3-(1H-吡咯-2-基)-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；以及

(S)-5-氯-2-(1-(咪唑并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基胺基)乙基)-3-(1H-吡咯-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物。

12. 如請求項1或2之化合物，其中該化合物為滯轉異構體。
13. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至12中任一項之化合物及至少一種醫藥學上可接受之媒劑。
14. 一種如請求項1至12中任一項之化合物、其醫藥學上可接受之鹽、異構體或混合物之用途，其用於製造供治療有需要之人類之疾病或病狀用之藥劑，其中該疾病或病狀選自癌症、血液科

惡性疾病、白血病、淋巴瘤、骨髓增生病、骨髓發育不良症候群、漿細胞贅瘤、實體腫瘤、炎症、纖維化、自體免疫病症、過敏性病狀、過敏、心血管疾病、神經退化性疾病、腎功能異常、病毒感染、肥胖及自體免疫疾病。

15. 如請求項14之用途，其中該疾病或病狀選自類風濕性關節炎、骨關節炎、動脈粥樣硬化、牛皮癬、全身性紅斑性狼瘡症、多發性硬化症、炎症性腸病、哮喘、慢性阻塞性呼吸道疾病、肺炎、皮炎、禿頭症、腎炎、血管炎、動脈粥樣硬化、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肝炎、原發性膽汁性肝硬化、硬化性膽管炎、糖尿病(包括I型糖尿病)、移植器官之急性排斥反應、淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、胰臟癌、膀胱癌、結腸直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌(renal cancer)、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、直腸癌、肝癌、腎癌(kidney cancer)、胃癌(stomach cancer)、皮膚癌、胃癌(gastric cancer)、食道癌、頭頸癌、黑素瘤、神經內分泌癌、CNS癌症(例如神經母細胞瘤)、腦瘤(例如神經膠質瘤、退行性少突神經膠質瘤、成人多形性膠質母細胞瘤及成人退行性星形細胞瘤)、骨癌或軟組織肉瘤，在一些實施例中，該實體腫瘤為非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌、CNS癌症、黑素瘤、卵巢癌、腎癌、胰臟癌、前列腺癌及乳癌。
16. 一種如請求項1至12中任一項之化合物之用途，其用於製造供抑制磷脂酰肌醇3-激酶多肽之活性用之藥劑。
17. 一種如請求項1至12中任一項之化合物之用途，其用於製造供抑制過度或破壞性免疫反應或癌細胞之生長或增殖用之藥劑。
18. 一種套組，其包含如請求項1至12中任一項之化合物或標籤及/或使用說明書。