



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201437203 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102147536

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/91 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/21 美國

61/745,437

(71)申請人：吉李德卡利斯圖加公司 (美國) GILEAD CALISTOGA LLC (US)

美國

(72)發明人：伊瓦茲 傑瑞 EVARTS, JERRY (US)；帕堤爾 莉娜 PATEL, LEENA (GB)；卡普蘭 約書亞 KAPLAN, JOSHUA (US)；崔柏格 珍妮佛 TREIBURG, JENNIFER A. (US)；裴洛特 史帝芬 PERREAULT, STEPHANE (CA)；菲利普斯 蓋瑞 PHILLIPS, GARY (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 251 頁

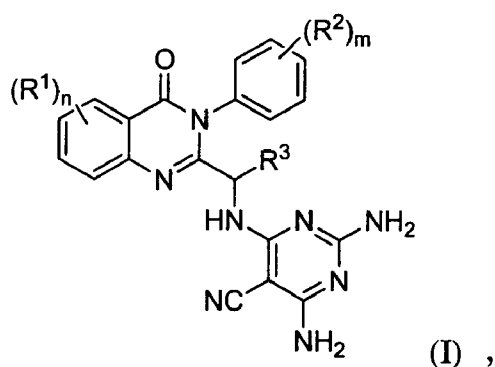
(54)名稱

磷脂酰肌醇 3-激酶之抑制劑

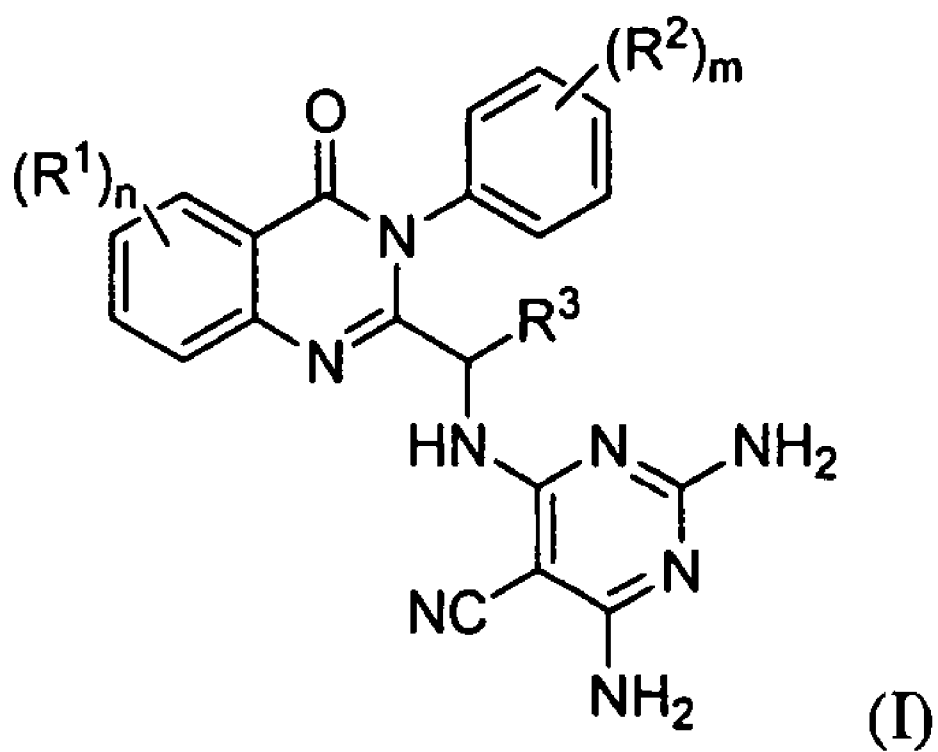
PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本揭示提供式(I)之磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑，



或其醫藥上可接受的鹽類，其中 n、m、R¹、R²、和 R³ 如本文中所定義。此等化合物可用於治療由一或多 PI3K 亞型(諸如 PI3Kδ)介導之病況。本揭示進一步提供包括式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽類之醫藥組成物，及使用此等化合物和組成物以治療由一或多 PI3K 亞型(諸如 PI3Kδ)介導之病況的方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201437203 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：102147536

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D239/91 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/21 美國

61/745,437

(71)申請人：吉李德卡利斯圖加公司 (美國) GILEAD CALISTOGA LLC (US)

美國

(72)發明人：伊瓦茲 傑瑞 EVARTS, JERRY (US)；帕堤爾 莉娜 PATEL, LEENA (GB)；卡普蘭 約書亞 KAPLAN, JOSHUA (US)；崔柏格 珍妮佛 TREIBURG, JENNIFER A. (US)；裴洛特 史帝芬 PERREAULT, STEPHANE (CA)；菲利普斯 蓋瑞 PHILLIPS, GARY (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 251 頁

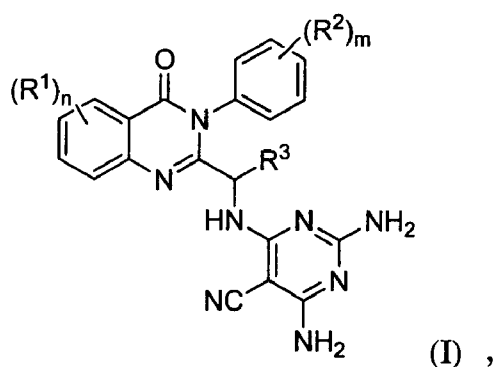
(54)名稱

磷脂酰肌醇 3-激酶之抑制劑

PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE INHIBITORS

(57)摘要

本揭示提供式(I)之磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制劑，



或其醫藥上可接受的鹽類，其中 n、m、R¹、R²、和 R³ 如本文中所定義。此等化合物可用於治療由一或多 PI3K 亞型(諸如 PI3Kδ)介導之病況。本揭示進一步提供包括式(I)化合物或其醫藥上可接受的鹽類之醫藥組成物，及使用此等化合物和組成物以治療由一或多 PI3K 亞型(諸如 PI3Kδ)介導之病況的方法。

發明摘要

※申請案號：102147536

※申請日：102 年 12 月 20 日

【發明名稱】(中文/英文)

磷脂酰肌醇 3-激酶之抑制劑

Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors

C07D239/91 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

※IPC 分類：A61K31/506 (2006.01)

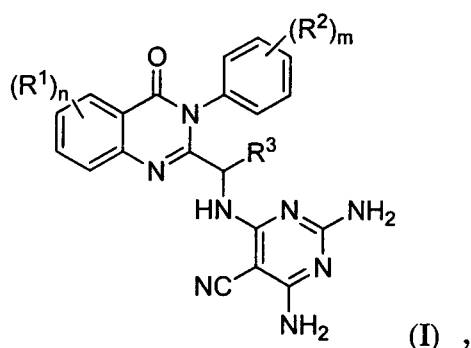
A61K31/517 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

【中文】

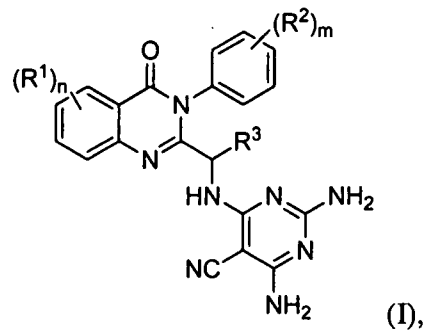
本揭示提供式 (I) 之磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑，



或其醫藥上可接受的鹽類，其中 n 、 m 、 R^1 、 R^2 、和 R^3 如本文中所定義。此等化合物可用於治療由一或多 PI3K 亞型（諸如 PI3K δ ）介導之病況。本揭示進一步提供包括式 (I) 化合物或其醫藥上可接受的鹽類之醫藥組成物，及使用此等化合物和組成物以治療由一或多 PI3K 亞型（諸如 PI3K δ ）介導之病況的方法。

【 英文 】

The present disclosure provides phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitors of formula (I),



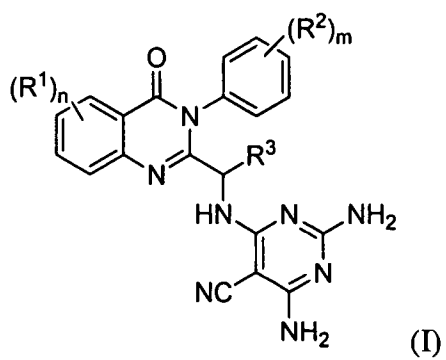
or pharmaceutically acceptable salts thereof, in which n, m, R¹, R², and R³ are as defined herein. These compounds are useful for treatment of conditions mediated by one or more PI3K isoforms, such as PI3Kδ. The present disclosure further provides pharmaceutical compositions that include a compound of formula (I), or pharmaceutically acceptable salts thereof, and methods of using these compounds and compositions to treat conditions mediated by one or more PI3K isoforms, such as PI3Kδ.

【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】：
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】(中文/英文)

磷脂醯肌醇 3-激酶之抑制劑

Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors

相關申請案之交互參照

[0001] 本申請案主張 2012 年 12 月 21 日申請的美國臨時專利申請案序號 61/745,437 之利益，特此以其全文引用方式納入該專利申請案之揭示。

【技術領域】

[0002] 本揭示一般關於磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 活性之抑制劑，更具體地說，關於其為 PI3K δ 活性之選擇性抑制劑的新穎化合物。

【先前技術】

[0003] 經由 3'-磷酸化磷酸肌醇之細胞信號傳遞已牽涉各種細胞過程，例如惡性轉型、生長因子信號傳遞、發炎和免疫。通常參見 Rameh 等人之 J. Biol. Chem., 274 : 8347-8350 (1999)。負責產生該等磷酸化信號傳遞產物之酵素為磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI 3-激酶；PI3K)。PI3K 起初被鑑別為與病毒癌蛋白和生長因子受體酪胺酸激酶相關之活性，使磷脂醯肌醇 (PI) 和其磷酸化衍生物於肌醇環

之 3'-羥基被磷酸化。參見 Panayotou 等人之 Trends Cell Biol 2:358-60(1992)。

[0004] 目前，PI3-激酶（PI3K）酵素根據其作用物特異性區分為三類。I 類 PI3Ks 可磷酸化磷脂酰肌醇（PI）、磷脂酰肌醇-4-磷酸酯、和磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸酯（PIP₂）以分別產生磷脂酰肌醇-3-磷酸酯（PIP）、磷脂酰肌醇-3,4-二磷酸酯、和磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸酯。II 類 PI3Ks 磷酸化 PI 和磷脂酰肌醇-4-磷酸酯，而 III 類 PI3Ks 只可磷酸化 PI。

[0005] PI 3-激酶的初步純化和分子選殖顯示其為 p85 和 p110 次單元組成的雜二聚體。參見 Otsu 等人，Cell，65：91-104（1991）；Hiles 等人，Cell，70：419-29（1992）。自此，已經確定四種不同 I 類 PI3Ks，指定為 PI3K α 、 β 、 δ 、和 γ ，各由不同的 110kDa 的催化次單元和調節次單元組成。更具體地說，催化次單元中之三者（即，p110 α 、p110 β 、和 p110 δ ），各與相同的調節次單元（即每個 p85）相互作用，而 p110 γ 與不同的 P101 調節次單元相互作用。如下所述，在人類細胞和組織中這些 PI3Ks 各個的表現模式也是不同的。

[0006] PI 3-激酶之 p110 δ 亞型的鑑定係描述於 Chantry 等人之 J. Biol. Chem., 272: 19236-41 (1997)中。據觀察：人類 p110 δ 亞型係以組織限制的方式表現。其以高水平表現於淋巴細胞和淋巴組織中，暗示該蛋白質可在免疫系統中的 PI3-激酶介導的信號傳遞中發揮作用。關於

p110 δ 亞型的細節也可發現於美國專利案第 5,858,753；5,822,910；及 5,985,589 號中，彼等各以引用方式併入本文中。亦參見 Vanhaesebroeck 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94：4330-5 (1997)；及 WO 97/46688。

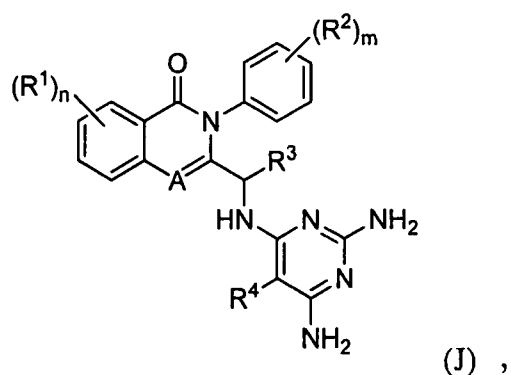
[0007] 然而，依然需要可用於治療由 PI3K 介導的增殖性病徵或疾病之額外治療劑。本發明提供 PI3K 亞型的抑制劑之新穎化合物。

【發明內容】

概述

[0008] 本文中描述可用於抑制 PI3K 亞型（諸如 PI3K δ ）之化合物及其醫藥上可接受的鹽類。亦提供包括該等化合物之組成物（包括醫藥組成物）和套組，以及使用和製造該等化合物之方法。本文中所提供之化合物可發現用於治療由 PI3K 亞型（諸如 PI3K δ ）介導之疾病、病症是或病況之用途。

[0009] 一方面，所提供者為一種式（J）之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

A 為 N 或 CH；

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、鹵基、氰基、 $NHC(=O)$ 伸烷基 - $N(R^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 OCF_3 、 $N(R^{1x})_2$ 、 $OC(=O)R^{1x}$ 、 $C(=O)R^{1x}$ 、 $C(=O)OR^{1x}$ 、芳基 - OR^{1y} 、Het、 $NR^{1x}C(=O)$ 伸烷基 - $C(=O)OR^{1x}$ 、芳基 - O- 伸烷基 - $N(R^{1x})_2$ 、芳基 - O- $C(=O)R^{1x}$ 、伸烷基 - $C(=O)OR^{1x}$ 、O- 伸烷基 - $C(=O)OR^{1x}$ 、伸烷基 - O- 伸烷基 - $C(=O)OR^{1x}$ 、 $C(=O)NR^{1x}SO_2R^{1x}$ 、伸烷基 - $N(R^{1x})_2$ 、伸烯基 - $N(R^{1x})_2$ 、 $C(=O)NR^{1x}$ - 伸烷基 - OR^{1x} 、 $C(=O)NR^{1x}$ 伸烷基 - Het、O- 伸烷基 - $N(R^{1x})_2$ 、O- 伸烷基 - $CH(OR^{1y})CH_2N(R^{1x})_2$ 、O- 伸烷基 - Het、O- 伸烷基 - OR^{1x} 、O- 伸烷基 - $NR^{1x}C(=O)OR^{1x}$ 、 NR^{1x} - 伸烷基 - $N(R^{1x})_2$ 、 $NR^{1x}C(=O)R^{1x}$ 、 $NR^{1x}C(=O)N(R^{1x})_2$ 、 $N(SO_2\text{-烷基})_2$ 、 $NR^{1x}(SO_2\text{-烷基})$ 、 SO_2R^{1x} 、 $SO_2N(R^{1x})_2$ 、 OSO_2CF_3 、伸烷基 - 芳基、伸烷基 - Het、伸烷基 - OR^{1y} 、伸烷基 - $N(R^{1x})_2$ 、 $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、 $NHC(=O)$ 伸烷基 - 芳基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之雜環烷基、芳基 - O- 伸烷基 - $N(R^{1x})_2$ 、芳基 - $OC(=O)R^{1y}$ 、 $NHC(=O)$ 伸烷基 - 雜環烷基、 $NHC(=O)$ 伸烷基 - Het、O- 伸烷基 - O- 伸烷基 - $C(=O)OR^{1y}$ 、 $C(=O)$ 伸烷基 - Het、或 $NHC(=O)$ 鹵-烷基，

其中 Het 為含有至少一個雜原子選自由氧、氮和硫所組成群組之 5-或 6-員雜環，其中 5-或 6-員雜環為飽和、

部分不飽和或完全不飽和，和其中 Het 為未經取代或經烷基或 $C(=O)OR^{1x}$ 取代，

其中 R^{1x} 獨立為氫、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之雜環烷基、伸烷基- $N(R^{1x})_2$ 、未經取代或經取代之芳基、芳基烷基、伸烷基芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之雜芳基烷基、或伸烷基雜芳基、或二個 R^{1a} 基一起形成隨意含有至少一個雜原子之 5-或 6-員環，

其中 R^{1y} 為氫、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、伸烷基芳基、和伸烷基雜芳基；

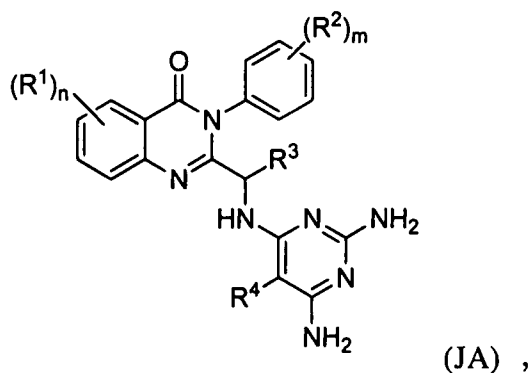
m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、或 $NR^{2x}R^{2y}$ ，其中各 R^{2x} 和 R^{2y} 獨立為氫、 $C(O)R^{2s}$ 或 $C(O)OR^{2s}$ ，其中 R^{2s} 為未經取代或經取代之烷基；

R^3 為氫或未經取代或經取代之烷基；及

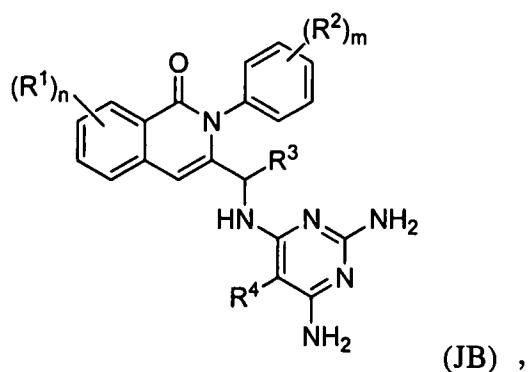
R^4 為氰基、 $CON(R^{4a})_2$ 、 SO_2 -烷基、鹵基、或鹵烷基，其中各 R^{4a} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基。

[0010] 在一些式 (J) 之具體實例中，其中 A 為 N，該化合物具有式 (JA)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。

[0011] 在其他式 (J) 之具體實例中，其中 A 為 CH，該化合物具有式 (JB)：



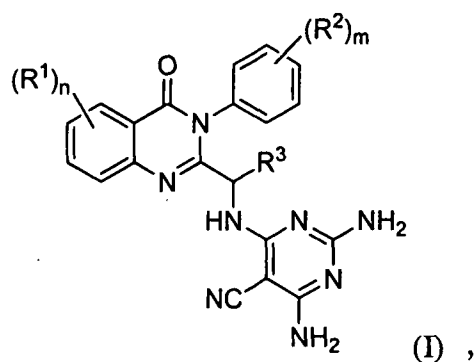
或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。

[0012] 在一些式 (JA) 或 (JB) 之具體實例中，各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、未經取代或經取代之環烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1x}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ ，其中各 R^{1x} 獨立為氫或未經取代或經取代之烷基；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、或 $\text{N}(\text{R}^{2x})_2$ ，其中各 R^{2x} 獨立為氫、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{2s}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{2s}$ ，其中 R^{2s} 為未經取代或經取代之烷基；及

R^3 和 R^4 係如式 (J) 所定義。

[0013] 另一方面，所提供者為一種式 (I) 之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中 n 、 R^1 、 m 、 R^2 和 R^3 各係如式 (J) 所定義。

[0014] 在一些式 (I) 之具體實例中：

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、未經取代或經取代之環烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1r}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1s}\text{R}^{1t}$ ，其中各 R^{1r} 、 R^{1s} 和 R^{1t} 獨立為氫或未經取代或經取代之烷基；

m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；及

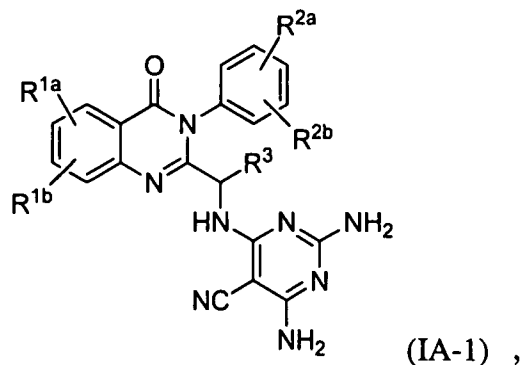
R^3 為氫、或未經取代或經取代之烷基。

[0015] 在一些式 (I) 之具體實例中，下列性質之一或二者適用：

(i) n 為 1、2 或 3；及

(ii) m 為 1、2 或 3。

[0016] 在其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 2 和 m 為 2，該化合物具有式 (IA-1)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

各 R^{1a} 和 R^{1b} 可選自如式 (I) 的 R^1 所定義之部分；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 可選自如式 (I) 的 R^2 所定義之部分；

及

R^3 係如式 (I) 所定義。

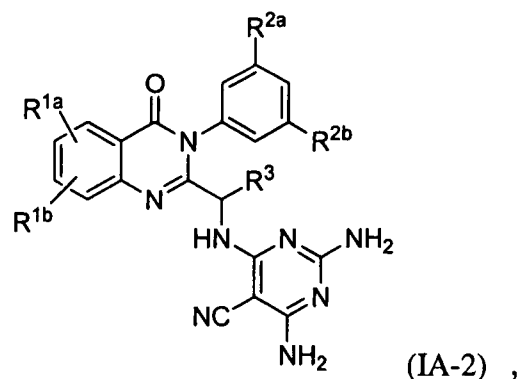
[0017] 在某些式 (IA-1) 之具體實例中，

各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、或未經取代或經取代之環烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；及

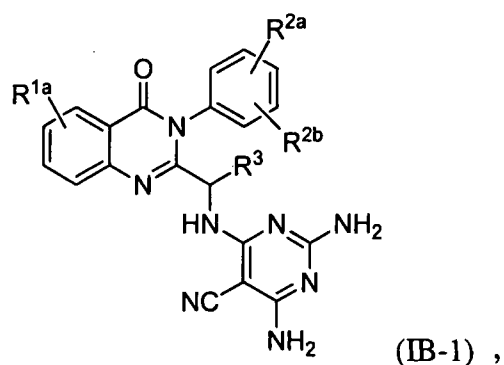
R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0018] 在其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 2 和 m 為 2，該化合物具有式 (IA-2)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中各 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^3 係如式 (IA-1) 所定義。

[0019] 在其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-1)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

R^{1a} 可選自如式 (I) 的 R^1 所定義之部分；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 可選自如式 (I) 的 R^2 所定義之部分；

及

R^3 係如式 (I) 所定義。

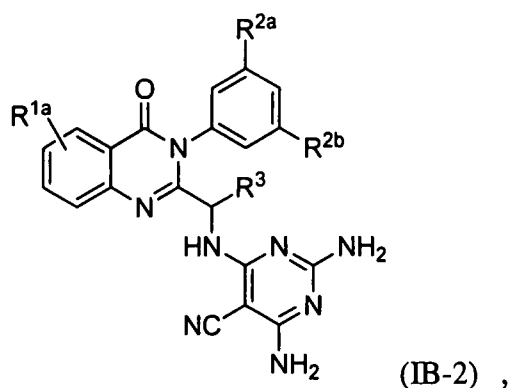
[0020] 在某些式 (IB-1) 之具體實例中，

R^{1a} 為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、或未經取代或經取代之鹵烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基或氰基；及

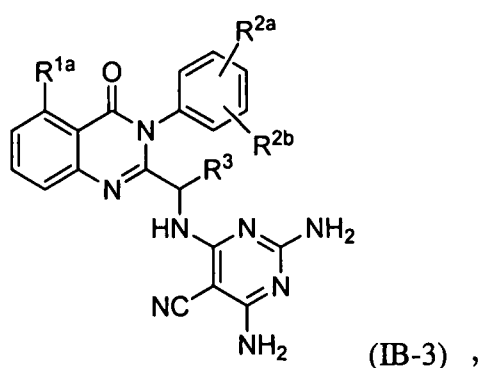
R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0021] 在另外其他式 (I) 之具體實例中，其中為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-2)：



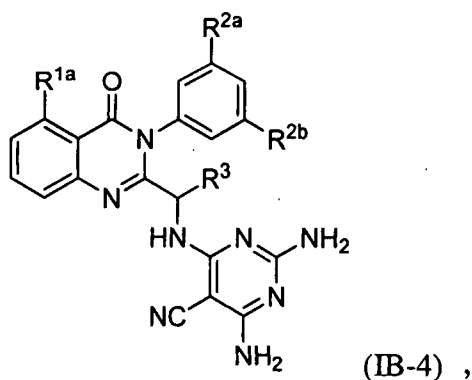
或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^3 各係如式 (IB-1) 所定義。

[0022] 在另外其他式 (I) 之具體實例中，其中為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-3)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^3 係如式 (IB-1) 所定義。

[0023] 在另外其他式 (I) 之具體實例中，其中為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-4)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^3 係如式 (IB-1) 所定義。

[0024] 所供者亦為選自表 1 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。在一些具體實例中，該化合物係選自化合物編號 1-89、95-99、101-103、和 106-110、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。在其他具體實例中，該化合物係選自化合物編號 90-94、100、104、和 105、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。在一具體實例中，該化合物為 (S) - 2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-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-氯-4-側氧-3-苯基-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-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-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-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。在其他具體實例中，該化合物係選自化合物編號 111-122、124、125、127、129-133、

135-138、140、141、145、146、148-156、159-168、175、176、178、179、181-186、190、192、193、194、195-198、205、206、142、187-189、191、199、200-204和207、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。

[0025] 所提供者亦為一種醫藥組成物，其包括式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，與至少一種醫藥上可接受的媒液一起。醫藥上可接受的媒液的例子可選自載體、佐劑、和賦形劑。

[0026] 所提供者亦為一種藉由將式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物投予至個體來治療患有或懷疑患有回應或認為是回應抑制 PI3K δ 活性之疾病或病況的個體之方法。在一些具體實例中，個體人類。

[0027] 所提供者亦為一種藉由使多肽與式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物接觸來抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 δ 多肽的激酶活性之方法。另外所提供者為一種抑制過度或破壞性免疫反應（諸如氣喘、風濕性關節炎、和狼瘡）之方法。

[0028] 所提供者亦為一種破壞白血球功能之方法，其包含使白血球與有效量的式（J）、（I）、（IA-1）、

(IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物接觸。

[0029] 所提供者亦為一種抑制癌細胞的生長或增殖之方法，其包含使癌細胞與有效量的式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物接觸。在一些具體實例中，癌症細胞是造血來源。

[0030] 所提供者亦為一種套組，其包括式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物；及化合物使用於治療由 PI3K δ 活性介導的疾病或病況的藥物之標籤及／或說明。

[0031] 所提供者亦為製造物件，其包括式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物；及容器。在一具體實例中，該容器可為小瓶、罐、安瓿、預裝注射器或靜脈注射袋。

詳細說明

[0032] 以下說明闡述列示方法、參數、等等。應認知：該說明不意欲作為本揭示之範圍的限制而是提供作為例示具體實例的說明。

[0033] 如使用於本說明書中，下列單詞、短語和符號一般意欲具有如下所述之意義，除非其中使用彼等之上下文另有指示。

[0034] 不在兩個字母或符號之間的破折號（“-”）係用以表示取代基的連接點。例如，-CONH₂ 係經由碳原子連接。

[0035] 提及“約”，一值或參數在本文中包括（和描述）針對該值或參數本身的具體實例。例如，提及“約 X”之說明包括“X”之說明。

[0036] “烷基”係指單基團支鏈或直鏈飽和烴鏈。在一些具體實例中，烷基如使用於本文中，諸如在式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物中，具有 1 至 20 個碳原子（即 C₁₋₂₀ 烷基），1 至 8 個碳原子（即 C₁₋₈ 烷基），1 至 6 個碳原子（即 C₁₋₆ 烷基）、或 1 至 4 個碳原子（即 C₁₋₄ 烷基）。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、和 3-甲基戊基。當具有特定數目的碳原子之烷基殘基被命名時，可包含具有該碳數的所有幾何異構物，因此（例如）“丁基”可包括正丁基、二級丁基、異丁基和三級-丁基；“丙基”可包括正丙基和異丙基。

[0037] “環烷基”係指環狀烷基。在一些具體實例中，環烷基如使用於本文中，諸如在式（J）、（I）、（IA-1

)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或(IB-4)之化合物中，具有從 3 至 20 個環碳原子（即 C_{3-20} 環烷基）、或 3 至 12 個環碳原子（即 C_{3-12} 環烷基）、或 3 至 8 個環碳原子（即 C_{3-8} 環烷基）。環烷基的例子包括環丙基、環丁基、環戊基、和環己基。

[0038] “雜環烷基”係指具有一或多個獨立地選自氮、氧和硫之環雜原子的環烷基。在一些具體實例中，雜環烷基如使用於本文中，諸如在式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或(IB-4)之化合物中，具有 2 至 20 個環碳原子（即 C_{2-20} 雜環烷基），2 至 12 個環碳原子（即 C_{2-12} 雜環烷基），或 2 至 8 個環碳原子（即 C_{2-8} 雜環烷基）；及獨立地選自氮、硫或氧之 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 或 2 個環雜原子、或 1 個環雜原子。在一例子中，雜環烷基具有 2 至 8 個環碳原子與 1 至 3 個獨立地選自氮、氧和硫之環雜原子。雜環烷基的例子可包括吡咯啉基、哌啉基、哌啶基、環氧丙烷基、二氧戊環基(dioxolanyl)；四氫吡啶基、和咪唑基。

[0039] “烷氧基”係指“烷基-O-”基團。烷氧基的例子可包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級-丁氧基、二級-丁氧基、正丙氧基、正己氧基和 1,2-二甲基丁氧基。

[0040] “芳基”係指具單一環（例如，苯基）、多環（例如，聯苯基）、或稠合環（例如，萘基、蒽基、和蒽

基)之芳族碳環基。在某些具體實例中，芳基如使用於本文中，諸如在式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物中，具有 6 至 20 個環碳原子 (即 C_{6-20} 芳基)，或 6 至 12 個環碳原子 (即 C_{6-12} 芳基)。然而，芳基以任何方式不包括或與雜芳基重疊，分別定義如下。在某些具體實例中，一或多個芳基係與雜芳基環稠合，所得環系統為雜芳基。

[0041] “雜芳基”係指具有單環、多環、或多稠合環與一或多個獨立地選自氮、氧、和硫之環雜原子的芳族基。在一些具體實例中，雜芳基為含有一或多個獨立地選自氮、氧和硫之雜原子且其餘環原子為碳之芳族單環或二環。在某些具體實例中，雜芳基如使用於本文中，諸如在式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物中，具有 3 至 20 個環碳原子 (即 C_{3-20} 雜芳基)，3 至 12 個環碳原子 (即 C_{3-12} 雜芳基)、或 3 至 8 個環碳原子 (即 C_{3-8} 雜芳基)；及獨立地選自氮、氧、和硫之 1 至 5 個雜原子，1 至 4 個雜原子，1 至 3 個環雜原子，1 或 2 個環雜原子，或 1 個環雜原子。在一個實例中，雜芳基具有 3 至 8 個環碳原子，與 1 至 3 個獨立地選自氮、氧和硫之環雜原子。雜芳基的例子包括吡啶基、嗒咭基、嘧啶基、苯並噻唑、和吡唑。雜芳基並不包括如上述定義之芳基或重疊。

[0042] 術語“經取代”，如使用於本文中，表示任何

一或多個在指定原子或基團上的氫原子經非氫之部分取代，其先決條件為不超過指定原子的正常價數。

[0043] “經取代之烷基”係指具有一或多個包括（例如）下列的取代基之烷基：羥基、鹵烷基、烷氧基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、氰基、鹵基、羧基、和 NR_2 ，其中各 R 獨立為氫、烷基、鹵烷基、烷基 C(O)- 、烷基 OC(O)- 、或 $\text{H}_2\text{NC(O)-}$ 。在一些具體實例中，經取代之烷基可具有 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基、1 至 2 個取代基、或 1 個取代基。

[0044] “經取代之環烷基”係指具有一或多個包括（例如）下列的取代基之環烷基：烷基、鹵烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、氰基、鹵基、羧基、羥基、和 NR_2 ，其中各 R 獨立為氫、烷基、鹵烷基、烷基 C(O)- 、烷基 OC(O)- 、或 $\text{H}_2\text{NC(O)-}$ 。在一些具體實例中，經取代之環烷基可具有 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基、1 至 2 個取代基、或 1 個取代基。

[0045] “經取代之雜環烷基”係指具有一或多個包括（例如）下列的取代基之雜環烷基：烷基、鹵烷基、環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、氰基、鹵基、羧基、羥基、和 NR_2 ，其中各 R 獨立為氫、烷基、鹵烷基、烷基 C(O)- 、烷基 OC(O)- 、或 $\text{H}_2\text{NC(O)-}$ 。在一些具體實例中，經取代之雜環烷基可具有 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基、1 至 2 個取代基、或 1 個取代基。在某些具體實例中，經取代之雜環烷基可含有 1、2 或 3 個雜原子獨立地選自

氮、氧、和硫。

[0046] “經取代之芳基”係指具有一或多個包括（例如）下列的取代基之芳基：鹵基、OR、NR₂、C(O)NR'₂、SO₂NR'₂、烷基、鹵烷基、雜環烷基、雜芳基、烷氧基、胺基、氰基、和羧基，其中各 R 獨立為氫、烷基、鹵烷基、烷基 C(O)-、烷基 OC(O)-、或 H₂NC(O)-和各 R'獨立為氫、烷基、鹵烷基。在一些具體實例中，經取代之芳基可具有 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基、1 至 2 個取代基、或 1 個取代基。

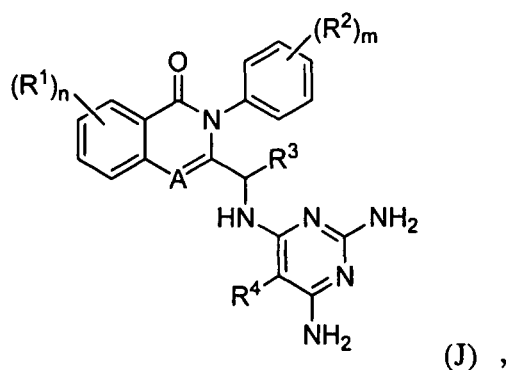
[0047] “經取代之雜芳基”係指具有一或多個包括（例如）下列的取代基之雜芳基：烷基、鹵烷基、鹵基、NR₂、OR、-C(O)OR、雜環烷基、芳基、和氰基，其中各 R 獨立為氫、烷基、鹵烷基、烷基 C(O)-、烷基 OC(O)-、或 H₂NC(O)-。在一些具體實例中，經取代之雜芳基可具有 1 至 5 個取代基、1 至 3 個取代基、1 至 2 個取代基、或 1 個取代基。在某些具體實例中，經取代之雜芳基可含有 1、2 或 3 個獨立地選自氮、氧、和硫之雜原子。

[0048] 術語“鹵素”或“鹵基”包括氟基、氯基、溴基、和碘基，和術語“鹵素”包括氟、氯、溴、和碘。“鹵烷基”係指如上述定義之直鏈或支鏈烷基，其中一或多個氫原子係經鹵素置換。例如，殘基係經一個以上之鹵素取代，其可指使用對應於所連接之鹵素部分的數字之前置詞。例如，二鹵芳基、二鹵烷基、和三鹵芳基係指經二個（“二”）或三個（“三”）鹵基取代之芳基和烷基，其可為

但不一定是相同的鹵素；因此（例如）3,5-二氟苯基、3-氯-5-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、和 3,5-二氯-4-氟苯基在二鹵芳基之範圍內。鹵烷基的其他例子包括二氟甲基（ $-\text{CHF}_2$ ）和三氟甲基（ $-\text{CF}_3$ ）。應理解的是：三氟甲基（ $-\text{CF}_3$ ）也可稱為全氟甲基。

PI3K 抑制劑化合物

[0049] 本文中所提供者為用作 PI3K 亞型（諸如 PI3K δ ）的抑制劑之化合物。一方面，所提供者為一種式（J）之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

A 為 N 或 CH；

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、鹵基、氰基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 伸烷基、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 OCF_3 、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- OR^{1y} 、Het、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})$ 伸烷基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基-O-伸烷基、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基

-O-C(=O)R^{1x}、伸烷基 -C(=O)OR^{1x}、O-伸烷基 -C(=O)OR^{1x}、伸烷基 -O-伸烷基 -C(=O)OR^{1x}、C(=O)NR^{1x}SO₂R^{1x}、伸烷基 -N(R^{1x})₂、伸烯基 -N(R^{1x})₂、C(=O)NR^{1x}-伸烷基 -OR^{1x}、C(=O)NR^{1x}伸烷基 -Het、O-伸烷基 -N(R^{1x})₂、O-伸烷基 -CH(OR^{1y})CH₂N(R^{1x})₂、O-伸烷基 -Het、O-伸烷基 -OR^{1x}、O-伸烷基 -NR^{1x}C(=O)OR^{1x}、NR^{1x}-伸烷基 -N(R^{1x})₂、NR^{1x}C(=O)R^{1x}、NR^{1x}C(=O)N(R^{1x})₂、N(SO₂-烷基)₂、NR^{1x}(SO₂-烷基)、SO₂R^{1x}、SO₂N(R^{1x})₂、OSO₂CF₃、伸烷基-芳基、伸烷基-Het、伸烷基-OR^{1y}、伸烷基 -N(R^{1x})₂、C(=O)N(R^{1x})₂、NHC(=O)伸烷基-芳基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之雜環烷基、芳基-O-伸烷基 -N(R^{1x})₂、芳基-OC(=O)R^{1y}、NHC(=O)伸烷基-雜環烷基、NHC(=O)伸烷基-Het、O-伸烷基-O-伸烷基 -C(=O)OR^{1y}、C(=O)伸烷基-Het、或 NHC(=O)鹵-烷基，

其中 Het 為含有至少一個選自由氧、氮和硫所組成群組之雜原子的 5-或 6-員雜環，其中 5-或 6-員雜環為飽和、部分不飽和或完全不飽和，和其中 Het 為未經取代或經烷基或 C(=O)OR^{1x} 取代，

其中 R^{1x} 獨立為氫、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之環烷基、未經取代或經取代之雜環烷基、伸烷基 -N(R^{1x})₂、未經取代或經取代之芳基、芳基烷基、伸烷基芳基、未經取代或經取代之雜芳基、未經取代或經取代之雜芳基烷基、或伸烷基雜芳基、或二個 R^{1a} 基一起

形成隨意含有至少一個雜原子之 5-或 6-員環，

其中 R^{1y} 為氫、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之芳基、未經取代或經取代之雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基、伸烷基芳基、和伸烷基雜芳基；

m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、或 $NR^{2x}R^{2y}$ ，其中各 R^{2x} 和 R^{2y} 獨立為氫、 $C(O)R^{2s}$ 或 $C(O)OR^{2s}$ ，其中 R^{2s} 為未經取代或經取代之烷基；

R^3 為氫、未經取代或經取代之烷基、或未經取代或經取代之鹵烷基；及

R^4 為氰基、 $CON(R^{4a})_2$ 、 SO_2 -烷基、鹵基、或鹵烷基，其中各 R^{4a} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基。

[0050] 在一些式 (J) 之具體實例中，

A 為 N 或 CH；

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、未經取代或經取代之環烷基、 SO_2R^{1r} 或 $C(O)NR^{1s}R^{1t}$ ，其中各 R^{1r} 、 R^{1s} 和 R^{1t} 獨立為氫或未經取代或經取代之烷基；

m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之

烷氧基；

R^3 為氫或未經取代或經取代之烷基；及

R^4 為氰基、 $\text{CON}(R^{4a})_2$ 、 SO_2 -烷基、鹵基、或鹵烷基，其中各 R^{4a} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基。

[0051] 在其他式 (J) 之具體實例中，

A 為 N 或 CH；

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、 OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 SO_2R^{1x} 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ ，其中 R^{1x} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基；

m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；

R^3 為氫、未經取代或經取代之烷基、或未經取代或經取代之鹵烷基；及

R^4 為氰基、 $\text{CON}(\text{R}^{4a})_2$ 、鹵基、或鹵烷基，其中各 R^{4a} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基。

[0052] 在一些式 (J) 之具體實例中，各 R^1 獨立為氟基、氯基、氰基、甲基、 CHF_2 、 CF_3 、甲氧基、或羥基。在其他式 (J) 之具體實例中，各 R^1 獨立為鹵基、氰基、 OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 SO_2R^{1x} 、或 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ ，其中 R^{1x} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基。

[0053] 在某些式 (J) 之具體實例中，n 為 0、1 或

2。在某些式 (J) 之具體實例中， n 為 1 或 2。

[0054] 在一些式 (J) 之具體實例中，各 R^2 獨立為氟基、氯基、碘基、氰基、甲氧基、 CHF_2 、或 CF_3 。在其他式 (J) 之具體實例中，各 R^2 獨立為鹵基或經取代之烷氧基。在一具體實例中，各 R^2 獨立為氟或 $-\text{OCF}_3$ 。

[0055] 在某些式 (J) 之具體實例中， m 為 1 或 2。

[0056] 在一些式 (J) 之具體實例中， R^3 為經鹵基或烷氧基取代之烷基。在一具體實例中， R^3 為 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在其他式 (J) 之具體實例中， R^3 為未經取代之烷基。在一具體實例中， R^3 為甲基、乙基、丙基或丁基。在另一具體實例中， R^3 為甲基或乙基。

[0057] 在一些式 (J) 之具體實例中， R^4 為鹵基。在一具體實例中， R^4 為氯。

[0058] 在某些式 (J) 之具體實例中，

n 為 1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基或未經取代或經取代之烷基；

m 為 1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基或氰基；及

R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0059] 在某些式 (J) 之具體實例中，

n 為 1；

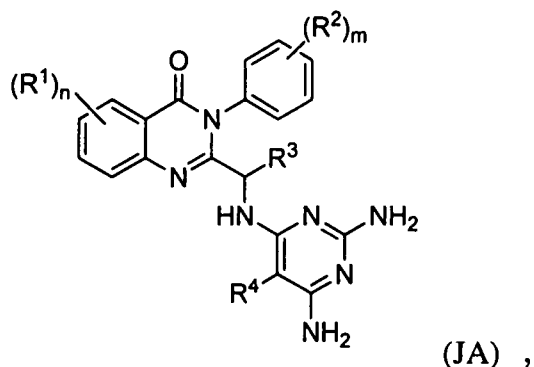
R^1 為鹵基；

m 為 2；

各 R^2 獨立為鹵基；

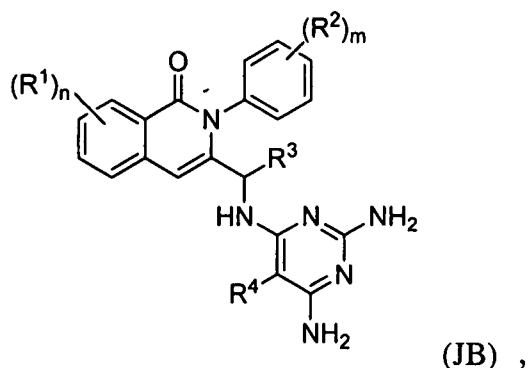
R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0060] 在一些式 (J) 之具體實例中，其中 A 為 N，該化合物具有式 (JA)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。

[0061] 在其他式 (J) 之具體實例中，其中 A 為 CH，化合物具有式 (JB)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物。

[0062] 在一些式 (JA) 或 (JB) 之具體實例中，各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、未經取代或經取代之環烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1x}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ ，其中各 R^{1x} 獨立為氫或未經取代或經取代之烷基；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、或 $N(R^{2x})_2$ ，其中各 R^{2x} 獨立為氫、 $C(O)R^{2s}$ 或 $C(O)OR^{2s}$ ，其中 R^{2s} 為未經取代或經取代之烷基；及

R^3 和 R^4 係如式 (J) 所定義。

意欲且應了解：如式 (JA) 或 (JB) 所述， R^1 和 R^2 的各個和每個變化可與 n 、 m 、 R^3 和 R^4 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0063] 在一些式 (JA) 或 (JB) 之具體實例中， R^3 為氫。在其他具體實例中， R^3 為未經取代或經取代之烷基。在某些具體實例中， R^3 為甲基或乙基。意欲且應了解：如式 (JA) 或 (JB) 所述， R^3 的各個和每個變化可與 n 、 R^1 、 m 、 R^2 和 R^4 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0064] 在一些式 (JA) 或 (JB) 之具體實例中、 R^4 為氰基、氟基、氯、 $CONH_2$ 、或 SO_2CH_3 。在一具體實例中， R^4 為氰基。意欲且應了解：如式 (JA) 或 (JB) 所述， R^4 的各個和每個變化可與 n 、 R^1 、 m 、 R^2 和 R^3 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0065] 在一些式 (J)、(JA)、或 (JB) 之具體實例中，下列性質之一或兩者適用：

(i) n 為 1、2 或 3；及

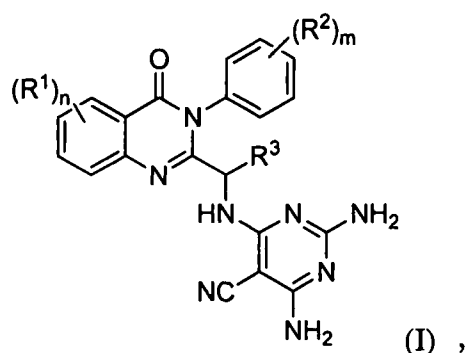
(ii) m 為 1、2 或 3。

意欲且應了解：如式 (J)、(JA)、和 (JB) 所述， n

和 m 的各個和每個變化可與 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0066] 本文所述之具體實例和變化係適合於任何本文詳述之任何式子的化合物，如適用。例如，本文關於式 (J) 之所述具體實例和結構適合於任何本文詳述之任何式子（包括 (JA) 和 (JB)）的化合物，如適用。

[0067] 另一方面，所提供者為一種式 (I) 之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中各 n 、 R^1 、 m 、 R^2 、和 R^3 係如式 (J) 所定義。

[0068] 在一些式 (I) 之具體實例中，

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、未經取代或經取代之環烷基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1r}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1s}\text{R}^{1t}$ ，其中各 R^{1r} 、 R^{1s} 和 R^{1t} 獨立為氫或未經取代或經取代之烷基；

m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷

基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；及

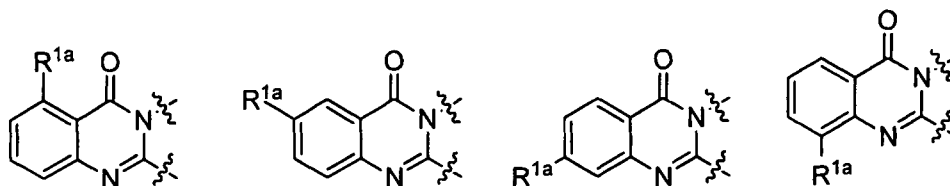
R^3 為氫、或未經取代或經取代之烷基。

[0069] 在一些式 (I) 之具體實例中，下列性質之一或兩者適用：

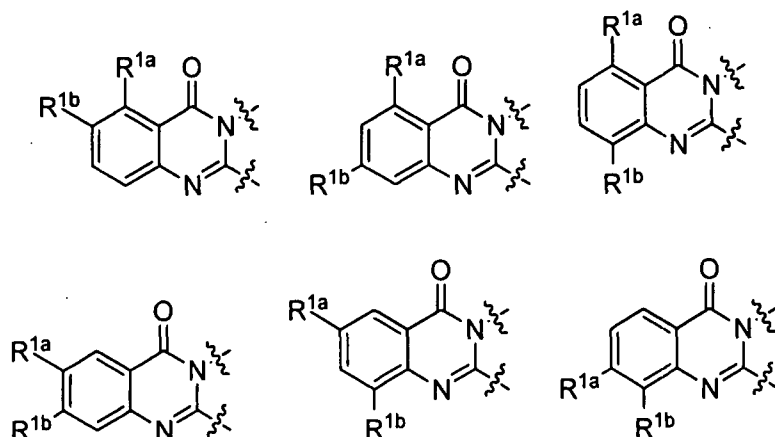
(i) n 為 1、2 或 3；及

(ii) m 為 1、2 或 3。

[0070] 在一式 (I) 之具體實例中， n 為 0。在其他具體實例中， n 為 1、2 或 3。在某些具體實例中， n 為 1 或 2。在一具體實例中， n 為 1。 R^1 部分可位於喹唑啉酮環的任何位置上，如下所示。

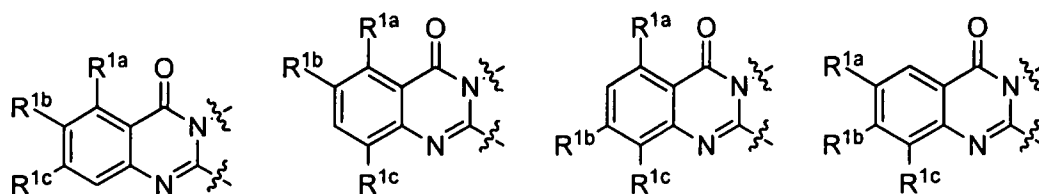


[0071] 在另一具體實例中， n 為 2。在具體實例中，其中 n 為 2，二個 R^1 可為相同或不同。二個 R^1 部分可位於如下所示之喹唑啉酮環的任何二個位置。例如，二個 R^1 部分可於彼此之對位-、間位-或鄰位。



[0072] 在又另一具體實例中， n 為 3。在具體實例

中，其中 n 為 3，所有 R^1 可為相同或不同、或二個 R^1 可與 R^1 相同和不同第三個。三個 R^1 部分可位於如下所示之喹唑啉酮環的三個位置上。例如，第一個 R^1 可在第二個 R^1 之鄰位，和第一個 R^1 在第三個 R^1 之對位。



[0073] 在一些式 (I) 之具體實例中，各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、或羥基。在某些具體實例中，各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、或未經取代或經取代之鹵烷基。

[0074] 在一些式 (I) 之具體實例中，各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷氧基、羥基、或未經取代或經取代之 C_{3-6} 環烷基。在某些具體實例中，各 R^1 獨立為鹵基或未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷基。

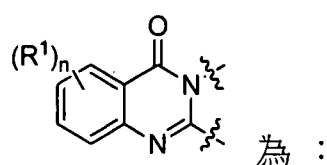
[0075] 在某些式 (I) 之具體實例中，各 R^1 獨立為氟基、氯基、氰基、甲基、 CHF_2 、 CF_3 、甲氧基、羥基、 $CONH_2$ 、 SO_2CH_3 、或環丙基。在一具體實例中，各 R^1 獨立為氟基、氯基、氰基、甲基、 CHF_2 、 CF_3 、甲氧基、或羥基。在另一具體實例中，各 R^1 獨立為氟基、氯基、氰基或甲基。

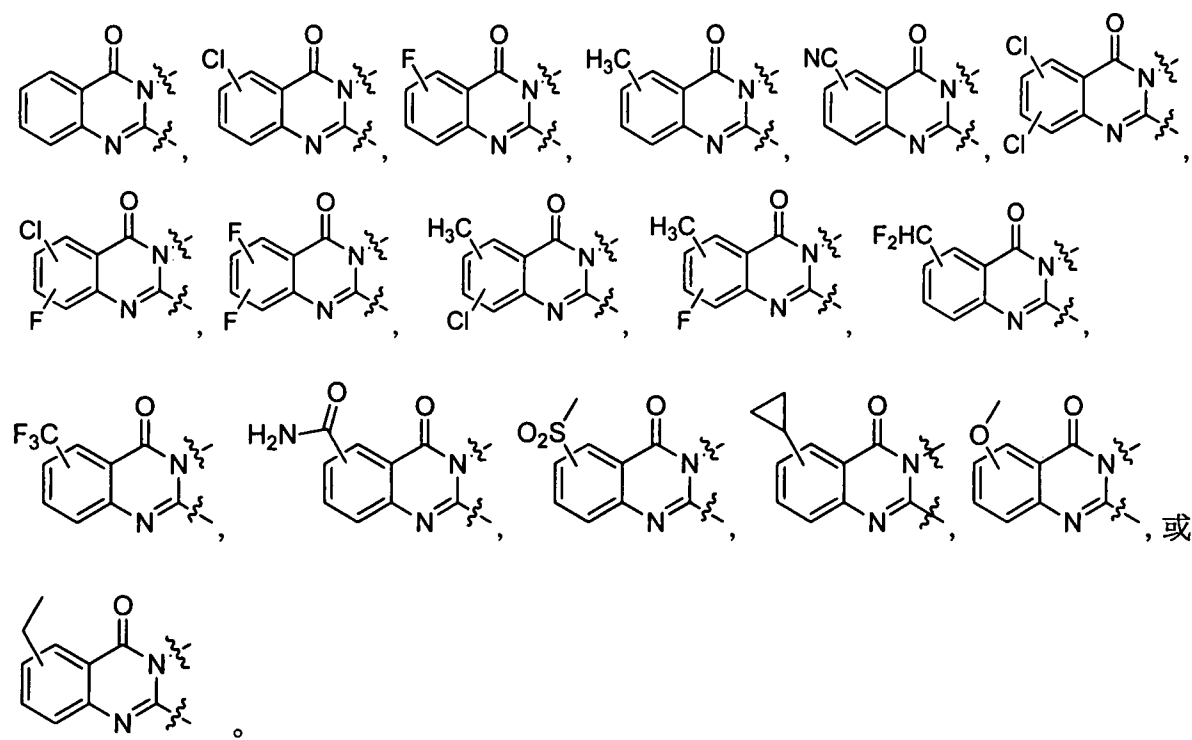
[0076] 在一些式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 1，

R^1 為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1r}$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1s}\text{R}^{1t}$ 、或未經取代或經取代之環烷基。在某些具體實例中，其中 n 為 1， R^1 為氟基、氯基、氰基、甲基、乙基、 CHF_2 、 CF_3 、甲氧基、羥基、 CONH_2 、 SO_2CH_3 、或環丙基。在一具體實例中，其中 n 為 1， R^1 為氟基、氯基、羥基、甲基、氰基、 CHF_2 、 CF_3 、或甲氧基。在另一具體實例中，其中 n 為 1， R^1 為氟基、氯基、或氰基。應理解的是：該 R^1 部分可位於喹啉酮環之任何位置。

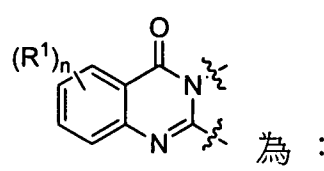
[0077] 在其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 2，二個 R^1 獨立地為鹵基，其可為相同（例如，二個 R^1 為氟基）或，其可為不同（例如，一個 R^1 為氟基而另一個 R^1 為氯基）。在其他具體實例中，其中 n 為 2，一個 R^1 為鹵基而另一個 R^1 為未經取代之烷基。在某些具體實例中，其中 n 為 2，二個 R^1 為氯基或二個 R^1 為氟基。在另外其他具體實例中，其中 n 為 2，一個 R^1 為氯基而另一個 R^1 為氟基；一個 R^1 為氯基而另一個 R^1 為甲基；或一個 R^1 為氟基而另一個 R^1 為甲基。應理解的是：二個 R^1 部分可位於如下所示之喹啉酮環的任何二個位置。

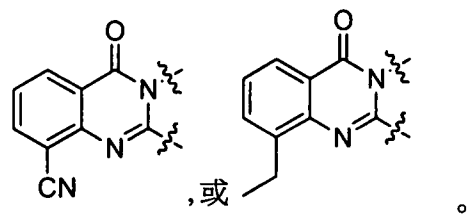
[0078] 在一些具體實例中，式 (I) 之該部分





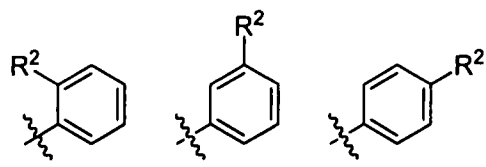
[0079] 在某些具體實例中，式（I）之該部分



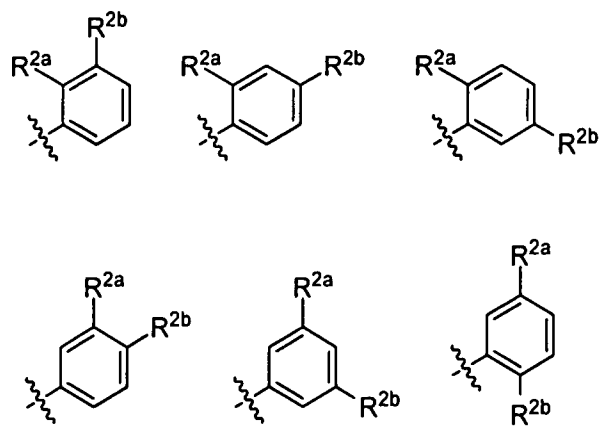


[0080] 意欲且應了解：如式 (I) 所述， n 和 R^1 的各個和每個變化可與 m 、 R^2 和 R^3 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0081] 在一些式 (I) 之具體實例中， m 為 0。在其他具體實例中， m 為 1、2 或 3。在另其他具體實例中， m 為 1 或 2。在一具體實例中， m 為 1。 R^2 部分可位於苯基環之任何位置，如下所示。

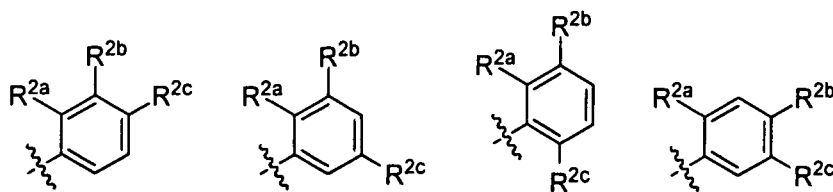


[0082] 在另一具體實例中， m 為 2。在具體實例中，其中 m 為 2，二個 R^2 可為相同或不同。二個 R^2 部分可位於苯基環之任何二個位置上，如下所示。



[0083] 在又另一具體實例中， m 為 3。在其中 m 為 3 之具體實例中，所有 R^2 可為相同或不同，或二個 R^2 可與

第三個 R^2 相同和不同。三個 R^2 部分可位於苯基環之任何三個位置上，如下所示。



[0084] 在一些式 (I) 之具體實例中，各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、或未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷氧基。在某些具體實例中，各 R^2 獨立為鹵基或氰基。

[0085] 在某些式 (I) 之具體實例中，各 R^2 獨立為氟基、氯基、碘基、氰基、 $-NHC(O)NHCH_2CH_3$ 、甲氧基、 CHF_2 、或 CF_3 。在一具體實例中，各 R^2 獨立為氟基、氯基、碘基、氰基、甲氧基、 CHF_2 、或 CF_3 。在另一具體實例中，各 R^2 獨立為氟基、氯基、或氰基。

[0086] 在一些式 (I) 之具體實例中， m 為 1 或 2。在一些式 (I) 之具體實例中，其中 m 為 1， R^2 為鹵基、氰基、或鹵烷基。在某些具體實例中，其中 m 為 1， R^2 為氟基、氯基、氰基、 CHF_2 、或 CF_3 。在一具體實例中，其中 m 為 1， R^2 為氟基、氯、或氰基。應理解的是： R^2 部分可位於苯基環之任何位置。

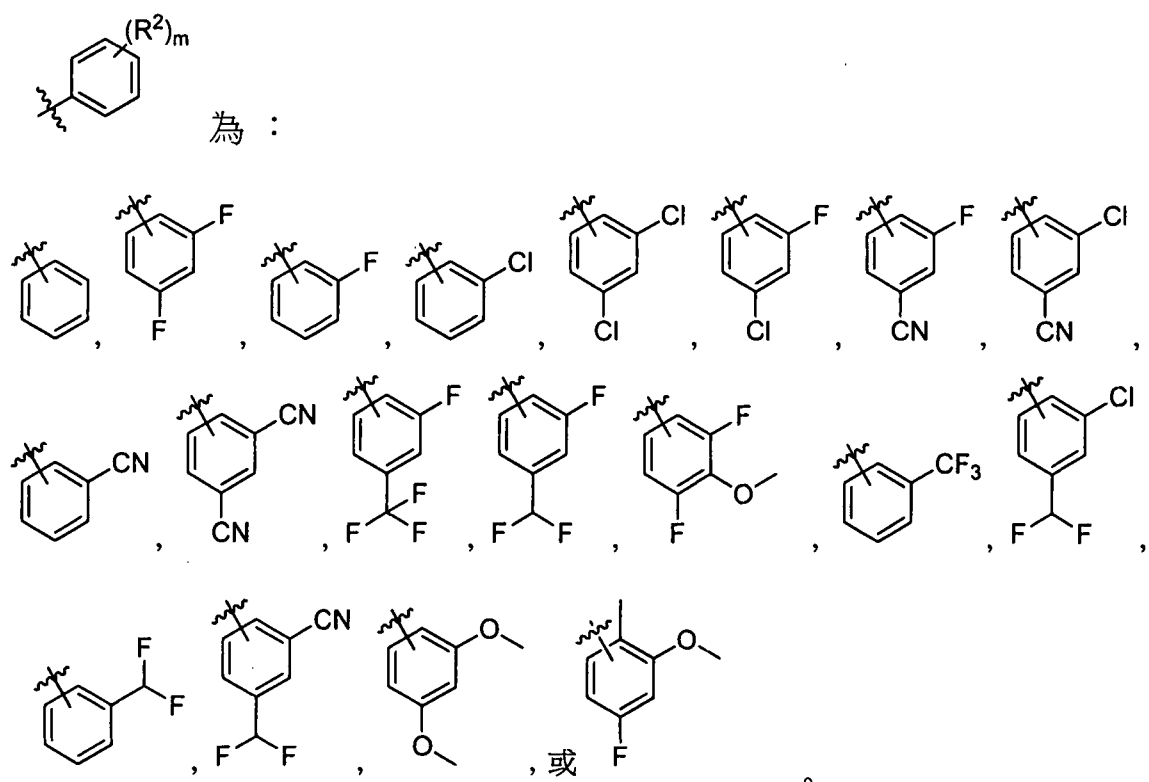
[0087] 在一些式 (I) 之具體實例中，其中 m 為 2，二個 R^2 獨立地為鹵基，其可為相同（例如，二個 R^2 為氟）或，其可為不同（例如，一個 R^2 為氟而另一個 R^2 為氯）。在其他具體實例中，其中 m 為 2，二個 R^2 獨立地為未經取代或經取代之烷基，其可為相同（例如，二個

R^2 為甲基) 或其可為不同 (例如, 一個 R^2 為甲基而另一個 R^2 為乙基)。在其他具體實例中, 其中 m 為 2, 二個 R^2 獨立地為未經取代或經取代之鹵烷基, 其可為相同 (例如, 二個 R^2 為 CF_3) 或其可為不同 (例如, 一個 R^2 為 CF_3 而另一個 R^2 為 CHF_2)。在又其他具體實例中, 其中 m 為 2, 二個 R^2 獨立地為未經取代或經取代之烷氧基, 其可為相同 (例如, 二個 R^2 為甲氧基) 或其可為不同 (例如, 一個 R^2 為甲氧基而另一個 R^1 為乙氧基)。在其他具體實例中, 其中 m 為 2, 一個 R^2 為鹵基而另一個 R^2 為氰基, 一個 R^2 為鹵基而另一個 R^2 為未經取代或經取代之鹵烷基, 一個 R^2 為鹵基而另一個 R^2 為未經取代或經取代之烷基, 一個 R^2 為鹵基而另一個 R^2 為未經取代或經取代之烷氧基、或一個 R^2 為氰基而另一個 R^2 為未經取代或經取代之鹵烷基。

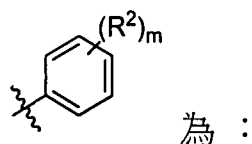
[0088] 在某些式 (I) 之具體實例中, 其中 m 為 2, 二個 R^2 為氟基、二個 R^2 為氯基、或二個 R^2 為甲氧基。在又其他具體實例中, 其中 m 為 2, 一個 R^2 為氟基而另一個 R^2 為氯基, 一個 R^2 為氟基而另一個 R^2 為氰基, 一個 R^2 為氯基而另一個 R^2 為氰基, 一個 R^2 為氟基而另一個 R^2 為 CF_3 , 一個 R^2 為氟基而另一個 R^2 為 CHF_2 , 一個 R^2 為氯基而另一個 R^2 為 CF_3 , 一個 R^2 為氯基而另一個 R^2 為 CHF_2 , 一個 R^2 為氰基而另一個 R^2 為 CF_3 、或一個 R^2 為氰基而另一個 R^2 為 CHF_2 。應理解的是: 二個 R^2 部分可位於苯基環之任何二個位置上。

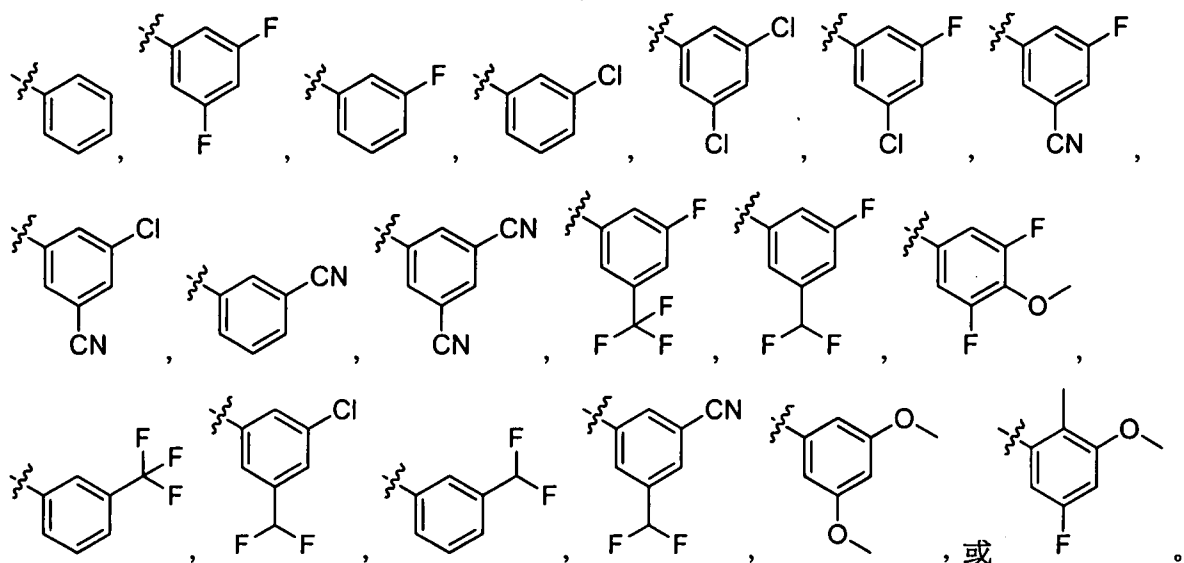
[0089] 在又其他式 (I) 之具體實例中，其中 m 為 3， R^2 之一個或二個獨立地為鹵基，其可為相同（例如，二個 R^2 為氟基）或，其可為不同（例如，一個 R^2 為氟基和另一 R^2 為氯基），第三個 R^2 為未經取代或經取代之烷氧基（例如，第三個 R^2 為甲氧基）。在另一具體實例中，其中 m 為 3，一個 R^2 為烷基，另一 R^2 為烷氧基，及第三個 R^2 為鹵基。應理解的是：三個 R^2 部分可位於苯基環之任何三個位置上。

[0090] 在一些具體實例中，式 (I) 之該部分



[0091] 在一些具體實例中，式 (I) 之該部分





[0092] 意欲且應了解：如式 (I) 所述， m 和 R^2 的各個和每個變化可與 n 、 R^1 和 R^3 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0093] 在一些式 (I) 之具體實例中， R^3 為氫、或未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷基。在一具體實例中， R^3 為氫。在另一具體實例中， R^3 為甲基或乙基。意欲且應了解：如式 (I) 所述， R^3 的各個和每個變化可與 n 、 R^1 、 m 和 R^2 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0094] 在一些式 (I) 之具體實例中，

n 為 1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、或未經取代或經取代之烷基；

m 為 1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基或氰基；及

R^3 為未經取代之烷基。

[0095] 在式 (I) 之一具體實例中，

n 為 1；

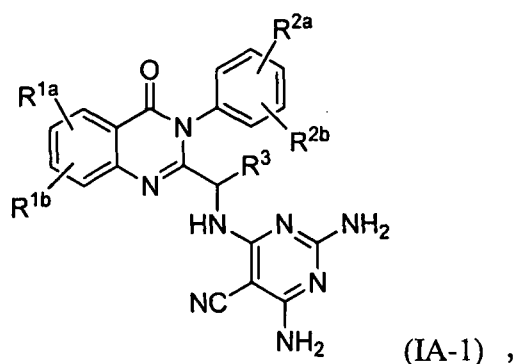
R¹ 為鹵基；

m 為 2；

各 R² 獨立為鹵基；及

R³ 為未經取代之烷基。

[0096] 在一些式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 2 和 m 為 2，該化合物具有式 (IA-1)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

各 R^{1a} 和 R^{1b} 可選自如式 (I) 所定義之部分 R¹；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 可選自如式 (I) 所定義之部分 R²；及

R³ 係如式 (I) 所定義。

[0097] 在某些式 (IA-1) 之具體實例中，

各 R^{1a}、R^{1b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、或未經取代或經取代之環烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；及

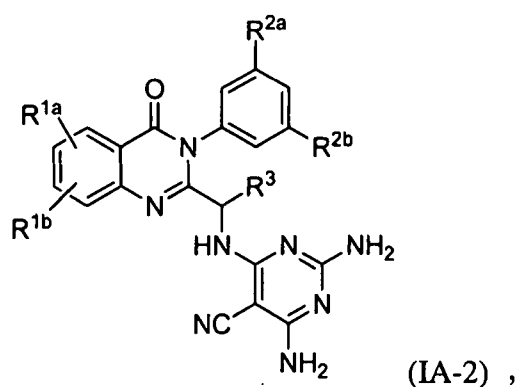
R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0098] 在式 (IA-1) 之一具體實例中，

各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為氫、鹵基、氰基、或未經取代或經取代之烷基；及

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基、或氰基。

[0099] 在其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 2 和 m 為 2，該化合物具有式 (IA-2)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

各 R^{1a} 和 R^{1b} 可選自如式 (I) 所定義之部分 R^1 ；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 可選自如式 (I) 所定義之部分 R^2 ；及

R^3 係如式 (I) 所定義。

[0100] 在某些式 (IA-1) 或 (IA-2) 之具體實例中，

各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、或未經取代或經取代之環烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；及

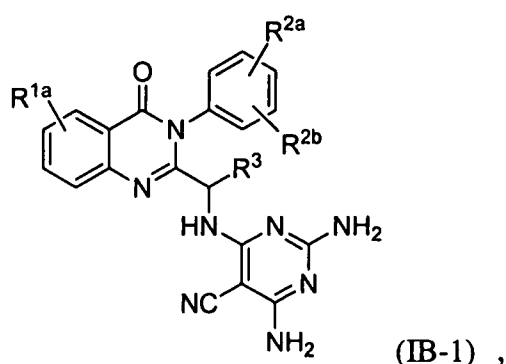
R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0101] 在一些式 (IA-1) 或 (IA-2) 之具體實例中，各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷氧基、羥基、未經取代或經取代之 C_{3-6} 環烷基、 $-SO_2R^{1r}$ 、或 $-C(O)NR^{1s}R^{1t}$ ，其中各 R^{1r} 、 R^{1s} 和 R^{1t} 獨立為氫或未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷基。在某些具體實例中，各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為鹵基、氰基、或未經取代之烷基。在一具體實例中，各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為氟基、氯基、氰基、甲基、 CF_3 、或 CHF_2 。在另一具體實例中，各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為氟基、氯基、氰基、或甲基。意欲且應了解：如式 (IA-1) 或 (IA-2) 所述， R^{1a} 和 R^{1b} 的各個和每個變化可與 R^{2a} 、 R^{2b} 、和 R^3 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0102] 在一些式 (IA-1) 或 (IA-2) 之具體實例中，各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷基、未經取代或經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、或未經取代或經取代之 C_{1-6} 烷氧基。在某些具體實例中，各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為鹵基、氰基、或未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一具體實例中，各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氟基、氯基、氰基、甲基、 CF_3 、或 CHF_2 。在另一具體實例中，各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氟基、氯基、或氰基。意欲且應了解：如式 (IA-1) 或 (IA-2) 所述， R^{2a} 和 R^{2b} 的各個和每個變化可與 R^{1a} 、 R^{1b} 、和 R^3 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0103] 在一些具體實例中， R^3 為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一具體實例中， R^3 為甲基。在另一具體實例中， R^3 為乙基。意欲且應了解：如式 (IA-1) 或 (IA-2) 所述， R^3 的各個和每個變化可與 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 和 R^{2b} 的各個和每個變化組合，如同個別描述各個和每個組合。

[0104] 在其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-1)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

R^{1a} 可選自如式 (I) 之 R^1 所定義之部分；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 可選自如式 (I) 之 R^2 所定義之部分；

及

R^3 係如式 (I) 所定義。

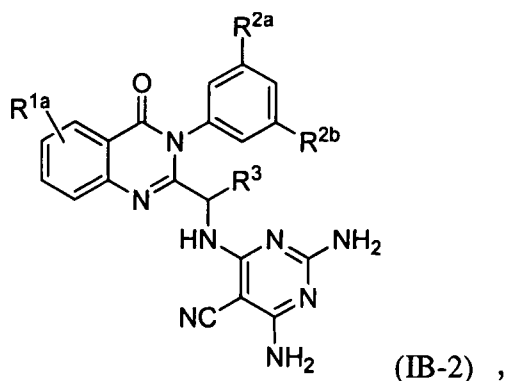
[0105] 在一些式 (IB-1) 之具體實例中，

R^{1a} 為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、或鹵烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基或氰基；及

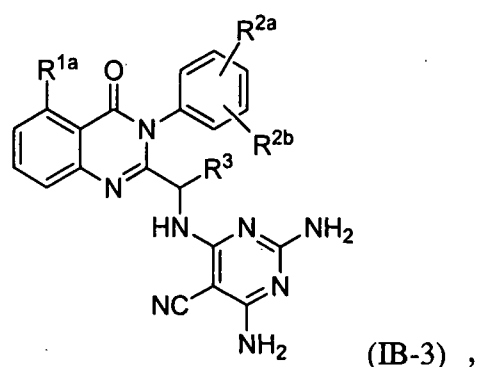
R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0106] 在又其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-2)：



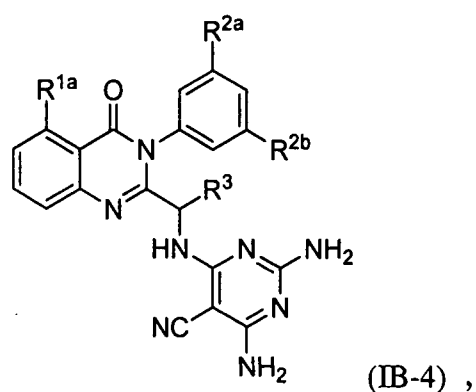
或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^3 係如式 (IB-1) 所定義。

● [0107] 在又其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-3)：



● 或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中各 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^3 係如式 (IB-1) 所定義。

[0108] 在又其他式 (I) 之具體實例中，其中 n 為 1 且 m 為 2，該化合物具有式 (IB-4)：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中各

R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^3 係如式 (IB-1) 所定義。

[0109] 在某些式 (IB-4) 之具體實例中，

R^{1a} 為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、或鹵烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基或氰基；及

[0110] 在某些式 (IB-1)、(IB-2)、(IB-3) 和 (IB-4) 之具體實例中，

R^{1a} 為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、或未經取代或經取代之鹵烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基或氰基；及

R^3 為未經取代或經取代之烷基。

[0111] 在一些式 (IB-1)、(IB-2)、(IB-3) 和 (IB-4) 之具體實例中， R^{1a} 為氟基或氯基。在一具體實例中， R^{1a} 為氟基。在另一具體實例中， R^{1a} 為氯基。

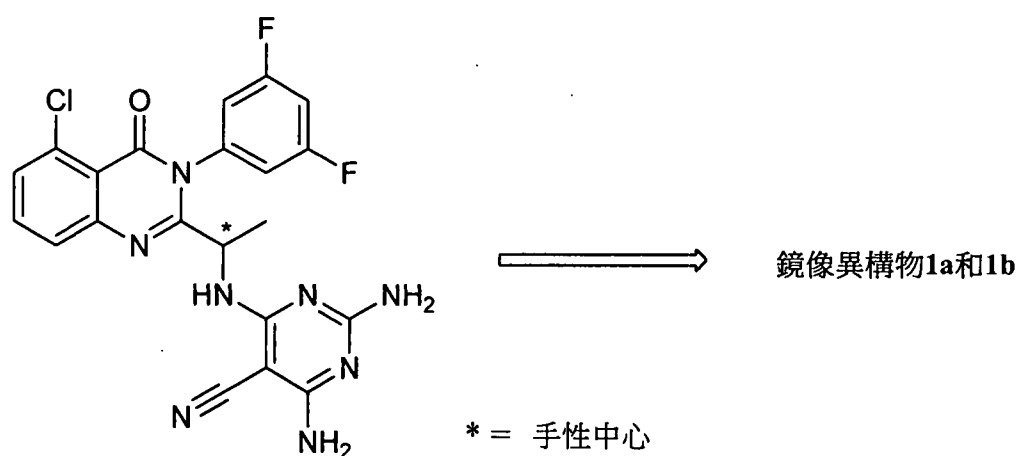
[0112] 在其他式 (IB-1)、(IB-2)、(IB-3) 和 (IB-4) 之具體實例中，各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氟基、氯基、或氰基。在一具體實例中，二個 R^{2a} 和 R^{2b} 為氟基。在另一具體實例中，二個 R^{2a} 和 R^{2b} 為氯基。在另一具體實例中， R^{2a} 為氯和 R^{2b} 為氟基。在又另一具體實例中， R^{2a} 為氟基和 R^{2b} 為氯基。

[0113] 在又其他式 (IB-1)、(IB-2)、(IB-3) 和 (IB-4) 之具體實例中， R^3 為甲基或乙基。在一具體實例中， R^3 為甲基。在另一具體實例中， R^3 為乙基。

[0114] 應理解的是：本文所述之關於式 (I) 的具體

實例和結構係適合於任何本文詳述之任何式子的化合物，包括（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）和（IB-4），如適用。

[0115] 關於帶有一或多個手性中心之本發明化合物（包括式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物）、或其醫藥上可接受的鹽，各獨特的立體異構體具有帶有字尾“a”、“b”、等等之化合物數字。作為一個例子，帶有一或多個手性中心之化合物 1 解析成其各個鏡像異構物 1a 和 1b。



[0116] 在前述具體實例任一者中，式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，為（S）-鏡像異構物。在其他方面，在前述具體實例任一者中，式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，為（R）-鏡像異構物。

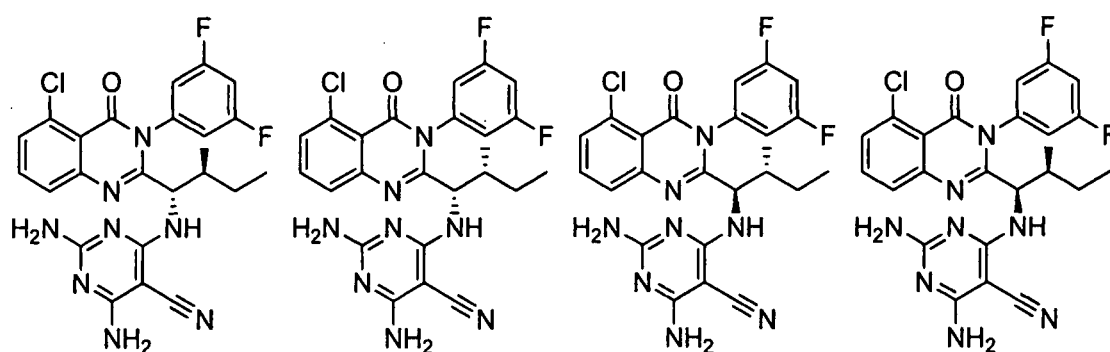
[0117] 本文亦提供一種含有式（J）、（I）、（IA-

1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽之鏡像異構物的混合物之組成物。在一些具體實例中，該組成物含有化合物的 (S) -鏡像異構物並且實值上不含其對應 (R) -鏡像異構物。在某些具體實例中，實質上不含 (R) -鏡像異構物之組成物具有小於或約 40% 、 35% 、 30% 、 25% 、 20% 、 15% 、 10% 、 5% 、 1% 、 0.05% 、 或 0.01% 的 (R) -鏡像異構物。在其他具體實例中，該含有式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽的 (S) -鏡像異構物之組成物數量上超過其對應 (R) -鏡像異構物於至少或約 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。

[0118] 含有式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽之組成物也可含有鏡像異構物過量 (e.e.) 之化合物。例如，具有 95% (S) -異構物和 5% (R) -異構物之化合物將具有 90% 之 e.e.。在一些具體實例中，該化合物具有至少或約 60% 、 75% 、 80% 、 85% 、 90% 、 95% 、 98% 或 99% 之 e.e.。在一些前述具體實例中，該化合物為鏡像異構上富含式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物的 (S) -異構物。

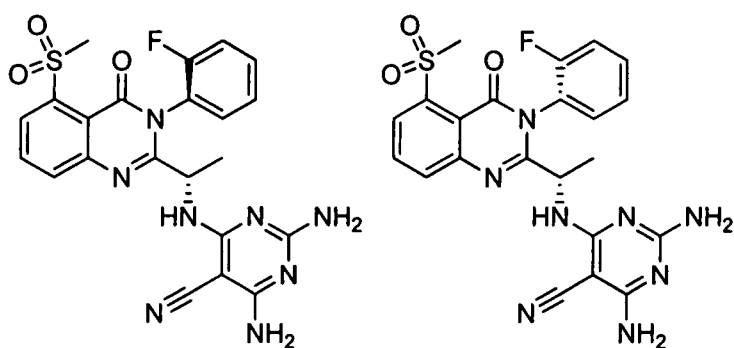
[0119] 亦提供者為一種組成物，其包含式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽之 (S)-鏡像異構物和 (R)-鏡像異構物的混合物。在一具體實例中，該混合物為外消旋混合物。在其他具體實例中，該組成物包含式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽的 (S)-鏡像異構物，其中該化合物之 (S)-鏡像異構物或其醫藥上可接受的鹽係以超過化合物的對應 (R)-鏡像異構物之量存在。

[0120] 在某些具體實例中，式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽，為非鏡像異構物。作為一個例子，化合物 164 為非鏡像異構物，其可解析成如下所示之其個別立體異構物。



[0121] 在前述具體實例任一者中，式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽為阻轉異構物 (atropisomer)。本文中也提供式 (J)、(I)、(IA-

1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽的阻轉異構物之混合物的組成物。“阻轉異構物”係指當由於與分子之其他部分立體交互作用和於單鍵的兩端之取代基是不對稱的時，分子中關於單鍵的旋轉被阻止或大大減緩的立體異構物，即，它們不需要立體中心。在關於單鍵的旋轉能障足夠高和構形之間的相互轉變足夠慢的情形下，可允許異構物種類的分離和單離。阻轉異構物為沒有單一不對稱原子的鏡像異構物。作為一個例子，化合物 142 可解析為如下所示之其個別阻轉異構物。



[0122] 本發明的代表性化合物係以其非異構物形式列於下表 1 中。表 1 中之化合物係使用 ChemBioDraw Ultra 12.0 命名，且應理解的是：其他名稱可用以識別相同結構之化合物。其他化合物或基團可用一般名稱、或系統性或非系統性名稱命名。化合物也可使用其他該項化學技藝中公認的命名系統和符號（包括，例如，Chemical Abstract Service (CAS)和 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)）命名。以下表 1 中所示式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-

2)、(IB-3)、或(IB-4)之代表性化合物說明本揭示化合物之命名和編號。下表 1 中所提供之化合物可為單一鏡像異構物(例如,(S)-鏡像異構物、(R)-鏡像異構物)、或化合物可以具有鏡像異構物混合物之組成物存在。

表 1. 代表性化合物

#	結構	名稱	#	結構	名稱
1.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	6.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氯苯基)-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
2.		2,4-二胺基-6-((1-(5-羥-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	7.		2-(1-((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
3.		2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	8.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氯苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
4.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-8-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	9.		2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
5.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氯苯基)-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	10.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
			11.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

#	結構	名稱	#	結構	名稱
12.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	18.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
13.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	19.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
14.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氯苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	20.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-5-氯苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
15.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	21.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
16.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	22.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
17.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	23.		2,4-二胺基-6-((1-(5-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

#	結構	名稱
24.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3- 氙-5-氟苯基)-5-甲基-4- 側氧-3,4-二氫噻啉-2- 基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲 腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
25.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5- 二氟苯基)-8-氟-5-甲基- 4-側氧-3,4-二氫噻啉-2- 基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲 腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
26.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5- 二氟苯基)-6-氟-4-側氧- 3,4-二氫噻啉-2-基)丙 基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
27.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5- 二氟苯基)-5,8-二氟-4- 側氧-3,4-二氫噻啉-2- 基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲 腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
28.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5- 二氟苯基)-4-側氧-3,4- 二氫噻啉-2-基)乙基) 胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

#	結構	名稱
29.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5- 二氟苯基)-5,6-二氟-4- 側氧-3,4-二氫噻啉-2- 基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲 腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
30.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5- 二氟苯基)-5,6-二氟-4- 側氧-3,4-二氫噻啉-2- 基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲 腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
31.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3- 氙-5-氟苯基)-8-氟-5-甲 基-4-側氧-3,4-二氫噻 啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶 -5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
32.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3- 氙-5-氟苯基)-5-氟-4-側 氧-3,4-二氫噻啉-2- 基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲 腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
33.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟- 3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯 基)-4-側氧-3,4-二氫噻 啉-2-基)乙基)胺基)嘧 啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

#	結構	名稱	#	結構	名稱
34.		2,4-二胺基-6-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	39.		2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧-3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
35.		2,4-二胺基-6-((1-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	40.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧-3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
36.		2,4-二胺基-6-((1-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	41.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
37.		2,4-二胺基-6-((1-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	42.		2,4-二胺基-6-((1-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
38.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氰基-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	43.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氯-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

#	結構	名稱	#	結構	名稱
44.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3- 氟-5-氯苯基)-5-氟-4-側 氧-3,4-二氫喹啉-2- 基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲 腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	49.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯- 4-側氧-3-苯基-3,4-二 氫喹啉-2-基)乙基)胺基) 嘧啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
45.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯- 3-(3-氟-5(三氟甲基)苯 基)-4-側氧-3,4-二氫 喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧 啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	50.		2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二 氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二 氫喹啉-2-基)乙基)胺基) 嘧啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
46.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯- 4-側氧-3-(3(三氟甲基) 苯基)-3,4-二氫喹啉- 2-基)丙基)胺基)嘧啶-5- 甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	51.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯- 3-(3,5-二甲氧基苯基)-4- 側氧-3,4-二氫喹啉-2- 基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲 腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
47.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯- 4-側氧-3-(3(三氟甲基) 苯基)-3,4-二氫喹啉- 2-基)乙基)胺基)嘧啶-5- 甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	52.		2,4-二胺基-6-((1-(5-(二 氟甲基)-3-(3,5-二氟苯 基)-4-側氧-3,4-二氫 喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧 啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
48.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯- 3-(3-氟-5-氟苯基)-8-氟- 4-側氧-3,4-二氫喹啉- 2-基)乙基)胺基)嘧啶-5- 甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	53.		2,4-二胺基-6-((1-(5-(二 氟甲基)-3-(3,5-二氟苯 基)-4-側氧-3,4-二氫 喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧 啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
			54.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3- (二氟甲基)-5-氟苯基)-5- 氟-4-側氧-3,4-二氫喹 啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶 -5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

#	結構	名稱	#	結構	名稱
55.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	61.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-8-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
56.		2,4-二胺基-6-((1-(8-(二氟甲基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	62.		2,4-二胺基-6-((1-(5-(二氟甲基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
57.		2,4-二胺基-6-((1-(8-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	63.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-4-側氧-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
58.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	64.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-8-氟-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
59.		2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	65.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-(側氧-3,4-二氫噻唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
60.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氟-5-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	66.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻唑啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

#	結構	名稱	#	結構	名稱
67.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氟-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	72.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氟-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
68.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	73.		2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氟-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
69.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-6,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	74.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
70.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-6,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	75.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
71.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氟-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	76.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

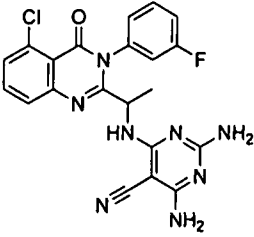
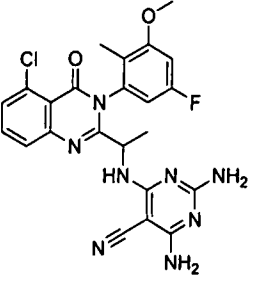
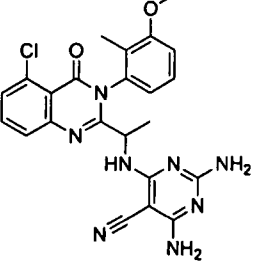
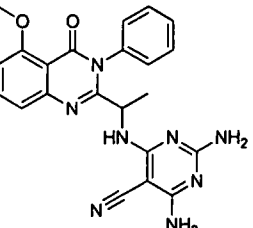
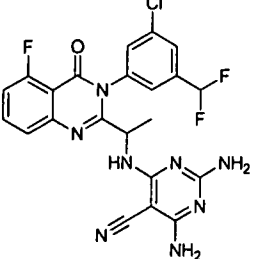
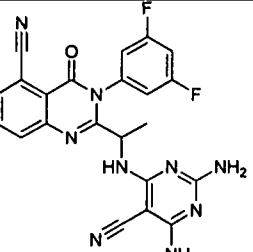
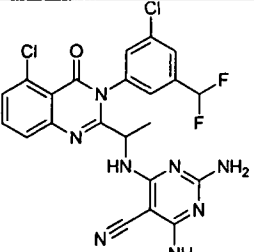
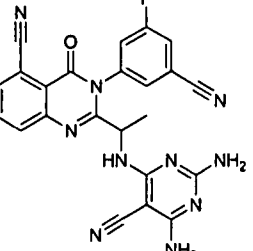
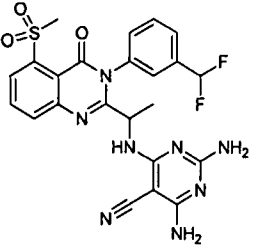


#	結構	名稱	#	結構	名稱
77.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	83.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟-5-氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
78.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	84.		2,4-二胺基-6-(((8-氮-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈
79.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	85.		2,4-二胺基-6-((1-(6-氯-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
80.		2,4-二胺基-6-(((3-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲腈	86.		2,4-二胺基-6-((1-(6-氯-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
81.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	87.		5-(5-氮-2-(1-((2,6-二胺基-5-氮嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧喹啉-3(4H)-基)異酞腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
82.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物			

#	結構	名稱	#	結構	名稱
88.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	93.		2,4-二胺基-6-(1-(5-氫-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
89.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氫-3(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	94.		5-氫-2-(1-(2,6-二胺基-5-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)噻啉-4(3H)-酮 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
90.		2,4-二胺基-6-(1-(5-氫-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	95.		2,4-二胺基-6-(1-(5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
91.		2-(1-((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-5-甲醯胺 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	96.		2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
92.		2-(1-((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-5-甲醯胺 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	97.		2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

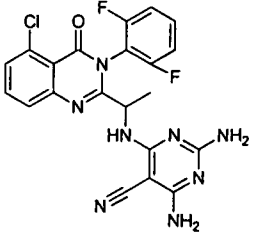
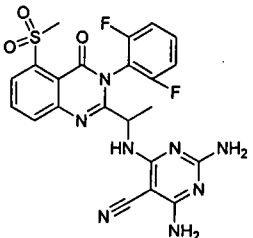
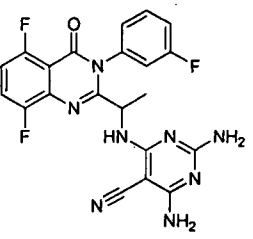
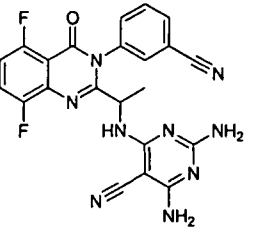
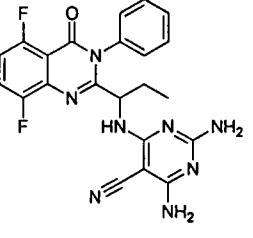
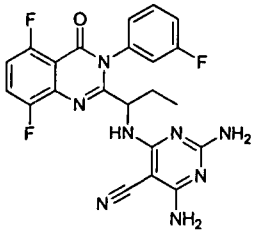
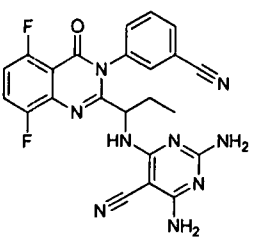
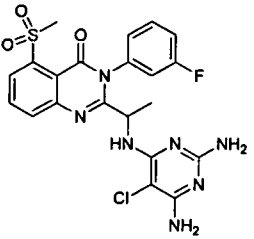
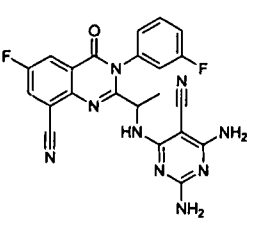
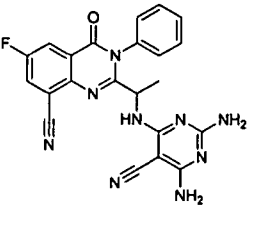
#	結構	名稱
98.		2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-(甲基磺基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
99.		2,4-二胺基-6-(1-(5-(二氟甲基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
100.		2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
101.		2-(1-(2,6-二胺基-5-氧嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
102.		2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

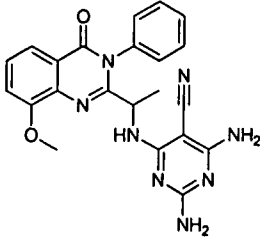
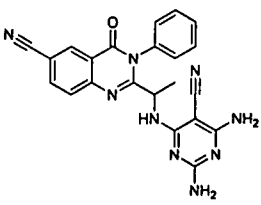
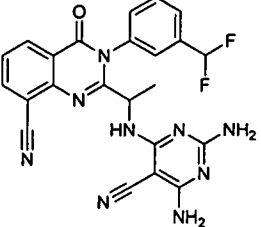
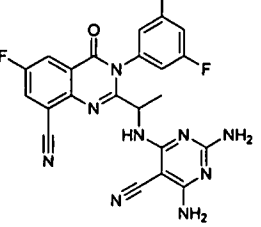
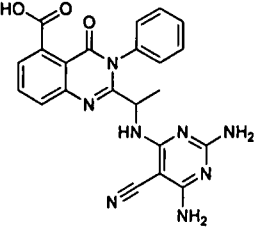
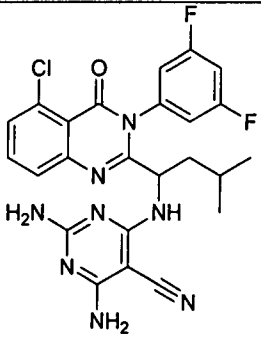
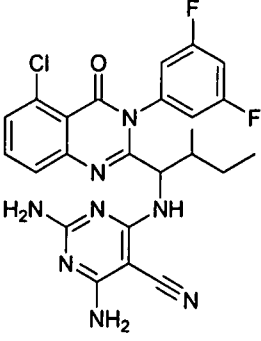
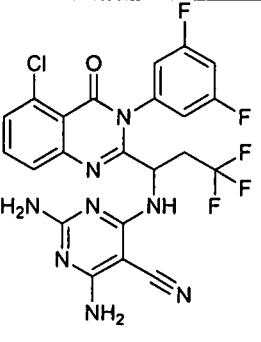
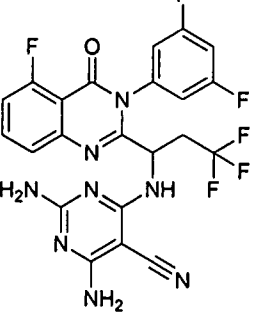
#	結構	名稱
103.		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-乙基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
104.		5-氯-2-(1-(2,6-二胺基-5-氧嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
105.		2-(1-(2,6-二胺基-5-氧嘧啶-4-基)胺基)丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟喹啉-4(3H)-酮 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
106.		2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
107.		2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-異丙基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

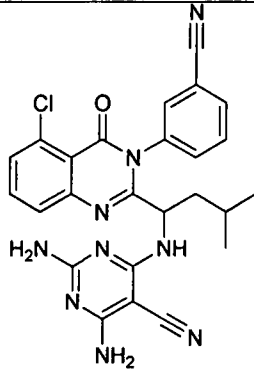
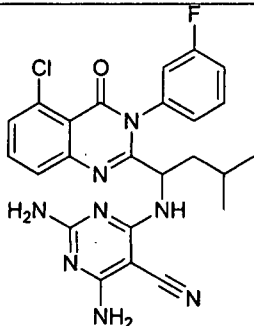
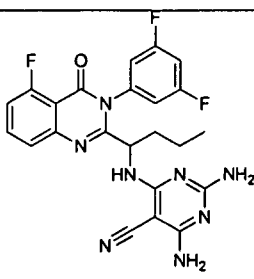
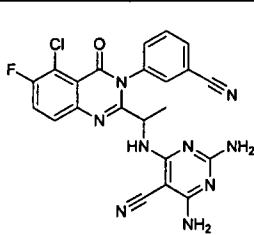
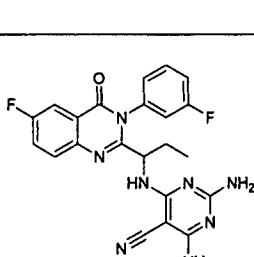
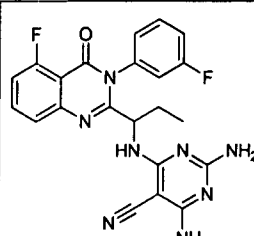
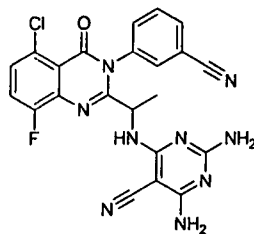
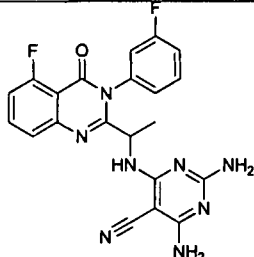
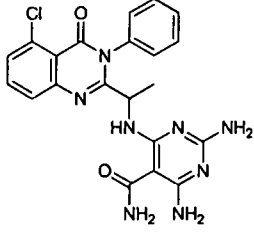
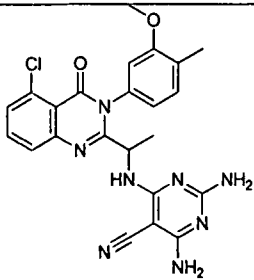
#	結構	名稱	#	結構	名稱
108.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	110.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(5-氟-3-甲氧基-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
109.		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-甲氧基-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物			
111		2,4-二胺基-6-((1-(5-甲氧基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	114		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟-5-(二氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
112		2-((1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	115		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟-5-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
113		3-(3-氟-5-氟苯基)-2-((1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物	116		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-5-(甲磺醯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲臍 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

117		2,4-二胺基-6-((1-(3- 氟苯基)-5-(甲基磺 基)-4-側氧-3,4-二 氫噻唑啉-2-基)乙基)胺基 嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
118		2,4- 二 胺 基 -6-((1-(3- (3,5-雙(二氟甲基)苯 基)-5-氟-4-側氧-3,4-二 氫噻唑啉-2-基)乙基) 胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
119		2,4- 二 胺 基 -6-((1-(3- (3,5-雙(二氟甲基)苯 基)-5-氟-4-側氧-3,4-二 氫噻唑啉-2-基)乙基) 胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
120		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯- 3-(3-(2,2-二氟乙基)苯 基)-4-側氧-3,4-二氫 噻唑啉-2-基)乙基)胺基) 嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
121		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3- (2,2-二氟乙基)苯基)-5- 氟-4-側氧-3,4-二氫 噻唑啉-2-基)乙基)胺基) 嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
122		2-(1-((2,6-二胺基-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)乙基)- 4-側氧-3-苯基-3,4-二 氫噻唑啉-8-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
124		2-(1-((2,6-二胺基-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)乙基)- 8-氟-4-側氧-3-苯基- 3,4-二氫噻唑啉-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
125		2-(1-((2,6-二胺基-5-氟 嘧啶-4-基)胺基)乙基)- 3-(3,5-二氟苯基)-8-氟- 4-側氧-3,4-二氫噻唑啉 -5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
127		5-氯-2-(1-((2,6-二胺基- 5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙 基)-8-氟-3-苯基噻唑啉 -4(3H)-酮 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
129		2,4-二胺基-6-((1-(5-溴- 4-側氧-3-苯基-3,4-二 氫噻唑啉-2-基)乙基) 胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

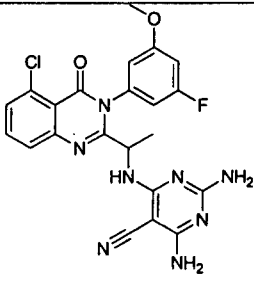
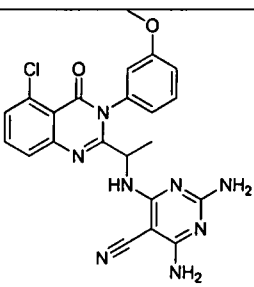
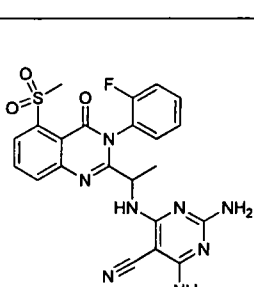
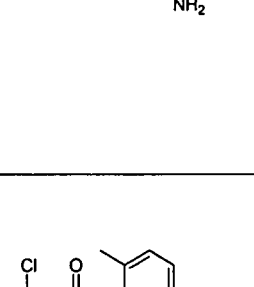
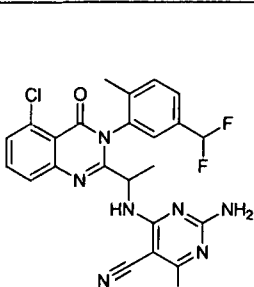
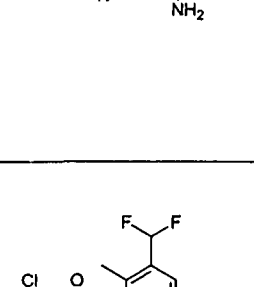
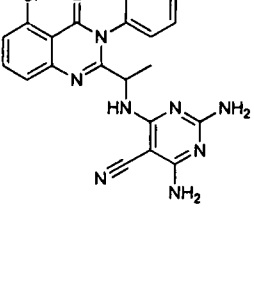
130		2,4-二胺基-6-((1-(5-溴-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
131		2-(1-((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
132		2,4-二胺基-6-((3,3,3-三氟-1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
133		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
135		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)-2-甲氧基乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
136		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
137		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氯-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
138		2-(1-((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
140		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
141		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

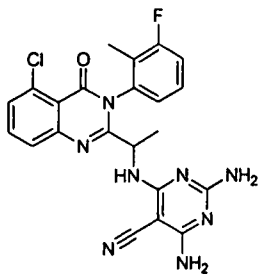
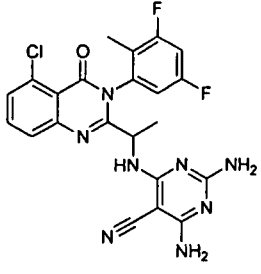
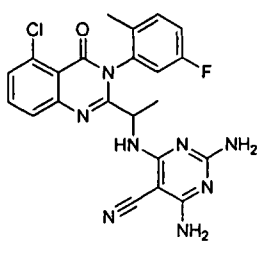
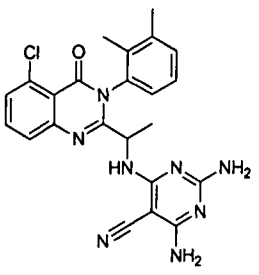
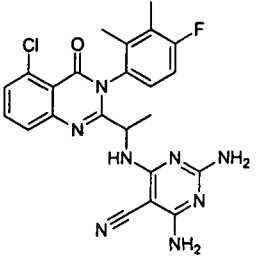
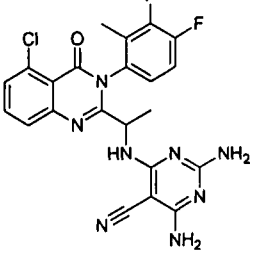
145		2,4-二胺基-6-((1-(5-氫-3-(2,6-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
146		2,4-二胺基-6-((1-(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
148		2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
149		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
150		2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
151		2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
152		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
153		2-(1-(2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)喹啉-4(3H)-酮 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
154		2-(1-(2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
155		2-(1-(2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

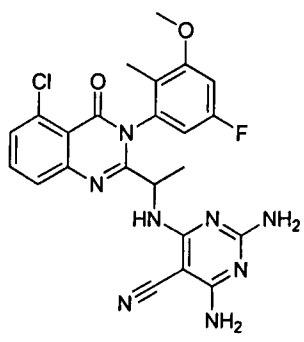
156		2,4-二氨基-6-((1-(8-甲 氧基-4-側氧-3-苯基- 3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基)胺基)嘧啶-5-甲 腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
159		2-((1-((2,6-二氨基-5-氫 嘧啶-4-基)胺基)乙基)- 4-側氧-3-苯基-3,4-二 氫喹啉-6-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
160		2-((1-((2,6-二氨基-5-氫 嘧啶-4-基)胺基)乙基)- 3-(3-(二氟甲基)苯基)- 4-側氧-3,4-二氫喹啉 -8-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
161		2-((1-((2,6-二氨基-5-氫 嘧啶-4-基)胺基)乙基)- 3-(3,5-二氟苯基)-6-氫 -4-側氧-3,4-二氫喹啉 -8-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
162		2-((1-((2,6-二氨基-5-氫 嘧啶-4-基)胺基)乙基)- 4-側氧-3-苯基-3,4-二 氫喹啉-5-甲酸 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
163		2,4-二氨基-6-((1-(5-氫 -3-(3,5-二氟苯基)-4-側 氧-3,4-二氫喹啉-2- 基)-3-甲基丁基)胺基) 嘧啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
164		2,4-二氨基-6-((1-(5-氫 -3-(3,5-二氟苯基)-4-側 氧-3,4-二氫喹啉-2- 基)-2-甲基丁基)胺基) 嘧啶-5-甲腓 a : (1S, 2S) b : (1S, 2R) c : (1R, 1R) d : (1R, 2S)
165		2,4-二氨基-6-((1-(5-氫 -3-(3,5-二氟苯基)-4-側 氧-3,4-二氫喹啉-2- 基)-3,3,3-三氟丙基)胺 基)嘧啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
166		2,4-二氨基-6-((1-(3- (3,5-二氟苯基)-5-氫-4- 側氧-3,4-二氫喹啉- 2-基)-3,3,3-三氟丙基) 胺基)嘧啶-5-甲腓 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

167		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)-3-甲基丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
168		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)-3-甲基丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
175		2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
176		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
178		2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
179		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
181		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
182		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
183		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
184		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

185		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
186		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
190		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
192		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
193		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
194		5-氯-2-((1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-苯基噻啉-4(3H)-酮 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
195		8-氯-3-((1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-2-苯基異噻啉-1(2H)-酮 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
196		2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異噻啉-3-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
197		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫噻啉-2-基)-2-甲基丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
198		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫噻啉-2-基)-2-甲基丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物

205		2,4-二胺基-6-((1-(5-氫-3-(3- 氫 -5- 甲 氧 基 苯 基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
206		2,4-二胺基-6-((1-(5-氫-3-(3-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 b : (R)-鏡像異構物
142		2,4-二胺基-6-((1-(3-(2- 氟 苯 基)-5-(甲 基 磺 醯 基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
187		2,4-二胺基-6-((1-(5-氫-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
188		2,4-二胺基-6-((1-(5-氫-3-(5-(二 氟 甲 基)-2-甲 基 苯 基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
189		2,4-二胺基-6-((1-(3-(2- 二 氟 甲 基)-5- 甲 基 苯 基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
191		2,4-二胺基-6-((1-(5-氫-3-(2,5-二 甲 基 苯 基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物

199		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
200		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3,5-二氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
201		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
202		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(2,3-二甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
203		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(4-氟-2,3-二甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
204		2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物

207		2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-氟-3-甲氧基-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 a : (S)-鏡像異構物 a-1 和 a-2 : 阻轉異構物 b : (R)-鏡像異構物 b-1 和 b-2 : 阻轉異構物
-----	---	---

[0123] 所提供者亦為：式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽類、前驅藥、或溶劑合物，其中從 1 至 n 個連接至碳原子的氫可被氘原子或 D 取代，其中 n 為分子中的氫原子數。如該技藝中已知的，氘原子為氫的非放射性同位素原子。該等化合物可增加抗代謝性，且因此可用於增加式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽類、前驅藥、或溶劑合物當投予至哺乳動物時的半衰期。參見，例如，Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984)。該等化合物係藉該技藝中所熟知之方式合成，例如藉由採用其中一或多個氫已被氘所置換之起始物質。

[0124] 所提供者亦為：式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）

之化合物的醫藥上可接受的鹽類、水合物、溶劑合物、互變異構形式、多形體和前驅藥。

[0125] “醫藥上可接受的鹽類”包括（例如）與無機酸類之鹽類和與有機酸類之鹽類。此外，如果本文所述之化合物係以酸加成鹽獲得，則游離鹼可藉由鹼化酸鹽的溶液獲得。相反地，如果該產物為游離鹼，則加成鹽（尤其是醫藥上可接受的加成鹽）可按照用於從鹼化合物製備酸加成鹽之習知步驟藉由將游離鹼溶解在適當有機溶劑中並用酸處理該溶液而製得。熟知該項技藝者應了解可用於製備非毒性醫藥上可接受的加成鹽之各種合成方法。

[0126] “溶劑合物”係藉由溶劑和化合物之交互作用形成。也提供式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物的鹽類之溶劑合物。也提供式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物的水合物。

[0127] “前驅藥”包括任何當投予至個體時變成式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物的化合物（例如，經前驅藥的代謝處理）。

[0128] 在某些具體實例中，所提供者為式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物的光學異構物、外消旋物、阻轉異構物、或其之其他混合物、或其醫藥上可接受

的鹽類、前驅藥、或溶劑合物。在這些情況下，單一鏡像異構物或非鏡像異構物，即，旋光活性形式，可藉由不對稱合成或藉由外消旋物的解析獲得。外消旋物之解析可（例如）藉由習知方法諸如在解析劑存在下結晶，或使用（例如）手性高壓液相層析法（HPLC）管柱之層析法實施。此外，所提供者亦為：具有碳-碳雙鍵的式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽類、前驅藥、或溶劑合物之 Z-和 E-形式（或順-和反-形式）。所提供者亦為：式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽類、前驅藥、或溶劑合物的所有互變異構形式。

[0129] 本文提供之包括式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物的組成物可包括外消旋混合物、或含有鏡像異構物過量的一鏡像異構物或單一非鏡像異構物之混合物或非鏡像異構物混合物。所有此等化合物之異構形式明確包括在本文中，如同各個或每個異構形式被具體地和單獨地列出。

[0130] 在某些具體實例中，本文中所提供者亦為式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽類、前驅藥、或溶劑合物的結晶或非晶形式。

[0131] 在某些具體實例中，所提供者亦為：式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽類、前驅藥、或溶劑合物的螯合物、非共價錯合物，及其混合物。“螯合物”係藉由化合物於二個（或多個）點配位至金屬離子而形成。“非共價錯合物”係藉由化合物與另一分子相互作用而形成，其中化合物和分子之間不形成共價鍵。例如，錯合可透過凡得瓦交互作用、氫鍵和靜電交互作用（也稱為離子鍵結）發生。

化合物之治療用途

[0132] 式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物可用於治療由 PI3K 異構物（諸如 PI3K δ ）介導之疾病及／或病況。因此，本文中所提供者為抑制一或多個 PI3K 異構物之方法。在一具體實例中，所提供者為使用式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物抑制 PI3K δ 活性之方法。PI3K 異構物可被選擇性地或特異性地抑制。另外，該等化合物可用以治療性或預防性地抑制 PI3K 活性。

[0133] 在一些具體實例中，該方法包括將式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、

(IB-3)、或(IB-4)之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物以治療有效量的投予至需要其之個體(包括人類)。該方法可用於治療具有或被認為具有其症狀或病理由PI3K δ 表現或活性介導的疾病或病況之個體。

[0134] 除了本文中所述的治療用途之外，某些式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或(IB-4)之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物具有一或多種選自下列的性質：(i) 對任何PI3K亞型(諸如PI3K δ)的選擇性；(ii) 肝細胞穩定性；及(iii) 在細胞分析中的效力。在一具體實例中，某些式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或(IB-4)之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物具有對任何PI3K亞型(諸如PI3K δ)的選擇性。在其他具體實例中，某些式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或(IB-4)之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物具有對至少PI3K δ 的選擇性。在又其他具體實例中，某些式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或(IB-4)之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物具有一種選自下列的性質：(i) 對PI3K δ 的選擇性；(ii) 肝細胞穩定性；及(iii) 在細胞分析中的效力。在又其他具體實例中，某些式(J)、(I)、(IA-

1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，具有：對 PI3K δ 的選擇性和肝細胞穩定性；或對 PI3K δ 的選擇性和在細胞分析中的效力；或肝細胞穩定性和在細胞分析中的效力。在一些具體實例中，某些式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物具有對 PI3K δ 的選擇性、肝細胞穩定性，和在細胞分析中的效力。

[0135] 在另一具體實例中，某些式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物具有肝細胞穩定性。個體之肝細胞穩定性可使用任何該項技藝中目前已知的方法（包括以下實例中所述的方法）測定。例如，肝細胞穩定性可根據清除率或半衰期定性。在一些具體實例中，在人類肝細胞中該半衰期係大於或約 3 小時、4 小時、5 小時、6 小時、7 小時、8 小時、9 小時、10 小時、11 小時、12 小時、或 15 小時。

[0136] 在又另一具體實例中，某些式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、 或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物具有在細胞分析中的效力。在細胞分析中的效力可使用任何該項技藝中目前已知的方法（包括以下實例中所述的方法）測定。在一些具體實例中，在細胞分析中

的活性小於 10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1nM、0.1 nM、或 0.01 nM。

[0137] 例如，某些化合物可具有對至少一種 PI3K 異構物（包括 PI3K δ ）之選擇性和具有根據大於 3 小時之半衰期的肝細胞穩定性。

[0138] “治療（Treatment 或 treating）”為獲得有利或所要結果（包括臨床結果）之方法。有利或所要臨床結果可包括下列之一或多者：

a) 抑制疾病或病況（例如，減少一或多個該疾病或病況所導致之症狀，及／或減少疾病或病況的程度）；

b) 減緩或阻止一或多個與疾病或病況相關的臨床症狀之發展（例如，穩定疾病或病況、防止或延緩疾病或病況的惡化或進展，及／或防止或延緩疾病或病況之蔓延（例如，轉移））；及／或

c) 減輕疾病，即，導致臨床症狀的消退（例如，改善疾病狀態、提供疾病或病況的部分或總緩解、提高另一藥物治療的效果、延緩疾病的進展、增加生活的品質、及／或延長生存期。

[0139] “預防（Prevention”或“preventing）”表示導致疾病或病況之臨床症狀不發展的疾病或病況之任何治療。在一些具體實例中，化合物可投予至處於疾病或病況風險或具有疾病或病況之家族史的個體（包括人類）。

[0140] “個體”係指已或將治療之對象、觀察或實驗的動物，諸如哺乳動物（包括人類）。本文所述方法可用於

人類治療及／或獸醫應用中。在一些具體實例中，該個體為哺乳動物。在一具體實例中，該個體為人類。

[0141] 式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物之術語“治療有效量”表示當投予至個體時足以有效治療，而提供治療利益諸如症狀的改善或疾病進展的減緩之量。例如，治療有效量可為足以減少疾病的症狀或因應 PI3K δ 活性的抑制之病症的量。治療有效量可視個體、將治療之疾病或病況、個體之重量及年齡、疾病或病況的嚴重性、和投予的方式而改變，其可由一般技藝人士容易地決定。

[0142] 術語“抑制”指示生物活性或過程之基線活性的降低。“PI3K δ 異構物之活性的抑制”或其變體係指相對於在式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物不存在下之 PI3K 異構物的活性，直接或間接因應式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物的存在而任何 PI3K 異構物（例如， α 、 β 、 γ 或 δ ）之活性的減少。在一些具體實例中，PI3K δ 活性之抑制可與在治療前的相同個體、或未接受治療的其他個體比較。

[0143] 不希望受限於任何理論，PI3K δ 活性的減少可能由於化合物與 PI3K δ 的直接交互作用，或由於本文所述

之化合物與一個或多個其他因素的交互作用，從而影響 PI3K δ 活性。例如，在式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物存在下，藉由直接結合於 PI3K δ 、藉由使（直接或間接）的另一因素降低 PI3K δ 活性、或藉由（直接或間接）減小 PI3K δ 存在於細胞或有機體中的量可降低 PI3K δ 活性。

[0144] 術語“PI3K 亞型選擇性抑制劑”通常是指抑制一或多個 PI3K 亞型之活性比其他其餘 PI3K 亞型更有效之化合物。舉例來說，術語“PI3K δ 選擇性抑制劑”通常是指抑制 PI3K δ 亞型之活性比 PI3K 家族之其他亞型（例如，PI3K α 、 β 、或 γ ）更有效的化合物。術語“PI3K α 選擇性抑制劑”通常是指抑制 PI3K α 亞型之活性比 PI3K 家族的其他亞型（例如，PI3K β 、 δ 、或 γ ）更有效之化合物。術語“PI3K β 選擇性抑制劑”通常是指抑制 PI3K β 亞型之活性比 PI3K 家族的其他亞型（例如，PI3K α 、 δ 、或 γ ）更有效之化合物。術語“雙重 PI3K α/β 選擇性抑制劑”通常是指抑制 PI3K α 和 PI3K β 亞型之活性比 PI3K 家族的其他亞型（例如，PI3K δ 或 γ ）更有效之化合物。

[0145] 化合物作為酶活性（或其他生物活性）之抑制劑的相對效力可藉由測定在各化合物抑制該活性至預定程度的濃度，然後比較該等結果而建立。在一具體實例中，化合物作為一或多個 PI3K 亞型之抑制劑的效力可藉由在生物化學分析中抑制 50% 之活性的濃度（即，50%

抑制劑濃度或“ IC_{50} ”)測定。 IC_{50} 測定可使用該項技藝中已知的習用技術(包括以下實例中所述技術)來實現。通常, IC_{50} 可藉由測量在所研究之化合物的濃度範圍內存在下給定酶的活性來確定。酶活性的實驗獲得值然後可對所使用的化合物之濃度作圖。顯示50%酶活性(相較於沒有任何抑制劑存在下之活性)的抑制劑之濃度為 IC_{50} 值。類似地,其他抑制劑濃度可透過適當活性測定來定義。例如,在一些環境中,可能希望建立90%抑制劑濃度,即, IC_{90} 。

[0146] 在一具體實例中, $PI3K\delta$ 選擇性抑制劑為呈現關於 $PI3K\delta$ 的50%抑制劑濃度(IC_{50})比任何或所有其他類I $PI3K$ 家族成員之 IC_{50} 值低至少10-倍,另一方面至少20-倍,和另一方面至少30-倍之化合物。在另一具體實例中, $PI3K\delta$ 選擇性抑制劑為呈現關於 $PI3K\delta$ 的 IC_{50} 比關於任何或所有其他I類 $PI3K$ 家族成員之 IC_{50} 值低至少50-倍,另一方面至少100-倍,另外的方面至少200-倍,和又一方面至少500-倍之化合物。 $PI3K\delta$ 選擇性抑制劑通常以致使其選擇性地抑制 $PI3K\delta$ 活性之量投予,如上所述。

[0147] 在一具體實例中, $PI3K\alpha$ 選擇性抑制劑為呈現關於 $PI3K\alpha$ 的50%抑制劑濃度(IC_{50})比關於任何或所有其他I類 $PI3K$ 家族成員之 IC_{50} 值低至少10-倍,另一方面至少20-倍,和另一方面至少30-倍之化合物。在另一具體實例中, $PI3K\alpha$ 選擇性抑制劑為呈現關於 $PI3K\alpha$ 的 IC_{50} 比關於任何或所有其他I類 $PI3K$ 家族成員之 IC_{50} 值

低至少 50-倍，另一方面至少 100-倍，另一方面至少 200-倍，和又一方面至少 500-倍之化合物。PI3K α 選擇性抑制劑通常以致使其選擇性地抑制 PI3K δ 活性之量投予，如上所述。

[0148] 在一具體實例中，PI3K β 選擇性抑制劑為呈現關於 PI3K β 的 50% 抑制劑濃度 (IC_{50}) 比關於任何或所有其他 I 類 PI3K 家族成員之 IC_{50} 值低至少 10-倍，另一方面至少 20-倍，和另一方面至少 30-倍之化合物。在另一具體實例中，PI3K β 選擇性抑制劑為呈現關於 PI3K β 的 IC_{50} 比關於任何或所有其他 I 類 PI3K 家族成員之 IC_{50} 值低至少 50-倍，另一方面至少 100-倍，另一方面至少 200-倍，和又一方面至少 500-倍之化合物。PI3K β 選擇性抑制劑通常以致使其選擇性地抑制 PI3K β 活性之量投予，如上所述。

[0149] 在一具體實例中，雙重 PI3K α/β 選擇性抑制劑為呈現關於 PI3K α 和 PI3K β 的 50% 抑制劑濃度 (IC_{50}) 比關於任何或所有其他 I 類 PI3K 家族成員之 IC_{50} 值低至少 10-倍，另一方面至少 20-倍，和另一方面至少 30-倍之化合物。在另一具體實例中，雙重 PI3K α/β 選擇性抑制劑為呈現關於 PI3K α 和 PI3K β 的 IC_{50} 比關於任何或所有其他 I 類 PI3K 家族成員之 IC_{50} 值低至少 50-倍，另一方面至少 100-倍，另外的方面至少 200-倍，和又一方面至少 500-倍之化合物。雙重 PI3K α/β 選擇性抑制劑通常以致使其選擇性地抑制 PI3K α 和 PI3K β 活性之量投予，如上所

述。

[0150] 本文所述之方法可體內或離體應用於細胞群。“體內”表示在活個體內，如在動物或人內。就此而論，本文所述的方法也可治療上用於個體。“離體”表示活個體之外。離體細胞群體的例子包括體外細胞培養物和包括得自個體的體液或組織樣品的生物樣品。該等樣品可藉由該項技藝中熟知的方法獲得。示例性的生物流體樣品包括血液、腦脊液、尿液和唾液。示例性的組織樣品包括其腫瘤和生物檢體。就此而論，本發明可用於各種目的，包括治療和實驗目的。例如，本發明可離體用於測定特定適應症、細胞類型、個體和其他參數之最佳方案及／或 PI3K δ 選擇性抑制劑的投予劑量。從該等使用中收集之資訊可用於實驗目的或用於臨床以設定用於體內治療之方案。其他本發明可適用之離體使用係描述於下文或對於熟習該項技藝者將變得顯而易見。所選式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其藥學上可接受的鹽、前藥或溶劑化物可進一步示性，以檢查在人類或非人類個體中的安全性或耐受劑量。該等性質可使用熟習該項技藝者公知的方法進行。

[0151] 相較於其它 PI3K 亞型，PI3K δ 通常表現於造血細胞。因此，可在造血細胞中觀察到 PI3K δ 的選擇性抑制劑之直接作用。造血細胞通常分化成淋巴樣先驅細胞，或髓樣先驅細胞，此兩種最終分化成各種成熟細胞類型，

包括白血球。一類型的造血細胞之異常增殖常常會干擾其他造血細胞類型的產生或生存，其會導致免疫受損、貧血及／或血小板減少症。本文所述之方法可藉由抑制造血細胞的異常增殖來治療造血細胞的異常增殖。結果，這些方法也可改善主要作用所導致的症狀和繼發病況諸如白血球或淋巴細胞的全身或局部水平過度。

[0152] 在一些具體實例中，本文所述之化合物可用以治療患有各種涉及造血細胞的異常增殖（包括淋巴樣先驅細胞衍生的細胞及／或髓樣先驅細胞衍生的細胞之過量產生）的疾病狀態、病症和病況（也統稱為“適應症”）之個體。該等適應症可包括（例如）白血病、淋巴瘤、骨髓增生性疾病、骨髓增生不良症候群、和漿細胞腫瘤。在某些具體實例中，本文所述之化合物可用以治療惡性血液疾病、發炎、自體免疫疾病、過敏性疾病、心血管疾病、和自體免疫疾病。在某些具體實例中，過敏性疾病可包括所有形式的過敏。

[0153] 在其他具體實例中，本文所述之化合物可用以治療由 PI3K 活性（諸如 PI3K δ 活性）介導、依賴或相關之癌症。在某些具體實例中，該疾病為血液系統惡性腫瘤。在某些具體實例中，該疾病為淋巴瘤、多發性骨髓瘤、或白血病。在特殊具體實例中，血液系統惡性腫瘤為白血病或淋巴瘤。在特定具體實例中，該疾病為急性淋巴細胞性白血病（ALL）、急性骨髓白血病（AML）、慢性淋巴細胞性白血病（CLL）、小淋巴細胞淋巴瘤

(SLL)、骨髓增生異常症候群(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性骨髓白血病(CML)、青少年骨髓單核球白血病(JMML)、多發性骨髓瘤(MM)、霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤(iNHL)、難治型iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldstrom's macroglobulinemia)(WM)、微小殘留病(minimal residual disease)(MRD)、T-細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、擴散性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)、T-細胞急性淋巴細胞性白血病(T-ALL)、B-細胞急性淋巴細胞性白血病(B-ALL)、淋巴漿細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、或勃氏(Burkitt)淋巴瘤。在一具體實例中，該疾病為T-細胞急性淋巴細胞性白血病(T-ALL)或B-細胞急性淋巴細胞性白血病(B-ALL)。應理解的是：非霍奇金氏淋巴瘤在某些具體實例中可包含無痛B-細胞疾病，其包括(例如)濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症和邊緣區淋巴瘤，以及侵襲性淋巴瘤，其包括(例如)勃氏(Burkitt)淋巴瘤、擴散性大B-細胞淋巴瘤(DLBCL)和套細胞淋巴瘤(MCL)。

[0154] 在其他具體實例中，該疾病為固態腫瘤。在特定具體實例中，該固態腫瘤係選自胰腺癌、膀胱癌、直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭和頸癌、黑色素瘤、神

經內分泌癌、CNS 癌、腦腫瘤（例如，神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠細胞瘤、成人多形性神經膠質母細胞瘤、和成人間變性星形細胞瘤）、骨癌或軟組織肉瘤。在一些具體實例中，該固態腫瘤係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌、CNS 癌、黑色素瘤、卵巢癌、腎癌、前列腺癌、或乳癌。

[0155] 在一些具體實例中，該疾病為自體免疫疾病。在特定具體實例中，該自體免疫疾病為全身性紅斑狼瘡（SLE）、重症肌無力症、風濕性關節炎（RA）、急性播散性腦脊髓炎、特發性血小板減少紫斑症、多發性硬化症（MS）、修格連氏症候群、牛皮癬、自體免疫溶血性貧血、氣喘、或慢性阻塞性肺臟疾病（COPD）。在其他具體實例中，該疾病為發炎。在又其他具體實例中，該疾病為過度或破壞性免疫反應，諸如氣喘、風濕性關節炎、慢性阻塞性肺臟疾病（COPD）和狼瘡。

[0156] 所提供者為一種藉由將式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物投予至而治療患有或懷疑患有回應或認為是回應抑制 PI3K δ 活性之疾病或病況的個體之方法。

[0157] 所提供者也為一種藉由使多肽與式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物接觸而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 δ

多肽的激酶活性之方法。

[0158] 所提供者也為一種破壞白血球功能之方法，其包含在有此需要的個體（例如，人類）中使白血球與有效量的式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物接觸。

[0159] 所提供者也為一種抑制造血起源之癌細胞的生長或增殖之方法，其包含使癌細胞與有效量的式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物接觸。

組合療法

[0160] 在一具體實例中，本申請案之化合物（例如，式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物）可與一或多種正用以及／或開發以治療癌症或炎症性疾病的額外治療劑組合使用。一或多種額外治療劑可為對 PI3K 諸如 PI3K γ 、PI3K β 、及／或 PI3K α 、Janus 激酶（JAK）諸如 JAK1、JAK2 及／或 JAK3、脾臟酪胺酸激酶（SYK）、布魯頓氏（Bruton's）酪胺酸激酶（BTK）、含有蛋白質抑制劑（BRD）諸如 BRD4 之布羅莫結構域（bromodomain）、離胺醯基氧化酶蛋白質（LOX）、似離胺醯基氧化酶的蛋

白質（LOXL）諸如 LOXL1-5、基質金屬蛋白酶（MMP）諸如 MMP 1-10、腺苷 A2B 受體（A2B）、異檸檬酸鹽脫氫酶（IDH）諸如 IDH1、細胞凋亡信號調節激酶（ASK）諸如 ASK1、絲胺酸/蘇胺酸激酶 TPL2、盤狀結構域受體（DDR）諸如 DDR1 和 DDR2、組織蛋白去乙酰酶（HDAC）、蛋白質激酶 C（PKC）、或其任何組合之抑制劑。

[0161] 一、二、三、或更多種的治療劑（例如 PI3K 抑制劑、JAK 抑制劑、SYK 抑制劑、BTK 抑制劑、BRD4 抑制劑、LOXL2 抑制劑、MMP9 抑制劑、A2B 抑制劑、IDH 抑制劑、ASK 抑制劑、TPL2 抑制劑、DDR1 抑制劑、TBK 抑制劑、HDAC 抑制劑、PKC 抑制劑）可與化學治療劑、免疫治療劑、放射治療劑、抗腫瘤劑、抗癌劑、抗纖維化劑、抗血管生成劑、治療抗體、或其任何組合進一步使用或組合。

[0162] 化學治療劑可以彼等的作用機制分類成（例如）下列群組：抗代謝物/抗癌劑諸如嘧啶類似物（氟尿苷（floxuridine）、卡培他濱（capecitabine）、和阿糖胞苷（cytarabine）；嘌呤類似物、葉酸鹽拮抗劑及相關的抑制劑抗增殖/抗有絲分裂劑，包括天然產物諸如長春花生物鹼（長春鹼（vinblastine）、長春新鹼（vincristine））和微管諸如紫杉烷（紫杉醇、多西他賽（docetaxel））、長春鹼（vinblastin）、諾考達唑（nocodazole）、埃坡黴素（epothilones）和溫諾平（navelbine）、表鬼臼毒素

(epididodophyllotoxins) (依托泊苷 (etoposide)、替尼泊苷 (teniposide)) ; DNA 破壞劑 (放線菌黴素 (actinomycin)、安吖啶 (amsacrine)、白消安 (busulfan)、卡鉑 (carboplatin)、氯芥苯丁酸 (chlorambucil)、順鉑 (cisplatin)、環磷醯胺、賽多新 (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 (ifosfamide)、黴法蘭 (melphalan)、二氯甲基二乙胺 (merchlorehtamine)、絲裂黴素 (mitomycin)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、亞硝脲、丙卡巴肼 (procarbazine)、紫杉醇 (taxol)、泰索帝 (taxotere)、替尼泊苷 (teniposide)、依托泊苷 (etoposide)、三伸乙基硫代磷醯胺) ; 抗生素諸如更生黴素 (dactinomycin) (放線菌黴素 (actinomycin) D)、道諾黴素 (daunorubicin)、小紅莓 (doxorubicin) (阿黴素 (adriamycin))、艾達魯比辛 (idarubicin)、蒽環類、米托蒽醌 (mitoxantrone)、博萊黴素 (bleomycin)、普卡黴素 (plicamycin) (光輝黴素 (mithramycin)) 和絲裂黴素 (mitomycin) ; 酶類 (全身性代謝 L-天冬醯胺酸和剝奪不具有合成其本身的天冬醯胺酸之能力的細胞之 L-天冬醯胺酸酶) ; 抗血小板劑 ; 抗增生/抗有絲分裂的烷基化劑諸如氮芥、環磷醯胺及類似物、黴法蘭 (melphalan)、氯芥苯丁酸和 (六甲基三聚氰胺 (hexamethylmelamine) 及噻替哌 (thiotepa))、烷基亞硝

基脲（BCNU）及類似物、鏈脲佐菌素（streptozocin））、特拉辛（trazenes）-卡巴嗪（dacarbazine）（DTIC）；抗增生/抗有絲分裂抗代謝物，諸如葉酸類似物（甲胺蝶呤）；鉑配位錯合物（例如，順鉑、奧沙利鉑（oxiloplatinim）、卡鉑）、丙卡巴肼（procarbazine）、羥基脲、米托坦（mitotane）、氨基魯米特（aminogluthethimide）；激素、激素類似物（雌激素、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、合成肝素鹽和其他凝血酶抑制劑）；纖維蛋白溶解劑（諸如組織血纖維蛋白溶酶原活化劑，鏈激酶（streptokinase）和尿激酶（urokinase））、阿司匹林（aspirin）、雙嘧達莫（dipyridamole）、噻氯匹定（ticlopidine）、氯吡格雷（clopidogrel）；抗遷移劑（antimigratory agent）；抗分泌劑（布雷菲德菌素（breveldin））；免疫抑制劑（他克莫司（tacrolimus）、西羅莫司（sirolimus）、硫唑嘌呤（azathioprine）、黴酚酸酯（mycophenolate））；化合物（TNP-470、金雀異黃酮）和生長因子抑制劑（血管內皮細胞生長因子抑制劑、人類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））；細胞週期抑制劑和分化誘導劑（視網酸）；抑制劑、拓撲異構酶抑制

劑（小紅莓（doxorubicin）（阿黴素（adriamycin））、道諾黴素（daunorubicin）、更生黴素（dactinomycin）、依尼泊苷（eniposide）、表柔比星（epirubicin）、依托泊苷（etoposide）、艾達魯比辛（idarubicin）、伊立替康（irinotecan）和米托蒽醌（mitoxantrone）、拓撲替康（topotecan）、伊立替康（irinotecan）、喜樹鹼（camptothecin）、皮質類固醇（皮質酮、地塞米松（dexamethasone）、氫皮質酮、甲基潑尼松龍（methylprednisolone）、普賴松（prednisone）及潑尼松龍（prenisolone））；長因子訊息傳導激酶抑制劑；功能障礙誘導劑、毒素諸如霍亂毒素、蓖麻毒蛋白、假單胞菌外毒素、百日咳博德氏桿菌腺苷酸環化酶毒素、或白喉毒素，及半胱天冬酶活化劑；和染色質。

[0163] 如使用在本文中術語“化學治療劑”或“化學治療”（或在用化學治療劑治療之情形中為“化學治療法”）可包括任何可使用於治療癌症之非蛋白質（例如，非肽）化合物。化學治療劑的例子包括烷化劑諸如噻替哌（thiotepa）和環磷醯胺；烷基磺酸鹽類，諸如白消安（busulfan）、英丙舒凡（improsulfan）及哌泊舒凡（pipsulfan）；氮丙啶類諸如苯多巴（benzodopa）、卡波醌（carboquone）、甲基優瑞多巴（meturedopa）及優瑞多巴（uredopa）；伸乙亞胺類（ethylenimines）及甲基蜜胺（methylnmelamines）（emylerumines 和 memylamelamines）包包括六甲蜜胺（alfretamine）、三

伸乙基蜜胺 (triemylenemelamine) 、三伸乙基磷醯胺、
 三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲基蜜胺 (trimemylolomelamine) ；多聚乙醯類 (acetogenins) (尤
 其布拉它辛 (bullatacin) 及布拉它辛酮 (bullatacinone)
) ；喜樹鹼 (camptothecin) (包括合成類似物拓撲替康
 (topotecan)) ；苔蘚蟲素；凱利他汀 (callystatin) ；
 CC-1065 (包括其之阿多來新 (adozelesin) 、卡折來新 (carzelesin) 及比折來新 (bizelesin) 合成類似物) ；念珠
 藻素類 (cryptophycins) (尤其念珠藻素 1 及念珠藻素
 8) ；尾海兔素 (dolastatin) ；多卡黴素 (duocarmycin)
 (包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1) ；軟珊瑚醇 (eleutherobin) ；水鬼蕉鹼 (pancratistatin) ；匍枝珊瑚醇
 (sarcodictyin) ；海綿抑素 (spongistatin) ；氮芥 (nitrogen mustards) ，諸如氯芥苯丁酸 (chlorambucil) 、
 蔡氮芥 (chlornaphazine) 、氯磷醯胺 (cholophosphamide)
) 、雌莫司汀 (estramustine) 、異環磷醯胺 (ifosfamide)
) 、甲基二 (氯乙基) 胺 (mechlorethamine) 、氧化甲基
 二 (氯乙基) 胺鹽酸鹽、黴法蘭 (melphalan) 、新恩比
 興 (novembichin) 、膽甾醇對苯乙酸氮芥 (phenesterine)
) 、潑尼莫司汀 (prednimustine) ；曲洛磷胺 (trofosfamide) 、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard) ；亞硝脲
 諸如卡莫司汀 (carmustine) 、氯脲黴素 (chlorozotocin)
) 、福莫司汀 (fotemustine) 、洛莫司汀 (lomustine) 、
 尼莫司汀 (nimustine) 、雷諾莫司汀 (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 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；雙磷酸鹽類，諸如氯屈膦酸鹽（clodronate）；埃斯培拉黴素（esperamicin）；以及新制癌菌素（neocarzinostatin）發色團及相關色蛋白（chromoprotein）烯二炔抗生素發色團）、阿克拉黴素（aclacinomycin）、放線菌黴素（actinomycin）、安麴黴素（authramycin）、重氮絲胺酸（azaserine）、博萊黴素（bleomycin）、放線菌素 C（cactinomycin）、卡拉比星（carabycin）、洋紅黴素（carrninomycin）、嗜癌素（carzinophilin）、色黴素（chromomycinis）、更生黴素（dactinomycin）、道諾黴素（daunorubicin）、地托比星（detorubicin）、6-重氮基-5-側氧基-L-正白胺酸、小紅莓（doxorubicin）（包括咪啉基-小紅莓、氰咪啉基-小紅莓、2-吡咯基-小紅莓和去氧小紅莓）、表柔比星（epirubicin）、依索比星（esorubicin）、艾達魯比辛（idarubicin）、麻西羅黴素（marcellomycin）、絲裂黴素（mitomycin）（諸如絲裂黴素 C）、黴酚酸（mycophenolic acid）、諾加黴素（nogalamycin）、橄欖黴素（olivomycin）、培洛黴素（peplomycin）、波弗黴素（porfiromycin）、嘌呤黴素（puromycin）、三鐵阿黴素（quelamycin）、羅多比星（rodorubicin）、鏈黑菌素（streptonigrin）、鏈脲黴素（

streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物諸如氨甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物諸如得莫特林(demopterin)、氨甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物諸如環胞苷(ancitabine)、阿紫胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷(dideoxyiridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；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(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑諸如弗羅林酸(frolinic acid)；乙醯葡醛酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；海曲布西(hestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地佛法明(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吖醌

diaziquone) ; 伊佛米新 (elfomithine) ; 依利醋鉍 (elliptinium acetate) ; 埃博黴素 (epothilone) ; 依託格魯 (etoglucid) ; 硝酸鎂 ; 羥基脲 (hydroxyurea) ; 香菇多糖 (lentinan) ; 菊白葉酸 (leucovorin) ; 洛尼代寧 (lonidainine) ; 類美登醇 (maytansinoid) 諸如美登素 (maytansine) 及安絲菌素 (ansamitocin) ; 米托胍脲 (mitoguazone) ; 米托蒽醌 (mitoxantrone) ; 莫匹達洛 (mopidamnol) ; 二胺硝吡啶 (nitraerine) ; 噴司他汀 (pentostatin) ; 苯來美特 (phenamet) ; 吡柔比星 (pirarubicin) ; 洛索蒽醌 (losoxantrone) ; 氟嘧啶 ; 醛葉酸 ; 足葉草酸 (podophyllinic acid) ; 2-乙基醯肼 (2-ethylhydrazide) ; 丙卡巴肼 (procarbazine) ; PSK (r) ; 雷佐生 (razoxane) ; 根黴素 (rhizoxin) ; 西佐喃 (sizofiran) ; 螺旋鍺 (spirogermanium) ; 細交鏈孢菌酮酸 (tenuazonic acid) ; 三亞胺醌 (triaziquone) ; 2,2',2''-三氯三乙胺 (tricUorotriemylamine) ; 新月毒素 (trichothecene) (尤其 T-2 毒素、維拉庫林 A (verracurin A)、桿孢菌素 A (roridin A) 及蛇形菌素 (anguidine)) ; 烏拉坦 (urethan) ; 長春地辛 (vindesine) ; 達卡巴嗪 (dacarbazine) ; 甘露醇氮芥 (mannomustine) ; 二溴甘露醇 (mitobronitol) ; 二溴衛矛醇 (mitolactol) ; 哌泊溴烷 (pipobroman) ; 格塞圖辛 (gacytosine) ; 阿拉伯糖苷 (arabinoside) ("Ara-C") ; 環磷醯胺 ; 噻替派 (thiopeta) ; 紫杉烷 (taxoid) , 例如 , 紫杉醇 (TAXOL

(r)) 和多西他賽 (docetaxel) (TAXOTERE (r)) ; 氯芥苯丁酸 (chlorambucil) ; 吉西他濱 (gemcitabine) (Gemzar (r)) ; 6-硫鳥嘌呤 ; 巯基嘌呤 ; 氮甲喋呤 ; 鉑類似物諸如順鉑 (cisplatin) 及卡鉑 (carboplatin) ; 長春鹼 (vinblastine) ; 鉑 ; 依托泊苷 (etoposide) (VP-16) ; 異環磷醯胺 (ifosfamide) ; 米托蒽醌 (mitroxantrone) ; 長春新鹼 (vincristine) ; 長春瑞濱 (vinorelbine) (溫諾平 (Navelbine) (r)) ; 諾安托 (novantrone) ; 替尼泊苷 (teniposide) ; 依達曲沙 (edatrexate) ; 柔紅黴素 (daunomycin) ; 胺基蝶呤 (aminopterin) ; 截瘤達 (xeoloda) ; 伊班膦酸鹽 (ibandronate) ; CPT-11 ; 拓撲異構酶 (拓撲異構酶) 抑制劑 RFS 2000 ; 二氟甲基鳥胺酸 (difluoromethylornithine) (DMFO) ; 類視色素 (retinoid) 諸如視黃酸 (retinoic acid) ; 卡培他濱 (capecitabine) ; FOLFIRI (氟尿嘧啶、菊白葉酸 (leucovorin) 、和伊立替康 (irinotecan)) 和任何上述之醫藥上可接受的鹽類、酸類或衍生物。一或多種化學治療劑係使用或包括於本申請案中。例如，吉西他濱 (gemcitabine) 、 nab-紫杉醇、和吉西他濱 (gemcitabine) /nab-紫杉醇係與用於治療增生性病症之 JAK 抑制劑及／或 PI3K δ 抑制劑一起使用。

[0164] 化學治療劑也可包括 (例如) 用於調節或抑制對腫瘤之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑 (SERM) ，包括 (例如) 他莫昔芬 (

tamoxifen) (包括 NolvadexTM)、雷諾昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羥基他莫昔芬 (4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬 (trioxifene)、凱奧昔芬 (keoxifene)、LY117018、奧那司酮 (onapristone) 和托瑞米芬 (toremifene) (Fareston (r))；酶芳香酶之抑制劑，其調節雌激素在腎上腺中產生，諸如 (例如) (4 (5)-咪唑類、胺魯米特 (aminoglutethimide)、醋酸甲地孕酮 (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 (letrozole) (Femara (r)) 和阿那曲唑 (anastrozole) (Arimidex (r))；及抗雄激素，諸如氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide) 和戈舍瑞林 (goserelin)；上述任一者之醫藥上可接受的鹽類、酸類及衍生物。

[0165] 抗血管生成劑包括 (但不限於) 類視色素酸及其衍生物、2-甲氧雌甾二醇、ANGIOSTATIN (r)、ENDOSTATIN (r)、蘇拉明 (suramin)、角鯊胺、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、軟骨衍生之抑制劑、紫杉醇 (paclitaxel) (nab-紫杉醇)、血小板因子 4、硫酸魚精蛋白 (鯡精蛋白)、硫酸幾丁質衍生物 (自雪花蟹殼製備)、硫酸多醣

肽聚糖複合物 (sp-pg)、星形孢菌素 (staurosporine)、基質代謝之調節劑，包括例如脯胺酸類似物 (1-四氫吡嗪-2-甲酸 (LACA))、順羥基脯胺酸、d,l-3,4-脫氫脯胺酸、硫代脯胺酸、 α -二吡啶基、 β -胺基丙腈反丁烯二酸鹽、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮；甲胺喋呤 (methotrexate)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、肝素、干擾素、2 巨球蛋白-血清、chimp-3、抑凝乳蛋白酶素、 β -環糊精十四烷硫酸鹽、依泊尼黴素 (eponemycin)；煙黴素 (fumagillin)、金硫丁二鈉、d-青黴胺 (CDPT)、 β -1-抗膠原酶-血清、 α -2-抗血纖維蛋白酶、比生群 (bisantrene)、氯苯紫利二鈉 (lobenzarit disodium)、n-2-羧苯基-4-氯鄰胺基苯甲酸二鈉或 "CCA"、沙利多邁 (thalidomide)；血管生成抑制類固醇 (angostatic steroid)、羧基氨基咪唑 (carboxynaminimidazole)；金屬蛋白酶抑制劑諸如 BB94。其他抗血管生成劑包括抵抗此等血管生成生長因子之抗體，較佳單株抗體： β -FGF、 α -FGF、FGF-5、VEGF 亞型、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。

[0166] 抗纖維化劑包括但不限於化合物諸如 β -胺基丙腈 (propionitrile) (BAPN)，以及 1990 年 10 月 23 日核發給 Palfreyman 等人的美國專利第 4,965,288 號 (標題為 "Inhibitors of lysyl oxidase"，係有關離胺醯基氧化酶

之抑制劑及彼等於治療與膠原異常沉積有關的疾病和病況之用途)；1991年3月5日核發給 Kagan 等人的美國專利第 4,997,854 號 (標題 "Anti-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate", 係有關用於治療各種病理纖維化狀態的抑制 LOX 之化合物) 中所揭示之化合物, 彼等以引用方式併於本文中。另外例示抑制劑為該等 1990 年 7 月 24 日核發給 Palfreyman 等人的美國專利第 4,943,593 號, 標題 "Inhibitors of lysyl oxidase", 係有關化合物諸如 2-異丁基-3-氟-、氯-、或溴-烯丙胺; 以及, 例如, 美國專利第 5,021,456 號; 美國專利第 5,505,714 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 (係有關 2-(1-羥基甲基 (methyl)) -3-氟烯丙胺); 及美國專利申請案第 2004/0248871 號中所揭示者, 彼等以引用方式併於本文中。例示抗纖維化劑也包括與離胺醯基氧化酶之活性位置反應的一級胺類, 且更具體地說該等與羰基結合後產生藉由共振穩定之產物的一級胺類, 諸如下列一級胺類: 乙胺 (ethylenamine)、聯胺、苯肼、及彼等的衍生物、半卡肼、和脲衍生物、胺基脲類。諸如 β -胺基丙脲 (BAPN)、或 2-硝基乙胺、不飽和或飽和鹵胺類, 諸如 2-溴-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺、對-鹵苯甲胺類、硒高半胱胺酸 (selenohomocysteine) 內酯。且, 抗纖維化劑為穿透或不穿透細胞之銅螯合劑。例示化

合物包括間接抑制劑如該等阻斷源自離胺醯基和羥離胺醯基殘基藉由離胺醯基氧化酶之氧化去胺的醛衍生物之化合物，諸如硫醇胺類，特別是 D-青黴胺、或其類似物諸如 2-胺基-5-巯-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-胺基乙基）二硫基）丁酸、鈉-4-（（對-1-二甲基-2-胺基-2-羧乙基）二硫基）丁烷硫化物（sulphurate）、2-乙醯胺基乙基-2-乙醯胺基乙硫醇硫酸鹽、鈉-4-巯丁烷亞磺酸鹽三水合物。

[0167] 免疫治療劑包括且不限於適合用於治療患者之治療抗體；諸如阿巴伏單抗（abagovomab）、阿德木單抗（adecatumumab）、阿夫土珠單抗（afutuzumab）、阿來組單抗（alemtuzumab）、阿妥莫單抗（altumomab）、阿馬昔單抗（amatuximab）、馬安莫單抗（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）、柏納妥莫單抗（blinatumomab）、布雷昔單抗（brentuximab）、坎妥珠單抗（cantuzumab）、卡妥索單抗（catumaxomab）、西妥昔單抗（cetuximab）、西他土珠單抗（citatumumab）、西妥木單抗（cixutumumab）、克利凡珠單抗（clivatuzumab）、可納木單抗（conatumumab）、達雷木單抗（daratumumab）、屈子曲單抗（drozitumab）、達立夠單抗（duligotumab）、達斯奇單抗（dusigitumab）

）、地莫單抗（detumomab）、達西珠單抗（dacetuzumab）、達洛珠單抗（dalotuzumab）、依美昔單抗（ecromeximab）、依洛珠單抗（elotuzumab）、恩西妥昔單抗（ensituximab）、厄妥索單抗（ertumaxomab）、伊瑞西珠單抗（etaracizumab）、法立妥珠單抗（farietuzumab）、菲拉妥珠單抗（ficlatuzumab）、斐濟木單抗（figitumumab）、法蘭伏單抗（flanvotumab）、法妥斯單抗（futuximab）、加尼妥單抗（ganitumab）、吉妥單抗（gemtuzumab）、吉倫昔單抗（girentuximab）、格雷木單抗（glembatumumab）、替依莫單抗（ibritumomab）、伊戈伏單抗（igovomab）、依加妥珠單抗（imgatuzumab）、依達妥斯單抗（indatuximab）、奧英妥珠單抗（inotuzumab）、英妥木單抗（intetumumab）、易普利姆單抗（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）、羅伏妥單抗（lorvotuzumab）、魯卡木單抗（lucatumumab）、馬帕木單抗（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）、莫色妥莫單抗（moxetumomab）、那那妥單抗（narnatumab）、那莫單抗（naptumomab）、奈西木單抗（necitumumab）、尼妥珠單抗（nimotuzumab）、毓諾莫單抗（nofetumomabn）、奧托珠單抗（ocaratuzumab）、奧發木單抗（ofatumumab）、奧

拉妥單抗 (olaratumab)、奧普珠單抗 (oportuzumab)、奧果伏單抗 (oregovomab)、帕尼單抗 (panitumumab)、帕拉妥珠單抗 (parsatuzumab)、帕曲妥單抗 (patritumab)、沛土莫單抗 (pemtumomab)、帕妥珠單抗 (pertuzumab)、平妥單抗 (pintumomab)、普托木單抗 (pritumumab)、雷妥莫單抗 (racotumomab)、雷秋妥單抗 (radretumab)、利妥木單抗 (rilotumumab)、利妥昔單抗 (rituximab)、若巴木單抗 (robatumumab)、沙妥莫單抗 (satumomab)、西羅珠單抗 (sibrotuzumab)、西妥昔單抗 (siltuximab)、西妥珠單抗 (simtuzumab)、索利圖單抗 (solitomab)、他珠單抗 (tacatuzumab)、帕他普莫單抗 (taplitumomab)、替妥莫單抗 (tenatumomab)、特羅圖莫單抗 (teprotumumab)、替加珠單抗 (tigatuzumab)、托西莫單抗 (tositumomab)、曲妥珠單抗 (trastuzumab)、土可珠單抗 (tucotuzumab)、奧利圖斯單抗 (ublituximab)、維妥珠單抗 (veltuzumab)、伏色妥珠單抗 (vorsetuzumab)、伏妥莫單抗 (votumumab)、伏妥莫單抗 (伏妥莫單抗 (votumumab))、扎魯木單抗 (zalutumumab)、CC49 和 3F8。例示的治療抗體可進一步標記或結合放射性同位素粒子，諸如銥 In 111、釔 Y 90、碘 I-131。

[0168] 本申請案也提供用於治療正進行一或多種標準療法（諸如化學治療、放射線療法、免疫療法、外科手術、或其組合）的個體之方法。因此，一或多種治療劑或

抑制劑可在化學治療、放射線療法、免疫療法、外科手術或其組合投予之前、期間或之後投予。

[0169] 在某些具體實例中，該個體可為（i）實質上難以至少一種化學治療治癒、或（ii）用化學療法治療後復發、或（i）和（ii）二者之人類。在一些具體實例中，個體難以至少二種、至少三種、或至少四種化學治療（包括標準或實驗性化學治療）治癒。

[0170] 在某些具體實例中，個體係難以選自下列之至少一種、至少二種、至少三種、或至少四種化學治療（包括標準或實驗性化學治療）治癒：氟達拉濱（fludarabine）、利妥昔單抗（rituximab）、阿托珠單抗（obinutuzumab）、烷化劑、阿來組單抗（alemtuzumab）和其他化學治療諸如 CHOP（環磷醯胺、小紅莓（doxorubicin）、長春新鹼（vincristine）、普賴松（prednisone））；R-CHOP（利妥昔單抗（rituximab）-CHOP）；hyperCVAD（超分割環磷醯胺、長春新鹼（vincristine）、小紅莓（doxorubicin）、地塞米松（dexamethasone）、氮甲喋呤（methotrexate）、阿糖胞苷（cytarabine））；R-超 CVAD（利妥昔單抗（rituximab）-超 CVAD）；FCM（氟達拉濱（fludarabine）、環磷醯胺、米托蒽醌（mitoxantrone））；R-FCM（利妥昔單抗（rituximab）、氟達拉濱（fludarabine）、環磷醯胺、米托蒽醌（mitoxantrone））；硼替佐米（bortezomib）和利妥昔單抗（rituximab）；坦羅莫司（temsirolimus）和利

妥昔單抗（rituximab）；坦羅莫司（temsirolimus）和 Velcade[®]；碘-131 托西莫單抗（tositumomab）（Bexxar[®]）及 CHOP；CVP（環磷醯胺、長春新鹼（vincristine）、普賴松（prednisone））；R-CVP（利妥昔單抗（rituximab）-CVP）；ICE（異環磷醯胺（iphosphamide）、卡鉑（carboplatin）、依托泊苷（etoposide））；R-ICE（利妥昔單抗（rituximab）-ICE）；FCR（氟達拉濱（fludarabine）、環磷醯胺、利妥昔單抗（rituximab））；FR（氟達拉濱（fludarabine）、利妥昔單抗（rituximab））；及 D.T. PACE（地塞米松（dexamethasone）、沙利多邁（thalidomide）、順鉑（cisplatin）、阿黴素（Adriamycin）[®]、環磷醯胺、依托泊苷（etoposide））。

[0171] 以下描述化學治療（包括標準或實驗性化學治療）的其他例子。此外，某些淋巴瘤之治療評論於：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；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 頁中分析美國淋巴瘤發病樣式概況。

[0172] 治療淋巴瘤或白血病之免疫治療劑的例子包括但不限於利妥昔單抗（rituximab）（諸如 Rituxan）、

阿來組單抗（alemtuzumab）（諸如 Campath、MabCampath）、抗-CD19 抗體、抗-CD20 抗體、抗-MN-14 抗體、抗-TRAIL、抗-TRAIL DR4 和 DR5 抗體、抗-CD74 抗體、阿泊珠單抗（apolizumab）、貝伐單抗（bevacizumab）、CHIR-12.12、依帕珠單抗（epratuzumab）（hLL2- 抗-CD22 人類源化抗體）、加利昔單抗（galiximab）、ha20、替依莫單抗（ibritumomab tiuxetan）、魯昔單抗（lumiliximab）、米拉珠單抗（milatuzumab）、奧發木單抗（ofatumumab）、PRO131921、SGN-40、WT-1 類似物肽疫苗、WT1 126-134 肽疫苗、托西莫單抗（tositumomab）、自體性人類腫瘤源性 HSPPC-96、和維妥珠單抗（veltuzumab）。另外的免疫治療劑包括使用以個別病人類的腫瘤的基因構成為基礎之癌症疫苗，諸如淋巴瘤疫苗例子為 GTOP-99（MyVax[®]）。

[0173] 用於治療淋巴瘤或白血病之化學治療劑的例子包括阿地白介素（aldesleukin）、阿伏西地（alvocidib）、抗瘤酮（antineoplaston）AS2-1、抗瘤酮（antineoplaston）A10、抗胸腺細胞球蛋白、胺磷汀（amifostine）三水合物、胺基喜樹鹼（camptothecin）、三氧化二砷、 β -阿立辛（ β -alethine）、Bcl-2 家族蛋白質抑制劑 ABT-263、BMS-345541、硼替佐米（bortezomib）（Velcade[®]）、苔蘚蟲素 1、白消安（busulfan）、卡鉑（carboplatin）、坎帕斯（Campath）-1H、CC-5103、卡莫司汀（carmustine）、卡泊芬淨乙酸鹽（caspofungin

acetate)、克羅拉濱(clofarabine)、順鉑(cisplatin)、克拉屈濱(Cladribine)(Leustarin)、氯芥苯丁酸(Chlorambucil)(Leukeran)、薑黃素、環孢素(Cyclosporine)、環磷醯胺(賽洛生(Cyloxan)、安道生(Endoxan)、安道生那(Endoxana)、賽可斯汀(Cyclostin))、阿糖胞苷(cytarabine)、地尼介白素融合毒素(denileukin diftitox)、地塞米松(dexamethasone)、DT PACE、多西他賽(docetaxel)、尾海兔素(dolastatin) 10、小紅莓(阿黴素(Adriamycin)®、阿黴素(Adriblastine))、小紅莓鹽酸鹽、恩扎妥林(enzastaurin)、阿法依伯汀(epoetin alfa)、依托泊苷(etoposide)、依維莫司(Everolimus)(RAD001)、芬維A胺(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、黴法蘭(melphalan)、美司鈉(mesna)、夫拉平度(Flavopiridol)、氟達拉濱(Fludarabine)(氟達拉(Fludara))、格爾德黴素(Geldanamycin)(17-AAG)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊立替康(irinotecan)鹽酸鹽、伊沙匹隆(ixabepilone)、來那度胺(Lenalidomide)(Revlimid®、CC-5013)、淋巴激素活化殺手細胞、黴法蘭(melphalan)、氨甲喋呤(methotrexate)、米托蒽醌(mitoxantrone)鹽酸鹽、莫特沙芬釐(motexafin gadolinium)、麥考酚酸酯(mycophenolate mofetil)、奈拉濱(nelarabine)、奧利默森(oblimersen)(Genasense)奧巴拉西(Obatoclax)(GX15-070)、奧利

默森、醋酸奧曲肽 (octreotide acetate)、亞米茄-3 脂肪酸類、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、紫杉醇、PD0332991、PEG 基化脂質體小紅莓 (doxorubicin) 鹽酸鹽、培非司亭 (pegfilgrastim)、噴司他丁 (Pentstatin) (Nipent)、哌立福辛 (perifosine)、潑尼松龍 (Prednisolone)、普賴松 (Prednisone)、R-羅斯維汀 (R-roscovitine) (塞里昔布 (Selicilib)、CYC202)、重組干擾素 α 、重組白細胞介素-12、重組白細胞介素-11、重組 flt3 配體、重組人類血小板生成素、利妥昔單抗 (rituximab)、沙格莫司亭 (sargramostim)、西地那非 (sildenafil) 檸檬酸鹽、辛伐他汀 (simvastatin)、西羅莫司 (sirolimus)、苯乙烯基甙、他克莫司 (tacrolimus)、坦螺旋黴素 (tanespimycin)、坦羅莫司 (Temsirolimus) (CCl-779)、沙利多邁 (Thalidomide)、治療性同種異體淋巴細胞、噻替哌 (thiotepa)、替吡法尼 (tipifarnib)、Velcade® (硼替佐米 (bortezomib) 或 PS-341)、長春新鹼 (vincristine) (Oncovin)、長春新鹼硫酸鹽、長春瑞賓 (vinorelbine) 二酒石酸鹽、伏立諾他 (Vorinostat) (SAHA)、伏立諾他 (Vorinostat)、和 FR (氟達拉濱、利妥昔單抗 (rituximab))、CHOP (環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼、普賴松 (prednisone))、CVP (環磷醯胺、長春新鹼和普賴松)、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)、超 CVAD (超分割環磷醯胺、長春新鹼、小紅莓、地塞米

松、氮甲喋呤、阿糖胞苷）、ICE（異環磷醯胺（iphosphamide）、卡鉑和依托泊苷）、MCP（米托蒽醌、氯芥苯丁酸和潑尼松龍）、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）、和 R-MCP（R-MCP）。

[0174] 該治療性處置可以補充或組合任何上述療法與幹細胞移植或治療。修改方法的一個例子為放射性免疫治療，其中單株抗體與放射性同位素的粒子（諸如銥 In 111、釔 Y 90、碘 I-131）組合。組合治療的例子包括但不限於碘-131 托西莫單抗（tositumomab）（Bexxar[®]）、釔-90 替依莫單抗（ibritumomab）（Zevalin[®]）、Bexxar[®] 與 CHOP。

[0175] 其他治療性步驟包括末梢血液幹細胞移植、自體造血幹細胞移植、自體骨髓移植、抗體治療、生物治療、酶抑制劑治療、全身照射、輸注幹細胞、在幹細胞支持下清除骨髓（bone marrow ablation with stem cell support）、活體外處理之末梢血液幹細胞移植、臍帶血移植、免疫酶技術、藥理學研究、低 LET 鈷-60 γ 射線療法、博來黴素（bleomycin）、習知手術、放射療法、及非骨髓清除性同種異體造血幹細胞移植。

套組

[0176] 本文中所提供者也為套組，其包括式（J）、

(I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，和適當包裝。在一具體實例中，套組另外包括使用說明。一方面，套組包括式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，以及化合物使用於治療適應症（包括本文所述之疾病或病況）的標籤及／或說明。

[0177] 本文中所提供者也為包括式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物在適當容器中之製品。該容器可為小瓶、罐、安瓿、預裝的注射器和靜脈注射袋。

醫藥組成物及投予模式

[0178] 本文中所提供之化合物通常係以醫藥組成物之形式投予。因此，本文中所提供者也為醫藥組成物，其含有一或多種式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物及一或多種選自載體、佐劑和賦形劑之醫藥上可接受的媒液。適當醫藥上可接受的媒液可包括（例如）惰性固體稀釋劑及填料、稀釋劑（包括無菌水溶液及各種有機溶劑）、滲透促進劑、助溶劑及佐劑。該等組成物係以醫藥技藝中所熟知

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 & C.T. Rhodes, Eds.）。

[0179] 醫藥組成物可以單劑量或多劑量投予。該醫藥組成物可藉由各種方法包括（例如）直腸、經頰、鼻內及經皮路徑投予。在某些具體實例中，醫藥組成物可藉由動脈內注射、靜脈內、腹膜內、非經腸、肌內、皮下、經口、局部、或以吸入劑投予。在某些具體實例中，式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物係以靜脈內、肌內、非經腸、經鼻或經口投予。

[0180] 一種投予模式為（例如）藉由注射之非經腸。其中可併入本文所述之醫藥組成物而藉注射投予之形式包括（例如）水性或油性懸浮液、或具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油之乳液，以及酞劑、甘露糖醇、葡萄糖、或無菌水溶液，及類似醫藥媒液。

[0181] 口服投予可為本文所述之化合物的另一種投予路徑。投予可經由（例如）膠囊或腸溶錠。在製造包括至少一種式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物的醫藥組成物中，活性成分通常以賦形劑稀釋且/或封包於一種使其可為膠

囊、藥囊、紙或其他容器之形式的載劑內。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為固體、半固體或液體材料之形式，其充當活性成分之媒液、載劑或介質。因此，組成物可為錠劑、丸劑、粉末、口含片、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣溶膠（為固體形式或於液體介質中）、含例如最高達 10 重量%活性成分之軟膏、軟質及硬質明膠膠囊、無菌注射溶液及無菌包裝之粉末。

[0182] 適當賦形劑的一些例子包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、藻酸鹽、黃蓍膠、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙炔基吡咯啉酮、纖維素、無菌水、糖漿和甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑諸如滑石、硬脂酸鎂及礦油；潤濕劑；乳化及懸浮劑；防腐劑，諸如甲基及丙基羥基苯甲酸酯；甜味劑；及調味劑。

[0183] 包括至少一種式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物的組成物可經調配以在藉由採用此項技術中已知的步驟向患者投予之後提供活性成分之快速、持續或延遲釋放。用於經口投予之控制釋放藥物傳遞系統包括滲透泵系統及含有經聚合物塗佈之儲器或藥物-聚合物基質調配物之溶解系統。控制釋放系統的例子係列於美國專利號 3,845,770；4,326,525；4,902,514 中。用於本發明方法中之另一調配物採用經皮傳遞裝置（“貼片”）。該等經皮貼

片可用以提供受控量之本文所述化合物的連續或不連續輸注。經皮貼片用以輸送藥劑之結構及用途為此項技術所熟知的。參見例如美國專利號 5,023,252；4,992,445；及 5,001,139。該等貼片可建構以連續、脈衝式或按需要輸送藥劑。

[0184] 為了製備固體組成物諸如錠劑，主要活性成分係與醫藥賦形劑混合而形成含有式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物之均勻混合物的固體預調配組成物。當指稱此等預調配組成物為均勻時，該活性成分係均勻地分散在整個組成物中，使得該組成物可容易地細分為同樣有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。

[0185] 對於人類個體而言，式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物、或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物的示例性單位劑量水平在某些變型中可為介於約 0.01 mg 至約 1000 mg 之間，介於約 1 mg 至約 15 mg 之間、或介於約 50 mg 至約 200 mg 之間、或約 5 mg，約 10 mg，約 15 mg，約 25 mg，約 50 mg，約 75 mg，約 100 mg，約 125 mg、或約 150 mg、或約 175 mg，約 200 mg、或約 250 mg。

[0186] 本文所述之化合物的錠劑或丸劑可經塗覆或複合以提供產生長效作用或防止胃部酸性條件的優點之劑

型。例如，該錠劑或丸劑可包括內部劑量及外部劑量組份，後者為前者之外殼的形式。二組份可以腸溶層分開，該腸溶層用以抵抗在胃中崩解，並容許內部組份完整地進入十二指腸或延遲釋放。各種材料可使用於該等腸溶層或塗層，該等材料包括許多聚合酸類和聚合酸類與該等如蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素之材料的混合物。

[0187] 用於吸入或吹氣（insufflation）之組成物可包括在藥醫上可接受的水性或有機溶劑、或其混合物中之溶液和懸浮液、和粉末。液體或固體組成物可包含如前述之適當藥醫上可接受的賦形劑。在一些具體實例中，該組成物係藉由口或鼻呼吸途徑投予，以達局部或全身作用。在其他具體實例中，在藥醫上可接受的溶劑中之組成物可使用惰性氣體霧化。可自霧化裝置直接吸入霧化溶液，或霧化裝置可連接至面罩（facemask tent）、或間歇正壓呼吸機器。溶液、懸浮液、或粉末組成物可從以適當方式輸送調配物之裝置經口或經鼻投予。

給藥

[0188] 用於任何特定個體的式（J）、（I）、（IA-1）、（IA-2）、（IB-1）、（IB-2）、（IB-3）、或（IB-4）之化合物的特定劑量水平將取決於各種因素包括所使用之特定化合物的活性、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投予時間、投予路徑、和排泄率、藥物組合和進行治療的個體之特定疾病的嚴重性。例如，劑量

可表示為每公斤個體體重若干毫克的式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物 (mg/kg)。介於約 0.1 和 150 mg/kg 之間的劑量可為適當的。在一些具體實例中，約 0.1 和 100 mg/kg 可為適當的。在其他具體實例中介於 0.5 和 60 mg/kg 之間的劑量可為適當的。當調整廣泛不同大小的個體之間的劑量時，諸如當藥物使用於二位兒童和成年人時，或當將在非人類個體諸如狗轉換成適合於人類個體之劑量時發生，根據個體體重正規化是特別有效的。

[0189] 每日劑量也可描述為每劑量或每天投予的式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物的總量。式 (J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、或 (IB-4) 之化合物的每日劑量可為介於約 1 mg/天和 4,000 mg/天之間，介於約 2,000 mg/天至 4,000 mg/天之間，介於約 1 mg/天至 2,000 mg/天之間，介於約 1 mg/天至 1,000 mg/天之間，介於約 10 mg/天至 500 mg/天之間，介於約 20 mg/天至 500 mg/天之間，介於約 50 mg/天至 300 mg/天之間，介於約 75 mg/天至 200 mg/天之間，介於約 15 mg/天至 150 mg/天之間、或介於 1 mg/天和 15 mg/天之間。

[0190] 當口服投予時，人類個體之每日總劑量可介於 1 mg 和 1,000 mg 之間，介於約 10-500 mg/天之間，介於約 50-300 mg/天之間，介於約 75-200 mg/天之間、或介

於約 100-150 mg/天之間。

[0191] 式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物或其組成物可使用上述任何合適模式每日投予一次、兩次、三次或四次。且，用式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物投予或治療可持續數天；例如，對於一個治療週期，一般治療將持續至少 7 天、14 天或 28 天。在癌症化學治療中治療週期中是眾所周知的，且週期之間經常交替進行約 1 至 28 天（通常約 7 天或約 14 天）的休息期。在其他具體實例中，治療週期也可為連續的。

[0192] 在一特殊具體實例中，該方法包含將約 1 至 500 mg 之初始日劑量的式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物投予至個體和以增量增加劑量直至達到臨床效力。可使用約 5、10、25、50、或 100 mg 之增量來增加劑量。該劑量可每日、每隔一天、每週兩次或每週一次增加。

式 (I) 化合物之合成

[0193] 式 (J) 、 (I) 、 (IA-1) 、 (IA-2) 、 (IB-1) 、 (IB-2) 、 (IB-3) 、或 (IB-4) 之化合物可使用本文中所揭示的方法及其鑑於本文之揭示將顯而易見的例行修正，和在該項技術中眾所周知的方法製備。除了

本文之教示以外，可使用習用及眾所周知之合成方法。本文所述之典型化合物的合成可如下列實例中所述來實現。若可用，則試劑可商業上購自例如 Sigma Aldrich 或其他化學品供應商。

一般合成：

[0194] 本文所述化合物的典型具體實例可使用下述一般反應流程合成。鑑於本文之說明將顯而易見：可使用具有類似結構之其他材料置換起始材料來改變一般流程，而產生對應不同之產物。採用下列合成之說明以提供許多可如何改變起始材料來提供對應產物之實例。就已定義取代基之所需產物而言，必要的起始材料通常可經由檢驗來決定。起始物質一般係得自市售來源或使用公開方法合成。為了合成本揭示中所述之具體實例的化合物，待合成之化合物的結構之檢驗將提供各取代基之識別。通常藉由簡易檢驗方法的必要起始物質之識別使最終產物之識別顯而易見，本文列出實例。

合成反應參數

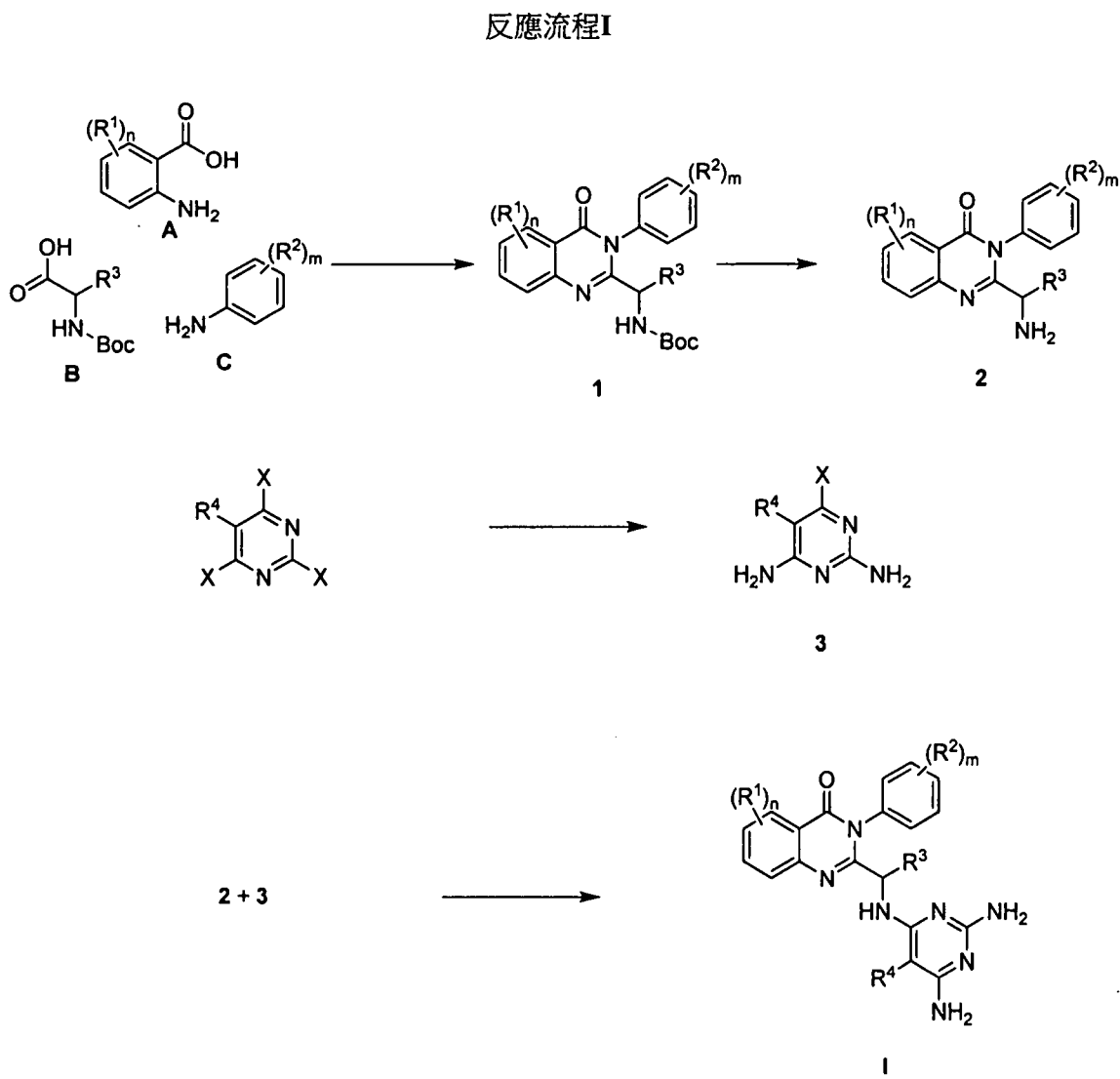
[0195] 術語“溶劑”、“惰性有機溶劑”或“惰性溶劑”係指在與其共同描述之反應條件下為惰性之溶劑（包括例如苯、甲苯、乙腈、四氫呋喃（“THF”）、二甲基甲醯胺（“DMF”）、氯仿、亞甲基氯（或二氯甲烷）、乙醚、甲醇、吡啶、等等）。除非有相反說明，否則本發明反應中

所使用之溶劑為惰性有機溶劑，且該等反應係於惰性氣體（較佳為氮）下進行。

[0196] 術語“q.s.”表示添加足以達到所述功能的量，例如，以使溶液達到所需體積（即，100%）。

式 I 之化合物

[0197] 反應流程 I 中顯示一種製備式（I）化合物之方法。



步驟 1-式 (1) 之化合物的製備

[0198] 式 (1) 之化合物可藉由在脫水劑存在下合併化合物 (A)、(B) 和 (C) 製造。化合物 (A)、(B) 和 (C) 為市售或可藉由該項技術中已知的方法製造。關於化合物 (A)， R^1 係如本文中定義。關於化合物 (B)， R^3 係如本文中定義。關於化合物 (C)， R^2 係如本文中定義。化合物 (A) 可在偶合劑 (諸如亞膦酸二苯酯) 存在下在溶劑 (諸如吡啶) 中與化合物 (B) 混合。在介於周圍和 100°C 之間的溫度下攪拌介於 1 和 5 小時之間後，添加化合物 (C)。在介於周圍和 100°C 之間的溫度下攪拌另外介於 5 和 24 小時之間後，使反應混合物冷卻至室溫。為了萃取式 (1) 之化合物，可添加有機溶劑諸如乙酸乙酯 (EtOAc)，接著用弱酸、水和鹽水洗滌。將有機相溫縮以獲得式 (1) 之化合物。式 (1) 之化合物可藉由該項技術中已知的任何適當方法，諸如層析法在矽膠上純化。或者，式 (1) 之化合物可在沒有純化下使用於下一個步驟。

步驟 2-式 (2) 之化合物的製備

[0199] 式 (2) 之化合物可藉由從式 (1) 之化合物移除保護基製造。將式 (1) 之化合物溶解在適當溶劑中並用適當酸類處理。適當溶劑可包括 (例如) 二氯甲烷、二噁烷、或其他適當溶劑。適當酸類可包括 (例如) 三氟乙酸、鹽酸、或三溴化硼 (BBr_3)。反應可在介於 -78°C

至周圍溫度之間的溫度下進行。一旦反應完成，移除溶劑以獲得式（2）之化合物。在使用 BBr_3 之反應的情形中，反應可在水性處理之前先用 MeOH 處理以獲得式（2）之化合物。

步驟 3-式（3）之化合物的製備

[0200] 式（3）之化合物可藉由用氫氧化銨在適當溶劑諸如二噁烷處理 5-經取代-2,4,6-三鹵嘧啶製造，其中鹵基為氯基或氟基。反應係在介於 30 和 80°C 之間的提高溫度下進行適當時間，通常介於 2 和 8 小時之間或當反應完成時。一旦完成，將水加至冷卻溶液，和藉由過濾收集沈澱物。腈可在標準條件下轉化成甲醯胺。

步驟 4-式（I）之化合物的製備

[0201] 式（I）之化合物通常可藉由在適當鹼存在下在適當溶劑中偶合式（2）之化合物和式（3）之化合物製備。適當鹼之一例子為二異丙基乙胺。適當溶劑之一例子為 N -甲基吡咯啶酮（ NMP ）。反應通常在介於 50°C 至 150°C 之間的溫度下進行約 30 分鐘至 24 小時。在一些情況下，反應可在介於 20°C 至 100°C 之間的溫度下進行約 12 小時至 120 小時。或者反應可在微波爐中在介於 100°C 至 150°C 之間的溫度下進行約 30 分鐘至 24 小時。一旦完成，可添加水以淬滅反應，且可將沈澱物過濾，然後溶解在有機溶劑諸如二氯甲烷（ DCM ）中。產物可藉由該項技

術中已知的方法（例如藉由在減壓下移除溶劑）分離。產物可使用該項技術中已知的適當方法（例如，殘餘物在矽石之管柱層析法）純化。

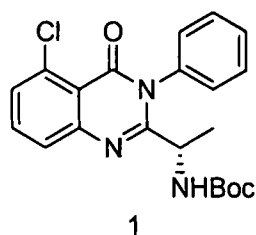
[0202] 應理解的是：式（J）之化合物可根據反應流程 1 中所提供之方法，從熟習該項技術者已知的材料開始製備。

【實施方式】

實例 1

式（1）之化合物的製備

A. 式（1）之化合物的製備，其中 n 為 1， R^1 為氯基、 m 為 0、和 R^3 為甲基



[0203] 將亞膦酸二苯酯（1.9 mL，10 mmol）加至 2-胺基-6-氯苯甲酸（495 mg，2.9 mmol）和（S）-2-（三級-丁氧羰胺基）丙酸（710 mg，3.77 mmol）在吡啶（3 mL）中的溶液。將反應混合物在 40°C 下攪拌 2 小時。然後苯胺（274 mg，3.48 mmol）加至反應混合物，然後將其在 55°C 下攪拌 12 小時。將反應混合物冷卻至室溫。然後將此混合物用 EtOAc（50 mL）稀釋，用 1N HCl 水溶液（2×50mL）、鹽水（50mL）洗滌，和硫酸鈉乾燥。將有機層過濾和在真空中濃縮以提供材料，其藉由管柱層析

法在 SiO_2 上用在己烷類 (0-50%) 中之 EtOAc 溶析純化以提供呈固體之 1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯。ES/MS $m/z=400.1$ ($M+H^+$)。

B. 式 (1) 之化合物的製備，改變 R^1 、 R^2 、和 R^3

[0204] 依照實例 1A 和反應流程 I 中所述之步驟，但改變 R^1 、 R^2 和 R^3 取代基，製備其他式 (1) 之化合物，包括：

[0205] 1- (8-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯，ES/MS $m/z=384.1$ ($M+H^+$)；

[0206] 1- (5,8-二氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯，ES/MS $m/z=434.2$ ($M+H^+$)；

[0207] 1- (5-氯-8-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯，ES/MS $m/z=418.1$ ($M+H^+$)；

[0208] 1- (8-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯，ES/MS $m/z=400.1$ ($M+H^+$)；

[0209] 1- (5,8-二氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯，ES/MS $m/z=402.1$ ($M+H^+$)；

[0210] 1- (5-氯-4-側氧-3- (3,5-二氟苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0211] 1- (5-氯-4-側氧-3- (3,5-二氟苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0212] 1- (5-氟-4-側氧-3- (3,5-二氟苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0213] 1- (5-氯-4-側氧-3- (3-氟苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0214] 1- (5-氟-4-側氧-3- (3,5-二氟苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0215] 1- (6-氟-4-側氧-3- (3,5-二氟苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0216] 1- (6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0217] 1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0218] 1- (6-氟-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0219] 1- (6-氟-3- (3-氯苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0220] 1- (8-氟-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0221] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0222] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0223] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0224] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0225] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0226] 1- (5,8-二氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0227] 1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0228] 1- (5-氯-3- (3-氟-5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0229] 1- (5-羥-3-苯基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0230] 1- (5,8-二氟-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0231] 1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0232] 1- (3- (3-氟-5-氟苯基) -5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0233] 1- (5-甲基-3-苯基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0234] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-氟-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0235] 1- (5-氯-3- (3,5-二甲氧基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0236] 1- (6,7-二氟-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0237] 1- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0238] 1- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0239] 1- (5- (二氟甲基) -3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0240] 1- (5- (二氟甲基) -3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0241] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0242] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0243] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0244] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5,6-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0245] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5,6-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0246] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -8-氟 -5-甲基 -4-側氧喹啉 -3 (4H) -基) -5-氟苯甲腈 ;

[0247] 1- (3- (3-氟 -5-氟苯基) -8-氟 -5-甲基 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0248] 1- (5-氟 -3- (3-氟 -5-氟苯基) -8-氟 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0249] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -6,8-二氟 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0250] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -6,8-二氟 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0251] 1- (3- (3-氟 -5-氟苯基) -5-氟 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0252] 1- (5-氟 -3- (3-氟 -5- (三氟甲基) 苯基) -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0253] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧 -8- (三氟甲基) -3,4-二氫喹啉 -2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0254] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5-氟 -8-甲基 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0255] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0256] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5-氟 -8-甲基 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0257] 1- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0258] 1- (3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0259] 1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0260] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0261] 1- (3- (3-氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0262] 1- (8-甲基-4-側氧-3- (3- (三氟甲基) 苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0263] 1- (5-氟-4-側氧-3- (3- (三氟甲基) 苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0264] 1- (8- (二氟甲基) -3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0265] 1- (8- (二氟甲基) -3-苯基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0266] 1- (8-甲基-3-苯基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0267] 1- (5-氟-3-苯基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0268] 1- (8-氟 -3- 苯基 -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0269] 1- (5-氯 -3- (3-氟 苯基) -8- 甲基 -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0270] 1- (5-氯 -3- (3-氯 苯基) -8- 甲基 -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0271] 1- (5-氯 -8- 甲基 -3- 苯基 -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0272] 1- (5-氟 -8- 甲基 -4- 側氧 -3- 苯基 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0273] 1- (8-氟 -5- 甲基 -4- 側氧 -3- 苯基 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0274] 1- (5- (二氟 甲基) -4- 側氧 -3- 苯基 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0275] 3- (3-氟 苯基) -1- (5- (二氟 甲基) -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0276] (S) -3- (2- (1- 胺基 乙基) -8- 氟 -5- 甲基 -4- 側氧 喹啉 -3 (4H) -基) 苯甲腈 ;

[0277] 1- (3- (3-氟 苯基) -8- 氟 -5- 甲基 -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0278] 1- (5-氯 -3- (3,5- 二氯 苯基) -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0279] 1- (3- (3,5- 二氯 苯基) -5- 氟 -4- 側氧 -3,4- 二氫喹啉 -2- 基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0280] 1- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0281] 1- (3- (3-氯苯基) -8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0282] 1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0283] 1- (5-氯-3- (3-氯-5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0284] 1- (3- (3-氯-5-氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0285] 1- (5-氯-3- (3-氟-5- (三氟甲基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0286] 1- (5-氟-3- (5-三氟甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0287] 1- (5-氯-3- (5-三氟甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0288] 1- (3- (3-氟-5-氟苯基) -5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0289] 1- (3- (3-氟苯基) -5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0290] 1- (3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0291] 1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) - 4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0292] 1- (3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0293] 1- (5- (二氟甲基) -3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0294] 1- (3- (3- (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0295] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0296] 1- (5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0297] (1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0298] 1- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0299] 1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-乙基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0300] 1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0301] 1- (5-氯-3- (3-異丙基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0302] 1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0303] 1- (5-胺甲醯基-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0304] 1- (5-胺甲醯基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0305] 1- (5-甲氧基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯。

[0306] 1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0307] 1- (5-氯-3- (3-氯-5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0308] 1- (3- (3-氯-5- (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0309] 1- (5-氯-3- (3-氯-5- (二氟甲基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0310] 1- (3- (3- (二氟甲基) 苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0311] 1- (3- (3-氟苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧

-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0312] 1- (3- (3,5-雙 (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0313] 1- (3- (3,5-雙 (二氟甲基) 苯基) -5-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸酯。

[0314] 1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0315] 1- (3- (3- (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0316] 1- (5-溴-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0317] 1- (5-溴-4-側氧-3- (3-氟苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0318] (S) -2- (1-胺基-3,3,3-三氟丙基) -3-苯基-6-氟喹啉-4 (3H) -酮 ;

[0319] (S) -2- (1-胺基-3,3,3-三氟丙基) -3- (3,5-二氟苯基) -6-氟喹啉-4 (3H) -酮 ;

[0320] (1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -2-甲氧基乙基) 胺甲酸 (R) -三級丁酯 ;

[0321] (1- (3- (3,5-雙 (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0322] (1- (3- (3,5-雙 (二氟甲基) 苯基) -5-氯-

4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0323] (1-(5-氟-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0324] (1-(5-氟-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0325] (1-(5-氟-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0326] (1-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0327] (1-(3-(3-氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0328] (1-(5,8-二氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0329] (1-(5,8-二氟-3-苯基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0330] (1-(3-(3-氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0331] (1-(5,8-二氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0332] (1-(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺醯基)

-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0333] (1-(5-氯-3-(2,6-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0334] (1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0335] (1-(3-(3-氟苯基)-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0336] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-碘喹啉-4(3H)-酮;

[0337] (1-(6-氟-3-苯基-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0338] (1-(8-甲氧基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0339] (1-(6-碘-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0340] (1-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0341] (1-(3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0342] (1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3-甲基丁基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0343] (1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-甲基丁基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0344] (1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3,3,3-三氟丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0345] (1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3,3,3-三氟丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0346] (1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3-甲基丁基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0347] (1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3-甲基丁基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0348] (1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丁基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0349] (1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0350] (1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0351] (1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0352] (1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0353] (1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫

喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0354] (1-(5-氯-3-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0355] (1-(5-氯-3-(3-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0356] (1-(5-氯-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0357] (1-(5-氯-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0358] (1-(5-氯-3-(5-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0359] (1-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0360] (1-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0361] (1-(5-氯-3-(2,5-二甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0362] (1-(5-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

[0363] (1- (5-氯-3- (3-氟-5- (三氟甲氧基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0364] (1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) -2-甲基丙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0365] (1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -2-甲基丙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0366] (1- (5-氯-3- (3-氟-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0367] (1- (5-氯-3- (3,5-二氟-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0368] (1- (5-氯-3- (5-氟-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0369] (1- (5-氯-3- (2,3-二甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0370] (1- (5-氯-3- (4-氟-2,3-二甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0371] (1- (5-氯-3- (3,4-二氟-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺甲酸 (S) -三級丁酯 ;

[0372] (1- (5-氯-3- (3-甲氧基苯基) -4-側氧-3,4-

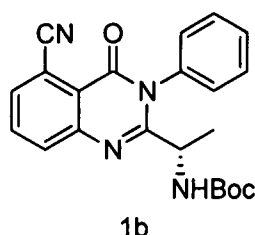
二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;及

[0373] (1-(5-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯。

實例 1b

式 1b 之化合物的製備

A. 式(1b)之化合物的製備,其中 n 為 1, R¹ 為氰基、m 為 0, 和 R³ 為甲基。



[0374] 將(1-(5-溴-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸酯(500 mg, 1.13 mmol)、氰化鋅(166 mg, 1.41 mmol)和肆(三苯膦)Pd(0)(124 mg, 0.11 mmol)合併在 NMP (5 mL) 中。將混合物在 Ar 下除氣並加熱至 90°C 過夜。將反應倒進 EtOAc, 用水(3x)洗滌, 和藉由急驟層析法純化(40g 矽石, 0-50% EtOAc/己烷類)以產生呈白色固體之(1-(5-氰-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯。ES/MS 391.2 (M+H⁺)。

B. 式(2)之化合物的製備, 改變 n、m、R¹、R²、和 R³, 且一個 R¹=CN。

[0375] (1-(5-氰-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯;

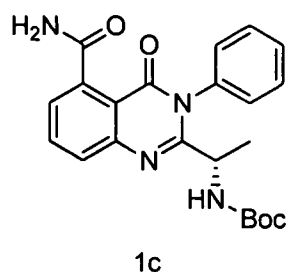
[0376] (1-(5-氟-8-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯; 及

[0377] (1-(5-氟-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯。

實例 1c

式(1c)之化合物的製備

A. 式(1c)之化合物的製備, 其中 n 為 1, R^1 為甲醯胺, m 為 0、和 R^3 為甲基。



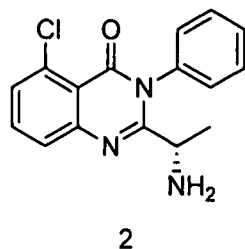
[0378] 將 Ghaffar'氏觸媒加至 (1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯 (105 mg, 0.269 mmol) 在 THF/H₂O (各 1 mL) 中的溶液。將混合物加熱至 80°C 過夜。藉由急驟層析法 (25g 矽石, 0-100% EtOAc/DCM) 之純化提供呈白色固體之 (1-(5-胺甲醯基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺甲酸(S)-三級丁酯。ES/MS 409.1 ($M+H^+$)。

實例 2

式(2)之化合物的製備

A. 式(2)之化合物的製備, 其中 n 為 1, R^1 為氯

基， m 為 0、和 R^3 為甲基。



[0379] 將三氟乙酸 (3 mL) 加至 1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺甲酸 (S) -三級丁酯 (1 g, 2.5 mmol) 在二氯甲烷 (3 mL) 中的溶液。將生成物在室溫下攪拌 3 小時。在真空中移除溶劑以提供 (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮 2,2,2-三氟乙酸鹽。ES/MS $m/z=300.1$ ($M+H^+$) 。

B. 式 (2) 之化合物的製備，改變 R^1 、 R^2 、和 R^3

[0380] 依照實例 2A 和反應流程 I 中所述之步驟，但改變 R^1 、 R^2 、和 R^3 取代基，製備其他式 (2) 之化合物，包括：

[0381] (S) -2- (1-胺基乙基) -8-氟-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮，ES/MS $m/z=284.1$ ($M+H^+$) ；

[0382] (S) -2- (1-胺基乙基) -5,8-二氯-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮，ES/MS $m/z=334.1$ ($M+H^+$) ；

[0383] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-8-氟-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮，ES/MS $m/z=318.1$ ($M+H^+$) ；

[0384] (S) -2- (1-胺基乙基) -8-氯-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮，ES/MS $m/z=300.1$ ($M+H^+$) ；

[0385] (S) -2- (1-胺基乙基) -5,8-二氟-3-苯基喹

唑啉-4 (3H) -酮, ES/MS $m/z=302.1$ ($M+H^+$) ;

[0386] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3- (3,5-二氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0387] (S) -2- (1-胺基丙基) -5-氯-3- (3,5-二氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0388] (S) -2- (1-胺基丙基) -5-氟-3- (3,5-二氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0389] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0390] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0391] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -6-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0392] (S) -2- (1-胺基乙基) -3-苯基-6-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0393] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -5-氯-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈 ;

[0394] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -6-氟-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈 ;

[0395] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3-氯苯基) -6-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0396] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -8-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0397] (S) -2- (1-胺基丙基) -3- (3,5-二氟苯基)

-8-氟喹啉-4(3H)-酮；

[0398] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)

-5-甲基喹啉-4(3H)-酮；

[0399] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)

-5-甲基喹啉-4(3H)-酮；

[0400] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)

-8-甲基喹啉-4(3H)-酮；

[0401] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)

-8-甲基喹啉-4(3H)-酮；

[0402] (S)-2-(1-氨基乙基)-5,8-二氯-3-(3,5-二氟苯基)喹啉-4(3H)-酮；

[0403] (S)-5-(2-(1-氨基乙基)-5-氯-4-侧氧喹啉-3(4H)-基)异酞腈；

[0404] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-5-氯-4-侧氧喹啉-3(4H)-基)-5-氟苯甲腈；

[0405] (S)-2-(1-氨基乙基)-5,8-二氟-3-(3,5-二氟苯基)喹啉-4(3H)-酮；

[0406] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基喹啉-4(3H)-酮；

[0407] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-5-甲基-4-侧氧喹啉-3(4H)-基)-5-氟苯甲腈；

[0408] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-甲基-3-苯基喹啉-4(3H)-酮；

[0409] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)

-8-氟-5-甲基喹唑啉-4(3H)-酮

[0410] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0411] (S)-2-(1-氨基乙基)-6,7-二氟-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0412] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0413] (S)-2-(1-氨基丙基)-8-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0414] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0415] (S)-2-(1-氨基丙基)-5-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0416] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0417] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0418] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0419] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5,6-二氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0420] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5,6-二氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0421] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-5-氯-8-氟-4-侧

氧喹唑啉-3(4H)-基)-5-氟苯甲腈；

[0422] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-6,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0423] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-6,8-二氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0424] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-5-氟-4-侧氧喹唑啉-3(4H)-基)-5-氟苯甲腈；

[0425] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0426] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-(三氟甲基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0427] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0428] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0429] (S)-2-(1-氨基丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0430] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0431] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮；

[0432] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0433] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)

-8-甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0434] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-5-氟-4-侧氧喹唑啉-3(4H)-基)苯甲腈；

[0435] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-甲基-3-(3-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0436] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-(3-(三氟甲基)苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0437] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮；

[0438] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-(二氟甲基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0439] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-甲基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0440] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0441] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0442] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氯苯基)-8-甲基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0443] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-8-甲基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0444] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-氟-5-甲基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮；

[0445] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氟-8-甲基-3-苯基

喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0446] (S) -2- (1-胺基乙基) -5- (二氟甲基) -3-
苯基喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0447] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -5- (二氟甲基)
-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈 ;

[0448] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -8-氟-5-甲基-4-
側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈 ;

[0449] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3,5-二氯苯基)
-5-氟-喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0450] (S) -2- (1-胺基乙基) -8-氯-3- (3,5-二氟苯
基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0451] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3-氯苯基) -8-
甲基喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0452] (S) -2- (1-胺基乙基) -4-側氧-3-苯基-3,4-
二氫喹唑啉-5-甲腈 ;

[0453] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3- (3-氯-5-氟
苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0454] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3-氯-5-氟苯
基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0455] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3- (3-氟-5-
(三氟甲基) 苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0456] (S) -2- (1-胺基丙基) -5-氟-3- (5-三氟甲
基苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0457] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氟-3- (5-三氟甲

基苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0458] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -5-氟-8-甲基-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) -5-氟苯甲腈 ;

[0459] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -5-氟-8-甲基-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈 ;

[0460] (S) -2- (1-胺基丙基) -3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0461] (S) -2- (1-胺基丙基) -5-氯-3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0462] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -5- (甲基磺醯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0463] (S) -2- (1-胺基乙基) -5- (二氟甲基) -3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0464] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3- (二氟甲基) 苯基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0465] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -5- (甲基磺醯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0466] (S) -2- (1-胺基乙基) -5- (甲基磺醯基) -3-苯基喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0467] (S) -2- (1-胺基丙基) -8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0468] (S) -2- (1-胺基乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -8-乙基喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

[0469] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3- (3- (二氟

甲基) 苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0470] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3-異丙基
苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0471] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3-氟苯
基) 喹唑啉-4(3H)-酮.

[0472] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)
-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-5-甲醯胺;

[0473] (S)-2-(1-胺基乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-
二氫喹唑啉-5-甲醯胺;

[0474] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-甲氧基-3-苯基喹
唑啉-4(3H)-酮;

[0475] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)
-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-5-甲腈;

[0476] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-氯-5-氟苯
基)-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-5-甲腈;

[0477] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-氯-5-(二氟
甲基) 苯基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮;

[0478] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3-氯-5-
(二氟甲基) 苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0479] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-(二氟甲基)
苯基)-5-(甲基磺醯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0480] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-氟苯基)-5-
(甲基磺醯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0481] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-雙(二氟甲

基) 苯基) -5-氟喹啉-4(3H)-酮;

[0482] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-雙(二氟甲基) 苯基)-5-氟喹啉-4(3H)-酮;

[0483] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3-(二氟甲基) 苯基) 喹啉-4(3H)-酮;

[0484] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-(二氟甲基) 苯基)-5-氟喹啉-4(3H)-酮;

[0485] (S)-2-(1-胺基乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈;

[0486] (S)-2-(1-胺基乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲腈;

[0487] (S)-2-(1-胺基乙基)-4-側氧-3-(3-氟苯基)-3,4-二氫喹啉-5-甲腈;

[0488] (S)-2-(1-胺基乙基)-8-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲腈;

[0489] (S)-2-(1-胺基乙基)-4-側氧-3-(3,5-二氟苯基)-3,4-二氫喹啉-5-甲腈;

[0490] (S)-2-(1-胺基乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲醯胺;

[0491] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-溴-3-苯基喹啉-4(3H)-酮;

[0492] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-溴-3-(3-氟苯基) 喹啉-4(3H)-酮;

[0493] (S)-2-(1-胺基-3,3,3-三氟丙基)-3-苯基-

6-氟喹啉-4(3H)-酮

[0494] (S)-2-(1-胺基-3,3,3-三氟丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟喹啉-4(3H)-酮；

[0495] (R)-2-(1-胺基-2-甲氧基乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹啉-4(3H)-酮；

[0496] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氟喹啉-4(3H)-酮；

[0497] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氯喹啉-4(3H)-酮；

[0498] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

[0499] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟喹啉-4(3H)-酮；

[0500] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-6-氟喹啉-4(3H)-酮；

[0501] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)喹啉-4(3H)-酮；

[0502] (S)-3-(2-(1-胺基丙基)-5,8-二氟-4-側氧喹啉-3(4H)-基)苯甲腈；

[0503] (S)-2-(1-胺基丙基)-5,8-二氟-3-(3-氟苯基)喹啉-4(3H)-酮；

[0504] (S)-2-(1-胺基丙基)-5,8-二氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮；

[0505] (S)-3-(2-(1-胺基乙基)-5,8-二氟-4-側氧

喹唑啉-3(4H)-基)苯甲腈;

[0506] (S)-2-(1-胺基乙基)-5,8-二氟-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0507] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺醯基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0508] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(2,6-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0509] (S)-2-(1-胺基乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮;

[0510] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-氟苯基)-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮;

[0511] (S)-2-(1-胺基乙基)-6-氟-3-苯基-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮;

[0512] (S)-2-(1-胺基乙基)-8-甲氧基-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0513] (S)-2-(1-胺基乙基)-6-碘-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0514] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮;

[0515] (S)-2-(1-胺基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮;

[0516] (S)-2-(1-胺基-3-甲基丁基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮; (S)-2-(1-胺基-2-甲基丁基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-

酮；

[0517] (S) -2- (1-胺基-3,3,3-三氟丙基) -5-氯-3-(3,5-二氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0518] (S) -2- (1-胺基-3,3,3-三氟丙基) -3- (3,5-二氟苯基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0519] (S) -3- (2- (1-胺基-3-甲基丁基) -5-氯-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈；

[0520] (S) -2- (1-胺基-3-甲基丁基) -5-氯-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0521] (S) -2- (1-胺基丁基) -3- (3,5-二氟苯基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0522] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -5-氯-6-氟-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈；

[0523] (S) -2- (1-胺基丙基) -6-氟-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0524] (S) -2- (1-胺基丙基) -5-氟-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0525] (S) -3- (2- (1-胺基乙基) -5-氯-8-氟-4-側氧喹唑啉-3 (4H) -基) 苯甲腈；

[0526] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氟-3- (3-氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0527] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3- (3-甲氧基-4-甲基苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮；

[0528] (S) -2- (1-胺基乙基) -5-氯-3- (3-甲氧基

苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0529] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0530] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(4-氟-3-甲氧基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0531] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(5-(二氟甲基)-2-甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0532] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0533] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0534] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(2,5-二甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0535] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0536] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0537] (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-5-氯-3-苯基 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0538] (S)-2-(1-氨基-2-甲基丙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0539] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3-氟-2-甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮;

[0540] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟-

2-甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮；

[0541] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(5-氟-2-甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮；

[0542] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(2,3-二甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮；

[0543] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(4-氟-2,3-二甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮；

[0544] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮；

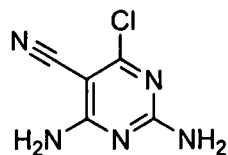
[0545] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3-甲氧基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮；及

[0546] (S)-2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基) 喹唑啉-4(3H)-酮。

實例 3

式(3)之化合物的製備

A. 式(3)之化合物的製備，其中 R^4 為 CN 和 X 為 Cl (2,4-二胺基-6-氯嘧啶-5-甲腈)



[0547] 在室溫下將氫氧化銨 (20 mL) 加至 2,4,6-三氯嘧啶-5-甲腈 (5.0 g, 24 mmol) 在二噁烷 (20 mL) 中的溶液。將溶液加溫至 50°C 和攪拌 3 hrs。將反應混合物冷卻至 10°C 和加水 (50 mL)。將所得固體過濾，用水洗

滌，和在高真空下乾燥以提供呈白色固體之上述化合物
(4.5 g)。 ^{13}H NMR (100 MHz, DMSO) 164.8, 162.6,
161.9, 115.8, 77.6。ES/MS $m/z=169.9$ ($M+H$) $^{+}$ 。

B. 式 (3) 之化合物的製備，改變 R^4 和 X

[0548] 5-氯-6-氟嘧啶-2,4-二胺；

[0549] 6-氯-5-(甲基磺醯基)嘧啶-2,4-二胺；

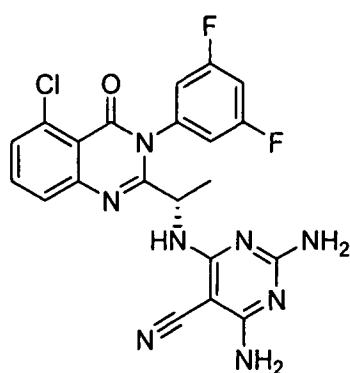
[0550] 6-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺；及

[0551] 2,4-二胺基-6-氯嘧啶-5-甲醯胺。

實例 4

式 (I) 之化合物的製備

A. 式 (I) 之化合物的製備，其中 $n=1$ ， R^1 為氯基，
 $m=2$ ，二個 R^2 為氟基， R^3 為甲基，和 R^4 為氰基 (化合物
1a)



[0552] 將氟化鉀 (138 mg, 2.38 mmol) 加至 (S) -
2-(1-胺基乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)
-酮 (400 mg, 1.19 mmol) 和 2,4-二胺基-6-氯嘧啶-5-甲
腈 (201 mg, 1.19 mmol) 在二異丙基乙胺 (1.0 mL, 6.0

mmol) 和 DMSO (3 mL) 中的溶液。將所得混合物加熱至 90°C 經 14 小時，該時間之後將反應冷卻至室溫，過濾，和藉由用 5%-95% 水/乙腈 (0.1% v/v 三氟乙酸) 溶析之 HPLC 純化。收集和冷凍乾燥適當的部分以提供白色固體之化合物 1a (479 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dM, J=9.2 Hz, 1H), 7.29 (dt, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dM, J=11 Hz, 1H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.82 (dq, J=6.65, 6.65 Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.65 Hz, 3H)。ES/MS 469.1 (M+H⁺)。

B. 式 (I) 之化合物的製備，改變 R¹、R² 和 R³；及式 (J) 之化合物的製備，改變 R¹、R²、R³ 和 R⁴

[0553] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-羥-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 2a)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.56 (s, 1H), 7.96-7.78 (br. M, 2H), 7.74 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.60-7.36 (M, 5H), 7.17 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.2, 0.9 Hz, 1H), 4.95-4.84 (M, 1H), 1.33 (d, J=6.7 Hz, 3H)。ES/MS 415.1 (M+H⁺)；

[0554] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 3a)：¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (ddd,

$J=7.9, 1.5, 0.6 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $7.75 (\text{ddd}, J=7.4, 1.5, 0.9 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $7.57\text{-}7.41 (\text{M}, 6\text{H})$, $4.96\text{-}4.86 (\text{M}, 1\text{H})$, $2.62 (\text{s}, 3\text{H})$, $1.33 (\text{d}, J=6.6 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 。 ES/MS $413.1 (\text{M}+\text{H}^+)$;

[0555] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-8-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 4a) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ $7.68 (\text{dd}, J=8.1, 0.8 \text{ Hz}, 1\text{H})$, $7.58\text{-}7.40 (\text{br. M}, 4\text{H})$, $7.39\text{-}6.75 (\text{M}, 6\text{H})$, $4.90\text{-}4.80 (\text{M}, 1\text{H})$, $2.56 (\text{s}, 3\text{H})$, $1.31 (\text{d}, J=6.6 \text{ Hz}, 3\text{H})$ 。 ES/MS $447.1 (\text{M}+\text{H}^+)$;

[0556] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氯苯基)-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 5a) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ $7.78\text{-}7.67 (\text{M}, 3\text{H})$, $7.55\text{-}7.40 (\text{M}, 5\text{H})$, $4.99\text{-}4.84 (\text{M}, 1\text{H})$, $2.60\text{-}2.54 (\text{M}, 3\text{H})$, $1.41\text{-}1.30 (\text{M}, 3\text{H})$ 。 ES/MS $481.1 (\text{M}+\text{H}^+)$;

[0557] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氯苯基)-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 6a) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ $7.97\text{-}7.92 (\text{M}, 1\text{H})$, $7.76\text{-}7.71 (\text{M}, 1\text{H})$, $7.62\text{-}7.41 (\text{M}, 5\text{H})$, $6.96\text{-}6.79 (\text{M}, 1\text{H})$, $6.59\text{-}6.46 (\text{M}, 2\text{H})$, $6.34\text{-}6.12 (\text{M}, 2\text{H})$, $4.90\text{-}4.80 (\text{M}, 1\text{H})$, $2.64\text{-}2.58 (\text{M}, 3\text{H})$, $1.37\text{-}1.27 (\text{M}, 3\text{H})$ 。 ES/MS $447.1 (\text{M}+\text{H}^+)$;

[0558] (S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基)

胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲腈(化合物 7a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (dd, $J=4.8$, 3.9 Hz, 1H) , 7.99-7.95 (M, 2H) , 7.62-7.45 (M, 5H) , 6.80 (d, $J=6.9$ Hz, 1H) , 6.54 (br. S, 2H) , 6.25 (br. S, 2H) , 4.79-4.70 (M, 1H) , 1.30 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 424.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0559] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-氯苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 8a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (ddd, $J=17.0$ 、10.3, 3.2 Hz, 1H) , 7.67 (ddd, $J=13.3$, 8.2, 1.2 Hz, 1H) , 7.60 (ddd, $J=7.8$, 4.6, 1.2 Hz, 1H) , 7.53-7.44 (M, 2H) , 7.40 (qd, $J=6.6$, 4.6 Hz, 1H) , 5.00-4.83 (M, 1H) , 1.36 (dd, $J=9.4$, 6.7 Hz, 2H) 。 ES/MS 467.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0560] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 9a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (s, 1H) , 7.86-7.64 (M, 5H) , 7.50 (dt, $J=10.0$, 4.2 Hz, 2H) , 7.46-7.34 (M, 4H) , 5.00-4.85 (M, 1H) , 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 417.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0561] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 10a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (dd, $J=13.6$, 8.1 Hz, 1H) , 7.57 (s, 2H) , 7.55 (d,

$J=8.2$ Hz, 1H) , 7.46 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) , 7.38-7.19 (M, 2H) , 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) , 5.11-4.85 (M, 1H) , 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 453.3 ($M+H^+$) ;

[0562] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 化合物 11a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88-7.67 (M, 4H) , 7.48 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) , 7.38-7.18 (M, 2H) , 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H) , 5.11-4.88 (M, 1H) , 1.34 (t, $J=37.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 453.2 ($M+H^+$) ;

[0563] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 12a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (t, $J=1.6$ Hz, 1H) , 7.93 (ddd, $J=8.0, 2.0, 1.2$ Hz, 1H) , 7.88-7.83 (M, 1H) , 7.80 (dd, $J=9.5, 1.7$ Hz, 2H) , 7.75-7.66 (M, 3H) , 7.61 (ddd, $J=7.5, 4.3, 3.2$ Hz, 1H) , 7.18-7.08 (M, 1H) , 6.77-6.68 (M, 1H) , 4.96-4.77 (M, 1H) , 1.33 (t, $J=16.1$ Hz, 3H) 。 ES/MS 457.9 ($M+H^+$) ;

[0564] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3-氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 13a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (t, $J=1.7$ Hz, 1H) , 7.94 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) , 7.90-7.75 (M, 6H) , 7.75-7.65 (M, 1H) , 7.60 (t, $J=7.9$ Hz, 1H) , 4.99-4.83 (M, 1H) , 1.35 (t, $J=13.0$ Hz, 3H) 。 ES/MS

442.1 (M+H⁺) ;

[0565] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-氯苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 14a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14-7.74 (M, 6H) , 7.71-7.28 (M, 5H) , 5.14-4.69 (M, 1H) , 1.38 (dd, J=9.0, 6.8 Hz, 3H) 。 ES/MS 451.5 (M+H⁺) ;

[0566] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 15a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91-7.71 (M, 2H) , 7.62 (dd, J=8.8, 4.5 Hz, 2H) , 7.46 (d, J=9.0 Hz, 1H) , 7.37-7.26 (M, 1H) , 7.13 (d, J=9.1 Hz, 1H) , 5.05-4.88 (M, 1H) , 1.33 (t, J=36.2 Hz, 3H) 。 ES/MS 487.6 (M+H⁺) ;

[0567] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 16a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (d, J=8.0 Hz, 2H) , 7.86-7.69 (M, 2H) , 7.58 (td, J=8.0, 4.7 Hz, 2H) , 7.48 (d, J=9.0 Hz, 1H) , 7.41-7.18 (M, 2H) , 7.14 (d, J=9.0 Hz, 1H) , 5.09-4.86 (M, 1H) , 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H) ES/MS 453.1 (M+H⁺) ;

[0568] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 17a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95 (dd, J=8.0, 0.9 Hz, 1H) , 7.86-7.69 (M, 1H) , 7.55 (

ddd, $J=30.0$ 、 16.6 , 7.0 Hz, 2H) , 7.32 (tt, $J=9.3$, 2.4 Hz, 1H) , 7.17 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) , 4.84 (dd, $J=12.9$, 7.3 Hz, 1H) , 2.11-1.91 (M, 1H) , 1.94-1.62 (M, 1H) , 0.81 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 467.3 ($M+H^+$) ;

[0569] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 18a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H) , 7.80-7.66 (M, 1H) , 7.61-7.40 (M, 2H) , 7.37-7.18 (M, 2H) , 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1H) , 5.02-4.80 (M, 1H) , 2.82-2.64 (s, 3H) , 1.38 (s, 3H) 。 ES/MS 449.2 ($M+H^+$) ;

[0570] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 19a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87 (s, 3H) , 7.75-7.66 (M, 1H) , 7.50 (dd, $J=24.2$, 8.6 Hz, 3H) , 7.38-7.24 (M, 2H) , 7.24-7.06 (M, 2H) , 4.80 (dd, $J=13.1$, 7.5 Hz, 1H) , 2.90-2.57 (M, 3H) , 2.11-1.86 (M, 1H) , 1.77 (dt, $J=29.5$, 11.4 Hz, 1H) , 0.82 (M, 3H) 。 ES/MS 463.2 ($M+H^+$) ;

[0571] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3-氰-5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 20a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12-7.97 (M, 1H) , 7.96-7.76 (M, 4H) , 7.73 (ddd, $J=8.1$, 2.4 , 1.1 Hz, 1H) , 7.67-7.61 (M, 1H) , 5.08-4.78

(M, 1H) , 1.40 (d, J=6.6 Hz, 3H) 。 ES/MS 476.1 (M+H⁺) ；

[0572] (S) -2,4-二氨基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 21a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (d, J=9.9 Hz, 1H) , 7.56-7.26 (M, 4H) , 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1H) , 5.13-4.84 (M, 1H) , 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H) 。 ES/MS 471.2 (M+H⁺) ；

[0573] (S) -2,4-二氨基-6- (1- (8-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 22a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (dd, J=16.8, 7.2 Hz, 2H) , 7.68-7.48 (M, 4H) , 7.45 (s, 3H) , 5.07-4.84 (M, 1H) , 1.38 (d, J=6.5 Hz, 3H) 。 ES/MS 432.9 (M+H⁺) ；

[0574] (S) -2,4-二氨基-6- (1- (5-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 23a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92 (s, 1H) , 7.80-7.66 (M, 1H) , 7.61-7.40 (M, 2H) , 7.37-7.18 (M, 4H) , 7.14 (d, J=9.0 Hz, 1H) , 5.02-4.80 (M, 1H) , 2.82-2.64 (s, 3H) , 1.38 (s, 3H) 。 ES/MS 413.1 (M+H⁺) ；

[0575] (S) -2,4-二氨基-6- (1- (3- (3-氟-5-氟苯基) -5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基氨基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 24a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ

8.17-7.80 (M, 4H) , 7.76 (t, J=7.7 Hz, 1H) , 7.66-7.55 (M, 1H) , 7.38 (d, J=7.4 Hz, 1H) , 5.03-4.81 (M, 1H) , 2.76 (d, J=14.7 Hz, 3H) , 1.42 (t, J=9.7 Hz, 3H) 。
ES/MS 456.3 (M+H⁺) ;

[0576] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 25a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (dd, J=10.0, 8.3 Hz, 4H) , 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H) , 7.40-7.28 (M, 2H) , 7.15 (d, J=9.3 Hz, 2H) , 6.15 (ddd, J=6.4, 5.8, 3.6 Hz, 1H) , 5.13-4.84 (M, 1H) , 2.68 (d, J=7.0 Hz, 3H) , 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H) 。
ES/MS 467.2 (M+H⁺) ;

[0577] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 26a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.66 (dd, J=10.0, 8.3 Hz, 4H) , 7.48 (d, J=9.2 Hz, 1H) , 7.40-7.28 (M, 2H) , 7.15 (d, J=9.3 Hz, 2H) , 6.15 (ddd, J=6.4, 5.8, 3.6 Hz, 1H) , 5.13-4.84 (M, 1H) , 2.68 (d, J=7.0 Hz, 3H) , 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H) 。 ES/MS 467.4 (M+H⁺) ;

[0578] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 27a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02-7.77 (M, 1H) , 7.65-7.25 (M, 4H) , 7.20 (d,

$J=9.4$ Hz, 1H) , 4.80 (dd, $J=12.9$, 7.5 Hz, 1H) , 2.08-1.67 (M, 2H) , 0.88-0.65 (M, 3H) 。 ES/MS 485.1 ($M+H^+$) ;

[0579] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 28a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32-8.10 (M, 1H) , 7.91 (ddd, $J=23.8$, 12.7, 9.1 Hz, 1H) , 7.76 (dd, $J=14.1$, 6.5 Hz, 1H) , 7.68-7.56 (M, 1H) , 7.50 (d, $J=9.2$ Hz, 1H) , 7.32 (tt, $J=9.3$, 2.4 Hz, 1H) , 7.18 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) , 5.08-4.94 (M, 1H) , 1.54-1.31 (M, 3H) 。 ES/MS 435.1 ($M+H^+$) ;

[0580] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -5,6-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 29a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (dd, $J=18.7$, 9.1 Hz, 1H) , 7.63 (dd, $J=8.9$, 3.5 Hz, 1H) , 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) , 7.33 (dd, $J=10.5$, 8.2 Hz, 1H) , 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) , 5.04-4.88 (M, 1H) , 1.37 (t, $J=20.2$ Hz, 3H) 。 ES/MS 471.2 ($M+H^+$) ;

[0581] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -5,6-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 30a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (dd, $J=18.4$, 9.1 Hz, 1H) , 7.61 (dd, $J=8.6$, 3.5 Hz, 1H) , 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) , 7.35 (t, $J=9.3$ Hz, 1H) , 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) , 4.78 (d, $J=5.6$ Hz, 1H) ,

1.98 (dd, $J=13.1, 6.5$ Hz, 1H) , 1.96-1.70 (M, 1H) ,
0.81 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 485.3 ($M+H^+$) ;

[0582] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-氟-5-氟苯基)-8-氟-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物 31a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16-7.84 (M, 2H) , 7.76-7.54 (M, 2H) , 7.38 (s, 2H) , 4.97 (M, 1H) , 2.68 (s, 3H) , 1.41 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 474.3 ($M+H^+$) ;

[0583] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-氟-5-氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物 32a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12-7.77 (M, 3H) , 7.63 (dd, $J=23.6, 9.0$ Hz, 2H) , 7.45-7.19 (M, 1H) , 5.04-4.62 (M, 1H) , 1.39 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 460.4 ($M+H^+$) ;

[0584] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氟-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物 33a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02-7.85 (M, 1H) , 7.77-7.62 (M, 1H) , 7.65-7.45 (M, 2H) , 7.37 (dd, $J=18.2, 7.5$ Hz, 2H) , 5.27-4.66 (M, 1H) , 1.38 (dd, $J=13.9, 6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 503.6 ($M+H^+$) ;

[0585] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-8-(三氟甲基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒(化合物 34a) : 1H NMR (400 MHz,

DMSO) δ 8.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) , 8.30 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) , 7.75 (t, $J=7.8$ Hz, 2H) , 7.54 (d, $J=9.9$ Hz, 1H) , 7.32 (t, $J=9.3$ Hz, 1H) , 7.14 (d, $J=9.6$ Hz, 1H) , 6.75 (d, $J=8.6$ Hz, 4H) , 6.25-5.95 (M, 1H) , 5.24-4.98 (M, 1H) , 1.43 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 503.3 ($M+H^+$) ;

[0586] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 35a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.77 (dd, $J=8.5, 5.5$ Hz, 1H) , 7.49 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) , 7.31 (ddd, $J=19.3, 10.1, 7.6$ Hz, 2H) , 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) , 5.16-4.76 (M, 1H) , 2.57 (s, 3H) , 1.41 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 467.2 ($M+H^+$) 。

[0587] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 36a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22-8.07 (M, 1H) , 7.99-7.84 (M, 1H) , 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) , 7.64-7.43 (M, 2H) , 7.39-7.25 (M, 1H) , 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) , 4.83 (dd, $J=12.9, 7.4$ Hz, 1H) , 2.10-1.89 (M, 1H) , 1.89-1.61 (M, 1H) , 0.85-0.69 (M, 3H) 。 ES/MS 449.3 ($M+H^+$) ;

[0588] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 37a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO

) δ 7.93-7.64 (M, 2H) , 7.49 (d, $J=9.0$ Hz, 1H) , 7.36-6.85 (M, 4H) , 6.34-5.98 (M, 1H) , 4.90 (dd, $J=13.5$, 6.6 Hz, 1H) , 2.55 (s, 3H) , 2.15-1.93 (M, 1H) , 1.77 (dt, $J=13.9$, 6.9 Hz, 1H) , 0.84 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) 。
ES/MS 481.1 ($M+H^+$) ;

[0589] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒 (化合物 38a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H) , 7.99-7.73 (M, 3H) , 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) , 7.65-7.52 (M, 2H) , 7.46-7.22 (M, 2H) , 4.87 (dd, $J=14.3$, 7.7 Hz, 1H) , 1.36 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 442.4 ($M+H^+$) ;

[0590] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(8-甲基-4-側氧-3-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒 (化合物 39a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (t, $J=25.4$ Hz, 1H) , 8.04-7.82 (M, 2H) , 7.85-7.62 (M, 3H) , 7.59-7.31 (M, 1H) , 5.16-4.76 (M, 1H) , 2.72-2.59 (M, 3H) , 1.53-1.33 (M, 3H) 。
ES/MS 481.2 ($M+H^+$) ;

[0591] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氟-4-側氧-3-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒 (化合物 40a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H) , 8.02-7.77 (M, 3H) , 7.76-7.55 (M, 3H) , 5.13-4.68 (M, 1H) , 1.37 (dd, $J=18.9$, 6.6 Hz, 3H)

) 。 ES/MS 485.4 ($M+H^+$) ；

[0592] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3,5-二氯苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 41a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (s, 1H) , 7.86-7.73 (M, 4H) , 7.73-7.65 (M, 2H) , 7.65-7.53 (M, 2H) , 7.37 (t, $J=1.8$ Hz, 1H) , 4.95 (dd, $J=13.7, 6.7$ Hz, 1H) , 1.37 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 501.5 ($M+H^+$) ；

[0593] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氯苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 42a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (td, $J=8.2, 5.6$ Hz, 1H) , 7.77-7.67 (M, 1H) , 7.61-7.46 (M, 2H) , 7.35 (dd, $J=17.2, 6.3$ Hz, 2H) , 5.12-4.72 (M, 1H) , 1.37 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 486.3 ($M+H^+$) ；

[0594] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3-氯-5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 43a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01-7.74 (M, 1H) , 7.74-7.54 (M, 1H) , 7.55-7.18 (M, 4H) , 5.06-4.74 (M, 1H) , 1.36 (t, $J=6.1$ Hz, 3H) 。 ES/MS 486.1 ($M+H^+$) ；

[0595] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3-氯-5-氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 44a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93

(dd, $J=22.1, 13.3$ Hz, 1H) , 7.87-7.74 (M, 1H) , 7.69 (ddd, $J=14.1, 8.2, 1.2$ Hz, 2H) , 7.60 (M, 3H) , 5.09-4.81 (M, 1H) , 1.47-1.26 (M, 3H) 。 ES/MS 468.1 ($M+H^+$) ;

[0596] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3-氟-5- (三氟甲基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲脒 (化合物 45a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (dd, $J=22.1, 13.3$ Hz, 1H) , 7.87-7.74 (M, 1H) , 7.69 (ddd, $J=14.1, 8.2, 1.2$ Hz, 2H) , 7.60 (M, 3H) , 5.09-4.81 (M, 1H) , 1.47-1.26 (M, 3H) 。 ES/MS 518.1 ($M+H^+$) ;

[0597] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氟-4-側氧-3- (3- (三氟甲基) 苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺基) 嘧啶-5-甲脒 (化合物 46a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.95-7.63 (M, 4H) , 7.52 (dd, $J=24.6, 8.1$ Hz, 1H) , 7.32 (dd, $J=18.9, 10.7$ Hz, 2H) , 4.92-4.40 (M, 1H) , 2.14-1.86 (M, 1H) , 1.89-1.54 (M, 1H) , 0.89-0.45 (M, 3H) 。 ES/MS 498.2 ($M+H^+$) ;

[0598] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-4-側氧-3- (3- (三氟甲基) 苯基) -3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲脒 (化合物 47a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01 (d, $J=38.7$ Hz, 1H) , 7.91-7.75 (M, 3H) , 7.75-7.63 (M, 4H) , 7.63-7.52 (M, 2H) , 5.02-4.74 (M, 1H) , 1.43-1.19 (M, 3H) 。 ES/MS 500.1 ($M+H^+$) ;

[0599] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-氟-5-氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 48a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (dd, $J=25.2, 16.0$ Hz, 1H) , 7.85 (dd, $J=26.3, 17.5$ Hz, 2H) , 7.73-7.56 (M, 2H) , 5.11-4.81 (M, 1H) , 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 494.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0600] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 49a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) , 7.63 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H) , 7.57 (dd, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H) , 7.57-7.45 (M, 5H) , 6.79 (d, $J=7.0$ Hz, 1H) , 6.55 (br s, 1H) , 6.25 (br s, 1H) , 4.72 (dq, $J=6.45, 6.45$ Hz, 1H) , 1.29 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 。 ES/MS 433.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0601] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5,8-二氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 50a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) , 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) , 7.55-7.38 (M, 5H) , 7.9-6.9 (very broad, 3H) , 4.91 (dq, $J=6.85, 6.85$ Hz, 1H) , 1.34 (d, $J=6.65$ Hz, 3H) 。 ES/MS 468.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0602] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3,5-二甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 51a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ

7.77 (t, J=7.8 Hz, 1H) , 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H) , 7.57 (d, J=7.8 Hz, 1H) , 6.73 (M, 1H) , 6.55 (M, 1H) , 6.47 (M, 1H) , 5.03 (M, 1H) , 3.73 (s, 3H) , 3.68 (s, 3H) , 1.37 (d, J=6.6 Hz, 3H) 。 ES/MS 493.1 (M+H⁺) ;

[0603] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 52a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04-7.75 (M, 5H) , 7.72-7.45 (M, 3H) , 7.42-7.10 (M, 4H) , 5.03-4.97 (M, 1H) , 1.40 (d, J=7.7 Hz, 3H) 。 ES/MS 485.1 (M+H⁺) ;

[0604] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 53a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04-7.74 (M, 5H) , 7.72-7.37 (M, 4H) 7.36-7.05 (M, 3H) , 4.87-4.79 (M, 1H) , 2.06-1.95 (M, 1H) , 1.84-1.76 (M, 1H) , 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H) 。 ES/MS 499.1 (M+H⁺) ;

[0605] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 54a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05-7.33 (M, 9H) , 7.29-6.81 (M, 3H) , 5.05-4.86 (M, 1H) , 1.43-1.34 (M, 3H) 。 ES/MS 485.1 (M+H⁺) ;

[0606] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-(二氟

甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 55a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93-7.57 (M, 6H), 7.55-7.30 (M, 3H), 7.26-6.92 (M, 3H), 5.05-4.87 (M, 1H), 1.44-1.36 (M, 3H)。ES/MS 501.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0607] (S)-2,4-二胺基-6-(1-(8-(二氟甲基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 56a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.91-7.05 (M, 12H), 5.03-4.93 (M, 1H), 1.37 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。ES/MS 449.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0608] (S)-2,4-二胺基-6-(1-(8-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 57a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.95-7.05 (M, 10H), 5.12-5.03 (M, 1H), 1.44 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。ES/MS 485.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0609] (S)-2,4-二胺基-6-(1-(8-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 58a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08-7.90 (M, 2H), 7.86-7.70 (M, 3H), 7.65-7.50 (M, 4H), 7.47-7.20 (M, 4H), 5.01-4.92 (M, 1H), 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。ES/MS 417.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0610] (S)-2,4-二胺基-6-(1-(5,8-二氟-4-側氧-

3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 59a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92-7.72 (M, 2H) , 7.70-7.50 (M, 4H) , 7.48-7.11 (M, 6H) , 4.93-4.85 (M, 1H) , 1.36 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 435.1 (M+H⁺) ;

[0611] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(8-氟-5-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 60a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (br s, 1H) , 7.78 (br s, 2H) , 7.63 (t, $J=9.0$ Hz, 1H) , 7.57-7.47 (M, 3H) , 7.46-7.37 (M, 3H) , 7.37-7.24 (M, 2H) , 4.95-4.86 (M, 1H) , 2.51 (s, 3H) , 1.36 (d, $J=6.2$ Hz, 3H) 。 ES/MS 431.1 (M+H⁺) ;

[0612] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氟-8-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 61a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87-7.60 (M, 4H) , 7.58-7.42 (M, 6H) , 7.40-7.11 (M, 2H) , 4.95-4.87 (M, 2H) , 2.57 (s, 3H) , 1.35 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 431.1 (M+H⁺) ;

[0613] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-(二氟甲基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 62a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09-7.65 (M, 7H) , 7.62-7.13 (M, 7H) , 4.99-4.90 (M, 1H) , 1.38 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 449.1 (M+H⁺) ;

[0614] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-氟苯基)-5-

(二氟甲基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 63a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19-8.01 (M, 3H) , 8.00-7.83 (M, 6H) , 7.81-7.60 (M, 4H) , 5.03-4.90 (M, 1H) , 1.41 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 474.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0615] (S)-2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-氟苯基)-8-氟-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 64a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15-8.13 (M, 1H) , 7.97-7.76 (M, 4H) , 7.75-7.59 (M, 4H) , 7.40-7.10 (M, 2H) , 4.96-4.85 (M, 1H) , 2.68 (s, 3H) , 1.39 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 456.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0616] (S)-2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 65a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92-7.31 (M, 9H) , 7.27-6.81 (M, 3H) , 4.86-4.66 (M, 1H) , 2.08-1.86 (M, 1H) , 1.85-1.73 (M, 1H) , 0.85-0.72 (M, 3H) 。 ES/MS 499.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0617] (S)-2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 66a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87-7.40 (M, 9H) , 7.32-6.81 (M, 3H) , 4.86-4.63 (M, 1H) , 1.44-1.36 (M, 3H) , 2.08-1.86 (M, 1H) , 1.85-1.73 (M, 1H) , 0.85-0.72 (M, 3H) 。 ES/MS

515.1 ($M+H^+$) ;

[0618] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 67a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (M, 1H) , 7.79, 7.68 (2 bs, 3 H) , 7.48 (M, 1H) , 7.42 (M, 1 H) , 7.35 (M, 1H) , 7.13 (M, 1H) , 5.06 (M, 1H) , 1.44 (d, 3H) 。 ES/MS : 487.1 ($M+H^+$) ;

[0619] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-二氟苯基) -8-甲氧基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 68a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (bs, 1H) , 7.75 (bs, 1 H) , 7.70 (M, 1H) , 7.49 (M, 3H) , 7.33 (M, 1H) , 7.16 (M, 1H) , 5.02 (M, 1H) , 3.97 (s, 3H) , 2.02 (M, 1 H) , 1.42 (d, 3H) 。 ES/MS 465.1 ($M+H^+$) ;

[0620] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-二氟苯基) -6,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 69a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.97 (M, 1H) , 7.73 (M, 1 H) , 7.66 (bs, 2H) , 7.51 (M, 1H) , 7.35 (M, 1H) , 7.18 (M, 1H) , 4.85 (M, 1H) , 2.02 (M, 1 H) , 1.84 (M, 1H) , 0.83 (t, 3H) 。 ES/MS 485.1 ($M+H^+$) ;

[0621] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-二氟苯基) -6,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺

基) 嘧啶-5-甲腈(化合物 70a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (M, 1H) , 7.78 (bs, 1 H) , 7.73 (M, 1H) , 7.62 (bs, 1H) , 7.50 (M, 1H) , 7.34 (M, 1H) , 7.15 (M, 1H) , 5.03 (M, 1H) , 1.42 (d, 3H) 。 ES/MS 之計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}$: 470.1 , 發現值 $m/z=471.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0622] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 71a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (M, 2H) , 7.83 (bs, 1 H) , 7.67 (bs, 1H) , 7.59 (t, 1H) , 7.51 (M, 1H) , 7.34 (M, 1H) , 7.12 (M, 1H) , 5.09 (M, 1H) , 1.45 (d, 3H) 。 ES/MS 469.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0623] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 72a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (M, 2H) , 7.75 (bs, 2H) , 7.59 (t, 1H) , 7.51 (M, 1H) , 7.33 (M, 2H) , 7.12 (M, 1H) , 4.98 (M, 1H) , 2.08 (M, 1H) , 1.83 (M, 1H) , 0.89 (t, 3 H) 。 ES/MS 483.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0624] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 73a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (bs, 1H) , 7.73 (bs, 1H) , 7.72 (dd, 1H

), 7.49 (M, 2H), 7.36 (M, 1H), 7.18 (M, 1H), 5.03 (M, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.42 (d, 3H)。ES/MS 483.1 (M+H⁺) ;

[0625] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5,8-二氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 74a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (M, 1H), 7.35 (M, 1H), 7.14 (M, 1H), 5.05 (M, 1H), 1.43 (d, 3H)。ES/MS 503.0 (M+H⁺) ;

[0626] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 75a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.99 (M, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.79 (M, 1H), 7.78 (bs, 1H), 7.49 (M, 2H), 7.36 (M, 1H), 7.18 (M, 1H), 5.06 (M, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.44 (d, 3H)。ES/MS 449.1 (M+H⁺) ;

[0627] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 76a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (M, 1H), 7.79 (bs, 2H), 7.78 (M, 1H), 7.73 (bs, 2H), 7.49 (M, 2H), 7.36 (M, 1H), 7.19 (M, 1H), 4.95 (M, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.06 (M, 1H), 1.80 (M, 1H), 0.86 (t, 3H)。ES/MS

463.1 (M+H⁺) ;

[0628] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 77a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (M, 2H) , 7.88 (bs, 2H) , 7.56 (dd, 1H) , 7.51 (M, 1H) , 7.36 (M, 2H) , 7.20 (M, 1H) , 4.81 (M, 1H) , 2.00 (M, 1H) , 1.84 (M, 1H) , 0.82 (t, 3H) 。 ES/MS 之計算值 C₂₂H₁₇F₃N₈O : 466.2 , 發現值 m/z=467.2 (M+H⁺) ;

[0629] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 78a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (t, 1H) , 7.82 (bs, 2H) , 7.69 (dd, 1H) , 7.63 (dd, 1H) , 7.51 (M, 1H) , 7.35 (M, 1H) , 7.20 (M, 1H) , 4.80 (M, 1H) , 2.00 (M, 1H) , 1.83 (M, 1H) , 0.81 (t, 3H) 。 ES/MS 483.1 (M+H⁺) ;

[0630] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 79a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10-8.05 (M, 1H) , 7.88-7.84 (M, 2H) , 7.70 (s, 1H) , 7.48-7.46 (d, J=8.8, 1H) , 7.33-7.28 (M, 1H) , 7.12-7.10 (d, J=8.4, 1H) , 4.85 (dd, J=13.6, 6.4 Hz, 1H) , 1. (d, J=6.4 Hz, 3H) 。 ES/MS 471.1 (M+H⁺) ;

[0631] 2,4-二胺基-6-((3-(3,5-二氟苯基)-6,7-二

氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 甲基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 80) ;

[0632] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 81a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90-7.85 (M, 2H) , 7.75 (s, 1H) , 7.63-7.58 (M, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.54-7.52 (M, 2H) , 7.46-7.39 (M, 3H) , 4.89 (dd, $J=13.6, 6.4$ Hz 1H) , 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 。 ES/MS 417.2 (M+H⁺) ;

[0633] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3-氟苯基) -5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 82a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H) , 7.97-7.85 (M, 3H) , 7.80-7.63 (M, 4H) , 7.31-7.25 (M, 1H) , 4.96-4.90 (m, 1H) , 2.58 (s, 3H) , 1.40 (t, $J=5.2$ Hz, 3H) 。 ES/MS 456.2 (M+H⁺) ;

[0634] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3-氟-5-氟苯基) -5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 83a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.06-8.00 (M, 2H) , 7.96-7.91 (M, 2H) , 7.84-7.75 (M, 2H) , 7.65-7.62 (M, 1H) , 4.85 (dd, $J=13.0, 6.4$ Hz, 1H) , 2.58 (s, 3H) , 1.44 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 。 ES/MS 474.2 (M+H⁺) ;

[0635] 2,4-二胺基-6- ((8-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 甲基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物

84) ;

[0636] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (6-氯-3- (3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 85a) ;

[0637] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (6-氯-3- (3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 86a) ;

[0638] (S) -5- (5-氯-2- (1- (2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基胺基) 乙基) -4-側氧喹啉-3 (4H) -基) 異酞腈 (化合物 87a) ;

[0639] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-雙 (三氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 88a) ;

[0640] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 89a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (dd, $J=8.5, 2.9$ Hz, 1H) , 7.85 (dd, $J=8.1, 2.9$ Hz, 1H) , 7.48 (d, $J=9.0$ Hz, 1H) , 7.35-7.28 (M, 1H) , 7.10 (d, $J=8.9$ Hz, 1H) , 5.11-4.99 (M, 1H) , 1.43 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 487.5 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0641] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺 (化合物 90a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (d, $J=6.8$ Hz, 1H) , 7.84-7.76 (M, 1H) , 7.65 (d,

$J=1.2$ Hz, 1H) , 7.62 (dd, $J=3.8, 1.2$ Hz, 1H) , 7.60 (d, $J=1.2$ Hz, 1H) , 7.49 (M, 5H) , 7.38 (d, $J=8.9$ Hz, 1H) , 4.91-4.68 (M, 1H) , 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ($M+H^+$) ;

[0642] (S) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲醯胺 (化合物 91a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.85 (dd, $J=8.1, 7.4$ Hz, 1H) , 7.72 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H) , 7.50 (br. S, 1H) , 7.43 (br. D, $J=9.0$ Hz, 1H) , 7.39 (dd, $J=7.3, 1.2$ Hz, 1H) , 7.95-6.84 (M, 4H) , 7.36-7.27 (M, 2H) , 7.13 (br. D, $J=8.5$ Hz, 1H) , 5.06-4.96 (M, 1H) , 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 478.1 ($M+H^+$) 。

[0643] (S) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲醯胺 (化合物 92a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.83 (dd, $J=8.1, 7.4$ Hz, 1H) , 7.69 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H) , 8.01-7.04 (br. M, 4H) , 7.58-7.39 (M, 5H) , 7.36 (dd, $J=7.3, 1.2$ Hz, 1H) , 7.27 (br. S, 2H) , 4.96-4.83 (M, 1H) , 1.33 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 442.1 ($M+H^+$) 。

[0644] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺 (化合物 93a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H) , 9.65 (s, 1H) , 7.76-7.67 (M,

3H) , 7.60-7.27 (M, 5H) , 7.25-6.90 (M, 4H) , 4.70-4.63 (M, 1H) , 1.31 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) 。 ES/MS 519.1 ($M+H^+$) ;

[0645] (S) -5-氯-2- (1- (2,6-二胺基-5- (甲基磺醯基) 嘧啶-4-基胺基) 乙基) -3- (3,5-二氟苯基) 喹唑啉-4 (3H) -酮 (化合物 94a) ;

[0646] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 95a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (dd, $J=7.1$ 和 2.0 Hz, 1H) , 8.13-8.06 (M, 2H) , 8.02-7.62 (M, 4H) , 7.59-7.41 (M, 6H) , 5.01-4.93 (M, 1H) , 3.51 (s, 3H) , 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 477.1 ($M+H^+$) ;

[0647] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3,5-二氟苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 96a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37-8.31 (M, 1H) , 8.14-8.07 (M, 2H) , 7.95-7.55 (M, 4H) , 7.52 (d, $J=8.6$ Hz, 1H) , 7.40-7.25 (M, 2H) , 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H) , 5.09-5.01 (M, 1H) , 3.50 (s, 3H) , 1.42 (d, $J=6.2$ Hz, 3H) 。 ES/MS 513.1 ($M+H^+$) ;

[0648] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3- (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 97a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO

) δ 8.12-7.45 (M, 9H) , 7.42-6.79 (M, 4H) , 5.00-4.82 (M, 1H) , 1.39-1.30 (M, 3H) 。 ES/MS 467.1 (M+H⁺) ;

[0649] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 98a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36-8.31 (M, 1H) , 8.14-8.07 (M, 2H) , 8.05-7.55 (M, 4H) , 7.50-6.32 (M, 5H) , 5.14-4.97 (M, 1H) , 3.50 (s, 3H) , 1.44-1.37 (M, 3H) 。 ES/MS 545.1 (M+H⁺) ;

[0650] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-(二氟甲基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 99a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07-7.87 (M, 4H) , 7.82-7.30 (M, 6H) , 7.25-6.78 (M, 3H) , 5.08-4.93 (M, 1H) , 1.43-1.36 (M, 3H) 。 ES/MS 517.1 (M+H⁺) ;

[0651] (S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲醯胺(化合物 100a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.10 (br s, 1H) , 8.95-8.71 (M, 1H) , 7.84-7.35 (M, 12H) , 7.26-6.83 (M, 1H) , 4.77-4.87 (M, 1H) , 1.32-1.22 (M, 3H) 。 ES/MS 501.1 (M+H⁺) ;

[0652] (S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物 101a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO)

δ 8.48-8.42 (M, 2H) , 7.87 (bs, 1 H) , 7.77-7.73 (M, 1H) , 7.74 (bs, 1 H) , 7.51-7.49 (M, 1H) , 7.35-7.29 (M, 1H) , 7.08-7.05 (M, 1 H) , 5.15 (M, 1H) , 1.48 (d, J=6.4 Hz, 3H) 。 ES/MS 460.1 (M+H⁺) ;

[0653] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 102a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11-8.08 (M, 1H) , 7.86-7.60 (2 bs, 3 H) , 7.51-7.48 (M, 1H) , 7.44-7.39 (M, 1 H) , 7.36-7.32 (M, 1H) , 7.13-7.11 (M, 1H) , 4.94 (M, 1H) , 2.06 (M, 1H) , 1.82 (M, 1H) , 0.88 (t, 3H) 。 ES/MS 501.1 (M+H⁺) ;

[0654] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-乙基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 103a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H) , 7.84 (bs, 1 H) , 7.78 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H) , 7.77 (bs 1H) , 7.54-7.50 (M, 1 H) , 7.37-7.32 (M, 1H) , 7.21-7.18 (M, 1H) , 5.06 (M, 1H) , 3.10 (M, 2 H) , 1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H) , 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H) 。 ES/MS 463.2 (M+H⁺) ;

[0655] (S) -5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮(化合物 104a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (t, J=8.0、1H) , 7.72 (bs, 1 H) , 7.69 (d, J=1.2 Hz, 1H) , 7.69 (

bs, 1H) , 7.67 (d, J=1.2 Hz, 1H) , 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1H) , 7.59 (d, J=1.2 Hz, 1H) , 7.54-7.52 (M, 2 H) , 7.48 (bs, 2H) , 7.43-7.40 (M, 3H) , 7.31 (bs, 1H) , 4.85 (M, 1H) , 1.36 (d, J=6.8 Hz, 3H) 。 ES/MS 442.1 (M+H⁺) ；

[0656] (S) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基) 胺基) 丙基) -3- (3,5-二氟苯基) -5-氟喹啉-4 (3H) -酮 (化合物 105a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.92-7.86 (M, 2H) , 7.74 (d, J=8 Hz, 1 H) , 7.58-7.56 (M, 2H) , 7.54-7.50 (M, 2H) , 7.40-7.31 (M, 2 H) , 7.01-6.93 (M, 1H) , 4.77 (M, 1H) , 2.02 (M, 1H) , 1.84 (M, 1H) , 0.84 (t, 3H) 。 ES/MS 476.1 (M+H⁺) ；

[0657] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 106a) ；

[0658] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3-異丙基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 107a) ；

[0659] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 108a) ；

[0660] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3-甲氧基-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 109a-1 和 109a-2) ； 及

[0661] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (5-氟-3-甲氧基-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 110a-1 和 110a-2) 。

[0662] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-甲氧基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 111a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05-7.54 (br. M, 4H) , 7.75 (t, $J=8.2$ Hz, 1H) , 7.53-7.35 (M, 5H) , 7.21 (dd, $J=8.1, 0.8$ Hz, 1H) , 7.09-7.03 (M, 1H) , 4.89-4.77 (M, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 1.31 (d, $J=6.6$ Hz, 1H) 。 ES/MS 429.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

[0663] (S) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈 (化合物 112a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (dd, $J=6.5, 2.3$ Hz, 1H) , 8.09-7.99 (M, 2H) , 7.95-7.52 (br. M, 4H) , 7.52-7.46 (M, 1H) , 7.36 (tt, $J=9.3, 2.4$ Hz, 1H) , 7.20 (dd, $J=9.1, 0.8$ Hz, 1H) , 5.03-4.91 (M, 1H) , 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 460.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

[0664] (S) -3- (3-氫-5-氟苯基) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈 (化合物 113a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.15-8.10 (M, 1H) , 8.10-7.99 (M, 3H) , 7.98-7.90 (M, 1H) , 7.72-7.63 (M, 1H) , 7.57-6.81 (br. M, 4H) , 5.01-4.90 (M, 1H) , 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS

467.1 (M+H⁺) 。

[0665] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氯-5-(二氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 114a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96-7.78 (M, 3H) , 7.65-7.50 (M, 4H) , 7.36-7.31 (M, 2H) , 7.21-6.77 (M, 3H) , 4.96-4.90 (M, 1H) , 1.38-1.33 (M, 3H) 。 ES/MS 501.1 (M+H⁺) ；

[0666] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氯-5-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 115a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96-7.75 (M, 3H) , 7.72-7.64 (M, 2H) , 7.63-7.50 (M, 4H) , 7.21-6.78 (M, 3H) , 4.97-4.87 (M, 1H) , 1.39-1.31 (M, 3H) 。 ES/MS 517.1 (M+H⁺) ；

[0667] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 116a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36-8.31 (M, 1H) , 8.18-8.05 (M, 2H) , 8.00-7.40 (M, 7H) , 7.35-6.83 (M, 3H) , 5.08-4.92 (M, 1H) , 3.51-3.48 (M, 3H) , 1.44-1.35 (M, 3H) 。 ES/MS 527.1 (M+H⁺) ；

[0668] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 117a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36-8.32 (M, 1H) , 8.13-8.05 (M, 2H) ,

8.00-7.65 (M, 3H) , 7.63-7.42 (M, 3H) , 7.40-7.20 (M, 3H) , 5.06-4.96 (M, 1H) , 3.50 (s, 3H) , 1.41 (d, J=6.7 Hz, 3H) 。 ES/MS 495.1 (M+H⁺) ;

[0669] (S) - 2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-雙 (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 118a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10-7.86 (M, 3H) , 7.84-7.66 (M, 3H) , 7.60 (d, J=8.2 Hz, 1H) , 7.45-6.89 (M, 6H) , 5.03-4.94 (M, 1H) , 1.39 (d, J=6.7 Hz, 3H) 。 ES/MS 517.1 (M+H⁺) ;

[0670] (S) - 2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-雙 (二氟甲基) 苯基) -5-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 119a) : ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08-7.95 (M, 1H) , 8.04 (s, 1H) , 7.90-7.66 (M, 6H) , 7.64 (dd, J=5.1 和 1.2 Hz, 1H) , 7.33-6.90 (M, 4H) , 5.02-4.94 (M, 1H) , 1.39 (d, J=6.7 Hz, 3H) 。 ES/MS 533.1 (M+H⁺) ;

[0671] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3- (二氟乙基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 120a) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.87-7.72 (M, 2H) , 7.72-7.64 (M, 1H) , 7.62-7.46 (M, 4H) , 5.04-4.83 (M, 1H) , 5.04-4.70 (M, 1H) , 1.93 (M, 4H) , 1.42-1.22 (M, 3H) 。

[0672] (S) -2,4-二胺基-6- (1- (3- (3- (二氟甲基

） 苯基 ） -5-氟 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -2-基 ） 乙基 胺基 ） 嘧啶 -5-甲腈 （ 化合物 121a ） 。 ^1H NMR （ 400 MHz, DMSO ） δ 7.84 （ M, 2H ） , 7.58 （ M, 4H ） , 7.38-7.12 （ M, 1H ） , 5.14-4.61 （ M, 2H ） , 1.93 （ dt, $J=34.0$ 、 18.8 Hz, 4H ） , 1.34 （ dd, $J=13.7$, 6.5 Hz, 3H ） 。 ES/MS 467.1 （ $\text{M}+\text{H}^+$ ） 。

[0673] （ S ） -2- （ 1- （ 2,6-二胺基 -5-氟嘧啶 -4-基 胺基 ） 乙基 ） -4-側氧 -3-苯基 -3,4-二氫喹啉 -8-甲腈 （ 化合物 122a ） 。

[0674] （ S ） -2- （ 1- （ （ 2,6-二胺基 -5-氟嘧啶 -4-基 ） 胺基 ） 乙基 ） -8-氟 -4-側氧 -3-苯基 -3,4-二氫喹啉 -5-甲腈 （ 化合物 124a ） 。 ^1H NMR （ 400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.10 （ dd, $J=8.4$, 4.5 Hz, 1H ） , 7.93 （ dd, $J=9.6$, 8.4 Hz, 1H ） , 7.84-7.50 （ br. m, 4H ） , 7.49-7.37 （ M, 3H ） , 7.35-6.90 （ br. m, 2H ） , 4.92-4.80 （ M, 1H ） , 1.32 （ d, $J=6.6$ Hz, 3H ） 。 ES/MS 442.1 （ $\text{M}+\text{H}^+$ ） 。

[0675] （ S ） -2- （ 1- （ （ 2,6-二胺基 -5-氟嘧啶 -4-基 ） 胺基 ） 乙基 ） -3- （ 3,5-二氟苯基 ） -8-氟 -4-側氧 -3,4-二氫喹啉 -5-甲腈 （ 化合物 125a ） 。 ^1H NMR （ 400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.14 （ dd, $J=8.4$, 4.5 Hz, 1H ） , 7.97 （ dd, $J=9.6$, 8.5 Hz, 1H ） , 7.78 - 6.87 （ br. m, 4H ） , 7.50-7.42 （ M, 1H ） , 7.34 （ tt, $J=9.3$, 2.4 Hz, 1H ） , 7.21-7.13 （ M, 1H ） , 5.01-4.87 （ M, 1H ） , 1.37 （ d, $J=6.5$ Hz, 3H ） 。 ES/MS 478.1 （ $\text{M}+\text{H}^+$ ） 。

[0676] （ S ） -5-氯 -2- （ 1- （ （ 2,6-二胺基 -5-氯嘧啶 -

4-基) 胺基) 乙基) -8-氟-3-苯基喹啉-4 (3H) -酮 (化合物 127a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82-7.70 (M, 2H) , 7.61 (dd, $J=8.8, 4.5$ Hz, 1H) , 7.58-7.48 (M, 4H) , 7.44-7.37 (M, 4H) , 4.95-4.80 (M, 1H) , 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 460.1 (M+H $^+$) 。

[0677] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-溴-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 129a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (dd, $J=6.6, 2.5$ Hz, 1H) , 7.70-7.59 (M, 2H) , 7.57-7.34 (M, 5H) , 6.77 (d, $J=7.0$ Hz, 1H) , 6.53 (s, 2H) , 6.23 (s, 2H) , 4.69 (h, $J=6.6$ Hz, 1H) , 1.26 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 477.1 (M+H $^+$) 。

[0678] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-溴-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 130a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (dt, $J=5.1, 3.0$ Hz, 1H) , 7.73-7.64 (M, 2H) , 7.63-7.48 (M, 1H) , 7.48-7.35 (M, 1H) , 7.35-7.23 (M, 1H) , 6.83 (td, $J=7.7, 6.8, 4.1$ Hz, 1H) , 6.54 (s, 2H) , 6.25 (d, $J=18.2$ Hz, 2H) , 4.85-4.67 (M, 1H) , 1.39-1.27 (M, 3H) 。 ES/MS 495.1 (M+H $^+$) 。

[0679] (S) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈 (化合物 131a) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12-8.05 (M, 1H) , 8.04-7.95 (M, 2H) , 7.64-7.51 (M,

1H) , 7.51-7.39 (1, 2H) , 7.39-7.26 (M, 1H) , 6.84 (dd, J=6.8, 4.8 Hz, 1H) , 6.55 (s, 2H) , 6.26 (d, J=17.5 Hz, 2H) , 4.87-4.72 (M, 1H) , 1.41-1.28 (M, 3H) 。 ES/MS 442.1 (M+H⁺) 。

[0680] (S) -2,4-二胺基-6- ((3,3,3-三氟-1- (6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 132a) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94-6.50 (M, 12H) , 5.23 (t, J=8.0 Hz, 1H) , 3.53 (brs, 2H) 3.19-2.68 (M, 2H) 。 ES/MS 485.2(M+H)⁺ 。

[0681] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-二氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -3,3,3-三氟丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 133a) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37-6.70 (M, 9H) , 6.58-6.33 (M, 1H) , 6.30-6.12 (M, 1H) , 5.27 (td, J=7.9, 4.4 Hz, 1H) , 3.68 (d, J=11.1 Hz, 1H) , 3.22-2.87 (M, 2H) 。 ES/MS 521.2(M+H)⁺ 。

[0682] (R) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -2-甲氧基乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 135a) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12-7.01 (M, 12H) , 5.13 (p, J=6.3 Hz, 1H) , 3.88 (dt, J=10.6, 5.4 Hz, 1H) , 3.66 (dt, J=9.7, 6.0 Hz, 1H) , 3.21 (s, 3H) 。 ES/MS 499.3(M+H)⁺ ；

[0683] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-雙 (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基

胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 136) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12-7.96 (M, 3H) , 7.90 (td, $J=8.2, 5.5$ Hz, 1H) , 7.85-7.65 (M, 3H) , 7.60 (dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, 1H) , 7.47-6.88 (M, 5H) , 4.98 (p, $J=6.6$ Hz, 1H) , 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 517.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0684] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氯-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 137) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11-7.93 (M, 2H) , 7.90-7.67 (M, 5H) , 7.64 (dd, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H) , 7.37-6.88 (M, 3H) , 5.02-4.93 (M, 1H) , 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 533.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0685] (S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈 (化合物 138a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18-7.98 (M, 5H) , 7.91-7.31 (M, 5H) , 7.28-6.80 (M, 2H) , 5.10-4.90 (M, 1H) , 1.44-1.36 (M, 3H) 。 ES/MS 492.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0686] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 140a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.01-7.72 (M, 7H) , 7.49 (dm, $J=8.8$ Hz, 1H) , 7.34 (tt, $J=9.4, 2.4$ Hz, 1H) , 7.19-7.12 (M, 1H) , 4.98 (p, $J=6.7$ Hz, 1H) , 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。

ES/MS 487.1 ($M+H^+$) ;

[0687] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) -5-氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 141a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00-7.95 (M, 2H) , 7.85-7.51 (M, 4H) , 7.51-7.38 (M, 3H) , 7.26 -6.81 (M, 2H) , 5.05-4.88 (M, 1H) , 1.44-1.35 (M, 3H) 。 ES/MS 519.1 ($M+H^+$) ;

[0688] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (2-氟苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 142a-1) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36- 8.30 (M, 1H) , 8.15-8.06 (M, 3H) , 7.71-7.45 (M, 3H) , 7.42-7.25 (M, 3H) , 7.23-7.05 (M, 2H) , 5.30-5.22 (M, 1H) , 3.49 (s, 3H) , 1.43 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 495.1 ($M+H^+$) ;

[0689] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (2-氟苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 142a-2) : 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (dt, $J=7.4, 1.4$ Hz, 1H) , 8.14-8.04 (M, 3H) , 7.87 (br s, 2H) , 7.71-7.39 (M, 4H) , 7.36-7.10 (M, 2H) , 5.01-4.94 (M, 1H) , 3.49 (s, 3H) , 1.35 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 495.1 ($M+H^+$) ;

[0690] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (2,6-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧

啉-5-甲腈（化合物 145a）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO）
 δ 8.37（br s, 1H），7.88（td, $J=8.0$ 、 1.0 Hz, 1H），7.79-
 7.61（M, 4H），7.50-7.38（M, 1H），7.28（t, $J=8.9$ Hz,
 1H），7.19-7.05（M, 3H），5.27-5.18（M, 1H），1.43（
 d, $J=6.5$ Hz, 3H）。ES/MS 469.1（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）；

[0691]（S）-2,4-二胺基-6-（（1-（3-（2,6-二氟苯基）-5-（甲基磺醯基）-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶-5-甲腈（化合物 146a）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO）
 δ 8.38-8.30（M, 1H），8.18-8.13（M, 2H），
 7.51-7.41（M, 2H），7.30（t, $J=9.0$ Hz, 1H），7.12-
 7.07（M, 2H），5.34-5.25（M, 1H），3.48（s, 3H），
 1.45（d, $J=6.5$ Hz, 3H）。ES/MS 513.1（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）；

[0692]（S）-2,4-二胺基-6-（（1-（5,8-二氟-3-（3-氟苯基）-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶-5-甲腈（化合物 148a）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO）
 δ 7.93-7.61（M, 5H），7.57-7.41（M, 2H），7.41-7.29（
 M, 2H），7.27-7.20（M, 2H），4.96-4.82（M, 1H），
 1.38-1.32（d, $J=6.5$ Hz, 3H）。ES/MS 453.1（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）；

[0693]（S）-2,4-二胺基-6-（（1-（3-（3-氟苯基）-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶-5-甲腈（化合物 149a）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO）
 δ 8.11-8.08（M, 1H），7.91（ddd, $J=8.0$, 2.0 、 1.2 Hz, 1H）
 ，7.87-7.74（M, 4H），7.73-7.66（M, 2H），7.62-7.56
 （M, 1H），7.40-7.33（M, 2H），4.90-4.80（M, 1H），

1.34 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 460.1 ($M+H^+$) ；

[0694] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5,8-二氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 150a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.75 (td, $J=9.5, 4.2$ Hz, 1H) , 7.68-7.35 (M, 7H) , 7.32 (ddd, $J=10.6, 9.1, 3.6$ Hz, 1H) , 7.11 (br s, 3H) , 4.68 (td, $J=7.7, 4.5$ Hz, 1H) , 1.90-1.81 (M, 1H) , 1.80-1.69 (M, 1H) , 0.66 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) 。 ES/MS 449.1 ($M+H^+$) ；

[0695] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5,8-二氟-3- (3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 151a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.81-7.72 (M, 2H) , 7.60-7.40 (M, 4H) , 7.40-7.19 (M, 5H) , 4.75-4.64 (M, 1H) , 1.96-1.82 (M, 1H) , 1.83-1.70 (M, 1H) , 0.72 (M, 3H) 。 ES/MS 467.1 ($M+H^+$) ；

[0696] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3-氟苯基) -5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 152) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (t, $J=1.8$ Hz, 1H) , 7.94-7.58 (M, 5H) , 7.50-7.20 (M, 4H) , 4.70-4.62 (M, 2H) , 1.95-1.86 (M, 1H) , 1.82-1.73 (M, 1H) , 0.79-0.69 (M, 3H) 。 ES/MS 474.1 ($M+H^+$) ；

(S) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -3- (3-氟苯基) -5- (甲基磺醯基) 喹啉-4 (3H

)-酮 (化合物 153a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37-8.32 (M, 1H), 8.13-8.09 (M, 2H), 7.75 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.64-7.32 (M, 6H), 7.32-7.20 (M, 2H), 5.04-4.95 (M, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.45-1.41 (M, 3H)。ES/MS 504.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 ;

[0697] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-碘-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 ;

[0698] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 ;

[0699] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-3-苯基-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 ;

[0700] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(6-碘-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 ;

[0701] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 ;

[0702] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-8-碘-4-側氧-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-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3-甲基丁

基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 163a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (t, $J=6.4$ Hz, 1H) , 7.75 (bs, 1H) , 7.63 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H) , 7.61 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H) , 7.56 - 7.52 (M, 1H) , 7.46-7.40 (M, 2H) , 4.78 (M, 1H) , 1.82 (M, 1H) , 1.64 (M, 1H) , 1.52 (M, 1H) , 0.82 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) , 0.50 (d, $J=6.4$ Hz, 3H) 。 ES/MS 511.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0703] 2,4-二胺基-6-((1S,2S)-1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-甲基丁基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 164a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.98 (bs, 1H) , 7.89 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) , 7.77 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H) , 7.70 (dd, $J=1.2, 7.6$ Hz, 1H) , 7.51-7.48 (M, 1H) , 7.39-7.33 (M, 1H) , 7.13-7.10 (M, 1H) , 4.91 (M, 1H) , 2.28 (M, 1H) , 1.56 (M, 1H) , 1.02 (M, 1H) , 0.95-0.82 (M, 6H) 。 ES/MS 511.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0704] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3,3,3-三氟丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 165a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (bs, 1H) , 7.83 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) , 7.70 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H) , 7.65 (dd, $J=1.2, 8.0$ Hz, 1H) , 7.51-7.48 (M, 1H) , 7.39-7.34 (M, 1H) , 7.31-7.29 (M, 1H) , 5.22 (M, 1H) , 3.10-3.00 (M, 2H) 。 ES/MS 537.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0705] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 166a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (bs, 1H), 7.90 (ddd, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (M, 1H), 7.42-7.34 (M, 2H), 7.29 (M, 1H), 5.24 (M, 1H), 3.17-3.02 (M, 2H)。ES/MS 521.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0706] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3-甲基丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 167a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.22 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.08 (t, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.02-7.93 (M, 3H), 7.84-7.77 (M, 4H), 7.66-7.59 (M, 5H), 4.70 (M, 2H), 1.80 (M, 2H), 1.47 (M, 4H), 0.79 (M, 4H), 0.44 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.32 (d, $J=6.0$ Hz, 3H)。ES/MS 500.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0707] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3-甲基丁基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 168a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80-7.76 (M, 1H), 7.68-7.51 (M, 5H), 7.45-7.36 (M, 1H), 4.70 (M, 1H), 1.81 (M, 1.5H), 1.50 (M, 4H), 1.26 (M, 0.5H), 0.79 (M, 2H), 0.44 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 0.32 (d, $J=6.0$ Hz, 1H)。ES/MS 493.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0708] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯

基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丁基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 175a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (td, J=8.2, 5.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (t, J=8.7 Hz, 1H), 7.43-7.03 (M, 3H), 4.81 (q, J=6.9 Hz, 1H), 1.83 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.20 (ddt, J=43.6, 13.8, 6.8 Hz, 2H), 0.70 (t, J=7.3 Hz, 3H)。ES/MS 481.3 (M+H⁺)。

[0709] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 176a), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (t, J=1.9 Hz, 1H), 8.06-7.80 (M, 3H), 7.82-7.50 (M, 3H), 6.99-6.64 (M, 1H), 6.49 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.73 (h, J=6.6 Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3H)。ES/MS 476.9 (M+H⁺)。

[0710] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 178a)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87-7.64 (M, 2H), 7.55 (tdd, J=10.1, 5.0, 2.4 Hz, 1H), 7.48-7.15 (M, 2H), 6.67 (dd, J=17.8, 7.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J=4.8 Hz, 2H), 6.20 (s, 2H), 4.69-4.46 (M, 1H), 1.92-1.58 (M, 2H), 0.67 (dt, J=10.0, 7.3 Hz, 3H)。ES/MS 449.3 (M+H⁺)。

[0711] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-

甲腈（化合物 179a）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.05-7.57（M, 3H），7.61-7.39（M, 3H），7.39-6.85（M, 4H），4.71（tt, $J=12.7, 5.9$ Hz, 1H），2.04-1.63（M, 2H），0.84-0.52（M, 3H）。ES/MS 449.4（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

[0712]（S）-2,4-二胺基-6-（（1-（5-氯-3-（3-氰苯基）-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶-5-甲腈（化合物 181a）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.10（t, $J=1.7$ Hz, 1H），7.98-7.45（M, 10H），4.97-4.69（M, 1H），1.34（d, $J=6.5$ Hz, 3H）。ES/MS 476.7（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

[0713]（S）-2,4-二胺基-6-（（1-（5-氟-3-（3-氟苯基）-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶-5-甲腈（化合物 182a）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.85（tdd, $J=8.2, 5.5, 1.0$ Hz, 2H），7.73（bs, 2H），7.58-7.18（M, 5H），4.89（dt, $J=11.5, 6.7$ Hz, 1H），1.34（dd, $J=6.6, 2.6$ Hz, 3H）。ES/MS 435.1（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

[0714]（S）-2,4-二胺基-6-（（1-（5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺基）嘧啶-5-甲醯胺（化合物 183a）。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.4（bs, 2H），8.98（d, $J=6.9$ Hz, 1H），7.85-7.75（M, 1H），7.69-7.45（M, 8H），4.78（p, $J=6.6$ Hz, 1H），1.30（d, $J=6.7$ Hz, 3H）。ES/MS 451.1（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）；

[0715]（S）-2,4-二胺基-6-（（1-（5-氯-3-（3-甲氧基-4-甲基苯基）-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基）乙基）胺

基) 嘧啶-5-甲腈(化合物 184a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (td, $J=8.0$ 、 1.4 Hz, 1H), 7.74-7.56 (M, 2H), 7.28-7.11 (M, 1H), 6.99-6.86 (M, 1H), 6.80-6.71 (M, 1H), 5.10-5.01 (M, 1H), 3.79 (s, 1.2H), 3.73 (s, 1.8H), 2.27-2.11 (2 s, 3H), 1.41-1.34 (M, 3H)。ES/MS 478.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0716] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-甲氧基苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 185a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82-6.85 (M, 7H), 5.01-4.90 (M, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。ES/MS 463.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0717] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 186a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (bs, 2H), 7.97-6.7 (M, 6H), 5.05 (M, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.44-1.37 (M, 3H)。ES/MS 481.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0718] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-4-侧氧-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 187a-1)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.86-7.76 (M, 1H), 7.69 (dd, $J=8.2$, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, $J=7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.24-7.17 (M, 1H), 7.12 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.5$, 2.7 Hz, 1H), 5.04 (p, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.95 (s,

3H) , 1.37 (d, J=6.5 Hz, 3H) 。 ES/MS 477.1 (M+H⁺) 。

[0719] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (5-甲氧基-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 187a-2) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86-7.80 (M, 1H) , 7.71 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H) , 7.63 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H) , 7.32-7.25 (M, 1H) , 6.95-6.83 (M, 2H) , 4.87 (p, J=6.7 Hz, 1H) , 3.66 (s, 3H) , 1.98-1.92 (M, 3H) , 1.46-1.29 (M, 3H) 。 ES/MS 477.1 (M+H⁺) 。

[0720] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (5- (二氟甲基) -2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 188a-1) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (dt, J=10.8, 8.0 Hz, 1H) , 7.73-7.51 (M, 3H) , 7.41-7.28 (M, 2H) , 7.05 (t, J=56.4 Hz, 1H) , 5.16 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H) , 2.08 (s, 3H) , 1.35 (d, J=6.5 Hz, 3H) 。 ES/MS 497.1 (M+H⁺) 。

[0721] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (5- (二氟甲基) -2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 188a-2) 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (bs, 1H) , 7.86-7.77 (M, 1H) , 7.72 (dd, J=8.2, 1.2 Hz, 1H) , 7.62 (dd, J=7.8, 1.2 Hz, 1H) , 7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H) , 7.44 (d, J=6.8 Hz, 2H) , 6.85 (t, J=56.0 Hz, 1H) , 4.77 (p, J=6.6 Hz, 1H) , 2.08 (s, 3H) , 1.36 (d, J=6.6 Hz, 3H) 。 ES/MS

497.1 ($M+H^+$) 。

[0722] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) -2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 189a-1) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (bs, 1H) , 7.91-7.48 (M, 3H) , 7.48-7.37 (M, 2H) , 7.04 (t, $J=54.7$ Hz, 1H) , 5.28 (dt, $J=13.1, 6.7$ Hz, 1H) , 2.08 (s, 3H) , 1.38 (d, $J=6.5$ Hz, 3H) 。 ES/MS 497.1 ($M+H^+$) 。

[0723] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) -2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 189a-2) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (bs, 1H) , 7.86-7.31 (M, 6H) , 7.16 (t, $J=54.8$ Hz, 1H) , 4.80 (p, $J=6.6$ Hz, 1H) , 2.09 (s, 3H) , 1.29 (d, $J=6.6$ Hz, 3H) 。 ES/MS 497.1 ($M+H^+$) 。

[0724] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) -5-甲氧基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 190a) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (td, $J=8.0, 3.0$ Hz, 1H) , 7.70 (ddd, $J=8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H) , 7.62 (ddd, $J=7.8, 2.9, 1.2$ Hz, 1H) , 7.38 (M, 2H) , 7.15-7.02 (M, 1H) , 6.83 (t, $J=55.8$ Hz, 1H) , 5.17-4.92 (M, 1H) , 3.82 (s, 0.5H) , 3.77 (s, 0.5H) , 1.41 (d, $J=6.5$ Hz, 1.5H) , 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 1.5H) 。 ES/MS 513.1 ($M+H^+$) 。

[0725] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(2,5-二甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 191a-1)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=8.3$, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.8$, 1.1 Hz, 1H), 7.21-7.06 (M, 3H), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.98 (dq, $J=9.1$, 6.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。ES/MS 461.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0726] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(2,5-二甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 191a-2)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (bs, 1H), 7.79 (td, $J=8.0$, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (dt, $J=8.2$, 1.1 Hz, 1H), 7.59 (dt, $J=7.9$, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.81 (p, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。ES/MS 461.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0727] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 192a)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J=8.2$, 3.4, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=7.8$, 1.1 Hz, 1H), 7.11-7.03 (M, 1H), 6.82 (M, 2H), 4.99 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1.5H), 3.69 (s, 1.5H), 1.36 (M,

3H) 。 ES/MS 481.1 ($M+H^+$) 。

[0728] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (3-氟-5- (三氟甲氧基) 苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 (化合物 193a) 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85-7.75 (M, 1H) , 7.72-7.56 (M, 4H) , 7.50-7.34 (M, 1H) , 7.26 (bs, 2H) , 4.90 (dt, $J=45.4, 6.8$ Hz, 1H) , 1.36 (M, 3H) 。 ES/MS 535.1 ($M+H^+$) 。

[0729] (S) -5-氯-2- (1- ((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -3-苯基喹啉-4 (3H) -酮 (化合物 194a) 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (bs, 1H) , 7.84-7.75 (M, 1H) , 7.66 (dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H) , 7.60 (dd, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H) , 7.56-7.51 (M, 2H) , 7.50-7.40 (M, 3H) , 7.37 (bs, 2H) , 7.12 (bs, 1H) , 4.72 (t, $J=6.8$ Hz, 1H) , 1.36 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) 。 ES/MS 426.1 ($M+H^+$) 。

[0730] (S) -8-氯-3- (1- ((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -2-苯基異喹啉-1 (2H) -酮 (化合物 195a) : 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (brs, 1H) , 7.77-7.42 (M, 6H) , 7.40-7.30 (M, 4H) , 7.24 (brs, 2H) , 6.76 (s, 1H) , 4.78 (p, $J=6.9$ Hz, 1H) , 1.33 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 。 ES/MS 442.1 ($M+H^+$) 。

[0731] (S) -2,4-二胺基-6- ((1- (8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈

(化合物 196a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.82-7.31 (M, 13H), 6.78 (s, 1H), 4.79 (p, $J=6.5$ Hz, 1H), 1.32 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。ES/MS 432.1 ($M+H^+$)。

[0732] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-甲基丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 197a)。

[0733] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-甲基丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 198a)。

[0734] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 199a-1)。

[0735] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 199a-2)。

[0736] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 200a-1)。

[0737] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 200a-2)。

[0738] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺

基) 嘧啶-5-甲腈(化合物 201a-1)。

[0739] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(5-氟-2-甲基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 201a-2)。

[0740] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(2,3-二甲基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 202a-1)。

[0741] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(2,3-二甲基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 202a-2)。

[0742] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(4-氟-2,3-二甲基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 203a-2)。

[0743] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(4-氟-2,3-二甲基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 203a-2)。

[0744] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 204a-1)。

[0745] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,4-二氟-2-甲基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈(化合物 204a-2)。

[0746] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺

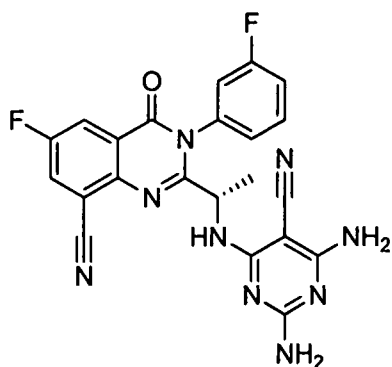
基) 嘧啶-5-甲腈甲腈 (化合物 205a)。

[0747] (S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-甲氧基苯基))-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈甲腈 (化合物 206a)。

實例 4b

式 (I) 之化合物的製備

A. 式 (I) 之化合物的製備，其中 $n=2$ 、 R^{1a} 為 F、 $R^{1b}=CN$ 、 $m=1$ 、 $R^2=F$ 、 R^3 為甲基、和 R^4 為氰基 (化合物 154a)



[0748] 將氰化亞銅 (2.0 mmol, 180 mg) 和肆 (三苯膦) Pd(0) (0.10 mmol, 120 mg) 加至 (S)-2,4-二胺基-6-((1-(6-氟-3-(3-氟苯基))-8-碘-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (560 mg, 1.0 mmol) 在 NMP (4 mL) 中的溶液。將混合物在中微波反應器於 150°C 下照射一小時。藉由急驟層析法 (40g 急驟矽石, 30% EtOAc/己烷類至 20% MeOH/EtOAc), 接著用 5%-95% 水/乙腈 (0.1% v/v 三氟乙酸) 溶析之 HPLC 的純化提供呈白色固體之 (S)-2-(1-((2,6-二胺

基-5-氰嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (dd, $J=2.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=3.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.88-7.17 (M, 5H), 5.07 (M, 1H), 1.44 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。ES/MS 460.1 ($M+H^+$) ;

B. 式(I)之化合物的製備, 改變 R^1 、 R^2 和 R^3 ; 及式(J)之化合物的製備, 改變 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4

[0749] (S)-2-(1-(2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物 101a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48-8.42 (M, 2H), 7.87 (bs, 1 H), 7.77-7.73 (M, 1H), 7.74 (bs, 1 H), 7.51-7.49 (M, 1H), 7.35-7.29 (M, 1H), 7.08-7.05 (M, 1 H), 5.15 (M, 1H), 1.48 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。ES/MS 460.1 ($M+H^+$) ;

[0750] (S)-2-(1-(2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物 122a)。

[0751] (S)-2-(1-(2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈(化合物 155a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (dd, $J=2.8, 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=2.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.92-7.34 (M, 6H), 5.03 (M, 1H), 1.42 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。ES/MS 442.1 ($M+H^+$) ;

[0752] (S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-甲氧基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈 (化合物 156a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) , 7.68 (d, $J=1.6$ Hz, 1H) , 7.54-7.38 (M, 6H) , 4.93 (M, 1H) , 3.96 (s, 1H) , 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) 。 ES/MS 429.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0753] (S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-6-甲腈 (化合物 159a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (dd, $J=0.4, 2.0$ Hz, 1H) , 8.25 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H) , 7.86 (dd, $J=0.8, 8.8$ Hz, 1H) , 7.83 (bs, 2H) , 7.66 (bs, 2H) 7.58-7.41 (M, 5H) , 4.91 (M, 1H) , 1.36 (d, $J=6.8$ Hz 1H) 。 ES/MS 424.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0754] (S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈 (化合物 160a) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47-8.41 (M, 2H) , 8.04 (bs, 2H) , 7.87 (bs, 2H) , 7.83-7.48 (M, 5H) , 5.10 (M, 1H) , 3.30 (t, $J=6.8$ Hz, 1H) , 2.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) , 1.91 (M, 1H) , 1.45 (M, 3H) 。 ES/MS 474.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0755] (S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈 (化合物 161a) 。

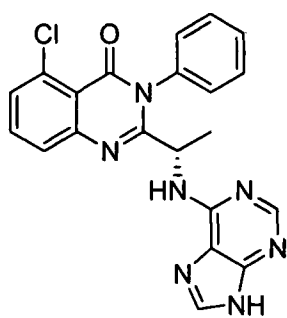
生物例

[0756] 活性測試係在下列實例中使用本文中所述及該項技藝中已知的方法進行。

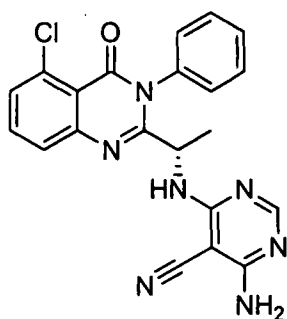
實例 B1

式 (I) 化合物之示性

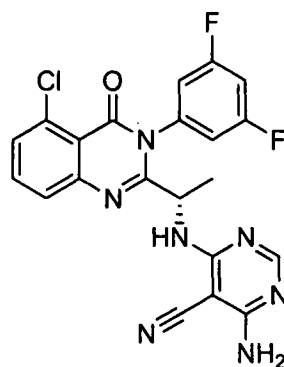
[0757] 本實例比較式 (I) 之化合物和具有下列結構之化合物 V、X、Y 和 Z 的生物活性：



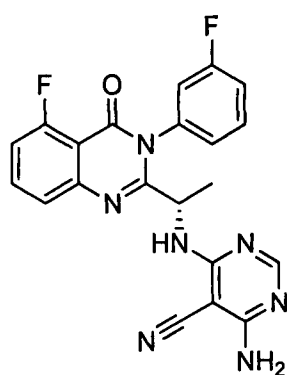
化合物X



化合物Y



化合物Z



化合物V

[0758] 測量 PI3K 亞型之酶活性以比較試測化合物之 PI3K 亞型選擇性，包括對 PI3K δ 的選擇性。測量嗜鹼性細胞活化之細胞分析係用以評估測試化合物之效力。亦測

量肝細胞穩定性以評估測試化合物在人類個體中之可能半衰期。這些生物實驗每個進一步詳細描述於下。

PI3K 亞型之酶活性

[0759] 使用時間解析螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 分析測量類 I PI3K 亞型在上表 1 之化合物和化合物 X、Y 和 Z 存在下之酶活性。

[0760] TR-FRET 係用以監測產物三磷酸 3,4,5-肌醇分子 (PIP3) 的形成，因其與螢光標記的 PIP3 競爭結合於 GRP-1 普列克受質蛋白 (pleckstrin) 同源結構域的蛋白質。當標記螢光團從 GRP-1 蛋白結合位置移走時，磷脂醯肌醇-3-磷酸酯產物之增加導致 TR-FRET 信號之減小。

實例 24

[0761] 將 I 類 PI3K 亞型表現和純化為雜二聚物 (heterodimeric) 重組蛋白。所有用於 TR-FRET 分析的分析試劑和緩衝液購自 Millipore 公司。在初始速率條件下在 25 mM Hepes (pH 7.4)、和 2 X Km ATP (100-300 μ M)、10 μ M PIP2、5% 甘油、5 mM MgCl₂、50 mM NaCl、0.05% (v/v) Chaps、1 mM 二硫蘇糖醇、1% (v/v) DMSO 存在下於下列各亞型之濃度分析 PI3K 亞型：PI3K α 、 β 和 δ 於 50 皮莫耳 (pM) 和 PI3K γ 於 2 奈莫耳 (nM)。在 25°C 下 30 分鐘的分析反應時間之後，在 Envision 微量盤式分析儀 (plate reader) (Ex: 340 nm; Em: 615/665 nm; 100 μ s 延遲和 500 μ s 讀取窗口) 上讀取 TR-FRET 之前，用 10 mM EDTA、10 nM 標記-PIP3、

和 35 nM 鎔標記的 GRP-1 檢測器蛋白質的最終濃度終止反應。

[0762] 根據正 (1 μ M 渥曼青黴素 (wortmanin)) 和負 (DMSO) 對照組將數據正規化。從擬合四參數方程之劑量-反應曲線計算 α 、 β 、 δ 和 γ IC_{50} 值。 IC_{50} 係以 nM 單位報告。此等分析通常產生報告的平均值 3 倍範圍內的結果。

[0763] 獲得所有 PI3K 亞型 (α 、 β 、 δ 和 γ) 之 IC_{50} 值，且表 2 總結此實例 B1 中所收集之 PI3K δ 的 IC_{50} 數據。

對嗜鹼性細胞之活性

[0764] 使用 Flow2 CAST[®]套組 (Buhlmann Laboratories AG, Baselstrasse, 瑞士) 按照稍作修改的製造商所提供之方案測量在人類全血中對嗜鹼性細胞活化之影響。將人類全血收集於 K₂-EDTA 靜脈穿刺管中。將全血樣品用 DMSO (0.3% final) 或化合物在 DMSO 中之連續稀釋液在 37°C 下處理 60 分鐘。然後將嗜鹼性細胞用抗-Fc ϵ RI mAb 或用 fMLP 活化。為了使用抗-Fc ϵ RI mAb 活化嗜鹼性細胞；將 50 μ l 的全血與 110 μ l 的刺激緩衝液 (B-BAT-STB) 和 20 μ l 的抗-Fc ϵ RI (B-BAT-STCON) 混合。為了用 fMLP 活化嗜鹼性細胞；將 50 μ l 的全血與 80 μ l 的刺激緩衝液 (B-BAT-STB) 和 50 μ l 的 fMLP (B-CCR-fMLP) 混合。使用刺激緩衝液作為陰性對照組。然

後將 20 μ l 的染色試劑（抗-人類 CD63-FITC 和抗-人類 CCR3-PE mAbs 的組合）加到各管中。將試管輕輕混合並在 37°C 下培養 25 分鐘。隨後，藉由在室溫下經 10 分鐘加入 2 ml 的溶解液（B-BAT-LYR）將紅血球溶解且固定。藉由在旋出轉子下於室溫以 1200rpm 離心 10 分鐘沉澱而將細胞製成丸粒。吸出上清液和將細胞丸粒再懸浮於 400 μ l 的洗滌緩衝液中。嗜鹼性細胞活化之流式細胞分析是在 FC500MPL 流式細胞儀上（Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA）進行。施加 CCR3-染色和側向散射光以閘控至少 200 個表現 CCR3 的高密度之嗜鹼性細胞。在不同治療組測定閘控嗜鹼性細胞群體內的百分 CD63 陽性細胞且正規化至具有 fMLP 刺激的抗-Fc ϵ RI mAb 之媒液對照組（0.3% DMSO）作為 100%。調整最終化合物濃度以校正添加試劑的稀釋效應。從擬合四參數方程之劑量-反應曲線的分析計算 EC₅₀ 值。所有 EC₅₀ 值表示幾何平均值且以 nM 單位報告。下表 2 總結從此實例 B1 收集的 EC₅₀ 數據。

肝細胞穩定性

[0765] 此分析係用以藉由經由 LC/MC 監測母藥消失評估測試物品（TA）在凍存肝細胞中培養後的代謝穩定性。具有 1% 最終 DMSO 濃度的 TA 用 1 百萬肝細胞/ml 培養於 2 μ M 受質，重複二次。培養係在 37°C 與 5% CO₂ 和飽和濕度下進行。於 0、1、2 和 4 小時之時取得樣品以

監測 TA 的消失並測定半衰期 ($t_{1/2}$)。下表 2 總結從此實例 B1 收集之 $t_{1/2}$ 值 (例如 $t_{1/2}^a$)。

[0766] 或者，可修改分析試劑及／或條件以在確定對 PI3K 異構物之抑制活性。在另外的研究中，使用 TA 和 0.01% 最終 DMSO 濃度之類似分析用 1 百萬肝細胞/ml 培養於 1 μ M 受質，重複二次。培養係在 37°C 與 5% CO₂ 和飽和濕度下進行。於 0、1、3 和 6 小時之時取得樣品以監測 TA 的消失並測定半衰期 ($t_{1/2}$)。下表 2 總結從此實例 B1 收集之 $t_{1/2}$ 值 (例如 $t_{1/2}^b$)。

[0767] 下表 2 中所使用之符號如下：

#### =<1 nM	*=<1 h
### =>1 nM <10 nM	**=>1 <3 h
## =>10 nM <50 nM	***=>3 <6 h
# =>50 nM	****=>6 <10 h
	*****=>10 h

表2.

化合物	IC ₅₀	EC ₅₀	人類肝細胞 t1/2 ^b	人類肝細胞 t1/2 ^a
1a	####	####	**	****
2a	####	###		
3a	###	##		
4a	####	###		****
5a	####	###		**
6a	####	#		
7a	###	####		
8a	####	###	***	
9a	###	###		
10a	###	###	***	*****
11a	###	###	****	*****
12a	###	###	*****	
13a	##	###	*****	
14a	###	###		
15a	####	####		***
16a	###	###	***	*****
17a	###	####	****	*****
18a	####	####		***
19a	####	###		***
20a	###	###		****
21a	###	###	***	****
22a	###	###	*****	
23a	####	####		
24a	###	###		****
25a	####	####		**
26a	##	###	*****	
27a	##	###	**	*****
28a	##	###	*****	
29a	##	###	*****	
30a	##			
31a	###	###		****
32a	##			
33a	#			
34a	#			
35a	###	###		****
36a	##	###	*****	*****
37a	##	##	***	****
38a	##	###	*****	*****
39a	##			
40a	###	###		****
41a	###	##		***
42a	##	###	**	*****
43a	###	###		***
44a	##	##	**	*****
45a	###	#		
46a	##			

47a	###	###	***	
48a	##	#		*****
49a	####	####	***	*****
50a	####	####		****
51a	###	###		***
52a	###	###	****	*****
53a	###	##		*****
54a	##	###	***	*****
55a	####	###		****
56a	##	###	****	
57a	##			
58a	###	###		
59a	####	###		
60a	####	####		
61a	###	####	***	*****
62a	####	####		
63a	###	###	*****	
64a	####	###		
65a	##			
66a	###	###		***
67a	###	###	**	*****
68a	#			
69a	##			
70a	##	###		
71a	###	###	**	*****
72a	##	#		****
73a	###	####		***
74a	###	####		***
75a	###	##		*****
76a	##	#		*****
77a	###	###	**	*****
78a	###	###		****
79a	##			
80	#			
81a	###	####		
82a	##	#		****
83a	##			
84	#			
85a	#			
86a	#			
87a	#			
88a	#			
89a	###	###	****	
90a	###	###	***	*****
91a	##	##	*****	
92a	###	#		
94a	#			
95a	###	##		
96a	###	##		

97a	###	###	***	*****
98a	##	#	***	
99a	###	##		****
100a	###	###		**
101a	###	###	***	*****
102a	##	###		****
103a	##			
104a	####	###		***
105a	#			
106a	####	###	**	*****
107a	###	###		*
108a	####	###	***	*****
109a-1	##			
109a-2	####	###	**	
110a-1	#			
110a-2	###			
111a	##	#		
112a	###	###	*****	
113a	#			
114a	#			
115a	###	##		
116a	###	#		
117a	###	##		
118a	#			
119a	###	##		
120a	###	###	**	
121a	###	###	***	
122a	###	###	*****	*****
124a	###	###		
125a	##	##		
127a	###	###	**	
129a	####	####		
130a	####			
131a	###	###		
132a	#			
133a	#			
135a	###	###	**	
136a	#			
137a	###	##		
138a	##			
140a	###	###	***	
141a	##	##		
142a-1	###	##		
142a-2	###	##		
145a	###	###	****	
146a	###	#		
148a	###	####		
149a	##	###	****	
150a	###	###	***	

151a	###	###	***	
152a	##	###	***	
153a	###	##		
154a	###	###	*****	
155a	###	##	*****	
156a	#	##		
159a	#			
160a	###	###	***	
161a	##	##		
162a	#			
163a	###	#		**
164a	###	#		
165a	#			
166a	#			
167a	##	#		
168a	###	#		
175a	###	###	****	
176a	##	###	*****	
178a	###	###	*****	
179a	###	###	****	
181a	###	####	****	
182a	###	###	*****	
183a	####	##	****	
184a	##	#		
185a	####	####	**	
186a	###	##		
187a-1	###	##		
187a-2	###	###		
188a-1	###	##		
188a-2	####	####	**	
189a-1	##	#		
189a-2	####	###		
190a	###	##	**	
191a-1	###	##		
191a-2	###	###		
192a	###	####		**
193a	###	###	**	
194a	#	#		
195a	####	###		
196a	####	####		
197a	####	###	***	
198a	###	###		
199a-1	####	####		
199a-2	###	#		
200a-1	##	##		
200a-2	##	###		
201a-1	####	####		
201a-2	###	###		****
202a-1	####	###		

202a-2	##	#		
203a-1	###	#		
203a-2	#	##		
204a-1	##			
204a-2	###			
205a	###	####		**
206a	####	####		
X	###	###		**
Y	####	##		*
Z	###	##		**

t1/2a: TA與1%最終DMSO之t1/2值
t1/2b: TA與0.01%最終DMSO之t1/2值

[0768] 來自此實施例 B1 結果證明在細胞分析中某些式 (I) 化合物具有比 (例如) 化合物 X、Y、V、和 Z 大的活性和/或大的在人肝細胞中之穩定性 (即較長的半衰期)。下表 3 顯示化合物 1a、49a、182、X、Y、V 和 Z 之 $t_{1/2}$ 和 EC_{50} 值。

表 3.

	化合物 1a	化合物 49a	化合物 X	化合物 Y	化合物 Z
$t_{1/2}^a$	>9 小時	>10 小時	<1 小時	<2 小時	<3 小時
$t_{1/2}^b$	>1 小時	>4 小時	<2	<2 小時	<2
EC_{50}	<0.5 nM	<0.5 nM	>5 nM	>15 nM	>10 nM

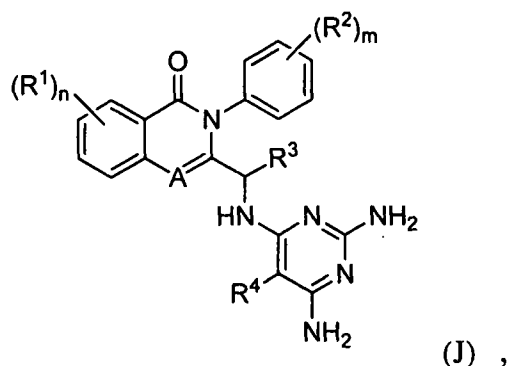
	化合物 182	化合物 V
$t_{1/2}^a$		
$t_{1/2}^b$	>20 小時	<1 小時
EC_{50}	<2 nM	>4 nM

t1/2a：TA 與 1% 最終 DMSO 之 t1/2 值

t1/2b：TA 與 0.01% 最終 DMSO 之 t1/2 值

申請專利範圍

1. 一種具有式 (J) 的結構之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

A 為 N 或 CH；

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、未經取代或經取代之環烷基、 SO_2R^{1r} 、或 $C(O)NR^{1s}R^{1t}$ ，其中各 R^{1r} 、 R^{1s} 和 R^{1t} 獨立為氫或未經取代或經取代之烷基；

m 為 0、1、2、或 3；

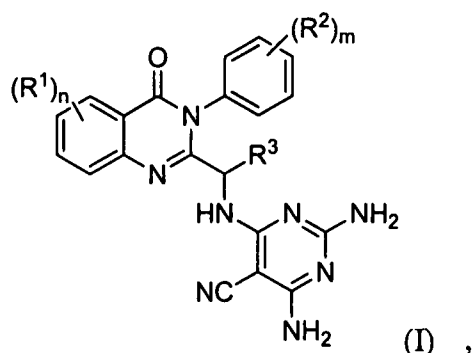
各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；

R^3 為氫或未經取代或經取代之烷基；及

R^4 為氰基、 $CON(R^{4a})_2$ 、 SO_2 -烷基、鹵基、或鹵烷基，其中各 R^{4a} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物為一種具有式 (I) 的結構之化

合物：



或其醫藥上可接受的鹽，其中：

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、未經取代或經取代之環烷基、 SO_2R^{1r} 、或 $C(O)NR^{1s}R^{1t}$ ，其中各 R^{1r} 、 R^{1s} 和 R^{1t} 獨立為氫或未經取代或經取代之烷基；

m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；及

R^3 為氫或未經取代或經取代之烷基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中各 R^1 獨立為氟基、氯基、氰基、甲基、 CHF_2 、 CF_3 、甲氧基、或羥基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 n 為 1 或 2。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可

接受的鹽，其中各 R^2 獨立為氟基、氯基、碘基、氰基、甲氧基、 CHF_2 、或 CF_3 。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 m 為 1 或 2。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 R^3 為甲基或乙基。

8. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中：

n 為 1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基或未經取代或經取代之烷基；

m 為 1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基或氰基；及

R^3 為未經取代或經取代之烷基。

9. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中：

n 為 1；

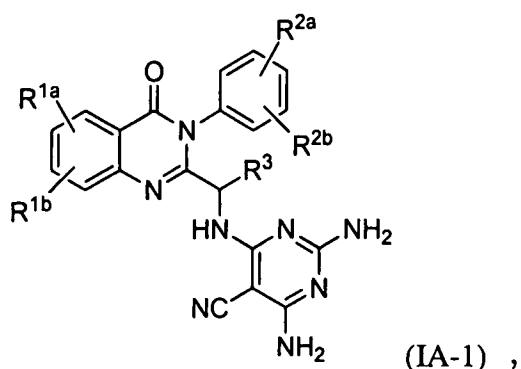
R^1 為鹵基；

m 為 2；

各 R^2 獨立為鹵基；

R^3 為未經取代或經取代之烷基。

10. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 n 為 2 和 m 為 2，且該化合物具有式 (IA-1)：



或其醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^{1a} 、 R^{1b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、未經取代或經取代之烷氧基、羥基、或未經取代或經取代之環烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；及

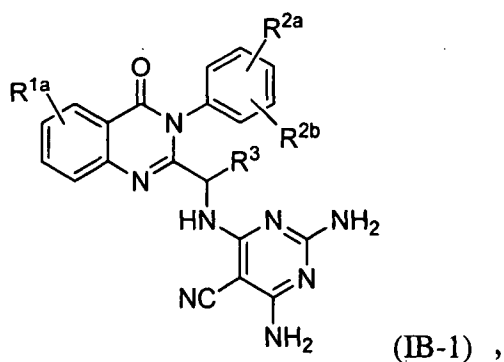
R^3 為未經取代或經取代之烷基。

11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中：

各 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立為氫、鹵基、氰基、或未經取代或經取代之烷基；及

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基、或氰基。

12. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 n 為 1 且 m 為 2，且該化合物具有式 (IB-1)：



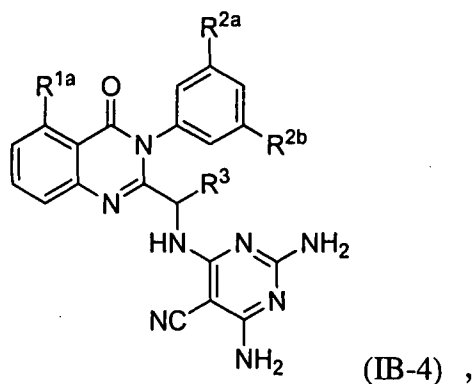
或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^{1a} 為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、或鹵烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基或氰基；及

R^3 為未經取代或經取代之烷基。

13. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中 n 為 1 且 m 為 2，且該化合物具有式 (IB-4)：



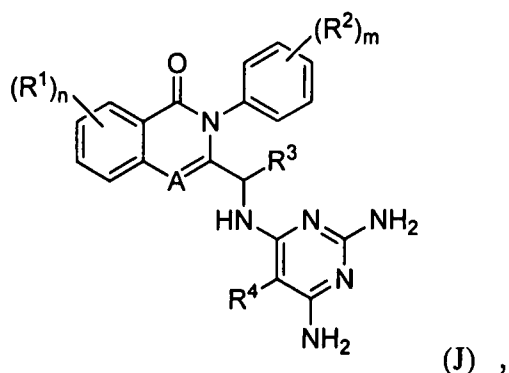
或其醫藥上可接受的鹽，其中：

R^{1a} 為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、或鹵烷基；

各 R^{2a} 和 R^{2b} 獨立為氫、鹵基或氰基；及

R^3 為未經取代之烷基。

14. 一種具有式 (J) 的結構之化合物：



或其醫藥上可接受的鹽、前驅藥、或溶劑合物，其中：

A 為 N 或 CH；

n 為 0、1、2、或 3；

各 R^1 獨立為鹵基、氰基、 OR^{1x} 、 $C(=O)OR^{1x}$ 、 SO_2R^{1x} 、或 $C(=O)N(R^{1x})_2$ ，其中 R^{1x} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基；

m 為 0、1、2、或 3；

各 R^2 獨立為鹵基、氰基、未經取代或經取代之烷基、未經取代或經取代之鹵烷基、或未經取代或經取代之烷氧基；

R^3 為氫、未經取代或經取代之烷基、或未經取代或經取代之鹵烷基；及

R^4 為氰基、 $CON(R^{4a})_2$ 、鹵基、或鹵烷基，其中各 R^{4a} 獨立為氫、或未經取代或經取代之烷基。

15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物為 (S)-鏡像異構物。

16. 一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯

基)-4-側氧-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-羥-4-側氧-3-苯基-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-(8-甲基-4-側氧-3-苯基-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-氯-8-甲基-4-側氧-3-苯基-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-氯-3-(3-氯苯基)-8-甲基-4-側氧-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-(3-(3-氯苯基)-8-甲基-4-側氧-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-氰嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲腈;

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氯苯基)-4-側氧-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-(6-氟-4-側氧-3-苯基-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-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-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-(3-(3,5-二氟苯基)-6-

氟-4-側氧-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-氯-3- (3-氟苯基) -4-側氧-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- (3- (3-氟苯基) -6-氟-4-側氧-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- (3- (3-氯苯基) -6-氟-4-側氧-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-氯-3- (3,5-二氟苯基) -8-氟-4-側氧-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- (3- (3,5-二氟苯基) -8-氟-4-側氧-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- (3- (3,5-二氟苯基) -8-氟-4-側氧-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- (3,5-二氟苯基) -5-甲基-4-側氧-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- (3- (3,5-二氟苯基) -5-甲基-4-側氧-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- (5-氯-3- (3-氟-5-氟苯

基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-甲基-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟-5-氟苯基)-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-5-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脞;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-

5,6-二氟-4-側氧-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-(3-(3,5-二氟苯基)-5,6-二氟-4-側氧-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-(3-氟-5-氟苯基)-8-氟-5-甲基-4-側氧-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-(3-(3-氟-5-氟苯基)-5-氟-4-側氧-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-氟-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-4-側氧-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-(3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-8-(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-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-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-(3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-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-(3,5-二氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧

啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(8-甲基-4-側氧-3-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧-3-(3-(三氟甲基)苯基)-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氯苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-二氯苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氯-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(3-氯-5-氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啖-5-甲腈；

(S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氟-4-側氧-3- (3- (三
氟甲基) 苯基) -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- (5-氯-4-側氧-3- (3- (三
氟甲基) 苯基) -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-氯-3- (3-氟-5-氟苯
基) -8-氟-4-側氧-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-氯-4-側氧-3-苯基-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-3-苯基
-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-氯-3- (3,5-二甲氧基
苯基) -4-側氧-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) -3-
 (3,5-二氟苯基) -4-側氧-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) -3-
 (3,5-二氟苯基) -4-側氧-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- (3- (二氟甲基) -5-
氟苯基) -5-氟-4-側氧-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-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-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-(8-(二氟甲基)-4-側氧-3-苯基-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-(8-(二氟甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-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-(8-氟-4-側氧-3-苯基-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-(5,8-二氟-4-側氧-3-苯基-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-(8-氟-5-甲基-4-側氧-3-苯基-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-氟-8-甲基-4-側氧-3-苯基-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-3-苯基-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-(3-(3-氟苯基)-5-(二氟甲基)-4-側氧-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-(3-(3-氟苯基)-8-氟-5-甲基-4-側氧-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-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-側氧-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-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-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-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-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-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲氧基-4-側氧-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-(3-(3,5-二氟苯基)-6,8-二氟-4-側氧-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-(3,5-二氟苯基)-6,8-二氟-4-側氧-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-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-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- (8-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-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- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -8-甲基-4-側氧-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-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-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- (3- (3,5-二氟苯基) -8-甲基-4-側氧-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- (3- (3,5-二氟苯基) -8-甲基-4-側氧-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- (3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-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- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-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- (3,5-二氟苯基) -6,7-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 ;

2,4-二胺基-6-((3-(3,5-二氟苯基)-6,7-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氟-4-側氧-3-苯基-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-(3-(3-氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-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-(3-(3-氟-5-氟苯基)-5-氟-8-甲基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

2,4-二胺基-6-((8-氯-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)甲基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(6-氯-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-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-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-(5-氯-2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧喹啉-3(4H)-基)異酞脒；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-雙(三氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-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-(8-氯-3-(3,5-二氟苯

基) -6-氟-4-側氧-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-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺;

(S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲醯胺;

(S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲醯胺;

(S) -5-氟-2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基胺基) 乙基) -3-苯基喹啉-4(3H)-酮;

(S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基胺基) 丙基) -3-(3,5-二氟苯基)-5-氟喹啉-4(3H)-酮;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氟-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲醯胺;

(S) -5-氟-2-(1-(2,6-二胺基-5-(甲基磺醯基) 嘧啶-4-基胺基) 乙基) -3-(3,5-二氟苯基) 喹啉-4(3H)-酮;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-(甲基磺醯基)-4-側氧-3-苯基-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-(3-(3,5-二氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-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-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-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-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-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-(二氟甲基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基胺基)嘧啶-5-甲脒胺；

(S)-2-(1-(2,6-二胺基-5-氫嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(1-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-8-乙基-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲脒；

(S)-5-氯-2-(1-(2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮；

(S) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基) 胺基) 丙基) -3- (3,5-二氟苯基) -5-氟喹唑啉-4 (3H) -酮 ;

(S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (3- (二氟甲基) 苯基) -4-側氧-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-3- (3-異丙基苯基) -4-側氧-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-3- (3-氟苯基) -4-側氧-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-3- (3-甲氧基-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 ; 及

(S) -2,4-二胺基-6- (1- (5-氯-3- (5-氟-3-甲氧基-2-甲基苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹唑啉-2-基) 乙基胺基) 嘧啶-5-甲腈 ,

或其醫藥上可接受的鹽。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物，其中該化合物為：

(S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹唑啉 (quinaltsazolin) -2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 ;

(S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-氯-4-側氧-3-苯基-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- (3- (3,5-二氟苯基) -5-

氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 ; 或

(S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈 ,

或其醫藥上可接受的鹽。

18. 一種化合物，其係選自由下列所組成之群組：

(S) -2,4-二胺基-6- ((1- (5-甲氧基-4-側氧-3-苯基-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-氰嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -3- (3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈 ;

(S) -3- (3-氰-5-氟苯基) -2- (1- ((2,6-二胺基-5-氰嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈 ;

(S) -2,4-二胺基-6- ((1- (3- (3-氯-5- (二氟甲基) 苯基) -5-氟-4-側氧-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-氯-3- (3-氯-5- (二氟甲基) 苯基) -4-側氧-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- (3- (3- (二氟甲基) 苯基) -5- (甲基磺醯基) -4-側氧-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-(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-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-(3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-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-(3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氯-4-側氧-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-氯-3-(3-(2,2-二氟乙基)苯基)-4-側氧-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-(3-(3-(2,2-二氟乙基)苯基)-5-氟-4-側氧-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-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

(S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

(S) -5-氯-2-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺基)乙基)-8-氟-3-苯基喹啉-4(3H)-酮；

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-溴-4-側氧-3-苯基-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-溴-3-(3-氟苯基)-4-側氧-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-氘嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

(S) -2,4-二胺基-6-((3,3,3-三氟-1-(6-氟-4-側氧-3-苯基-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-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-3,3,3-三氟丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(R) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)-2-甲氧基乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氟-4-側氧-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-(3-(3,5-雙(二氟甲基)苯基)-5-氯-4-側氧-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-氘嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-5-甲腈；

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-6-氟-4-側氧-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-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-6-氟-4-側氧-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-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-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-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-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-氯-3-(2,6-二氟苯基)-4-側氧-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-(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺醯基)-4-側氧-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-(5,8-二氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-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-(3-(3-氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-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-(5,8-二氟-4-側氧-3-苯基-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-(5,8-二氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-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-(3-氟苯基)-5,8-二氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)丙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；

(S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺醯基)喹啉-4(3H)-酮；

(S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-6-氟-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-甲氧基-4-側氧-3-苯基-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-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-6-甲腈；

(S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲腈；

(S) -2-(1-((2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基)胺基)

乙基) -3-(3,5-二氟苯基) -6-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-8-甲脒;

(S) -2-(1-(2,6-二胺基-5-氟嘧啶-4-基) 胺基) 乙基) -4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-5-甲酸;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -3-甲基丁基) 胺基) 嘧啶-5-甲脒;

2,4-二胺基-6-((1S,2S) -1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -2-甲基丁基) 胺基) 嘧啶-5-甲脒;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -3,3,3-三氟丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脒;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -3,3,3-三氟丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲脒;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -3-甲基丁基) 胺基) 嘧啶-5-甲脒;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(5-氯-3-(3-氟苯基) -4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -3-甲基丁基) 胺基) 嘧啶-5-甲脒;

(S) -2,4-二胺基-6-(1-(3-(3,5-二氟苯基) -5-氟-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) 丁基) 胺基) 嘧啶-5-甲

腈；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟苯基)-6-氟-4-側氧-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-(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-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-(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-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-(5-氯-3-(3-氟苯基)-8-氟-4-側氧-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-氟-3-(3-氟苯基)-4-側氧-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-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲醯胺；

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3-甲氧基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(5-甲氧基-2-甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(5-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3-(二氟甲基)-2-甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(2,5-二甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3-氟-5-(三氟甲氧基)苯基)-4-側氧-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-氟嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮；

(S) -8-氯-3-(1-((2,6-二胺基-5-氯嘧啶-4-基)胺

基) 乙基) -2-苯基異喹啉-1(2H)-酮;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(8-氯-1-側氧-2-苯基-1,2-二氫異喹啉-3-基) 乙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-4-側氧-3-苯基-3,4-二氫喹啉-2-基) -2-甲基丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基) -2-甲基丙基) 胺基) 嘧啶-5-甲腈;

(S) -2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-氟-2-甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3,5-二氟-2-甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(5-氟-2-甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(2,3-二甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(4-氟-2,3-二甲基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(4-氟-2,3-二甲

基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3,4-二氟-2-甲氧基苯基)-4-側氧-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-氯-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈；及

(S)-2,4-二胺基-6-((1-(5-氯-3-(3-甲氧基苯基)-4-側氧-3,4-二氫喹啉-2-基)乙基)胺基)嘧啶-5-甲腈、

或其醫藥上可接受的鹽。

19. 一種醫藥組成物，其包含：

如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項之化合物，或其醫藥上可接受的鹽；及

至少一種醫藥上可接受的媒液。

20. 如申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其可用於治療患有或懷疑患有回應或認為是回應抑制 PI3K δ 活性之疾病或病況的個體。

21. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該疾病為淋巴瘤、多發性骨髓瘤、或白血病。

22. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該疾病為選自下列：急性淋巴細胞性白血病 (ALL)、急性骨髓白血病 (AML)、慢性淋巴細胞性白血病 (CLL)、

小淋巴細胞淋巴瘤（SLL）、骨髓增生異常症候群（MDS）、骨髓增生性疾病（MPD）、慢性骨髓白血病（CML）、青少年骨髓單核球白血病（JMML）、多發性骨髓瘤（MM）、霍奇金氏淋巴瘤、無痛非霍奇金氏淋巴瘤（iNHL）、難治性 iNHL、非霍奇金氏淋巴瘤（NHL）、套細胞淋巴瘤（MCL）、濾泡性淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症（Waldestrom's macroglobulinemia）（WM）、微小殘留病（MRD）、T-細胞淋巴瘤、B-細胞淋巴瘤、擴散性大 B-細胞淋巴瘤（DLBCL）、T-細胞急性淋巴細胞性白血病（T-ALL）、B-細胞急性淋巴細胞性白血病（B-ALL）、淋巴漿細胞淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、和巴氏（Burkitt）淋巴瘤。

23. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該疾病為選自由下列組成之群組的癌症：胰腺癌、膀胱癌、直腸癌、乳癌、前列腺癌、腎癌、肝細胞癌、肺癌、卵巢癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、頭和頸癌、黑色素瘤、神經內分泌癌、CNS 癌、腦腫瘤（例如，神經膠質瘤、退行性寡樹突神經膠細胞瘤、成人類多形性神經膠質母細胞瘤、和成人類間變性星形細胞瘤）、骨癌或軟組織肉瘤，在一些具體實例中，該固態腫瘤係選自非小細胞肺癌、小細胞肺癌、結腸癌、CNS 癌、黑色素瘤、卵巢癌、腎癌、前列腺癌、和乳癌。

24. 如申請專利範圍第 20 項之醫藥組成物，其中該疾病係選自由下列組成之群組：全身性紅斑狼瘡

(SLE) 、重症肌無力症 (myasthenia gravis) 、風濕性關節炎 (RA) 、急性播散性腦脊髓炎、特發性血小板減少紫斑症、多發性硬化症 (MS) 、修格連氏 (Sjogren) 症候群、牛皮癬、自體免疫溶血性貧血、氣喘、和慢性阻塞性肺臟疾病 (COPD) 。