



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106459008 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580034671.2

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2015.06.23

C07D 403/12(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/5377(2006.01)

62/016,194 2014.06.24 US

A61P 35/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 239/88(2006.01)

2016.12.26

C07D 403/14(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 405/14(2006.01)

PCT/US2015/037234 2015.06.23

C07D 413/14(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/517(2006.01)

W02015/200352 EN 2015.12.30

A61K 31/55(2006.01)

(71)申请人 吉利德科学公司

A61P 29/00(2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

A61P 37/00(2006.01)

(72)发明人 J.埃瓦茨 J.卡普兰 M.金

C07D 401/14(2006.01)

D.纳杜坦比 L.帕特尔 S.佩罗

C07D 409/14(2006.01)

G.菲利普斯 L.J.珀维斯二世

C07D 491/107(2006.01)

K.L.史蒂文斯 J.A.特赖贝尔

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉 牟科

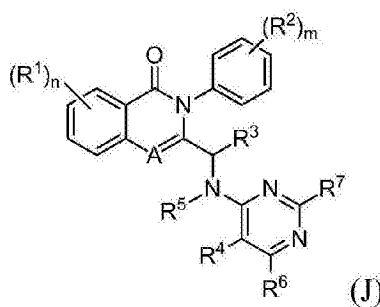
权利要求书11页 说明书116页

(54)发明名称

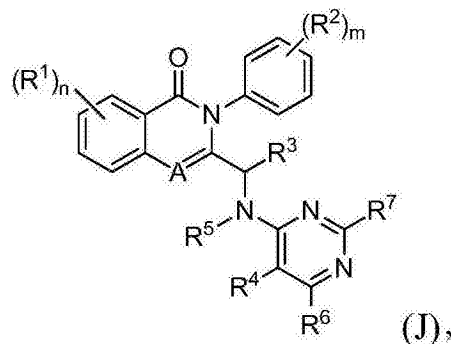
磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂

(57)摘要

本申请提供了式(J)的磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂,或其药学上可接受的盐,其中A、n、m、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷如本文所定义。这些化合物用于治疗由一种或多种PI3K同工型介导的病症。本申请还提供了包含式(J)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物和使用这些化合物和组合物来治疗由一种或多种PI3K同工型介导的病症的方法。



1. 具有式 (J) 结构的化合物, 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物:



A 为 N 或 CH;

n 为 0、1、2、3 或 4;

m 为 0、1、2、3 或 4;

各 R^1 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、氰基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- OR^{1y} 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- O - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}\text{SO}_2\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ -亚烷基- OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ 亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 S -亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- OR^{1x} 、 O - C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 NR^{1x} -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{-烷基})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}(\text{SO}_2\text{-烷基})$ 、 SO_2R^{1z} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基-芳基、亚烷基- Het 、亚烷基- OR^{1y} 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-芳基、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1y}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-杂环烷基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基- Het 、 O -亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1y}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基- Het 和 $\text{NHC}(=\text{O})$ 卤代烷基,

其中 Het 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基, 其中 R^{1x} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基, 其中 R^{1y} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基, 和其中 R^{1z} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基;

各 R^2 独立地选自卤素、氰基、任选取代的烷基、卤代烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2x})_2$ 和任选取代的烷氧基,

其中 R^{2x} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基;

R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基;

R^5 为氢或烷基, 或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的 4-、5-或 6-元杂环;

R^4 为氰基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4x}\text{R}^{4y}$ 、 $\text{SO}_2\text{-烷基}$ 、卤素、卤代烷基或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4x}$,

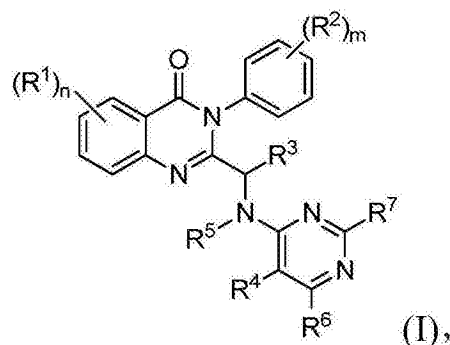
其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、任选取代的烷基和任选取代的卤代烷基;

R^6 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基; 和

R^7 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；

前提是当 R^5 和 R^3 形成被羟基、卤素或甲氧基任选取代的5-元杂环时， R^4 为氰基、 R^6 为氨基和 R^7 为氨基。

2. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物为式(I)化合物：



其中：

n 为1或2；

m 为0、1或2；

各 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、 C_{3-8} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、卤素、氰基、 C_{6-10} 芳基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基-Het、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 C_{2-6} 亚烯基- OR^{1y} 、 C_{2-6} 亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 OR^{1x} 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基-Het、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- OR^{1x} 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O-C_{2-6} 亚烯基- OR^{1y} 、 O-C_{2-6} 亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1y}$ 、 SO_2R^{1x} 、 S-C_{1-6} 亚烷基- OR^{1z} 和 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ ，

其中Het为 C_{3-8} 杂芳基或 C_{2-8} 杂环烷基，其中 R^{1x} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基，其中 R^{1y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-8} 杂芳基，其中 R^{1z} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基，和其中各Het、 R^{1x} 、 R^{1y} 和 R^{1z} 任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基；

各 R^2 独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2x})_2$ ，其中 R^{2x} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基基团任选被- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{3x}\text{R}^{3y}$ 取代，其中各 R^{3x} 和 R^{3y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基，或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环，其中所述杂环任选被1、2或3个独立地选自以下的成员取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $\text{NR}^{5x}\text{C}(\text{O})\text{R}^{5y}$ ，其中 R^{5x} 为氢或 C_{1-6} 烷基和 R^{5y} 为 C_{1-6} 亚烷基- NH_2 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R^4 为氰基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4x}\text{R}^{4y}$ 、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4x}$ ，其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R^6 为 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；和

R^7 为 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

3. 根据权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐，其中各 R^1 独立地为甲基、氯、氟、氰基、四氢吡啶基、 $-CH_2-C(=O)OH$ 、 $-C_2H_4-C(=O)OH$ 、 $-C_3H_6-C(=O)OH$ 、 $-CH_2-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)NH_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)NH_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-C(=O)-Het$ 、 $-C_2H_4-C(=O)-Het$ 、 $-C_3H_6-C(=O)-Het$ 、 $0-CH_2-C(=O)OC_3H_7$ 、 $0-C_2H_4-C(=O)OC_3H_7$ 、 $0-C_3H_6-C(=O)OC_3H_7$ 、 $-CH_2-Het$ 、 $-C_2H_4-Het$ 、 $-C_3H_6-Het$ 、 $-CH_2$ -环丙基、 $-C_2H_4$ -环丙基、 $-C_3H_6$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、 $-C_2H_4$ -环丁基、 $-C_3H_6$ -环丁基、 $-CH_2$ -环戊基、 $-C_2H_4$ -环戊基、 $-C_3H_6$ -环戊基、 $-CH_2$ -环己基、 $-C_2H_4$ -环己基、 $-C_3H_6$ -环己基、 $0-CH_2-NH_2$ 、 $0-C_2H_4-NH_2$ 、 $0-C_3H_6-NH_2$ 、 $0-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $0-C_2H_4-N(CH_3)_2$ 、 $0-C_3H_6-N(CH_3)_2$ 、 $0-CH_2-Het$ 、 $0-C_2H_4-Het$ 、 $0-C_3H_6-Het$ 、 $0-CH_2-C(=O)OH$ 、 $0-C_2H_4-C(=O)OH$ 、 $0-C_3H_6-C(=O)OH$ 、 $0-CH_2-C(=O)OCH_3$ 、 $0-C_2H_4-C(=O)OCH_3$ 、 $0-C_3H_6-C(=O)OCH_3$ 、 $0-CH_2-C(=O)-Het$ 、 $0-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$ 、 $S-C_2H_4OH$ 、 $S-C_3H_6OH$ 、 SO_2 -苯基、 SO_2 -甲基苯基、 $-SO_2$ -乙基苯基、 $-SO_2$ -环丙基、 $-SO_2$ -环丁基、 $-SO_2$ -环戊基、 $-SO_2C_2H_4-Het$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2C_2H_5$ 、 $-SO_2C_3H_7$ 、 $-SO_2C_2H_4OH$ 或 $-SO_2C_3H_6OH$ ；其中 Het 独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基，其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

4. 根据权利要求1-3中任一项的化合物，其中各 R^2 独立地为氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和 SO_2NH_2 。

5. 根据权利要求1-4中任一项的化合物，其中 R^3 为甲基、乙基、丙基、 $-CH_2-C(=O)NH_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)NH_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)N(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基或苯基。

6. 根据权利要求1-5中任一项的化合物，其中 R^3 为 $-CH_2-C(=O)NH_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)NH_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)N(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基或苯基。

7. 根据权利要求1-5中任一项的化合物，其中 R^3 为甲基、乙基或环丙基。

8. 根据权利要求1-7中任一项的化合物，其中 R^4 为氰基、氯、溴、碘或 $C(=O)CH_3$ 。

9. 根据权利要求1-8中任一项的化合物，其中 R^5 为氢、甲基、乙基或丙基。

10. 根据权利要求1-9中任一项的化合物，其中 R^6 为 NH_2 、氯、氟、甲基、乙基或丙基。

11. 根据权利要求1-10中任一项的化合物，其中 R^7 为 NH_2 、氟、氯、甲基、乙基或丙基。

12. 根据权利要求1-11中任一项的化合物，其中 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成杂环，其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基，其中各氮杂环丁烷基、吗啉基和吡咯烷基基团任选被1、2或3个基团取代，所述基团独立地为 C_{1-4} 烷基、甲氧基、乙氧基、卤素、 $N(CH_3)C(=O)CH_2NH_2$ 、 $N(CH_3)C(=O)CHF_2$ 、 $N(CH_3)C(=O)CH_2CF_3$ 、 $N(CH_3)C(=O)$ 环丙基、 $NHC(=O)CH_2NH_2$ 、 $NHC(=O)CHF_2$ 、 $NHC(=O)CH_2CF_3$ 、 $NHC(=O)CH_2$ 环丙基或 $NHC(=O)$ 环丙基。

13. 根据权利要求12的化合物，其中各 R^1 独立地为氯、氟、氰基、甲基、 SO_2 -苯基、 $-SO_2CH_3$

或 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

14. 根据权利要求1-11中任一项的化合物,其中:

R^3 为甲基;

n 为1或2;

且一个 R^1 为四氢吡啶基、 $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}$ 、 $\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Het}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{Het}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{Het}$ 、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环丙基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丁基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环丁基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环丁基、 $-\text{CH}_2$ -环戊基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环戊基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环戊基、 $-\text{CH}_2$ -环己基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环己基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环己基、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Het}$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{Het}$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{Het}$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 、 $\text{S}-\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$ 、 SO_2 -苯基、 SO_2 -甲基苯基、 $-\text{SO}_2$ -乙基苯基、 $-\text{SO}_2$ -环丙基、 $-\text{SO}_2$ -环丁基、 $-\text{SO}_2$ -环戊基、 $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_4-\text{Het}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 或 $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$;其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基,其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

15. 根据权利要求1-11中任一项的化合物,其中:

各 R^1 独立地为甲基、氯、氟或氰基;

R^3 为甲基或乙基;

R^4 为氰基或卤素;

R^6 为 NH_2 、卤素或 C_{1-4} 烷基;和

R^7 为 NH_2 、卤素或 C_{1-4} 烷基;

其中 R^6 和 R^7 中只有一个为 NH_2 。

16. 根据权利要求1-15中任一项的化合物,其中所述化合物为(S)-对映异构体。

17. 根据权利要求1-15中任一项的化合物,其中所述化合物为(R)-对映异构体。

18. 根据权利要求1或2的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

(S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈;

(S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(苯基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈;

(S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈;

(S)-3-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺;

(S)-3-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺;

(S)-2,4-二氨基-6-(((3-(3-氰基-5-氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-(1-((5-乙酰基-2,6-二氨基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮,

2,4-二氨基-6-((2S)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-(1-((6-氨基-5-溴-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;

(S)-2-(1-((6-氨基-5-溴-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-吗啉代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(氮杂环庚烷-1-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二

氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-((2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氧基)乙酸异丙酯;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-5-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-5-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

2,4-二氨基-6-(((1S)-1-(5-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-((3-甲基氧杂环丁烷基-3-基)甲氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-吗啉代-2-氧代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

2,4-二氨基-6-(((1S)-1-(5-(3-(3,5-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(2,2-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(3,3-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(2,2,6,6-四氟吗啉代)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-氨基-4-氯-6-((环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-吗啉代丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-4-((1-(5-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢

喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2,6-二氨基嘧啶-5-甲腈;

(S)-4-((1-(5-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2,6-二氨基嘧啶-5-甲腈;

(S)-4-((1-(5-(3-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2,6-二氨基嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-环己基丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-4-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸;

(S)-4-(2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸;

(S)-4-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(苯基磺酰基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)硫基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(环戊基磺酰基)-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(邻-甲苯基磺酰基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)磺酰基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3-氰基-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-8-甲腈;

(S)-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-8-甲腈

(S)-3-(5,8-二氯-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯磺酰胺;

(S)-3-(5,8-二氯-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代喹啉-3(4H)-基)苯磺酰胺;

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

2,4-二氨基-6-((2S,4R)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

2,4-二氨基-6-((2S,4R)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-氨基-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈;

(S)-2-(1-((2-氨基-5-碘-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-苯基喹啉-4(3H)-酮;

(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-5-甲腈;

(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-5-甲腈

(R)-5-氯-2-(4-(2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)吗啉-3-基)-3-苯基喹啉-4(3H)-酮(0);

(S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)

嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-氨基-2-氯-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈；

(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2-氟嘧啶-5-甲腈；

N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

N-((3S,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺；

N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

N-((3R,5S)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)-5-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

N-((3R,5S)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)-5-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺；

N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺；

N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2-环丙基乙酰胺；

2-氨基-N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺；

2-氨基-N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺。

19. 根据权利要求1-18中任一项的化合物，其中所述化合物为阻转异构体。

20. 药物组合物，其包含权利要求1-19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载剂。

21. 用于治疗人的方法，所述人患有或疑似患有对PI3Kδ活性的抑制有响应或认为有响应的疾病或病症，该方法包括向所述人给药权利要求1-19中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求21的方法，其中所述疾病选自：急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、骨髓增生异常综

合征 (MDS)、骨髓增生性疾病 (MPD)、慢性髓性白血病 (CML)、幼年骨髓单核细胞性白血病 (JMML)、多发性骨髓瘤 (MM)、霍奇金淋巴瘤、惰性非霍奇金淋巴瘤 (iNHL)、难治性惰性非霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、滤泡性淋巴瘤、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症 (WM)、微小残留病灶 (MRD)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、T细胞急性淋巴细胞性白血病 (T-ALL)、B细胞急性淋巴细胞性白血病 (B-ALL)、淋巴浆细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、食管癌、头和颈癌、黑色素瘤、神经内分泌癌、CNS癌、脑瘤 (例如,神经胶质瘤、间变性少突胶质细胞瘤、成年多形性胶质母细胞瘤和成年间变性星形细胞瘤)、骨癌、软组织肉瘤、系统性红斑狼疮 (SLE)、重症肌无力、类风湿性关节炎 (RA)、银屑病、急性播散性脑脊髓炎、特发性血小板减少性紫癜、多发性硬化 (MS)、干燥综合征、银屑病、自身免疫性溶血性贫血、哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

23. 抑制磷脂酰肌醇3-激酶多肽的活性的方法,其通过将所述多肽与权利要求1-19中任一项的化合物接触。

24. 抑制过度或破坏性免疫反应或癌细胞的生长或增殖的方法,其包括给药有效量的权利要求1-19中任一项的化合物。

25. 试剂盒,其包含权利要求1-19中任一项的化合物和标签和/或使用说明书。

26. 权利要求1-19中任一项的化合物、药学上可接受的盐、异构体或其混合物,其用于治疗。

27. 权利要求1-19中任一项的化合物、药学上可接受的盐、异构体或其混合物,其用于权利要求21或22中任一项的治疗方法。

28. 权利要求1-19中任一项的化合物、药学上可接受的盐、异构体或其混合物在制备用于治疗权利要求21或22中任一项的疾病或病症的药物中的用途。

磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 活性的抑制剂,更具体地,涉及作为PI3K同工型的选择性抑制剂的新化合物。

背景技术

[0002] 通过3'-磷酸化磷酸肌醇的细胞信号传导已参与多种细胞过程,例如,恶性转化、生长因子信号传导、炎症和免疫性。大体参见Rameh等人,J.Biol.Chem.,274:8347-8350 (1999)。负责产生这些磷酸化信号传导产物的酶是磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3-激酶;PI3K)。PI3K最初经鉴别为与病毒性癌基因蛋白和生长因子受体酪氨酸激酶相关的活性,其在肌醇环的3'-羟基处磷酸化磷脂酰肌醇 (PI) 及其磷酸化衍生物。参见Panayotou等人,Trends Cell Biol2:358-60 (1992)。

[0003] 目前,基于底物特异性,对三类PI3-激酶 (PI3K) 进行区分。I类PI3K可磷酸化磷脂酰肌醇 (PI)、4-磷酸磷脂酰肌醇和4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP₂),分别产生3-磷酸磷脂酰肌醇 (PIP)、3,4-二磷酸磷脂酰肌醇和3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇。II类PI3K磷酸化PI和4-磷酸磷脂酰肌醇,而III类PI3K仅可磷酸化PI。

[0004] PI3-激酶的初始纯化和分子克隆揭示,其为由p85和p110亚单元组成的异二聚体。参见Otsu等人,Cell,65:91-104 (1991);Hiles等人,Cell,70:419-29 (1992)。此后,鉴别出四种不同的I类PI3K,命名为PI3K α 、 β 、 δ 和 γ ,各自由不同的110kDa催化亚单元和调控亚单元组成。更具体地,三种所述催化亚单元,即,p110 α 、p110 β 和p110 δ ,各自与相同的调控亚单元(即,p85)相互作用,而p110 γ 与不同的p101调控亚单元相互作用。如下所述,各种这些PI3K在人细胞和组织中的表达方式也是不同的。

[0005] PI3-激酶的p110 δ 同工型的鉴定描述于Chantry等人,J.Biol.Chem.,272:19236-41 (1997)。观察到人p110 δ 同工型以组织限制性方式 (tissue-restricted fashion) 进行表达。它在淋巴细胞和淋巴组织中以高水平表达,这表明所述蛋白可能在免疫系统的PI3-激酶-介导的信号传导中起作用。有关p110 δ 同工型的详述也可见于美国专利号5,858,753;5,822,910;和5,985,589,将它们引入本文作为参考。也可见Vanhaesebroeck等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,94:4330-5 (1997);和WO 97/46688。

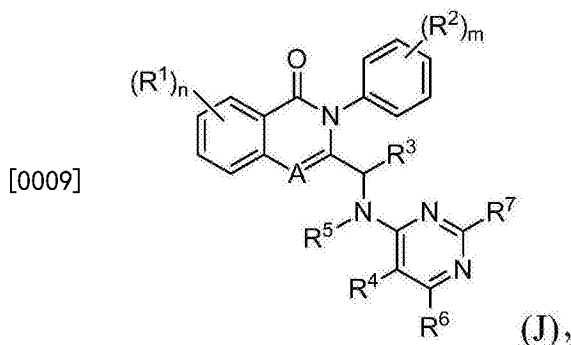
[0006] 然而,对于用于治疗由PI3K介导的增殖性障碍或疾病的额外治疗剂仍存在需求。本发明提供了作为PI3K同工型抑制剂的新化合物。

发明内容

[0007] 本申请提供了新化合物,其是PI3K同工型的抑制剂。本申请还提供了组合物(包括药物组合物)、包含该化合物的试剂盒和使用和制备该化合物的方法。本文提供的化合物可用于治疗由PI3K同工型介导的疾病、障碍或病症。本申请还提供了用于治疗由PI3K同工型介导的疾病、障碍或病症的方法的化合物。此外,本申请提供了所述化合物在制备用于治疗由PI3K同工型介导的疾病、障碍或病症的药物中的用

途。

[0008] 在一个方面,本申请提供了具有式(J)结构的化合物:



[0010] 其中:

[0011] A为N或CH;

[0012] n为0、1、2、3或4;

[0013] m为0、1、2、3或4;

[0014] 各 R^1 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、氰基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- OR^{1y} 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- O - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}\text{SO}_2\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ -亚烷基- OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ 亚烷基-Het、 O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基-Het、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 S -亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- OR^{1x} 、 O - C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 NR^{1x} -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{-烷基})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}(\text{SO}_2\text{-烷基})$ 、 SO_2R^{1z} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基-芳基、亚烷基-Het、亚烷基- OR^{1y} 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-芳基、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1y}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-杂环烷基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-Het、 O -亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1y}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基-Het和 $\text{NHC}(=\text{O})$ 卤代烷基,

[0015] 其中Het为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基,其中 R^{1x} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基,其中 R^{1y} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,和其中 R^{1z} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基;

[0016] 各 R^2 独立地选自卤素、氰基、任选取代的烷基、卤代烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2x})_2$ 和任选取代的烷氧基,

[0017] 其中 R^{2x} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基;

[0018] R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基;

[0019] R^5 为氢或烷基,或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的4-、5-或6-元杂环;

[0020] R^4 为氰基、 $C(=O)NR^{4x}R^{4y}$ 、 SO_2 -烷基、卤素、卤代烷基或 $C(=O)R^{4x}$ ，

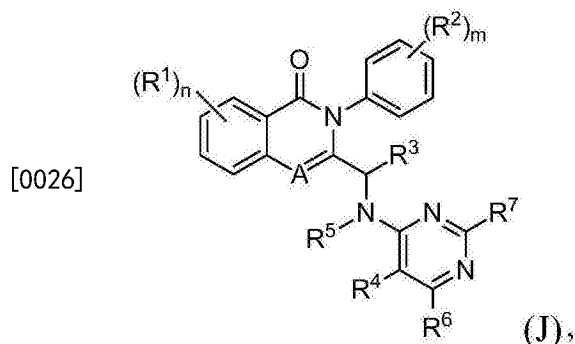
[0021] 其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、任选取代的烷基和任选取代的卤代烷基；

[0022] R^6 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；和

[0023] R^7 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；

[0024] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0025] 具有式(J)结构的化合物：



[0027] A为N或CH；

[0028] n为0、1、2、3或4；

[0029] m为0、1、2、3或4；

[0030] 各 R^1 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、氰基、 $NHC(=O)$ 亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 $N(R^{1x})_2$ 、 $OC(=O)R^{1x}$ 、 $C(=O)R^{1x}$ 、 $C(=O)OR^{1x}$ 、芳基- OR^{1y} 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、 $NR^{1x}C(=O)$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、芳基- O -亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、芳基- O - $C(=O)R^{1x}$ 、亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、亚烷基- $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、亚烷基- $C(=O)Het$ 、 O -亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、亚烷基- O -亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 $C(=O)NR^{1x}SO_2R^{1x}$ 、亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 $C(=O)NR^{1x}$ -亚烷基- OR^{1x} 、 $C(=O)NR^{1x}$ 亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- $CH(OR^{1y})CH_2N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 O -亚烷基- $C(=O)Het$ 、 S -亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- OR^{1x} 、 O - C_{1-6} 亚烷基- $CH(OR^{1y})C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $NR^{1x}C(=O)OR^{1x}$ 、 NR^{1x} -亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 $NR^{1x}C(=O)R^{1x}$ 、 $NR^{1x}C(=O)N(R^{1x})_2$ 、 $N(SO_2\text{-烷基})_2$ 、 $NR^{1x}(SO_2\text{-烷基})$ 、 SO_2R^{1z} 、 $SO_2N(R^{1x})_2$ 、亚烷基-芳基、亚烷基- Het 、亚烷基- OR^{1y} 、亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、 $NHC(=O)$ 亚烷基-芳基、芳基- O -亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、芳基- $OC(=O)R^{1y}$ 、 $NHC(=O)$ 亚烷基-杂环烷基、 $NHC(=O)$ 亚烷基- Het 、 O -亚烷基- O -亚烷基- $C(=O)OR^{1y}$ 、 $C(=O)$ 亚烷基- Het 和 $NHC(=O)$ 卤代烷基，

[0031] 其中 Het 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基，其中 R^{1x} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基，其中 R^{1y} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，和其中 R^{1z} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基；

[0032] 各 R^2 独立地选自卤素、氰基、任选取代的烷基、卤代烷基、 $SO_2N(R^{2x})_2$ 和任选取代的烷氧基，

[0033] 其中 R^{2x} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；

[0034] R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的

芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基；

[0035] R^5 为氢或烷基，或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的4-、5-或6-元杂环；

[0036] R^4 为氰基、 $C(=O)NR^{4x}R^{4y}$ 、 SO_2 -烷基、卤素、卤代烷基或 $C(=O)R^{4x}$ ，

[0037] 其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、任选取代的烷基和任选取代的卤代烷基；

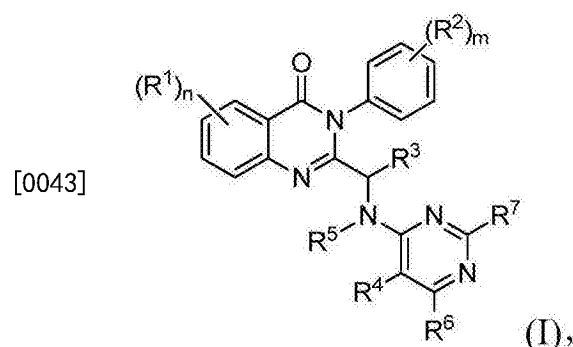
[0038] R^6 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；和

[0039] R^7 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；

[0040] 前提是当 R^5 和 R^3 形成被羟基、卤素或甲氧基任选取代的5-元杂环时， R^4 为氰基、 R^6 为氨基和 R^7 为氨基；

[0041] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0042] 在一个方面，本申请提供了具有式(I)结构的化合物：



[0044] 其中：

[0045] n 为0、1、2、3或4；

[0046] m 为0、1、2或3；

[0047] 各 R^1 独立地为烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、卤素、氰基、芳基- OR^{1y} 、亚烯基- OR^{1y} 、亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、亚烷基- $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、亚烷基- $C(=O)-Het$ 、亚烷基- O -亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、亚烷基-芳基、亚烷基- Het 、亚烷基- OR^{1y} 、亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- O -亚烷基- $C(=O)OR^{1y}OR^{1x}$ 、 O -亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 O -亚烷基- $CH(OR^{1y})CH_2N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烯基- OR^{1y} 、 O -亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- $CH(OR^{1y})$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $NR^{1x}C(=O)OR^{1x}$ 、 O -亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $C(=O)-Het$ 、 S -亚烷基- OR^{1x} 、 SO_2R^{1z} 和 $SO_2N(R^{1x})_2$ ，

[0048] 其中 Het 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基，其中 R^{1x} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基，其中 R^{1y} 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，和其中 R^{1z} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基；

[0049] 各 R^2 独立地为卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基和 $SO_2N(R^{2x})_2$ ，

[0050] 其中 R^{2x} 为氢和任选取代的烷基；

[0051] R^3 为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中各环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基基团任选被卤素或烷基取代，其中所述烷基基团任选被 $C(=O)NR^{3x}R^{3y}$ 取代，其中各 R^{3x} 和 R^{3y} 独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0052] R^5 为氢或烷基,或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环,其中所述杂环任选被卤素、烷基、卤代烷基或 $NR^{5x}C(=O)R^{5y}$ 取代,

[0053] 其中 R^{5x} 为氢或烷基,和其中 R^{5y} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基或烷基-NH₂;

[0054] R^4 为氰基、 $C(=O)NR^{4x}R^{4y}$ 、 SO_2R^{4x} 、卤素、卤代烷基或 $C(=O)R^{4x}$,

[0055] 其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、烷基和卤代烷基;

[0056] R^6 为NH₂、卤素、烷基或卤代烷基;和

[0057] R^7 为NH₂、卤素、烷基或卤代烷基;

[0058] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0059] 在其他实施方案中,所述PI3K抑制剂是具有式(J)或(I)结构的化合物,其中:

[0060] n 为1或2;

[0061] m 为0、1或2;

[0062] 各 R^1 独立地为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈杂环烷基、C₃₋₈杂芳基、C₆₋₁₀芳基、卤素、氰基、C₆₋₁₀芳基-OR^{1y}、C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆亚烷基-Het、C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基、C₁₋₆亚烷基-OR^{1y}、C₁₋₆亚烷基-N(R^{1x})₂、C₂₋₆亚烯基-OR^{1y}、C₂₋₆亚烯基-N(R^{1x})₂、C₁₋₆亚烷基-C(=O)OR^{1x}、C₁₋₆亚烷基-C(=O)N(R^{1x})₂、C₁₋₆亚烷基-C(=O)-Het、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)OR^{1x}、C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)OR^{1x}、C₁₋₆亚烯基-N(R^{1x})₂、OR^{1x}、O-C₁₋₆亚烷基-N(R^{1x})₂、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OR^{1y})CH₂N(R^{1x})₂、O-C₁₋₆亚烷基-Het、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)OR^{1x}、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)-Het、O-C₁₋₆亚烷基-OR^{1x}、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OR^{1y})C₁₋₆亚烷基-OR^{1x}、O-C₂₋₆亚烯基-OR^{1y}、O-C₂₋₆亚烯基-N(R^{1x})₂、O-C₁₋₆亚烷基-NR^{1x}C(=O)OR^{1x}、O-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O)OR^{1y}、 SO_2R^{1x} 、S-C₁₋₆亚烷基-OR^{1z}和 $SO_2N(R^{1x})_2$,

[0063] 其中Het为C₃₋₈杂芳基或C₂₋₈杂环烷基,其中 R^{1x} 独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₂₋₈杂环烷基和C₃₋₈杂芳基,其中 R^{1y} 独立地为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基和C₃₋₈杂芳基,其中 R^{1z} 独立地为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₂₋₈杂环烷基和C₃₋₈杂芳基,和其中各Het、 R^{1x} 、 R^{1y} 和 R^{1z} 任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:卤素、氧代、C₁₋₆烷基和C₆₋₁₀芳基;

[0064] 各 R^2 独立地为卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、 $SO_2N(R^{2x})_2$,其中 R^{2x} 为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0065] R^3 为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基,其中所述C₁₋₆烷基基团任选被-C(=O)NR^{3x}R^{3y}取代,其中各 R^{3x} 和 R^{3y} 独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0066] R^5 为氢或C₁₋₆烷基,或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环,其中所述杂环任选被1、2或3个独立地选自以下的成员取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和 $NR^{5x}C(=O)R^{5y}$,其中 R^{5x} 为氢或C₁₋₆烷基和 R^{5y} 为C₁₋₆亚烷基-NH₂、C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0067] R^4 为氰基、 $C(=O)NR^{4x}R^{4y}$ 、 SO_2 -C₁₋₆烷基、卤素、C₁₋₆卤代烷基或 $C(=O)R^{4x}$,其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0068] R^6 为NH₂、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;和

[0069] R^7 为NH₂、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

[0070] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0071] 在其他实施方案中,所述PI3K抑制剂是具有式(J)或(I)结构的化合物,其中:

[0072] n为1或2;

[0073] m为0、1或2;

[0074] 各 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-8} 杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、卤素、氰基、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OH、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OC $_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)- C_{3-8} 杂环烷基、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)NH $_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)NHC $_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OH、 C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OC $_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂芳基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基-OH、 C_{1-6} 亚烷基-OC $_{1-6}$ 烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、O- C_{1-6} 亚烷基-NHC $_{1-6}$ 烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-NH $_2$ 、O- C_{1-6} 亚烷基-CH(OH) C_{1-6} 烷基NH $_2$ 、O- C_{1-6} 亚烷基-CH(OH) C_{1-6} 烷基N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、O- C_{1-6} 亚烷基-CH(OH) C_{1-6} 烷基NHC $_{1-6}$ 烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-CH(OC $_{1-6}$ 烷基) C_{1-6} 烷基NH $_2$ 、O- C_{1-6} 亚烷基-CH(OC $_{1-6}$ 烷基) C_{1-6} 烷基N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 、O- C_{1-6} 亚烷基-CH(OC $_{1-6}$ 烷基) C_{1-6} 烷基NHC $_{1-6}$ 烷基、O- C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、O- C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 杂芳基、O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OH、O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OC $_{1-6}$ 烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)- C_{2-8} 杂环烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OC $_{3-8}$ 环烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OC $_{6-10}$ 芳基、O- C_{1-6} 亚烷基-OH、O- C_{1-6} 亚烷基-OC $_{3-8}$ 环烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-OC $_{1-6}$ 烷基、O- C_{1-6} 亚烷基-CH(OH) C_{1-6} 亚烷基-OH、O- C_{1-6} 亚烷基-NHC(=O)OH、O- C_{1-6} 亚烷基-O- C_{1-6} 亚烷基-C(=O)OH、OSO $_2$ CF $_3$ 、S- C_{1-6} 亚烷基-OH、SO $_2$ C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、SO $_2$ C_{6-10} 芳基、SO $_2$ C_{3-8} 环烷基、SO $_2$ C_{1-6} 亚烷基-OH、SO $_2$ N(C_{1-6} 烷基) $_2$ 或SO $_2$ NH $_2$;

[0075] 其中各 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氟、氯、氧代、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和苯基;

[0076] 各 R^2 独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和SO $_2$ NH $_2$;

[0077] R^3 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)NHC $_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)NH $_2$ 或 C_{1-6} 亚烷基-C(=O)N(C_{1-6} 烷基) $_2$;

[0078] R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基,或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环,其中所述杂环任选被1或2个独立地选自以下的成员取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、NHC(=O) C_{1-6} 亚烷基-NH $_2$ 、NHC(=O) C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、NHC(=O) C_{1-6} 卤代烷基、NC $_{1-6}$ 烷基C(=O) C_{1-6} 亚烷基-NH $_2$ 、NC $_{1-6}$ 烷基C(=O) C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基和NC $_{1-6}$ 烷基C(=O) C_{1-6} 卤代烷基;

[0079] R^4 为氰基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、C(=O)H或C(=O) C_{1-6} 烷基;

[0080] R^6 为NH $_2$ 、卤素或 C_{1-6} 烷基;和

[0081] R^7 为NH $_2$ 、卤素或 C_{1-6} 烷基;

[0082] 或其药理学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0083] 在式(J)或(I)的一些实施方案中,各 R^1 独立地为甲基、氯、氟、氰基、四氢吡啶基、-CH $_2$ -C(=O)OH、-C $_2$ H $_4$ -C(=O)OH、-C $_3$ H $_6$ -C(=O)OH、-CH $_2$ -C(=O)NH $_2$ 、-CH $_2$ -C(=O)N(CH $_3$) $_2$ 、-C $_2$ H $_4$ -C(=O)NH $_2$ 、-C $_2$ H $_4$ -C(=O)N(CH $_3$) $_2$ 、-C $_3$ H $_6$ -C(=O)NH $_2$ 、-C $_3$ H $_6$ -C(=O)N(CH $_3$) $_2$ 、-CH $_2$ -C(=O)-Het、C $_2$ H $_4$ -C(=O)-Het、-C $_3$ H $_6$ -C(=O)-Het、O-CH $_2$ -C(=O)OC $_3$ H $_7$ 、O-C $_2$ H $_4$ -C(=O)OC $_3$ H $_7$ 、O-C $_3$ H $_6$ -C(=O)OC $_3$ H $_7$ 、-CH $_2$ -Het、-C $_2$ H $_4$ -Het、-C $_3$ H $_6$ -Het、-CH $_2$ -环丙基、-C $_2$ H $_4$ -环丙基、-C $_3$ H $_6$ -环丙基、-CH $_2$ -环丁基、-C $_2$ H $_4$ -环丁基、-C $_3$ H $_6$ -环丁基、-CH $_2$ -环戊基、-C $_2$ H $_4$ -环戊基、-C $_3$ H $_6$ -环戊基、-CH $_2$ -环己基、-C $_2$ H $_4$ -环己基、-C $_3$ H $_6$ -环己基、O-CH $_2$ -NH $_2$ 、O-C $_2$ H $_4$ -NH $_2$ 、O-C $_3$ H $_6$ -NH $_2$ 、O-CH $_2$ -N

(CH₃)₂, O-C₂H₄-N(CH₃)₂, O-C₃H₆-N(CH₃)₂, O-CH₂-Het, O-C₂H₄-Het, O-C₃H₆-Het, O-CH₂-C(=O)OH, O-C₂H₄-C(=O)OH, O-C₃H₆-C(=O)OH, O-CH₂-C(=O)OCH₃, O-C₂H₄-C(=O)OCH₃, O-C₃H₆-C(=O)OCH₃, O-CH₂-C(=O)-Het, O-CH₂-C(CH₃)(CH₂OH)₂, S-C₂H₄OH, S-C₃H₆OH, SO₂-苯基, SO₂-甲基苯基, -SO₂-乙基苯基, -SO₂-环丙基, -SO₂-环丁基, -SO₂-环戊基, -SO₂CH₃, -SO₂C₂H₅, -SO₂C₃H₇, -SO₂C₂H₄OH或-SO₂C₃H₆OH; 其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基, 其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代: 氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。在式(J)或(I)的一些其他实施方案中, 各R²独立地为氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和SO₂NH₂。在式(J)或(I)的一些其他实施方案中, R³为甲基、乙基、丙基、-CH₂-C(=O)NH₂、-C₂H₄-C(=O)NH₂、-C₃H₆-C(=O)NH₂、-CH₂-C(=O)N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O)N(CH₃)₂、-C₃H₆-C(=O)N(CH₃)₂、环丙基、环丁基或苯基。在式(J)或(I)的其他实施方案中, R⁵为氢、甲基、乙基或丙基。在其他额外的实施方案中, R⁵和R³与它们所连接的原子一起任选形成杂环, 其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基, 其中各氮杂环丁烷基、吗啉基和吡咯烷基基团任选被N(CH₃)C(=O)CH₂NH₂、N(CH₃)C(=O)CHF₂、N(CH₃)C(=O)CH₂CF₃、N(CH₃)C(=O)环丙基、NHC(=O)CH₂NH₂、NHC(=O)CHF₂、NHC(=O)CH₂CF₃或NHC(=O)环丙基取代。在式(J)或(I)的另一实施方案中, R⁴为氰基、氯、溴、碘或C(=O)CH₃。在一些实施方案中, R⁶为NH₂、氯、氟、甲基、乙基或丙基。在一些实施方案中, R⁷为NH₂、氟、氯、甲基、乙基或丙基。在式(J)或(I)的又一实施方案中, R⁶为NH₂、氯、氟、甲基、乙基或丙基; 和R⁷为NH₂、氟、氯、甲基、乙基或丙基。

[0084] 还提供了选自表1的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。在一个实施方案中, 所述化合物为(S)-对映异构体。在另一实施方案中, 所述化合物为(R)-对映异构体。在一些额外的实施方案中, 所述化合物为阻转异构体。

[0085] 还提供了选自化合物1-116的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。在一个实施方案中, 所述化合物为(S)-对映异构体。在另一实施方案中, 所述化合物为(R)-对映异构体。在一些额外的实施方案中, 所述化合物为阻转异构体。

[0086] 本申请还提供了药物组合物, 其包含本发明化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物, 以及至少一种药学上可接受的载剂。药学上可接受的载剂的实例可选自载体、佐剂和赋形剂。

[0087] 本申请还提供了治疗受试者的方法, 其患有或疑似患有对PI3Kδ活性的抑制有响应或认为有响应的疾病或病症, 所述方法通过向所述受试者给药本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。在一些实施方案中, 所述受试者为人。在其他实施方案中, 所述疾病或病症为白血病、淋巴瘤、癌症或炎症。

[0088] 本申请还提供了抑制磷脂酰肌醇3-激酶δ多肽的激酶活性的方法, 其通过将所述多肽与本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物接触。本申请还提供了抑制过度或破坏性免疫反应(例如哮喘、类风湿性关节炎、多发性硬化和狼疮)的方法。

[0089] 本申请还提供了干扰白细胞功能的方法, 其包括将所述白细胞与有效量的本文所

述式的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物接触。

[0090] 本申请还提供了抑制癌细胞的生长或增殖的方法,其包括将所述癌细胞与有效量的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物接触。在一些实施方案中,所述癌细胞是造血干细胞来源的。

[0091] 本申请还提供了一种试剂盒,其包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物;和指示所述化合物用于治疗由PI3Kδ活性介导的疾病或病症的标签和/或使用说明书。

[0092] 还提供了制品,其包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物;和容器。在一个实施方案中,所述容器可为瓶、罐、安瓿、预装载注射器或静脉输液袋。

[0093] 发明详述

[0094] 以下描述阐述了示例性方法、参数等。然而,应理解这些描述不旨在作为本发明范围的限制,而是作为示例性实施方案的描述来提供。

[0095] 如本文中所用,以下词语、短语及符号通常旨在具有如在下文中阐述的含义,但上下文另外说明的情况除外。

[0096] 不在两个字母或符号之间的短划线(“-”)用于指示取代基的连接点。例如,-CONH₂经由碳原子连接。在化学基团之前端或末端的短划线为出于方便之目的;可在存在或不存在一或多个短划线的情况下描绘化学基团而不失去其普通含义。穿过结构中的线所画的波浪线指示基团的连接点。除非在化学上或在结构上需要,否则化学基团所书写或命名的次序不指示或暗示方向性。

[0097] 前缀“C_{u-v}”表示以下基团具有u至v个碳原子。例如,“C₁₋₆烷基”表示烷基具有1至6个碳原子。

[0098] 本文中,提及“约”一个值或参数包括(且描述)针对该值或参数本身的实施方案。在一些实施方案中,术语“约”包括指示量±10%。在其他实施方案中,术语“约”包括指示量±5%。在一些其他实施例中,术语“约”包括指示量±1%。此外,术语“约X”包括“X”的描述。此外,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一(a/an)”及“该(the)”包括复数的提及形式。因此,例如提及“该化合物”包括多个这种化合物且提及“该分析”包括提及一或多个分析及其本领域技术人员已知的等效物。

[0099] “烷基”是指无支链或支链饱和烃链。如本文所用,烷基具有1-20个碳原子(即,C₁₋₂₀烷基)、1-8个碳原子(即,C₁₋₈烷基)、1-6个碳原子(即,C₁₋₆烷基)或1-4个碳原子(即,C₁₋₄烷基)。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有具体碳数的烷基残基用化学名称命名或通过分子式确定时,具有该碳数的所有几何异构体也包括在内;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即-(CH₂)₃CH₃)、仲丁基(即-CH(CH₃)CH₂CH₃)、异丁基(即-CH₂CH(CH₃)₂)和叔丁基(即-C(CH₃)₃);和“丙基”包括正丙基(即-(CH₂)₂CH₃)和异丙基(即-CH(CH₃)₂)。

[0100] “烯基”是指包含至少一个碳-碳双键且具有2至20个碳原子(即,C₂₋₂₀烯基),2至8个碳原子(即,C₂₋₈烯基),2至6个碳原子(即,C₂₋₆烯基),或2至4个碳原子(即,C₂₋₄烯基)的脂族基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0101] “炔基”是指包含至少一个碳-碳叁键且具有2至20个碳原子(即,C₂₋₂₀炔基),2至8

个碳原子(即, C_{2-8} 炔基), 2至6个碳原子(即, C_{2-6} 炔基), 或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 炔基)的脂族基。术语“炔基”还包括具有一个叁键和一个双键的那些基团。

[0102] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0103] “酰基”是指基团 $-C(=O)R$, 其中R为氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂烷基或杂芳基; 其各自可任选被取代, 如本文定义。酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0104] “酰胺基”是指“C-酰胺基”基团(其是指基团 $-C(-O)NR^yR^z$), 和“N-酰胺基”基团(其是指基团 $-NR^yC(-O)R^z$), 其中 R^y 和 R^z 独立地选自氢、烷基、芳基、卤代烷基、或杂芳基; 其各自可任选被取代。

[0105] “氨基”是指基团 $-NR^yR^z$ 其中 R^y 和 R^z 独立地选自氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 或杂芳基; 其各自可任选被取代。

[0106] “芳基”是指具有单个环(例如单环)或多个环(例如双环或三环)的芳族碳环基团, 所述多个环包括稠合体系。如本文所述, 芳基具有6至20个环碳原子(即, C_{6-20} 芳基), 6至12个环碳原子(即, C_{6-12} 芳基), 或6至10个环碳原子(即, C_{6-10} 芳基)。芳基的实例包括苯基、萘基、茚基和蒽基。然而, 芳基不包括以下定义的杂芳基或与其以任何方式重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基环稠合, 所得环体系为杂芳基。

[0107] “羧基”是指 $-COOH$ 或其盐。

[0108] “羧酸酯”是指基团 $-C(O)OR$, 其中R为氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基或杂芳基, 其各自可任选被取代。在一些实施方案中, R为烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基或杂芳基, 其各自可任选被取代。

[0109] “氰基”或“甲腈”是指基团 $-CN$ 。

[0110] “环烷基”是指饱和或部分饱和的环状烷基, 其具有单环或多环(包括稠合、桥接和螺环体系)。术语“环烷基”包括环烯基(即具有至少一个双键的环状基团)。如本文所述, 环烷基具有3至20个环碳原子(即, C_{3-20} 环烷基), 3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 环烷基), 3至10个环碳原子(即, C_{3-10} 环烷基), 3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 环烷基), 或3至6个环碳原子(即, C_{3-6} 环烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0111] “卤素”或“卤”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”是指如上定义的无支链或支链的烷基, 其中一个或多个氢原子被卤素代替。例如, 当一个基团取代有多于一个卤素, 其可通过使用对应于连接的卤素部分的数目的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指取代有两个(“二”)或三个(“三”)卤素基团的烷基, 它们可为, 但不必须为, 相同的卤素。卤代烷基的实例包括二氟甲基($-CHF_2$)和三氟甲基($-CF_3$)。

[0112] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子(和任何关联的氢原子)各自独立被相同或不同杂原子基团代替的烷基。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的无支链或支链饱和链。通过举例的方式, 1, 2或3个碳原子可独立地被相同或不同的杂原子基团代替。杂原子基团包括, 但不限于, $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等, 其中R为H、烷基、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基或杂环烷基, 其各自可任选被取代。杂烷基的实例包括 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-NRCH_3$ 和 $-CH_2NRCH_3$, 其中R为氢、烷基、芳基、芳基烷基, 杂烷基或杂芳基, 其各自可任选被取代。如本文所用, 杂烷基包含1-10个碳原子、1-8个碳原子或1-4个碳原子; 和1-3个

杂原子、1-2个杂原子或1个杂原子。

[0113] “杂芳基”是指具有单环、多个环或多个稠合的环的芳族基,其中一个或多个环杂原子独立选自氮、氧和硫。如本文所述,杂芳基包括1至20个环碳原子(即, C_{1-20} 杂芳基),3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 杂芳基),或3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 杂芳基);和1至5杂原子,1至4个杂原子,1至3个环杂原子,1至2个环杂原子,或1个环杂原子,所述环杂原子独立选自氮、氧和硫。杂芳基的实例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和吡唑基。杂芳基不包括如上定义的芳基或与其重叠。

[0114] “杂环烷基”是指饱和或不饱和的环烷基,其中一个或多个环杂原子独立选自氮、氧和硫。术语“杂环烷基”包括杂环烯基(即具有至少一个双键的杂环烷基)。杂环烷基可为单环或多环,其中该多环可为稠合、桥接或螺环的。如本文所述,杂环烷基具有2至20个环碳原子(即, C_{2-20} 杂环烷基),2至12个环碳原子(即, C_{2-12} 杂环烷基),2至10个环碳原子(即, C_{2-10} 杂环烷基),2至8个环碳原子(即, C_{2-8} 杂环烷基),3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 杂环烷基),3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 杂环烷基),或3至6个环碳原子(即, C_{3-6} 杂环烷基);具有1至5个环杂原子,1至4个环杂原子,1至3个环杂原子,1至2个环杂原子,或1个环杂原子,所述环杂原子独立选自氮、硫或氧。杂环烷基的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、氮杂环丁烷基和吗啉基。如本文所用,术语“桥连-杂环烷基”是指在杂环烷基的两个不相邻原子处与具有至少一个杂原子的一个或者多个(例如,1或者2个)4至10元环基团连接的4至10元环基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,桥连-杂环烷基包括二环和三环环系。也如本文所用,术语“螺-杂环烷基”是指这样的环系:其中3至10元杂环烷基具有一个或者多个另外的环,其中所述一个或者多个另外的环为3至10元环烷基或者3至10元杂环烷基,其中所述一个或者多个另外的环的一个原子也为所述3至10元杂环烷基的原子。所述螺-杂环烷基的实例包括二环和三环环系,例如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。上述定义还包括“杂环”。

[0115] “羟基”是指基团-OH。

[0116] “氧代”是指基团(=O)或(O)。

[0117] “磺酰基”是指基团-S(O)₂R,其中R为烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基、杂芳基或者芳基。磺酰基的实例为甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯基磺酰基和甲苯磺酰基。

[0118] 可使用一些常用替代性化学名称。举例来说,例如二价“烷基”、二价“芳基”等二价基团也可分别称为“亚烷基(alkylene或alkylenyl)”、“亚芳基(arylene或arylenyl)”。另外,除非另有定义,否则在基团的组合在本文中称为一个部分(例如芳基烷基)的情况下,最后一个提到的基团含有将所述部分连接到分子其余部分的原子。

[0119] 术语“任选”或“任选地”意思是随后所述的事件或情形可发生或可不发生,且所述描述包括其中所述事件或情形发生的情况以及其中所述事件或情形不发生的情况。此外,术语“任选取代的”指的是指定原子或基团上的任何一或多个氢原子可经或不经除氢以外的部分替换。

[0120] 术语“取代”意思是指定原子或基团上的任何一或多个氢原子经除氢以外的部分替换,条件为不超过指定原子的正常化合价。所述一个或多个取代基包括,但不限于,烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰胺基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤素、卤代烷基、杂烷基、杂芳基、杂环烷基、羟基、肼基、亚氨基、氧代、硝基、烷基

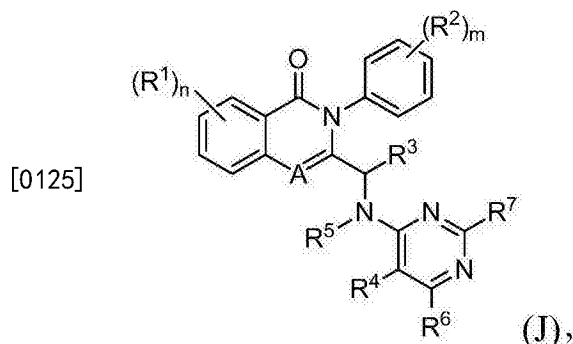
亚硫酰基、磺酸基、烷基磺酰基、硫氰酸基(thiocyanate)、巯基、硫酮基、或其组合。本文预期不包括通过进一步用所附取代基无限地限定取代基得到的聚合物或类似不确定的结构(例如,具有取代的烷基的取代的芳基,该取代的烷基本身取代有取代的芳基,该取代的芳基进一步被取代的杂烷基取代,等)。除非另有所述,本文所述化合物中连续取代的最大数量为3。例如,取代的芳基被2个其它取代的芳基的连续取代被限制为取代的芳基(取代的芳基)取代的芳基。类似的,上述定义预期不包括不允许的取代方式(例如,取代有5个氟的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。这些不允许的取代方式是本领域技术人员众所周知的。当用于修饰化学基团时,术语“取代的”可描述本文定义的有关化学基团。例如,术语“取代的芳基”包括,但不限于,“烷基芳基”。除非另有所述,当一个基团描述为任选取代的,该基团的任何取代基本身为未取代的。一或多个取代基可包括,例如,1、2、3、4、5或6个取代基,1、2、3、4或5个取代基,1、2、3或4个取代基,1、2或3个取代基,1或2个取代基或1个取代基。

[0121] 在一些实施方案中,术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基,所述取代基包括羟基、卤素、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,“取代的环烷基”是指具有一个或多个取代基的环烷基,所述取代基包括烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、卤素、氧代和羟基;“取代的杂环烷基”是指具有一个或多个取代基的杂环烷基,所述取代基包括烷基、卤代烷基、杂环烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、卤素、氧代和羟基;“取代的芳基”是指具有一个或多个取代基的芳基,所述取代基包括卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、烷氧基和氰基;“取代的杂芳基”是指具有一个或多个取代基的杂芳基,所述取代基包括卤素、烷基、卤代烷基、杂环烷基、杂芳基、烷氧基和氰基,和“取代的磺酰基”是指基团-S(O)₂R,其中R被一个或多个取代基取代,所述取代基包括烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,所述一个或多个取代基还可被卤素、烷基、卤代烷基,羟基,烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步取代,上述基团各自都被取代。在其他实施方案中,所述取代基可被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基进一步取代,上述基团各自都未被取代。

[0122] 术语“本发明化合物”、“本文所述化合物”、“本文所述任一式的化合物”或其变体是指具有任意上述式(J)、(I)、(I-A1)、(IA-2)、(I-A3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IB-5)的结构的化合物,至少包括表1、2或3的化合物和本文所述化合物1-116。

[0123] PI3K抑制剂化合物

[0124] 本文本申请提供了用作PI3K同工型(例如PI3Kδ)的抑制剂的化合物。在一个方面,本申请提供了具有式(J)结构的化合物:



[0126] 其中:

[0127] A为N或CH;

[0128] n为0、1、2、3或4;

[0129] m为0、1、2、3或4;

[0130] 各 R^1 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、氰基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- OR^{1y} 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- O - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}\text{SO}_2\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ -亚烷基- OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ 亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 S -亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- OR^{1x} 、 O - C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 NR^{1x} -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{-烷基})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}(\text{SO}_2\text{-烷基})$ 、 SO_2R^{1z} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基-芳基、亚烷基- Het 、亚烷基- OR^{1y} 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-芳基、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1y}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-杂环烷基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基- Het 、 O -亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1y}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基- Het 和 $\text{NHC}(=\text{O})$ 卤代烷基,

[0131] 其中Het为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基,其中 R^{1x} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基,其中 R^{1y} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,和其中 R^{1z} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基;

[0132] 各 R^2 独立地选自卤素、氰基、任选取代的烷基、卤代烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2x})_2$ 和任选取代的烷氧基,

[0133] 其中 R^{2x} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基;

[0134] R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基;

[0135] R^5 为氢或烷基,或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的4-、5-或6-元杂环;

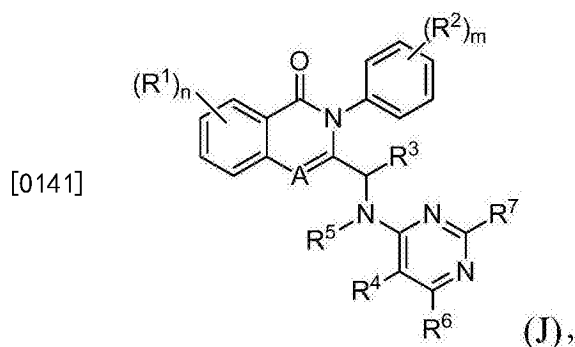
[0136] R^4 为氰基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4x}\text{R}^{4y}$ 、 $\text{SO}_2\text{-烷基}$ 、卤素、卤代烷基或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4x}$,其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、任选取代的烷基和任选取代的卤代烷基;

[0137] R^6 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基;和

[0138] R^7 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基;

[0139] 或其药理学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0140] 本申请提供了用作PI3K同工型(例如PI3K δ)的抑制剂的化合物。在一个方面,本申请提供了具有式(J)结构的化合物:



[0142] 其中：

[0143] A为N或CH；

[0144] n为0、1、2、3或4；

[0145] m为0、1、2、3或4；

[0146] 各 R^1 独立地选自任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、卤素、氰基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 NO_2 、 OR^{1x} 、 $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- OR^{1y} 、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- O - $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基- $\text{C}(=\text{O})$ -Het、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}\text{SO}_2\text{R}^{1x}$ 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ -亚烷基- OR^{1x} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{1x}$ 亚烷基-Het、 O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O -亚烷基-Het、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})$ -Het、 S -亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- OR^{1x} 、 O - C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 NR^{1x} -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1x}$ 、 $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{-烷基})_2$ 、 $\text{NR}^{1x}(\text{SO}_2\text{-烷基})$ 、 SO_2R^{1z} 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、亚烷基-芳基、亚烷基-Het、亚烷基- OR^{1y} 、亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-芳基、芳基- O -亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、芳基- $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{1y}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-杂环烷基、 $\text{NHC}(=\text{O})$ 亚烷基-Het、 O -亚烷基- O -亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1y}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 亚烷基-Het和 $\text{NHC}(=\text{O})$ 卤代烷基，

[0147] 其中Het为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基，其中 R^{1x} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基，其中 R^{1y} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，和其中 R^{1z} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基；

[0148] 各 R^2 独立地选自卤素、氰基、任选取代的烷基、卤代烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2x})_2$ 和任选取代的烷氧基，

[0149] 其中 R^{2x} 为氢、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；

[0150] R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基；

[0151] R^5 为氢或烷基，或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起形成任选取代的4-、5-或6-元杂环；前提是当 R^5 和 R^3 形成被羟基、卤素或甲氧基任选取代的5-元杂环时， R^4 为氰基、 R^6 为氨基和 R^7 为氨基；

[0152] R^4 为氰基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4x}\text{R}^{4y}$ 、 SO_2 -烷基、卤素、卤代烷基或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4x}$ ，其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独

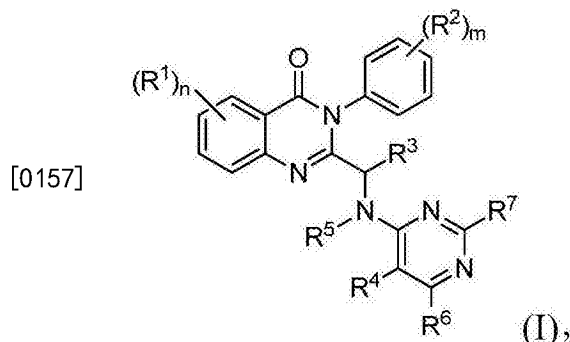
立地为氢、任选取代的烷基和任选取代的卤代烷基；

[0153] R^6 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；和

[0154] R^7 为 NH_2 、卤素、任选取代的烷基或任选取代的卤代烷基；

[0155] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0156] 在一个方面，本申请提供了具有式(I)结构的化合物



[0158] 其中：

[0159] n 为1或2；

[0160] m 为0、1或2；

[0161] 各 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、 C_{3-8} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、卤素、氰基、 C_{6-10} 芳基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基-Het、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 C_{2-6} 亚烯基- OR^{1y} 、 C_{2-6} 亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 OR^{1x} 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基-Het、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{-Het}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- OR^{1x} 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{CH}(\text{OR}^{1y})\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O-C_{2-6} 亚烯基- OR^{1y} 、 O-C_{2-6} 亚烯基- $\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{NR}^{1x}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1x}$ 、 O-C_{1-6} 亚烷基- O-C_{1-6} 亚烷基- $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{1y}$ 、 SO_2R^{1x} 、 S-C_{1-6} 亚烷基- OR^{1z} 和 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1x})_2$ ，

[0162] 其中Het为 C_{3-8} 杂芳基或 C_{2-8} 杂环烷基，其中 R^{1x} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基，其中 R^{1y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-8} 杂芳基，其中 R^{1z} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基，和其中各Het、 R^{1x} 、 R^{1y} 和 R^{1z} 任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基；

[0163] 各 R^2 独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{2x})_2$ ，其中 R^{2x} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0164] R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基，其中所述 C_{1-6} 烷基基团任选被 $\text{-C}(=\text{O})\text{NR}^{3x}\text{R}^{3y}$ 取代，其中各 R^{3x} 和 R^{3y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0165] R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基，或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环，其中所述杂环任选被1、2或3个独立地选自以下的成员取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $\text{NR}^{5x}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{5y}$ ，其中 R^{5x} 为氢或 C_{1-6} 烷基和 R^{5y} 为 C_{1-6} 亚烷基- NH_2 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

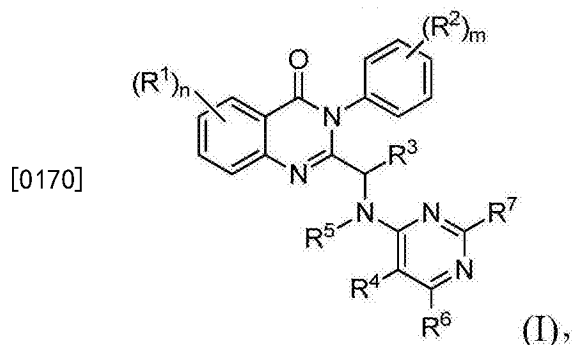
[0166] R^4 为氰基、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4x}\text{R}^{4y}$ 、 $\text{SO}_2\text{-C}_{1-6}$ 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4x}$ ，其中各 R^{4x}

和 R^{4y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0167] R^6 为 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；和

[0168] R^7 为 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0169] 在一个方面，本申请提供了具有式(I)结构的化合物：



[0171] 其中：

[0172] n 为0、1、2、3或4；

[0173] m 为0、1、2或3；

[0174] 各 R^1 独立地为烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、基卤素、氰基、芳基- OR^{1y} 、亚烯基- OR^{1y} 、亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、亚烷基- $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、亚烷基- $C(=O)-Het$ 、亚烷基- O -亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、亚烷基-芳基、亚烷基- Het 、亚烷基- OR^{1y} 、亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- O -亚烷基- $C(=O)OR^{1y}OR^{1x}$ 、 O -亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 O -亚烷基- $CH(OR^{1y})CH_2N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烯基- OR^{1y} 、 O -亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 O -亚烷基- $CH(OR^{1y})$ 亚烷基- OR^{1x} 、 O -亚烷基- $NR^{1x}C(=O)OR^{1x}$ 、 O -亚烷基- Het 、 O -亚烷基- $C(=O)-Het$ 、 S -亚烷基- OR^{1x} 、 SO_2R^{1z} 和 $SO_2N(R^{1x})_2$ ，

[0175] 其中 Het 为任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基，其中 R^{1x} 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基，其中 R^{1y} 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基，和其中 R^{1z} 独立地为任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的芳基；

[0176] 各 R^2 独立地为卤素、氰基、任选取代的烷基、任选取代的卤代烷基和 $SO_2N(R^{2x})_2$ ，其中 R^{2x} 为氢和任选取代的烷基；

[0177] R^3 为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基，其中各环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基基团任选被卤素或烷基取代，其中所述烷基基团任选被- $C(=O)NR^{3x}R^{3y}$ 取代，其中各 R^{3x} 和 R^{3y} 独立地为氢、烷基或卤代烷基；

[0178] R^5 为氢或烷基，或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环，其中所述杂环任选被卤素、烷基、卤代烷基或 $NR^{5x}C(=O)R^{5y}$ 取代，

[0179] 其中 R^{5x} 为氢或烷基，和其中 R^{5y} 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基或烷基- NH_2 ；

[0180] R^4 为氰基、 $C(=O)NR^{4x}R^{4y}$ 、 SO_2R^{4x} 、卤素、卤代烷基或 $C(=O)R^{4x}$ ，

[0181] 其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、烷基和卤代烷基；

[0182] R^6 为 NH_2 、卤素、烷基或卤代烷基；和

[0183] R^7 为 NH_2 、卤素、烷基或卤代烷基；

[0184] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0185] 在其他实施方案中,所述PI3K抑制剂是具有式(J)或(I)结构的化合物,其中:

[0186] n为1或2;

[0187] m为0、1或2;

[0188] 各 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、 C_{3-8} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、卤素、氰基、 C_{6-10} 芳基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基-Het、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 C_{2-6} 亚烯基- OR^{1y} 、 C_{2-6} 亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)-Het$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 OR^{1x} 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OR^{1y})CH_2N(R^{1x})_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基-Het、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)-Het$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OR^{1y})C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 $O-C_{2-6}$ 亚烯基- OR^{1y} 、 $O-C_{2-6}$ 亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1x}C(=O)OR^{1x}$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1y}$ 、 SO_2R^{1x} 、 $S-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1z} 和 $SO_2N(R^{1x})_2$,

[0189] 其中Het为 C_{3-8} 杂芳基或 C_{2-8} 杂环烷基,其中 R^{1x} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基,其中 R^{1y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{3-8} 杂芳基,其中 R^{1z} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基,和其中各Het, R^{1x} , R^{1y} 和 R^{1z} 任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基;

[0190] 各 R^2 独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $SO_2N(R^{2x})_2$,其中 R^{2x} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0191] R^3 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基,其中所述 C_{1-6} 烷基基团任选被 $-C(=O)NR^{3x}R^{3y}$ 取代,其中各 R^{3x} 和 R^{3y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0192] R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基,或 R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环,其中所述杂环任选被1、2或3个独立地选自以下的成员取代:卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $NR^{5x}C(O)R^{5y}$,其中 R^{5x} 为氢或 C_{1-6} 烷基和 R^{5y} 为 C_{1-6} 亚烷基- NH_2 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0193] R^4 为氰基、 $C(=O)NR^{4x}R^{4y}$ 、 SO_2-C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基或 $C(=O)R^{4x}$,其中各 R^{4x} 和 R^{4y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0194] R^6 为 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;和

[0195] R^7 为 NH_2 、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0196] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0197] 在一些实施方案中,所述PI3K抑制剂是具有式(J)或(I)结构的化合物,其中:

[0198] n为1或2;

[0199] m为0、1或2;

[0200] 各 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-8} 杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、卤素、氰基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)-C_{3-8}$ 杂环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)NHC_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OC_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂芳基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8}

杂环烷基、C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基、C₁₋₆亚烷基-OH、C₁₋₆亚烷基-OC₁₋₆烷基、O-C₁₋₆亚烷基-N(C₁₋₆烷基)₂、O-C₁₋₆亚烷基-NHC₁₋₆烷基、O-C₁₋₆亚烷基-NH₂、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OH) C₁₋₆烷基NH₂、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OH) C₁₋₆烷基N(C₁₋₆烷基)₂、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OH) C₁₋₆烷基NHC₁₋₆烷基、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OC₁₋₆烷基) C₁₋₆烷基NH₂、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OC₁₋₆烷基) C₁₋₆烷基N(C₁₋₆烷基)₂、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OC₁₋₆烷基) C₁₋₆烷基NHC₁₋₆烷基、O-C₁₋₆亚烷基-C₂₋₈杂环烷基、O-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈杂芳基、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O) OH、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O) OC₁₋₆烷基、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O) -C₂₋₈杂环烷基、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O) OC₃₋₈环烷基、O-C₁₋₆亚烷基-C(=O) OC₆₋₁₀芳基、O-C₁₋₆亚烷基-OH、O-C₁₋₆亚烷基-OC₃₋₈环烷基、O-C₁₋₆亚烷基-OC₁₋₆烷基、O-C₁₋₆亚烷基-CH(OH) C₁₋₆亚烷基-OH、O-C₁₋₆亚烷基-NHC(=O) OH、O-C₁₋₆亚烷基-O-C₁₋₆亚烷基-C(=O) OH、OS₂CF₃、S-C₁₋₆亚烷基-OH、S₂C₁₋₆亚烷基-C₂₋₈杂环烷基、S₂C₆₋₁₀芳基、S₂C₃₋₈环烷基、S₂C₁₋₆亚烷基-OH、S₂N(C₁₋₆烷基)₂或S₂NH₂;

[0201] 其中各C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈杂环烷基和C₃₋₈杂芳基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代: 氟、氯、氧代、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和苯基;

[0202] 各R²独立地为卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和S₂NH₂;

[0203] R³为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆亚烷基-C(=O) NHC₁₋₆烷基、C₁₋₆亚烷基-C(=O) NH₂或C₁₋₆亚烷基-C(=O) N(C₁₋₆烷基)₂;

[0204] R⁵为氢或C₁₋₆烷基, 或R⁵和R³与它们所连接的原子一起任选形成4-、5-或6-元杂环, 其中所述杂环任选被1或2个独立地选自以下的成员取代: 卤素、C₁₋₆烷基、NHC(=O) C₁₋₆亚烷基-NH₂、NHC(=O) C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基、NHC(=O) C₁₋₆卤代烷基、NC₁₋₆烷基C(=O) C₁₋₆亚烷基-NH₂、NC₁₋₆烷基C(=O) C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基和NC₁₋₆烷基C(=O) C₁₋₆卤代烷基;

[0205] R⁴为氰基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C(=O) H或C(=O) C₁₋₆烷基;

[0206] R⁶为NH₂、卤素或C₁₋₆烷基; 和

[0207] R⁷为NH₂、卤素或C₁₋₆烷基;

[0208] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0209] 在式(J) 或(I) 的一些实施方案中, 各R¹独立地为甲基、氯、氟、氰基、四氢吡啶基、-CH₂-C(=O) OH、-C₂H₄-C(=O) OH、-C₃H₆-C(=O) OH、-CH₂-C(=O) NH₂、-CH₂-C(=O) N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O) NH₂、-C₂H₄-C(=O) N(CH₃)₂、-C₃H₆-C(=O) NH₂、-C₃H₆-C(=O) N(CH₃)₂、-CH₂-C(=O) -Het、-C₂H₄-C(=O) -Het、-C₃H₆-C(=O) -Het、O-CH₂-C(=O) OC₃H₇、O-C₂H₄-C(=O) OC₃H₇、O-C₃H₆-C(=O) OC₃H₇、-CH₂-Het、-C₂H₄-Het、-C₃H₆-Het、-CH₂-环丙基、-C₂H₄-环丙基、-C₃H₆-环丙基、-CH₂-环丁基、-C₂H₄-环丁基、-C₃H₆-环丁基、-CH₂-环戊基、-C₂H₄-环戊基、-C₃H₆-环戊基、-CH₂-环己基、-C₂H₄-环己基、-C₃H₆-环己基、O-CH₂-NH₂、O-C₂H₄-NH₂、O-C₃H₆-NH₂、O-CH₂-N(CH₃)₂、O-C₂H₄-N(CH₃)₂、O-C₃H₆-N(CH₃)₂、O-CH₂-Het、O-C₂H₄-Het、O-C₃H₆-Het、O-CH₂-C(=O) OH、O-C₂H₄-C(=O) OH、O-C₃H₆-C(=O) OH、O-CH₂-C(=O) OCH₃、O-C₂H₄-C(=O) OCH₃、O-C₃H₆-C(=O) OCH₃、O-CH₂-C(=O) -Het、O-CH₂-C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、S-C₃H₆OH、S₂-苯基、S₂-甲基苯基、-S₂-乙基苯基、-S₂-环丙基、-S₂-环丁基、-S₂-环戊基、-S₂-C₂H₄-Het、-S₂CH₃、-S₂C₂H₅、-S₂C₃H₇、-S₂C₂H₄OH和-S₂C₃H₆OH; 其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基, 其中各哌啶基、

吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。在式(J)或(I)的一些其他实施方案中，各 R^2 独立地为氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和 SO_2NH_2 。在式(J)或(I)的一些其他实施方案中， R^3 为甲基、乙基、丙基、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基或苯基。在一些实施方案中， R^3 为 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基或苯基。在一些实施方案中， R^3 为甲基、乙基或环丙基。在式(J)或(I)的其他实施方案中， R^5 为氢、甲基、乙基或丙基。在其他额外的实施方案中， R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成杂环，其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基，其中各氮杂环丁烷基、吗啉基和吡咯烷基基团任选被 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 环丙基、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 或 $\text{NHC}(=\text{O})$ 环丙基取代。在一些实施方案中， R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成杂环，其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基，其中各氮杂环丁烷基、吗啉基和吡咯烷基基团任选被以下取代： C_{1-4} 烷基、卤素、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 环丙基、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2$ 环丙基或 $\text{NHC}(=\text{O})$ 环丙基。在式(J)或(I)的另一实施方案中， R^4 为氰基、氯、溴、碘或 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。在式(J)或(I)的又一实施方案中， R^6 为 NH_2 、氯、氟、甲基、乙基或丙基；和 R^7 为 NH_2 、氟、氯、甲基、乙基或丙基。

[0210] 在一些实施方案中， R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成杂环，其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基，其中各氮杂环丁烷基、吗啉基和吡咯烷基基团任选被1、2或3个基团取代，所述基团独立地为 C_{1-4} 烷基、甲氧基、乙氧基、卤素、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 环丙基、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2$ 环丙基或 $\text{NHC}(=\text{O})$ 环丙基；和各 R^1 独立地为氯、氟、氰基、甲基、 SO_2 -苯基、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0211] 在一些实施方案中， R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成杂环，其中所述杂环选自氮杂环丁烷基、吗啉基或吡咯烷基，其中各氮杂环丁烷基、吗啉基和吡咯烷基基团任选被以下取代： C_{1-4} 烷基、卤素、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})$ 环丙基、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CHF}_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2$ 环丙基或 $\text{NHC}(=\text{O})$ 环丙基；和各 R^1 独立地为氯、氟、氰基、甲基、 SO_2 -苯基、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0212] 在本发明化合物的一些实施方案中， R^3 为甲基； n 为1或2；和一个 R^1 为四氢吡啶基、 $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})-\text{Het}$ 、 $0-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $0-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $0-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2-\text{Het}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{Het}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{Het}$ 、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环丙基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丁基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环丁基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环丁基、 $-\text{CH}_2$ -环戊基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环戊基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环戊基、-

CH₂-环己基、-C₂H₄-环己基、-C₃H₆-环己基、O-CH₂-NH₂、O-C₂H₄-NH₂、O-C₃H₆-NH₂、O-CH₂-N(CH₃)₂、O-C₂H₄-N(CH₃)₂、O-C₃H₆-N(CH₃)₂、O-CH₂-Het、O-C₂H₄-Het、O-C₃H₆-Het、O-CH₂-C(=O)OH、O-C₂H₄-C(=O)OH、O-C₃H₆-C(=O)OH、O-CH₂-C(=O)OCH₃、O-C₂H₄-C(=O)OCH₃、O-C₃H₆-C(=O)OCH₃、O-CH₂-C(=O)-Het、O-CH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、S-C₃H₆OH、SO₂-苯基、SO₂-甲基苯基、-SO₂-乙基苯基、-SO₂-环丙基、-SO₂-环丁基、-SO₂-环戊基、SO₂-C₂H₄-Het、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、-SO₂C₃H₇、-SO₂C₂H₄OH或-SO₂C₃H₆OH；其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基，其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

[0213] 在本发明化合物的一些实施方案中，R³为甲基；n为1或2；和一个R¹为四氢吡啶基、CH₂-C(=O)OH、-C₂H₄-C(=O)OH、-C₃H₆-C(=O)OH、-CH₂-C(=O)NH₂、-CH₂-C(=O)N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O)NH₂、-C₂H₄-C(=O)N(CH₃)₂、-C₃H₆-C(=O)NH₂、-C₃H₆-C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂-C(=O)-Het、C₂H₄-C(=O)-Het、-C₃H₆-C(=O)-Het、O-CH₂-C(=O)OCH₃、O-C₂H₄-C(=O)OC₃H₇、O-C₃H₆-C(=O)OC₃H₇、-CH₂-Het、-C₂H₄-Het、-C₃H₆-Het、-CH₂-环丙基、-C₂H₄-环丙基、-C₃H₆-环丙基、-CH₂-环丁基、-C₂H₄-环丁基、-C₃H₆-环丁基、-CH₂-环戊基、-C₂H₄-环戊基、-C₃H₆-环戊基、-CH₂-环己基、-C₂H₄-环己基、-C₃H₆-环己基、O-CH₂-NH₂、O-C₂H₄-NH₂、O-C₃H₆-NH₂、O-CH₂-N(CH₃)₂、O-C₂H₄-N(CH₃)₂、O-C₃H₆-N(CH₃)₂、O-CH₂-Het、O-C₂H₄-Het、O-C₃H₆-Het、O-CH₂-C(=O)OH、O-C₂H₄-C(=O)OH、O-C₃H₆-C(=O)OH、O-CH₂-C(=O)OCH₃、O-C₂H₄-C(=O)OCH₃、O-C₃H₆-C(=O)OCH₃、O-CH₂-C(=O)-Het、O-CH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、S-C₃H₆OH、SO₂-苯基、SO₂-甲基苯基、-SO₂-乙基苯基、-SO₂C₂H₄OH和-SO₂C₃H₆OH；其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基，其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

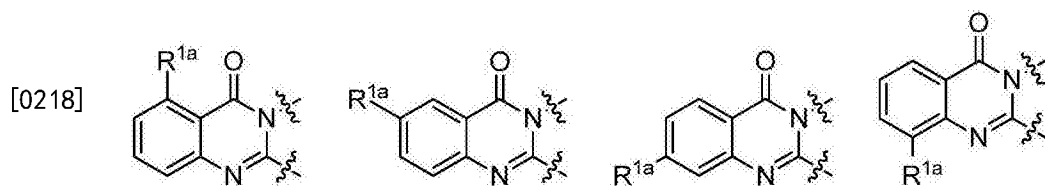
[0214] 在一些实施方案中，当n为1、2、3或4时，则所述R¹取代基可分别单独地作为R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}或R^{1d}列出。在一些实施方案中，当m为1、2、3或4时，则所述R²取代基可分别单独地作为R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}或R^{2d}列出。

[0215] 在本发明化合物的一些实施方案中，R¹独立地为甲基、氯、氟或氰基；R³为甲基或乙基；R⁴为氰基或卤素；R⁶为NH₂、卤素或C₁₋₄烷基；和R⁷为NH₂、卤素或C₁₋₄烷基；其中R⁶和R⁷中只有一个为NH₂。

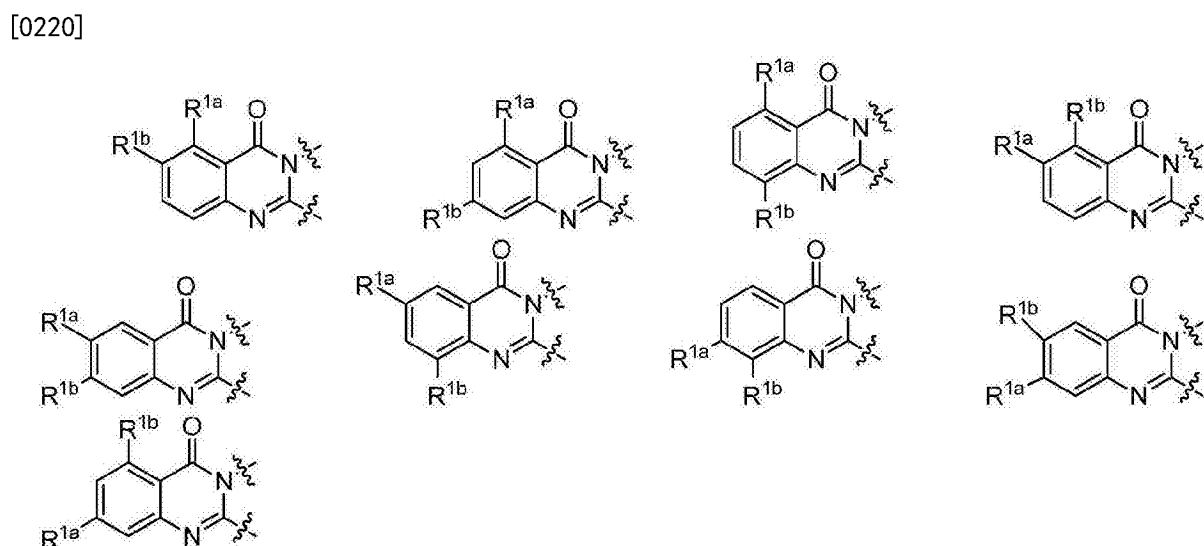
[0216] 在本发明化合物的一些实施方案中，各R¹独立地为甲基、氯、氟、氰基、四氢吡啶基、-CH₂-C(=O)OH、-C₂H₄-C(=O)OH、-C₃H₆-C(=O)OH、-CH₂-C(=O)NH₂、-CH₂-C(=O)N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O)NH₂、-C₂H₄-C(=O)N(CH₃)₂、-C₃H₆-C(=O)NH₂、-C₃H₆-C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂-C(=O)-Het、C₂H₄-C(=O)-Het、-C₃H₆-C(=O)-Het、O-CH₂-C(=O)OC₃H₇、O-C₂H₄-C(=O)

OC₃H₇、O-C₃H₆-C(=O)OC₃H₇、-CH₂-Het、-C₂H₄-Het、-C₃H₆-Het、-CH₂-环丙基、-C₂H₄-环丙基、-C₃H₆-环丙基、-CH₂-环丁基、-C₂H₄-环丁基、-C₃H₆-环丁基、-CH₂-环戊基、-C₂H₄-环戊基、-C₃H₆-环戊基、-CH₂-环己基、-C₂H₄-环己基、-C₃H₆-环己基、O-CH₂-NH₂、O-C₂H₄-NH₂、O-C₃H₆-NH₂、O-CH₂-N(CH₃)₂、O-C₂H₄-N(CH₃)₂、O-C₃H₆-N(CH₃)₂、O-CH₂-Het、O-C₂H₄-Het、O-C₃H₆-Het、O-CH₂-C(=O)OH、O-C₂H₄-C(=O)OH、O-C₃H₆-C(=O)OH、O-CH₂-C(=O)OCH₃、O-C₂H₄-C(=O)OCH₃、O-C₃H₆-C(=O)OCH₃、O-CH₂-C(=O)-Het、O-CH₂-C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、S-C₃H₆OH、SO₂-苯基、SO₂-甲基苯基、-SO₂-乙基苯基、-SO₂-环丙基、-SO₂-环丁基、-SO₂-环戊基、-SO₂-C₂H₄-Het、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、-SO₂C₃H₇、-SO₂C₂H₄OH和-SO₂C₃H₆OH；其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基，其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

[0217] 在一个实施方案中，n为0。在其他实施方案中，n为1、2或3。在一些实施方案中，n为1或2。在一个实施方案中，n为1和所述R¹部分(例如R^{1a})可位于喹唑啉酮环的苯基上的任意位置，如下所描绘。

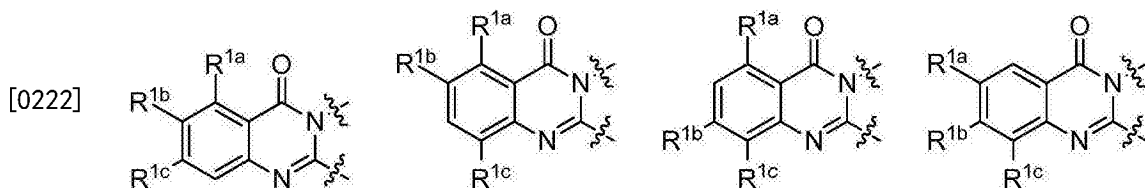


[0219] 在另一实施方案中，n为2。在其中n为2的实施方案中，两个R¹可能是相同的或不同的。两个R¹部分可位于喹唑啉酮环的苯基上的任意两个位置，如下所描绘。例如，两个R¹部分(例如R^{1a}和R^{1b})可在彼此相对、相间或相邻位置。



[0221] 还在另一实施方案中，n为3。在实施方案中，其中n为3，所有R¹可能是相同或不同的，或两个R¹可以与第三个R¹相同或不同。三个R¹部分(例如R^{1a}、R^{1b}和R^{1c})可位于喹唑啉酮环的苯基的任意三个位置，如下所描绘。例如，第一个R¹可以与第二个R¹相邻而所述第一个R¹

可以与第三个 R^1 相对。



[0223] 在实施方案中,其中 n 为4,所有 R^1 (例如 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d})可能是相同或不同的。此外,三个 R^1 基团可以与第四个 R^1 部分相同或不同,或两个 R^1 部分可以与第三或第四个 R^1 部分相同或不同。所有四个 R^1 部分(例如 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d})可位于喹唑啉酮环的苯基上的任意位置。在前述任意实施方案中,各 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 和 R^{1d} 独立地选自如本文所述的 R^1 所定义的基团。

[0224] 在一个实施方案中,各 R^1 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、 C_{3-8} 杂芳基、 C_{6-10} 芳基、卤素、氰基、 C_{6-10} 芳基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基-Het、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OR^{1y} 、 C_{1-6} 亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 C_{2-6} 亚烯基- OR^{1y} 、 C_{2-6} 亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)N(R^{1x})_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)Het$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 C_{1-6} 亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 OR^{1x} 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $N(R^{1x})_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OR^{1y})CH_2N(R^{1x})_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基-Het、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1x}$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)Het$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OR^{1y})C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 、 $O-C_{2-6}$ 亚烯基- OR^{1y} 、 $O-C_{2-6}$ 亚烯基- $N(R^{1x})_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{1x}C(=O)OR^{1x}$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OR^{1y}$ 、 SO_2R^{1z} 、 $S-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{1x} 和 $SO_2N(R^{1x})_2$;其中Het为杂芳基或杂环烷基,其中 R^{1x} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基,其中 R^{1y} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基和杂芳基,其中 R^{1z} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基,和其中各Het、 R^{1x} 、 R^{1y} 和 R^{1z} 任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,Het为7-9元螺-杂环烷基,其为任选取代的,其中所述螺-杂环烷基具有至少两个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。在一些额外的实施方案中,Het为7-9元螺-杂环烷基,其选自2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基,其各自任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,Het为4-7元杂环烷基,其为任选取代的,其中所述杂环烷基为单环,其具有至少一个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。在其他实施方案中,Het为4-8元杂环烷基,其选自:哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和四氢吡啶基,其各自任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:卤素、氧代、 C_{1-6} 烷基和 C_{6-10} 芳基。在其他实施方案中,Het独立地选自2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和四氢吡啶基,其中Het任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氟、氯、氧代、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和苯基。

[0225] 在本发明化合物的一些实施方案中, n 为1或2和一个 R^1 为四氢吡啶基、 $CH_2-C(=O)OH$ 、 $-C_2H_4-C(=O)OH$ 、 $-C_3H_6-C(=O)OH$ 、 $-CH_2-C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)NH_2$ 、 $-C_2H_4-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)NH_2$ 、 $-C_3H_6-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-C(=O)Het$ 、 $C_2H_4-C(=O)Het$ 、 $-C_3H_6-C(=O)Het$ 、 $O-CH_2-C(=O)OC_3H_7$ 、 $O-C_2H_4-C(=O)OC_3H_7$ 、 $O-C_3H_6-C(=O)$

OC₃H₇、-CH₂-Het、-C₂H₄-Het、-C₃H₆-Het、-CH₂-环丙基、-C₂H₄-环丙基、-C₃H₆-环丙基、-CH₂-环丁基、-C₂H₄-环丁基、-C₃H₆-环丁基、-CH₂-环戊基、-C₂H₄-环戊基、-C₃H₆-环戊基、-CH₂-环己基、-C₂H₄-环己基、-C₃H₆-环己基、O-CH₂-NH₂、O-C₂H₄-NH₂、O-C₃H₆-NH₂、O-CH₂-N(CH₃)₂、O-C₂H₄-N(CH₃)₂、O-C₃H₆-N(CH₃)₂、O-CH₂-Het、O-C₂H₄-Het、O-C₃H₆-Het、O-CH₂-C(=O)OH、O-C₂H₄-C(=O)OH、O-C₃H₆-C(=O)OH、O-CH₂-C(=O)OCH₃、O-C₂H₄-C(=O)OCH₃、O-C₃H₆-C(=O)OCH₃、O-CH₂-C(=O)-Het、O-CH₂-C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、S-C₃H₆OH、SO₂-苯基、SO₂-甲基苯基、-SO₂-乙基苯基、-SO₂-环丙基、-SO₂-环丁基、-SO₂-环戊基、SO₂-C₂H₄-Het、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、-SO₂C₃H₇、-SO₂C₂H₄OH或-SO₂C₃H₆OH；其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基，其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

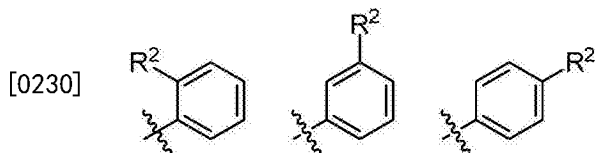
[0226] 在本发明化合物的一些实施方案中，n为1或2和一个R¹为四氢吡啶基、CH₂-C(=O)OH、-C₂H₄-C(=O)OH、-C₃H₆-C(=O)OH、-CH₂-C(=O)NH₂、-CH₂-C(=O)N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O)NH₂、-C₂H₄-C(=O)N(CH₃)₂、-C₃H₆-C(=O)NH₂、-C₃H₆-C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂-C(=O)-Het、C₂H₄-C(=O)-Het、-C₃H₆-C(=O)-Het、O-CH₂-C(=O)OC₃H₇、O-C₂H₄-C(=O)OC₃H₇、O-C₃H₆-C(=O)OC₃H₇、-CH₂-Het、-C₂H₄-Het、-C₃H₆-Het、-CH₂-环丙基、-C₂H₄-环丙基、-C₃H₆-环丙基、-CH₂-环丁基、-C₂H₄-环丁基、-C₃H₆-环丁基、-CH₂-环戊基、-C₂H₄-环戊基、-C₃H₆-环戊基、-CH₂-环己基、-C₂H₄-环己基、-C₃H₆-环己基、O-CH₂-NH₂、O-C₂H₄-NH₂、O-C₃H₆-NH₂、O-CH₂-N(CH₃)₂、O-C₂H₄-N(CH₃)₂、O-C₃H₆-N(CH₃)₂、O-CH₂-Het、O-C₂H₄-Het、O-C₃H₆-Het、O-CH₂-C(=O)OH、O-C₂H₄-C(=O)OH、O-C₃H₆-C(=O)OH、O-CH₂-C(=O)OCH₃、O-C₂H₄-C(=O)OCH₃、O-C₃H₆-C(=O)OCH₃、O-CH₂-C(=O)-Het、O-CH₂-C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、S-C₃H₆OH、SO₂-苯基、SO₂-甲基苯基、-SO₂-乙基苯基、-SO₂-环丙基、-SO₂-环丁基、-SO₂-环戊基、SO₂-C₂H₄-Het、-SO₂C₂H₄OH或-SO₂C₃H₆OH；其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基，其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代：氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

[0227] 在本发明化合物的一些实施方案中，n为1或2和一个R¹为四氢吡啶基、-C₂H₄-C(=O)OH、-C₃H₆-C(=O)OH、-C₂H₄-C(=O)NH₂、O-CH₂-C(=O)OC₃H₇、-C₃H₆-Het、-C₃H₆-环己基、O-CH₂-Het、O-C₂H₄-Het、O-C₃H₆-Het、O-CH₂-C(=O)-Het、O-CH₂-C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、SO₂-苯基、SO₂-甲基苯基、-SO₂-环戊基和-SO₂C₂H₄OH，其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基，其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环戊基和环己基基团任选被1、2或3个独立地选自

以下的成员取代:氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。

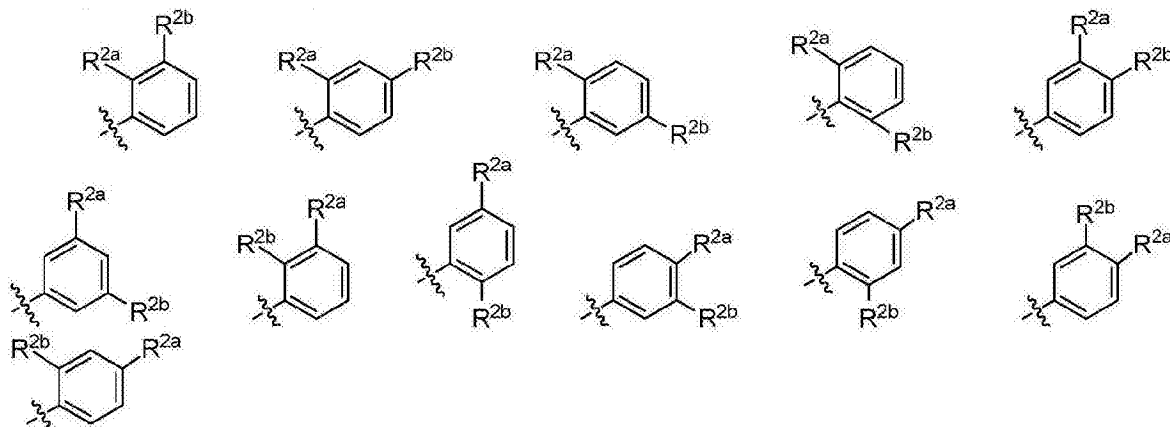
[0228] 在一些实施方案中,各 R^1 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-8} 杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、卤素、氰基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)-C_{3-8}$ 杂环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)-C_{3-8}$ 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)NHC_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OC_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂芳基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- OH 、 C_{1-6} 亚烷基- $OC_{1-6}烷基$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $NHC_{1-6}烷基$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- NH_2 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OH)C_{1-6}烷基NH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OH)C_{1-6}烷基N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OH)C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OC_{1-6}烷基)C_{1-6}烷基NH_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OC_{1-6}烷基)C_{1-6}烷基N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OC_{1-6}烷基)C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-8} 杂芳基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OH$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OC_{1-6}烷基$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)-C_{2-8}$ 杂环烷基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OC_{3-8}$ 环烷基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OC_{6-10}$ 芳基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- OH 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- OC_{3-8} 环烷基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $OC_{1-6}烷基$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OH)C_{1-6}亚烷基-OH$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $NHC(=O)OH$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OH$ 、 $S-C_{1-6}$ 亚烷基- OH 、 SO_2C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、 SO_2C_{6-10} 芳基、 SO_2C_{3-8} 环烷基、 SO_2C_{1-6} 亚烷基- OH 、 $SO_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 或 SO_2NH_2 ;其中各 C_{6-10} 芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基和 C_{3-8} 杂芳基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氟、氯、氧代、甲基、乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和苯基。在一些额外的实施方案中,各 R^1 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-8} 杂芳基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 杂环烷基、卤素、氰基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)OH$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)-C_{3-8}$ 杂环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- $C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、 C_{1-6} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{3-8} 杂芳基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)OC_{1-6}烷基$ 、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)-C_{2-8}$ 杂环烷基、 $O-C_{1-6}$ 亚烷基- $CH(OH)C_{1-6}亚烷基-OH$ 、 $S-C_{1-6}$ 亚烷基- OH 、 SO_2C_{1-6} 亚烷基- C_{2-8} 杂环烷基、 SO_2C_{6-10} 芳基、 SO_2C_{3-8} 环烷基和 SO_2C_{1-6} 亚烷基- OH ;其中各芳基、环烷基和杂环烷基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氟、氯、氧代、甲基、乙基和苯基。 n 和 R^1 的每个和所有变体可与任意上述式中所述的 W 、 m 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的每个和所有变体组合。

[0229] 在一些实施方案中, m 为0。在其他实施方案中, m 为1、2、3或4。在又一其他实施方案中, m 为1或2。在其中 m 为1的实施方案中,所述 R^2 部分可位于该苯环的任意位置,如下所描绘。



[0231] 在其中 m 为2的实施方案中,两个 R^2 可能是相同或不同的。两个 R^2 部分(例如 R^{2a} 和 R^{2b})可位于该苯环的任意两个位置,如下所描绘。

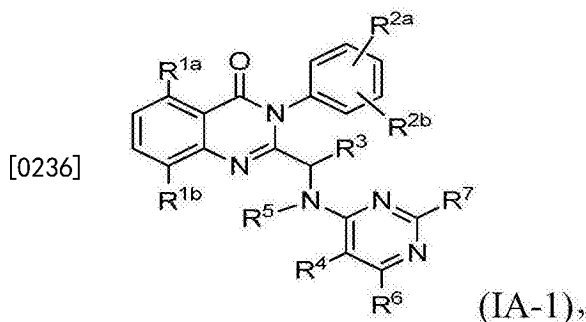
[0232]



[0233] 在其中m为3的实施方案中,所有 R^2 可能是相同或不同的或两个 R^2 可以与第三个 R^2 相同或不同。该三个 R^2 部分(例如 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c})可位于所述苯环的任意三个位置。在其中m为4的实施方案中,所有四个 R^2 可能是相同或不同的,两个 R^2 可以与第三或第四个 R^2 相同或不同或三个 R^2 可以与第四个 R^2 相同或不同。所述四个 R^2 部分(例如 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d})可位于所述苯环的任意四个位置。在前述任意实施方案中,各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地选自如本文所述 R^2 定义的部分。

[0234] 在一些实施方案中,各 R^2 独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $SO_2N(R^{2x})_2$,其中 R^{2x} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些其他实施方案中,各 R^2 独立地为氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和 SO_2NH_2 。因此,对于具有m为1、2、3或4的化合物而言,各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 或 R^{2d} 独立地为卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 $SO_2N(R^{2x})_2$,其中 R^{2x} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在其中m为1的一些实施方案中,各 R^{2a} 独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和 SO_2NH_2 。在其中m为2的一些实施方案中,各 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和 SO_2NH_2 。在其中m为3的其他实施方案中,各 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和 SO_2NH_2 。在其中m为4的其他实施方案中,各 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地选自氟、氯、溴、碘、氰基、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基和 SO_2NH_2 。m和 R^2 的每个和所有变体可与本文所述的W、n、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的每个和所有变体组合。

[0235] 在其中n为2和m为2的式(I)的其他实施方案中,所述化合物具有式(IA-1)的结构:



[0237] 其中:

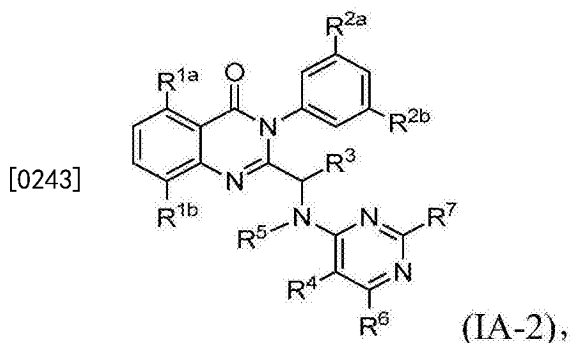
[0238] R^{1a} 和 R^{1b} 独立地选自如本文所述 R^1 所定义的基团;

[0239] R^{2a} 和 R^{2b} 独立地选自如本文所述 R^2 所定义的基团；和

[0240] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0241] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

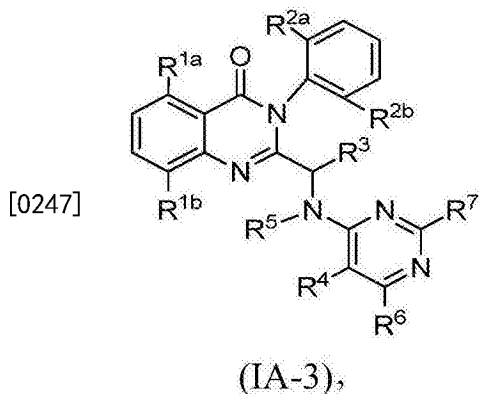
[0242] 在其中n为2和m为2的式(I)的其他实施方案中,所述化合物为式(IA-2)：



[0244] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0245] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

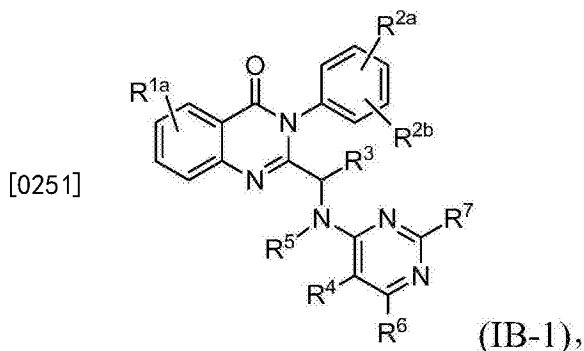
[0246] 在其中n为2和m为2的式(I)的其他实施方案中,所述化合物为式(IA-3)：



[0248] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0249] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0250] 在其中n为1和m为2的式(I)的又一其他实施方案中,所述化合物具有式(IB-1)的结构：

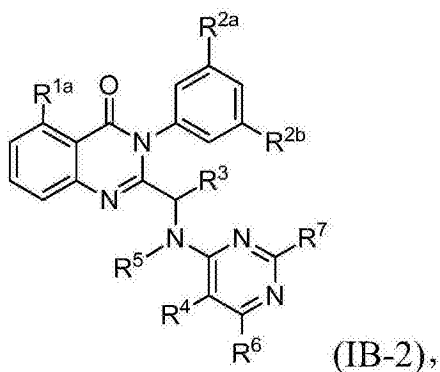


[0252] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0253] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0254] 在其中n为1和m为2的式(I)的又一其他实施方案中,所述化合物具有式(IB-2)的结构：

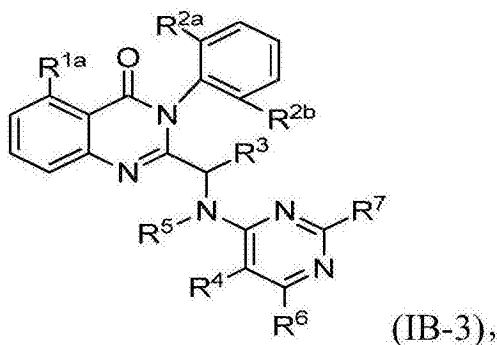
[0255]

[0256] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0257] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0258] 在其中n为1和m为2的式(I)的又一其他实施方案中,所述化合物为式(IB-3)：

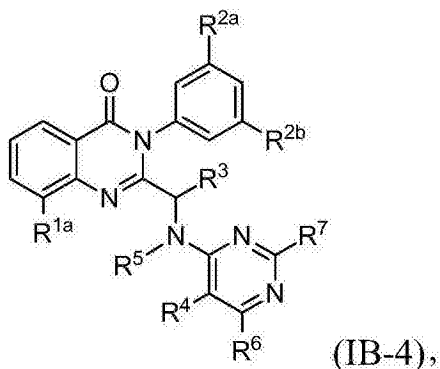
[0259]

[0260] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0261] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

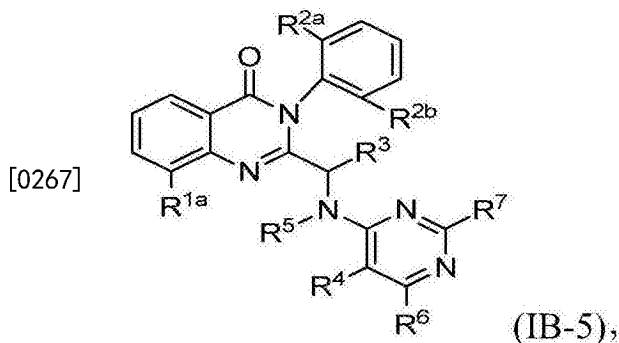
[0262] 在其中n为1和m为2的式(I)的又一其他实施方案中,所述化合物具有式(IB-4)的结构：

[0263]

[0264] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0265] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0266] 在其中n为1和m为2的式(I)的又一其他实施方案中,所述化合物为式(IB-5)：



[0268] 其中 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义；

[0269] 或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。

[0270] 在实施方案中,所述化合物具有任一上述式 (IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4) 或 (IB-5) 的结构,其中 R^{1a} 为氯、氟、 SO_2 -苯基 (即 $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$)、 SO_2 -甲基 (即 SO_2CH_3)、 SO_2 -甲基苯基、 SO_2 -环戊基、 SO_2 -亚乙基-OH (即 $\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$)、 $\text{SC}_2\text{H}_4\text{OH}$ 、 SO_2CH_2 -Het、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4$ (CH₃) (CH₂OH)₂、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4\text{N}$ (CH₃)₂、 $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -Het、四氢吡啶基、 CH_2COOH 、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{COOH}$ 、 $\text{C}_3\text{H}_6\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_3\text{H}_6\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}_3\text{H}_6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -Het、 $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}(\text{O})$ -Het、 $\text{C}_3\text{H}_6\text{C}(\text{O})$ -Het、 CH_2 -Het、 C_2H_4 -Het、 C_3H_6 -Het、 $\text{O}-\text{CH}_2$ -Het、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4$ -Het、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6$ -Het; 其中Het为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、哌嗪基、咪唑基、氧杂环丁烷基、吗啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基,其中各Het基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氧代、氟、甲基和苯基。在一些其他实施方案中,所述化合物具有任一上述式 (IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4) 或 (IB-5) 的结构,其中 R^{1b} 为氟、氯、甲基或氰基。在一些实施方案中,所述化合物具有任一上述式 (IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4) 或 (IB-5) 的结构,其中 R^{2a} 为氟、二氟甲基、氟甲基、三氟甲基或 SO_2NH_2 。在其他实施方案中,所述化合物具有任一上述式 (IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4) 或 (IB-5) 的结构,其中 R^{2b} 为氟或氰基。 R^{1a} 和 R^{1b} 的每个和所有变体可与本文所述的 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 的每个和所有变体组合。

[0271] 在实施方案中,所述化合物具有任一上述式 (IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4) 或 (IB-5) 的结构,其中 R^{1a} 为甲基、氯、氟、氰基、四氢吡啶基、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -Het、 $\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})$ -Het、 $-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})$ -Het、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{CH}_2$ -Het、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -Het、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -Het、 $-\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环丙基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -环丁基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环丁基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环丁基、 $-\text{CH}_2$ -环戊基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环戊基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环戊基、 $-\text{CH}_2$ -环己基、 $-\text{C}_2\text{H}_4$ -环己基、 $-\text{C}_3\text{H}_6$ -环己基、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{NH}_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2$ -Het、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4$ -Het、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6$ -Het、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -Het、 $\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{S}-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 、 $\text{S}-\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$ 、 SO_2 -苯基、 SO_2 -甲基苯基、 $-\text{SO}_2$ -乙基苯基、 $-\text{SO}_2$ -环丙基、 $-\text{SO}_2$ -环丁基、 $-\text{SO}_2$ -环戊基、 $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_4$ -Het、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$ 或 $-\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$; 其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑

基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基,其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。在一些其他实施方案中,所述化合物具有任一上述式(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)或(IB-5)的结构,其中R^{1b}为氟、氯、甲基或氰基。在一些实施方案中,所述化合物具有任一上述式(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)或(IB-5)的结构,其中R^{2a}为氟、二氟甲基、氟甲基、三氟甲基或SO₂NH₂。在其他实施方案中,所述化合物具有任一上述式(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)或(IB-5)的结构,其中R^{2b}为氟或氰基。R^{1a}和R^{1b}的每个和所有变体可与本文所述的R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷的每个和所有变体组合。

[0272] 在实施方案中,所述化合物具有任一上述式(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)或(IB-5)的结构,其中R^{1a}为四氢吡啶基、CH₂-C(=O)OH、-C₂H₄-C(=O)OH、-C₃H₆-C(=O)OH、-CH₂-C(=O)NH₂、-CH₂-C(=O)N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O)NH₂、-C₂H₄-C(=O)N(CH₃)₂、-C₃H₆-C(=O)NH₂、-C₃H₆-C(=O)N(CH₃)₂、-CH₂-C(=O)-Het、-C₂H₄-C(=O)-Het、-C₃H₆-C(=O)-Het、0-CH₂-C(=O)OC₃H₇、0-C₂H₄-C(=O)OC₃H₇、0-C₃H₆-C(=O)OC₃H₇、-CH₂-Het、-C₂H₄-Het、-C₃H₆-Het、-CH₂-环丙基、-C₂H₄-环丙基、-C₃H₆-环丙基、-CH₂-环丁基、-C₂H₄-环丁基、-C₃H₆-环丁基、-CH₂-环戊基、-C₂H₄-环戊基、-C₃H₆-环戊基、-CH₂-环己基、-C₂H₄-环己基、-C₃H₆-环己基、0-CH₂-NH₂、0-C₂H₄-NH₂、0-C₃H₆-NH₂、0-CH₂-N(CH₃)₂、0-C₂H₄-N(CH₃)₂、0-C₃H₆-N(CH₃)₂、0-CH₂-Het、0-C₂H₄-Het、0-C₃H₆-Het、0-CH₂-C(=O)OH、0-C₂H₄-C(=O)OH、0-C₃H₆-C(=O)OH、0-CH₂-C(=O)OCH₃、0-C₂H₄-C(=O)OCH₃、0-C₃H₆-C(=O)OCH₃、0-CH₂-C(=O)-Het、0-CH₂-C(CH₃)(CH₂OH)₂、S-C₂H₄OH、S-C₃H₆OH、SO₂-苯基、SO₂-甲基苯基、-SO₂-乙基苯基、-SO₂-环丙基、-SO₂-环丁基、-SO₂-环戊基、-SO₂-C₂H₄-Het、-SO₂CH₃、-SO₂C₂H₅、-SO₂C₃H₇、-SO₂C₂H₄OH或-SO₂C₃H₆OH;其中Het独立地选自哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基,其中各哌啶基、吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、咪唑基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢吡啶基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团任选被1、2、3或4个独立地选自以下的成员取代:氟、氯、甲基、乙基、丙基、氧代或苯基。在一些其他实施方案中,所述化合物具有任一上述式(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)或(IB-5)的结构,其中R^{1b}为氟、氯、甲基或氰基。在一些实施方案中,所述化合物具有任一上述式(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)或(IB-5)的结构,其中R^{2a}为氟、二氟甲基、氟甲基、三氟甲基或SO₂NH₂。在其他实施方案中,所述化合物具有任一上述式(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)或(IB-5)的结构,其中R^{2b}为氟或氰基。R^{1a}和R^{1b}的每个和所有变体可与本文所述的R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷的每个和所有变体组合。

[0273] 在一些实施方案中,R³为氢、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₈环烷基或任选取代的C₆₋₁₀芳基。在一个实施方案中,R³为C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基或C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷基任选被羟

基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基或-C(=O)NR^{3x}R^{3y}取代,其中各R^{3x}和R^{3y}独立地为氢、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,R³为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-CH₂OH、-C₂H₄OH、-C₃H₆OH、苯基、-CH₂-C(=O)NH₂、-C₂H₄-C(=O)NH₂、-C₃H₆-C(=O)NH₂、-CH₂-C(=O)N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O)N(CH₃)₂或-C₃H₆-C(=O)N(CH₃)₂。在一些其他实施方案中,R³为甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基,苯基、-CH₂-C(=O)N(CH₃)₂、-C₂H₄-C(=O)N(CH₃)₂或-C₃H₆-C(=O)N(CH₃)₂。

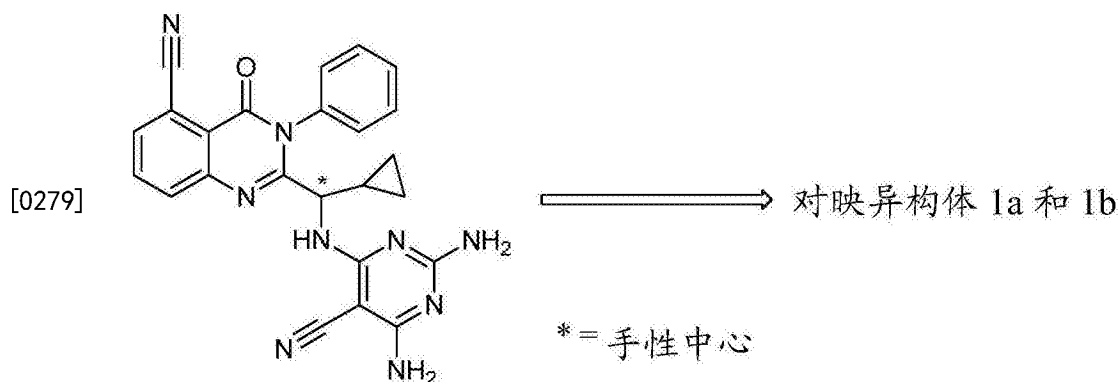
[0274] 在其他实施方案中,R⁵为氢或任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R⁵为氢或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R⁵为氢、甲基、乙基、丙基或丁基。在其他实施方案中,R⁵为氢。

[0275] 在其他实施方案中,R³和R⁵与它们所连接的原子(分别例如碳和氮)任选形成任选取代的杂环。在其他实施方案中,所述R³-R⁵杂环是任选取代的3-8元杂环烷基(即具有3-8个环成员和至少一个环成员为杂原子的杂环烷基)。在其他实施方案中,所述R³-R⁵杂环是任选取代的4-7元杂环烷基(即具有4-7个环成员和至少一个环成员为杂原子的杂环烷基)。在其他实施方案中,所述R³-R⁵杂环是C₃₋₈杂环烷基。在一些实施方案中,所述R³-R⁵杂环是氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吡咯烷基或吗啉基;其中各氮杂环庚烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基、吡咯烷基和吗啉基基团任选被1或2个独立地选自以下的成员取代:卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和NR^{5x}C(O)R^{5y},其中R^{5x}为氢或C₁₋₆烷基和R^{5y}为C₁₋₆亚烷基-NH₂、C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基或C₁₋₆卤代烷基。在其他实施方案中,所述R³-R⁵杂环选自氮杂环丁烷基、吗啉基和吡咯烷基,各任选被氟、氯、碘、甲基、乙基、丙基、N(CH₃)C(=O)CH₂NH₂、N(CH₃)C(=O)CHF₂、N(CH₃)C(=O)CH₂CF₃、N(CH₃)C(=O)环丙基、NHC(=O)CH₂NH₂、NHC(=O)CHF₂、NHC(=O)CH₂CF₃或NHC(=O)环丙基中的一个取代。

[0276] 在又一其他实施方案中,R⁴为氰基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、C(=O)H或C(=O)C₁₋₆烷基。在一些其他实施方案中,R⁴为氰基、氯、氟、溴、碘、甲基、乙基、丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基或C(=O)CH₃。还在一些其他实施方案中,R⁴为氰基、氯、氟、甲基或C(=O)CH₃。在一些实施方案中,R⁶为NH₂、卤素或C₁₋₆烷基。在其他实施方案中,R⁶为NH₂、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基或丙基。在又一其他实施方案中,R⁶为NH₂、氯或甲基。在其他实施方案中,R⁷为NH₂、卤素或C₁₋₆烷基。在一些额外的实施方案中,R⁷为NH₂、氟、氯、甲基、乙基或丙基。还在一些额外的实施方案中,R⁷为NH₂、氯或甲基。R⁴的每个和所有变体可与本文所述的W、n、m、R¹、R²、R³、R⁵、R⁶和R⁷的每个和所有变体组合。

[0277] 在本发明化合物的一些实施方案中,当R⁵和R³形成被羟基、卤素或甲氧基任选取代的5-元杂环时,R⁴为氰基、R⁶为氨基和R⁷为氨基;

[0278] 对于本文所述的一些化合物,每个唯一的立体异构体具有带有后缀“a”、“b”等的化合物编号。例如,带有一个手性中心的化合物1可拆分成其单一对映异构体1a和1b。



[0280] 在上述任一实施方案中,本文所述化合物或其药学上可接受的盐为(S)-对映异构体。应理解,具有手性中心的各个化合物具有对应于上文提供的“a”和“b”实例的对映异构体。

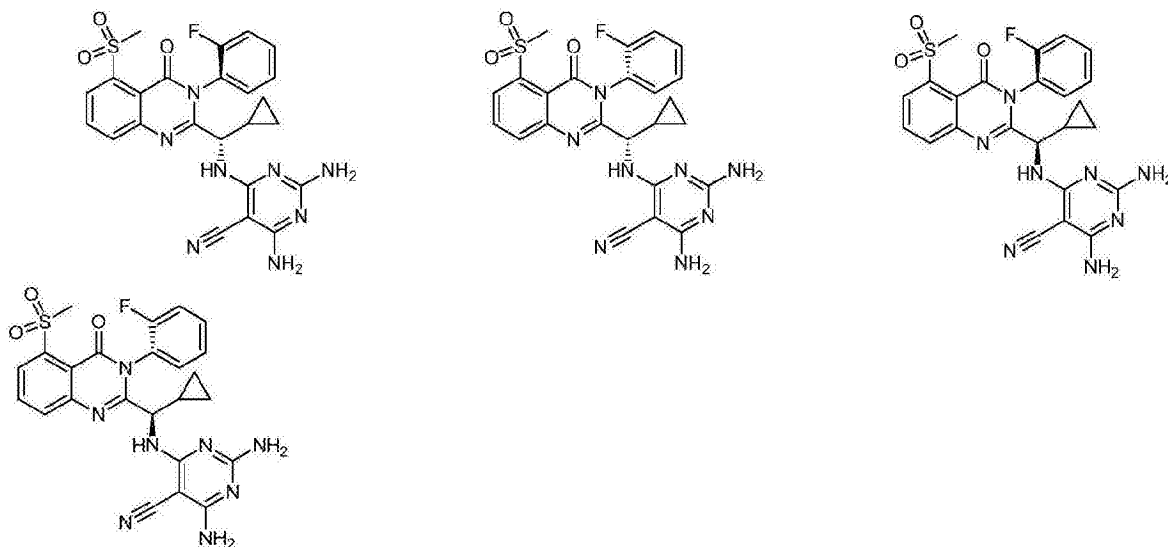
[0281] 本文还提供了组合物,其包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐的对映异构体的混合物。在一些实施方案中,该组合物包含所述化合物的(S)-对映异构体且其基本上不含其对应的(R)-对映异构体。在一些实施方案中,基本上不含(R)-对映异构体的组合物具有少于等于约40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、1%、0.05%或0.01%的(R)-对映异构体。在其他实施方案中,包含本文所述的(S)-对映异构体或其药学上可接受的盐的组合物,(S)-对映异构体相对于其对应的(R)-对映异构体占优势,其摩尔比为大于等于约9:1、大于等于约19:1、大于等于约40:1、大于等于约80:1、大于等于约160:1或大于等于约320:1。

[0282] 包含本文所述式的化合物或其药学上可接受的盐的组合物也可含有对映异构体过量(e.e.)的该化合物。作为实例,具有95%(S)-异构体和5%(R)-异构体的化合物将具有90%的e.e.。所述化合物具有的e.e.为至少约60%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%。在一些上述实施方案中,所述化合物是对映异构体富集的本文所述式化合物的(S)-异构体。

[0283] 本申请还提供了一种组合物,其包含本文所述式化合物的(S)-对映异构体和(R)-对映异构体或其药学上可接受的盐的混合物。在一个实施方案中,所述混合物是外消旋混合物。在其他实施方案中,所述组合物包含本文所述化合物的(S)-对映异构体或其药学上可接受的盐,其中所述化合物的(S)-对映异构体以过量于对应的所述化合物的(R)-对映异构体或其药学上可接受的盐存在。

[0284] 在上述任一实施方案中,本文所述化合物或其药学上可接受的盐为阻转异构体。本文还提供了一种组合物,其包含本文所述化合物的阻转异构体或其药学上可接受的盐的混合物。“阻转异构体”是指当围绕分子中的单键的旋转由于与所述分子其它部分的空间相互作用受阻或极大地减慢且在单键两端的取代基不对称,产生的构象立体异构体(即其不需要立体中心)。在围绕单键的旋转能垒足够高且构象之间的相互转化足够慢的情况下,能够分离和分开异构物质。阻转异构体是没有不对称原子的对映异构体。作为实例,化合物17可拆分成其单一阻转异构体,如下所描绘。

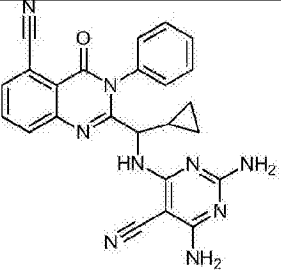
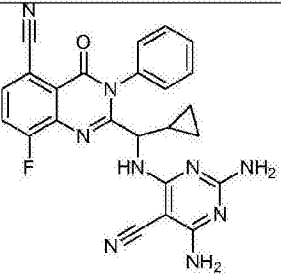
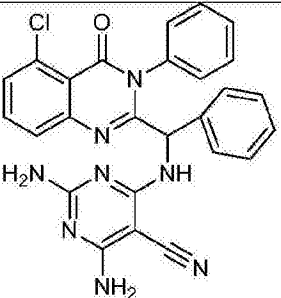
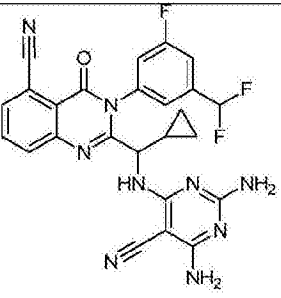
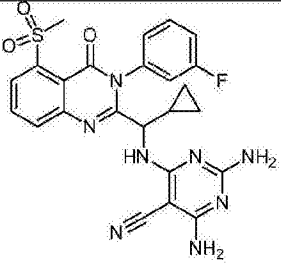
[0285]



[0286] 本发明的代表性化合物以其非异构形式列于下表1中。表1中的化合物使用 ChemBioDraw Ultra命名。同样地,所述化合物1-116(其包括表1中的一些化合物)使用 ChemBioDraw Ultra命名。应理解,可使用其他名称以确定化合物的相同结构。其他化合物或基团可用通用名或系统名称或非系统名称命名。所述化合物也可使用化学领域中公认的其他命名系统和符号进行命名,包括,例如,Chemical Abstract Service (CAS) 和 International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)。本发明化合物的名称和编号用下表1中所示的代表性化合物进行描述。表1中提供的化合物可为单一对映异构体(例如,(S)-对映异构体、(R)-对映异构体)或所述化合物可存在为具有对映异构体混合物的组合物。

[0287] 表1.代表性化合物

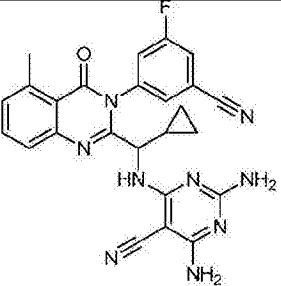
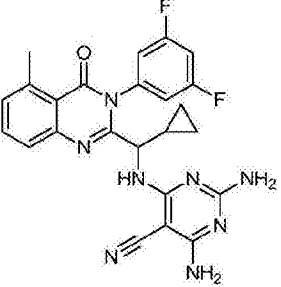
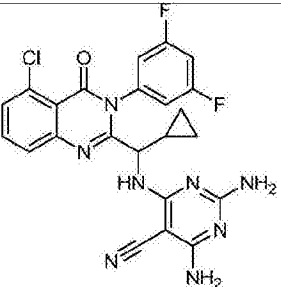
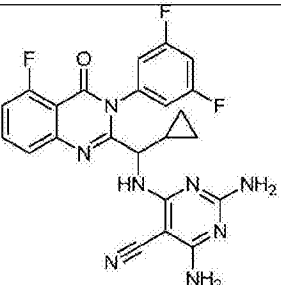
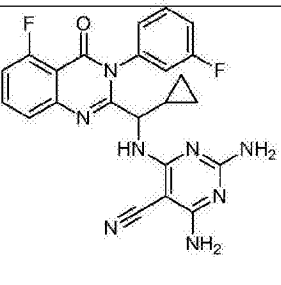
[0288]

编号	结构	名称
1.		2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
2.		2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
3.		2,4-二氨基-6-(((5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(苯基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
4.		2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
5.		2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体

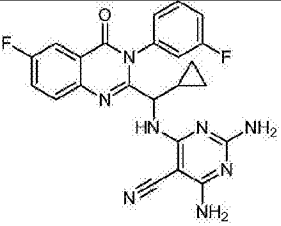
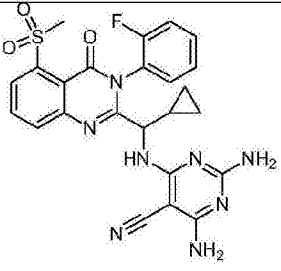
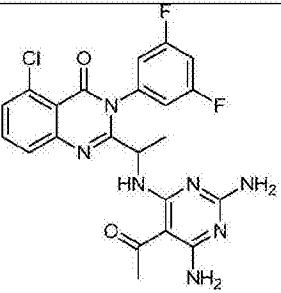
[0289]

编号	结构	名称
6.		2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
7.		2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
8.		2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
9.		3-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
10.		3-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体

[0290]

编号	结构	名称
11.		2,4-二氨基-6-(((3-(3-氟基-5-氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
12.		2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
13.		2,4-二氨基-6-(((5-氟-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
14.		2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
15.		2,4-二氨基-6-((环丙基(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体

[0291]

编号	结构	名称
16.		2,4-二氨基-6-((环丙基(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体
17.		2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈 a:(S)-对映异构体 a-1 和 a-2: 阻转异构体 b:(R)-对映异构体 b-1 和 b-2: 阻转异构体
18.		2-(1-((5-乙酰基-2,6-二氨基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮 a:(S)-对映异构体 b:(R)-对映异构体

[0292] 本申请提供了本文所述的化合物的药学上可接受的盐、异构体或其混合物,其中1-n个连接至碳原子的氢原子可被氘原子或D代替,其中n为该分子上的氢原子数。如本领域所知,氘原子为氢原子的非放射性同位素。此类化合物可增加抗代谢性,且因此当向哺乳动物给药时,可用于增加本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物的半衰期。参见例如Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol.Sci., 5 (12) :524-527 (1984)。通过本领域中熟知的手段,例如通过采用一或多个氢原子已被氘置换的起始原料来合成此类化合物。

[0293] 还提供了本文所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、互变异构形式、多晶型物和前药。“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型以及其它物质,其适用于制备适用于兽医学或人类医药用途的药物组合物。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括,例如,与无机酸的盐和与有机酸的盐。此外,如果本文所述化合物以酸加成盐形式获得,那么可通过使酸式盐溶液碱化获得游离碱。反之,如果产物为游离碱,那么可根据从碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将所述游离碱溶解于合适的有机溶剂中并用酸处理所述溶液,产生加成盐,具体来说药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将了解可用于制备无毒药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0294] “溶剂合物”通过溶剂和化合物的相互作用形成。还提供了本文所述化合物的盐的

溶剂合物。还提供了所述化合物的水合物。

[0295] “前药”包括任意化合物,当将其给药至受试者,例如,在该前药代谢过程之后,变成本文所述化合物。

[0296] 在一些实施方案中,提供了本文所述化合物或其药学上可接受的盐或其混合物的光学异构体、外消旋体或其他混合物。在那些情况下,所述单一对映异构体或非对映异构体(即,光学活性形式)可通过不对称合成或通过拆分外消旋体获得。外消旋体的拆分可通过,例如,常规方法实现,如在拆分剂的存在下结晶,或色谱法,使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱。此外,还提供了具有碳-碳双键的本文所述化合物的Z-和E-形式(或顺式-和反式-形式)。还提供了本文所述化合物的所有互变异构形式。

[0297] 包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物的本文所提供的组合物可包含外消旋混合物、含对映异构体过量的一种对映异构体的混合物或单一非对映异构体或非对映异构体混合物。这些化合物的所有这些异构形式明确地包括在本文中,好像具体且分别地列举各种和每一异构形式一样。

[0298] 在一些实施方案中,本文也提供了本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物的晶体和无定形式。

[0299] 在一些实施方案中,还提供了本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物的螯合物、非共价络合物及其混合物。“螯合物”通过使化合物在两个(或两个以上)点处配位至金属离子来形成。“非共价络合物”通过化合物与另一分子的相互相用形成,其中在所述化合物与所述分子之间不形成共价键。例如,络合可通过范德华力相互作用、氢键合以及静电相互作用(也称作离子键合)发生。

[0300] 化合物的治疗用途

[0301] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物可用于治疗由PI3K同工型(例如PI3K δ)介导的疾病和/或病症。因此,本文提供了抑制一种或多种PI3K同工型的方法。在一个实施方案中,提供了使用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物抑制PI3K δ 活性的方法。所述PI3K同工型可选择性地或特异性地被抑制。此外,所述化合物可用于治疗性地或预防性地抑制PI3K活性。

[0302] 在一些实施方案中,所述方法包括向有此需要的受试者(包括人)给药治疗有效量的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物。所述方法可用于治疗患有或认为患有疾病或病症的受试者,该疾病或病症的症状或病理由PI3K δ 的表达或活性所介导。

[0303] 除了本文所述的治疗用途之外,本发明的一些化合物具有选自以下的一种或多种性质:(i)对任意PI3K同工型(例如PI3K δ)具有选择性;(ii)肝细胞稳定性;和(iii)在细胞测试中具有效力。在一个实施方案中,本文所述的一些化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物对任意PI3K同工型(例如PI3K δ)具有选择性。在其他实施方案中,所述一些化合物至少对PI3K δ 具有选择性。在又一其他实施方案中,一些化合物具有选自以下的性质之一:(i)对PI3K δ 的选择性;(ii)肝细胞稳定性;和(iii)在细胞测试中具有效力。在又一其他实施方案中,一些化合物具有对PI3K δ 的选择性和肝细胞稳定性;或具有对PI3K δ 的选择性和在细胞测试中的效力;或具有肝细胞稳定性和在细胞测试中的效力。在一些实施方案中,一些化合物具有对PI3K δ 的选择性、肝细胞稳定性和在细胞测试中的效力。

[0304] 在另一实施方案中,一些化合物具有肝细胞稳定性。受试者的肝细胞稳定性可使用目前本领域已知的任意方法进行确定,包括下文实施例所述的方法。例如,肝细胞稳定性可根据清除率或半衰期进行表征。在一些实施方案中,在人肝细胞中的所述半衰期大于等于约3小时、4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时或15小时。

[0305] 还在另一实施方案中,一些化合物在细胞测试中具有效力。在细胞测试中的效力可使用目前本领域已知的任意方法进行确定,包括下文实施例所述的方法。在一些实施方案中,细胞测试中的活性小于10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM、4nM、3nM、2nM、1nM、0.1nM或0.01nM。例如,一些化合物可能对至少一种PI3K同工型(包括PI3K δ)具有选择性并且具有超过3小时半衰期的肝细胞稳定性。如本文所用,术语“效力”、“有效的”或其变体是指呈现出小于100nM的IC₅₀值的化合物。当比较两个化合物时,呈现出更低IC₅₀值的化合物被称为更有效的抑制剂。

[0306] “治疗”或“处理”是用于得到有益的或者希望的结果(包括临床结果)的方法。有益的或者希望的临床结果可包括以下中的一个或者多个:a)抑制疾病或者病症(例如,减少疾病或者病症所导致的一个或者多个症状和/或减轻疾病或者病症的严重性);b)减慢或者阻止与疾病或者病症相关联的一个或者多个临床症状的发展(例如,稳定疾病或者病症,防止或者延缓疾病或者病症的恶化或者进展,和/或防止或者延缓疾病或者病症的传播(例如,转移));和/或c)减轻疾病,即,导致临床症状消退(例如,改善疾病状态,提供疾病或者病症的部分或者全部缓解,增强其它疗法的效果,延缓疾病进展,提高生命质量和/或延长存活)。

[0307] “预防”或“防止”是指对疾病或病症的任何处理,其使得疾病或病症的临床症状不出现。在一些实施方案中,化合物可给药于处于疾病或病症风险或具有疾病或病症家族史的受试者(包括人)。

[0308] “受试者”指的是动物,如哺乳动物(包括人),其已经或者将要成为治疗、观察或实验的对象。本文所述方法可用于人类治疗和兽医应用。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一个实施方案中,受试者为人类。“有此需要的受试者”指的是人类,其可已经患有或者被怀疑患有会从一些治疗(例如用根据本申请化合物的PI3K抑制剂治疗)受益的疾病、障碍或病症。在一些实施方案中,所述受试者可为以下的人,其(i)未接受任何治疗,包括化疗治疗,(ii)基本上用至少一种化疗治疗难治的,(iii)处于用化疗治疗后复发,或(i)和(ii)二者。在一些实施方案中,所述受试者是至少一种、至少两种、至少三种或至少四种化疗治疗(包括标准或实验化疗)难治的。

[0309] 术语“治疗有效量”或“有效量”的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物,是指当给药受试者时足以实现治疗的量,以提供治疗益处,如改善症状或减缓疾病进展。例如,治疗有效量可为足以减少对PI3K δ 活性的抑制有响应的疾病或病症的症状的量。所述治疗有效量可取决于受试者和治疗的疾病或者病症、受试者的体重和年龄、疾病或者病症的严重性和给药方式而改变,其可由本领域普通技术人员容易地确定。

[0310] 术语“抑制”指示生物学活性或过程的基线活性的降低。“PI3K同工型的活性的抑制”或其变体是指相对于不存在本发明化合物的情况下PI3K同工型的活性,直接或间接响应于存在本发明化合物时的任何PI3K同工型(例如, α 、 β 、 γ 或 δ)活性的降低。“PI3K δ 活性的抑制”或其变体是指相对于不存在本文所述化合物的情况下PI3K δ 的活性,直接或间接响应

于存在本文所述化合物时的PI3K δ 活性的降低。在一些实施方案中,PI3K δ 活性的抑制可与治疗前的同一受试者比较,或与其它不接受所述治疗的受试者比较。

[0311] 不希望被任何理论所束缚,PI3K δ 活性的降低可能是由于化合物与PI3K δ 的直接相互作用,或由于本文所述化合物与影响PI3K δ 活性的一种或多种其它因素的相互作用。例如,任一上述式的化合物的存在可通过直接结合至PI3K δ ,通过引起(直接或间接)另一因素来降低PI3K δ 活性,或通过(直接或间接)降低细胞或有机体中存在的PI3K δ 的量来降低PI3K δ 的活性。

[0312] 术语“PI3K同工型选择性抑制剂”通常是指抑制一种或多种PI3K同工型的活性比其它其余PI3K同工型更有效的化合物。作为实例,术语“PI3K δ 选择性抑制剂”通常是指抑制PI3K δ 同工型的活性比PI3K家族的其它同工型(例如,PI3K α 、 β 或 γ)更有效的化合物。术语“PI3K α 选择性抑制剂”通常是指抑制PI3K α 同工型的活性比PI3K家族的其它同工型(例如,PI3K β 、 δ 或 γ)更有效的化合物。术语“PI3K β 选择性抑制剂”通常是指抑制PI3K β 同工型的活性比PI3K家族的其它同工型(例如,PI3K α 、 δ 或 γ)更有效的化合物。术语“PI3K α/β 双重选择性抑制剂”通常是指抑制PI3K α 和PI3K β 同工型的活性比PI3K家族的其它同工型(例如,PI3K δ 或 γ)更有效的化合物。

[0313] 化合物作为酶活性(或其它生物学活性)的抑制剂的相对功效可如下建立:确定各化合物抑制活性达预定浓度的浓度,然后比较结果。在一个实施方案中,化合物作为一种或多种PI3K同工型的抑制剂的功效可通过在生物化学测试中抑制50%活性的化合物浓度来测量,即,50%抑制浓度或“IC₅₀”。IC₅₀值的测定可使用现有技术已知的常规技术实现,包括以下实施例中所描述的技术。通常,IC₅₀可通过在一系列浓度的研究化合物存在下测量给定酶的活性确定。然后可将实验获得的酶活性值针对使用的化合物浓度绘图。显示50%酶活性(相比于不存在任何抑制剂的活性)的抑制剂的浓度作为IC₅₀值。类似地,其它抑制浓度可通过活性的适当确定而定义。例如,在一些情形中可能需要建立90%抑制浓度,即,IC₉₀。

[0314] 在一个实施方案中,PI3K δ 选择性抑制剂为以下化合物,其呈现出对PI3K δ 的50%抑制浓度(IC₅₀)为对任意或所有其他I类PI3K家族成员的IC₅₀的至多1/10,在另一方面至多1/20和在另一方面至多1/30。在另一实施方案中,PI3K δ 选择性抑制剂为以下化合物,其呈现出对PI3K δ 的IC₅₀为对任意或所有其他I类PI3K家族成员的IC₅₀的至多1/50,在另一方面至多1/100,在额外的方面至多1/200和还在另一方面至多1/500。PI3K δ 选择性抑制剂通常以一定量给药,使得其选择性抑制PI3K δ 活性,如上文所述。

[0315] 在一个实施方案中,PI3K α 选择性抑制剂为以下化合物,其呈现出对PI3K α 的50%抑制浓度(IC₅₀)为对任意或所有其他I类PI3K家族成员的IC₅₀的至多1/10,在另一方面至多1/20和在另一方面至多1/30。在另一实施方案中,PI3K α 选择性抑制剂为以下化合物,其呈现出对PI3K α 的IC₅₀为对任意或所有其他I类PI3K家族成员的IC₅₀的至多1/50,在另一方面至多1/100,在额外的方面至多1/200和还在另一方面至多1/500。PI3K α 选择性抑制剂通常以一定量给药,使得其选择性抑制PI3K α 活性,如上文所述。

[0316] 在一个实施方案中,PI3K β 选择性抑制剂为以下化合物,其呈现出对PI3K β 的50%抑制浓度(IC₅₀)为对任意或所有其他I类PI3K家族成员的IC₅₀的至多1/10,在另一方面至多1/20和在另一方面至多1/30。在另一实施方案中,PI3K β 选择性抑制剂为以下化合物,其呈现出对PI3K β 的IC₅₀为对任意或所有其他I类PI3K家族成员的IC₅₀的至多1/50,在另一方面

至多1/100,在额外的方面至多1/200和还在另一方面至多1/500。PI3KB选择性抑制剂通常以一定量给药,使得其选择性抑制PI3KB活性,如上文所述。

[0317] 本文所述的方法可应用于体内或离体细胞群体。“体内”意指在活的个体内,如在动物或人体内。在此情况下,可在个体中在治疗学上使用本文中所述的方法。“离体”意指在活的个体外部。离体细胞群体的实例包括体外细胞培养物及生物样品,包括自个体获得的流体或组织样品。此类样品可通过本领域熟知的方法获得。示例性的生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿液及唾液。示例性的组织样品包括肿瘤及其活检。在上下文中,本发明可用于各种目的,包括治疗及实验目的。例如,本发明可离体使用以就指定适应症、细胞类型、个体及其他参数来测定PI3K选择性抑制剂的最佳给药方案时间表及/或剂量。自此类用途搜集的信息可用于实验目的或临床中以设定体内治疗方案。本发明可适合的其他离体用途如下所述或对本领域技术人员而言应为明了的。所选化合物可进一步表征以检查在人类或非人类受试者中的安全性或耐受剂量。此类性质可使用本领域技术人员通常已知的方法检查。

[0318] 相比于其它PI3K同工型,PI3K δ 通常在造血细胞中表达。因此,PI3K δ 的选择性抑制剂的直接作用可在造血细胞中观察到。造血细胞通常分化成淋巴祖细胞或骨髓祖细胞,这两种均最终分化成各种成熟细胞类型,包括白细胞。一种类型的造血细胞的异常增殖通常干扰其他造血细胞类型的产生或存活,其可能导致免疫力低下、贫血和/或血小板减少症。本文所述方法可通过抑制造血细胞的异常增殖来治疗造血细胞的异常增殖。因此,这些方法也可改善由原发作用(例如白细胞或淋巴细胞的过度全身或局部水平)导致的症状和继发病症。

[0319] 在一些实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗患有多种与造血细胞的异常增殖(包括淋巴祖细胞衍生的细胞和/或骨髓祖细胞衍生的细胞的过度产生)有关的疾病状态、障碍和病症(也统称为“适应症”)的受试者。这些适应症可包括例如,白血病、淋巴瘤、骨髓增殖性疾病、骨髓增生异常综合征和浆细胞肿瘤。在一些实施方案中,本文所述化合物可用于治疗恶性血液病、炎症、自身免疫性疾病、过敏疾病、心血管病和自身免疫性疾病。在一些实施方案中,过敏疾病可包括所有形式的超敏反应。

[0320] 在其他实施方案中,本文所述化合物可用于治疗由PI3K活性(例如PI3K δ 活性)介导的、依赖于PI3K活性(例如PI3K δ 活性)或与PI3K活性(例如PI3K δ 活性)有关的癌症。在一些实施方案中,所述疾病是恶性血液病。在一些实施方案中,所述疾病为淋巴瘤、多发性骨髓瘤或白血病。在具体实施方案中,所述恶性血液病为白血病或淋巴瘤。在具体实施方案中,所述疾病为急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性髓性白血病(CML)、幼年骨髓单核细胞性白血病(JMML)、多发性骨髓瘤(MM)、霍奇金淋巴瘤、惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)、难治性惰性非霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、微小残留病灶(MRD)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、T细胞急性淋巴细胞性白血病(T-ALL)、B细胞急性淋巴细胞性白血病(B-ALL)、淋巴质浆细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤或伯基特淋巴瘤。在一个实施方案中,所述疾病为T细胞急性淋巴细胞性白血病(T-ALL)或B细胞急性淋巴细胞性白血病(B-ALL)。应理解,在一些实施方案中,所述非霍奇金淋巴瘤可能包括惰

性B细胞疾病,其包括,例如,滤泡性淋巴瘤、淋巴质浆细胞淋巴瘤、沃尔登斯特伦巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤,并且所述侵袭性淋巴瘤,其包括,例如,伯基特淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和套细胞淋巴瘤(MCL)。

[0321] 在其他实施方案中,所述疾病是实体瘤。在具体实施方案中,所述实体瘤来自胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、食管癌、头和颈癌、黑色素瘤、神经内分泌癌、CNS癌、脑瘤(例如,神经胶质瘤、间变性少突胶质细胞瘤(anaplastic oligodendroglioma)、成年多形性胶质母细胞瘤和成年间变性星形细胞瘤)、骨癌或软组织肉瘤。在一些实施方案中,所述实体瘤来自非小细胞肺癌、小细胞肺癌、结肠癌、CNS癌症、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌或乳腺癌。

[0322] 在一些实施方案中,所述疾病为自身免疫性疾病。在具体实施方案中,所述自身免疫性疾病为系统性红斑狼疮(SLE)、重症肌无力、类风湿性关节炎(RA)、急性播散性脑脊髓炎、特发性血小板减少性紫癜、多发性硬化(MS)、银屑病、干燥综合症、银屑病、自身免疫性溶血性贫血、哮喘或慢性阻塞性肺病(COPD)。在其他实施方案中,所述疾病为炎症。在又一其他实施方案中,所述疾病为过度或破坏性免疫反应,例如哮喘、类风湿性关节炎、多发性硬化、慢性阻塞性肺病(COPD)和狼疮。

[0323] 本申请提供了治疗受试者的方法,所述受试者患有或疑似患有对PI3K δ 活性的抑制有响应或认为有响应的疾病或病症,该方法通过给药所述受试者本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物。本申请还提供了抑制磷脂酰肌醇3-激酶 δ 多肽的激酶活性的方法,该方法通过将所述多肽与本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物接触。本申请还提供了在有此需要的受试者(例如,人)中干扰白细胞功能的方法,其包括将所述白细胞与有效量的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物接触。本申请还提供了抑制造血干细胞来源的癌细胞的生长或增殖的方法,其包括将所述癌细胞与有效量的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物接触。

[0324] 组合法

[0325] 根据本申请的化合物可与一种或多种其它治疗剂组合使用。所述治疗剂可为化合物、抗体、多肽或多核苷酸的形式。所述治疗剂包括,但不限于,化学治疗剂、免疫治疗剂、放射治疗剂、抗肿瘤剂、抗癌剂、抗增殖剂、抗纤维化剂、抗血管形成剂、治疗性抗体,或其任意组合。在一个实施方案中,本申请提供了包含本文所述的化合物和其它治疗剂的产品其作为组合制剂以用于同时、分开或相继用于治疗,例如治疗PI3K同工型介导的疾病、障碍或病症的方法。

[0326] 在一个实施方案中,本发明化合物可与一种或多种其它治疗剂组合使用,所述治疗剂正被使用和/或开发以治疗癌症或炎性疾病。所述一种或多种其它治疗剂可以是针对以下的抑制剂:PI3K(例如PI3K γ 、PI3K β 和/或PI3K α)、Janus激酶(JAK)(例如JAK1、JAK2和/或JAK3)、脾酪氨酸激酶(SYK)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)、含溴结构域蛋白抑制剂(BRD)(例如BRD4)、赖氨酰氧化酶蛋白(LOX)、赖氨酰氧化酶样蛋白(LOXL)(例如LOXL1-5)、基质金属蛋白酶(MMP)(例如MMP 1-10)、腺苷A2B受体(A2B)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)(例如IDH1)、凋亡信号调节激酶(ASK)(例如ASK1)、丝氨酸/苏氨酸激酶TPL2、盘状结构域受体(discoidin domain receptor,DDR)(例如DDR1和DDR2)、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)、蛋白激酶C(PKC)或其任意组合。

[0327] 一种、两种、三种或多种所述治疗剂(例如PI3K抑制剂、JAK抑制剂、SYK抑制剂、BTK抑制剂、BRD4抑制剂、LOXL2抑制剂、MMP9抑制剂、A2B抑制剂、IDH抑制剂、ASK抑制剂、TPL2抑制剂、DDR1抑制剂、TBK抑制剂、HDAC抑制剂、PKC抑制剂)还可进一步使用或与化疗剂、免疫治疗剂、放射治疗剂、抗肿瘤剂、抗癌剂、抗纤维化剂、抗血管形成剂、治疗性抗体或其任意组合进行组合。

[0328] 此外,所述治疗剂可为抑制或调节以下激酶活性的那些:布鲁顿酪氨酸激酶、脾酪氨酸激酶、凋亡信号调节激酶、Janus激酶、赖氨酰氧化酶、赖氨酰氧化酶-样蛋白、基质金属蛋白酶、含溴结构域蛋白、腺苷A2B受体、异柠檬酸脱氢酶、丝氨酸/苏氨酸激酶TPL2、盘状结构域受体、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶、IKK、MEK、EGFR、组蛋白脱乙酰基酶、蛋白激酶C,或其任意组合。在一些实施方案中,所述治疗剂可选自PI3K(包括PI3K γ ,PI3K δ ,PI3K β ,PI3K α ,和/或泛-PI3K)抑制剂、JAK(Janus激酶,包括JAK1,JAK2,和/或JAK3)抑制剂、SYK(脾酪氨酸激酶)抑制剂、BTK(布鲁顿酪氨酸激酶)抑制剂、A2B(腺苷A2B受体)抑制剂、ACK(活化的CDC激酶,包括ACK1)抑制剂、ASK(凋亡信号调节激酶,包括ASK1)抑制剂、Aurora激酶、BRD(含溴结构域蛋白,包括BRD4)抑制剂、Bcl(B-细胞CLL/淋巴瘤,包括Bcl-1和/或Bcl-2)抑制剂、CAK(CDK-活化激酶)抑制剂、CaMK(钙调蛋白-依赖性蛋白激酶)抑制剂、CDK(细胞周期蛋白依赖性激酶,包括CDK1、2、3、4和/或6)抑制剂、CK(酪蛋白激酶,包括CK1和/或CK2)抑制剂、DDR(盘状结构域受体,包括DDR1和/或DDR2)抑制剂、EGFR抑制剂、FXR(法尼醇x受体)抑制剂、FAK(粘着斑激酶)抑制剂、GSK(糖原合酶激酶)抑制剂、HDAC(组蛋白脱乙酰基酶)抑制剂、IDO(吡啶胺2,3-二氧化酶)抑制剂、IDH(异柠檬酸脱氢酶,包括IDH1)抑制剂、IKK(1-Kappa-B激酶)抑制剂、KDM5(赖氨酸脱甲基酶)抑制剂、LCK(淋巴细胞-特异性蛋白酪氨酸激酶)抑制剂、LOX(赖氨酰氧化酶)抑制剂、LOXL(赖氨酰氧化酶样蛋白,包括LOXL1,LOXL2,LOXL3,LOXL4,和/或LOXL5)抑制剂、MTH(mut T同系物)抑制剂、MEK(促分裂原-活化的蛋白激酶激酶)抑制剂、基质金属蛋白酶(MMP,包括MMP2和/或MMP9)抑制剂、促分裂原-活化的蛋白激酶(MAPK)抑制剂、PD-1(程序性细胞死亡蛋白1)抑制剂、PD-L1(程序性死亡-配体1)抑制剂、PDGF(血小板-衍生的生长因子)抑制剂、磷酸化酶激酶(PK)抑制剂、PLK(polo样激酶,包括PLK1、2、3)抑制剂、蛋白激酶(PK,包括蛋白激酶A,B,C)抑制剂、STK(丝氨酸/苏氨酸激酶)抑制剂、STAT(信号转导和转录)抑制剂、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶抑制剂、TBK(tank-结合激酶)抑制剂、TLR(toll样受体调节剂,包括TLR-1,TLR-2,TLR-3,TLR-4,TLR-5,TLR-6,TLR-7,TLR-8,TLR-9,TLR-10,TLR-11,TLR-12,和/或TLR-13)抑制剂、TK(酪氨酸激酶)抑制剂、TPL2(丝氨酸/苏氨酸激酶)抑制剂、NEK9抑制剂、Ab1抑制剂、p38激酶抑制剂、PYK抑制剂、PYK抑制剂、c-Kit抑制剂、NPM-ALK抑制剂、Flt-3抑制剂、c-Met抑制剂、KDR抑制剂、TIE-2抑制剂、VEGFR抑制剂、SRC抑制剂、HCK抑制剂、LYN抑制剂、FYN抑制剂、YES抑制剂、化学治疗剂、免疫治疗剂、放射治疗剂、抗肿瘤剂、抗癌剂、抗增殖剂、抗纤维化剂、抗血管形成剂、治疗用抗体,或其任意组合。在一些实施方案中,所述JAK抑制剂为N-(氰基甲基)-4-[2-(4-吗啉代苯基)嘧啶-4-基]苯甲酰胺(通过ChemDraw命名)(也可称为CYT0387或mometotinib)且可通过美国专利号8,486,941所述的方法合成。在某实施方案中,该SyK抑制剂为6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺(通过ChemDraw命名)(也可称为6-(1H-吡唑-6-基)-N-[4-(吗啉-4-基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)且可通过美国专利号8,450,321所述的方法合成。在其它实施方案中,BTK抑制剂为按照ChemDraw命名的(S)-6-氨基-9-

(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮(也可为6-氨基-9-[(3R)-1-(2-丁炔酰基)-3-吡咯烷基]-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氢-8H-嘌呤-8-酮),且可通过美国专利8,557,803的方法合成。

[0329] 化疗剂可由其作用机理分类为例如下组:抗代谢/抗癌剂,例如嘧啶类似物(氟尿苷、卡培他滨、和阿糖胞苷);和嘌呤类似物、叶酸拮抗剂和相关抑制剂;抗增殖/抗有丝分裂剂,包含天然产物例如长春花生物碱(长春碱、长春新碱、和微管蛋白抑制剂例如紫杉烷(紫杉醇、多西紫杉醇)、长春碱、诺考达唑、埃坡霉素(epothilone)和诺维本(navelbine)、表鬼臼毒素(epidipodophyllotoxins)(依托泊苷、替尼泊苷);DNA破坏剂(放线菌素、安吡啶、白消安、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环磷酰胺(Cytoxan)、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、异环磷酰胺、美法仑、氮芥(mechlorethamine)、丝裂霉素、米托蒽醌、亚硝基脲、丙卡巴肼、紫杉酚、泰索帝、替尼泊苷、依托泊苷、三亚乙基硫代磷酰胺;抗生素例如更生霉素(放线菌素D)、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、伊达比星、蒽环类抗生素、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素;酶(L-天门冬酰胺酶,全身性代谢L-天冬酰胺和消灭没有能力合成其自身天冬酰胺的细胞);抗血小板剂;抗增殖/抗有丝分裂烷化剂,例如氮芥环磷酰胺及类似物,美法仑、苯丁酸氮芥,和(六甲蜜胺和塞替哌)、烷基亚硝基脲(BCNU)及类似物,链佐星)、三氮烯-达卡巴嗪(DTIC);抗增殖/抗有丝分裂抗代谢剂,例如叶酸类似物(氨甲喋呤);铂配位复合物(顺铂、奥沙利铂(oxiloplatinim)、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特;激素、激素类似物(雌激素、他莫昔芬、戈舍瑞林(goserelin)、比卡鲁胺(bicalutamide),尼鲁米特(nilutamide))和芳香酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑);抗凝剂(肝素、合成肝素盐和其他凝血酶抑制剂);纤维蛋白溶解剂(例如组织纤溶酶原激活剂,链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷;抗转移剂;抑分泌剂(布雷菲德菌素(breveldin));免疫抑制剂、他克莫司、西罗莫司、硫唑嘌呤、霉酚酸酯;化合物(TNP-470、染料木黄酮)和生长因子抑制剂(血管内皮生长因子抑制剂、成纤维细胞生长因子抑制剂);血管紧张素受体阻滞剂,一氧化氮供体;反义寡核苷酸;抗体(曲妥珠单抗、利妥昔单抗);细胞周期抑制剂和分化诱导剂(维甲酸);抑制剂,拓扑异构酶抑制剂(多柔比星(阿霉素)、柔红霉素、更生霉素、替尼泊苷、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、伊立替康和米托蒽醌、拓扑替康、伊立替康、喜树碱),皮质激素(可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松和泼尼松龙);生长因子信号转导激酶抑制剂;功能障碍诱导剂,毒素例如霍乱毒素、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素、百日咳杆菌腺苷酸环化酶毒素,或白喉毒素,和胱天蛋白酶激活剂;和染色质。

[0330] 本文所用的术语“化疗剂”或“化疗药”(或“化疗”,在用化疗剂的治疗的情况中)指包含用于治疗癌症的任何非蛋白质的(即非肽的)化学化合物。化疗剂的实例包含烷化剂,例如塞替哌和环磷酰胺(CYTOXAN);烷基磺酸酯诸如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮杂环丁烷类如benzodopa、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和尿烷亚胺(uredopa);乙撑亚胺(ethylenimine)和甲基氨基吡啶(methylamelamine),包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和trimethylomelamine;番荔枝内酯(acetogenin)(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成性类似物托泊替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来

新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成性类似物); cryptophycins (特别是cryptophycin 1和cryptophycin8);多拉司他汀(dolastatin);多卡米星(duocarmycin) (包括合成性类似物KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;sarcodictyin;spongistatin;氮芥如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);硝基脲如卡莫司汀、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫斯汀和雷莫司汀;抗生素如烯二炔(enediynes) 抗生素(例如刺孢霉素(calicheamicin),尤其是刺孢霉素 γ 11、刺孢霉素phi11 (Angew Chem.Intl.Ed.Engl.1994 33:183-186);蒽环类抗生素(dynemicin),包括dynemicin A;二膦酸盐(bisphosphonate)如氯膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新抑癌蛋白生色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团(enediynes antibiotic chromophore)、aclacinomycin、放线菌素(actinomycin)、authramycin、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素、放线菌素C(cactinomycin)、carabycin、去甲柔红霉素(carminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地拖比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine)、多柔比星(包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星和去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星、伊达比星、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素如丝裂霉素C、麦考酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链佐星(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星;抗代谢物如甲氨喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物如二甲叶酸、甲氨喋呤、喋罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物如氟达拉滨(氟达拉滨)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacytidine)、6-氮鸟苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、伊诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素如卡普睾酮(calusterone)、丙酸甲雄烷酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素(anti-adrenal)如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂(folic acid replenisher)如亚叶酸(frolic acid);醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);伊达曲杀(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziqune);elfornithine;依利醋铵(elliptinium乙酸酯);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓(gallium nitrate);羟基脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);甲

酰四氢叶酸;氯尼达明(lonidainine);美登醇(maytansinoid)如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);mopidanmol;根瘤菌剂(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨酸芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);氟嘧啶;亚叶酸;鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK(r);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢菌毒素(trichothecene)(尤其是T-2毒素、verracurin A、杆孢菌素A和anguidine);乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside) (“Ara-C”);环磷酰胺;塞替派;紫杉烷,例如例如紫杉醇(TAXOL(r))和多西他赛(TAXOTERE(r));苯丁酸氮芥;吉西他滨(Gemzar(r));6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;氨甲喋呤;铂类似物,例如顺铂和卡铂;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);长春瑞滨(Navelbine(r));诺消灵(novantrone);替尼泊苷(teniposide);伊达曲杀(edatrexate);柔红霉素;氨基喋呤;希罗达(xeoloda);伊班膦酸盐(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine,DMFO);类视黄醇(retinoid)如视黄酸(retinoic acid);卡培他滨(capecitabine);FOLFIRI(氟尿嘧啶,甲酰四氢叶酸和伊立替康),和上述任何物质的药学可接受盐、酸或衍生物。在本申请中使用或包括一种或多种化学治疗剂。

[0331] “化疗剂”定义还包括用于调节或抑制激素对肿瘤作用的抗激素剂,例如抗雌激素剂和选择性雌激素受体调节剂(SERM),包括,例如他莫昔芬(包括Nolvadex™)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮和托瑞米芬(Fareston(r));芳香酶抑制剂,其调节肾上腺中调节雌激素的生成,例如4(5)-咪唑类、氨鲁米特(aminoglutethimide)、乙酸甲地孕酮(Megace(r))、依西美坦、福美坦、法倔唑、伏氯唑(Rivisor(r))、来曲唑(Femara(r))和阿那曲唑(Arimidex(r));和抗雄激素药,例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;和上述任何一个的药学上可接受盐、酸或衍生物。

[0332] 抗血管生成药的示例包括但不限于,视黄酸和其衍生物、2-甲氧基雌二醇、血管他丁(r),内皮他丁(r)、舒拉明、角鲨胺、金属蛋白酶-1的组织抑制剂、金属蛋白酶-2的组织抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-1、纤溶酶原激活物抑制剂-2、软骨衍生的抑制剂、紫杉醇(蛋白结合型紫杉醇)、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸化壳多糖衍生物(从雪花蟹壳中制备)、硫酸化多糖肽多糖复合物(sp-pg)、星形孢菌素、基质代谢调节物,包含例如脯氨酸类似物((1-氮杂环丁烷-2-羧酸(LACA)、顺羟基脯氨酸、d,I-3,4-脱氢脯氨酸、硫杂脯氨酸、 α -联吡啶、 β -氨基丙腈富马酸、4-丙基-5-(4-吡啶)-2(3h)-噁唑酮;氨甲喋呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2-巨球蛋白血清、chimp-3、糜蛋白酶抑制素、 β -环糊精十四硫酸酯、eponemycin;烟曲霉素、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺(CDPT)、 β -1-抗胶原酶-血清、 α -2-抗纤溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、n-2-羧基苯基-4-氯邻氨基苯甲酸二钠或“CCA”、沙利度胺;血管抑制性类固醇、羧基氨基咪唑(cargboxynaminolmidazole);金属蛋白酶抑制剂如BB94。其他抗血管生成剂包含抗体,优选针对下述血管生长因子的单克隆抗体: β -FGF、 α -FGF、FGF-

5、VEGF同工型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。参见Ferrara N.和Alitalo,K.“Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors”(1999) Nature Medicine5:1359-1364。

[0333] 抗纤维化剂包括,但不限于,化合物如 β -氨基丙腈(BAPN),以及以下公开的化合物:Palfreyman等人在1990年10月23日公开的名称为“Inhibitors of lysyl oxidase”的美国专利4,965,288公开的化合物,其涉及赖氨酰氧化酶抑制剂及其在治疗与胶原异常沉积相关的疾病和病症的用途;Kagan等人在1991年3月5日公开的名称为“Anit-fibrotic agents and methods for inhibiting the activity of lysyl oxidase in situ using adjacently positioned diamine analogue substrate”的美国专利4,997,854中的化合物,其涉及抑制LOX以治疗多种病理纤维化状态的化合物,其在此引入作为参考。其它示例性抑制剂描述于Palfreyman等人在1990年7月24日公开的名称为“Inhibitors of lysyl oxidase”的美国专利4,943,593中的化合物,其涉及化合物如2-异丁基-3-氟-、氯-或溴-烯丙基胺;以及例如,美国专利5,021,456;美国专利5,505,714;美国专利5,120,764;美国专利5,182,297;美国专利5,252,608中的化合物(涉及2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙基胺);和美国专利申请号2004/0248871,其在此引入作为参考。示例性抗纤维化剂还包括与赖氨酰氧化酶的活性位点的羰基反应的伯胺,且更具体为那些在与羰基结合后产生经共振稳定的产物的伯胺,如以下伯胺:乙二胺、胍、苯基胍、以及它们的衍生物,氨基脲,和脲衍生物,氨基腈,如 β -氨基丙腈(BAPN),或2-硝基乙基胺,不饱和或饱和卤代胺,如2-溴-乙基胺、2-氯乙基胺、2-三氟乙基胺、3-溴丙基胺、对-卤代苄基胺,硒代高半胱氨酸内酯。此外,该抗纤维化剂为铜螯合剂,渗透或不渗透细胞。示例性化合物包括间接抑制剂,如阻断醛衍生物(源自通过赖氨酰氧化酶对赖氨酰和羟赖氨酰残基的氧化脱氨)的化合物,如硫醇胺,特别是D-青霉胺,或其类似物如2-氨基-5-巯基-5-甲基己酸,D-2-氨基-3-甲基-3-((2-乙酰氨基乙基)二巯基)丁酸,对-2-氨基-3-甲基-3-((2-氨基乙基)二巯基)丁酸,4-((对-1-二甲基-2-氨基-2-羧基乙基)二巯基)丁烷硫化钠(sodium-4-((p-1-dimethyl-2-amino-2-carboxyethyl)dithio)butane sulphurate),2-乙酰氨基乙基-2-乙酰氨基乙烷硫醇磺酸盐(sulphanate),4-巯基丁烷亚磺酸钠三水合物。

[0334] 免疫治疗剂包括且不限于适用于治疗患者的治疗性抗体;诸如阿巴伏单抗(abagovomab)、阿达木单抗(adecatumumab)、阿托珠单抗(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿妥莫单抗(altumomab)、阿玛西单抗(amatuximab)、anatumomab、阿西莫单抗(arcitumomab)、巴维昔单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、贝伐单抗(bevacizumab)、比伐珠单抗(bivatuzumab)、布林莫单抗(blinatumomab)、贝伦妥单抗(brentuximab)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、卡妥索单抗(catumaxomab)、西妥昔单抗(cetuximab)、西他土珠(citatumumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、昔瓦土单抗(clivatuzumab)、康纳木单抗(conatumumab)、达土木单抗(daratumumab)、德珠单抗(drozitumab)、杜里土单抗(duligotumab)、杜西吉土单抗(dusigitumab)、地莫单抗(detumomab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、达洛图单抗(dalotuzumab)、依美昔单抗(ecromeximab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、恩斯土昔单抗(ensituximab)、鄂托默单抗(ertumaxomab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、法里土珠单抗(farietuzumab)、费拉妥珠单抗(ficlatuzumab)、非吉单抗(figitumumab)、法兰土单抗(flanvotumab)、浮土西单抗

(futuximab)、加尼图单抗(ganitumab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、吉瑞昔单抗(girentuximab)、格雷巴土木单抗(glembatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、伊戈伏单抗(igovomab)、伊姆加土珠单抗(imgatuzumab)、因达西单抗(indatuximab)、伊诺妥珠单抗(inotuzumab)、英妥木单抗(intetumumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、洛瓦土珠单抗(lorvotuzumab)、鲁卡木单抗(lucatumumab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉珠单抗(milatuzumab)、明瑞莫单抗(minretumomab)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫昔土莫单抗(moxetumomab)、纳纳土单抗(narnatumab)、那莫单抗(naptumomab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、诺伐木单抗(nofetumomab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、奥伐木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olaratumab)、奥那组单抗(onartuzumab)、奥普珠单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕萨珠单抗(parsatuzumab)、帕特里土单抗(patritumab)、潘妥莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、平妥单抗(pintumomab)、普托木单抗(pritumumab)、拉克莫单抗(racotumomab)、拉德瑞单抗(radretumab)、里乐木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、罗妥木单抗(robatumumab)、沙妥莫单抗(satumomab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、思图昔单抗(siltuximab)、辛图珠单抗(simtuzumab)、索利托单抗(solitomab)、他卡珠单抗(tacatuzumab)、他普莫单抗(taplitumomab)、泰纳莫单抗(tenatumomab)、泰普洛单抗(teprotumumab)、替加珠单抗(tigatuzumab)、托西莫单抗(托西莫单抗)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、土库珠单抗(tucotuzumab)、尤必昔单抗(ublrituximab)、维托珠单抗(veltuzumab)、沃尔希珠单抗(vorsetuzumab)、伏妥莫单抗(votumumab)、扎鲁姆单抗(zalutumumab)、CC49及3F8。所例示的治疗性抗体可进一步用放射性同位素粒子标记或与其组合,该放射性同位素粒子诸如铟In 111、钇Y 90、碘I-131。欧比托珠单抗(obinutuzumab)也是免疫治疗剂的实例。

[0335] 本申请还提供了治疗正经历一种或多种标准治疗,如化学治疗、放射治疗、免疫治疗、外科手术、或其组合的受试者的方法。因此,一种或多种治疗剂或抑制剂可在给予化学治疗、放射治疗、免疫治疗、外科手术或其组合之前、之中或之后给予。

[0336] 在一些实施方案中,所述受试者可以是人,其(i)用至少一种化疗治疗是基本难治的,或(ii)用化疗治疗后复发,或(i)和(ii)二者。在一些实施方案中,所述受试者是至少两种、至少三种或至少四种化疗治疗(包括标准或实验化疗)难治的。

[0337] 在一些实施方案中,所述受试者是至少一种、至少两种、至少三种或至少四种化疗治疗(包括标准或实验化疗)难治的,所述化疗治疗选自氟达拉滨、利妥昔单抗、欧比托珠单抗、烷化剂、阿仑珠单抗和其他化疗治疗,例如CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松);R-CHOP(利妥昔单抗-CHOP);hyperCVAD(超分隔的环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、氨甲喋呤、阿糖胞苷);R-hyperCVAD(利妥昔单抗-hyperCVAD);FCM(氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌);R-FCM(利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌);硼替佐米和利妥昔单抗;坦西莫司和利妥昔单抗;坦西莫司和Velcade®;Iodine-131托西莫单抗(Bexxar®)和CHOP;CVP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松);R-CVP(利妥昔单抗-CVP);ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊甙);R-ICE(利妥昔单抗-ICE);FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗);FR(氟达拉

滨、利妥昔单抗)；和D.T.PACE(地塞米松、沙立度胺、顺铂、阿霉素[®]、环磷酰胺、依托泊甙)。

[0338] 化疗治疗的其他实例(包括标准或实验的化疗)在下文中描述。此外，一些淋巴瘤的治疗见于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),p.613-626；和Wierda,W.G.,“Current and Investigational Therapies for Patients with CLL”Hematology 2006,第285-294页。在美国，淋巴瘤的发病模式在Morton,L.M.等人“Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States,1992-2001”Blood 2006,107(1),第265-276页进行分析。

[0339] 治疗淋巴瘤或白血病的免疫治疗剂的实例包括，但不限于，利妥昔单抗(如Rituxan)、阿仑单抗(如Campath、MabCampath)、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗MN-14抗体、抗TRAIL、抗TRAIL DR4和DR5抗体、抗CD74抗体、阿泊珠单抗、贝伐单抗、CHIR-12.12、依帕珠单抗(hLL2-抗CD22人源化抗体)、加利昔单抗、ha20、替伊莫单抗、鲁昔单抗、米拉珠单抗、奥伐木单抗、PR0131921、SGN-40、WT-1类似物肽疫苗、WT1 126-134肽疫苗、托西莫单抗、自体人肿瘤-衍生的HSPPC-96和维托珠单抗。其它免疫治疗剂包括使用基于个体患者肿瘤的基因构成(genetic makeup)的癌症疫苗，如淋巴瘤疫苗实例为GTOP-99(MyVax[®])。

[0340] 治疗淋巴瘤或白血病的化学治疗剂的实例包括阿地白介素、alvocidib、抗癌肽AS2-1、抗癌肽A10、抗胸腺细胞球蛋白、氨磷汀三水合物、氨基喜树碱、三氧化二砷、Balethine、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、BMS-345541、硼替佐米(Velcade[®])、苔藓抑素1、白消安、卡铂、campath-1H、CC-5103、卡莫司汀、乙酸卡泊芬净、氟达拉滨、顺铂、克拉屈滨(Leustarin)、苯丁酸氮芥(Leukeran)、姜黄素、环孢菌素、环磷酰胺(Cyloxan、Endoxan、Endoxana、Cyclostin)、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、DT PACE、多西紫杉醇、多拉司他汀10、多柔比星(阿霉素[®]、Adriablastine)、盐酸多柔比星、enzataurin、阿法依伯汀、依托泊苷、依维莫司(RAD001)、芬维A胺、非格司亭、美法仑、美司钠、夫拉平度、氟达拉滨(Fludara)、格尔德霉素(17-AAG)、异环磷酰胺、盐酸伊立替康、伊沙匹隆、来那度胺(Revlimid[®]、CC-5013)、淋巴因子-活化的杀伤细胞、美法仑、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、莫特沙芬钆、霉酚酸酯、奈拉滨、奥利默森(Genasense) Obatoclax (GX15-070)、奥利默森、乙酸奥曲肽、 ω -3脂肪酸、奥沙利铂、紫杉醇、PD0332991、PEG化脂质体盐酸多柔比星、培非司亭、喷司他丁(Nipent)、哌立福辛、泼尼松龙、泼尼松、R-roscovitine (Selicilib、CYC202)、重组干扰素 α 、重组白介素-12、重组白介素-11、重组flt3配体、重组人血小板生成素、利妥昔单抗、沙格司亭、柠檬酸西地那非、辛伐他汀、西罗莫司、苯乙烯基砷、他克莫司、坦螺旋霉素、坦西莫司(CC1-779)、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、塞替派、替吡法尼、Velcade[®](硼替佐米或PS-341)、长春新碱(Oncovin)、硫酸长春新碱、长春瑞滨二酒石酸盐、伏立诺他(SAHA)、伏立诺他、和FR(氟达拉滨、利妥昔单抗)、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌)、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)、hyperCVAD(超分割环磷酰胺(hyperfractionated cyclophosphamide)、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤、阿糖胞苷)、ICE(异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥和泼尼松龙)、R-CHOP(利妥昔单抗加

CHOP)、R-CVP(利妥昔单抗加CVP)、R-FCM(利妥昔单抗加FCM)、R-ICE(利妥昔单抗-ICE)和R-MCP(R-MCP)。额外的实例包括ABT-199。

[0341] 所述治疗可补充有任何上述用于干细胞移植或处理的治疗或与其组合。一种改良的方法的实例为放射免疫治疗,其中单克隆抗体与放射性同位素粒子,如铟In 111、钇Y 90、碘I-131组合。组合治疗的实例包括,但不限于,碘-131托西莫单抗(**Bexxar**[®])、钇-90替伊莫单抗(**Zevalin**[®])、**Bexxar**[®]与CHOP。

[0342] 其它治疗过程包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身照射、输注干细胞、干细胞支持的骨髓去除(干细胞支持的骨髓根除)、体外处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、药理学研究、低-LET钴-60 γ 射线治疗、博来霉素、常规手术、放射疗法和非骨髓根除的同种异基因造血干细胞移植。

[0343] 试剂盒

[0344] 本文还提供了试剂盒,其包含本发明化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、前药或溶剂合物和合适的包装。本文还提供了试剂盒,其包含式(J)、(I)、(J-1)、(J-1a)、(J-1b)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)或(IB-4)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、前药或溶剂合物和合适的包装。在一个实施方案中,试剂盒还包含使用说明书。在一个方面,试剂盒包含式(J-1)、(J-1a)、(J-1b)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)或(IB-4)化合物或药学上可接受的盐、立体异构体、前药或其溶剂合物和标签和/或使用说明书,用于指示所述化合物用于治疗所述适应症(包括本文所述的疾病或病症)。在一个方面,试剂盒包括选自化合物1-116的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、前药或溶剂合物和标签和/或使用说明书,用于指示所述化合物用于治疗所述适应症(包括本文所述的疾病或病症)。

[0345] 本文还提供了制品,其包括包含在合适的容器中的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物。所述容器可为瓶、罐、安瓿、预装载注射器和静脉输液袋。

[0346] 药物组合物和给药方式

[0347] 本文提供的化合物通常以药物组合物形式给药。因此,本文还提供了药物组合物,其包含一种或多种本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物,以及一种或多种药学上可接受的选自载体、辅料和赋形剂的媒介物。合适的药学上可接受的载体可包括,例如,惰性固体稀释剂和填充剂,稀释剂(包括无菌水溶液和多种有机溶剂),渗透增强剂,增溶剂和辅料。此类组合物以药学领域公知的方式制备。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)。

[0348] 药物组合物可以单一剂量或多剂量形式给药。药物组合物可通过各种方法给药,包括例如经直肠、经颊、鼻内以及经皮途径。在一些实施例中,药物组合物可经动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌肉内、皮下、经口、局部或以吸入剂形式给药。

[0349] 一种给药模式是肠胃外,例如通过注射给药。可并入本文所述的药物组合物用于通过注射给药的形式包括例如水性或油性悬浮液或乳液,其含芝麻油、玉米油、棉籽油或花

生油以及酞剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液以及类似药物媒介物。

[0350] 口服给药可为用于给药本文所述的化合物的另一途径。举例来说,可通过胶囊或肠衣片给药。在制造包括至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的药物组合物中,通常通过赋形剂稀释活性成分和/或将其密封于可呈胶囊、囊袋、纸张或其它容器形式的载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以呈固体、半固体或液体材料(如上文所述)形式,其充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以呈以下形式:片剂、丸剂、粉剂、锭剂、囊袋剂、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液以及无菌封装粉末。

[0351] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆以及甲基纤维素。制剂可以另外包括:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁以及矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及调味剂。

[0352] 包括至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的组合物可经配制以便在通过采用本领域中已知的操作向受试者给药之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于口服给药的控制释放药物递送系统包括渗透泵系统和溶出系统,其含有聚合物涂布的贮库(reservoir)或药物-聚合物基质制剂。控制释放系统的实例在美国专利第3,845,770号、第4,326,525号、第4,902,514号以及第5,616,345号中给出。用于本发明方法中的另一种制剂采用经皮递送装置(“贴剂”)。可以使用此类经皮贴剂以提供本文所述的化合物以控制量连续或不连续输注。用于递送药剂的经皮贴剂的构建和使用是本领域中所熟知的。参看例如美国专利第5,023,252号、第4,992,445号以及第5,001,139号。可以构建此类贴剂以连续、脉冲式或按需递送药剂。

[0353] 关于制备例如片剂的固体组合物,主要活性成分可与药物赋形剂混合,以形成含有本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的均匀混合物的固体预配制组合物。当提到这些预配制组合物为均匀组合物时,活性成分可均匀分散在整个组合物中,以便组合物可以容易地再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。

[0354] 本文所述的化合物的片剂或丸剂可以经包衣或以其它方式混配以提供剂型,其具有作用时间延长或保护免受胃的酸性条件的作用的优势。例如,片剂或丸剂可以包括内部剂量和外部剂量成分,后者为在前者上的包封形式。两种成分可以由肠衣层分开,以抵抗在胃中的崩解和允许内部成分完整地进入十二指肠或使之延迟释放。许多材料可以用作该肠衣层或包衣,所述材料包括许多聚合物酸,和聚合物酸与例如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的所述材料的混合物。

[0355] 用于吸入或吹入的组合物可包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉剂。液体或固体组合物可以含有如上文所描述的适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过经口或经鼻呼吸道途径给药,用于局部或全身作用。在其它实施方案中,药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置吸入或所述雾化装置可以连接到面罩托上或间歇性正压呼吸机上。可以优选地以适当的方式经口或经鼻从传递调配物的装置给药溶液、悬浮液

或粉剂组合物。

[0356] 给药

[0357] 对任何具体受试者而言,本申请化合物的具体剂量水平将视多种因素而定,所述因素包括在经历疗法的受试者中所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径以及排泄率、药物组合以及具体疾病的严重程度。举例来说,剂量可表示为每千克受试者体重本文所述化合物的毫克数(mg/kg)。约0.1至150mg/kg的剂量可能是适当的。在一些实施方案中,约0.1至100mg/kg可能是适当的。在其它实施方案中,0.5至60mg/kg的剂量可能是适当的。当在体型广泛不同的受试者之间调整剂量时,例如当在儿童与成人中使用药物时或当将非人类受试者(例如狗)中的有效剂量转换成适用于人类受试者的剂量时,根据受试者的体重进行标准化是尤其适用的。

[0358] 日剂量也可描述为每剂量或每天给药的本文所述化合物的总量。式(J)、(J1-a)、(J1-b)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)或(IB-4)化合物的日剂量可为约1mg至4,000mg、约2,000至4,000mg/天、约1至2,000mg/天、约1至1,000mg/天、约10至500mg/天、约20至500mg/天、约50至300mg/天、约75至200mg/天或约15至150mg/天。本发明化合物(例如式(J)、(I)、(IA-1)、(IA-2)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)或(IB-4)的化合物)的日剂量也落入上述范围内。选自化合物1-116的化合物的日剂量也落入上述范围。

[0359] 当口服给药时,人受试者的总日剂量可为1mg至1,000mg、约10-500mg/天、约50-300mg/天、约75-200mg/天或约100-150mg/天。

[0360] 本申请的化合物或其组合物可使用上文所述的任何适合模式每天给药一次、两次、三次或四次。此外,化合物的给药或治疗可持续多天;举例来说,针对一个治疗周期,治疗通常将持续至少7天、14天或28天。治疗周期在癌症化疗中为熟知的,且常常与介于多个周期之间的约1到28天、通常约7天或约14天的休息期交替。在其它实施方案中,治疗周期也可以是连续的。

[0361] 在一个具体实施方案中,所述方法包括向受试者给药约1到500mg本文所述化合物的初始日剂量且以一定增量增加剂量直到实现临床功效为止。可使用约5、10、25、50或100mg的增量来增加剂量。剂量可每天、每隔一天、每周两次或每周一次地增加。

[0362] 化合物的合成

[0363] 化合物可以利用文中公开的方法及其常规变化形式而制备,鉴于本公开以及本领域中公知的方法,所述变化形式将是明显的。除了本申请中教导的以外,也可以使用常规和公知的合成方法。本文所述典型的化合物的合成可如下面实施例所描述那样实现。如果可得,试剂可以例如自Sigma Aldrich或其他化学供应商处商购。

[0364] 一般合成

[0365] 本发明化合物的典型实施方案可以利用下面描述的一般反应方案合成。鉴于本申请的描述显而易见的是,该一般反应方案可以通过用具有类似结构的其他原料替换起始原料而进行变化,从而得到对应的不同的产物。下面的合成描述给出了起始原料可如何变化得到相应产物的多个实例。在限定了取代基团的给定所需产物的情况下,所必需的起始原料通常可通过检查确定。起始原料典型地自商业来源得到或利用公开的方法合成。为合成作为本发明所述实施方案的化合物,检查需要合成的化合物的结构会提供各个取代基的鉴定。考虑到文中所给出的实施例,通过简单的检查方法,最终产物的确定通常使得必需原料

的确定变得明了。通常,本文所述化合物通常在室温和室内压力是稳定的和可分离的。

[0366] 合成反应参数

[0367] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”指的是在与其一起描述的反应条件下为惰性的溶剂(包括,例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、乙醚、甲醇等)。除非有相反指定,本发明反应中使用的溶剂为惰性有机溶剂,且反应在惰性气体(优选氮气)中进行。

[0368] 术语“q.s.”是指加入足以实现所述功能的量,例如,使溶液达到所需体积(即,100%)。

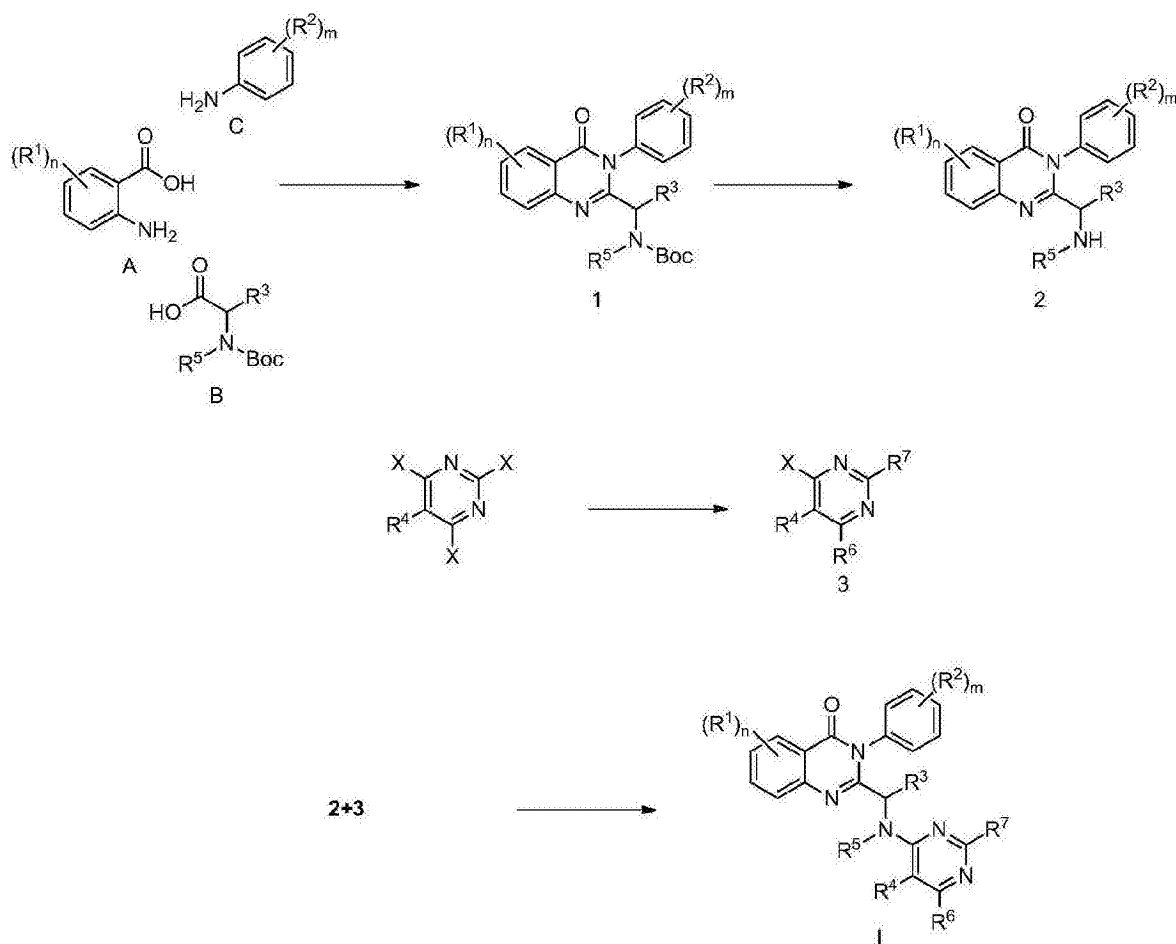
[0369] 合成后,所述化合物可以游离碱或三氟乙酸盐的形式分离并用NMR进一步表征。所得化合物和它们的NMR表征可以用游离碱或盐形式表示。母体化合物和对应的盐的比例未测定。

[0370] 式I化合物

[0371] 制备式(I)化合物的一个方法如反应式I所示。

[0372] 反应式I

[0373]



[0374] 步骤1—式(1)化合物的制备

[0375] 式(1)化合物可通过在脱水剂的存在下混合化合物(A)、(B)和(C)制备。化合物(A)、(B)和(C)是市售可得的或可通过本领域已知的方法制备。对于化合物(A), R¹如本文所定义。对于化合物(B), R³和R⁵如本文所定义。对于化合物(C), R²如本文所定义。化合物(A)可

与化合物(B)在偶联剂(例如亚磷酸二苯酯)的存在下,在溶剂(例如吡啶)中混合。在室温至100℃的温度搅拌1至5小时后,加入化合物(C)。在室温至100℃的温度进一步搅拌5至24小时后,将该反应混合物冷却至室温。为了萃取该式(1)化合物,可加入有机溶剂,例如乙酸乙酯(EtOAc),然后用弱酸、水和盐水洗涤。可将该有机相浓缩,得到所述式(1)化合物。其他化合物可通过烷基化式(1)化合物(其中 R^1 为OH)来制备。例如,将式(1)化合物($R^1=OH$)与含有离去基(例如卤化物或甲磺酸酯)的试剂,在碱(例如 CS_2CO_3 或 K_2CO_3)的存在下,在溶剂(例如DMF或DMSO)中进行混合。在室温至110℃的温度搅拌5至24小时后,将该反应混合物冷却至室温并在标准条件下进行后处理。其他化合物可通过与式(1)化合物(其中 R^1 为卤素,例如碘、溴或氯)的偶联反应制备。例如式(1)化合物($R^1=Br$)可与含双键的化合物(例如丙烯酰胺、丙烯醇、烯丙基环己烷或丙烯醛),在碱(例如Hunig碱、 CS_2CO_3 或 K_2CO_3)和金属催化剂(例如(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]氯化钯(II))的存在下,在溶剂(例如DMF)中混合。在室温至110℃的温度搅拌5至24小时后,将该反应混合物冷却至室温并在标准条件下进行后处理。如果 R^1 含有双键,那么其可在标准条件下(例如氢化),在催化剂(例如Pd/C或Pt)的存在下,在溶剂(例如EtOAc、EtOH或MeOH)中,在室温或升高压力下进行还原。如果 R^1 包含醛,其可在标准条件下,例如与伯胺或仲胺,在氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠的存在下,在溶剂(例如DCM、EtOAc、EtOH或MeOH)中,在室温或升高温度下的反应,转化成胺。化合物(其中 R^1 为 SO_2R)可通过以下制备:将化合物(1)(其中 R^1 为卤素,例如Br)与烷基钠(sodium alkyl)或芳基亚磺酸酯在碱(例如 CS_2CO_3 或 K_2CO_3)和催化剂(例如CuI)的存在下,在溶剂(例如DMSO)中反应并在室温至120℃的温度加热。此外,化合物(其中 R^1 为 SO_2R)可通过以下制备:先将化合物(1)(其中 R^1 为卤素,例如Br)与硫醇在碱(例如Hunig碱),催化剂(例如Pd(dba)₂),配体(例如Xantphos和(S)-脯氨酸)的存在下,在溶剂(例如二噁烷)中反应并在室温至140℃的温度加热。可将所得硫醇通过用氧化剂(例如过硫酸氢钾复合盐(Oxone))在水性溶剂(例如THF和水的混合物)中的处理进行氧化。此外,对于具有期望被酰化的潜在胺的化合物而言,所述胺可在碱(例如Hunig碱或三乙胺)和偶联剂(例如HATU或HOBt)的存在下与酸反应,得到所述酰胺。所述式(1)化合物可通过本领域已知的任意合适方法纯化,例如硅胶色谱。或者,所述式(1)化合物可用于下一步而无需纯化。

[0376] 步骤2—式(2)化合物的制备

[0377] 所述式(2)化合物可通过从所述式(1)化合物中脱除保护基团进行制备。将所述式(1)化合物溶于合适的溶剂中并用合适的酸处理。合适的溶剂可包括,例如,二氯甲烷、二噁烷或其他合适的溶剂。合适的酸可包括,例如,三氟乙酸、盐酸或三溴化硼(BBR_3)。所述反应可在-78℃至室温的温度进行。反应完成后,除去溶剂,得到式(2)化合物。在使用 BBR_3 的反应的情况下,可首先将所述反应用MeOH处理,然后进行水性后处理,得到式(2)化合物。

[0378] 步骤3—式(3)化合物的制备

[0379] 所述式(3)化合物可通过将5-取代的-2,4,6-三卤嘧啶用氢氧化铵在合适的溶剂(例如二噁烷)中处理进行制备,其中所述卤素是氯或氟。该反应在30至80℃的升高温度进行合适的时间,通常为2至8小时或当该反应完成。一旦完成,将水加至该冷却溶液中并将该沉淀物通过过滤收集。所述腈可在标准条件下转化成羧酰胺。

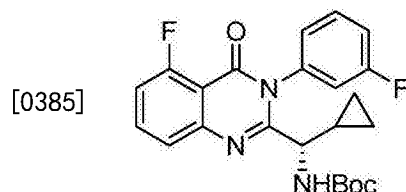
[0380] 步骤4—式(I)化合物的制备

[0381] 所述式(I)化合物通常可通过将式(2)化合物和式(3)化合物在合适的碱的存在下在合适的溶剂中偶联来制备。合适的碱的实例为二异丙基乙胺。合适的溶剂的实例为N-甲基吡咯酮(NMP)、DMF、DMSO、异丙醇或乙醇。该反应通常在30℃至150℃的温度进行约30分钟至120小时。或者所述反应可在100℃至150℃温度在微波中进行约30分钟至24小时。一旦完成,可加入水以淬灭该反应并可将该沉淀物过滤和然后溶于有机溶剂(例如二氯甲烷(DCM))中。可将该产品可通过本领域已知的方法分离,例如通过在减压下除去溶剂。可将该产品使用本领域已知的任意合适的方法纯化,例如,将残余物在硅胶柱上进行色谱分离。

[0382] 应理解,所述式(I)化合物可根据反应式1提供的方法,起始于本领域技术人员已知的原料进行制备。

[0383] 实施例1a. 式(1)化合物的制备

[0384] A. 式(1)化合物的制备,其中n为1, R¹为氟, m为1, R²为氟, R⁵为氢和R³为环丙基



[0386] 将亚磷酸二苯酯(1.6mL, 9mmol)加至2-氨基-6-氟苯甲酸(380mg, 2mmol)和(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-环丙基乙酸(680mg, 3mmol)在吡啶(2mL)中的溶液中。将该反应混合物在40℃搅拌1小时。然后将3-氟苯胺(330mg, 3mmol)加至该反应混合物中,然后将其在50℃搅拌16小时。将该反应混合物冷却至室温。将这个混合物通过硅胶柱色谱纯化,使用EtOAc的己烷溶液(0-75%)洗脱,得到(S)-(环丙基(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0387] B. 根据实施例1A和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0388] (S)-((5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(苯基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0389] (S)-((5-氰基-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0390] (S)-(环丙基(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0391] (S)-(环丙基(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0392] (S)-(环丙基(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0393] (S)-(环丙基(6-氟-3-(3-氟苯基)-8-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0394] (S)-(环丙基(6-氟-3-苯基-8-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0395] (S)-(1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0396] (S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-(二甲基氨基)-3-氧代

丙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0397] (S)-((3-(3-氰基-5-氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0398] (S)-((环丙基(3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0399] (S)-((5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0400] (S)-((5-氟-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0401] (S)-((环丙基(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0402] (2S,4S)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0403] (S)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;

[0404] (S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;

[0405] (S)-2-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0406] (S)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0407] (S)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0408] (S)-2-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0409] (S)-2-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0410] (S)-2-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0411] (S)-2-(5-氯-3-(3-氰基-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0412] (S)-2-(5,8-二氯-4-氧代-3-(3-氨基磺酰基苯基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0413] (S)-2-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-8-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0414] (S)-2-(8-碘-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0415] (2S,4R)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0416] (2S,4R)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0417] (S)-(1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0418] (S)-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0419] (R)-3-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯;

[0420] (S)-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0421] (2S,4R)-4-氨基-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0422] (2S,4R)-4-氨基-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0423] (2S,4R)-4-氨基-2-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

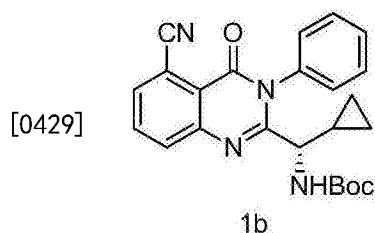
[0424] (2S,4R)-4-氨基-2-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0425] (2S,4R)-4-氨基-2-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;和

[0426] (2S,4R)-4-氨基-2-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[0427] 实施例1b.式(1b)化合物的制备

[0428] A.式(1)化合物的制备,其中n为1, R^1 为氰基,m为0, R^5 为氢和 R^3 为环丙基



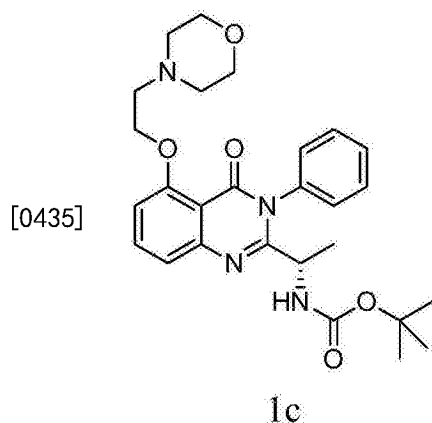
[0430] 将(S)-(1-(氯-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(230mg,.5mmol)、氰化锌(70mg,0.6mmol)和四(三苯基膦)Pd(0)(63mg,0.05mmol)混合于NMP(2mL)中。将该混合物在氩气下脱气并加热至80℃持续72h。将该反应倾倒入EtOAc中,用NaHCO₃水溶液(2x)和盐水洗涤。将该溶剂真空除去并将残余物通过色谱纯化,得到(S)-((5-氰基-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS 417.1(M+H⁺)。

[0431] B.根据实施例1b和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0432] (S)-((5-氰基-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0433] 实施例1c.式(1c)化合物的制备

[0434] A.式(1)化合物的制备,其中n为1, R^1 为2-(吗啉-4-基)乙氧基,m为0, R^5 为氢和 R^3 为甲基



[0436] 向(S)-(1-(5-羟基-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.197mmol)和碳酸铯(256mg,0.786mmol)在DMF(0.75mL)中的混悬液中加入4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(52mg,0.279mmol)。将该反应加热至50℃并搅拌18小时,然后倾倒入EtOAc中并用H₂O洗涤(3x)。将该有机相用Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到(S)-(1-(5-(2-吗啉代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯,将其继续使用而无需进一步纯化。

[0437] B. 根据实施例1c和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0438] (S)-(1-(5-(2-吗啉代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0439] (S)-(1-(5-(2-(氮杂环庚烷-1-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0440] (S)-(1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0441] (S)-2-((2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氧基)乙酸异丙酯;

[0442] (S)-(1-(4-氧代-5-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0443] (S)-(1-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0444] (S)-(1-(4-氧代-5-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0445] (S)-(1-(5-(3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0446] (S)-(1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0447] (S)-(1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0448] (S)-(1-(5-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

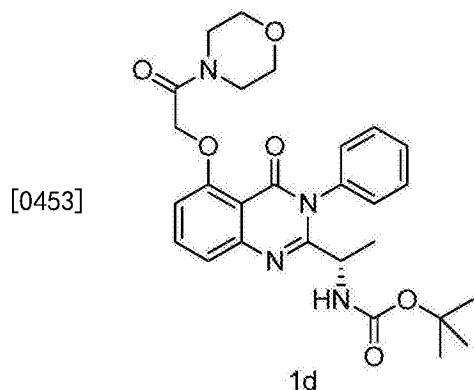
[0449] ((1S)-1-(5-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉

啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;和

[0450] (S)-(1-(5-((3-甲基氧杂环丁烷基-3-基)甲氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0451] 实施例1d.式(1d)化合物的制备

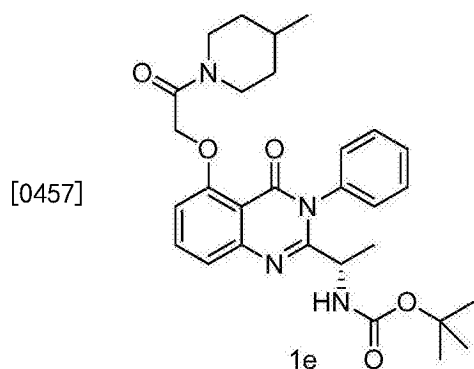
[0452] A.式(1)化合物的制备,其中n为1,R¹为2-(吗啉-4-基)-2-氧代乙氧基,m为0,R⁵为氢和R³为甲基



[0454] 向(S)-(1-(5-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.30mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入2-羟基-1-(吗啉-4-基)乙-1-酮(283mg,1.95mmol)和现磨K₂CO₃(198mg,1.43mmol)。将该混合物加热至80℃并将其搅拌12天。将该反应直接吸收在isolute上并在ISCO(40g硅胶,0-100%EtOAc/己烷)上纯化,得到(S)-(1-(5-(2-吗啉代-2-氧代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0455] 实施例1e.式(1e)化合物的制备

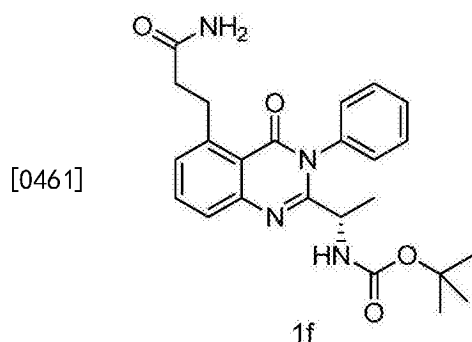
[0456] A.式(1)化合物的制备,其中n为1,R¹为2-(4-甲基哌啶-4-基)-2-氧代乙氧基,m为0,R⁵为氢和R³为甲基



[0458] 向(S)-(1-(5-羟基-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.393mmol)、2-羟基-1-(4-甲基哌啶-1-基)乙-1-酮(124mg,0.787mmol)和三苯基膦(206mg,0.787mmol)在DCM(2mL)中的混悬液中加入偶氮二甲酸二叔丁酯(181mg,0.787mmol)。将该反应在室温搅拌,按需要加入更多的试剂以推动该反应。将该反应倾倒入H₂O(20mL)中,萃取至DCM(3x 10mL)中并将合并的萃取物用快速色谱纯化(12g硅胶,0-50%EtOAc/DCM),得到(S)-(1-(5-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0459] 实施例1f.式(1f)化合物的制备

[0460] A. 式(1)化合物的制备,其中n为1, R¹为3-氨基-3-氧代丙基, m为0, R⁵为氢和R³为甲基



[0462] 向(S)-(1-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.675mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]氯化钯(II)(16mg, 0.023mmol)、丙烯酰胺(72mg, 1.01mmol)和DIEA(0.35mL, 2.03mmol)。将该混合物脱气并加热至80℃持续6小时。将该反应倾倒入EtOAc中并用H₂O洗涤。将所得溶液用Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,得到橙色油状物。通过快速色谱(25g硅胶, 0-100%EtOAc/DCM)纯化,得到不饱和中间体,其为白色固体。将这个材料溶于EtOAc(5mL)中并用10%Pd/C氢化,得到(S)-(1-(5-(3-氨基-3-氧代丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0463] B. 根据实施例1f和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

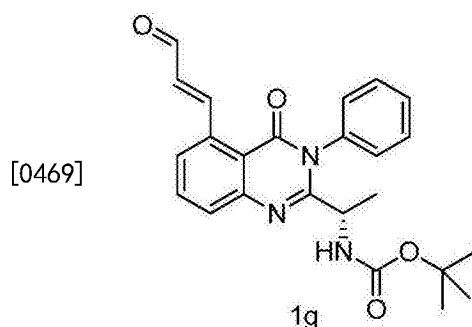
[0464] (S)-(1-(5-(3-氨基-3-氧代丙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0465] (S)-(1-(5-(3-氨基-3-氧代丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0466] (S)-(1-(5-(3-氨基-3-氧代丙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0467] 实施例1g. 式(1g)化合物的制备

[0468] A. 式(1)化合物的制备,其中n为1, R¹为3-氧代丙烯基, m为0, R⁵为氢和R³为甲基

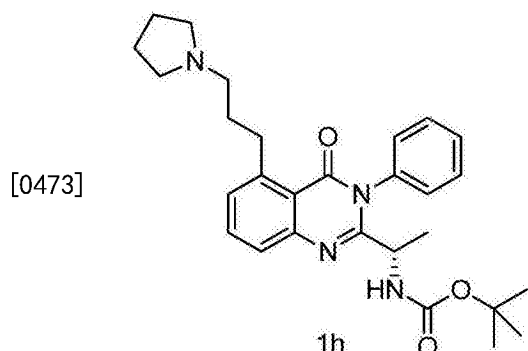


[0470] 向(S)-(1-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.563mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入(2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]氯化钯(II)(38mg, 0.055mmol)和DIEA(0.29mL, 1.69mmol)。将该混合物在氩气下脱气。加入丙烯醛(0.076mL, 1.13mmol)并将该混合物加热至80℃持续10小时。将该反应倾倒入EtOAc并用H₂O洗涤(2x)。通过快速色谱(25g硅胶, 0-30%EtOAc/己烷)纯化,提供(S,E)-(1-(4-氧代-5-(3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-苯基-3,4-二

氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0471] 实施例1h.式(1h)化合物的制备

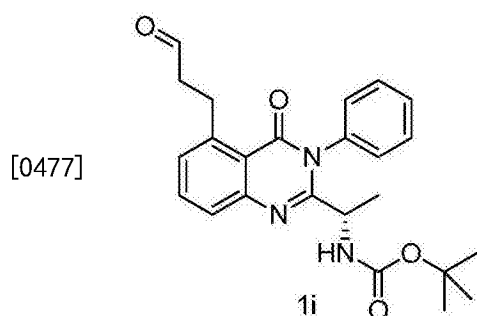
[0472] A.式(1)化合物的制备,其中n为1,R¹为3-(吡咯烷-1-基)丙基,m为0,R⁵为氢和R³为甲基



[0474] 将(S,E)-(1-(4-氧代-5-(3-氧代丙-1-烯-1-基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(84mg,0.200mmol)和吡咯烷(过量)在EtOAc(1.5mL)中的溶液装入含10%Pd/C的烧瓶中。将该混合物在大气压下氢化1.5小时。将催化剂通过过滤除去并将滤液通过快速色谱纯化(12g硅胶柱,0-100%EtOAc/己烷,然后0-50%MeOH/DCM),得到(S)-(1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0475] 实施例1i.式(1i)化合物的制备

[0476] A.式(1)化合物的制备,其中n为1,R¹为3-氧代丙基,m为0,R⁵为氢和R³为甲基

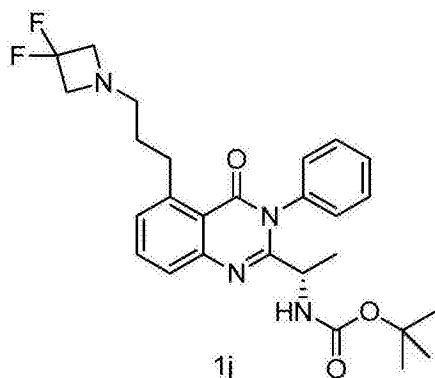


[0478] 向(S)-(1-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,3.38mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]氯化钾(II)(205mg,0.284mmol)和DIEA(0.88mL,5.07mmol)。将该混合物在氩气下脱气。加入丙烯醇(0.25mL,3.71mmol)并将该混合物在微波中加热至120℃持续2小时。将该反应倾倒入EtOAc中并用NaCl水溶液洗涤(3x)。通过快速色谱纯化(0-40%EtOAc/己烷),得到(S)-(1-(4-氧代-5-(3-氧代丙基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0479] 实施例1j.式(1j)化合物的制备

[0480] A.式(1)化合物的制备,其中n为1,R¹为3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙基,m为0,R⁵为氢和R³为甲基

[0481]



[0482] 向(S)-(1-(4-氧代-5-(3-氧代丙基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(99mg, 0.235mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(40mg, 0.305mmol)。将其在室温搅拌1小时,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(65mg, 0.305mmol)。如果需要,加入额外的三乙酰氧基硼氢化钠直至用LCMS确定反应完全。加入NaHCO₃水溶液并将该混合物萃取至DCM(3x)中。将合并的有机物真空浓缩并通过快速色谱纯化(4g硅胶柱,0-100%EtOAc/己烷),得到(S)-(1-(5-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0483] B.根据实施例1j和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0484] (S)-(1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0485] (S)-(1-(5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0486] (S)-(1-(5-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0487] ((1S)-1-(5-(3-(3,5-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0488] (S)-(1-(3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0489] (S)-(1-(5-(3-(2,2-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0490] (S)-(1-(5-(3-(3,3-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0491] (S)-(1-(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0492] (S)-(1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(2,2,6,6-四氟吗啉代)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0493] (S)-(1-(5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0494] (S)-(环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0495] (S)-(环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-

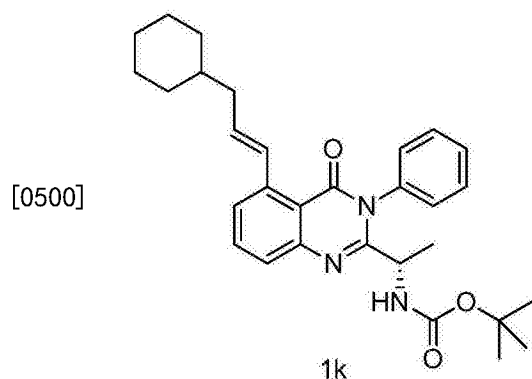
基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯;

[0496] (S)-(环丙基(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0497] (S)-(环丙基(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[0498] 实施例1k. 式(1k)化合物的制备

[0499] A. 式(1)化合物的制备, 其中n为1, R¹为3-环己基丙-1-烯-1-基, m为0, R⁵为氢和R³为甲基



[0501] 向(S)-(1-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(300mg, 0.675mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]氯化钯(II)(50mg, 0.069mmol)和DIEA(0.59mL, 3.38mmol)。将该混合物在氩气下脱气。加入烯丙基环己烷(0.21mL, 1.35mmol)并将该混合物加热至80℃持续18小时。将该反应倾倒入EtOAc中并用NaCl水溶液洗涤(3x)。将该有机相吸收至isolute并通过快速色谱纯化(25g硅胶, 0-30%EtOAc/己烷), 得到(S,E)-(1-(5-(3-环己基丙-1-烯-1-基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0502] B. 根据实施例1k和反应式I中所述的操作, 制备以下的式(1k)化合物:

[0503] (S,E)-4-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁-3-烯酸叔丁酯;

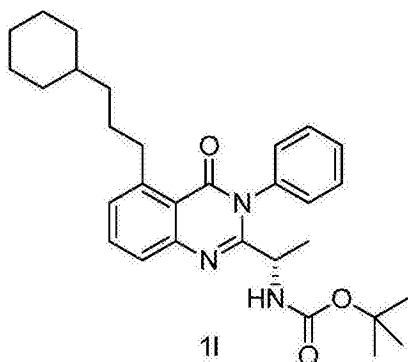
[0504] (S,E)-2-(5-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁-1-烯-1-基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0505] (S,E)-4-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁-3-烯酸叔丁酯。

[0506] 实施例11. 式(11)化合物的制备

[0507] A. 式(1)化合物的制备, 其中n为1, R¹为3-环己基丙基, m为0, R⁵为氢和R³为甲基

[0508]



[0509] 将(S,E)-(1-(5-(3-环己基丙-1-烯-1-基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(274mg,0.562mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液加至装有10%Pd/C的烧瓶中。将该混合物在大气压氢化10小时。过滤,得到(S)-(1-(5-(3-环己基丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[0510] B.根据实施例11和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0511] (S)-4-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸叔丁酯;

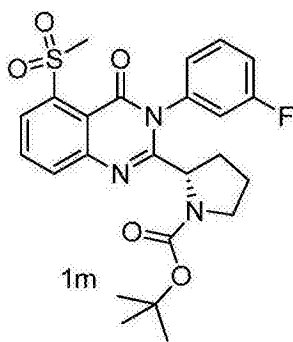
[0512] (S)-2-(5-(4-(叔丁氧基)-4-氧代丁基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0513] (S)-4-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸叔丁酯。

[0514] 实施例1m.式(1m)化合物的制备

[0515] A.式(1)化合物的制备,其中n为1, R^1 为SO₂Me,m为1, R^2 为F, R^5 和 R^3 与它们所连接的原子一起任选形成吡咯烷

[0516]



[0517] 向(S)-2-(5-溴-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(460mg,0.94mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中加入甲烷亚磺酸钠(375mg,3.7mmol)、碳酸铯(153mg,0.47mmol)、碘化亚铜(72mg,0.38mmol)和(S)-脯氨酸(87mg,0.75mmol)。将所得混合物在氩气下脱气,密封并加热至95℃。18小时后,将该反应冷却,倾倒至EtOAc中并用H₂O洗涤(3x)。将该有机相用MgSO₄干燥,浓缩和通过硅胶柱色谱纯化,使用EtOAc的己烷溶液(5-80%)洗脱,得到(S)-2-(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。ES/MS m/z = 488.1 ($M+H^+$)。

[0518] B.根据实施例1g和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0519] (S)-2-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

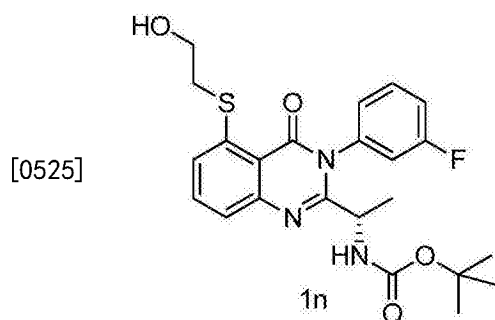
[0520] (S)-2-(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0521] (S)-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(苯基磺酰基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0522] (S)-2-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(苯基磺酰基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0523] 实施例1n.式(1n)化合物的制备

[0524] A. 式(1)化合物的制备,其中n为1, R^1 为 $S(CH_2)_2OH$, m为1, R^2 为F, R^5 为H和 R^3 为Me



[0526] 向(S)-(1-(5-溴-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1100mg, 2.38mmol)和巯基乙醇(0.20mL, 2.9mmol)在二噁烷(12mL)中的溶液中加入二异丙基乙胺(1.25mL, 7.1mmol)、Xantphos(193mg, 0.34mmol)、Pd(dba)₂(96mg, 0.17mmol)和(S)-脯氨酸(87mg, 0.75mmol)。将所得混合物密封并加热至100℃。18小时后,将该反应冷却,倾倒至EtOAc并用H₂O洗涤。将该有机相用MgSO₄干燥,浓缩和通过硅胶柱色谱纯化,使用EtOAc的己烷溶液(5-100%)洗脱,得到(S)-(1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)硫基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS m/z = 460.1 ($M+H^+$)。

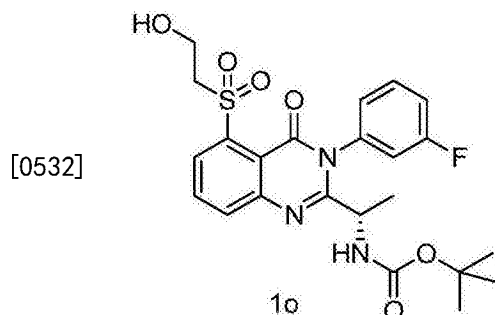
[0527] B. 根据实施例1n和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0528] (S)-(1-(5-(环戊基硫基)-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0529] (S)-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(邻-甲苯基硫基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0530] 实施例1o.式(1o)化合物的制备

[0531] A. 式(1)化合物的制备,其中n为1, R^1 为 $SO_2(CH_2)_2OH$, m为1, R^2 为F, R^5 为H和 R^3 为Me



[0533] 向(S)-(1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)硫基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(1050mg, 2.29mmol)在THF(12mL)和水(6mL)中的溶液中加入过硫酸氢钾复合盐(4.9g)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该反应倾倒至EtOAc中并用H₂O洗

涤。将该有机相用MgSO₄干燥并浓缩,得到(S)-(1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。ES/MS $m/z=492.1$ (M+H⁺)。

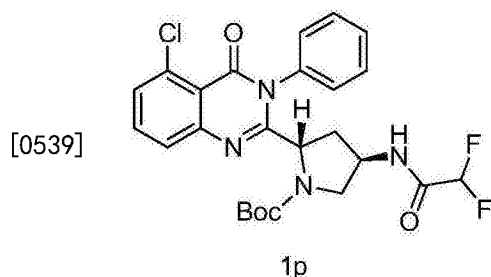
[0534] B. 根据实施例1o和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0535] (S)-(1-(5-(环戊基磺酰基)-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0536] (S)-(1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(邻-甲基磺酰基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0537] 实施例1p. 式(1p)化合物的制备

[0538] A. 式(1)化合物的制备,其中n为1, R¹为Cl, m为0, R³和R⁵一起为4-(2,2-二氟乙酰氨基)吡咯烷-1-基,其在所述吡咯烷的2位连接至喹唑啉酮



[0540] 在室温,将HATU (724mg, 1.9mmol)、二氟乙酸 (0.11mL, 1.75mmol) 和DIEA (0.83mL, 4.77mmol) 加至(2S,4R)-4-氨基-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(700mg, 1.59mmol)在ACN (15mL)中的搅拌溶液中。搅拌3h后,将所得混合物用NaHCO₃ (饱和)淬灭并萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥和浓缩,得到粗制乙酰胺。色谱(1:1, 己烷/EtOAc)得到纯的乙酰胺(2S,4R)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

[0541] B. 根据实施例1p和反应式I中所述的操作,制备以下的式(1)化合物:

[0542] (2S,4R)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0543] (2S,4S)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2,2,2-三氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0544] (2S,4R)-2-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0545] (2S,4R)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)-2-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0546] (2S,4R)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)-2-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

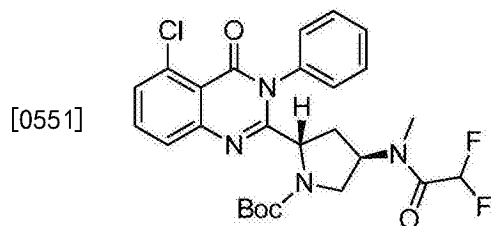
[0547] (2S,4R)-2-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0548] (2S,4R)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2-环丙基乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;

[0549] 实施例1q. 式(1q)化合物的制备

[0550] A. 式(1)化合物的制备,其中n为1, R¹为Cl, m为0, R³和R⁵一起为4-(2,2-二氟-N-甲

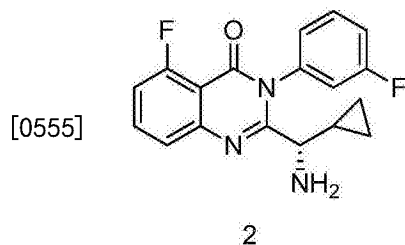
基乙酰氨基)吡咯烷-1-基,其在所述吡咯烷的2位连接至喹唑啉酮



[0552] 在0℃,将固体NaH(60%,29mg,0.72mmol)加至(2S,4R)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2,2-二氟乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.36mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中。搅拌5min后,加入碘甲烷(77mg,0.54mmol)。将所得溶液温热至室温并再搅拌4d。将该反应混合物用NaHCO₃(饱和)淬灭并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥和浓缩,得到(2S,4R)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-(2,2-二氟-N-甲基乙酰氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,将其用于下一步而无需进一步纯化。

[0553] 实施例2.式(2)化合物的制备

[0554] A.式(2)化合物的制备,其中n为1,R¹为氟,m为1,R²为氟,R⁵为氢和R³为环丙基



[0556] 将三氟乙酸(2mL)加至(S)-(环丙基(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中。将所得溶液在室温搅拌2小时。将该混合物倾倒至饱和NaHCO₃水溶液中并用DCM萃取。将有机层干燥(Na₂SO₄)并将溶剂真空除去,得到(S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-5-氟-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮。

[0557] B.根据实施例2A和反应式I中所述的操作,制备以下的式(2)化合物:

[0558] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈;

[0559] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈;

[0560] (S)-2-(氨基(苯基)甲基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;

[0561] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈;

[0562] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0563] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0564] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮;

[0565] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮;

[0566] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-6-氟-3-苯基-8-碘喹唑啉-4(3H)-酮;

[0567] (S)-3-氨基-3-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-N,N-二甲基丙酰胺;

- [0568] (S)-3-氨基-3-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-N,N-二甲基丙酰胺;
- [0569] (S)-3-(2-(氨基(环丙基)甲基)-5-甲基-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)-5-氟苯甲腈;
- [0570] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0571] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0572] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-5-氟-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0573] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0574] 5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-2-((2S,4S)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0575] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-吗啉代乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0576] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-(氮杂环庚烷-1-基)乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0577] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-苯基-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0578] (S)-2-((2-(1-氨基乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氧基)乙酸异丙酯;
- [0579] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0580] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0581] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-氧代-2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0582] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0583] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-苯基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0584] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-苯基-5-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙氧基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0585] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0586] 2-((S)-1-氨基乙基)-5-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0587] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-((3-甲基氧杂环丁烷基-3-基)甲氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0588] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-吗啉代-2-氧代乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0589] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0590] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;
- [0591] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;
- [0592] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;
- [0593] (S)-3-(2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺;

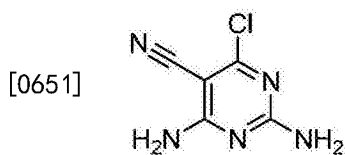
- [0594] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0595] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)丙基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0596] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0597] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0598] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0599] 2-((S)-1-氨基乙基)-5-(3-(3,5-二甲基吗啉代)丙基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0600] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0601] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-(2,2-二甲基吗啉代)丙基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0602] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-(3,3-二甲基吗啉代)丙基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0603] (S)-2-(1-氨基乙基)-8-氟-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0604] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-苯基-5-(3-(2,2,6,6-四氟吗啉代)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0605] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0606] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0607] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-8-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0608] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-8-氟-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0609] (S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-8-氟-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0610] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(3-环己基丙基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮
- [0611] (S)-2-(氮杂环丁烷-2-基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0612] (S)-2-(氮杂环丁烷-2-基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0613] (S)-4-(2-(1-氨基乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸;
- [0614] (S)-4-(4-氧代-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸;
- [0615] (S)-4-(2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸;
- [0616] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3-氟苯基)-5-(苯基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0617] (S)-3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0618] (S)-3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;

- [0619] (S)-3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0620] (S)-3-(3-氟苯基)-5-(苯基磺酰基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0621] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0622] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)硫基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0623] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3-氟苯基)-5-(邻-甲基磺酰基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0624] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-(环戊基磺酰基)-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0625] (S)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0626] (S)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0627] (S)-8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0628] (S)-3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0629] (S)-3-(3-(二氟甲基)苯基)-8-碘-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0630] (S)-8-碘-3-苯基-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0631] (S)-3-(5-氯-4-氧代-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-3(4H)-基)-5-氟苯甲腈;
- [0632] (S)-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0633] (S)-3-(5,8-二氯-4-氧代-2-(吡咯烷-2-基)喹唑啉-3(4H)-基)苯磺酰胺;
- [0634] 5-氯-2-((2S,4R)-4-甲基吡咯烷-2-基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0635] 5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-2-((2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0636] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0637] (S)-2-(1-氨基乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0638] (R)-5-氯-2-(吗啉-3-基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0639] (S)-2-(1-氨基乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-5-氟喹唑啉-4(3H)-酮;
- [0640] N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [0641] N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [0642] N-((3S,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺;
- [0643] N-((3R,5S)-5-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [0644] N-((3R,5S)-5-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [0645] N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺;
- [0646] N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟-N-甲基乙酰胺;
- [0647] N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺;和
- [0648] N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2-

环丙基乙酰胺。

[0649] 实施例3. 式(3)化合物的制备

[0650] A. 式(3)化合物的制备, 其中 R^4 为CN, R^6 和 R^7 为 NH_2 , 和X为Cl (2,4-二氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈)



[0652] 在室温, 将氢氧化铵 (20mL) 加至2,4,6-三氯嘧啶-5-甲腈 (5.0g, 24mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的溶液中。将该溶液温热至50℃并搅拌3小时。将该反应混合物冷却至10℃并加入水 (50mL)。将所得固体过滤, 用水洗涤并在高真空下干燥, 得到上述化合物。 ^{13}H NMR (100MHz, DMSO) 164.8, 162.6, 161.9, 115.8, 77.6。ES/MS m/z = 169.9 (M+H) $^+$ 。

[0653] B. 根据实施例3和反应式I中所述的操作, 制备以下的式(3)化合物:

[0654] 5-氯-6-氟嘧啶-2,4-二胺;

[0655] 6-氯-5-(甲基磺酰基)嘧啶-2,4-二胺;

[0656] 2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲腈;

[0657] 2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲腈;

[0658] 4-氨基-2,6-二氯嘧啶-5-甲腈;

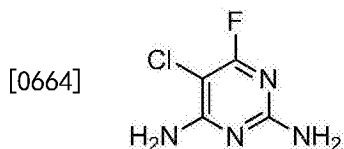
[0659] 4-氨基-6-氯-2-甲基嘧啶-5-甲腈;

[0660] 4-氯-5-碘-6-甲基嘧啶-2-胺;

[0661] 6-氯-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺; 和

[0662] 2,4-二氨基-6-氯嘧啶-5-甲酰胺。

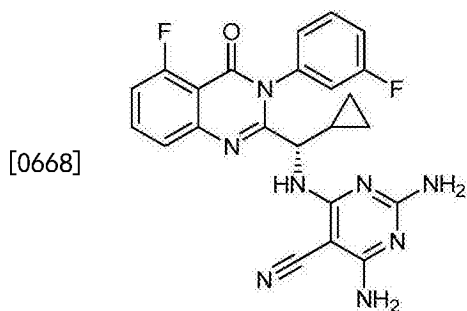
[0663] C. 式(3)化合物的制备, 其中 R^4 为Cl, R^6 和 R^7 为 NH_2 , 和X为F



[0665] 向冷却至0℃的2,4,6-三氟嘧啶 (10g, 75mmol) 的乙腈 (100mL) 溶液中分三批加入浓 NH_4OH (50mL)。移除该冷却浴并在室温搅拌6h, 然后在40℃加热过夜。将该溶剂真空除去, 得到2,4-二氨基-6-氟嘧啶。将MeOH/EtOH (250mL, 1:1) 加至所述2,4-二氨基-6-氟嘧啶中并将该混合物用冰浴冷却。分批加入NCS (13g, 97mmol)。除去冰浴并将该混合物搅拌6h, 然后加热至50℃过夜。将大约75mL的溶剂真空除去并将该反应容器冷却至-10℃。将该固体通过过滤收集并加至水 (100mL) 中并搅拌。将该固体通过过滤收集并加至0.1M NaOH (100mL) 中并搅拌。将该固体通过过滤收集, 得到2,4-二氨基-5-氯-6-氟嘧啶。

[0666] 实施例4. 式(I)化合物的制备

[0667] A. 式(I)化合物的制备, 其中n为1, R^1 为氟, m为1, R^2 为氟, R^3 为环丙基, R^4 为氰基, R^5 为氢, R^6 为 NH_2 和 R^7 为 NH_2



[0669] 将(S)-2-(氨基(环丙基)甲基)-5-氟-3-(3-氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(270mg, 0.8mmol)和2,4-二氨基-6-氯嘧啶-5-甲腈(120mg, 0.7mmol)溶于二异丙基乙胺(0.7mL, 4.0mmol)和iPA(2mL)中。将所得混合物使用微波加热至130℃持续14小时,之后将该反应冷却至室温并将该溶剂真空除去。将该残余物通过色谱纯化,使用0-100%EtOAc/己烷洗脱,然后用0-20%MeOH的EtOAc溶液洗脱,得到2,4-二氨基-6-((环丙基(5-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物15a)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.96-7.68(m, 2H), 7.64-7.04(m, 3H), 6.72-6.33(m, 2H), 6.16(s, 2H), 4.61(dt, J=21.5, 7.6Hz, 1H), 1.49-1.21(m, 1H), 0.39(dtd, J=11.7, 7.0, 2.0Hz, 3H), 0.12(m, 1H)。ES/MS 461.2(M+H⁺)。

[0670] B. 根据实施例4和反应式I中所述的操作,制备以下的式(I)化合物:

[0671] (S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈(化合物1a)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.13-7.94(m, 2H), 7.62-7.37(m, 4H), 6.59(s, 2H), 6.46(d, J=7.6Hz, 1H), 6.20(s, 2H), 4.74-4.55(m, 1H), 1.36-1.22(m, 1H), 0.49-0.30(m, 3H), 0.07--0.07(m, 1H)。ES/MS 450.1(M+H⁺)。

[0672] (S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈(化合物2a)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.16(dd, J=8.4, 4.5Hz, 1H), 7.99(dd, J=9.6, 8.4Hz, 1H), 7.93-7.58(m, 4H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.48-7.33(m, 2H), 7.33-7.23(m, 1H), 4.65(t, J=8.0Hz, 1H), 1.48(ddt, J=13.0, 7.9, 4.0Hz, 1H), 0.57-0.35(m, 3H), 0.16-0.03(m, 1H)。ES/MS 468.1(M+H⁺)。

[0673] (S)-2,4-二氨基-6-(((5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(苯基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物3a)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.99-6.97(m, 14H), 6.60-6.51(m, 1H), 5.91(dd, J=6.8, 1.2Hz, 1H), 4.54-3.39(br m, 4H)。ES/MS 495.1(M+H⁺)⁺;

[0674] (S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-甲腈(化合物4a):¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.17-8.00(m, 3H), 7.95-7.47(m, 6H), 7.47-7.28(m, 2H), 7.26-6.79(m, 1H), 4.60(q, J=8.3Hz, 1H), 1.65-1.44(m, 1H), 0.65-0.40(m, 3H), 0.31-0.07(m, 1H)。ES/MS 518.1(M+H⁺)⁺;

[0675] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物5a):¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.36-8.30(m, 1H), 8.14-8.08(m, 2H), 7.91(br s, 4H), 7.61-7.47(m, 1H), 7.47-7.31(m, 1H), 7.24-7.14(m, 1H), 7.13-7.05(m, 1H), 4.65-4.66(m, 1H), 3.49(s, 3H), 1.60-1.48(m, 1H), 0.60-0.38(m, 3H), 0.23-0.12(m, 1H)。ES/MS 521.1(M+H⁺)⁺;

[0676] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢

喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物17a-1): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.34 (dd, $J=6.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.90-7.56 (m, 4H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.21 (ddd, $J=8.2, 6.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.46 (dt, $J=8.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 0.59-0.50 (m, 1H), 0.49-0.35 (m, 2H), -0.04--0.12 (m, 1H)。ES/MS 521.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0677] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物17a-2): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.44 (br s, 2H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.20-8.06 (m, 2H), 7.85 (br s, 2H), 7.65 (tt, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.22 (m, 2H), 7.13 (ddt, $J=9.5, 8.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.78-4.56 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.65 (qt, $J=8.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 0.62 (tt, $J=8.7, 4.9\text{Hz}$, 1H), 0.44 (ddp, $J=13.1, 9.0, 4.7\text{Hz}$, 2H), 0.30 (dq, $J=10.1, 4.9\text{Hz}$, 1H)。ES/MS 521.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0678] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物6a): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.46 (br s, 1H), 8.36 (dd, $J=5.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 7.71 (br s, 3H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.28 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.62 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.49 (s, $J=3\text{H}$), 1.74-1.62 (m, 1H), 0.72-0.63 (m, 1H), 0.46 (m, 2H), 0.14 (m, 1H)。ES/MS 539.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0679] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(6-氟-3-(3-氟苯基)-8-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

[0680] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(6-氟-3-苯基-8-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈;

[0681] (S)-3-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺(化合物9a): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.89 (bs, 1H), 7.82 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 2.65 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)。ES/MS 540.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0682] (S)-3-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-3-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)-N,N-二甲基丙酰胺(化合物10a): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.89 (bs, 1H), 7.80 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 5.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.66 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 2.62 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)。ES/MS 504.2 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0683] (S)-2,4-二氨基-6-(((3-(3-氰基-5-氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物11a)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33-7.94 (m, 3H), 7.98-7.70 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.55-7.43 (m, 1H), 7.45-7.29 (m, 1H), 4.44 (dt, $J=20.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.72 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 3H), 1.56 (dt, $J=13.3, 6.5\text{Hz}$, 1H), 0.64-0.38 (m, 3H), 0.30-0.16 (m, 1H)。ES/MS 482.3 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。

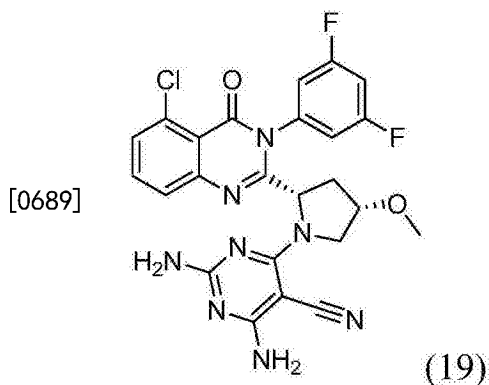
[0684] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3,5-二氟苯基)-5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物12a)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (dd, $J=8.1, 7.4\text{Hz}$, 2H), 7.68-7.52 (m, 2H), 7.48-7.29 (m, 1H), 7.32-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 4.55 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.72 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 3H), 1.53 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 0.68-0.38 (m, 3H), 0.33-0.11 (m, 1H)。ES/MS 475.6 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0685] (S)-2,4-二氨基-6-((5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)(环丙基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物13a)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89-7.78 (m, 1H), 7.71 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.55-7.36 (m, 1H), 7.22 (tt, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 4.54 (t, J=8.1Hz, 1H), 1.52 (dq, J=8.1, 4.2, 3.3Hz, 1H), 0.64-0.36 (m, 3H), 0.34-0.06 (m, 1H)。ES/MS 495.9 (M+H⁺) ;

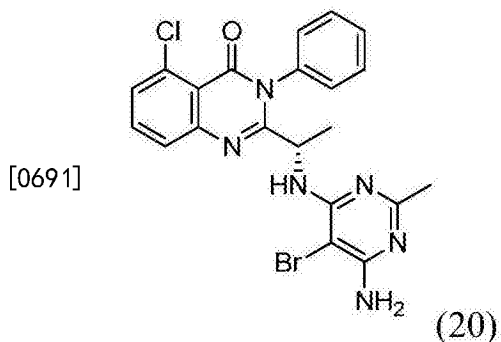
[0686] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物14a)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.91 (td, J=8.2, 5.5Hz, 1H), 7.86-7.52 (m, 2H), 7.52-7.33 (m, 2H), 7.24 (tt, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.13-6.87 (m, 1H), 4.58 (t, J=8.0Hz, 1H), 1.53 (ddd, J=13.1, 8.8, 5.2Hz, 1H), 0.66-0.29 (m, 3H), 0.31-0.17 (m, 1H)。ES/MS 479.2 (M+H⁺) ; 和

[0687] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物16a)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.01-7.63 (m, 3H), 7.61-7.43 (m, 2H), 7.43-7.24 (m, 2H), 7.27-6.81 (m, 3H), 4.55 (dt, J=18.0, 8.0Hz, 1H), 1.47 (dd, J=15.0, 7.8Hz, 1H), 0.64-0.23 (m, 3H), 0.23-0.04 (m, 1H)。ES/MS 461.1 (M+H⁺) ;

[0688] (S)-2-(1-((5-乙酰基-2,6-二氨基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物18a)。

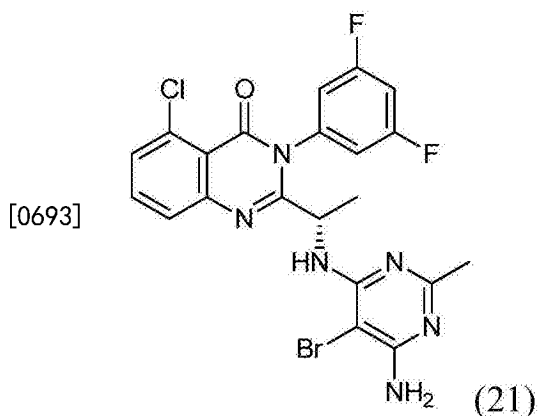


[0690] 2,4-二氨基-6-((2S)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物19) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.73-7.69 (m, 3H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.21 (broad s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.72-3.70 (m, 1H), 3.19 (s, 3H) 2.18-2.13 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H)。ES/MS 525.3 (M+H⁺)

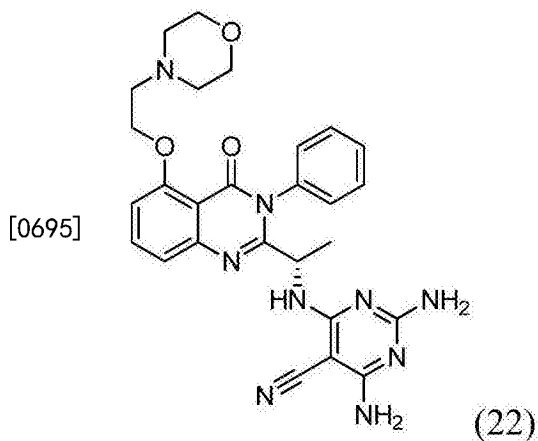


[0692] (S)-2-(1-((6-氨基-5-溴-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(化合物20)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.82-7.75 (m, 1H), 7.65 (dd, J=8.2, 1.2Hz,

1H), 7.61-7.55 (m, 3H), 7.49-7.39 (m, 3H), 4.91 (d, J=7.3Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.7Hz, 3H)。

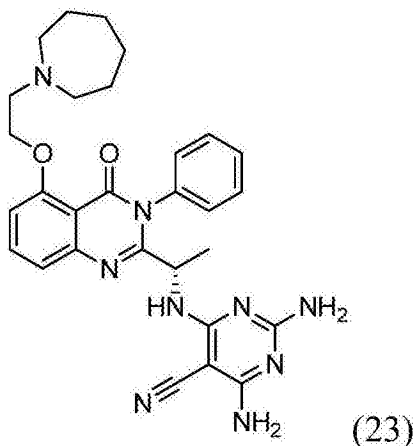


[0694] (S)-2-(1-((6-氨基-5-溴-2-甲基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-(3,5-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮(化合物21)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.85-7.78 (m, 1H), 7.69 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 5.09 (dd, J=7.8, 6.4Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.7Hz, 3H)。



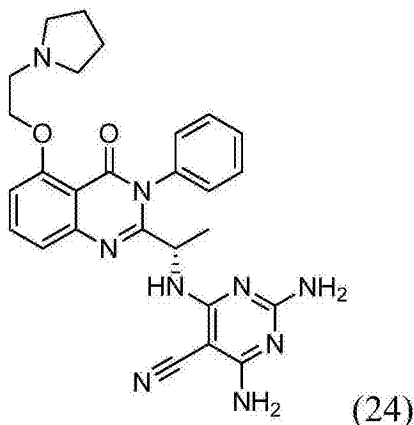
[0696] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-吗啉代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物22)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.59 (s, 1H), 7.82 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.60-7.12 (br m, 2H), 7.57-7.39 (m, 5H), 7.35 (dd, J=8.2, 0.9Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 1.0Hz, 1H), 7.09-6.74 (br m, 2H), 4.89-4.75 (m, 1H), 4.46 (q, J=4.9Hz, 2H), 3.87 (d, J=12.9Hz, 2H), 3.62-3.41 (m, 6H), 3.27-3.10 (m, 2H), 1.30 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 528.2 (M+H⁺)。

[0697]



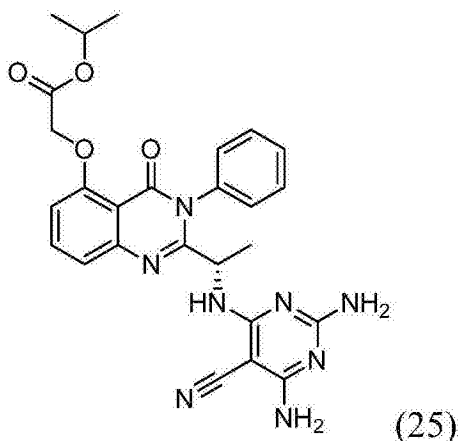
[0698] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(氮杂环庚烷-1-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物23)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 7.82 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.63-7.22 (br m, 2H), 7.56-7.37 (m, 5H), 7.34 (dd, J=8.2, 1.0Hz, 1H), 7.21-6.84 (br m, 2H), 7.19 (dd, J=8.3, 1.0Hz, 1H), 4.90-4.78 (m, 1H), 4.46 (q, J=5.1, 4.5Hz, 2H), 3.54 (q, J=4.8Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.35-3.21 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 4H), 1.31 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 540.3 (M+H⁺)。

[0699]



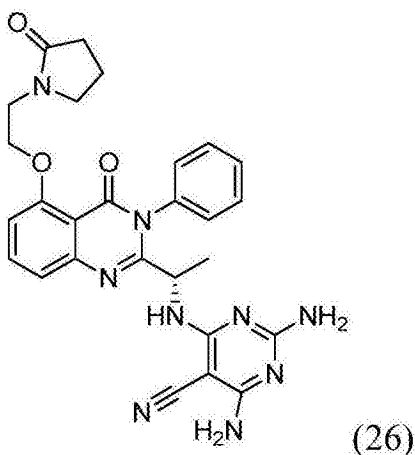
[0700] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物24)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.80 (t, J=8.3Hz, 1H), 7.59-7.08 (br m, 2H), 7.55-7.38 (m, 5H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.02-6.64 (br m, 2H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.64-3.53 (m, 4H), 3.23-3.08 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 512.2 (M+H⁺)。

[0701]



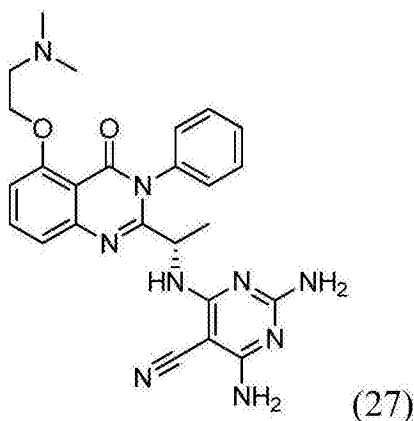
[0702] (S)-2-((2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-5-基)氧基)乙酸异丙酯(化合物25)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.31 (m, 7H), 7.24 (dd, $J=8.2, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=8.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 5.02-4.89 (m, 1H), 4.83-4.74 (m, 3H), 1.29 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 6H)。ES/MS 515.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0703]



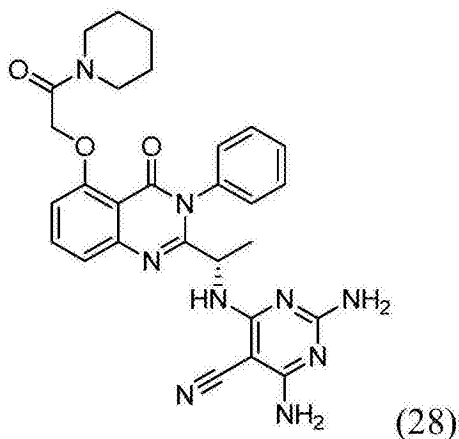
[0704] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-5-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物26)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.97-7.12 (br m, 4H), 7.72 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.35 (m, 5H), 7.21 (dd, $J=8.1, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=8.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.13 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.55-3.47 (m, 4H), 2.14 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 1.81 (p, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 526.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0705]



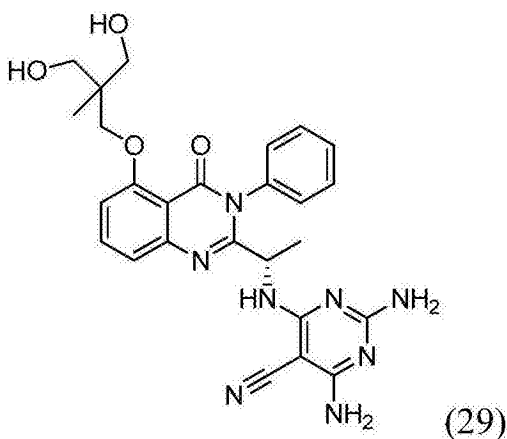
[0706] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物27)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (br s, 1H), 7.79 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.38 (m, 5H), 7.48-7.16 (br m, 2H), 7.30 (dd, $J=8.1$, 0.9Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=8.4$, 1.0Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 2H), 3.50 (q, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.29 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 486.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0707]



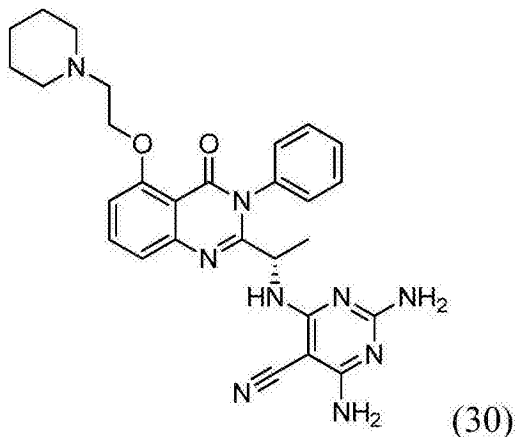
[0708] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物28)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.91-6.81 (br m, 4H), 7.69 (ddd, $J=8.2$, 7.4, 1.0Hz, 1H), 7.45 (dt, $J=21.8$, 9.9Hz, 5H), 7.20 (dt, $J=8.1$, 1.1Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 4H), 1.58-1.34 (m, 6H), 1.30 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 540.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0709]



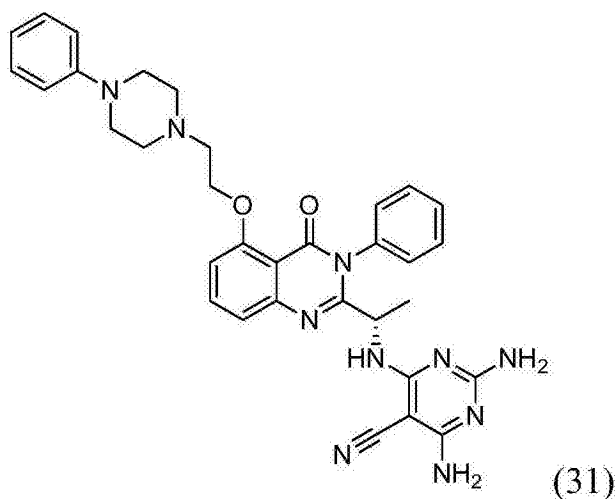
[0710] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物29)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93-6.91 (br m, 4H), 7.73 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.36 (m, 5H), 7.19 (dd, $J=8.2$, 0.9Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.5$, 1.1Hz, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.46-3.31 (m, 4H), 1.30 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.87 (s, 3H)。ES/MS 517.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0711]



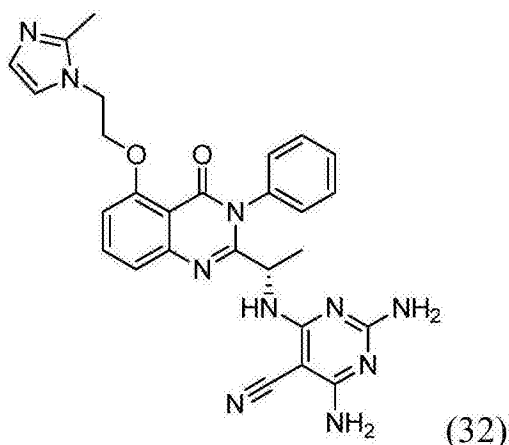
[0712] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物30)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (br s, 1H), 7.82 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.24 (br m, 2H), 7.56-7.39 (m, 5H), 7.34 (dd, $J=8.2$, 0.9Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.3$, 1.0Hz, 1H), 7.01 (br s, 2H), 4.90-4.78 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.56 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 3.48 (q, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 2.99 (q, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 1.70 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 2H), 1.62-1.41 (m, 3H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 526.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0713]



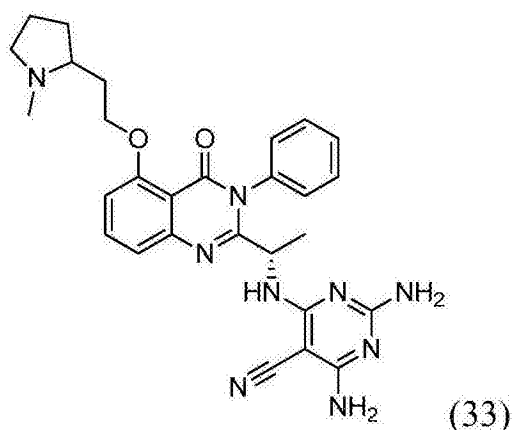
[0714] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物31)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 1H), 7.85 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.29 (m, 8H), 7.29-7.19 (m, 3H), 7.03 (br s, 2H), 6.92 (dd, $J=8.4$, 1.2Hz, 2H), 6.87 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.91-4.79 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 2H), 3.77-3.56 (m, 6H), 3.38-3.21 (m, 2H), 2.90-2.74 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 603.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0715]



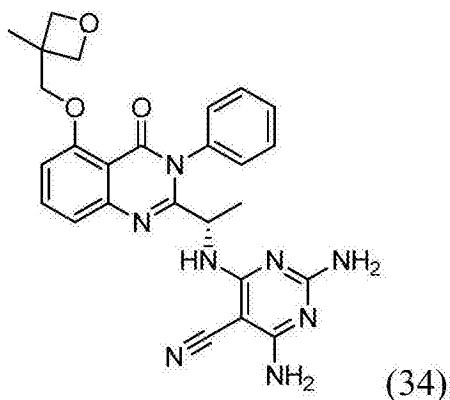
[0716] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物32)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.84-7.55 (br m, 2H), 7.77 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.55-7.38 (m, 6H), 7.40-7.08 (br m, 2H), 7.26 (dd, J=8.2, 0.9Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.5, 1.0Hz, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 523.2 (M+H⁺)。

[0717]

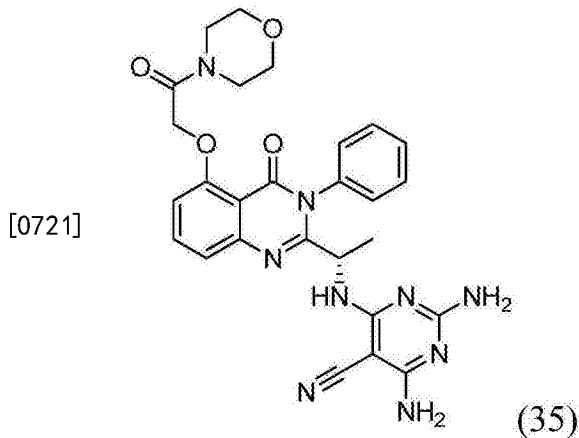


[0718] 2,4-二氨基-6-(((1S)-1-(5-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物33)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.54-9.30 (m, 1H), 7.83-7.69 (m, 1H), 7.57-7.39 (m, 5H), 7.29-6.51 (br m, 4H), 7.27-7.08 (m, 2H), 5.13-4.93 (m, 1H), 4.86-4.71 (m, 1H), 3.84-3.29 (m, 2H), 3.29-3.13 (m, 1H), 3.13-2.96 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 3H), 2.29-1.57 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 3H)。ES/MS 526.3 (M+H⁺)。

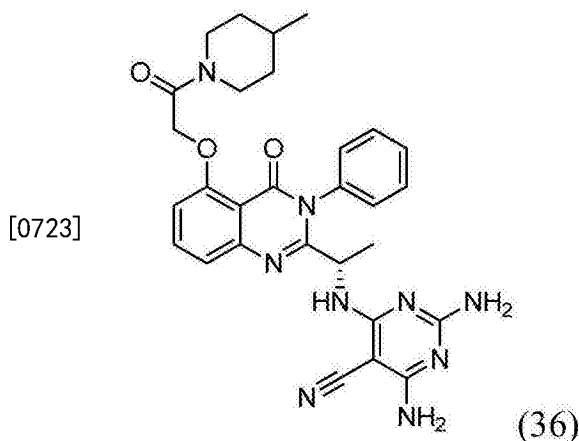
[0719]



[0720] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-((3-甲基氧杂环丁烷基-3-基)甲氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物34)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.70(t,J=8.2Hz,1H),7.55-7.39(m,5H),7.16(dd,J=8.2,0.9Hz,1H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.74(d,J=7.0Hz,1H),6.53(s,2H),6.23(s,2H),4.68-4.58(m,1H),4.46(d,J=5.7Hz,2H),4.21(dd,J=5.7,1.0Hz,2H),4.11(s,2H),1.34(s,3H),1.22(d,J=6.7Hz,3H)。ES/MS 499.2(M+H⁺)。

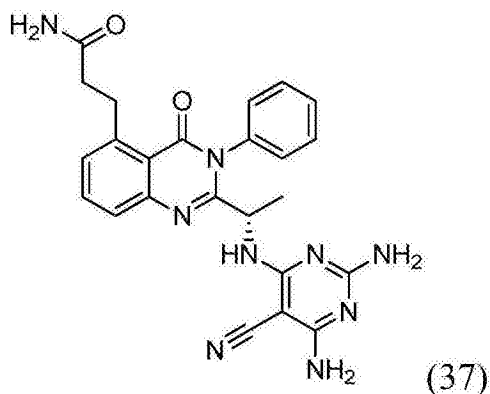


[0722] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-吗啉代-2-氧代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物35)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.97(br s,1H),7.77(br s,1H),7.74-7.64(m,1H),7.63-7.09(br m,2H),7.62-7.26(m,5H),7.25-7.15(m,1H),6.97-6.88(m,1H),4.98-4.88(m,2H),4.89-4.45(m,1H),3.61-3.31(m,8H),1.36-1.16(m,3H)。ES/MS 542.2(M+H⁺)。



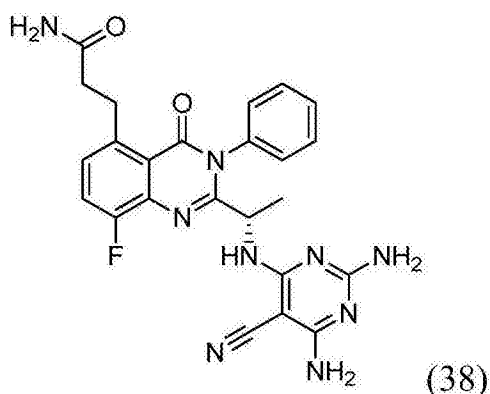
[0724] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(2-(4-甲基哌啶-1-基)-2-氧代乙氧基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物36)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.02-7.54(br m,2H),7.69(t,J=8.2Hz,1H),7.58-7.31(m,5H),7.49-6.92(br m,2H),7.20(dd,J=8.1,0.9Hz,1H),6.89(dd,J=8.5,1.0Hz,1H),4.89(s,2H),4.86-4.78(m,1H),4.23(d,J=13.0Hz,1H),3.82(d,J=13.6Hz,1H),2.96(t,J=12.8Hz,1H),2.59-2.49(m,1H),1.64-1.48(m,3H),1.30(d,J=6.6Hz,3H),1.16-0.88(m,2H),0.85(d,J=6.1Hz,3H)。ES/MS 554.3(M+H⁺)。

[0725]



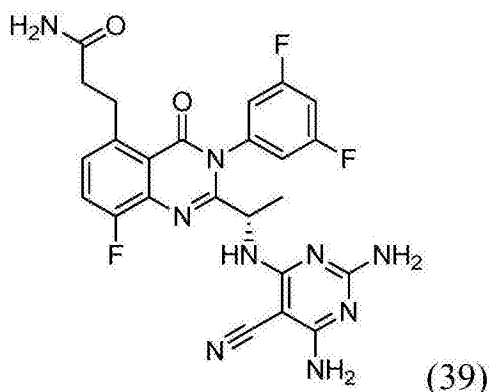
[0726] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物37)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.04-6.99 (br m, 4H), 7.73 (dd, J=8.1, 7.4Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.34 (dd, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.94-4.82 (m, 1H), 3.34 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 470.2 (M+H⁺)。

[0727]



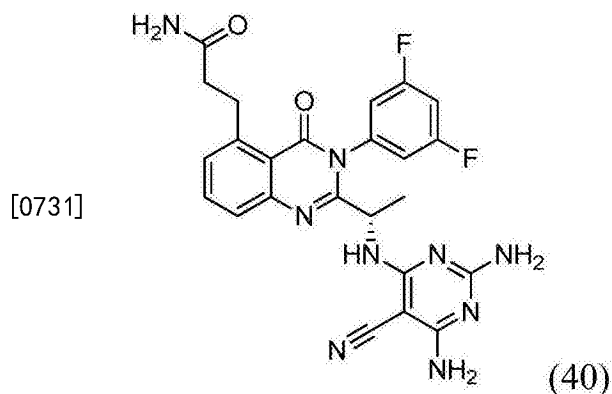
[0728] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物38)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89-7.45 (br m, 3H), 7.62 (dd, J=10.0, 8.4Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.30 (dd, J=8.4, 5.0Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 3.27 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.7Hz, 3H)。ES/MS 488.2 (M+H⁺)。

[0729]

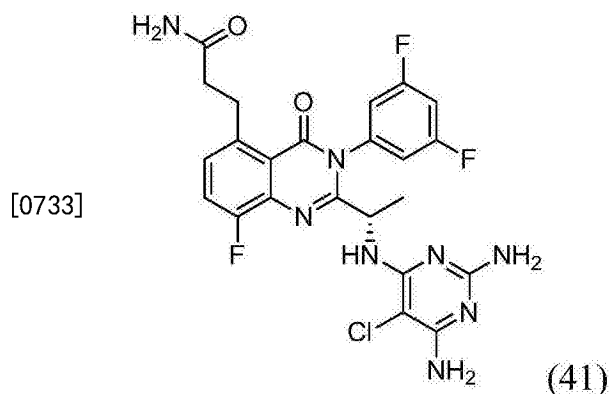


[0730] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物39)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.76-6.79 (br m, 4H), 7.65 (dd, J=10.0, 8.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H),

7.21-7.07 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.03-4.91 (m, 1H), 3.27 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.30 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.37 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 524.1 ($M+H^+$)。

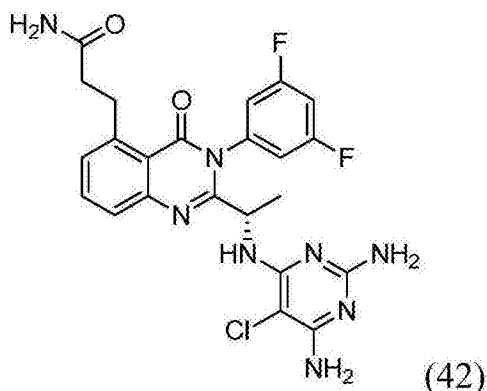


[0732] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物40)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.95-6.82 (br m, 4H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.44 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=7.7$, 1.3Hz, 1H), 7.27 (tt, $J=9.2$, 2.5Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.03-4.89 (m, 1H), 3.32 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.31 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.36 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 506.1 ($M+H^+$)。



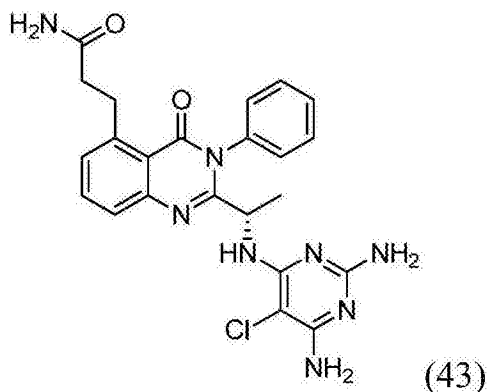
[0734] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-8-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物41)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.39 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=10.0$, 8.4Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 3H), 7.39-7.23 (br m, 1H), 7.38 (dd, $J=8.5$, 5.0Hz, 1H), 7.31 (tt, $J=9.3$, 2.4Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.34 (dd, $J=8.5$, 6.8Hz, 2H), 1.44 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 533.1 ($M+H^+$)。

[0735]



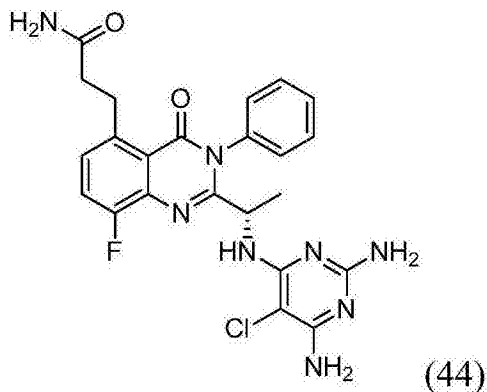
[0736] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物42)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (br s, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.39 (dd, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 7.31 (tt, J=9.4, 2.4Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.08-4.93 (m, 1H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.08 (s, 0H), 1.43 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 515.1 (M+H⁺)。

[0737]



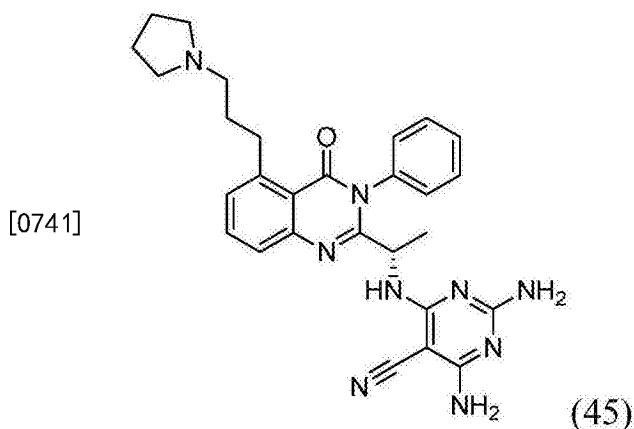
[0738] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物43)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8.1, 7.4Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.36 (dd, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.95-4.83 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 2H), 2.34 (dd, J=8.4, 6.8Hz, 2H), 1.37 (d, J=6.7Hz, 3H)。ES/MS 479.2 (M+H⁺)。

[0739]

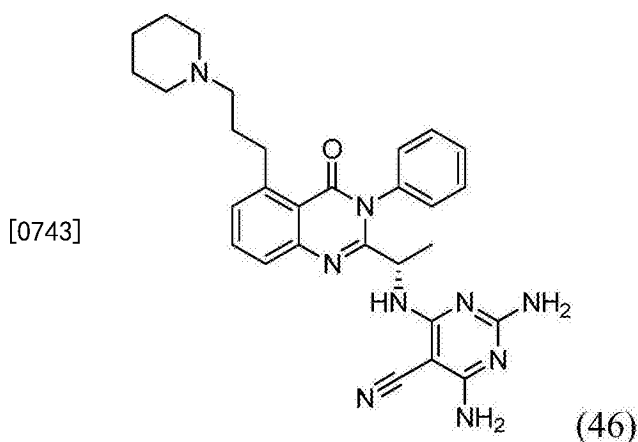


[0740] (S)-3-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)氨基)乙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-

3,4-二氢喹唑啉-5-基)丙酰胺(化合物44)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71-7.63 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 5H), 7.35 (dd, $J=8.4, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (br s, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.37-3.19 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H), 1.38 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 497.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

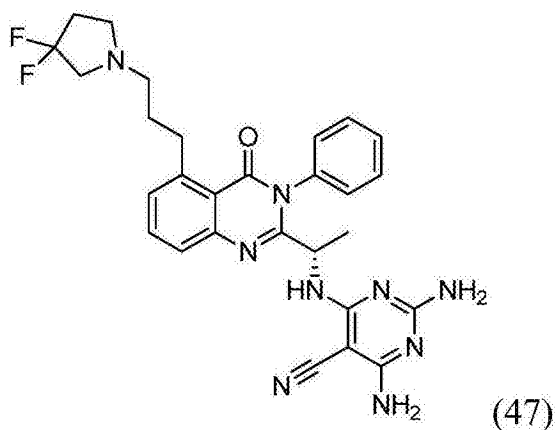


[0742] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物45)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (br s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.2, 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.35 (br m, 2H), 7.59 (dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.40 (m, 5H), 7.37 (dd, $J=7.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.20-6.84 (br m, 2H), 4.92-4.80 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 6H), 1.32 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 510.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



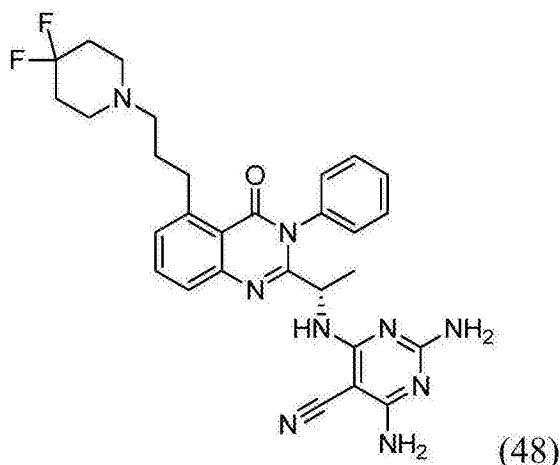
[0744] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物46)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (br s, 1H), 7.78 (dd, $J=8.1, 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.40 (m, 5H), 7.37 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.35-6.49 (br m, 4H), 4.90-4.76 (m, 1H), 3.38 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.74 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.44 (m, 4H), 1.30 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 524.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0745]



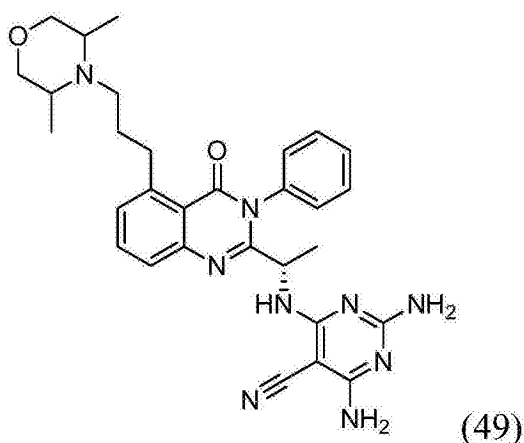
[0746] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物47)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.43 (m, 6H), 7.30 (dd, $J=7.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 4.78-4.66 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.80 (t, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.40 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 546.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0747]



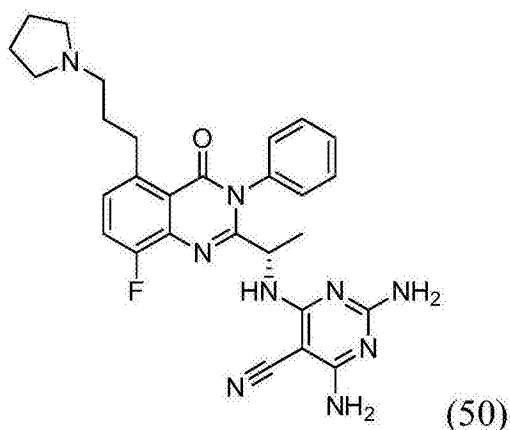
[0748] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物48)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.40 (m, 5H), 7.37 (dd, $J=7.5, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.40-6.52 (br m, 4H), 4.91-4.80 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.28-3.00 (m, 6H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.23-2.00 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 560.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0749]



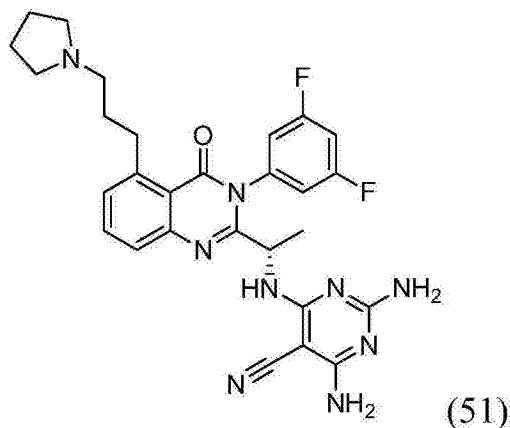
[0750] 2,4-二氨基-6-(((1S)-1-(5-(3-(3,5-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物49)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.70-9.12(br m,1H),7.79(dd,J=8.2,7.4Hz,1H),7.72-7.26(m,9H),7.08(br s,2H),4.88(t,J=6.8Hz,1H),4.29-3.62(m,2H),3.51-2.91(m,6H),2.65-2.53(m,2H),2.03-1.82(m,2H),1.40-1.18(m,3H),1.13-0.96(m,6H)。ES/MS 554.3(M+H⁺)。

[0751]



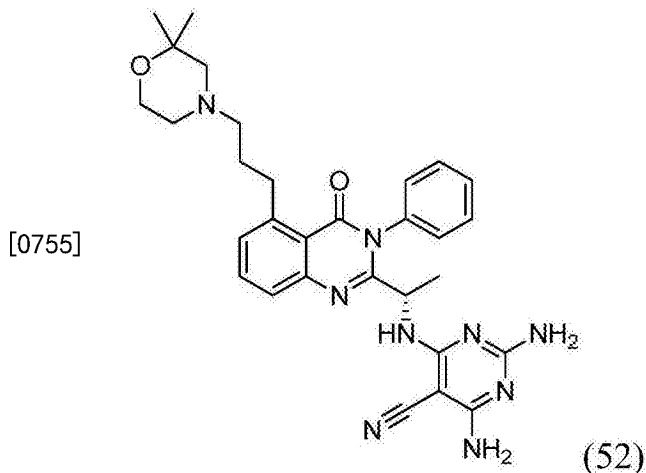
[0752] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物50)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.36(s,1H),7.67(dd,J=9.9,8.3Hz,1H),7.59-7.37(m,5H),7.33(dd,J=8.4,4.9Hz,1H),7.30-6.61(m,4H),4.92-4.78(m,1H),3.55-3.39(m,2H),3.20-3.03(m,4H),2.97-2.83(m,2H),2.03-1.65(m,6H),1.31(d,J=6.7Hz,3H)。ES/MS 528.2(M+H⁺)。

[0753]

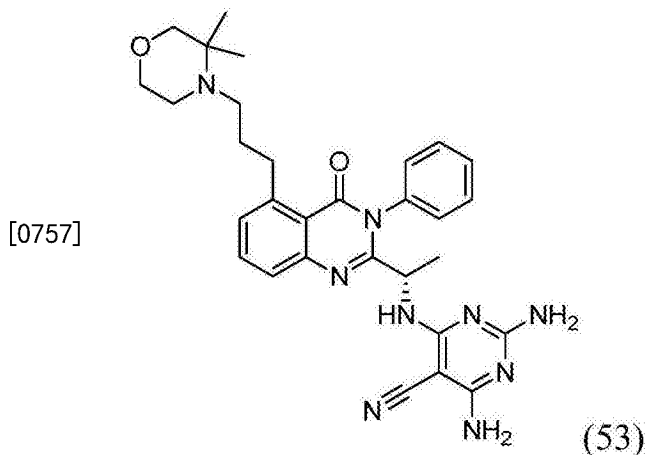


[0754] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物51)。

基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物51)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.37(br s,1H),7.78(dd,J=8.2,7.4Hz,1H),7.69-6.65(br m,4H),7.60(dd,J=8.1,1.2Hz,1H),7.48-7.41(m,1H),7.37(dd,J=7.5,1.3Hz,1H),7.29(tt,J=9.3,2.3Hz,1H),7.15(d,J=9.0Hz,1H),5.00-4.90(m,1H),3.54-3.40(m,2H),3.24-3.06(m,4H),2.99-2.84(m,2H),2.02-1.67(m,6H),1.36(d,J=6.5Hz,3H)。ES/MS 546.2 (M+H⁺)。

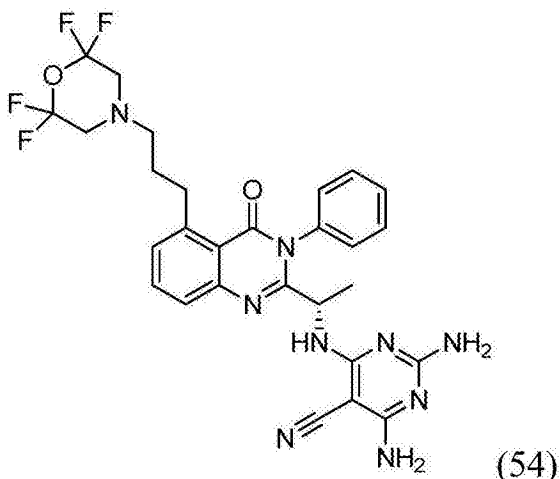


[0756] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(2,2-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物52)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.11(br s,1H),7.76(dd,J=8.2,7.4Hz,1H),7.68-7.31(m,7H),7.57(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),7.35(dd,J=7.5,1.3Hz,1H),7.09(br s,2H),4.92-4.78(m,1H),3.78-3.63(m,2H),3.45-3.15(m,3H),3.15-2.93(m,3H),2.93-2.77(m,1H),2.77-2.65(m,1H),1.98-1.81(m,2H),1.37-1.26(m,3H),1.22-1.13(m,3H),1.08(s,3H)。ES/MS 554.3 (M+H⁺)。



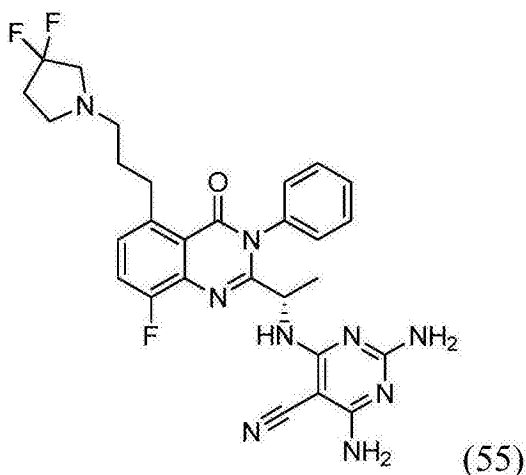
[0758] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(3,3-二甲基吗啉代)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物53)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.26(s,1H),7.91-7.60(m,3H),7.61-7.53(m,1H),7.53-7.12(m,8H),4.94-4.81(m,1H),3.94-3.84(m,1H),3.65-3.48(m,2H),3.40(d,J=12.6Hz,1H),3.37-2.99(m,5H),2.92-2.76(m,1H),2.02-1.74(m,2H),1.34-1.28(m,3H),1.26(s,3H),1.20(s,3H)。ES/MS 554.3 (M+H⁺)。

[0759]



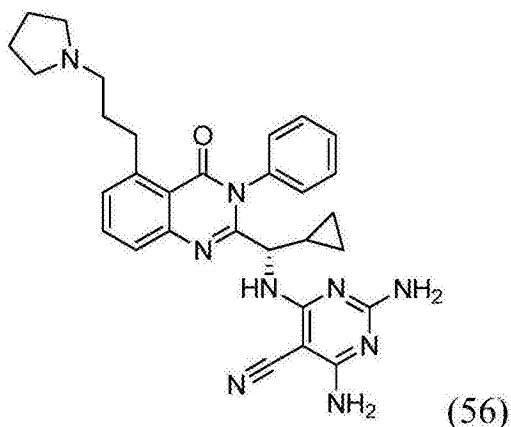
[0760] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(3-(2,2,6,6-四氟吗啉代)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物54)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.04 (br s, 2H), 7.90 (br s, 3H), 7.72 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.52-7.34 (m, 5H), 7.31 (dd, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 6H), 2.51 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.69 (p, J=7.6Hz, 2H), 1.31 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 598.2 (M+H⁺)。

[0761]



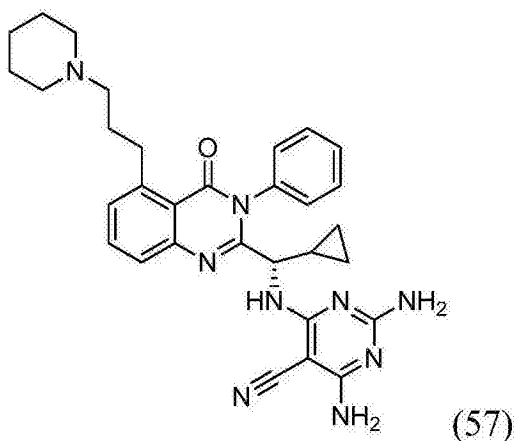
[0762] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)丙基)-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物55)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.46 (br s, 1H), 7.72 (dd, J=9.9, 8.3Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 6H), 7.41-7.13 (br m, 2H), 7.37 (dd, J=8.4, 4.9Hz, 1H), 7.09 (br m, 2H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.46-2.98 (m, 4H), 2.79-2.35 (m, 2H), 1.94-1.73 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 564.2 (M+H⁺)。

[0763]



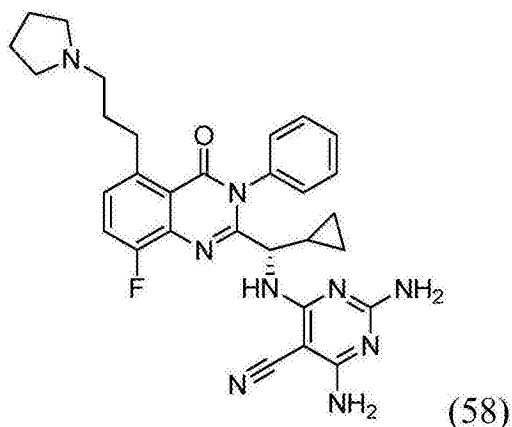
[0764] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物56)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.45(s, 1H), 7.81(t, J=7.8Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.59-7.33(m, 5H), 7.32-6.73(br m, 5H), 4.68(t, J=7.7Hz, 1H), 3.47-3.26(m, 2H), 3.25-3.08(m, 4H), 2.94(br p, J=8.0Hz, 2H), 2.06-1.69(m, 6H), 1.44-1.29(m, 1H), 0.51-0.31(m, 3H), 0.08-0.01(m, 1H)。ES/MS 536.3 (M+H⁺)。

[0765]



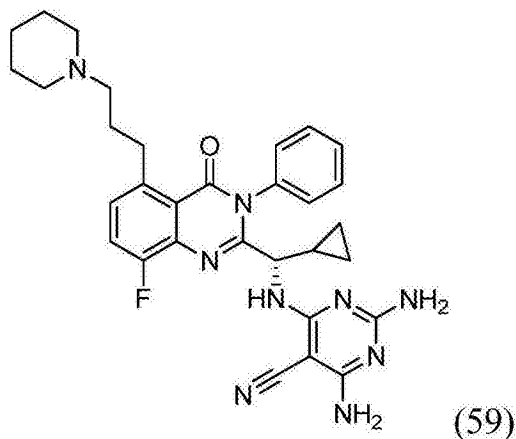
[0766] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物57)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.22(s, 1H), 7.79(t, J=7.8Hz, 1H), 7.64-7.43(m, 6H), 7.39(d, J=7.4Hz, 1H), 6.63(s, 2H), 6.45(d, J=7.9Hz, 1H), 6.24(br s, 2H), 4.72(t, J=7.5Hz, 1H), 3.46-3.30(m, 2H), 3.18(t, J=7.8Hz, 2H), 3.04(s, 2H), 2.89-2.74(m, 2H), 2.03-1.86(m, 2H), 1.82-1.47(m, 5H), 1.43-1.18(m, 2H), 0.44-0.29(m, 3H), 0.04--0.08(m, 1H)。ES/MS 550.3 (M+H⁺)

[0767]



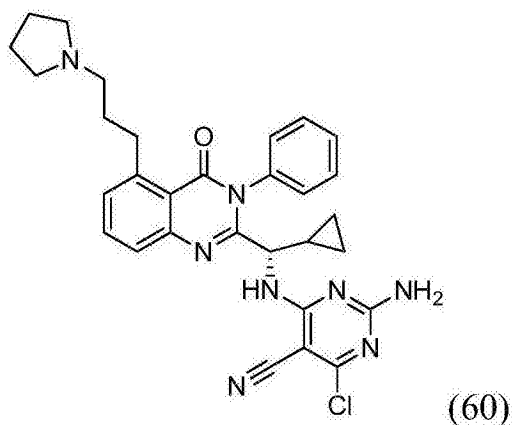
[0768] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物58)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.62-7.15 (m, 7H), 6.94 (br s, 2H), 4.71-4.58 (m, 1H), 3.99-3.30 (m, 2H); 3.11 (s, 4H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.03-1.67 (m, 6H), 1.47-1.30 (m, 1H), 0.52-0.29 (m, 3H), 0.12--0.08 (m, 1H)。ES/MS 554.3 (M+H⁺)。

[0769]

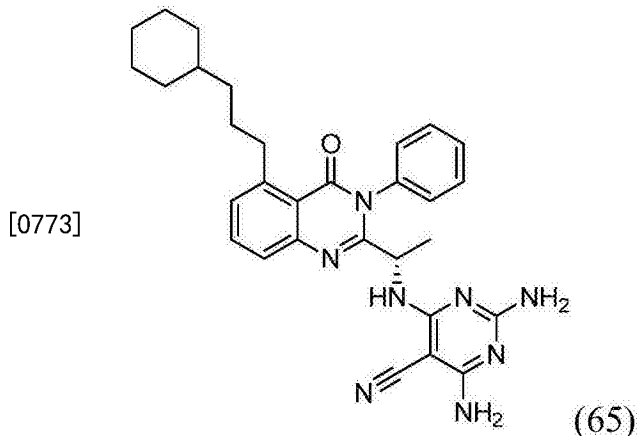


[0770] (S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(8-氟-4-氧代-3-苯基-5-(3-(哌啶-1-基)丙基)-3,4-二氢喹啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物59)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05-8.90 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.65-7.41 (m, 6H), 7.35 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (br s, 2H), 4.70-4.58 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.22-2.94 (m, 4H), 2.85-2.68 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.66-1.12 (m, 6H), 0.52-0.31 (m, 3H), 0.11--0.02 (m, 1H)。ES/MS 568.3 (M+H⁺)。

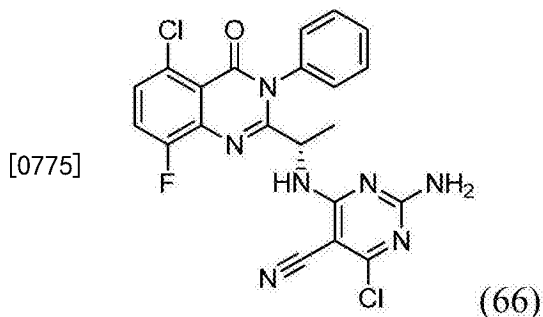
[0771]



[0772] (S)-2-氨基-4-氯-6-((环丙基(4-氧代-3-苯基-5-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物60)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=8.2, 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.43 (td, $J=7.9, 5.9, 3.4, 1.5\text{Hz}$, 3H), 7.36 (dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.59 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.62 (m, 2H), 3.23-3.07 (m, 4H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.01-1.69 (m, 6H), 1.51-1.35 (m, 1H), 0.53-0.33 (m, 3H), 0.10--0.01 (m, 1H)。ES/MS 555.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

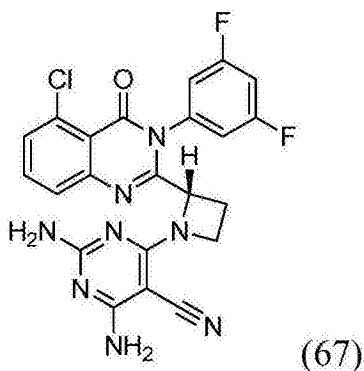


[0774] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-环己基丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物65)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (br s, 2H), 7.98 (br s, 2H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.47-7.36 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.91 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.12 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.46 (m, 7H), 1.34 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.00 (m, 6H), 0.88-0.72 (m, 2H)。ES/MS 523.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



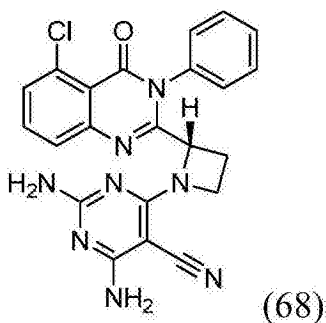
[0776] (S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-8-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物66)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J=9.6, 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8, 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.46-7.33 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 470.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0777]



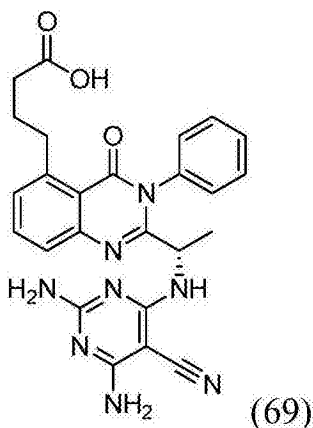
[0778] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物67)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.86-7.73 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=22.3, 9.1\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.22 (m, 2H), 4.10 (s, 5H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.34-2.08 (m, 2H)。ES/MS 481.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0779]



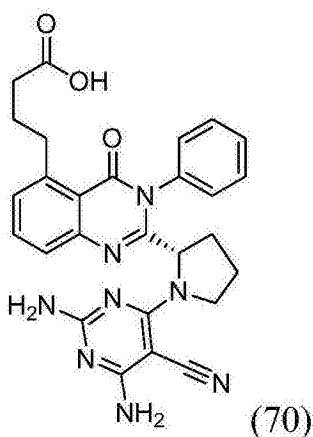
[0780] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物68)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02-7.65 (m, 2H), 7.72-7.49 (m, 4H), 7.42 (s, 2H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.45-4.15 (m, 4H), 2.79-2.49 (m, 1H), 2.39-1.70 (m, 1H)。ES/MS 445.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0781]



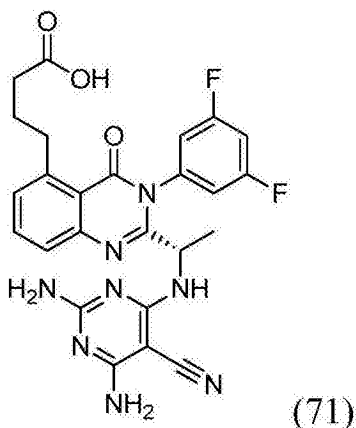
[0782] (S)-4-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-5-基)丁酸(化合物69)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 4H), 7.29 (dd, $J=7.3, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.87 (p, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.13 (dd, $J=8.8, 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.17 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.73 (p, $J=7.7\text{Hz}$, 3H), 1.32 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 485.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0783]



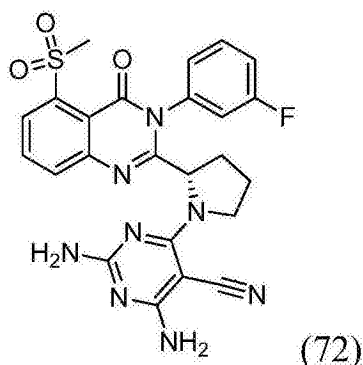
[0784] (S)-4-(2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸(化合物70)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.84 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.79-7.35 (m, 5H), 7.30-6.77 (m, 1H), 4.70 (s, 3H), 4.27-3.60 (m, 4H), 3.11 (dtd, J=28.3, 13.0, 7.5Hz, 3H), 2.30-1.95 (m, 3H), 1.98-1.28 (m, 4H)。ES/MS 511.1 (M+H⁺)。

[0785]



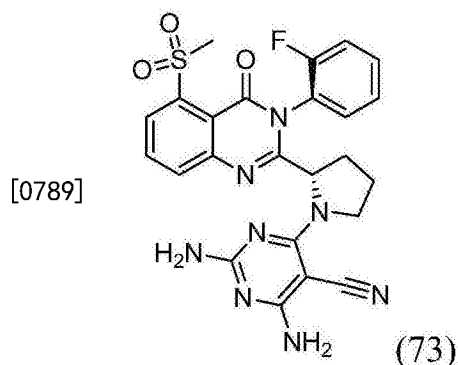
[0786] (S)-4-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)丁酸(化合物71)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.15-7.66 (m, 4H), 7.57 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.36-7.20 (m, 2H), 7.17-6.91 (m, 2H), 4.96 (p, J=6.7Hz, 1H), 3.14 (dd, J=8.8, 6.0Hz, 3H), 2.18 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.74 (p, J=7.6Hz, 2H), 1.37 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 521.1 (M+H⁺)。

[0787]

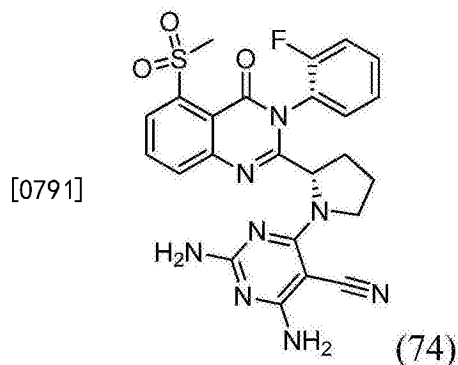


[0788] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物72):¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.27 (dd, J=7.6, 1.4Hz, 1H), 8.04-7.88 (m, 3H), 7.79-7.39 (m, 4H), 4.84-4.66 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.90

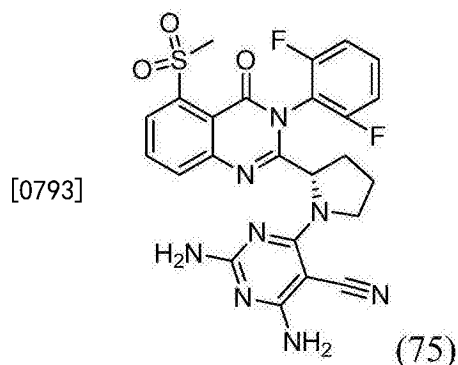
(dt, $J=10.1, 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.09 (br s, 2H), 1.91 (br s, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H)。
ES/MS 521.1 ($M+H^+$) ;



[0790] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物73): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.27 (dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.94 (m, 2H), 7.77-7.56 (m, 3H), 7.46 (td, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (br s, 2H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H)。ES/MS 521.1 ($M+H^+$) ;



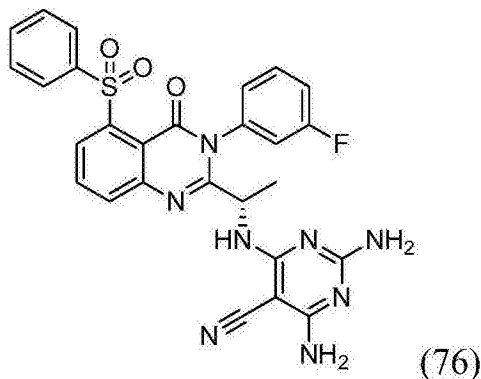
[0792] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(2-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物74): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.29 (dd, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.06-7.94 (m, 3H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.56 (ddd, $J=9.9, 8.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.48 (td, $J=7.7, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.93 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.98-1.66 (m, 4H)。ES/MS 521.1 ($M+H^+$) ;



[0794] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(2,6-二氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物75): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.29 (dd, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J=8.2, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.78 (ddd, $J=$

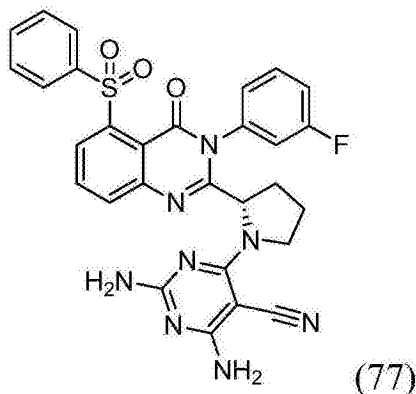
15.0, 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.58-7.47 7.18 (m, 3H), 7.18 (br s, 2H) 4.89-4.84 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.25-2.09 (m, 1H), 2.09-1.82 (m, 3H)。ES/MS 539.1 (M+H⁺) ;

[0795]



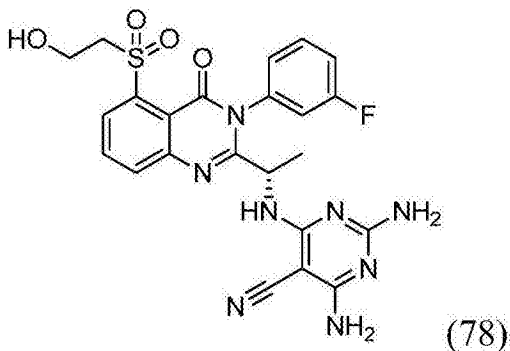
[0796] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(苯基磺酰基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物76): ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.54 (dt, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 8.18-8.04 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.59-7.32 (m, 5H), 7.27-7.01 (m, 3H), 4.89 (q, J=6.7Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 567.1 (M+H⁺) ;

[0797]



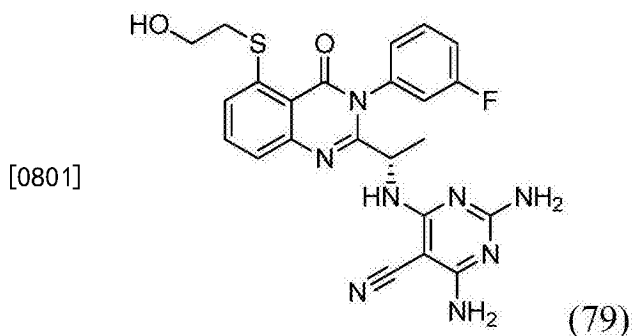
[0798] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3-氟苯基)-5-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物77): ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.47 (dt, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.94 (dq, J=8.3, 1.1Hz, 1H), 7.84-7.67 (m, 3H), 7.67-7.19 (m, 8H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H)。ES/MS 583.1 (M+H⁺) ;

[0799]

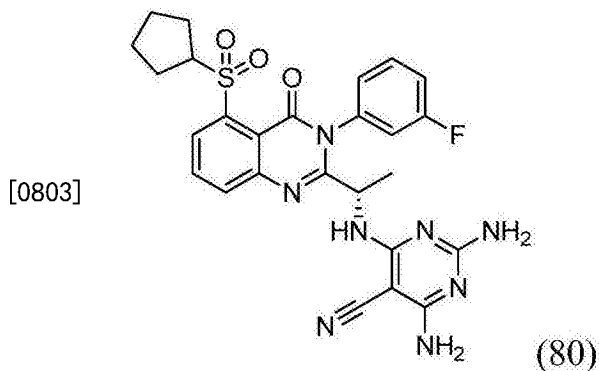


[0800] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物78): ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.44-8.34

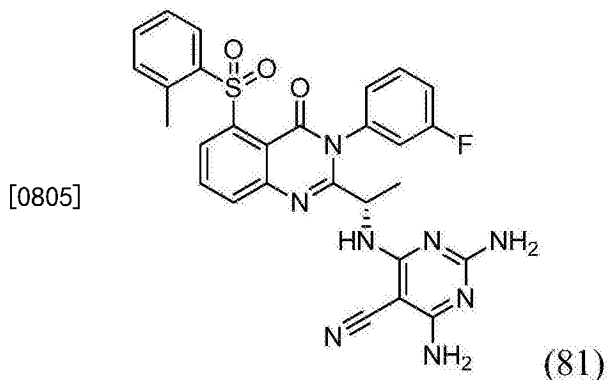
(m, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 7.75-7.59 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.41 (dddd, $J=17.5, 8.9, 6.1, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.03 (dd, $J=11.3, 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.66 (br s, 2H), 6.44-6.32 (m, 2H), 4.99 (td, $J=7.1, 5.9\text{Hz}$, 1H), 4.93 (td, $J=5.5, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.84 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.50-1.46 (m, 3H)。ES/MS 525.1 ($M+H^+$) ;



[0802] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)硫基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物79): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.88-7.82 (m, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.59-7.34 (m, 4H), 6.96 (dd, $J=15.5, 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.70-6.63 (m, 2H), 6.45-6.31 (m, 2H), 5.10 (td, $J=5.6, 0.7\text{Hz}$, 1H), 4.94-4.81 (m, 1H), 3.76 (q, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.45-1.41 (m, 3H)。ES/MS 493.1 ($M+H^+$) ;

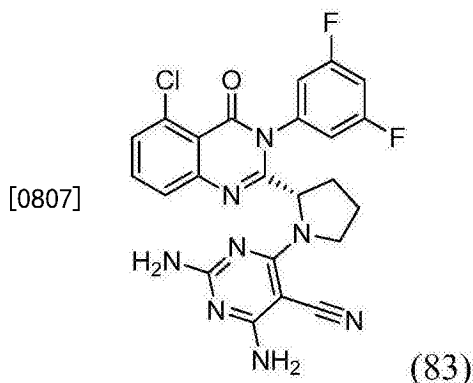


[0804] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(环戊基磺酰基)-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物80): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.31-8.25 (m, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.94-7.36 (m, 6H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.97 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.76 (tt, $J=8.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.98-1.43 (m, 9H), 1.37 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 549.1 ($M+H^+$) ;

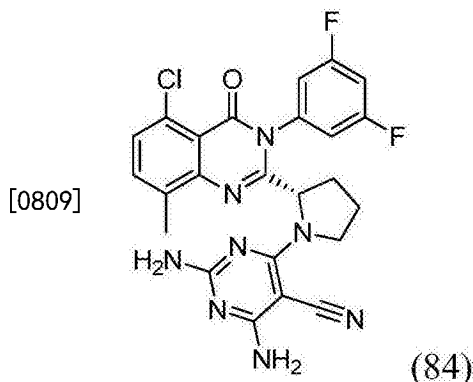


[0806] (S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(邻-甲苯基磺酰基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物81): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.55 (dt, $J=$

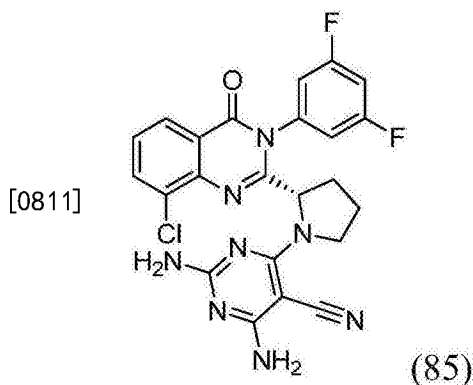
7.6, 1.3Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.82 (dt, $J=8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 3H), 7.37-7.02 (m, 4H), 4.96-4.87 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。ES/MS 571.1 ($M+H^+$) ;



[0808] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物83)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (m, 1H), 7.76 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.44 (bs, 2H), 7.03 (bs, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.07 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H)。ES/MS 495.2 ($M+H^+$) ;

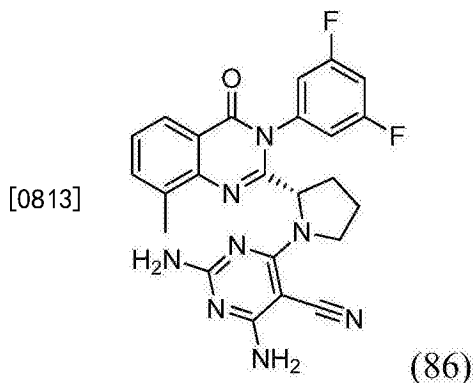


[0810] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物84)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (m, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (bs, 2H), 7.01 (bs, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30-2.06 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.88 (m, 8.7Hz, 1H)。ES/MS 509.1 ($M+H^+$) ;

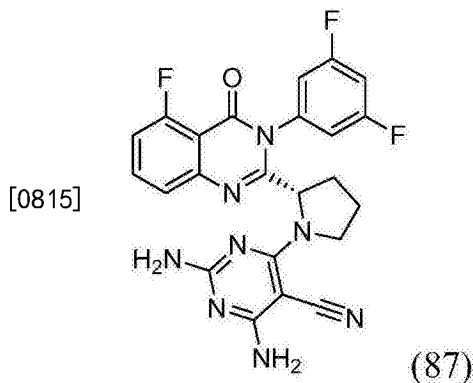


[0812] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(8-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物85)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (dd, $J=8.0$,

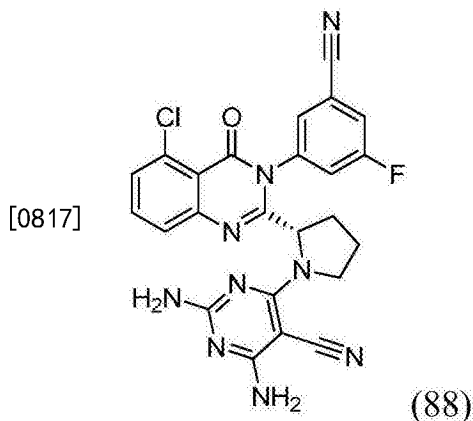
1.4Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.66-7.44 (m, 3H), 7.08 (bs, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)。ES/MS 495.1 ($M+H^+$) ;



[0814] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3,5-二氟苯基)-8-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物86)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (ddd, $J=8.0, 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.78 (bs, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.21 (bs, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。ES/MS 475.2 ($M+H^+$) ;



[0816] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物87)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96-7.79 (m, 2H), 7.72 (bs, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.25 (bs, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.89 (m, 1H)。ES/MS 479.1 ($M+H^+$) ;

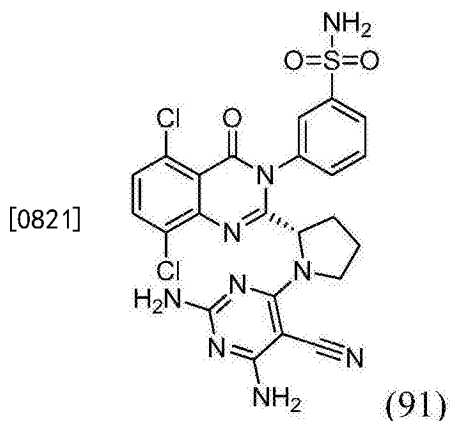


[0818] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(5-氯-3-(3-氰基-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-

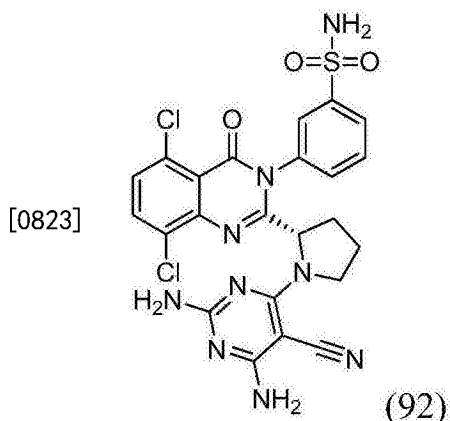
2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物88)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (m, 0.5H), 8.32 (dt, $J=9.3, 2.2\text{Hz}$, 0.5H), 8.24-8.15 (m, 1H), 8.12 (m, 0.5H), 8.08 (dt, $J=9.3, 2.1\text{Hz}$, 0.5H), 7.78 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.58 (bs, 2H), 7.17 (bs, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H)。ES/MS 502.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0819] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(3-(3-(二氟甲基)苯基)-8-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

[0820] (S)-2,4-二氨基-6-(2-(8-碘-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈;

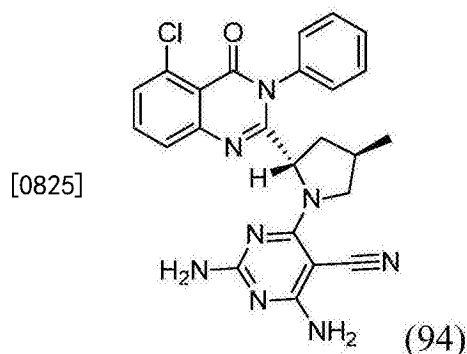


[0822] (S)-3-(5,8-二氯-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯磺酰胺, 阻转异构体混合物(化合物91)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (td, $J=1.8, 0.7\text{Hz}$, 0.1H), 8.26 (s, 0.1H), 8.25-8.21 (m, 0.1H), 8.14 (m, 0.2H), 8.11-8.08 (m, 0.2H), 8.08-8.02 (m, 0.75H), 8.00 (s, 0.1H), 7.99-7.95 (m, 0.4H), 7.94 (s, 0.1H), 7.91-7.81 (m, 0.75H), 7.62 (s, 0.8H), 7.60-7.55 (m, 0.5H), 7.24-7.15 (m, 0.4H), 6.96 (bs, 2H), 6.82-6.75 (m, 0.5H), 6.52 (bs, 2H), 4.79-4.42 (m, 1H), 4.27-4.05 (m, 0.5H), 4.05-3.93 (m, 0.5H), 3.93-3.75 (m, 0.5H), 3.70-3.53 (m, 0.5H), 2.34-2.05 (m, 2H), 2.05-1.66 (m, 2H)。ES/MS 572.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

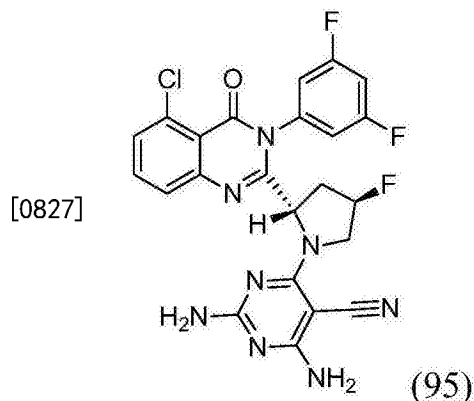


[0824] (S)-3-(5,8-二氯-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代喹唑啉-3(4H)-基)苯磺酰胺, 未知构型的单一阻转异构体(化合物92)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.14 (ddd, $J=7.9, 2.1, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.11-8.02 (m, 2H), 7.98 (dd, $J=8.5, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.58 (dd, $J=8.5, 3.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (bs,

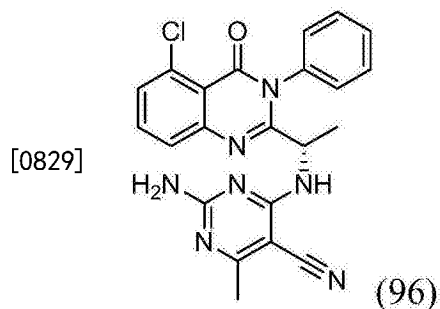
1H), 7.14 (bs, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.35-2.17 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 1H)。ES/MS 572.0 (M+H⁺) ;



[0826] 2,4-二氨基-6-((2S,4R)-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物94)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.90-7.83 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.64-7.45 (m, 10H), 7.11 (brs, 2H), 4.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.22 (t, J=8.8Hz, 1H), 2.64 (s, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.41 (td, J=11.9, 8.8Hz, 1H), 0.96 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS473.1 (M+H⁺)。

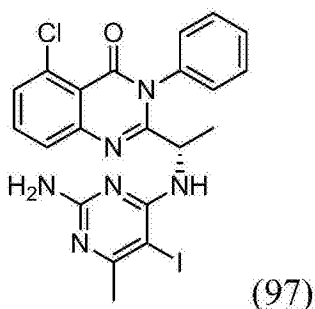


[0828] 2,4-二氨基-6-((2S,4R)-2-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-4-氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈(化合物95)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.85-7.69 (m, 2H), 7.65-7.41 (m, 3H), 7.10 (brs, 4H), 5.51 (d, J=4.1Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.13 (m, 2H)。ES/MS 513.1 (M+H⁺)。



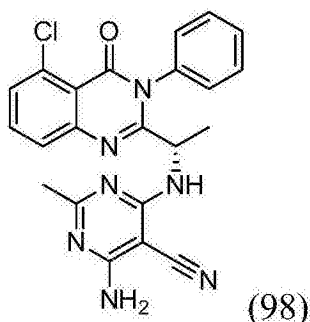
[0830] (S)-2-氨基-4-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-6-甲基嘧啶-5-甲腈(化合物96)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.14 (s, 1H), 7.85-7.31 (m, 10H), 7.21 (s, 1H), 4.95-4.83 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 3H), 1.37 (dt, J=6.7, 1.6Hz, 3H)。ES/MS 532.1 (M+H⁺)。

[0831]



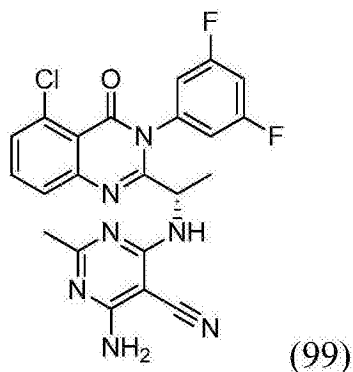
[0832] (S)-2-(1-((2-氨基-5-碘-6-甲基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(化合物97)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.09(s,1H),7.89-7.80(m,1H),7.77(s,1H),7.74-7.49(m,6H),7.49-7.40(m,3H),4.96-4.84(m,1H),2.41(d,J=1.2Hz,3H),1.36(d,J=6.5Hz,3H)。ES/MS533.1(M+H⁺)。

[0833]



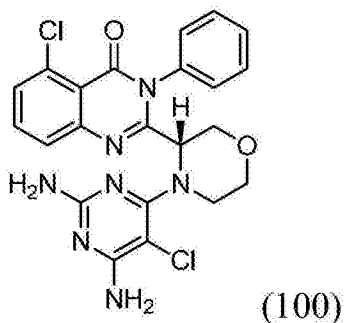
[0834] (S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-5-甲腈(化合物98)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.00(d,J=7.2Hz,1H),7.79(td,J=8.0,1.1Hz,1H),7.73-7.62(m,3H),7.62-7.52(m,3H),7.49-7.37(m,3H),5.03-4.91(m,1H),2.16(d,J=1.1Hz,3H),1.38(d,J=6.7Hz,3H)。ES/MS 432.1(M+H⁺)。

[0835]



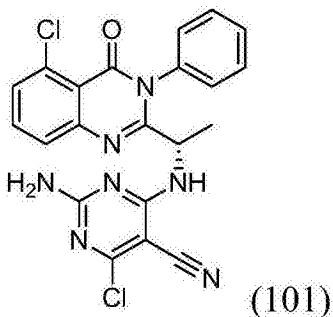
[0836] (S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2-甲基嘧啶-5-甲腈(化合物99)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.89-7.45(m,7H),7.33(tt,J=9.3,2.5Hz,1H),7.16-7.08(m,1H),5.19-5.07(m,1H),2.13(d,J=1.2Hz,3H),1.41(d,J=6.4Hz,3H)。ES/MS 468.1(M+H⁺)。

[0837]



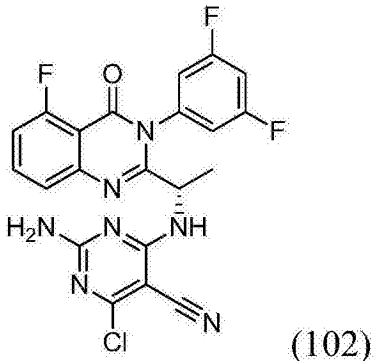
[0838] (R)-5-氯-2-(4-(2,6-二氨基-5-氯嘧啶-4-基)吗啉-3-基)-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮(化合物100)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.47 (brs, 1H), 8.14-7.20 (m, 12H), 4.66 (m, 1H), 4.27-3.08 (m, 6H)。ES/MS 484.1 (M+H⁺)。

[0839]



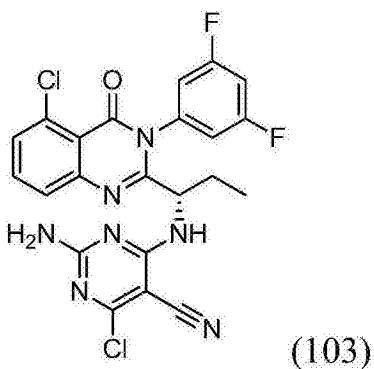
[0840] (S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物101)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.01-7.11 (m, 12H), 4.86 (p, J=6.7Hz, 1H), 1.36 (d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 452.1 (M+H⁺)。

[0841]

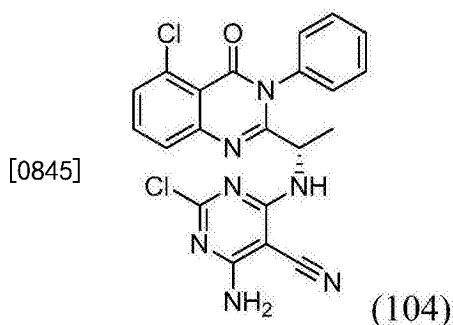


[0842] (S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物102)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.08-7.00 (m, 9H), 6.30-5.09 (brs, 2H), 5.12-4.86 (m, 1H), 1.41 (dd, J=6.4, 1.2Hz, 3H)。ES/MS 472.1 (M+H⁺)。

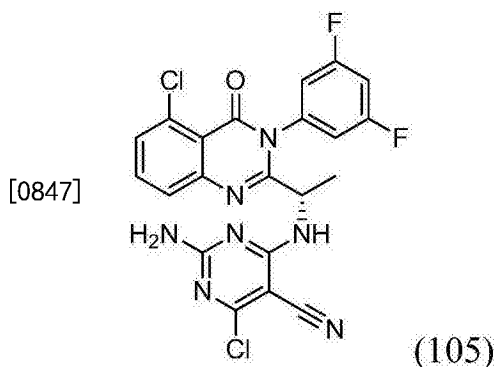
[0843]



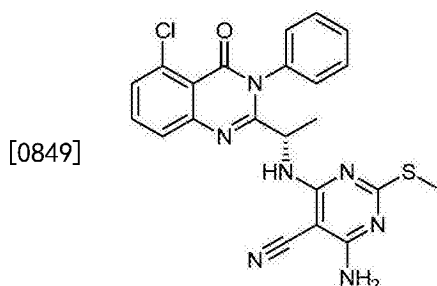
[0844] (S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)丙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物103)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95-7.07 (m, 7H), 5.97-4.93 (brs, 2H), 4.80 (td, $J=7.4, 5.3\text{Hz}$, 1H), 2.02 (ddd, $J=13.5, 7.5, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.82 (dp, $J=14.5, 7.3\text{Hz}$, 1H), 0.96-0.76 (m, 3H)。ES/MS 502.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



[0846] (S)-4-氨基-2-氯-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物104)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.33 (m, 10H), 4.57-4.42 (m, 1H), 1.40-1.18 (m, 3H)。ES/MS 452.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

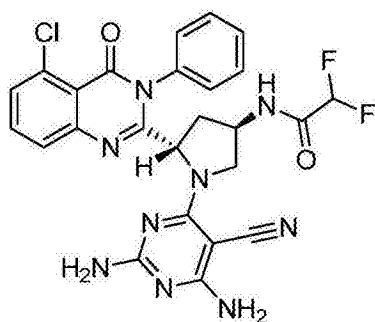


[0848] (S)-2-氨基-4-氯-6-((1-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物105)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.99-6.55 (m, 10H), 5.34-4.64 (m, 1H), 1.42 (dd, $J=6.5, 1.1\text{Hz}$, 3H)。ES/MS 488.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



[0850] (S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-甲腈。

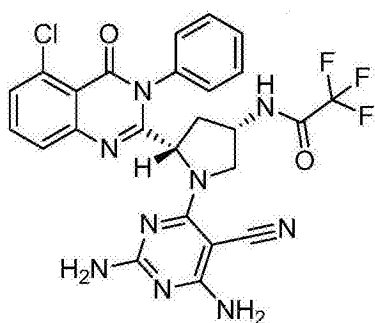
[0851]



(107)

[0852] N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺(化合物107)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.92-7.66 (m, 4H), 7.65-7.43 (m, 7H), 7.23 (brs, 2H), 6.38-5.94 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (d, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 4.29 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 1.82 (dt, $J=12.9, 8.4\text{Hz}$, 1H)。ES/MS 552.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

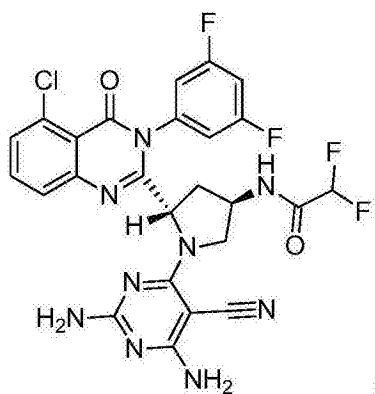
[0853]



(108)

[0854] N-((3S,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺(化合物108)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.39 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dt, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.37 (m, 8H), 7.37-7.15 (m, 3H), 4.69 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.40 (q, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 4.25 (dd, $J=10.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=10.6, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.27-2.04 (m, 3H)。ES/MS 570.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

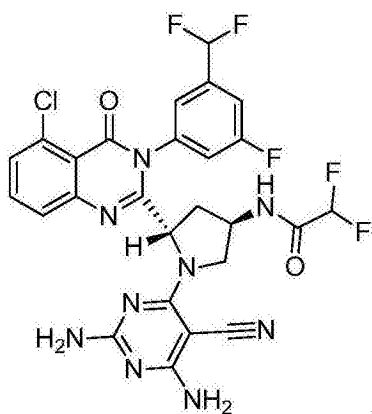
[0855]



(109)

[0856] N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺(化合物109)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.66 (m, 4H), 7.63-7.44 (m, 5H), 7.26 (brs, 2H), 6.18 (td, $J=53.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.88-4.51 (m, 2H), 4.29 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J=10.4, 5.9\text{Hz}$, 1H), 2.39 (dt, $J=11.6, 5.2\text{Hz}$, 1H), 1.92 (dt, $J=12.8, 8.2\text{Hz}$, 1H)。ES/MS 588.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

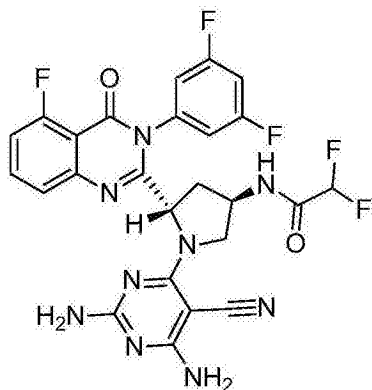
[0857]



(110)

[0858] N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺(化合物110)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.10 (t, J=6.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=14.9Hz, 1H), 7.86-7.62 (m, 4H), 7.57 (m, 4H), 7.12 (td, J=55.4, 8.6Hz, 3H), 6.17 (td, J=53.6, 5.8Hz, 1H), 4.68 (d, J=13.6Hz, 2H), 4.39-4.18 (m, 1H), 3.83 (q, J=8.0, 7.5Hz, 1H), 2.40 (p, J=6.6, 6.0Hz, 1H), 1.88 (ddt, J=28.3, 12.5, 8.3Hz, 1H)。ES/MS 620.1 (M+H⁺)。

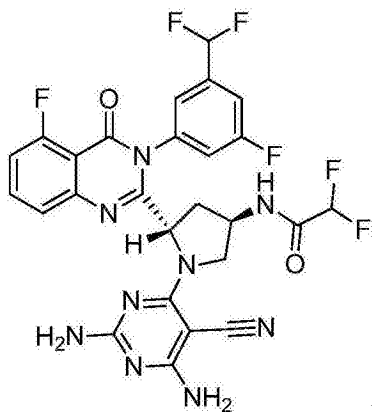
[0859]



(111)

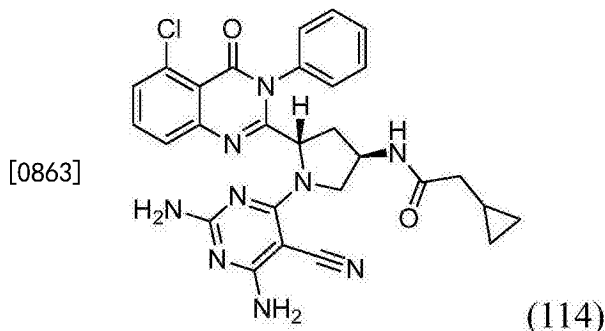
[0860] N-((3R,5S)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)-5-(3-(3,5-二氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺(化合物111)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.10 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.92-7.69 (m, 2H), 7.64-7.39 (m, 4H), 7.31 (dd, J=10.9, 8.2Hz, 1H), 7.09 (brs, 4H), 6.41-5.91 (m, 1H), 4.70 (dd, J=22.0, 8.5Hz, 2H), 4.28 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.84 (dd, J=10.3, 5.8Hz, 1H), 2.38 (dt, J=11.5, 5.4Hz, 1H), 1.92 (dt, J=12.7, 8.3Hz, 1H)。ES/MS 572.2 (M+H⁺)。

[0861]



(112)

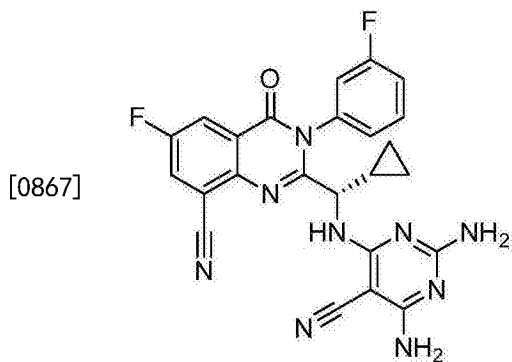
[0862] N-((3R,5S)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)-5-(3-(3-(二氟甲基)-5-氟苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-3-基)-2,2-二氟乙酰胺(化合物112)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (t, J=6.7Hz, 1H), 8.07 (d, J=14.5Hz, 1H), 7.88-7.62 (m, 3H), 7.62-7.38 (m, 3H), 7.38-7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.36-5.94 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.95-1.71 (m, 1H)。ES/MS 604.2 (M+H⁺)



[0864] N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2-环丙基乙酰胺(化合物114)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.72 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.64-7.46 (m, 8H), 6.69 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.33 (d, J=3.5Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.89 (dd, J=10.1, 7.0Hz, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.14 (d, J=0.7Hz, 1H), 0.86 (s, 1H), 0.42-0.30 (m, 2H)。ES/MS 556.1 (M+H⁺)。

[0865] 实施例5.式(I)化合物的制备

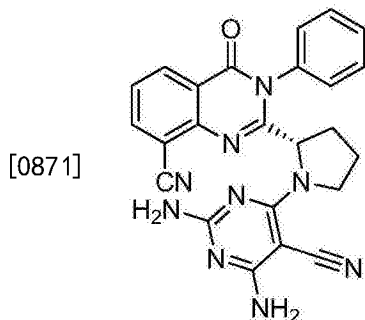
[0866] A.式(I)化合物的制备,其中n为2, R^{1a}为F, R^{1b}=CN, m为1, R²=F, R³为环丙基, R⁴为氰基, R⁵为氢, R⁶为NH₂和R⁷为NH₂



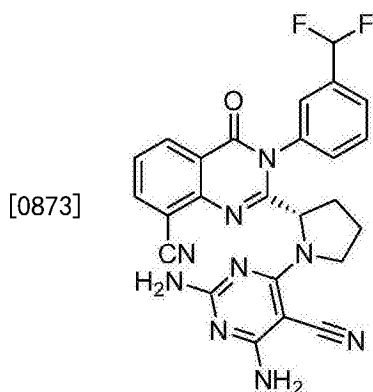
[0868] 向(S)-2,4-二氨基-6-((环丙基(6-氟-3-(3-氟苯基)-8-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)甲基)氨基)嘧啶-5-甲腈(720mg, 1.2mmol)在NMP(4mL)中的溶液中加入氰化亚铜(220mg, 2.4mmol)和四(三苯基膦)Pd(0)(140mg, 0.12mmol)。将该混合物在150℃微波反应器中照射1小时。通过快速色谱纯化(40g快速硅胶, 30%EtOAc/己烷至20%MeOH/EtOAc), 然后用HPLC纯化, 使用5%-95%水/乙腈(0.1%v/v三氟乙酸)洗脱, 得到(S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-氟-3-(3-氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈(化合物7a)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.56 (dd, J=3.2, 8.4Hz, 1H), 8.20 (dd, J=3.2, 8.0Hz, 1H), 7.80 (bs, 4H), 7.57-7.02 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.54 (m, 3H), 0.22 (m, 1H)。ES/MS 486.2 (M+H⁺)。

[0869] B.根据实施例5和反应式I中所述的操作, 制备以下的式(I)化合物:

[0870] (S)-2-(环丙基((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)甲基)-6-氟-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈(化合物8a): ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.55 (dd, $J=3.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=2.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (bs, 4H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 0.52 (m, 3H), 0.19 (m, 1H)。ES/MS 468.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)



[0872] (S)-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈(化合物89): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.38 (dd, $J=8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (dd, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.60 (bs, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.07 (bs, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)。ES/MS 450.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

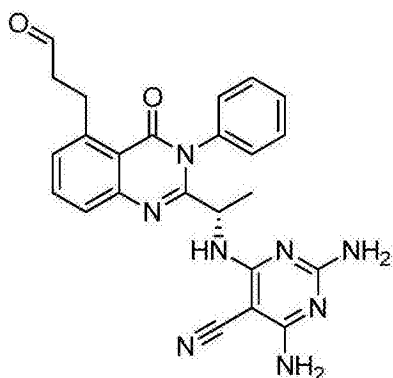


[0874] (S)-2-(1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-2-基)-3-(3-(二氟甲基)苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-8-甲腈(化合物90): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 (ddd, $J=8.0, 3.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.39 (dt, $J=7.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 0.5H), 8.12 (m, 0.5H), 7.89 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 0.5H), 7.85-7.78 (m, 2.5H), 7.70 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.18 (td, $J=55.7, 14.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (bs, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 2.35-2.09 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。ES/MS 500.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ;

[0875] 实施例6. 式(I)化合物的制备

[0876] A. 式(I)化合物的制备, 其中n为1, R^1 为3-氧代丙基, m为0, R^3 为甲基, R^4 为氰基, R^5 为氢, R^6 为 NH_2 和 R^7 为 NH_2

[0877]

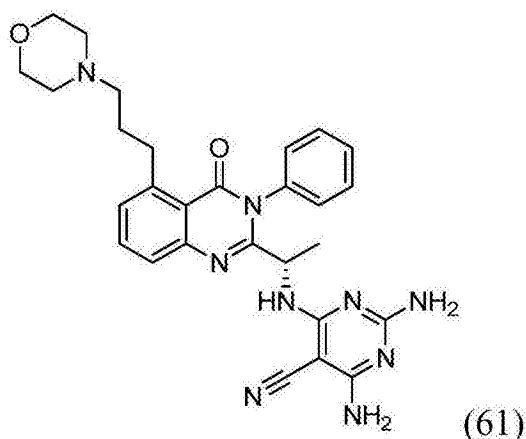


[0878] 向(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(50mg, 0.105mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中加入(2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]氯化钾(II)(8mg, 0.011mmol)和二环己基甲基胺(67uL, 0.315mmol)。将该混合物在氩气下脱气。加入丙烯醇(9uL, 0.126mmol)并将该混合物在微波中加热至120℃持续1小时。将该反应倾倒入EtOAc中并用H₂O洗涤(2x)。通过快速色谱纯化(4g硅胶, 0-100%EtOAc/己烷), 得到(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-5-(3-氧代丙基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈。

[0879] 实施例7. 式(I)化合物的制备

[0880] A. 式(I)化合物的制备, 其中n为1, R¹为3-吗啉代丙基, m为0, R³为甲基, R⁴为氰基, R⁵为氢, R⁶为NH₂和R⁷为NH₂

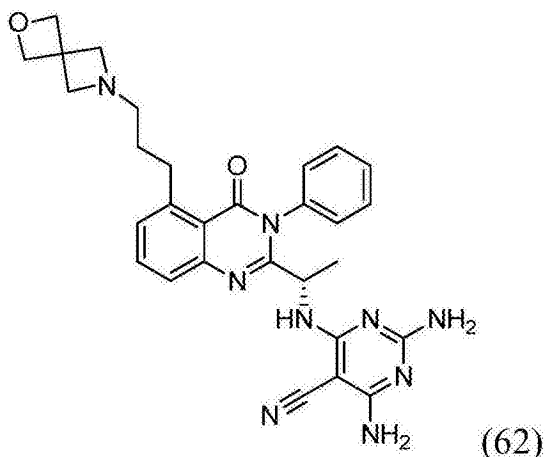
[0881]



[0882] 将(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-5-(3-氧代丙基)-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(99mg, 0.24mmol)在DCM(2mL)中的溶液用吗啉和三乙酰氧基硼氢化钠处理。将该反应过滤并将滤液通过制备型LC纯化, 得到(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-(3-吗啉代丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈。(化合物61)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.47(s, 1H), 7.79(dd, J=8.1, 7.4Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.2, 1.2Hz, 4H), 7.58-7.40(m, 5H), 7.38(dd, J=7.5, 1.2Hz, 1H), 6.99(s, 4H), 4.92-4.80(m, 1H), 3.91(d, J=12.6Hz, 2H), 3.54(t, J=12.7Hz, 2H), 3.38(d, J=12.3Hz, 2H), 3.26-3.08(m, 4H), 3.07-2.93(m, 2H), 1.96-1.84(m, 2H), 1.32(d, J=6.6Hz, 3H)。ES/MS 526.3(M+H⁺)。

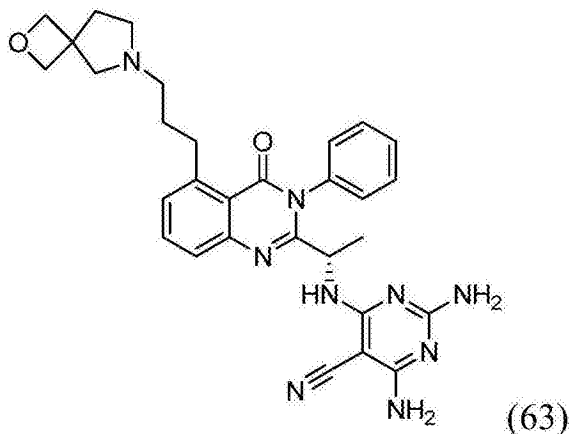
[0883] B. 根据实施例7和反应式I中所述的操作, 制备以下的式(I)化合物:

[0884]



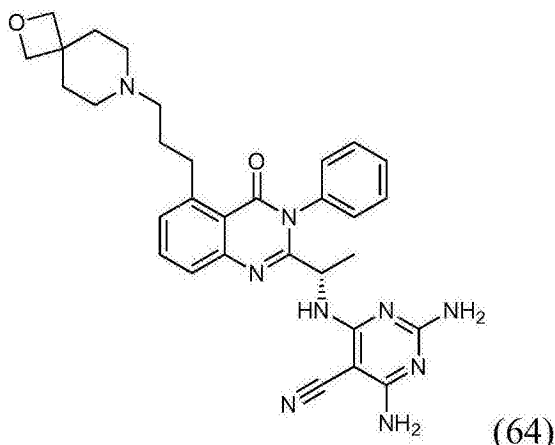
[0885] (S)-4-((1-(5-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)丙基)乙基)氨基)-2,6-二氨基嘧啶-5-甲腈(化合物62)). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.71-7.64 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 6H), 7.24 (dd, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 4.76-4.65 (m, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.18 (br s, 4H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.54-2.47 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H). ES/MS 538.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0886]



[0887] (S)-4-((1-(5-(3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)丙基)乙基)氨基)-2,6-二氨基嘧啶-5-甲腈(化合物63)). ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.40 (m, 6H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.76 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.39 (s, 4H), 3.11 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.41-2.24 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H). ES/MS 552.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0888]

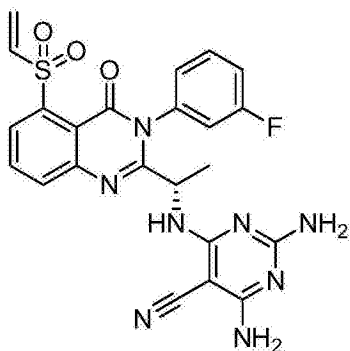


[0889] (S)-4-((1-(5-(3-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)丙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2,6-二氨基嘧啶-5-甲腈(化合物64)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.63(s, 1H), 7.75-7.68(m, 1H), 7.64-7.42(m, 6H), 7.40-7.15(m, 2H), 7.15-6.60(br m, 3H), 4.61-4.50(m, 1H), 3.87(dd, J=10.6, 6.4Hz, 2H), 3.78-3.69(m, 2H), 3.45(t, J=5.2Hz, 2H), 3.37(t, J=5.3Hz, 2H), 3.21-3.02(m, 4H), 1.66(dt, J=11.1, 5.8Hz, 6H), 1.19(d, J=6.8Hz, 3H)。ES/MS 566.3(M+H⁺)。

[0890] 实施例8. 式(I)化合物的制备

[0891] A. 式(I)化合物的制备, 其中n为1, R¹为乙烯基磺酰基, m为1, R²为F, R³为甲基, R⁴为氰基, R⁵为氢, R⁶为NH₂和R⁷为NH₂

[0892]

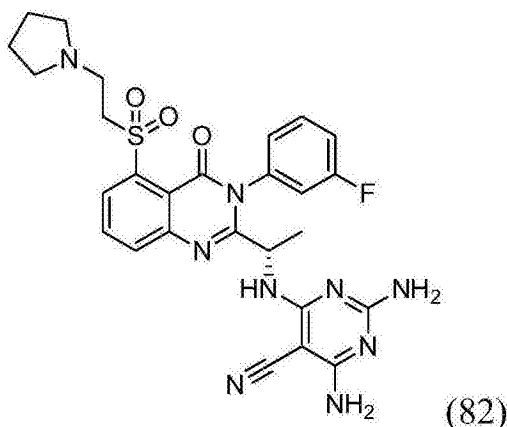


[0893] 向(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-5-((2-羟基乙基)磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(127mg, 0.24mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入对-甲苯磺酰氯(55mg, 0.29mmol)、4-二甲基氨基吡啶(3mg, 0.024mmol)和三乙胺(0.051mL, 0.36mmol)。将所得混合物在室温搅拌2天。将该反应倾倒入饱和NaHCO₃中并用EtOAc萃取(2x)。将该有机相用MgSO₄干燥, 浓缩并通过硅胶柱色谱纯化, 使用EtOAc的己烷溶液(10-100%)洗脱, 得到(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(乙烯基磺酰基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈。ES/MS m/z=507.1(M+H⁺)。

[0894] 实施例9. 式(I)化合物的制备

[0895] A. 式(I)化合物的制备, 其中n为1, R¹为2-(吡咯烷-1-基)乙基磺酰基, m为1, R²为F, R³为甲基, R⁴为氰基, R⁵为氢, R⁶为NH₂和R⁷为NH₂

[0896]

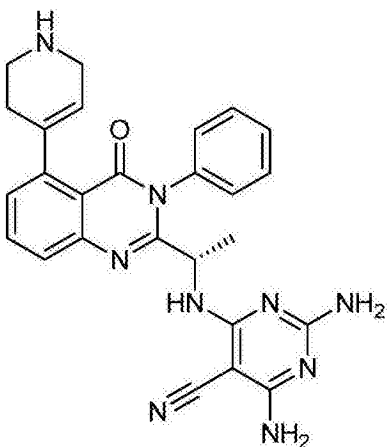


[0897] 向(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-(乙基磺酰基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(33mg,0.065mmol)在THF(1mL)中的溶液中加入吡咯烷(0.021mL,0.26mmol)。将所得混合物在室温搅拌1h。将该反应浓缩,然后在乙腈-水中冷冻干燥,得到(S)-2,4-二氨基-6-((1-(3-(3-氟苯基)-4-氧代-5-((2-(吡咯烷-1-基)乙基)磺酰基)-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(化合物82):¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.34-8.27(m,1H),8.15-8.05(m,2H),7.65-7.55(m,2H),7.47-7.29(m,2H),6.99-6.90(m,1H),6.59(br s,2H),6.27(br s,2H),4.97-4.88(m,1H),4.07-3.90(m,2H),2.81-2.70(m,2H),2.39-2.20(m,4H),1.55-1.48(m,4H),1.41(d,J=6.8Hz,3H)。ES/MS 578.2(M+H⁺)。

[0898] 实施例10.式(I)化合物的制备

[0899] A.式(I)化合物的制备,其中n为1,R¹为1,2,3,6-四氢吡啶-4-基,m为0,R³为甲基,R⁴为氰基,R⁵为氢,R⁶为NH₂和R⁷为NH₂

[0900]

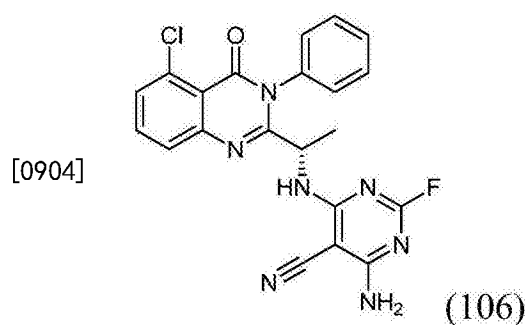


[0901] 将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.29g,0.93mmol)、(S)-2,4-二氨基-6-((1-(5-溴-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈(0.22g,0.47mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(34mg,10mol%)溶于1,4-二噁烷(5mL)中。加入饱和碳酸氢钠水溶液(2.5mL)。将该混合物用磁力搅拌器在120℃加热90分钟,然后冷却至室温。将用二氯甲烷和水稀释的混合物通过硅藻土垫过滤。将水相用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机物用无水硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩,得到(S)-4-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯,

将其继续使用而无需进一步纯化。ES/MS 580.3 ($M+H^+$)。将粗制(S)-4-(2-(1-((2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)氨基)乙基)-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(假设0.47mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液用三氟乙酸处理(0.89mL,12mmol)。搅拌过夜后,将该混合物减压浓缩至干。将该残余物在Gilson HPLC系统上纯化,用5%乙腈/95%水洗脱(在这两种溶剂中含0.1%TFA改性剂)至70%乙腈,持续30分钟。浓缩级分,得到(S)-2,4-二氨基-6-((1-(4-氧代-3-苯基-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈,三氟乙酸盐(化合物93)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 7.90 (dd, $J=8.2, 7.3$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (bs, 2H), 7.59-7.49 (m, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.19 (bs, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 1.39 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。ES/MS 480.2 ($M+H^+$)。

[0902] 实施例11. 式(I)化合物的制备

[0903] A. 式(I)化合物的制备, 其中n为1, R^1 为Cl, m为0, R^3 为甲基, R^4 为氰基, R^5 为氢, R^6 为 NH_2 和 R^7 为F

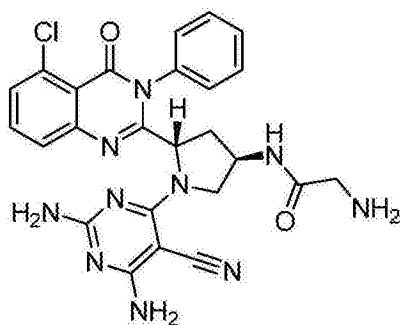


[0905] 向在THF(10mL)中的(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2-(甲基硫基)嘧啶-5-甲腈(0.98g)和碳酸氢钠(1.6g, 1.9mmol)中滴加单过硫酸氢钾复合盐(potassium peroxymonosulfate)(0.91g, 1mmol)的水(10mL)溶液。当该反应完成时,加入水和二氯甲烷。分离该层并将溶剂真空除去,得到4-氨基-6-((S)-1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈。向4-氨基-6-((S)-1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-5-甲腈的THF溶液(5mL)中加入四丁基氟化铵的THF溶液(1M THF, 46mg, 0.19mmol)。搅拌24h后,加入数滴水,将该反应过滤,并将溶剂真空除去并将残余物在Gilson HPLC系统上纯化,使用乙腈/水(0.1%TFA改性剂)洗脱。浓缩级分,得到(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)-2-氟嘧啶-5-甲腈(化合物106)。

[0906] 实施例12. 式(I)化合物的制备

[0907] A. 式(I)化合物的制备, 其中n为1, R^1 为Cl, m为0, R^3 和 R^5 一起为4-(2-氨基乙酰氨基)吡咯烷-1-基, 其在所述吡咯烷的2位连接至喹唑啉酮, R^4 为氰基, R^6 为 NH_2 和 R^7 为 NH_2

[0908]

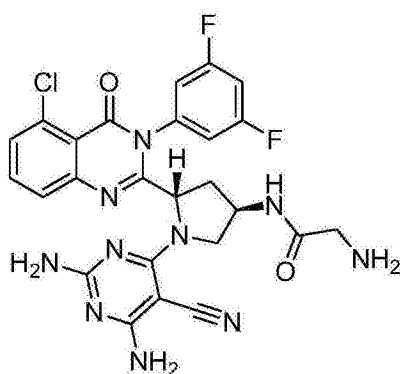


(115)

[0909] 在室温,将固体 K_2CO_3 (39mg, 0.28mmol) 加至N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (160mg, 0.28mmol) 在MeOH/水 (2:1, 15mL) 中的搅拌溶液中。搅拌过夜后,将所得混合物浓缩,然后在硅胶柱上纯化,得到2,4-二氨基-6-((2S,4R)-4-氨基-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈。在室温,将HATU (60mg, 0.16mmol)、DMAP (1mg, 0.01mmol) 和DIEA (0.028mL, 0.16mmol) 加至N-Boc甘氨酸 (18mg, 0.16mmol) 在NMP (2mL) 中的搅拌溶液中。5min后,加入2,4-二氨基-6-((2S,4R)-4-氨基-2-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)吡咯烷-1-基)嘧啶-5-甲腈 (50mg, 0.11mmol) 并再搅拌15min。将所得混合物直接装载到硅胶柱上并纯化,得到(2-(((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯。在室温,将TFA (2mL) 加至(2-(((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 (67mg, 0.11mmol) 在DCM (2mL) 中的搅拌溶液中。30min后,将该反应混合物浓缩并通过HPLC纯化,得到2-氨基-N-((3R,5S)-5-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(化合物115)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.86 (d, J = 24.0Hz, 4H), 7.68 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.63-7.43 (m, 5H), 6.74 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 4.85-4.47 (m, 2H), 4.11-3.28 (m, 5H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.44-2.24 (m, 1H), 1.67 (s, 1H)。ES/MS 531.1 ($M+H^+$)。

[0910] B. 根据实施例12和反应式I中所述的操作,制备以下的式(I)化合物:

[0911]



(116)

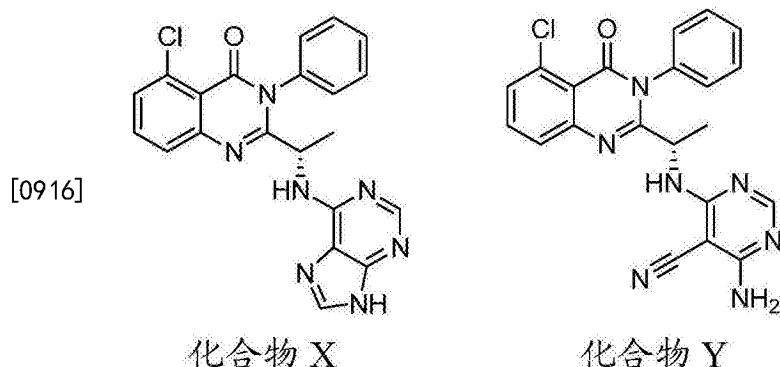
[0912] 2-氨基-N-((3R,5S)-5-(5-氯-3-(3,5-二氟苯基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)-1-(2,6-二氨基-5-氰基嘧啶-4-基)吡咯烷-3-基)乙酰胺(化合物116)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.91 (s, 3H), 7.77 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 6.89-6.70 (m, 2H), 4.77-4.54 (m, 2H), 4.28-4.12 (m, 1H),

3.80-3.65 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.43-2.23 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 1H)。ES/MS 567.1 (M + H⁺)。

[0913] 生物学实施例

[0914] 使用本文所述的方法和本领域熟知的方法在下面的实施例中进行活性测试。测量PI3K同工型的酶活性以比较PI3K同工型活性和所测试的化合物的选择性,包括对PI3K δ 的选择性。测量嗜碱性粒细胞活化的细胞测定法用于评估所测量化合物的效力。

[0915] 使用时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测试测量I类PI3K同工型在本发明化合物和化合物X和Y的存在下的酶活性。化合物X和Y具有以下结构:



[0917] TR-FRET监测3,4,5-肌醇三磷酸分子的形成,其与荧光标记的PIP3竞争结合GRP1pleckstrin同源结构域蛋白。当标记的荧光团从GRP1蛋白结合位点移位时,磷脂酰肌醇3磷酸产物的增加导致TR FRET信号的减少。I类PI3K同工型表达并纯化为异二聚体重组蛋白。用于TR FRET测定的所有测定试剂和缓冲液购自Millipore。在25mM Hepes (pH 7.4) 和2 $\times$ Km ATP (75-500 μ M), 2 μ M PIP2, 5%甘油, 5mM MgCl₂, 50mM NaCl, 0.05% (v/v) Chaps, 1mM二硫苏糖醇和1% (v/v) DMSO的存在下,在初始速率条件下测定PI3K同工型,各同工型在以下浓度测定:PI3K α 、PI3K β 和PI3K δ 在25至50pM和PI3K γ 在2nM。将表1的化合物、化合物X ((S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-5-氯-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮)和化合物Y ((S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-甲腈)加至测试溶液中并在25 $^{\circ}$ C培养30分钟。此外,将化合物19至116加至测试溶液中并在25 $^{\circ}$ C培养30分钟。用10mM EDTA、10nM标记的-PIP3和35nM铕标记的GRP1检测蛋白终止该反应,然后在Envision板读取器上读取TR-FRET (Ex:340nm;Em:615/665nm;100 μ s延迟和500 μ s读取窗口)。

[0918] 结果基于阳性对照(1 μ M渥曼青霉素(wortmanin))和阴性对照(DMSO)进行标准化并且由剂量-反应曲线与四参数方程的拟合计算PI3K α 、 β 、 δ 和 γ 的IC₅₀值。这些测试通常产生的结果在所报告平均值3倍内。

[0919] 表2总结了PI3K同工型 δ 的IC₅₀ (nM) 值 (PI3K β 、 α 和 γ 的IC₅₀未显示)。表3总结了PI3K同工型 δ 的IC₅₀ (nM) 值 (PI3K β 、 α 和 γ 的IC₅₀未显示)。该结果表明本申请化合物抑制PI3K δ 。

[0920] 表2.PI3K同工型 δ 的IC₅₀值 (nM)。

[0921]

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
1a	5	12a	1
2a	10	13a	1
3a	0.3	14a	19
4a	49	15a	6
5a	5	16a	4
6a	41	17a-1	6
7a	6	17a-2	8
8a	2	18a	6
9a	61	X	1
10a	2	Y	0.4
11a	14		

[0922]

表3.PI3K同工型δ的IC₅₀值 (nM)。

[0923]

化合物	IC ₅₀ (nM)
19	9
20	21
21	30
22	22
23	10
24	10
25	36
26	21
27	57
28	2
29	220
30	6
31	4
32	85
33	24
34	46
35	7
36	2
37	0.5
38	0.5
39	2
40	4
41	25
42	20
43	9
44	15
45	0.7
46	0.4
47	2
48	0.5
49	1.4
50	1.3
51	3
52	0.7

[0924]

53	0.7
54	0.5
55	0.4
56	3
57	1.4
58	3
59	2
60	6
61	0.6
62	0.8
63	0.8
64	30
65	15
66	0.7
67	110
68	30
69	1
70	3
71	2
72	4
73	4
74	3
75	1.2
76	1.3
77	2
78	9
79	51
80	61
81	6
82	2
83	2
84	4
85	10
86	12
87	23
88	17
89	2
90	5
91	17
92	7
93	17
94	2
95	160
96	0.1
97	0.6
98	10
99	14
100	8400
101	1
102	30
103	9
104	4
105	2

[0925]

106	0.8
107	0.4
108	2
109	0.7
110	2
111	9
112	17
113	7
114	0.9
115	64
116	7

[0926] 本说明书中引用的所有美国专利,美国专利申请公开,美国专利申请,外国专利,外国专利申请和非专利公开与本文一致的内容全部引入本文作为参考。从前述内容可以理解,虽然为了说明的目的在此描述了本发明的具体实施例,但是在不脱离本申请的精神和范围的情况下可以进行各种修改。