



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114650995 A

(43) 申请公布日 2022.06.21

(21) 申请号 202080072281.5

(22) 申请日 2020.10.14

(30) 优先权数据

1914860.0 2019.10.14 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.04.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2020/052588 2020.10.14

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/074620 EN 2021.04.22

(71) 申请人 癌症研究技术有限公司

地址 英国伦敦

申请人 癌症研究协会皇家癌症医院

(72) 发明人 本杰明·理查德·贝莱妮

阿尔菲·布伦南 贵明·杰克·张

欧文·亚历山大·戴维斯

爱丽丝·克莱尔·哈恩登

斯文·霍尔德

罗斯玛丽·哈克威尔

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

专利代理师 刘明海 胡彬

(51) Int. Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(54) 发明名称

作为BCL6抑制剂的[1,4]氧杂氮杂草[2,3-C]喹啉酮衍生物

(57) 摘要

本发明涉及用作BCL6 (B-细胞淋巴瘤6) 活性的抑制剂作用的化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法,涉及包含这些化合物的药物组合物,并且涉及这些化合物在治疗增殖性障碍例如癌症以及牵涉BCL6活性的其他疾病或病症中的用途。

权利要求书26页 说明书146页 附图3页

1. 一种选自以下的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

(S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3,4-二甲基-5-氧代哌嗪-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

N-((3S,5R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺;

N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟咪啉-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二

氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-氯-3-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(3R,5S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(3S,5R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺;

2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺;

(S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺;

N-(((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺;

N-(((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,4R)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1S,4S)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

N-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺;

N-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(6-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(8-((2,2-二氟环丙基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氟-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氟-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-[[5-氯-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基]氨基]-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-2,4-二氢-1H-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,5R)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1S,5S)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(甲基(丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2-羟基乙基)(丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

(S)-10-((5-氯-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(R)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(S)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

(S)-2-(1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

(S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基硫代吗啉代)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-

酮；

(S)-10-((5-氯-2-((S)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((R)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((S)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

((S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(2S)-10-((5-氯-2-(3,4-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(2S)-10-((5-氯-2-(2,3-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1-氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((2R,5S)-2-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2,5-二甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-(甲基-d₃)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-乙炔基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲腈;

(S)-10-((5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(2-氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲腈;

1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-氟-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2S,4R)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-2-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-5-氧代哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(3,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(3,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((R)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;以及

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)

基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其选自:

(S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3,4-二甲基-5-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

N-((3S,5R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺;

N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-

酮；

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((2-氯-3-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(3R,5S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺；

(3S,5R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺；

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮；

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-

环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺;

2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺;

(S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺;

N-(((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺;

N-(((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,4R)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1S,4S)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

N-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺;

N-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-

[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-(基)氨基)嘧啶-2-(基)-4,4-二氟哌啶-3-(基)-N-甲基乙酰胺;

(S)-10-((5-氯-2-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(6-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(8-((2,2-二氟环丙基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氟-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氟-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-[[5-氯-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基]氨基]-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-2,4-二氢-1H-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1R,5R)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((1S,5S)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,

3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,

3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(甲基(丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2-羟基乙基)(丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈;

(S)-10-((5-氯-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈;

(S)-2-(1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈;

(S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-

环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3,4-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2,3-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1-氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2R,5S)-2-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-(甲基-d₃)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)

基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-乙炔基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲腈;

(S)-10-((5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(2-氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-4-甲腈;

1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-5-氟-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺;

(2S)-10-((5-氯-2-(3-氟哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((5-氯-2-((2S,4R)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-2-(羟基甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟咪啉-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代咪啉-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四

氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;

(S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮;以及

(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮。

3. 一种药物组合物,该药物组合物包含如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

4. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如权利要求3所述的药物组合物,用于在疗法中使用。

5. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如权利要求3所述的药物组合物,用于在治疗癌症、HIV、败血症、移植物抗宿主病、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎或自身免疫疾病中使用。

6. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如权利要求3所述的药物组合物,用于在治疗癌症中与另外的治疗剂组合使用。

7. 用于如权利要求6所述使用的化合物或药物组合物,其中该另外的治疗剂选自BCL-2家族抑制剂、BTK抑制剂、TNF抑制剂、EZH2抑制剂、HDAC抑制剂、ATR激酶抑制剂、ATM激酶抑制剂、EGFR酪氨酸激酶抑制剂和皮质类固醇。

8. 用于如权利要求5至7所述使用的化合物或药物组合物,其中所述癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),滤泡性淋巴瘤(FL),伯基特淋巴瘤(BL),血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL),急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓细胞白血病(AML),慢性髓细胞白血病(CML),多发性骨髓瘤,乳腺癌,非小细胞肺癌(NSCLC),或头和颈、食道、肺、或卵巢的鳞状细胞癌(SCC)。

9. 一种用于治疗需要这种治疗的受试者的癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物、或如权利要求3所述的药物组合物。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),滤泡性淋巴瘤(FL),伯基特淋巴瘤(BL),血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL),急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓细胞白血病(AML),慢性髓细胞白血病(CML),多发性骨髓瘤,乳腺癌,非小细胞肺癌(NSCLC),或头和颈、食道、肺、或卵巢的鳞状细胞癌(SCC)。

作为BCL6抑制剂的[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-C]喹啉酮衍生物

[0001] 引言

[0002] 本发明涉及作为BCL6 (B-细胞淋巴瘤6) 活性的抑制剂起作用的某些化合物。本发明还涉及用于制备这些化合物的方法, 涉及包含这些化合物的药物组合物, 并且涉及这些化合物在治疗增殖性障碍例如癌症以及牵涉BCL6活性的其他疾病或病症中的用途。

背景技术

[0003] BCL6是在生发中心的形成和发展中起关键作用的锌指转录阻遏物, 其中B细胞经历体细胞超突变和免疫球蛋白基因重组, 以在针对多种外来抗原的抗体中产生多样性 (Dent等人, Science [科学], 1997, 276, 589-592)。BCL6允许通过阻遏参与DNA损伤应答、细胞周期停滞和凋亡中涉及的基因, 使产生抗体的B细胞增殖。BCL6通过将辅阻遏物蛋白 SMRT、NCoR和BCoR募集到沿着BCL6 BTB (BR-C、Ttk和Bab) 结构域的二聚体界面形成的延伸凹槽基序来介导这种阻遏 (Ahmad等人, Mol Cell [分子细胞], 2003, 12, 1551-1564; Ghetu等人, Mol Cell [分子细胞], 2008, 29, 384-391)。如在许多淋巴瘤中看到的, BCL6基因的基因上调导致恶性B细胞增殖 (Hatzi&Melnick, Trends Mol Med [分子医学动态], 2014, 20, 343-352)。因此, 需要开发通过选择性地结合BTB结构域并且防止辅阻遏物募集, 或通过结合BTB结构域和诱导蛋白质降解来抑制BCL6的肿瘤发生作用的药剂 (Kerres等人 Cell Rep. [细胞报告], 2017, 20, 2860-2875; Bellenie等人, J. Med. Chem [实验医学杂志], 2020, 63, 4047-4068)。

发明内容

[0004] 根据本发明的第一方面, 提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0005] 根据本发明的另一方面, 提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体混合的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0006] 根据本发明的另一方面, 提供了一种在体外或在体内抑制BCL6活性的方法, 所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0007] 根据本发明的另一方面, 提供了一种在体外或在体内抑制细胞增殖的方法, 所述方法包括使细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物接触。

[0008] 根据本发明的另一方面, 提供了一种治疗需要这种治疗的患者的牵涉BCL6活性的疾病或障碍的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0009] 根据本发明的另一方面, 提供了一种治疗需要这种治疗的患者的增殖性障碍的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受

的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0010] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物。

[0011] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在疗法中使用。

[0012] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者如本文所定义的药物组合物,用于在增殖性病症的治疗中使用。

[0013] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或者药物组合物,用于在治疗癌症、HIV、败血症、移植物抗宿主病、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎或自身免疫疾病中使用。在特定的实施例中,该癌症为人类癌症。

[0014] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在抑制BCL6活性中使用。

[0015] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在治疗牵涉BCL6活性的疾病或障碍(例如癌症、HIV、败血症、移植物抗宿主病、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎或自身免疫疾病)中使用。

[0016] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病症的药物中的用途。

[0017] 适当地,该增殖性障碍是癌症,适当地是人类癌症(例如,血液学癌症如淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)和血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL)),白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓细胞白血病(AML)和慢性髓细胞白血病(CML))和多发性骨髓瘤,以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和鳞状细胞癌(SCC)(包括头和颈、食道、肺、和卵巢的SCC)))。

[0018] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0019] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于抑制BCL6活性的药物中的用途。

[0020] 根据本发明的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗牵涉BCL6活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[0021] 根据本发明的另一方面,提供了用于制备如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物的方法。

[0022] 根据本发明的另一方面,提供了可通过如本文所定义的制备化合物的方法可获得、或通过其获得、或直接通过其获得的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0023] 根据本发明的另一方面,提供了适用于本文陈述的合成方法中任一种的如本文所定义的新颖中间体。

具体实施方式

[0024] 定义

[0025] 除非另有说明,说明书和权利要求书中使用的下列术语具有下文陈述的以下含义。

[0026] 应当理解,提及的“治疗(treating或treatment)”包括预防以及缓解病症的已确定的症状。状态、障碍、或病症的“治疗(treating或treatment)”包括:(1)预防或延迟在人中发展的状态、病症或病状的临床症状的出现,该人可能患有或易患该状态、病症或病状但是还没有经历或显示该状态、病症或病状的临床或亚临床症状;(2)抑制该状态、病症或病状,即阻止、降低或延迟该疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状;或(3)减轻或减缓该疾病,即引起该状态、病症或病状或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0027] “治疗有效量”意指当向哺乳动物施用以治疗疾病时,足以实现对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0028] 本发明的化合物

[0029] 在一方面,本发明涉及选自以下化合物的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物:

[0030] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1a);

[0031] (S)-10-((5-氯-2-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1b);

[0032] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,4-二甲基-5-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1c);

[0033] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1d);

[0034] (S)-10-((2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1e);

[0035] N-((3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1f);

[0036] N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1g);

[0037] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1h);

- [0038] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1i)；
- [0039] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1j)；
- [0040] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1k)；
- [0041] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1l)；
- [0042] (S)-10-((5-氯-2-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1m)；
- [0043] (S)-10-((5-氯-2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1n)；
- [0044] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2a)；
- [0045] (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟咪啉-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2b)；
- [0046] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啉-6(7H)-酮(实例3a)；
- [0047] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4a)；
- [0048] (S)-10-((3-氯-2-氟吡啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4b)；
- [0049] (S)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啉-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4c)；
- [0050] (S)-10-((2-氯-3-氟吡啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4d)；
- [0051] (S)-10-((3-氯-2-甲基吡啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4e)；
- [0052] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基)咪啉-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例5a)；
- [0053] (S)-10-((5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例6a)；
- [0054] (2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯咪啉-4-基)

氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例7a)；

[0055] (2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例7b)；

[0056] (S)-10-((5-氯-2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例8a)；

[0057] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0058] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0059] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9b)；

[0060] (3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0061] (3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0062] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；

[0063] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；

[0064] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；

[0065] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；

[0066] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9f)；

[0067] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9f)；

[0068] 2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；

[0069] 2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六

- 氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；
- [0070] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9h)；
- [0071] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9i)；
- [0072] (R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺(实例9j)；
- [0073] (S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺(实例9j)；
- [0074] N-(((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺(实例9k)；
- [0075] N-(((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺(实例9k)；
- [0076] (S)-10-((5-氯-2-((1R,4R)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9l)；
- [0077] (S)-10-((5-氯-2-((1S,4S)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9l)；
- [0078] N-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(实例9m)；
- [0079] N-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(实例9n)；
- [0080] (S)-10-((5-氯-2-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9o)；
- [0081] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9p)；
- [0082] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9q)；
- [0083] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-

c]喹啉-6(7H)-酮(实例9r)；

[0084] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9r)；

[0085] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9s)；

[0086] (S)-10-((2-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9t)；

[0087] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9u)；

[0088] (S)-10-((5-氯-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9v)；

[0089] (S)-10-((5-氯-2-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9w)；

[0090] (2S)-10-((5-氯-2-(6-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9x)；

[0091] (2S)-10-((5-氯-2-(8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9y)；

[0092] (2S)-10-((5-氯-2-(8-((2,2-二氟环丙基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9za)；

[0093] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9zb)；

[0094] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a)；

[0095] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a)；

[0096] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10b)；

[0097] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10b)；

[0098] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-

二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10c)；

[0099] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10c)；

[0100] (S)-10-((5-氟-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10d)；

[0101] (S)-10-((5-氟-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10d)；

[0102] (2S)-10-[[5-氯-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基]氨基]-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-2,4-二氢-1H-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6-酮(实例11a)；

[0103] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11b)；

[0104] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11b)；

[0105] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11c)；

[0106] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11c)；

[0107] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11d)；

[0108] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11d)；

[0109] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11e)；

[0110] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5R)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11f)；

[0111] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5S)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11f)；

[0112] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11g)；

[0113] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11g)；

[0114] (S)-10-((5-氯-2-((R)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11h)；

- [0115] (S)-10-((5-氯-2-((S)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11h)；
- [0116] (S)-10-((5-氯-2-(甲基(丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11i)；
- [0117] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11j)；
- [0118] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11j)；
- [0119] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基乙基)(丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11k)；
- [0120] (S)-10-((5-氯-2-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11l)；
- [0121] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11m)；
- [0122] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11m)；
- [0123] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11n)；
- [0124] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11o)；
- [0125] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(实例11p)；
- [0126] (S)-10-((5-氯-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11q)；
- [0127] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11r)；
- [0128] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二氟甲基)哌啉-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11r)；
- [0129] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈(实例11s)；
- [0130] (S)-2-(1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(实例11t)；

- [0131] (S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11u);
- [0132] (S)-10-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11v);
- [0133] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11w);
- [0134] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11x);
- [0135] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11y);
- [0136] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11y);
- [0137] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11z);
- [0138] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11z);
- [0139] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12a);
- [0140] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12a);
- [0141] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12b);
- [0142] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12c);
- [0143] (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12d);
- [0144] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12e);
- [0145] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12e);
- [0146] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f);
- [0147] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f);
- [0148] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)

基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g);

[0149] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g);

[0150] (S)-10-((5-氯-2-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h);

[0151] (S)-10-((5-氯-2-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h);

[0152] (S)-10-((5-氯-2-((R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12i);

[0153] (S)-10-((5-氯-2-((S)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12i);

[0154] (S)-10-((5-氯-2-((R)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j);

[0155] (S)-10-((5-氯-2-((S)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j);

[0156] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13a);

[0157] ((S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13b);

[0158] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14a);

[0159] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14a);

[0160] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14b);

[0161] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14b);

[0162] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x01);

[0163] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-

- 二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x02)；
- [0164] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x03)；
- [0165] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x04)；
- [0166] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x05)；
- [0167] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x06)；
- [0168] (2S)-10-((5-氯-2-(3,4-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x07)；
- [0169] (2S)-10-((5-氯-2-(2,3-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x08)；
- [0170] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1-氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x09)；
- [0171] (S)-10-((5-氯-2-((2R,5S)-2-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x10)；
- [0172] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x11)；
- [0173] (2S)-10-((5-氯-2-(2,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x12)；
- [0174] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x13)；
- [0175] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x14)；
- [0176] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x15)；
- [0177] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-(甲基-d₃)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-

酮(实例12x15-d3)；

[0178] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16)；

[0179] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b)；

[0180] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b)；

[0181] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17)；

[0182] (2S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17a/b)；

[0183] (2S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17a/b)；

[0184] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x18)；

[0185] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x19)；

[0186] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x20)；

[0187] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x21)；

[0188] (2S)-10-((5-氯-2-(3-乙炔基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x22)；

[0189] 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲腈(实例12x23)；

[0190] (S)-10-((5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x24)；

[0191] (2S)-10-((2-(2-氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙

基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x25)；

[0192] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x26)；

[0193] (2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-5-氧代哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x27)；

[0194] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x28)；

[0195] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x29)；

[0196] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x30)；

[0197] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x31)；

[0198] (S)-10-((5-氯-2-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x32)；

[0199] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33)；

[0200] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33a)；

[0201] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33b)；

[0202] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x34)；

[0203] (S)-10-((5-氯-2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x35)；

[0204] (2S)-10-((5-氯-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x36)；

[0205] (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙

基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x37)；

[0206] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲腈(实例12x38)；

[0207] 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-氟-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺(实例12x39)；

[0208] (2S)-10-((5-氯-2-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x40)；

[0209] (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x41)；

[0210] (S)-10-((5-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x42)；

[0211] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x44)；

[0212] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x45)；

[0213] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x45a)；

[0214] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x45b)；

[0215] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x46)；

[0216] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x47)；

[0217] (2S)-10-((5-氯-2-(4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x48)；

[0218] (S)-10-((5-氯-2-((2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x48a)；

[0219] (S)-10-((5-氯-2-((2S,4R)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x48b);

[0220] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x49);

[0221] (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-2-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x50);

[0222] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p01);

[0223] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p02);

[0224] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p06);

[0225] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p07);

[0226] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p08);

[0227] (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p09);

[0228] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p11);

[0229] (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p12);

[0230] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p13);

[0231] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c01);

[0232] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c02);

[0233] (2S)-2-环丙基-10-((2-(3,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c03);

- [0234] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c06)；
- [0235] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c07)；
- [0236] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c08)；
- [0237] (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c09)；
- [0238] (S)-10-((2-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c10)；
- [0239] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c11)；
- [0240] (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c12)；
- [0241] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c13)；
- [0242] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f01)；
- [0243] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f02)；
- [0244] (2S)-2-环丙基-10-((2-(3,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f03)；
- [0245] (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f04)；
- [0246] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f05)；
- [0247] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f06)；
- [0248] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((R)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f07)；
- [0249] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f08)；

[0250] (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f09)；

[0251] (S)-10-((2-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f10)；

[0252] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f11)；

[0253] (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f12)；以及

[0254] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f13)。

[0255] 本发明的特定化合物包括以下任一个化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0256] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1a)；

[0257] (S)-10-((5-氯-2-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1b)；

[0258] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,4-二甲基-5-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1c)；

[0259] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1d)；

[0260] (S)-10-((2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1e)；

[0261] N-((3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1f)；

[0262] N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1g)；

[0263] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1h)；

[0264] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1i)；

[0265] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二

- 氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1j)；
- [0266] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1k)；
- [0267] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1l)；
- [0268] (S)-10-((5-氯-2-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1m)；
- [0269] (S)-10-((5-氯-2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1n)；
- [0270] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2a)；
- [0271] (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2b)；
- [0272] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(实例3a)；
- [0273] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4a)；
- [0274] (S)-10-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4b)；
- [0275] (S)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4c)；
- [0276] (S)-10-((2-氯-3-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4d)；
- [0277] (S)-10-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4e)；
- [0278] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例5a)；
- [0279] (S)-10-((5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例6a)；
- [0280] (2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例7a)；
- [0281] (2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例7b)；

- [0282] (S)-10-((5-氯-2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例8a)；
- [0283] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；
- [0284] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；
- [0285] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9b)；
- [0286] (3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；
- [0287] (3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；
- [0288] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；
- [0289] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；
- [0290] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；
- [0291] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；
- [0292] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9f)；
- [0293] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9f)；
- [0294] 2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；
- [0295] 2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；
- [0296] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9h)；
- [0297] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9i)；
- [0298] (R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萆[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺

(实例9j)；

[0299] (S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺(实例9j)；

[0300] N-(((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺(实例9k)；

[0301] N-(((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺(实例9k)；

[0302] (S)-10-((5-氯-2-((1R,4R)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9l)；

[0303] (S)-10-((5-氯-2-((1S,4S)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9l)；

[0304] N-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(实例9m)；

[0305] N-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(实例9n)；

[0306] (S)-10-((5-氯-2-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9o)；

[0307] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9p)；

[0308] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9q)；

[0309] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9r)；

[0310] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9r)；

[0311] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9s)；

[0312] (S)-10-((2-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9t)；

- [0313] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9u)；
- [0314] (S)-10-((5-氯-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9v)；
- [0315] (S)-10-((5-氯-2-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9w)；
- [0316] (2S)-10-((5-氯-2-(6-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9x)；
- [0317] (2S)-10-((5-氯-2-(8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9y)；
- [0318] (2S)-10-((5-氯-2-(8-((2,2-二氟环丙基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9za)；
- [0319] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9zb)；
- [0320] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a)；
- [0321] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a)；
- [0322] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10b)；
- [0323] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10b)；
- [0324] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10c)；
- [0325] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10c)；
- [0326] (S)-10-((5-氟-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10d)；
- [0327] (S)-10-((5-氟-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10d)；
- [0328] (2S)-10-[[5-氯-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基]氨基]-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-2,4-二氢-1H-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6-酮(实例11a)；
- [0329] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二

- 氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11b)；
- [0330] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11b)；
- [0331] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11c)；
- [0332] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11c)；
- [0333] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11d)；
- [0334] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11d)；
- [0335] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11e)；
- [0336] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5R)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11f)；
- [0337] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5S)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11f)；
- [0338] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11g)；
- [0339] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11g)；
- [0340] (S)-10-((5-氯-2-((R)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11h)；
- [0341] (S)-10-((5-氯-2-((S)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11h)；
- [0342] (S)-10-((5-氯-2-(甲基(丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11i)；
- [0343] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11j)；
- [0344] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11j)；
- [0345] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基乙基)(丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-

- 二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11k)；
- [0346] (S)-10-((5-氯-2-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11l)；
- [0347] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11m)；
- [0348] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11m)；
- [0349] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11n)；
- [0350] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11o)；
- [0351] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(实例11p)；
- [0352] (S)-10-((5-氯-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11q)；
- [0353] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11r)；
- [0354] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11r)；
- [0355] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈(实例11s)；
- [0356] (S)-2-(1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(实例11t)；
- [0357] (S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11u)；
- [0358] (S)-10-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11v)；
- [0359] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11w)；
- [0360] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11x)；
- [0361] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11y)；
- [0362] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11y)；

- [0363] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11z);
- [0364] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11z);
- [0365] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12a);
- [0366] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12a);
- [0367] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12b);
- [0368] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12c);
- [0369] (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12d);
- [0370] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12e);
- [0371] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12e);
- [0372] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基硫代吗啉代)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f);
- [0373] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f);
- [0374] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g);
- [0375] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g);
- [0376] (S)-10-((5-氯-2-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h);
- [0377] (S)-10-((5-氯-2-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h);
- [0378] (S)-10-((5-氯-2-((R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-

酮(实例12i)；

[0379] (S)-10-((5-氯-2-((S)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12i)；

[0380] (S)-10-((5-氯-2-((R)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j)；

[0381] (S)-10-((5-氯-2-((S)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j)；

[0382] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13a)；

[0383] ((S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13b)；

[0384] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14a)；

[0385] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14a)；

[0386] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14b)；

[0387] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14b)；

[0388] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x01)；

[0389] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x02)；

[0390] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x03)；

[0391] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x05)；

[0392] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x06)；

[0393] (2S)-10-((5-氯-2-(3,4-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x07)；

[0394] (2S)-10-((5-氯-2-(2,3-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x08)；

[0395] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1-氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x09);

[0396] (S)-10-((5-氯-2-((2R,5S)-2-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x10);

[0397] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x11);

[0398] (2S)-10-((5-氯-2-(2,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x12);

[0399] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x13);

[0400] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x14);

[0401] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-(甲基-d₃)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x15-d3);

[0402] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16);

[0403] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b);

[0404] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b);

[0405] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17);

[0406] (2S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17a/b);

[0407] (2S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17a/b);

[0408] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)

氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x18);

[0409] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x19);

[0410] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x20);

[0411] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x21);

[0412] (2S)-10-((5-氯-2-(3-乙炔基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x22);

[0413] 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲腈(实例12x23);

[0414] (S)-10-((5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x24);

[0415] (2S)-10-((2-(2-氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x25);

[0416] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x26);

[0417] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x28);

[0418] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x30);

[0419] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x31);

[0420] (S)-10-((5-氯-2-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x32);

[0421] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33);

[0422] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环

丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33a);

[0423] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33b);

[0424] (S)-10-((5-氯-2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x35);

[0425] (2S)-10-((5-氯-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x36);

[0426] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲腈(实例12x38);

[0427] 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-氟-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺(实例12x39);

[0428] (2S)-10-((5-氯-2-(3-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x40);

[0429] (S)-10-((5-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x42);

[0430] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x44);

[0431] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x45);

[0432] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x45a);

[0433] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x45b);

[0434] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x46);

[0435] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x47);

[0436] (2S)-10-((5-氯-2-(4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x48);

[0437] (S)-10-((5-氯-2-((2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)

基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x48a);

[0438] (S)-10-((5-氯-2-((2S,4R)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x48b);

[0439] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x49);

[0440] (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-2-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x50);

[0441] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p01);

[0442] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p06);

[0443] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p08);

[0444] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p11);

[0445] (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p12);

[0446] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c06);

[0447] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c08);

[0448] (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13c12);

[0449] (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f04);以及

[0450] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f05)。

[0451] 本发明的特定化合物包括以下任一个化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0452] (S)-10-((5-氯-2-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1b);

[0453] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,4-二甲基-5-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例

1c) ;

[0454] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1d) ;

[0455] (S)-10-((2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1e) ;

[0456] N-((3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1f) ;

[0457] N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1g) ;

[0458] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1h) ;

[0459] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1i) ;

[0460] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1j) ;

[0461] (S)-10-((5-氯-2-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1m) ;

[0462] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2a) ;

[0463] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(实例3a) ;

[0464] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4a) ;

[0465] (S)-10-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4b) ;

[0466] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例5a) ;

[0467] (2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例7a) ;

[0468] (2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-

酮(实例7b)；

[0469] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0470] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0471] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9b)；

[0472] (3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0473] (3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0474] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；

[0475] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；

[0476] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；

[0477] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；

[0478] 2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；

[0479] 2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；

[0480] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9h)；

[0481] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9i)；

[0482] (R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺(实例9j)；

[0483] (S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺(实例9j)；

[0484] N-((R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺(实例9k);

[0485] N-((S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺(实例9k);

[0486] N-((R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(实例9m);

[0487] N-((S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(实例9n);

[0488] (S)-10-((5-氯-2-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9o);

[0489] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9p);

[0490] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9q);

[0491] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9r);

[0492] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9r);

[0493] (S)-10-((2-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9t);

[0494] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9u);

[0495] (S)-10-((5-氯-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9v);

[0496] (S)-10-((5-氯-2-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9w);

[0497] (2S)-10-((5-氯-2-(6-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9x);

[0498] (2S)-10-((5-氯-2-(8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9y)；

[0499] (2S)-10-((5-氯-2-(8-((2,2-二氟环丙基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9za)；

[0500] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9zb)；

[0501] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10c)；

[0502] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10c)；

[0503] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11e)；

[0504] (S)-10-((5-氯-2-((1R,5R)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11f)；

[0505] (S)-10-((5-氯-2-((1S,5S)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11f)；

[0506] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11g)；

[0507] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11g)；

[0508] (S)-10-((5-氯-2-((R)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11h)；

[0509] (S)-10-((5-氯-2-((S)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11h)；

[0510] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11j)；

[0511] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11j)；

- [0512] (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基乙基)(丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11k);
- [0513] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11m);
- [0514] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11m);
- [0515] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11o);
- [0516] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈(实例11p);
- [0517] (S)-10-((5-氯-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11q);
- [0518] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈(实例11s);
- [0519] (S)-2-(1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈(实例11t);
- [0520] (S)-10-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11v);
- [0521] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11w);
- [0522] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11x);
- [0523] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12a);
- [0524] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12a);
- [0525] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12b);
- [0526] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12c);
- [0527] (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12d);

- [0528] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12e)；
- [0529] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,3-二氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12e)；
- [0530] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f)；
- [0531] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f)；
- [0532] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g)；
- [0533] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g)；
- [0534] (S)-10-((5-氯-2-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h)；
- [0535] (S)-10-((5-氯-2-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h)；
- [0536] (S)-10-((5-氯-2-((R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12i)；
- [0537] (S)-10-((5-氯-2-((S)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12i)；
- [0538] (S)-10-((5-氯-2-((R)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j)；
- [0539] (S)-10-((5-氯-2-((S)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j)；
- [0540] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13a)；
- [0541] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例

12x05) ;

[0542] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1-氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x09) ;

[0543] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x11) ;

[0544] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x13) ;

[0545] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x14) ;

[0546] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x15) ;

[0547] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-(甲基-d₃)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x15-d3) ;

[0548] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16) ;

[0549] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b) ;

[0550] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b) ;

[0551] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17) ;

[0552] (2S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17a/b) ;

[0553] (2S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x17a/b) ;

[0554] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x18);

[0555] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x19);

[0556] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x20);

[0557] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x21);

[0558] 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-甲腈(实例12x23);

[0559] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x26);

[0560] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x28);

[0561] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x30);

[0562] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x31);

[0563] (S)-10-((5-氯-2-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x32);

[0564] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33);

[0565] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33a);

[0566] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33b);

[0567] (S)-10-((5-氯-2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-

- 3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x35)；
- [0568] (2S)-10-((5-氯-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x36)；
- [0569] (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲腈(实例12x38)；
- [0570] 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-氟-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺(实例12x39)；
- [0571] (S)-10-((5-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x42)；
- [0572] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x44)；
- [0573] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x45b)；
- [0574] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x47)；
- [0575] (S)-10-((5-氯-2-((2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x48a)；
- [0576] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x49)；
- [0577] (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-2-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x50)；
- [0578] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f05)；以及
- [0579] (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p11)。
- [0580] 本发明的特定化合物包括以下任一个化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：
- [0581] (S)-10-((5-氯-2-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1b)；

[0582] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,4-二甲基-5-氧代哌嗪-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1c);

[0583] N-((3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1f);

[0584] N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1g);

[0585] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1i);

[0586] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1j);

[0587] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2a);

[0588] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啉-6(7H)-酮(实例3a);

[0589] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基)咪啉-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例5a);

[0590] (2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例7a);

[0591] (2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例7b);

[0592] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a);

[0593] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a);

[0594] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)咪啉-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9b);

[0595] 2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)咪啉-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g);

[0596] 2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六

- 氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；
- [0597] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9i)；
- [0598] N-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(实例9m)；
- [0599] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9p)；
- [0600] (S)-10-((5-氯-2-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9w)；
- [0601] (2S)-10-((5-氯-2-(6-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9x)；
- [0602] (2S)-10-((5-氯-2-(8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9y)；
- [0603] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11e)；
- [0604] (S)-10-((2-((3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12b)；
- [0605] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g)；
- [0606] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12g)；
- [0607] (S)-10-((5-氯-2-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h)；
- [0608] (S)-10-((5-氯-2-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12h)；
- [0609] (S)-10-((5-氯-2-((R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12i)；

[0610] (S)-10-((5-氯-2-((S)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12i);

[0611] (S)-10-((5-氯-2-((R)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j);

[0612] (S)-10-((5-氯-2-((S)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12j);

[0613] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1-氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x09);

[0614] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x11);

[0615] (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-(甲基-d₃)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x15-d3);

[0616] (2S)-10-((2-((3S,5R)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b);

[0617] (2S)-10-((2-((3R,5S)-3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16a/b);

[0618] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x26);

[0619] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x28);

[0620] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x30);

[0621] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33a);以及

[0622] 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-氟-N,N-二甲基哌啶-3-甲酰胺(实

例12x39)。

[0623] 本发明的特定化合物包括以下任一个化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0624] N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1g)；

[0625] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1k)；

[0626] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1l)；

[0627] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2a)；

[0628] (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2b)；

[0629] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0630] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0631] (3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0632] (3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0633] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；

[0634] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d)；

[0635] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；

[0636] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e)；

[0637] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9f)；

[0638] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,

3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9f)；

[0639] 2-((R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；

[0640] 2-((S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g)；

[0641] (R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺(实例9j)；

[0642] (S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺(实例9j)；

[0643] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a)；

[0644] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a)；

[0645] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10b)；

[0646] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10b)；

[0647] (S)-10-((5-氟-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10d)；

[0648] (S)-10-((5-氟-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10d)；

[0649] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11b)；

[0650] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11b)；

[0651] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11c)；

[0652] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11c)；

[0653] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11d)；

[0654] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11d)；

[0655] (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-

- 3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11r)；
- [0656] (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11r)；
- [0657] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12c)；
- [0658] (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基硫代吗啉代)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f)；
- [0659] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f)；
- [0660] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13a)；
- [0661] ((S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13b)；
- [0662] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14a)；
- [0663] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14a)；
- [0664] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14b)；
- [0665] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例14b)；
- [0666] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x03)；
- [0667] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x05)；
- [0668] (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基硫代吗啉代)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x06)；
- [0669] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16)；
- [0670] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基哌啶-1-基)咪啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹

啉-6(7H)-酮(实例12x28)；

[0671] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x30)；

[0672] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x31)；

[0673] (S)-10-((5-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x42)；

[0674] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x47)；

[0675] (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13p01)；

[0676] (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f04)；以及

[0677] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f05)。

[0678] 本发明的特定化合物包括以下任一个化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0679] N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺(实例1g)；

[0680] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2a)；

[0681] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0682] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0683] (3R,5S)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0684] (3S,5R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺(实例9c)；

[0685] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d);

[0686] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9d);

[0687] (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e);

[0688] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9e);

[0689] 2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g);

[0690] 2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺(实例9g);

[0691] (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a);

[0692] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a);

[0693] (S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12c);

[0694] (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12f);

[0695] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13a);

[0696] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x03);

[0697] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x05);

[0698] (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x16);

[0699] (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

(实例12x30)；

[0700] (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x31)；

[0701] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x47)；以及

[0702] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例13f05)。

[0703] 本发明的特定化合物包括以下任一个化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

[0704] (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例1a)；

[0705] (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2a)；

[0706] (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例2b)；

[0707] (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(实例3a)；

[0708] (S)-10-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4b)；

[0709] (S)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4c)；

[0710] (S)-10-((2-氯-3-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4d)；

[0711] (S)-10-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例4e)；

[0712] (S)-10-((5-氯-2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例8a)；

[0713] (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0714] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例9a)；

[0715] (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例10a)；

[0716] (S)-10-((5-氯-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11q);

[0717] (S)-10-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11v);

[0718] (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例11w);

[0719] (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x05);

[0720] (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x33);以及

[0721] (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(实例12x47)。

[0722] 本发明的化合物的适合的药学上可接受的盐是例如足够碱性的本发明的化合物的酸加成盐,例如与例如无机酸或有机酸成的酸加成盐,该酸是例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸、甲烷磺酸或马来酸。此外,足够酸性的本发明的化合物的适合的药学上可接受的盐是碱金属盐(例如钠或钾盐)、碱土金属盐(例如钙或镁盐)、铵盐、或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱成的盐(例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺成的盐)。

[0723] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。术语“立体异构体”是其原子在空间排列上不同的异构体。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且彼此是不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,该不对称中心键合到四个不同的基团时,可能有一对对映异构体。对映异构体以其不对称中心的绝对构型为特征并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则,或通过分子旋转偏振光的平面的方法被描述并指定作为右旋的或左旋的(即,分别作为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有相等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

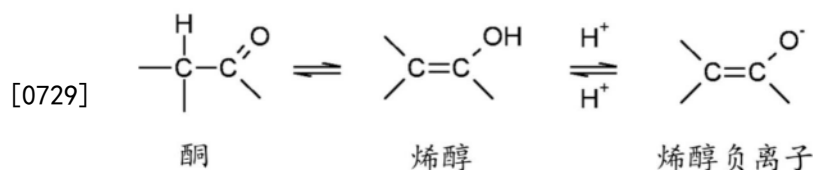
[0724] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心;因此,此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或作为它们的混合物产生。除非另有说明,说明书和权利要求书中特定化合物的描述或命名旨在包括两种单独的对映异构体及其外消旋混合物或其他混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是熟知的(参见“Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]”中第4章的讨论,第4版,J.March,John Wiley and Sons[约翰·威利父子出版公司],纽约(New York),2001),例如通过从光学活性原材料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可以具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本发明涵盖具有抗增殖活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0725] 本发明还涵盖如本文所定义的包含一个或多个同位素取代的本发明的化合物。例如，H可呈任何同位素形式，包括 1H 、 2H (D)、和 3H (T)；C可以呈任何同位素形式，包括 12C 、 13C 和 14C ；并且O可以呈任何同位素形式，包括 16O 和 18O ；等。

[0726] 还应当理解，本发明的某些化合物可以以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在，例如水合形式。应当理解，本发明涵盖具有抗增殖活性的所有这类溶剂化形式。

[0727] 还应当理解，某些本发明的化合物可以呈现出多态性，并且本发明涵盖具有抗增殖活性的所有此类形式。

[0728] 本发明的化合物可以以许多不同的互变异构形式存在，并且提及本发明的化合物包括所有此类形式。为避免疑义，当化合物可以以几种互变异构形式中之一存在，并且只明确描述或显示出一种的情况下，所有其他形式仍然包括在本发明中。互变异构形式的实例包括酮、烯醇和烯醇负离子形式，例如在以下互变异构对中：酮/烯醇（在下文中示出）、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脘/脘、亚硝基/脞、硫酮/烯硫醇和硝基/酸式硝基。



[0730] 本发明的化合物可以以前药的形式施用，该前药在人或动物体内分解以释放本发明化合物。可以使用前药来改变本发明化合物的物理特性和/或药代动力学特性。当本发明的化合物含有改性基团 (property-modifying group) 可以附接的适合的基团或取代基时，可以形成前药。前药的实例包括可以在本发明的化合物中的羧基基团或羟基基团处形成的可体内切割的酯衍生物和可以在本发明的化合物中的羧基基团或氨基基团处形成的可体内切割的酰胺衍生物。

[0731] 因此，本发明包括当可通过有机合成获得时以及当可通过裂解其前药的方式在人或动物体内获得时如上文所定义的本发明的那些化合物。因此，本发明包括通过有机合成手段生产的那些本发明的化合物，以及还有通过代谢前体化合物的方式在人或动物体内产生的此类化合物，即本发明的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0732] 本发明的化合物的适合的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断作为适合于向人或动物体内施用而没有不希望的药理学活性以及没有异常毒性的药学上可接受的前药。

[0733] 例如，在以下文献中，已经描述了各种形式的前药：

[0734] a) *Methods in Enzymology* [酶学方法]，第42卷，第309-396页，由K. Widder等人编辑 (Academic Press [学术出版社]，1985)；

[0735] b) *Design of Pro-drugs* [前药设计]，由H. Bundgaard编辑 (爱思唯尔公司 (Elsevier)，1985)；

[0736] c) *A Textbook of Drug Design and Development* [药物设计与开发教科书]，由Krogsgaard-Larsen和H. Bundgaard编辑，第5章，“Design and Application of Pro-drugs [前药的设计和应用]”，由H. Bundgaard编辑，第113-191页 (1991)；

[0737] d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews* [高级药物递送评论]，8, 1-38 (1992)；

[0738] e) H. Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences [药物科学杂志], 77, 285 (1988);

[0739] f) N. Kakeya等人, Chem. Pharm. Bull. [化学与药学通报], 32, 692 (1984);

[0740] g) T. Higuchi和V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems [前药作为新颖递送系统]", A.C.S. Symposium Series [A.C.S. 研讨会系列], 第14卷;

[0741] h) E. Roche (编辑), "Bioreversible Carriers in Drug Design [药物设计中的生物可逆性载体]", Pergamon Press [培格曼出版社], 1987; 以及

[0742] i) J. Rautio, 等人, Nature Reviews Drug Discov. [药物发现自然综述], 17, 559-587 (2018)。

[0743] 本发明的化合物的适合的药学上可接受的前药(该前药具有羧基基团)是例如其可体内裂解的酯。含有羧基基团的本发明的化合物的可体内裂解的酯是例如在人或动物体内裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。羧基的适合的药学上可接受的酯包括(1-6C)烷基酯(如甲基、乙基和叔丁基)、(1-6C)烷氧基甲基酯(如甲氧基甲基酯)、(1-6C)烷酰氧基甲基酯(如新戊酰氧基甲基酯)、3-酞基酯、(3-8C)环烷基羰基氧基-(1-6C)烷基酯(如环戊基羰基氧基甲基和1-环己基羰基氧基乙基酯)、2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯甲基酯(如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊二烯-4-基甲基酯)、以及(1-6C)烷氧基羰基氧基-(1-6C)烷基酯(如甲氧基羰基氧基甲基和1-甲氧基羰基氧基乙基酯)。

[0744] 本发明的化合物的适合的药学上可接受的前药(该前药具有羟基基团)是例如其可体内裂解的酯或醚。含有羟基基团的本发明的化合物的可体内裂解的酯或醚是例如在人或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。羟基基团的适合的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯, 例如磷酸酯(包括磷酸胺环酯)。羟基基团的另外的适合的药学上可接受的酯形成基团包括(1-10C)烷酰基基团如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基以及经取代的苯甲酰基和苯乙酰基基团, (1-10C)烷氧基羰基基团如乙氧基羰基、N,N-(1-6C)₂氨基甲酰基、2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基基团。苯乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。羟基基团的适合的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基基团例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基基团。

[0745] 本发明的化合物的具有羧基基团的适合的药学上可接受的前药是例如其可体内裂解的酰胺, 例如与胺例如氨、(1-4C)烷基胺(例如甲胺)、[(1-4C)烷基]₂胺(例如二甲胺)、N-乙基-N-甲胺或二乙胺、(1-4C)烷氧基-(2-4C)烷基胺(例如2-甲氧基乙胺)、苯基-(1-4C)烷基胺(例如苄胺)、以及氨基酸(例如甘氨酸)形成的酰胺或其酯。

[0746] 本发明的化合物的适合的药学上可接受的前药(该前药具有氨基基团)是例如其可体内裂解的酰胺衍生物。来自氨基基团的适合的药学上可接受的酰胺包括例如与(1-10C)酰基基团形成的酰胺, 例如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基、和经取代的苯甲酰基和苯基乙酰基基团。苯基乙酰基和苯甲酰基基团上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。

[0747] 本发明的化合物的体内作用可以部分地通过一种或多种代谢产物来发挥, 这些代谢产物是在施用本发明的化合物后在人或动物体内形成的。如上文所定义, 本发明的化合

物的体内作用还可以通过代谢前体化合物(前药)的方式来施加。

[0748] 合成

[0749] 本发明的化合物可以通过本领域已知的任何适合的技术来制备。用于制备这些化合物的特定方法在所附实例中进一步描述。

[0750] 在本文所述的合成方法的描述中以及在用于制备起始材料的任何参考合成方法中,应当理解,本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件,包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择。

[0751] 有机合成领域的技术人员应当理解,存在于分子各部分上的官能度必须与所用试剂和反应条件相容。

[0752] 应当理解,在本文所定义的过程中本发明的化合物的合成期间,或在某些起始材料的合成期间,可能需要保护某些取代基基团以防止其不希望的反应。熟练的化学家将会理解,何时需要这种保护,以及怎样才能将此类保护基团置于合适的位置并且随后去除。

[0753] 关于保护基团的实例,参见关于该主题的许多一般文本之一,例如Theodora Green的“Protective Groups in Organic Synthesis”(publisher:John Wiley&Sons)[有机合成中的保护基团(出版者:约翰威立国际出版公司)]。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的任何便利的、合适于去除所讨论的保护基团的方法去除,选择此类方法以便在分子中其他地方的基团的最小扰动的情况下来实现保护基团的去除。

[0754] 因此,如果反应物包括例如基团,如氨基、羧基或羟基,则可能需要在本文提及的一些反应中保护该基团。

[0755] 举例来说,氨基或烷基氨基基团的适合的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基)、烷氧基羰基基团(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基基团)、芳基甲氧基羰基基团(例如苄氧基羰基)、或芳酰基基团(例如苯甲酰基)。上述保护基团的脱保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以通过用适合的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)进行水解来去除酰基基团如烷酰基或烷氧基羰基基团或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过用适合的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸进行处理来去除酰基基团如叔丁氧基羰基基团,并且可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢,或通过用路易斯酸例如硼三(三氟乙酸盐)进行处理来去除芳基甲氧基羰基基团如苄氧基羰基基团。伯氨基基团的适合的可替代保护基团是例如邻苯二甲酰基基团,其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼进行处理而去除。

[0756] 羟基基团的适合的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基、芳酰基基团例如苯甲酰基)、或芳基甲基基团(例如苄基)。上述保护基团的脱保护条件将必然随保护基团的选择而变化。因此,例如,可以例如通过用适合的碱(如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠,或氨)进行水解来去除酰基基团如烷酰基或芳酰基基团。可替代地,可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢来去除芳基甲基基团如苄基基团。

[0757] 羧基基团的适合的保护基团是例如酯化基团、例如甲基或乙基基团(其可以例如通过用碱如氢氧化钠进行水解而去除)、或例如叔丁基基团(其可以例如通过用酸例如有机酸如三氟乙酸进行处理而去除)、或例如苄基基团(其可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢而去除)。树脂也可以用作保护基团。

[0758] 生物活性

[0759] 本文实例部分中描述的生物学测定可以用于测量本发明的化合物的药理学作用。

[0760] 尽管本发明的化合物的药理学性质随结构变化而变化,但如所预期的,发现本发明的化合物在实例部分中所述的HTRF体外测定和在一些情况下也在OCI-LY1降解测定中具有活性。

[0761] 一般来讲,如通过表1中的实例化合物数据示出的,在实例部分中描述的HTRF测定中,本发明的化合物证明 pIC_{50} 为7.0或更多。本发明的优选的化合物证明 pIC_{50} 为7.5或更多。本发明的更优选的化合物证明 pIC_{50} 为8.0或更多。本发明的最优选的化合物证明 pIC_{50} 为8.5或更多。

[0762] 在本文实例部分中所述的OCI-LY1降解测定中,如通过在表2中的实例化合物示出的,具有式I的化合物也可证明 pDC_{50} 为7.0或更多(优选地8.0或更多)。

[0763] 对实例生成了以下数据:

[0764] 表1

[0765]

实例	HTRF 平均 pIC_{50}	实例	HTRF 平均 pIC_{50}	实例	HTRF 平均 pIC_{50}	实例	HTRF 平均 pIC_{50}
1a	7.99	9l	7.93	11u	7.94	12x23	8.29

[0766]

1b	8.71	9m	8.60	11v	8.27	12x24	7.84
1c	8.63	9n	8.31	11w	8.43	12x25	7.8
1d	8.44	9o	8.03	11x	8.45	12x26	8.72
1e	8.49	9p	8.54	11y	7.33	12x28	8.5
1f	8.60	9q	8.37	11z	7.88	12x30	8.7
1g	8.50	9r	8.44	12a	8.20	12x31	8.42
1h	8.44	9s	7.71	12b	8.60	12x32	8.43
1i	8.51	9t	8.37	12c	8.53	12x33a	8.67
1j	8.53	9u	8.38	12d	8.31	12x33b	8.11
1k	7.42	9v	8.33	12e	8.32	12x35	8.27
1l	7.59	9w	8.56	12f	8.02	12x36	8.11
1m	8.03	9x	8.46	12g	8.58	12x38	8.43
1n	7.86	9y	8.56	12h	8.69	12x39	8.6
2a	8.62	9za	8.12	12i	8.89	12x40	7.97
2b	7.65	9zb	8.01	12j	8.58	12x42	8.21
3a	8.79	10a	7.91	12x01	7.57	12x44	8.3
4a	8.46	10b	7.80	12x02	7.67	12x45a	7.95
4b	8.20	10c	8.30	12x03	7.81	12x45b	8.32
4c	7.86	10d	7.68	12x05	8.43	12x46	7.95
4d	7.78	11a	8.56	12x06	7.52	12x47	8.08
4e	7.73	11b	7.48	12x07	7.33	12x48a	8.37
5a	8.82	11c	7.26	12x08	7.23	12x48b	7.73
6a	7.85	11d	7.19	12x09	8.77	12x49	8.2
7a	9.11	11e	9.06	12x10	7.93	12x50	8.15
7b	8.79	11f	8.26	12x11	8.79	13a	8.17
8a	7.97	11g	8.28	12x12	7.25	13b	7.51
9a	8.60	11h	8.25	12x13	8.25	13c12	7.71
9a-1	8.74	11i	7.51	12x14	8.46	13p01	7.07
9a-2	8.53	11j	8.22	12x15-d3	8.75	13p06	7.93
9b	8.51	11k	8.01	12x16a	8.69	13p08	7.98
9c	8.46	11l	7.35	12x16b	8.27	13p11	8.14

[0767]	9d	8.38	11m	8.41	12x17a	8.4	13p12	7.72
	9e	8.43	11n	7.83	12x17b	7.88	13f04	7.23
	9f	7.99	11o	8.12	12x18	8.26	13f05	8.18
	9g	8.64	11p	8.39	12x19	8.23	14a	7.81
	9h	8.47	11q	8.32	12x20	8.43	14b	7.33
	9i	8.57	11r	8.00	12x21	8.45		
	9j	8.38	11s	8.41	12x22	7.64		
	9k	8.37	11t	8.46				

[0768] 表2

实例	OCI-LY1 平均	实例	OCI-LY1 平均	实例	OCI-LY1 平均	实例	OCI-LY1 平均
1g	8.76	9f	7.72	11r	7.57	12x16a	8.4
1k	7.8	9g	8.16	12c	8.44	12x28	6.43
1l	7.56	9j	7.99	12f	8.1	12x30	8.2
2a	8.86	9p	8.33	13a	8.49	12x31	8.27
2b	7.87	10a	8.46	13b	7.39	12x42	7.02
9a	8.42	10b	7.23	14a	7.8	12x47	8.08
9a-1	8.61	10d	7.54	14b	7.41	13p01	7.95
9c	8.79	11b	7.22	12x03	8.21	13f04	7.5
9d	8.13	11c	7.33	12x05	8.47	13f05	8.53
9e	8.3	11d	7.04	12x06	7.51		

[0770] 药物组合物

[0771] 根据本发明的另一方面,提供了药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合的如上文所定义的本发明化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0772] 本发明的组合物可以处于适合于以下使用的形式:口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散的粉末或颗粒剂、糖浆剂或酞剂),局部使用(例如作为霜剂、软膏剂、凝胶,或者水性或油性溶液或悬浮液),通过吸入施用(例如作为细碎的粉末或液体气溶胶剂),通过吹施用(例如作为细碎的粉末)或肠胃外施用(例如作为静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液,或者作为直肠给药的栓剂)。

[0773] 本发明的组合物可以使用常规药物赋形剂,通过本领域众所周知的常规程序获得。因此,旨在口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0774] 用于在疗法中使用的本发明化合物的有效量是足以治疗或预防在此提及的增殖性病症、减缓其进展和/或减轻与所述病症相关联的症状的量。

[0775] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必然将根据所治疗的个体和具体施用途径而变化。例如,旨在向人类口服施用的配制品将通常含有例如与适当且便利的量的赋形剂(按总组合物的重量计可以从约5%变化至约98%)配混的0.5mg至0.5g(更适合地0.5mg至100mg,例如1mg至30mg)的活性剂。

[0776] 根据熟知的医学原理,针对治疗或预防目的,具有式I的化合物的剂量大小将自然地根据病症的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径而变化。

[0777] 在使用本发明的化合物用于治疗目的或预防目的时,通常这样将其施用:使得如果需要分剂量,则接受例如0.1mg/kg体重至75mg/kg的体重范围内的日剂量。一般而言,当采用肠胃外途径时,将施用较低剂量。因此,例如,对于静脉内或腹膜内施用,将通常使用例如0.1mg/kg体重至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地,对于通过吸入施用,将使用例如0.05mg/kg体重至25mg/kg体重范围内的剂量。口服施用也可以是适合的,特别是以片剂形式。典型地,单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

[0778] 治疗用途及应用

[0779] 本发明提供了用作BCL6活性的抑制剂的化合物。

[0780] 本发明因此提供了在体外或在体内抑制BCL6活性的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0781] 本发明还提供了治疗需要这种治疗的患者的牵涉BCL6活性的疾病或障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0782] 本发明提供了在体外或在体内抑制细胞增殖的方法,所述方法包括将细胞与有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物接触。

[0783] 本发明提供了治疗需要这种治疗的患者中的增殖性障碍的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0784] 本发明提供了治疗需要这种治疗的患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物。

[0785] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于在疗法中使用。

[0786] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于在治疗增殖性病症中使用。

[0787] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,或药物组合物,用于在治疗癌症中使用。在特定的实施例中,该癌症为人类癌症。

[0788] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在抑制BCL6活性(即抑制BCL6转录阻遏和/或辅阻遏物结合)中使用。

[0789] 已经发现本发明的某些化合物结合至BCL6并且引发BCL6的降解。因此,本发明还提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,用于在BCL6降解中使用。

[0790] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化

物,用于在治疗牵涉BCL6活性的疾病或障碍中使用。

[0791] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗增殖性病征的药物中的用途。

[0792] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。合适地,该药物用于在治疗人类癌症中使用。

[0793] 本发明提供了如本文所定义的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,在制造用于抑制BCL6活性(即BCL6转录阻遏和/或辅阻遏结合的抑制中)的药物中的用途。

[0794] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于降解BCL6的药物中的用途。

[0795] 本发明提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物在制造用于治疗牵涉BCL6活性的疾病或障碍的药物中的用途。

[0796] 术语“增殖性障碍”和“增殖性病征”在本文中可互换使用,涉及不希望出现的过量或异常细胞的不需要或不受控制的细胞增殖(无论是在体外还是在体内),如赘生性生长或增生性生长。增殖性病征的实例包括但不限于恶变前细胞增殖和恶性细胞增殖,包括但不限于恶性赘生物和肿瘤,癌症(包括乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和鳞状细胞癌(SCC)(包括头和颈、食道、肺、和卵巢的SCC),白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML)),淋巴瘤(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)和慢性髓细胞白血病(CML)),银屑病,骨病,纤维增殖性障碍(例如,结缔组织的纤维增殖性障碍),以及动脉粥样硬化。可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于淋巴系统、血管、肺、结肠、乳腺、卵巢、前列腺、肝、胰腺、脑、和皮肤。

[0797] 抗癌作用可以通过一种或多种机制产生,包括但不限于:调节细胞增殖、抑制血管生成(新血管形成)、抑制转移(肿瘤从其起源扩散)、抑制侵袭(肿瘤细胞扩散到邻近的正常结构中)、或促进细胞凋亡(程序性细胞死亡)。

[0798] 作为BCL6的抑制剂,本文披露的化合物或其药学上可接受的盐,在各种BCL6介导的疾病状态中具有潜在的治疗用途。BCL6表达与多种淋巴瘤相关(Wagner等人,British J Haematology[英国血液学杂志],2010,152,3-12)。BCL6参与弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中的染色体易位,并且已经报道BCL6的抑制剂杀死DLBCL细胞(Cerchiotti等人,Cancer Cell[癌细胞],2010,17,400-411)、原发性低级滤泡性淋巴瘤细胞(Cardenas等人,Clin Cancer Res[临床癌症研究],2017,23(4),885-893)和伯基特淋巴瘤细胞(Polo等人,Nat.Med.[自然医药],2004,10,1329-1335)。滤泡辅助性T细胞的形成需要BCL6(Hatzi等人,J Exp Med[实验医学杂志],2015,212(4),539-553),其提出BCL6抑制剂可被用于治疗血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL)的可能性,其中BCL6被强烈表达(Cortes&Palomero,Curr Opin Hematol[血液学最新观点],2016,23,434-443)。

[0799] BCL6还牵涉具有对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)获得性抗性的白血病细胞。TKI典型地不能根除引发白血病的细胞,这可经常导致白血病在初始治疗后复发。BCL6已被鉴定为在Ph⁺急性淋巴细胞白血病(ALL)(Duy等人,Nature[自然],2011,473,384-388)和Ph⁺慢性髓细胞白血病(CML)(Hurtz等人,J Exp Med[实验医学杂志],2011,208(11),2163-2174)两者中的TKI耐药性路径的重要组分。因此,BCL6抑制剂可与TKI组合用于治疗ALL和CML。

[0800] 另外的非血液学实体瘤可用BCL6抑制剂来治疗。BCL6在大约50%的乳腺肿瘤中扩增并且在许多乳腺癌细胞系(包括三阴性乳腺癌细胞系)中表达(Walker等人,Oncogene[癌基因],2015,34,1073-1082)。BCL6对非小细胞肺癌(NSCLC)细胞的存活和增殖也很重要,主要是由于参与DNA损伤修复的基因的表达(Marullo等人,Proc107th Annual Meeting AACR [第107界AACR年会],2016,摘要nr 1271和Deb等人,Cancer Res.[癌症研究],2017,Apr.4, doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-3052)。BCL6扩增在鳞状细胞癌(SCC)(包括头颈、食道、肺、和卵巢的SCC)中也很普遍。此外,已报道BCL6的抑制是胶质瘤和胶质母细胞瘤的适合的治疗靶标(Xu等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A,[美国国家图书馆院刊]2017,114(15), 3981-3986;Fabre等人,PLoS One[公共科学图书馆综合],2020,15(4):e0231470)。

[0801] 根据说明书的另一方面,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,用于在血液学癌症如淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、伯基特淋巴瘤(BL)和血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤(AITL)),白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)和慢性髓细胞白血病(CML))和多发性骨髓瘤,以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和鳞状细胞癌(SCC)(包括头和颈、食道、肺、和卵巢的SCC))的治疗中使用。

[0802] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在治疗淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL和AITL)中使用的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0803] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在治疗DLBCL和FL中使用的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0804] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在治疗白血病(包括ALL、AML和CML)中使用的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0805] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在治疗实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC和SCC)中使用的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0806] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(例如人)中治疗血液学癌症例如淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL和AITL),白血病(包括ALL、AML和CML)和多发性骨髓瘤,以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC和SCC(包括头和颈、食道、肺和卵巢的SCC))的方法,该方法包括施用有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0807] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(例如人)中治疗淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL和AITL)的方法,该方法包括施用有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0808] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(例如人)中治疗DLBCL和FL的方法,该方法包括施用有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0809] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(例如人)中治疗白血病(包括ALL、AML和CML)的方法,该方法包括施用有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0810] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(例如人)中治疗实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC和SCC(包括头和颈、食道、肺、和卵巢的

SCC))的方法,该方法包括施用有效量的如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0811] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗血液学癌症例如淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL和AITL),白血病(包括ALL、AML和CML)和多发性骨髓瘤,以及实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC和SCC(包括头和颈、食道、肺、和卵巢的SCC))中使用的药物中的用途。

[0812] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗淋巴瘤(包括DLBCL、FL、BL和AITL)中使用的药物中的用途。

[0813] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗DLBCL和FL中使用的药物中的用途。

[0814] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗白血病(包括ALL、AML和CML)中使用的药物中的用途。

[0815] 根据说明书的此方面的另一个特征,提供了如本文所定义的化合物或其药学上可接受的盐,在制造用于在治疗实体瘤(包括胶质瘤、乳腺癌、NSCLC和SCC(包括头和颈、食道、肺和卵巢的SCC))中使用的药物的中的用途。

[0816] BCL6也与癌症领域外的其他疾病状态相关。这些包括HIV(Cai等人,J.Virol.[病毒学杂志],2019,93,e01073/1-e01073/15)、败血症(Zhang等人,Int.Immunopharmacol.,[国际免疫药理学]2019,75,105789)、移植物抗宿主病(Paz等人Blood,[血液]2019,133,94-99)、包括非酒精性脂肪性肝炎的非酒精性脂肪性肝病(Sommars等人,eLife杂志,2019,8,e43922/1-e43922/25;Chikada等人,Sci.Rep.,[科学报告]2020,10,9704)和自身免疫疾病(Crotty,Immunity[免疫力],2014,41,529-542;Lintermann等人,J.Exp.Med.Vol.[实验医学杂志],2008,206(3),561-576)。自身免疫疾病或病症的实例包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、格雷夫斯病、自身免疫溶血性贫血、多发性硬化症、1型糖尿病、古德帕斯雷综合征(Goodpasture's syndrome)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、免疫血小板性紫癜、动脉粥样硬化、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、强直性脊柱炎、血清阴性脊椎关节病、自身免疫甲状腺炎、斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)、休斯综合征(Hughes's syndrome)、银屑病、银屑病关节炎、重症肌无力、血小板减少性紫癜、阿狄森氏病、原发性胆汁性肝硬化、弥漫性硬皮病、多发性肌炎、皮炎、自身免疫肝炎、自身免疫硬化性胆管炎、局限性硬皮病、自身免疫葡萄膜炎、获得性血友病、恶性贫血、天疱疮、类天疱疮和白癜风。

[0817] 在一个实施例中,本发明提供了如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或药物组合物,用于在治疗自身免疫疾病(例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、格雷夫斯病、自身免疫溶血性贫血、多发性硬化症、1型糖尿病、古德帕斯雷综合征、桥本氏甲状腺炎、格-巴二氏综合征、免疫血小板性紫癜、动脉粥样硬化、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、强直性脊柱炎、血清阴性脊椎关节病、自身免疫甲状腺炎、斯耶格伦氏综合征、休斯综合征、银屑病、银屑病关节炎、重症肌无力、血小板减少性紫癜、阿狄森氏病、原发性胆汁性肝硬化、弥漫性硬皮病、多发性肌炎、皮炎、自身免疫肝炎、自身免疫硬化性胆管炎、局限性硬皮病、自身免疫葡萄膜炎、获得性血友病、恶性贫血、天疱疮、类天疱疮或白癜风),HIV,败血症,移植物抗宿主病,非酒精性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝炎中使用。

[0818] 在一个实施例中,提供了如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物或药物组合物在制造用于在治疗自身免疫疾病(例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、格雷夫斯病、自身免疫溶血性贫血、多发性硬化症、1型糖尿病、古德帕斯雷综合征、桥本氏甲状腺炎、格-巴二氏综合征、免疫血小板性紫癜、动脉粥样硬化、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、强直性脊柱炎、血清阴性脊椎关节病、自身免疫甲状腺炎、斯耶格伦氏综合征、休斯综合征、银屑病、银屑病关节炎、重症肌无力、血小板减少性紫癜、阿狄森氏病、原发性胆汁性肝硬化、弥漫性硬皮病、多发性肌炎、皮炎、自身免疫肝炎、自身免疫硬化性胆管炎、局限性硬皮病、自身免疫葡萄膜炎、获得性血友病、恶性贫血、天疱疮、类天疱疮或白癜风),HIV,败血症,移植物抗宿主病,非酒精性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝炎中使用的药物的中的用途。

[0819] 在一个实施例中,提供了用于在需要此类治疗的温血动物(例如人)中治疗自身免疫疾病(例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、格雷夫斯病、自身免疫溶血性贫血、多发性硬化症、1型糖尿病、古德帕斯雷综合征、桥本氏甲状腺炎、格-巴二氏综合征、免疫血小板性紫癜、动脉粥样硬化、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、强直性脊柱炎、血清阴性脊椎关节病、自身免疫甲状腺炎、斯耶格伦氏综合征、休斯综合征、银屑病、银屑病关节炎、重症肌无力、血小板减少性紫癜、阿狄森氏病、原发性胆汁性肝硬化、弥漫性硬皮病、多发性肌炎、皮炎、自身免疫肝炎、自身免疫硬化性胆管炎、局限性硬皮病、自身免疫葡萄膜炎、获得性血友病、恶性贫血、天疱疮、类天疱疮或白癜风),HIV,败血症,移植物抗宿主病,非酒精性脂肪性肝病或非酒精性脂肪性肝炎的方法,该方法包括施用有效量的如本文定义的化合物或其药学上可接受的盐。

[0820] 施用途径

[0821] 可以将本发明的化合物或包含这些化合物的药物组合物通过任何方便的施用途径(无论是全身、外周还是局部(即,在所希望作用的部位))施用至受试者。

[0822] 施用途径包括但不限于口服(例如通过咽下);经颊;舌下;经皮(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);经粘膜(包括例如通过贴剂、硬膏剂等);鼻内(例如通过鼻喷剂);眼睛(例如,通过滴眼剂);肺部(例如,通过吸入或吹入疗法,使用例如经由气溶胶剂,例如通过嘴部或鼻部);直肠(例如,通过栓剂或灌肠);阴道(例如,通过子宫托);胃肠外,例如通过注射,包括皮下、真皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眼眶内、腹膜内、气管内、角质层下、关节内、蛛网膜下和胸骨内;通过植入贮库或储库,例如皮下或肌内。

[0823] 组合疗法

[0824] 上文所定义的抗增殖治疗可以作为唯一疗法来应用,或者除本发明的化合物之外,还可以涉及常规的手术或放射疗法或化学疗法。这类化学疗法可以包括以下类别的抗肿瘤剂中的一种或多种:-

[0825] (i) 如在内科肿瘤学中使用的其他抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,如烷基化剂(例如顺铂、奥沙利铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢物(例如阿糖胞苷、吉西他滨以及抗叶酸剂如氟嘧啶(像5-氟尿嘧啶和替加氟),雷替曲塞,甲氨喋呤,阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,像阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(像长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)和紫杉烷(像紫杉

醇和泰索帝)以及polo激酶抑制剂);以及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(像依托泊苷和替尼泊苷),安吡啶,拓扑替康和喜树碱);

[0826] (ii) 细胞生长抑制剂,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和吡啶昔芬(iodoxyfene)),抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮),LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林),类固醇激素包括孕激素(例如醋酸甲地孕酮)和皮质类固醇(例如,地塞米松、泼尼松、和泼尼松龙),芳香酶抑制剂(例如,阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)以及5 α -还原酶抑制剂(如非那雄胺);

[0827] (iii) 抗侵袭剂[例如c-Src激酶家族抑制剂像4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹啉(AZD0530;国际专利申请W0 01/94341),N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(达沙替尼,BMS-354825;J.Med.Chem.[医药化学杂志],2004,47,6658-6661)和博舒替尼(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂像马立马司他,尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂或乙酰肝素酶的抗体];

[0828] (iv) 生长因子功能的抑制剂:例如,这类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗[HerceptinTM],抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗[爱必妥,C225]以及Stern等人披露的任何生长因子抗体或生长因子受体抗体(Critical reviews in oncology/haematology[肿瘤学/血液学关键评论],2005,第54卷,第11-29页);此类抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹啉-4-胺(吉非替尼,ZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺(埃罗替尼,OSI-774)和6-丙烯酰基酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹啉-4-胺(CI 1033)、erbB2酪氨酸激酶抑制剂例如拉帕替尼);肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;血小板衍生生长因子家族的抑制剂,如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂例如法尼基转移酶抑制剂,例如索拉非尼(BAY43-9006)、替吡法尼(R115777)和洛那法尼(SCH66336)),通过MEK和/或AKT激酶进行的细胞信号传导的抑制剂,c-kit抑制剂,abl激酶抑制剂,PI3激酶抑制剂,P1t3激酶抑制剂,CSF-1R激酶抑制剂,IGF受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂;极光激酶抑制剂(例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459)以及细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂如CDK2和/或CDK4抑制剂;

[0829] (v) 抗血管生成剂,如抑制血管内皮生长因子的作用的那些[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(AvastinTM)和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂如凡德他尼(ZD6474)、瓦他拉尼(PTK787)、舒尼替尼(SU11248)、阿西替尼(AG-013736)、帕唑帕尼(GW786034)和4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹啉(AZD2171;W0 00/47212中的实例240),化合物如国际专利申请W0 97/22596、W0 97/30035、W0 97/32856和W0 98/13354中披露的那些以及通过其他机制起作用的化合物(例如利诺胺、整合素 α v β 3功能的抑制剂和血管抑素)];

[0830] (vi) 血管损伤剂如康普瑞汀A4和化合物以及国际专利申请W0 99/02166、W0 00/40529、W0 00/41669、W0 01/92224、W0 02/04434和W0 02/08213中所披露的化合物;

[0831] (vii) 内皮素受体拮抗剂,例如齐泊腾坦(zibotentan)(ZD4054)或阿曲生坦(atrasentan);

[0832] (viii) DNA损伤应答(DDR)途径的抑制剂,例如ATM(如KU-60019、M3541、AZD0156或AZD1390)和ATR(如M6620、AZD6738或BAY1895344)的抑制剂;

[0833] (ix) 反义疗法,例如针对以上列出的靶标的那些,如ISIS 2503(一种抗ras反义疗法);

[0834] (x) 基因治疗方法,包括例如替换异常基因的方法,如异常p53或异常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因定向酶前药治疗)方法,如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些和增加对于化学疗法或放射疗法患者耐受性的方法,如多抗药性基因疗法;以及

[0835] (xi) 免疫治疗方法,包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法(例如用细胞因子如白介素2、白介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染,降低T细胞失能的方法,使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突状细胞)的方法,使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法,使用抗独特型抗体的方法和使用检查点抑制剂(例如靶向CTLA-4的抑制剂(例如伊匹单抗)、靶向PD-1的抑制剂(例如纳武单抗、派姆单抗或塞普利单抗)或靶向PD-L1的抑制剂(例如阿特珠单抗、阿维鲁单抗或度伐鲁单抗))的方法。

[0836] 在特定的实施例中,除了本发明的化合物之外,上文所定义的抗增殖治疗还可以涉及常规手术或放射疗法或化学疗法,其中化学疗法可以包括一种或多种抗肿瘤剂,该抗肿瘤剂选自丙卡巴肼、卡莫司汀、阿糖胞苷、洛莫司汀、伊立替康、替莫唑胺、顺铂、卡铂、多柔比星、甲氨蝶呤、依托泊苷、环磷酰胺、异环磷酰胺和长春新碱。

[0837] 在另一特定实施例中,除本发明的化合物之外,上文所定义的抗增殖治疗还可涉及常规的手术或放射疗法或化学疗法,其中该化学疗法可包括一种或多种选自BCL-2家族抑制剂(例如维特克拉和/或纳威托克斯),BTK抑制剂(例如依鲁替尼(Ibrutinib)、阿库鲁替尼(Acalabrutinib)、特布替尼(Tirabrutinib)(ONO/GS-4059)、BGB-3111或斯培鲁替尼(CC-292)、TNF抑制剂(例如那度胺),EZH2抑制剂(例如他泽司他、CPI-0209、CPI-1205、DS-3201、HH2853 PF-06821497、GSK126、GSK343、SHR2554或EPZ011989),皮质类固醇(例如地塞米松、泼尼松或泼尼松龙),HDAC抑制剂(例如帕比司他、恩替诺特、罗米地辛、贝林司他或伏立诺他),ATR或ATM激酶抑制剂和EGFR酪氨酸激酶抑制剂。

[0838] 这种结合治疗可以通过同时、顺序或单独地将该治疗的各个组分进行给药的方式来实现。此类组合产品采用在上文所述的剂量范围内的本发明化合物,以及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。

[0839] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及另一种抗肿瘤剂。

[0840] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗增殖性病症如癌症(例如涉及实体瘤的癌症)的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及上文列出的任何一种抗肿瘤剂。

[0841] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗癌症的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及酪氨酸激酶抑制剂。

[0842] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗白血病(如ALL和CML)的组合,该组合包含

如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及酪氨酸激酶抑制剂。

[0843] 根据本发明的此方面,提供了用于治疗淋巴瘤的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及EZH2抑制剂。

[0844] 根据本发明的此方面,进一步提供了用于治疗癌症的组合,该组合包含如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及皮质类固醇。

[0845] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与另一种抗肿瘤剂(任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂)组合用于在治疗癌症中使用。

[0846] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与酪氨酸激酶抑制剂(任选地选自上文列出的一种酪氨酸激酶抑制)组合用于在治疗癌症中使用剂。

[0847] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与酪氨酸激酶抑制剂(任选地选自上文列出的一种酪氨酸激酶抑制剂)组合用于在治疗白血病(如ALL和CML)中使用。

[0848] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与EZH2抑制剂(任选地选自上文列出的一种EZH2抑制剂)组合用于在治疗癌症中使用。

[0849] 在本发明的另一方面,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物与EZH2抑制剂(任选地选自上文列出的一种EZH2抑制剂)组合用于在治疗淋巴瘤中使用。

[0850] 在此,在使用术语“组合”的情况下,应当理解,这是指同时、单独或顺序施用。在本发明的一方面,“组合”是指同时施用。在本发明的另一方面,“组合”是指单独施用。在本发明的另一方面,“组合”是指顺序施用。在顺序或单独施用,延迟施用第二组分不应当导致该组合的有益作用丧失。

[0851] 根据本发明的又一个方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含与药学上可接受的稀释剂或载体联合且与抗肿瘤剂(任选地选自上文列出的一种抗肿瘤剂)组合的本发明化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0852] 实例

[0853] 下面参照附图进一步描述本发明的特定的实施例,其中:

[0854] 图1显示出流式细胞术脾细胞分级门控策略:GC B细胞根据以下分级门控策略进行门控:活的->单细胞(双峰排除)->淋巴细胞->CD19+CD20+>GL7+CD95+(亮正方形);非GC B细胞根据以下分级门控策略进行门控:活的->单细胞(双峰排除)->淋巴细胞->CD19+CD20+>GL7-CD95-(暗正方形)。

[0855] 图2显示出在各种浓度下没有(媒介物)或具有实例4b的非GC B细胞中,BCL6的流式细胞术表达水平(几何平均荧光强度-GeoMFI)。受刺激的和未受刺激的B细胞BCL6表达分别用上部和中部虚线说明,而下部的虚线代表CD4刺激T细胞的生物背景表达。

[0856] 图3显示出在各种浓度下没有(媒介物)或具有实例4b的GC B细胞中,Blimp的流式细胞术表达水平(几何平均荧光强度-GeoMFI)。未受刺激的和受刺激的非GC B细胞Blimp表

达用虚线说明。

[0857] 图4显示出GC B细胞的数量,其由在CD19+CD21+脾细胞上没有(媒介物)或具有实例4b(在10 μ M下)的谱系标志物GL7和CD95表达定义。

[0858] 缩写

[0859]	APCI	大气压化学电离
[0860]	aq.	水性
[0861]	Ar	氩
[0862]	Boc	叔丁氧基羰基保护基团
[0863]	br	宽峰(在NMR光谱中)
[0864]	conc.	浓缩的
[0865]	d	双峰(在NMR谱中)
[0866]	DCM	二氯甲烷
[0867]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0868]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0869]	DMSO	二甲亚砜
[0870]	ESI	电喷雾电离
[0871]	EtOAc	乙酸乙酯
[0872]	EtOH	乙醇
[0873]	FID	自由感应衰减
[0874]	h	小时
[0875]	HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物
[0876]	HPLC	高效液相色谱
[0877]	HRMS	高分辨质谱法
[0878]	Josiphos	Pd催化反应的配体:(R)-1-[(S)-2-(二环己基膦基)二茂铁基]乙基-叔丁基膦
[0879]	KP-Sil	拜泰齐公司(Biotage)KP-Sil(50 μ M不规则硅)
[0880]	LCMS	液相色谱和质谱法
[0881]	MeOH	甲醇
[0882]	MeCN	乙腈
[0883]	MS	质谱法
[0884]	Ms	甲磺酰基(甲烷磺酰基)
[0885]	m	多重峰(在NMR光谱中)
[0886]	MHz	兆赫
[0887]	min	分钟
[0888]	mins	分钟
[0889]	mL	毫升
[0890]	m/z	质荷比
[0891]	NMP	N-甲基吡咯烷酮

[0892]	NMR	核磁共振
[0893]	Pd/C	活性炭上的钯
[0894]	ppm	百万分率
[0895]	q	四重峰(在NMR光谱中)
[0896]	QToF	四极杆飞行时间
[0897]	quin.	五重峰(在NMR光谱中)
[0898]	Rt, RT	保留时间(在LCMS中)
[0899]	rt	室温
[0900]	s	单峰(在NMR光谱中)
[0901]	SCX-2	强阳离子交换(例如 Isolute® SCX-2柱)
[0902]	t	三重峰(在NMR光谱中)
[0903]	Tf	三氟甲磺酸酯(三氟甲烷磺酸酯)
[0904]	TFA	三氟乙酸
[0905]	THF	四氢呋喃
[0906]	T3P	丙基膦酸酐
[0907]	uL	微升
[0908]	UPLC	超高效液相色谱
[0909]	Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨

[0910] 分析方法:LCMS

[0911] 方法T2

[0912] 在Agilent 1200系列HPLC和与具有双多模APCI/ESI源的6210飞行时间质谱偶联的二极管阵列检测器上进行LC/MS和HRMS分析。在40°C下,在Merck Chromolith快速柱(RP-18e, 25x2mm)上(使用1.5mL/min的流速,在2分钟的梯度洗脱中,在254nm处检测)进行分析分离。流动相是甲醇(溶剂A)和水(溶剂B)的混合物,两者均含有0.1%甲酸。梯度洗脱如下:经1.25min 5:95 (A/B) 至100:0 (A/B), 100:0 (A/B) 持续0.5min,并且然后经0.05min恢复回到5:95 (A/B),最终5:95 (A/B) 持续0.2min。

[0913] 方法T4

[0914] 如方法T2,除了在30°C下,使用0.75mL/min的流速,在4分钟的梯度洗脱如下:经2.5min 5:95 (A/B) 至100:0 (A/B), 100:0 (A/B) 持续1min,并且然后经0.1min恢复回到5:95 (A/B),最终5:95 (A/B) 持续0.4min。

[0915] 方法X2

[0916] 在沃特斯Acquity UPLC和与配备有多模式ESI/APCI源的沃特斯G2 QToF质谱偶联的二极管阵列检测器上进行LC/MS和HRMS分析。在30°C下,在PhenomenexKinetex C18柱(30x2.1mm, 2.6u, 100A)上(使用0.5mL/min的流速,在2分钟的梯度洗脱中,在254nm处检测)进行分析分离。流动相是甲醇(溶剂A)和水(溶剂B)的混合物,两者均含有0.1%甲酸。梯度洗脱如下:经1.25min 10:90 (A/B) 至90:10 (A/B), 90:10 (A/B) 持续0.5min,并且然后经0.15min恢复回到10:90 (A/B),最终10:90 (A/B) 持续0.1min。

[0917] 方法X4

[0918] 如方法X2,除了使用0.3mL/min的流速外,在4分钟的梯度洗脱如下:经3min10:90

(A/B) 至 90:10 (A/B), 90:10 (A/B) 持续 0.5min, 并且然后经 0.3min 恢复回到 10:90 (A/B), 最终 10:90 (A/B) 持续 0.2min。

[0919] 分析方法: NMR

[0920] 在配备 5mm BBO/QNP 探针的布鲁克 Avance 500 光谱仪或配备 5mm TCI Cryo 探针的布鲁克 Avance Neo 600 光谱仪上收集 NMR 数据。¹H 和 ¹³C 光谱参考内部氘溶剂。所有 NMR 数据在 298K 的温度下获得。使用布鲁克 Topspin 2.1 或布鲁克 Topspin 4 获得并且加工所有数据。

[0921] 使用具有 16 次扫描的布鲁克标准 1D zg30 脉冲序列获得 ¹H NMR 光谱。扫描宽度为 20.5ppm, 并且 FID 含有 64k 时域数据点。

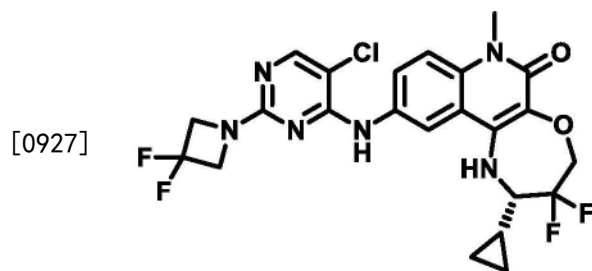
[0922] 纯化方法

[0923] 除非在文中另外说明, 否则制备型 HPLC 纯化在安捷伦 6120MS-Prep LC 上, 使用 ACE 5C18-PFP 250x21.2mm (或 30mm) 柱, 使用 15min 梯度的水: 甲醇 (两者用 0.1% 甲酸修饰) - 例如 90:10 至 0:100 或 60:40 至 0:100 - 以 20mLmin⁻¹ (或对 30mm 柱, 40mLmin⁻¹) 的流速进行。

[0924] 使用预填充的拜泰齐公司 SNAP KP-Si1 柱进行快速柱色谱法。使用如需要的拜泰齐公司 SNAP 超 C-18 12g 和 30g 柱进行反相色谱法。

[0925] 实例化合物

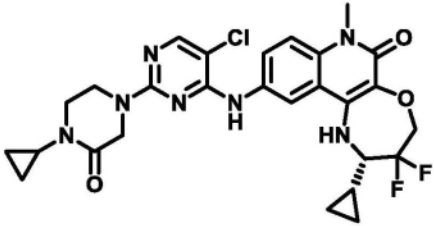
[0926] 实例 1a: (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



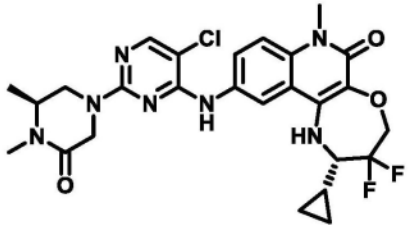
[0928] 在氩气下, 将 (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (中间体 A1, 11.5mg, 0.025mmol)、3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐 (8mg, 0.062mmol) 和 DIPEA (80μL, 0.46mmol) 在乙腈 (0.6mL) 中的混合物加热至 80℃ 持续 1 小时, 然后进一步在微波辐射下加热至 120℃ 持续 19h。将粗产物在减压下浓缩, 溶解于 DMSO (1mL), 并且通过反相色谱法 (12g 拜泰齐公司 Ultra C18, 在水中的 10%-60%-90%-100% 甲醇, 0.1% 甲酸改性剂) 纯化。将含有产物的级分合并, 并且通过 SCX-2 (2g) 柱, 用甲醇 (10mL) 洗涤, 并且用 2M 甲醇氨 (25mL) 洗脱。将氨级分合并, 并且在减压下蒸发, 以给出呈灰白色固体的标题化合物 (4.3mg, 0.008mmol)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 8.14 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 7.55 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 6H), 3.72 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.65-0.59 (m, 1H), 0.39-0.33 (m, 1H); HRMS (方法 X4) RT=3.19min; m/z 针对 C₂₃H₂₂ClF₄N₆O₂⁺[M+H]⁺ 的计算值: 525.1429, 实测值: 525.1412。

[0929] 通过与用于制备实例 1a 类似的方法, 使用适当的胺 (作为游离碱或作为盐酸盐) 制备以下列表中的实例。对于实例 1b-1e, 使用微波辐射将反应混合物加热至 140℃ 持续 1-2h。对于实例 1f-11, 将反应混合物加热至 80℃ 持续 1.5-3h。通过反相色谱法进行纯化, 并且在一些情况下使用 SCX-2 柱将产物脱盐。

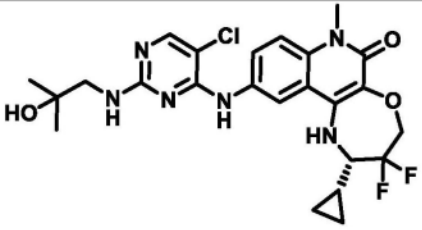
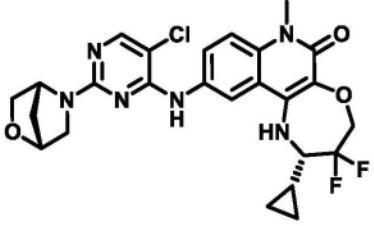
[0930]

实例	数据和备注	使用的胺
实例 1b: (S)-10-((5-氯-2-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	^1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.92 (dd, $J = 9.1$, 2.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.53-4.38 (m, 2 H), 4.22 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H), 4.16 (d, $J = 18.3$ Hz, 1 H), 3.92-3.87 (m, 1 H), 3.86-3.81 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.40 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 2.78-2.73 (m, 1 H), 1.45-1.36	1-环丙基-哌嗪 -2-酮

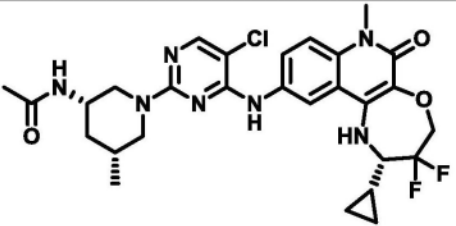
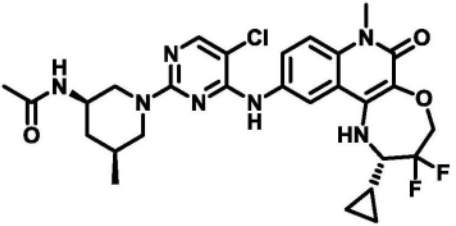
[0931]

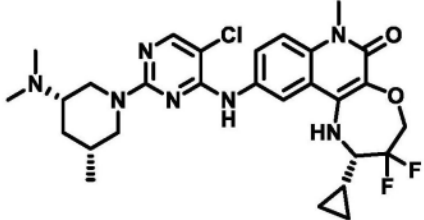
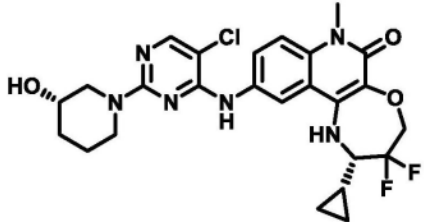
	(m, 1 H), 0.83-0.76 (m, 3 H), 0.71-0.67 (m, 2 H), 0.66-0.58 (m, 2 H), 0.37-0.31 (m, 1 H); HRMS m/z 针对 $C_{27}H_{29}ClF_2N_7O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 572.1989, 实测值: 572.1987。		
实例 1c: (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,4-二甲基-5-氧代咪唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮		1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.02-7.99 (m, 2 H), 7.96 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1 H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 4.53-4.38 (m, 3 H), 4.26 (dd, $J = 13.4, 2.7$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J = 18.5$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.51 (dd, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 1 H), 3.35-3.28 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 1.43-1.36 (m, 1 H), 1.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.81-0.75 (m, 1 H), 0.68-0.57 (m, 2 H), 0.38-0.33 (m, 1 H); HRMS m/z 针对 $C_{26}H_{29}ClF_2N_7O_3^+$ $[M+H]^+$ 的计算值: 560.1989, 实测值: 560.1982。	(S)-1,6-二甲基咪唑-2-酮盐酸盐
实例 1d: (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮: 甲酸 (1:1)	1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.51 (ddd, $J = 15.8, 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.43 (ddd, J	1-氨基-2-甲基丙-2-醇	

[0932]

	<p>= 23.9, 13.3, 7.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 1.47 - 1.40 (m, 1H), 1.15 (s, 6H), 0.84 - 0.76 (m, 1H), 0.72 - 0.65 (m, 1H), 0.65 - 0.59 (m, 1H), 0.40 - 0.34 (m, 1H)。HRMS m/z 针对 C₂₄H₂₈ClF₂N₆O₃[M+H]⁺ 的计算值: 521.1874, 实测值 521.1841。</p>	
<p>实例 1e: (S)-10-((2-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷-5-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.57 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 0.85 - 0.78 (m, 1H), 0.74 - 0.67 (m, 1H), 0.65 - 0.60 (m, 1H), 0.41 - 0.34 (m, 1H)。HRMS m/z 针对 C₂₅H₂₆ClF₂N₆O₃[M+H]⁺ 的计算值: 531.1717; 实测值 531.1725</p>	<p>(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷</p>
<p>实例 1f: N-((3S,5R)-1-(5-氯-4-((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺</p>	<p>¹H NMR (600 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 1H), 4.57 - 4.34 (m, 3H), 3.80 - 3.73</p>	<p>N-((3S,5R)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺 [由叔丁基(3S,5R)-3-氨基</p>

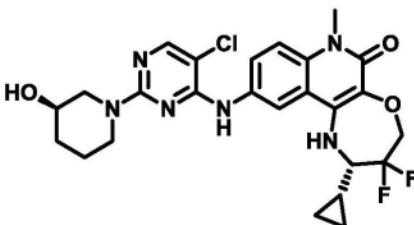
[0933]

	<p>(m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 12.6, 11.2 Hz, 1H), 2.31 (dd, J = 13.1, 11.4 Hz, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 1H), 1.14 - 1.05 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.83 - 0.77 (m, 1H), 0.72 - 0.65 (m, 1H), 0.65 - 0.59 (m, 1H), 0.41 - 0.35 (m, 1H)。HRMS: m/z 针对 C₂₈H₃₃ClF₂N₇O₃ [M+H]⁺ 的计算值: 588.2302, 实测值: 588.2307。</p>	<p>基-5-甲基哌啶-1-甲酸酯, 通过用乙酸酐酰化, 随后通过脱保护制备。]</p>
<p>实例 1g: N-((3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.56 - 4.37 (m, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 12.6, 11.1 Hz, 1H), 2.32 (dd, J = 13.1, 11.4 Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.10 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 - 0.78 (m, 1H), 0.72 - 0.65 (m, 1H), 0.65 - 0.58 (m, 1H), 0.41 - 0.33 (m, 1H)。HRMS: m/z 针对 C₂₈H₃₃ClF₂N₇O₃ [M+H]⁺ 的</p>	<p>N-((3R,5S)-5-甲基哌啶-3-基)乙酰胺 [由叔丁基(3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-甲酸酯, 通过用乙酸酐酰化, 随后通过脱保护制备。]</p>

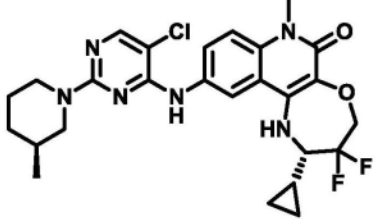
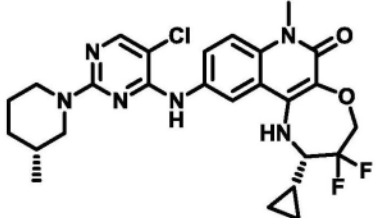
	计算值: 588.2302, 实测值: 588.2302。	
<p>实例 1h : (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(二甲基氨基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 2.36 - 2.11 (m, 9H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 1H), 0.84 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 0.74 - 0.69 (m, 1H), 0.55 - 0.46 (m, 2H), 0.39 - 0.25 (m, 1H)。</p> <p>HRMS : m/z 针对 C₂₈H₃₅ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺ 的计算值: 574.2509, 实测值: 574.2503。</p>	(3S,5R)-N,N,5-三甲基哌啶-3-胺 [由叔丁基(3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-甲酸酯, 通过用甲醛还原胺化, 随后通过脱保护制备]
<p>实例 1i: (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>¹H NMR (600 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄) δ 8.05 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.83 -</p>	(S)-哌啶-3-醇 盐酸盐

[0934]

[0935]

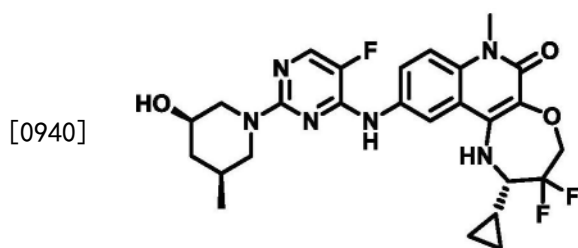
	1.74 (m, 1H), 1.57 - 1.37 (m, 3H), 0.86 - 0.75 (m, 1H), 0.72 - 0.65 (m, 1H), 0.65 - 0.58 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 1H)。 HRMS : m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 533.1874, 实测值: 533.1880		
实例 1j: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮		1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.58 - 4.36 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.38 - 3.26 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 12.9, 8.3$ Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 1H), 1.59 - 1.34 (m, 3H), 0.87 - 0.76 (m, 1H), 0.73 - 0.64 (m, 1H), 0.64 - 0.56 (m, 1H), 0.44 - 0.33 (m, 1H)。HRMS: m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值: 533.1874, 实测值: 533.1882	(R)-哌啶-3-醇 盐酸盐
实例 1k: (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz,	(S)-3-甲基哌啶 盐酸盐	

[0936]

	<p>1H), 4.59 - 4.29 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 2.83 (td, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 12.8, 10.6$ Hz, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.37 (m, 2H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.83 - 0.76 (m, 1H), 0.71 - 0.64 (m, 1H), 0.65 - 0.58 (m, 1H), 0.41 - 0.31 (m, 1H)。</p> <p>HRMS : m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值: 531.2081, 实测值: 531.2076</p>	
<p>实例 11: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>1H NMR (600 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 2.84 (ddd, $J = 13.1, 11.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.0, 10.6$ Hz, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.37 (m, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 1H), 0.70 - 0.65 (m, 1H), 0.64 - 0.59 (m, 1H), 0.41 - 0.33 (m, 1H)。</p> <p>HRMS : m/z 针对</p>	<p>(R)-3-甲基哌啶盐酸盐</p>

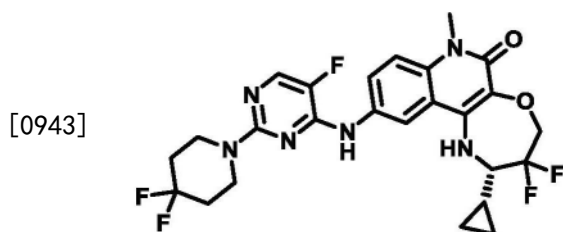
		$C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2[M+H]^+$ 的计算值: 531.2081, 实测值: 531.2084	
[0937]	实例 1m: (S)-10-((5-氯-2-(3-氟-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 3.93 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 1.56 (d, $J = 22.1$ Hz, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.75 - 0.67 (m, 1H), 0.60 - 0.48 (m, 2H), 0.43 - 0.26 (m, 1H)。HRMS: m/z 针对 $C_{24}H_{25}ClF_3N_6O_2 [M+H]^+$ 的计算值: 521.1680, 实测值: 521.1675	3-氟-3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐
	实例 1n: (S)-10-((5-氯-2-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	1H NMR (600 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 9.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 2H), 4.04 - 3.89 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.41 - 3.25 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 1H), 0.77 - 0.69 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 1H), 0.49 - 0.31 (m, 1H)。HRMS: m/z 针对 $C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3 [M+H]^+$ 的计	3-甲基氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐
[0938]		算值: 519.1723, 实测值: 519.1720	

[0939] 实例2a: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



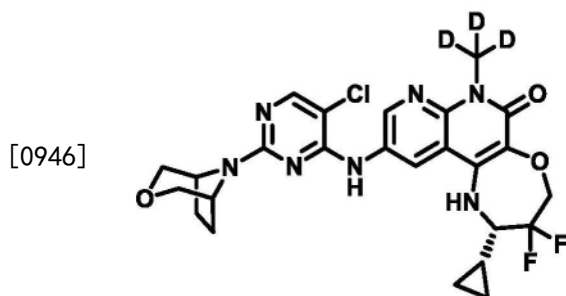
[0941] 将(S)-10-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A2,12.6mg,0.028mmol)、(3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇(中间体M2a,6.4mg,0.0556mmol)和DIPEA(20.00uL,0.1159mmol)在NMP(0.6mL)中的混合物在140℃下加热12h,然后用DMSO(0.8mL)稀释,并且通过反相色谱法(拜泰齐公司12g Ultra C-18柱;在水中的10%-30%-70%-100%甲醇(0.1%甲酸改性剂))纯化。将含有产物的级分合并,并且通过SCX-2(2g)柱,用甲醇(20mL)洗涤,并且用2M甲醇氨(25mL)洗脱。将氨基级分合并,并且在减压下蒸发以给出呈灰白色固体的标题化合物(7.5mg,0.014mmol)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.03(dd,J=9.1,2.1Hz,1H),7.98(d,J=2.1Hz,1H),7.84(d,J_{HF}=3.7Hz,1H),7.54(d,J=9.1Hz,1H),4.72-4.66(m,1H),4.53-4.35(m,3H),3.70(s,3H),3.54-3.48(m,1H),3.34-3.29(m,1H),2.46(dd,J=12.2,10.7Hz,1H),2.29(app.t,J=12.2Hz,1H),2.09-2.02(m,1H),1.66-1.56(m,1H),1.45-1.37(m,1H),1.06(q,J=11.7Hz,1H),0.94(d,J=6.6Hz,3H),0.82-0.76(m,1H),0.69-0.57(m,2H),0.43-0.34(m,1H);HRMS(方法X4)RT=2.56min;m/z针对C₂₆H₃₀F₃N₆O₃⁺[M+H]⁺的计算值:531.2332,实测值:531.2316。

[0942] 实例2b: (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



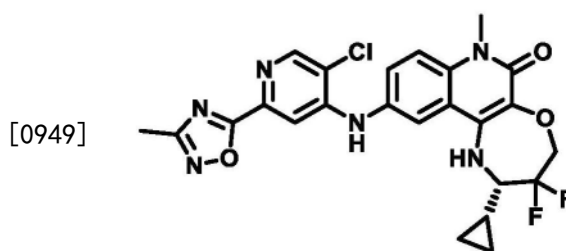
[0944] 在微波小瓶中,将4,4-二氟哌啶盐酸盐(19mg,0.12mmol)、DIPEA(35uL,0.20mmol)和(S)-10-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A2,23mg,0.05mmol)在NMP(0.40mL)中合并。将容器密封并且在140℃下加热24h。将所得混合物通过反相快速色谱法(在水中的40%-85%甲醇(0.1%甲酸))纯化。将含有产物的级分加载到Isolute SCX-2柱(1g)上,并且将该柱用甲醇洗涤,并且然后用20%1.4M甲醇氨洗脱。将产物进一步通过快速柱色谱法(在DCM中的3%-10%甲醇)纯化,并且将含有产物的级分合并,将溶剂在减压下去除以产出标题化合物(18.5mg)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.06(br s,1H),7.93(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.89(d,J=2.3Hz,1H),7.54(br d,J=9.1Hz,1H),4.55-4.35(m,2H),3.82(m,4H),3.70(s,3H),3.37-3.23(m,1H),2.00-1.86(m,4H),1.48-1.33(m,1H),0.83-0.76(m,1H),0.68-0.58(m,2H),0.39-0.33(m,1H)。LCMS(方法T4):Rt 2.91min,m/z针对C₂₅H₂₆F₅N₆O₂⁺[M+H]⁺的计算值:537.2032,实测值:537.2036。

[0945] 实例3a: (S)-10-((2-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮



[0947] 在氩气下、在加热块中,将3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷盐酸盐(13.4mg, 0.09mmol)、DIPEA(23 μ L,0.13mmol)和(S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(中间体A3,9mg,0.019mmol)在NMP(0.8mL)中的混合物在140 $^{\circ}$ C下加热10h。将粗产物用DMSO(1mL)稀释,并且通过反相色谱法(12g拜泰齐公司Ultra C18,在水中的10%-60%-90%-100%甲醇,0.1%甲酸改性剂)纯化。将含有产物的级分合并,并且通过SCX-2(2g)柱,用甲醇(15mL)洗涤,并且用2M甲醇氨(30mL)洗脱。将氨级分合并,并且在减压下蒸发以给出呈灰白色固体的标题化合物(8mg,0.015mmol)。 ^1H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 8.85(d,J=2.3Hz,1H),8.46(d,J=2.3Hz,1H),8.00(s,1H),4.54-4.38(m,4H),3.71(d,J=10.8Hz,2H),3.55(d,J=10.8Hz,2H),3.35-3.28(m,1H),2.04-1.91(m,4H),1.41-1.34(m,1H),0.82-0.75(m,1H),0.68-0.56(m,2H),0.40-0.32(m,1H);HRMS(方法T4)RT=2.96min;m/z针对C₂₅H₂₄D₃ClF₂N₇O₃⁺[M+H]⁺的计算值:549.2015,实测值:549.2015。

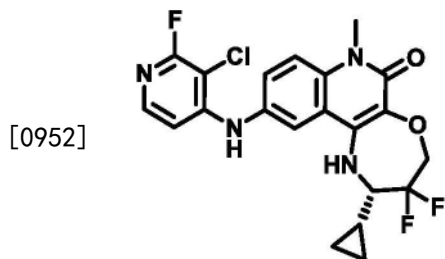
[0948] 实例4a: (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[0950] 在氩气下,将(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂~~革~~[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,11mg,0.034mmol)、5-(4,5-二氯吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑(中间体C1,9.8mg,0.043mmol)、碳酸铯(90.8mg,0.28mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3mg,0.003mmol)、乙酸钯(II)(3.2mg)和Xantphos(11.9mg,0.021mmol)在DMF(0.35mL)和甲苯(0.35mL)中的混合物加热至100 $^{\circ}$ C持续90min。将反应混合物冷却至rt。添加水(10mL)并且用EtOAc(5x10mL)萃取水性混合物。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO(1.0mL),并且通过反相色谱法(拜泰齐公司12g Ultra C-18柱;在水中的10%-60%-80%-100%甲醇(0.1%甲酸改性剂))直接纯化,提供呈淡黄色固体的标题化合物(1.7mg,0.003mmol)。 ^1H NMR(600MHz,

CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (dd, J=16.2, 13.3Hz, 1H), 4.44 (ddd, J=26.8, 13.3, 6.1Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 1H), 0.87-0.82 (m, 1H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H), 0.33-0.28 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT=2.93min; m/z 针对 C₂₄H₂₂ClF₂N₆O₃⁺[M+H]⁺ 的计算值: 515.1404, 实测值: 515.1397。

[0951] 实例4b: (S)-10-((3-氯-2-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

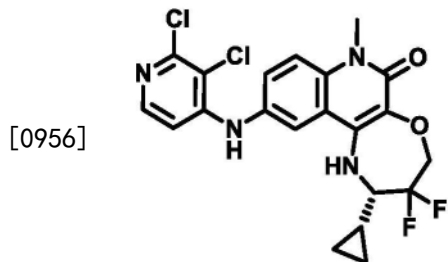


[0953] 在氩气下,将(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,10mg,0.031mmol)、4-溴-3-氯-2-氟吡啶(8mg,0.038mmol)、碳酸铯(81mg,0.25mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3.9mg,0.004mmol)和Xantphos(11.6mg,0.020mmol)在DMF(0.3mL)和甲苯(0.3mL)中的混合物在80℃下加热90min。添加水(15mL)并且用CH₂Cl₂(4x10mL)萃取水性混合物。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且在MP-TMT的存在下搅拌过夜以去除残余的Pd。将珠过滤,用CH₂Cl₂洗涤,并且将滤液在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO(1.0mL),并且通过反相色谱法(拜泰齐公司12g Ultra C-18柱;在水中的10%-60%-80%-100%甲醇(0.1%甲酸改性剂))纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(5.8mg,0.013mmol)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 8.00 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.68 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 6.69 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.28 (ddd, J=18.8, 10.1, 5.1Hz, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 0.80-0.74 (m, 1H), 0.66-0.55 (m, 2H), 0.35-0.29 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT=2.91min; m/z 针对 C₂₁H₁₉ClF₃N₄O₂⁺[M+H]⁺ 的计算值: 451.1143, 实测值: 451.1139。

[0954] 实例4b也通过以下程序来制备;在N₂下,将(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,1.7g,5.3mmol)、4-溴-3-氯-2-氟吡啶(1.41g,6.7mmol)、乙酸钯(II)(0.143g,0.64mmol)、4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.456g,0.79mmol)和碳酸铯(2.7g,8.29mmol)在1,4-二噁烷(50mL)中合并,并且将所得混合物加热回流2h。然后将混合物冷却,并将挥发物在减压下去除。将残余物通过快速柱色谱法(DCM/硅藻土干式加载,0-100%EtOAc/正庚烷)纯化,给出呈黄色/棕色固体的标题化合物(1.6g)。这通过在二乙醚:丙-2-醇(9:1)中研磨进一步纯化,随后通过由MeCN/H₂O悬浮液冷冻干燥以给出呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) : δ 8.84 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 1H), 6.53 (d, J=5.8Hz, 1H), 6.31-6.45 (m, 1H), 4.32-4.52 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 1H), 1.23-1.34 (m, 1H), 0.64-0.76 (m, 1H), 0.44-0.56 (m, 2H), 0.25-0.37 (m, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) : δ -74.11 (s, 1F), -101.45至-100.49 (m, 1F), -116.69至-

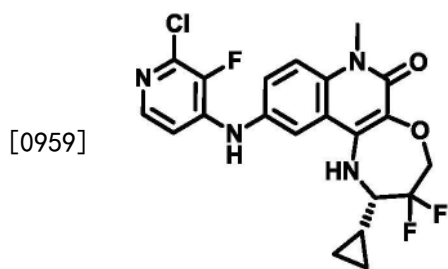
115.21 (m, 1F)。

[0955] 实例4c: (S)-2-环丙基-10-((2,3-二氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[0957] 在氩气下,向(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,10.2mg,0.032mmol)、2,3-二氯-4-碘吡啶(10.3mg,0.038mmol)、碳酸铯(80mg,0.246mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(3.6mg,0.004mmol)和Xantphos(11.4mg,0.020mmol)的混合物中添加DMF(0.3mL)和甲苯(0.3mL)。将所得混合物加热至80℃持续1h,然后冷却至rt。添加水(15mL),并且将水性混合物用DCM(4x10mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且用MP-TMT搅拌过夜以去除残余的Pd。将珠通过过滤去除,用DCM洗涤,并且将合并的滤液在减压下浓缩。将粗产物溶解于DMSO(1.0mL),并且通过反相色谱法(12g Ultra C-18;在水中的10%-60%-80%-100%甲醇(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的标题化合物(7.4mg,50%,0.0158mmol)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.00(d,J=2.3Hz,1H),7.83(d,J=5.8Hz,1H),7.63(d,J=9.0Hz,1H),7.54(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.74(d,J=5.8Hz,1H),4.53-4.38(m,2H),3.73(s,3H),3.32-3.24(m,1H),1.42-1.35(m,1H),0.80-0.74(m,1H),0.66-0.55(m,2H),0.35-0.28(m,1H);HRMS(方法X4)RT=2.99min;m/z针对C₂₁H₁₉Cl₂F₂N₄O₂⁺[M+H]⁺的计算值:467.0853,实测值:467.0853。

[0958] 实例4d: (S)-10-((2-氯-3-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

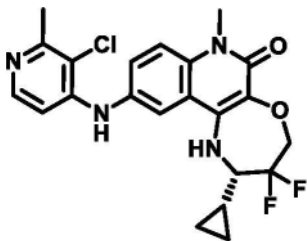


[0960] 使用2-氯-3-氟-4-碘-吡啶,通过与用于合成实例4b类似的方法制备实例4d。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) 7.95(d,J=2.3Hz,1H),7.78(d,J=5.7Hz,1H),7.60(d,J=9.0Hz,1H),7.52(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.94(app.t,J=6.0Hz,1H),4.53-4.37(m,2H),3.72(s,3H),3.28(ddd,J=18.7,10.1,5.2Hz,1H),1.43-1.35(m,1H),0.81-0.74(m,1H),0.66-0.55(m,2H),0.36-0.30(m,1H);HRMS(方法X4)RT=2.90min;m/z针对C₂₁H₁₉ClF₃N₄O₂⁺[M+H]⁺的计算值:451.1148,实测值:451.1144。

[0961] 实例4e: (S)-10-((3-氯-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-

1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

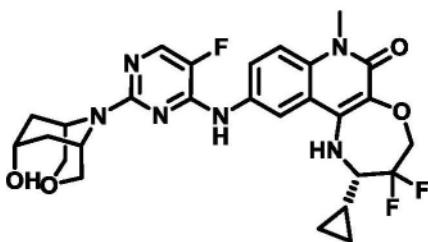
[0962]



[0963] 在氩气下,向(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,35mg,0.11mmol)、3,4-二氯-2-甲基吡啶(26.5mg,0.16mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(10mg,0.011mmol)、Xantphos(38mg,0.065mmol)和碳酸铯(284mg,0.87mmol)的混合物中添加DMF(0.5mL)和甲苯(0.4mL)。将所得混合物在微波辐射下在140℃下加热90min,然后进一步在100℃下加热6h,然后再在140℃下加热3小时。将反应混合物冷却至rt,在减压下浓缩,重新溶解于DCM(约20mL),并且用水(2x10mL)洗涤。将溶剂在减压下去除,并且将反应通过柱色谱法(在DCM中的0%至10%甲醇)纯化,提供深橙色油状物。将产物加载到Isolute SCX-2柱(2g)上,并且将该柱用甲醇洗涤,并且然后用20%1.4M甲醇氨洗脱。将产物进一步通过反相柱色谱法(C18 Sfar;在水中的40%-90%甲醇(0.1%甲酸))纯化以提供呈白色固体的标题化合物(25.2mg)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ7.98(d,J=2.3Hz,1H),7.91(d,J=5.8Hz,1H),7.62(d,J=9.0Hz,1H),7.55(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.72(d,J=5.8Hz,1H),4.54-4.37(m,2H),3.74(s,3H),3.33-3.15(m,1H),2.56(s,3H),1.43-1.35(m,1H),0.81-0.73(m,1H),0.67-0.55(m,2H),0.36-0.29(m,1H);HRMS(方法X4)RT=1.93min;m/z针对C₂₂H₂₂ClF₂N₄O₂⁺[M+H]⁺的计算值:447.1399,实测值:447.1384。

[0964] 实例5a:(S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R,5S,7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[0965]



[0966] 步骤1:2-氯-5-氟-4-(甲硫基)嘧啶

[0967] 在0℃下,将甲硫醇钠(127mg,1.81mmol)添加至2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.3g,1.8mmol)在THF(2mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在rt下搅拌24h,然后添加水(20mL),并且将水性混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且在真空中浓缩,提供呈白色固体的标题化合物(228mg,71%),将该化合物未经进一步纯化使用。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.10(d,J=1.4Hz,1H),2.62(s,3H);LCMS(方法T2);RT1.23min;m/z 178.9987[M+H]⁺。

[0968] 步骤2:(1R,5S,7s)-9-(5-氟-4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环

[3.3.1] 壬烷-7-醇[内切异构体]

[0969] 将含有在IPA (2.5mL) 中的2-氯-5-氟-4-(甲硫基) 嘧啶 (0.23g, 1.27mmol)、(1R, 5S, 7s)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-醇盐酸盐 (0.25g, 1.39mmol) 和DIPEA (0.89mL, 5.11mmol) 的密封小瓶在120°C下加热22h, 进一步在140°C下加热5天, 然后在真空中浓缩。通过快速色谱法 (10g KP-sil; 在环己烷中的0%至70%EtOAc) 纯化, 提供呈白色固体的标题化合物 (0.22g, 60%), 将该化合物未经进一步纯化在后续步骤中使用。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.64 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.88-3.82 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.87 (dd, J=15.0, 1.1Hz, 2H); LCMS (方法T2); RT 1.44min; m/z 286.2016 [M+H]⁺。

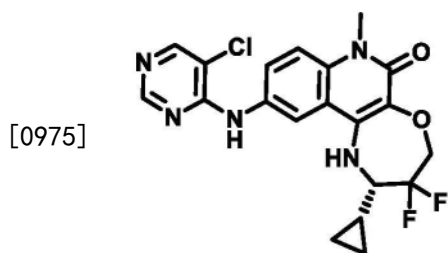
[0970] 步骤3: (1R, 5S, 7s)-9-(5-氟-4-(甲基磺酰基) 嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬烷-7-醇[内切异构体]

[0971] 在Ar下、在0°C下, 将3-氯过氧苯甲酸 (0.42g, 1.88mmol) 分批添加至 (1R, 5S, 7s)-9-(5-氟-4-(甲硫基) 嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]-壬烷-7-醇 (0.22g, 0.76mmol) 在DCM (4mL) 和MeCN (4mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌5min, 然后温热至rt并且搅拌2h。将反应混合物用DCM (30mL) 稀释, 并且将有机混合物用1M亚硫酸钠 (30mL) 和饱和水性NaHCO₃ (20mL) 洗涤。将水性洗涤液合并, 并且用DCM (20mL) 萃取。将有机萃取物合并, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中浓缩。通过快速色谱法 (10g KP-sil; 在DCM中的0%至10%MeOH) 纯化, 提供呈粘性黄色固体的标题化合物 (0.25g, 106%), 将该化合物未经进一步纯化在后续步骤中使用。¹H NMR (500MHz, MeOD-d₄) δ 8.63 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.88 (dd, J=14.9, 1.3Hz, 2H)。LCMS (方法X2) RT 1.06; m/z 300.0919 [M-H₂O+H]⁺。

[0972] 步骤4: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((1R, 5S, 7R)-7-羟基-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-9-基) 嘧啶-4-基) 氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂茛苳[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

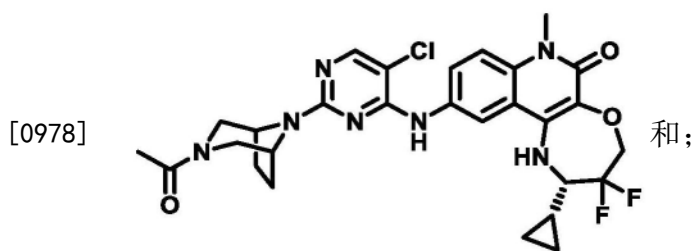
[0973] 向 (S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂茛苳[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (中间体B1, 29.1mg, 0.091mmol)、(1R, 5S, 7s)-9-(5-氟-4-(甲基磺酰基) 嘧啶-2-基)-3-氧杂-9-氮杂二环[3.3.1]壬烷-7-醇 (来自步骤3, 32mg, 0.10mmol) 在2,2,2-三氟乙醇 (0.9mL) 中的混合物中添加三氟乙酸 (7.7uL, 0.10mmol)。将所得混合物在氩气下加热至70°C持续16h, 然后在减压下浓缩。将残余物重新溶解于DMSO (1mL), 并且通过反相色谱法 (拜泰齐公司12g C-18柱; 在水中的10%-75%-85%-100%甲醇 (0.1%甲酸改性剂)) 纯化。将含有产物的级分合并, 并且通过SCX-2 (2g) 柱, 用甲醇 (30mL) 洗涤, 并且用2M 甲醇氨 (30mL) 洗脱。将氨级分合并, 并且在减压下蒸发以给出米色固体, 将其用甲醇/二乙醚研磨以给出呈灰白色固体的标题化合物 (10mg, 0.018mmol)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.05 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.71 (app. d, J=8.5Hz, 1H), 7.43 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.16 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.64-4.21 (m, 4H), 3.80 (br s, 2H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.61 (app. d, J=14.3Hz, 2H), 1.35-1.27 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT 2.72min; m/z 针对 C₂₇H₃₀F₃N₆O₄⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 559.2280, 实测值: 559.2290。

[0974] 实例6a: (S)-10-((5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

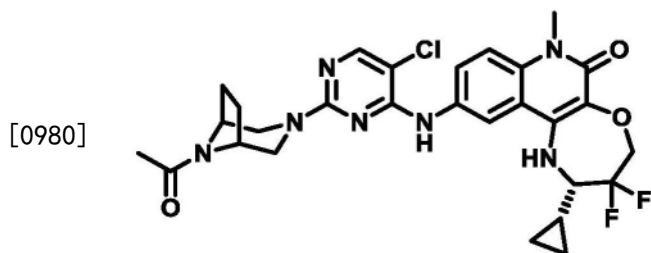


[0976] 在氩气下、在密封管中,将(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,9.2mg,0.029mmol)和4,5-二氯嘧啶(12mg,0.08mmol)以及DIPEA(30 μ L,0.17mmol)在乙腈(0.6mL)中的混合物加热至140 $^{\circ}$ C持续18h,然后在减压下浓缩。将残余物重新溶解于DMSO(0.8mL),并且通过反相色谱法(拜泰齐公司12g C-18柱;在水中的10%-55%-80%-100%甲醇(0.1%甲酸改性剂))纯化。将所得物质使用SCX-2(1g)柱进一步纯化,用甲醇(10mL)洗涤,并且用2M甲醇氨(10mL)洗脱。将含有产物的级分在减压下浓缩以给出呈黄色固体的标题化合物(2.4mg,0.0055mmol)。 1 H NMR(600MHz,甲醇- d_4) δ 8.43(s,1H),8.37(s,1H),8.19(d,J=2.3Hz,1H),7.86(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),4.53-4.37(m,2H),3.72(s,3H),3.35-3.28(m,1H),1.44-1.37(m,1H),0.82-0.76(m,1H),0.70-0.64(m,1H),0.63-0.57(m,1H),0.40-0.34(m,1H);HRMS(方法X4)RT=2.68min;m/z针对C₂₀H₁₉ClF₂N₅O₂⁺[M+H]⁺的计算值:434.1195,实测值:434.1188。

[0977] 实例7a: (2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[0979] 实例7b: (2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[0981] 步骤1:叔丁基3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯

[0982] 在氩气下、在0℃下,将乙酰氯(0.11mL,1.55mmol)逐滴添加至叔丁基3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(0.3g,1.41mmol)和三乙胺(0.43mL,3.09mmol)在无水二氯甲烷(4mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在rt下搅拌6h,然后在真空中浓缩。将残余物重新溶解于EtOAc(30mL),并且用1M HCl(2x15mL)、饱和水性NaHCO₃(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),并且在真空中浓缩,提供呈黄色油状物的标题化合物(266mg,74%),将该化合物未经进一步纯化使用。¹H NMR(500MHz,CDC1₃) δ4.36-4.16(m,3H),3.50-3.45(m,1H),3.40(br s,1H),2.85(br s,1H),2.09(s,3H),2.00-1.86(m,2H),1.73-1.60(m,2H),1.48(s,9H)。

[0983] 步骤2:1-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)乙-1-酮盐酸盐

[0984] 在0℃下,将在1,4-二噁烷(3.50mL,14mmol)中4M HCl逐滴添加至叔丁基3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(来自步骤1,266mg,1.05mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。允许反应混合物温热至rt,并且搅拌15h,然后在真空中浓缩并且在真空下干燥,提供呈灰白色吸湿性固体的标题化合物(216mg,108%,1.1328mmol)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.57-9.22(m,2H),4.17(app d,J=14.1Hz,1H),4.00(br s,2H),3.75-3.69(m,1H),3.56-3.50(m,1H),3.00(app d,J=14.1Hz,1H),2.03(s,3H),1.95-1.79(m,3H),1.65-1.53(m,1H)

[0985] 步骤3:(2S)-10-((2-(8-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮和(2S)-10-((2-(3-乙酰基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

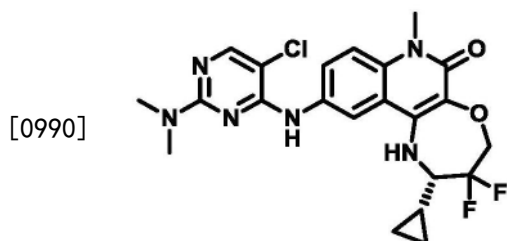
[0986] 在氩气下,将(S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1,14.80mg,0.0316mmol)、1-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)乙-1-酮盐酸盐(来自步骤2,12.8mg,0.067mmol)和DIPEA(44μL,0.26mmol)在NMP中的混合物在140℃下加热16h。将反应混合物溶解于DMSO(0.8mL),并且通过反相色谱法(拜泰齐公司12g Ultra C-18柱;在水中的10%-60%-80%-100%甲醇(0.1%甲酸改性剂))纯化。将含有产物的级分合并,并且通过SCX-2(2g)柱,用甲醇(10mL)洗涤,并且用2M甲醇氨(30mL)洗脱。将氨级分合并,并且在减压下蒸发以给出区域异构体的混合物。将该混合物溶解于1:1的DMSO/MeCN(1mL)混合物,并且通过HPLC(2次注射;Phenomenex Gemini C18 110A柱(5μM,250x10mm);15min 45:55至30:70H₂O:MeOH(均用0.1%甲酸修饰)梯度;流速5mLmin⁻¹;1260Infinity IIMS-Prep LC)纯化。获得呈白色固体的较早洗脱主要产物实例7a(6.2mg,0.011mmol)。获得呈灰白色固体的较晚的洗脱次要产物实例7b,推测导致由乙酰基基团移动到起始材料中受阻较少的位置产生的(2.5mg,0.004mmol)。

[0987] 实例7a:¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ8.06-8.02(m,1H),8.02-7.99(m,1H),7.95(ddd,J=9.1,4.6,2.3Hz,1H),7.57(d,J=9.1Hz,1H),4.63-4.56(m,2H),4.53-4.38(m,2H),4.23-4.16(m,1H),3.72(s,3H),3.67-3.61(m,1H),3.43(d,J=12.5Hz,1H),3.36-3.27(m,1H),2.92(d,J=13.0Hz,1H),2.07(s,3H),2.03-1.92(m,2H),1.83-1.76(m,1H),1.71-1.65(m,1H),1.46-1.35(m,1H),0.82-0.75(m,1H),0.69-0.63(m,1H),0.63-0.57(m,1H),

0.38-0.31 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT=2.93min; m/z 针对 $C_{28}H_{31}ClF_2N_7O_3^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 586.2139, 实测值: 586.2120。

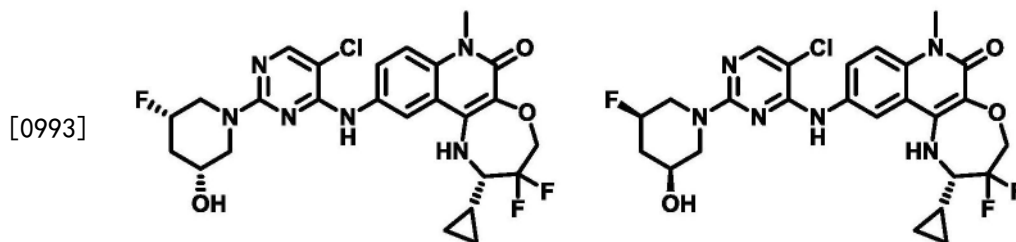
[0988] 实例7b: ¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 8.07 (dd, J=7.4, 2.3Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.92 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.57 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 2H), 4.36-4.24 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.11 (d, J=1.4Hz, 3H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT=2.97min; m/z 针对 $C_{28}H_{31}ClF_2N_7O_3^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 586.2145, 实测值: 586.2132。

[0989] 实例8a: (S)-10-((5-氯-2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[0991] 在氩气下,向含有在DMF (0.55mL) 中的(S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1, 12.7mg, 0.027mmol) 和DIPEA (20uL, 0.12mmol) 的密封管中添加二甲胺(在THF中的2M, 0.11mL, 0.2200mmol)。将所得混合物在微波辐射下在140℃下加热1h, 然后用DMSO (0.8mL) 稀释, 并且通过反相色谱法(拜泰齐公司12g Ultra C-18柱; 在水中的10%-50%-70%-100%甲醇(0.1%甲酸改性剂)) 纯化。将含有产物的级分合并, 并且通过SCX-2 (2g) 柱, 用甲醇(10mL) 洗涤, 并且用2M甲醇氨(25mL) 洗脱。将氨级分合并, 并且在减压下蒸发以给出呈灰白色固体的标题化合物(6.8mg, 0.014mmol)。¹H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 8.12 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.02 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.53-4.34 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36-3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 6H), 1.43-1.36 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 1H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H), 0.39-0.32 (m, 1H); HRMS (方法X4) RT=2.47min; m/z 针对 $C_{22}H_{24}ClF_2N_6O_2^+$ [M+H]⁺ 的计算值: 477.1617, 实测值: 477.1596。

[0992] 实例9a: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮:
(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(1:1)



[0994] 将(S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-

四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A1,8mg,0.017mmol)、外消旋-(3R,5S)-5-氟哌啶-3-醇盐酸盐(8mg,0.051mmol)和DIPEA(0.02mL,0.10mmol)在NMP(0.68mL)中的混合物在微波辐射下在140°C下加热1h。将所得混合物通过HPLC(1260Infinity II系列制备型HPLC(美国圣克拉拉安捷伦公司(Agilent,Santa Clara,USA)),使用Phenomenex Gemini C18 110A柱(250x21.2mm),使用15min的水:甲醇从60:40至0:100的梯度洗脱(用0.1%甲酸修饰)在20mLmin⁻¹的流速下纯化,并且进一步通过SCX-2纯化以给出呈米色固体的标题化合物(对映体的混合物)(5mg,0.009mmol)。HRMS(方法X4)RT=2.81min;m/z针对C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃[M+H]⁺的计算值:551.1785,实测值:551.1785。

[0995] 实例9a-1:(S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)哌啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮,和实例9a-2:(S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-羟基哌啶-1-基)哌啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

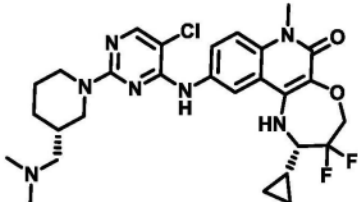
[0996] 以更大规模重复实例9a的制备,以给出另外的21mg的该对映体的混合物,通过制备型HPLC(如上的柱和条件,用在水中的55%甲醇(用0.1%甲酸修饰)在30分钟内等度洗脱)分离。将仅含有较早跑柱的对映体的级分合并,并且蒸发以给出呈米色固体的实例9a-1(6.5mg)。将仅含有较晚跑柱的对映体的级分合并,并且蒸发以给出呈米色固体的实例9a-2(4.5mg)。两种化合物均是顺式-哌啶对映体,但是尚未确定绝对立体化学,并且按上文所述进行了临时指定。

[0997] 实例9a-1:¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ8.05(d,J=2.3Hz,1H),7.98(s,1H),7.95(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),4.61-4.39(m,4H),4.37-4.30(m,1H),3.72(s,3H),3.70-3.62(m,1H),3.37-3.28(m,1H),3.23-3.16(m,1H),3.02(dd,J=12.9,8.8Hz,1H),2.46-2.34(m,1H),1.70(tt,J=11.8,9.2Hz,1H),1.49-1.39(m,1H),0.86-0.75(m,1H),0.72-0.64(m,1H),0.64-0.57(m,1H),0.44-0.32(m,1H)。LCMS(方法X4)Rt 2.97min,m/z针对C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃[M+H]⁺的计算值:551.1785,实测值551.1779。

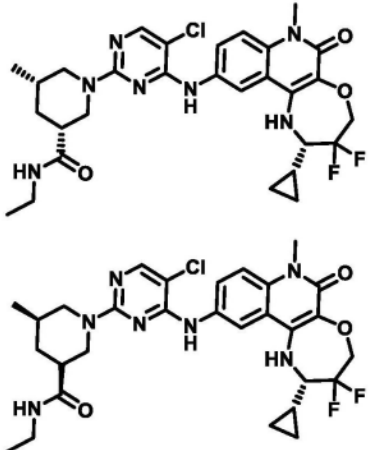
[0998] 实例9a-2:¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ8.04(d,J=2.3Hz,1H),7.98(s,1H),7.95(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.57(d,J=9.1Hz,1H),4.62-4.39(m,4H),4.38-4.34(m,1H),3.73(s,3H),3.70-3.63(m,1H),3.38-3.28(m,1H),3.22-3.11(m,1H),2.97(dd,J=12.9,9.0Hz,1H),2.46-2.36(m,1H),1.69(tt,J=11.5,9.3Hz,1H),1.49-1.39(m,1H),0.86-0.75(m,1H),0.73-0.65(m,1H),0.65-0.57(m,1H),0.41-0.31(m,1H)。LCMS(方法X4)Rt 2.99min,m/z针对C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃[M+H]⁺的计算值:551.1785,实测值551.1785。

[0999] 通过与用于制备实例9a类似的方法,使用适当的胺(作为游离碱或作为盐酸盐)制备以下列表中的实例。胺从商业供应商获得,或通过从可商购的中间体的常见转化来制备,如表中所述。对于实例9j-9n、实例9s和实例9y、9za和9zb,需要3-8h的延长的加热时间。当使用外消旋胺时,形成所示的两个对映体。

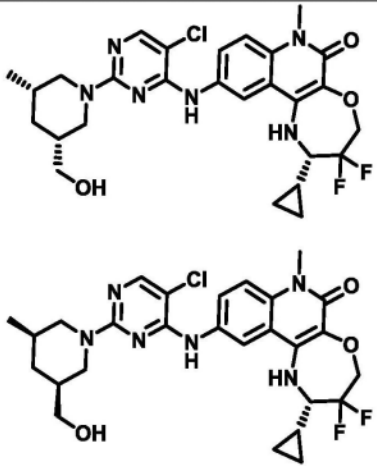
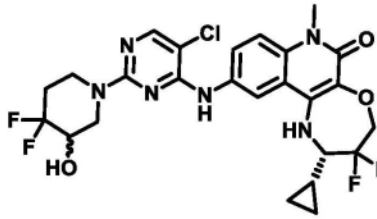
[1000]

实例	数据和备注	使用的胺
实例 9b: (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	LCMS (方法 X2): Rt = 1.14, m/z = 574.3 HRMS (方法 X4): m/z 对 $C_{28}H_{35}ClF_2N_7O_2[M+H]^+$ 的计算值: 574.2509, 实测值: 574.2510 (Rt = 2.34 min)	N,N-二甲基-1-[(3R)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐
实例 9c: (3R,5S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺 : (3S,5R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢	LCMS (方法 X2): Rt = 1.41, m/z = 602.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 $C_{29}H_{35}ClF_2N_7O_3[M+H]^+$ 的计算值: 602.2458,	外消旋-(3R,5S)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺 [由外消旋-(3R,5S)-1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基

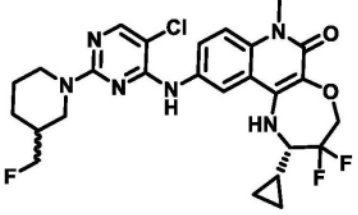
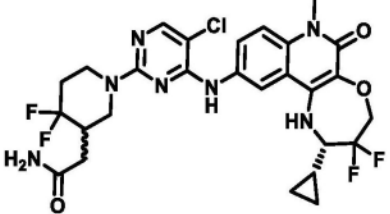
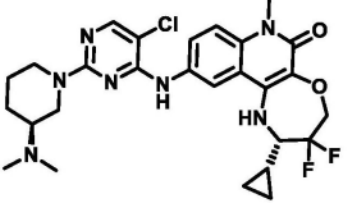
[1001]

<p>-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-5-甲基哌啶-3-甲酰胺 (1:1)</p> 	<p>实测值: 602.2458 (Rt = 2.97 min)</p>	<p>哌啶-3-甲酸通过 HATU 偶联, 随后通过 boc-脱保护来制备]</p>
<p>实例 9d: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)</p>	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.41, m/z = 561.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₃[M+H]⁺的计算值: 561.2192, 实测值: 561.2177 (Rt = 2.88 min)</p>	<p>外消旋 - 顺式 -[(3R,5S)-5-甲基-3-哌啶基]-甲醇 [由硼烷四氢吡喃络合物溶液还原外消旋 - 顺式 -(3R,5S)-5-甲基-哌啶-3-甲酸, 随后通过 boc-脱保护来制备]</p>

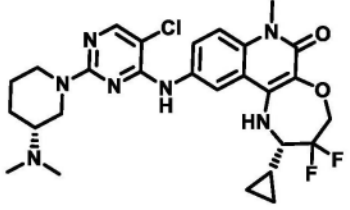
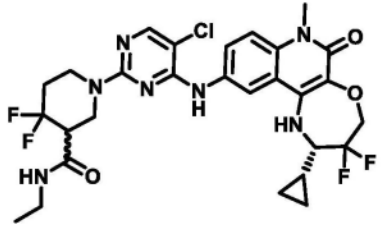
[1002]

		
<p>实例 9e: (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘 [2,3-c] 喹啉 -6(7H)- 酮和 (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-羟基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘 [2,3-c] 喹啉 -6(7H)- 酮 (1 : 1)。</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.42, m/z = 569.2</p> <p>HRMS (方法 X4): m/z 对 C₂₅H₂₆ClF₄N₆O₃[M+H]⁺ 的计算值: 569.1691, 实测值: 569.1684 (Rt = 2.99 min)</p>	<p>4,4-二氟哌啶-3-醇盐酸盐</p>
<p>实例 9f: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘 [2,3-c] 喹啉 -6(7H)- 酮和 (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘 [2,3-c] 喹</p>	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.48, m/z = 549.2</p> <p>HRMS (方法 X4): m/z 对 C₂₆H₂₉ClF₃N₆O₂[M+H]⁺ 的计算值: 549.1992, 实测值: 549.1992 (Rt =</p>	<p>3-(氟甲基)哌啶盐 酸盐</p>

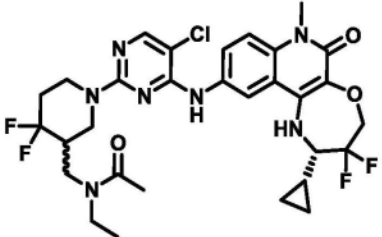
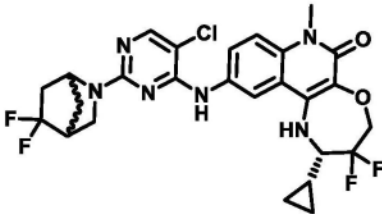
[1003]

<p>咪-6(7H)-酮 (1 : 1)</p> 	3.14 min)	
<p>实例 9g: 2-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺和 2-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)哌啶-3-基)乙酰胺 (1 : 1)</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.43, m/z = 610.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 $C_{27}H_{29}ClF_4N_7O_3[M+H]^+$ 的计算值: 610.1956, 实测值: 610.1957 (Rt = 3.06 min)</p>	<p>2-(4,4-二氟哌啶-3-基)乙酰胺 [由 2-(1-叔丁氧基羰基-4,4-二氟-3-哌啶基)乙酸通过酰胺偶联和 boc 脱保护来制备]</p>
<p>实例 9h: (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.15, m/z = 560.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 $C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2[M+H]^+$ 的计算值: 560.2352, 实测值: 560.2356 (Rt = 2.36 min)</p>	<p>(3S)-N,N-二甲基哌啶-3-胺盐酸盐</p>
<p>实例 9i: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基</p>	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.16, m/z = 560.2</p>	<p>(3R)-N,N-二甲基哌啶-3-胺盐酸盐</p>

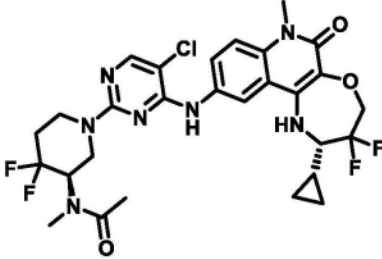
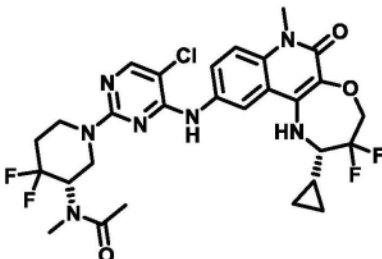
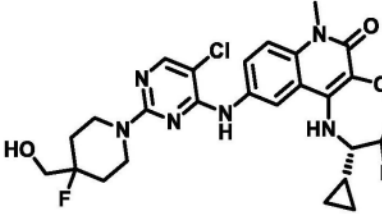
[1004]

<p>-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>HRMS (方法 X4): m/z 针 对 $C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2[M+H]^+$ 的计算值: 560.2352, 实测值: 560.2338 (Rt = 2.42 min)</p>	
<p>实例 9j: (R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺和(S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺 (1:1)</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.41, m/z = 624.2 HRMS (方法 X4): m/z 针 对 $C_{28}H_{31}ClF_4N_7O_3[M+H]^+$ 的计算值: 624.2113, 实测值: 624.2101 (Rt = 2.97 min)</p>	<p>N-乙基-4,4-二氟哌啶-3-甲酰胺 [通过 HATU 偶联, 随后通过苄基脱保护 1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-甲酸来制备]</p>
<p>实例 9k: N-(((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺和 N-(((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-</p>	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.50, m/z = 652.2 HRMS (方法 X4): m/z 针 对 $C_{30}H_{35}ClF_4N_7O_3[M+H]^+$ 的计算值: 652.2426, 实测值: 652.2422 (Rt = 3.23 min)</p>	<p>N-((4,4-二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺 [通过甲磺酰化(1-苄基-4,4-二氟哌啶-3-基)甲醇, 随后用乙胺置换甲磺酸酯, 酰化和苄基脱</p>

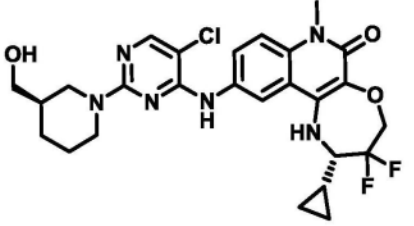
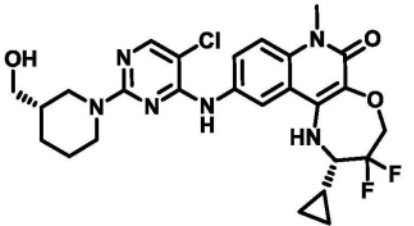
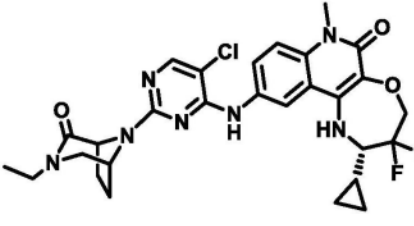
[1005]

<p>二氟哌啶-3-基)甲基)-N-乙基乙酰胺 (1 : 1)</p> 		保护来制备]
<p>实例 9l: (S)-10-((5-氯-2-((1R,4R)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((1S,4S)-5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : 甲酸 (1 : 1 : 0.5)</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.47, m/z = 565.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 C₂₆H₂₆ClF₄N₆O₂[M+H]⁺ 的计算值: 565.1742, 实测值: 565.1745 (Rt = 3.12 min)</p>	<p>5,5-二氟-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷盐酸盐</p>
<p>实例 9m: N-((R)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺</p>	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.45, m/z = 624.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 C₂₈H₃₁ClF₄N₇O₃[M+H]⁺ 的计算值: 624.2113, 实测值: 624.2104 (Rt =</p>	<p>(R)-N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺 [通过叔丁基 (R)-3-氨基-4,4-二氟哌啶-1-甲酸酯的顺序酰化、烷基化和 boc-</p>

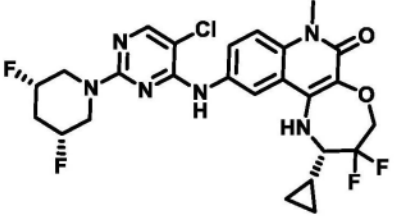
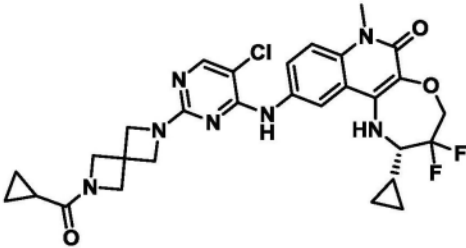
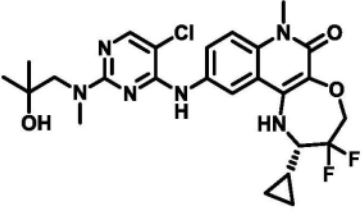
[1006]

	3.08 min)	脱保护来制备]
<p>实例 9n: N-((S)-1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.46, m/z = 624.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 $C_{28}H_{31}ClF_4N_7O_3[M+H]^+$ 的计算值: 624.2113, 实测值: 624.2112 (Rt = 3.11 min)</p>	<p>(S)-N-(4,4-二氟哌啶-3-基)-N-甲基乙酰胺 [通过叔丁基 (S)-3-氨基-4,4-二氟哌啶-1-甲酸酯的顺序酰化、烷基化和 boc-脱保护来制备]</p>
<p>实例 9o: (S)-10-((5-氯-2-(4-氟-4-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.33, m/z = 565.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 $C_{26}H_{29}ClF_3N_6O_3[M+H]^+$ 的计算值: 565.1942, 实测值: 565.1929 (Rt = 2.78 min)</p>	<p>(4-氟哌啶-4-基)甲醇盐酸盐</p>
<p>实例 9p: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>LCMS (方法 T2): Rt = 1.38, m/z = 547.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3[M+H]^+$</p>	<p>(R)-哌啶-3-基甲醇</p>

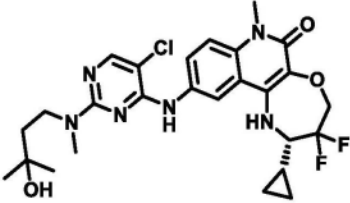
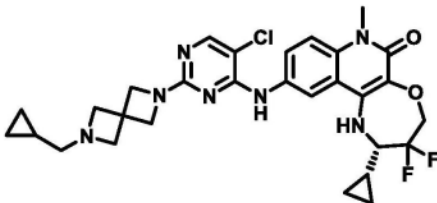
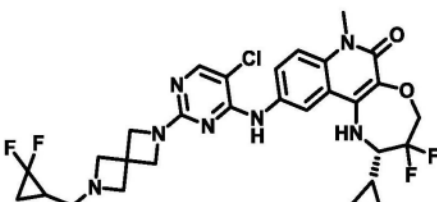
[1007]

	<p>的计算值: 547.2036, 实测值: 547.2032 (Rt = 2.81 min)</p>	
<p>实例 9q: (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(羟基甲基)吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 T2): Rt = 1.38, m/z = 547.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃[M+H]⁺ 的计算值: 547.2036, 实测值: 547.2027 (Rt = 2.80 min)</p>	<p>(S)-吡啶-3-基甲醇</p>
<p>实例 9r: (S)-10-((5-氯-2-((1S,5R)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((1R,5S)-3-乙基-2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.57, m/z = 586.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 C₂₈H₃₁ClF₂N₇O₃[M+H]⁺ 的计算值: 586.2145, 实测值: 586.2133 (Rt = 3.37 min)</p>	<p>外消旋-3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-4-酮 [由叔丁基 2-氧代-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯通过乙基化和 boc-脱保护来制备]</p>
<p>实例 9s: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3,5-二氟吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基</p>	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.45, m/z = 553.2</p>	<p>(3S,5R)-3,5-二氟吡啶盐酸盐</p>

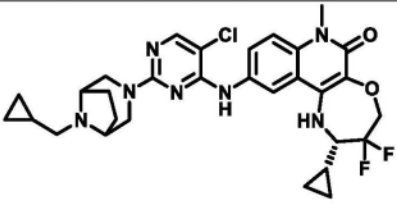
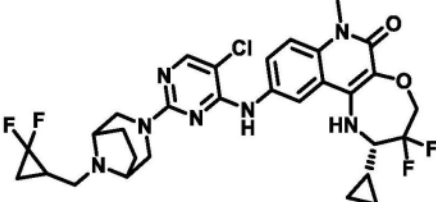
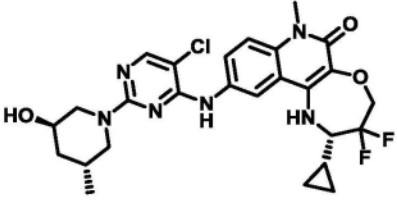
[1008]

<p>-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>HRMS (方法 X4): m/z 针 对 $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2[M+H]^+$ 的计算值: 553.1742, 实测值: 553.1741 (Rt = 3.05 min)</p>	
<p>实例 9t: (S)-10-((2-(6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.34, m/z = 598.2 HRMS (方法 X4): m/z 针 对 $C_{29}H_{31}ClF_2N_7O_3[M+H]^+$ 的计算值: 598.2145, 实测值: 598.2135 (Rt = 2.77 min)</p>	<p>环丙基(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲酮 [由叔丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯, 通过用环丙烷甲酸进行 HATU 偶联, 随后通过 Boc 脱保护来制备]</p>
<p>实例 9u: (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.29, m/z = 535.2 HRMS (方法 X4): m/z 针 对 $C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_3[M+H]^+$ 的计算值: 535.2036, 实测值: 535.2054 (Rt = 2.65 min)</p>	<p>2-甲基-1-(甲基氨基)丙-2-醇</p>
<p>实例 9v: (S)-10-((5-氯-2-((3-羟基-3-甲基丁基)(甲基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧</p>	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.28, m/z = 549.2 HRMS (方法 X4): m/z</p>	<p>2-甲基-4-(甲基氨基)丁-2-醇</p>

[1009]

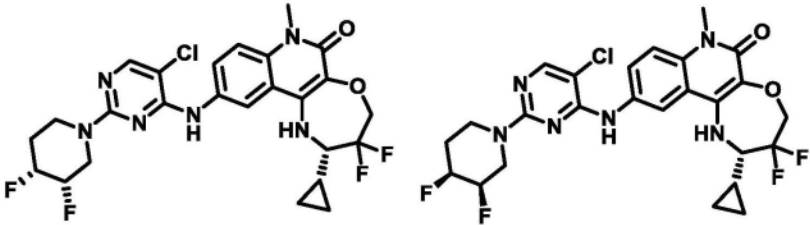
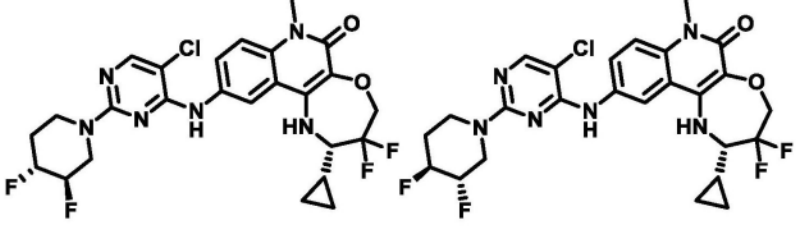
<p>杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>针 对 $C_{26}H_{32}ClF_2N_6O_3[M+H]^+$ 的计算值: 549.2192, 实测值: 549.2175 (Rt = 2.63 min)</p>	
<p>实例 9w: (S)-10-((5-氯-2-(6-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.16, m/z = 584.2 HRMS (方法 T4): m/z 针 对 $C_{29}H_{33}ClF_2N_7O_2[M+H]^+$ 的计算值: 584.2347, 实测值: 584.2343 (Rt = 2.32 min)</p>	<p>2-(环丙基甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷(由叔丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯, 通过烷基化和 boc-脱保护来制得)</p>
<p>实例 9x: (2S)-10-((5-氯-2-(6-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 X2): Rt = 1.18, m/z = 620.2 HRMS (方法 T4): m/z 针 对 $C_{29}H_{31}ClF_4N_7O_2[M+H]^+$ 的计算值: 620.2158, 实测值: 620.2153 (Rt = 2.39 min)</p>	<p>2-((2,2-二氟环丙基)甲基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷(由叔丁基 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸酯, 通过烷基化和 boc-脱保护来制得)</p>
<p>实例 9y: (2S)-10-((5-氯-2-(8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>LCMS (方法 T2): Rt = 1.32, m/z = 598.3 HRMS (方法 T4): m/z 针 对 $C_{30}H_{35}ClF_2N_7O_2[M+H]^+$</p>	<p>8-(环丙基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷(由叔丁基 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛</p>

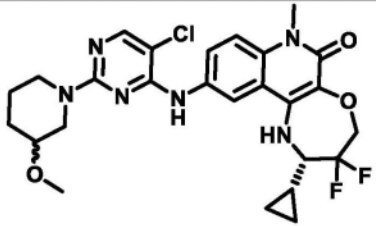
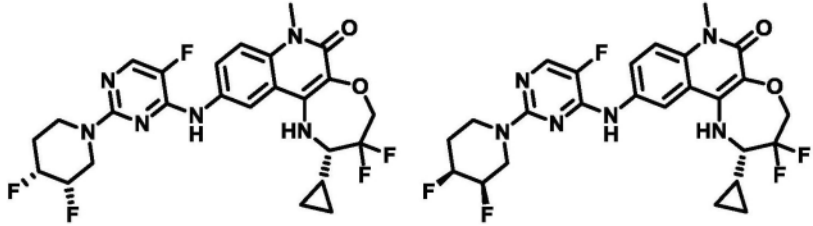
[1010]

	<p>的计算值: 598.2503, 实测值: 598.2499 (Rt = 2.50 min)</p>	<p>烷-3-甲酸酯, 通 过烷基化和 boc- 脱保护来制得]</p>
<p>实例 9za: (2S)-10-((5-氯-2-(8-((2,2-二氟环丙基)甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 T2): Rt = 1.34, m/z = 634.2 HRMS (方法 X4): m/z 对 C₃₀H₃₃ClF₄N₇O₂[M+H]⁺ 的计算值: 634.2321, 实测值: 634.2312 (Rt = 2.59 min)</p>	<p>8-((2,2-二氟环丙 基)甲基)-3,8-二氮 杂二环[3.2.1]辛 烷 [由叔丁基 3,8-二氮杂二环 [3.2.1]辛烷-3-甲 酸酯, 通过烷基化 和 boc-脱保护来 制得]</p>
<p>实例 9zb: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>LCMS (方法 T4): RT = 2.64 min; m/z 针对 C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺ 的计算值 547.2030; 实测值 547.2024</p>	<p>(3R,5R)-5-甲基哌 啶-3-醇 [通过与 Pan 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters [生物有机化学与 医药化学快报], 24(8), 1983-1986; 2014.中所述的类 似的程序来制备]</p>

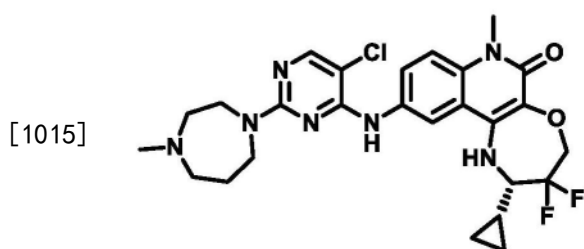
[1011] 通过与用于制备实例9a的方法类似的方法制备以下列表中的实例。使用1-1.5当量的适当的胺(作为游离碱或作为盐酸盐)。使用的胺是外消旋的,形成所示的异构体混合物。使用碳酸钾(3-4当量)代替DIPEA,并且使用乙腈作为溶剂。在140°C-150°C下在微波下的加热时间是4-5h。实例10d使用(S)-10-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体A2),并且加热至140°C持续16小时。

[1012]

<p>实例 10a: (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p> 	<p>HRMS (方法 X4), m/z 针对 $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2$ [M+H]⁺ 的计算值 = 553.1742, 实测值 553.1734。RT 3.28 min</p>
<p>实例 10b: (S)-10-((5-氯-2-((3S,4S)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((3R,4R)-3,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p> 	<p>HRMS (方法 T4), m/z 针对 $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_2$ [M+H]⁺ 的计算值 = 553.1736, 实测值 553.1751。RT 2.96 min</p>
<p>实例 10c: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲氧基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>	<p>HRMS (方法 X4), m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺ 的计算值 = 547.2036, 实测值 547.2032。RT</p>

		3.11 min
[1013]	<p>实例 10d: (S)-10-((5-氟-2-((3S,4R)-3,4-二氟吡咯-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氟-2-((3R,4S)-3,4-二氟吡咯-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)</p> 	<p>HRMS (方法 X4), m/z 针对 C₂₅H₂₆F₅N₆O₂ [M+H]⁺ 的计算值 = 537.2037, 实测值 537.2032。RT = 3.18 min</p>

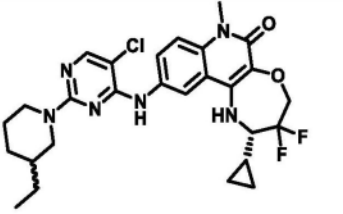
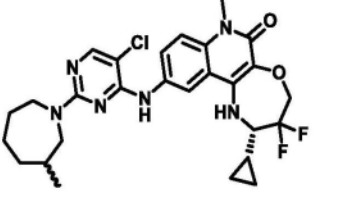
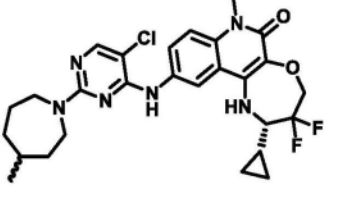
[1014] 实例11a: (2S)-10-[[5-氯-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基]氨基]-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-2,4-二氢-1H-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



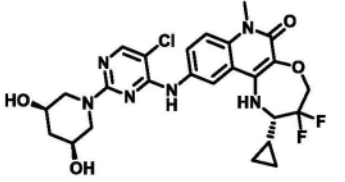
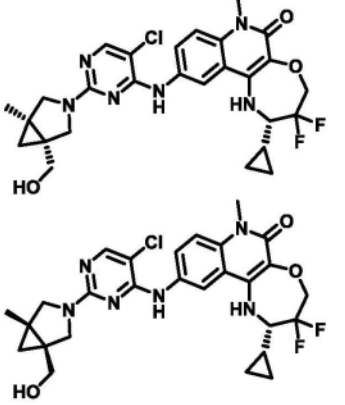
[1016] 将1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷 (5mg, 0.044mmol)、(S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (中间体A1, 12mg, 0.026mmol) 和DIPEA (22μL, 0.13mmol) 在乙腈 (0.5mL) 中合并, 并且在密封容器中在70℃下加热2天。将所得混合物蒸发, 溶解于DMSO并且使用反相快速色谱法 (拜泰齐公司12g SNAP Ultra C18, 在水中的20%-35%-75%-100%甲醇, 0.1%甲酸改性剂) 纯化。将含有产物的级分加载到SCX-2 (1g) 柱上, 用甲醇洗涤, 并且在蒸发和干燥后, 用在DCM中的20% (1.6M甲醇氨) 洗脱以给出呈黄色固体的标题化合物 (10.3mg, 0.017mmol)。HRMS (方法X4) RT=2.38min; m/z 针对 C₂₆H₃₁ClF₂N₇O₂⁺ [M+H]⁺ 的计算值: 546.2190, 实测值 546.2186

[1017] 通过与用于制备实例11a的方法类似的方法制备以下列表中的实例。从商业供应商获得胺, 并且用作游离碱或盐酸盐。将一些胺用作外消旋体, 形成所示的异构体混合物。对于实例12a和12d, 将反应在微波下加热至140℃。对于形成实例12b和12c的反应, 使用 (3S, 5R)-3-(Boc-氨基)-5-甲基吡咯或 (3R, 5S)-3-(Boc-氨基)-5-甲基吡咯。通过用在DCM中的TFA处理来去除Boc基团, 在室温下以给出所示产物。在微波下, 将实例12e进一步加热

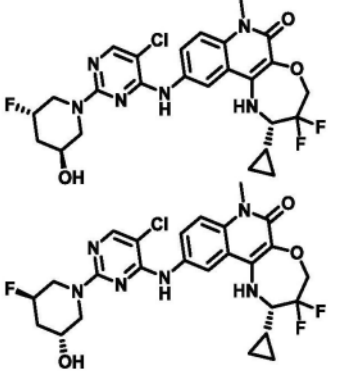
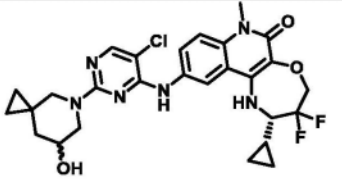
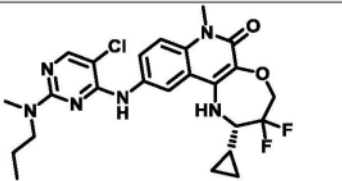
至160℃持续4小时。

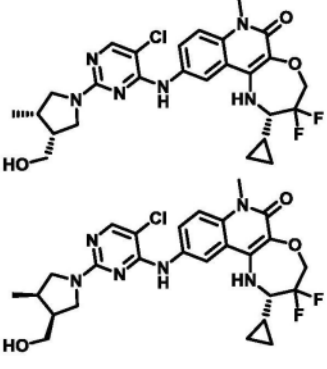
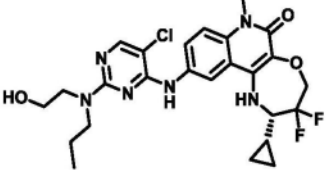
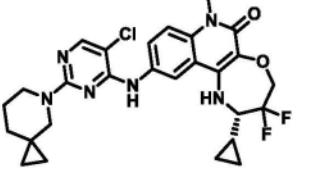
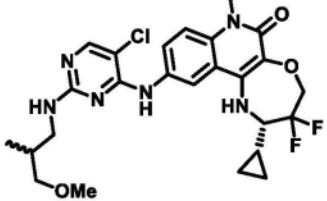
	<p>实例 11b: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 3.05 min, m/z 针 对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺的计算值 = 545.2238, 实测 值 545.2233。</p>
<p>[1018]</p>	<p>实例 11c: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.91 min, m/z 针 对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺的计算值 = 545.2238, 实测 值 545.2240。</p>
	<p>实例 11d: (S)-10-((5-氯-2-((R)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.94 min, m/z 针 对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$</p>

[1019]

<p>酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-4-甲基氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>[M+H]⁺的计算值 = 545.2238, 实测值 545.2248。</p>
<p>实例 11e: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3,5-二羟基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 3.05 min, m/z 针 对 C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₄ [M+H]⁺的计算值 = 549.1823, 实测值 549.1827。</p>
<p>实例 11f : (S)-10-((5-氯-2-((1R,5R)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((1S,5S)-1-(羟基甲基)-5-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.66 min, m/z 针 对 C₂₇H₃₀ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺的计算值 = 559.2030, 实测值 559.2026。</p>

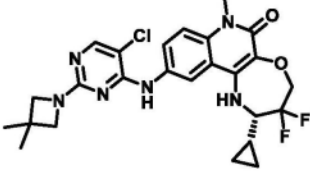
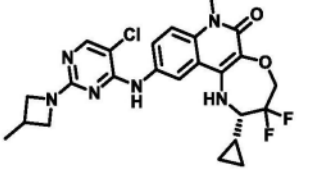
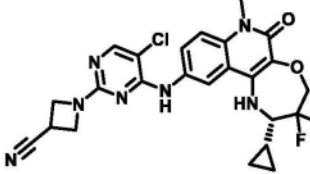
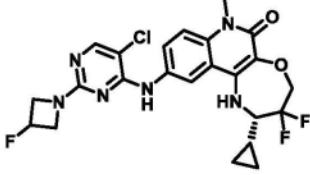
[1020]

<p>实例 11g: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5R)-3-氟-5-羟基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-氟-5-羟基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.72 min, m/z 针 对 $C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值 = 551.1780, 实测 值 551.1785。</p>
<p>实例 11h: (S)-10-((5-氯-2-((R)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-7-羟基-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.73 min, m/z 针 对 $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值 = 559.2030, 实测 值 559.2023。</p>
<p>实例 11i: (S)-10-((5-氯-2-(甲基(丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.68 min, m/z 针 对 $C_{24}H_{28}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺的计算值 = 505.1925, 实测 值 505.1929。</p>

<p>实例 11j : (S)-10-((5-氯-2-((3R,4S)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((3S,4R)-3-(羟基甲基)-4-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.55 min, m/z 针 对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值 = 547.2030, 实测 值 547.2033。</p>
<p>实例 11k: (S)-10-((5-氯-2-((2-羟基乙基)(丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.60 min, m/z 针 对 $C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值 = 535.2030, 实测 值 535.2035。</p>
<p>实例 11l: (S)-10-((5-氯-2-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.95 min, m/z 针 对 $C_{27}H_{30}ClF_2N_6O_2$ [M+H]⁺的计算值 = 543.2081, 实测 值 543.2086。</p>
<p>实例 11m: (S)-10-((5-氯-2-(((R)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.53 min, m/z 针 对 $C_{25}H_{30}ClF_2N_6O_3$</p>

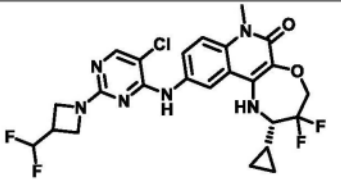
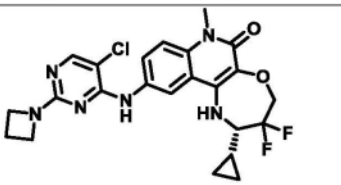
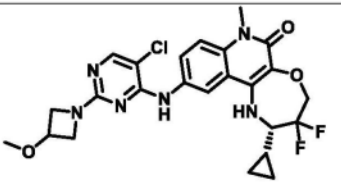
[1021]

[1022]

<p>-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-(((S)-3-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)</p>		<p>[M+H]⁺的计算值 = 535.2030, 实测值 535.2033。</p>
<p>实例 11n: (S)-10-((5-氯-2-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>HRMS(方法 T4), m/z 针对 C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₂ [M+H]⁺的计算值 =: 517.1925, 实测值: 517.1923</p>
<p>实例 11o: (S)-10-((5-氯-2-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>HRMS(方法 T4), m/z 针对 C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₂ [M+H]⁺的计算值 = 503.1769, 实测值: 503.1768</p>
<p>实例 11p: (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-甲腈</p>		<p>HRMS(方法 X4), m/z 针对 C₂₄H₂₃ClF₂N₇O₂ [M+H]⁺的计算值: 514.1570, 实测值: 514.1570</p>
<p>实例 11q: (S)-10-((5-氯-2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>HRMS(方法 X4), m/z 针对 C₂₃H₂₃ClF₃N₆O₂ [M+H]⁺的计算值: 507.1518, 实</p>

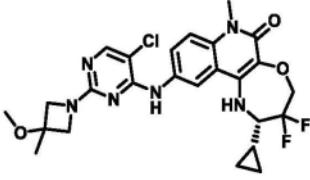
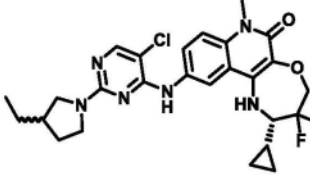
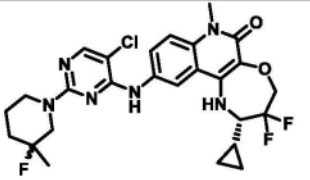
[1023]

		测值: 507.1519
		¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.39 (dtt, J = 57.2, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.29 (m, 4H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 - 3.25 (m, 1H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 0.85 - 0.77 (m, 1H), 0.74 - 0.66 (m, 1H), 0.66 - 0.58 (m, 1H), 0.45 - 0.32 (m, 1H)。
实例 11r: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-(二氟甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)		HRMS (方法 T4) RT 3.05 min, m/z 针对 C ₂₆ H ₂₈ ClF ₄ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 的计算值 = 567.1893, 实测 值 567.1900。
实例 11s: (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-甲腈		HRMS(方法 T4), m/z 针对 C ₂₅ H ₂₅ ClF ₂ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 的计算 值: 528.1721, 实 测值: 528.1721
实例 11t: (S)-2-(1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈		HRMS(方法 T4), m/z 针对 C ₂₅ H ₂₅ ClF ₂ N ₇ O ₂ [M+H] ⁺ 的计算 值: 528.1721, 实 测值: 528.1726

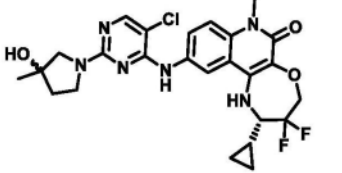
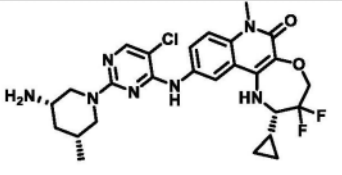
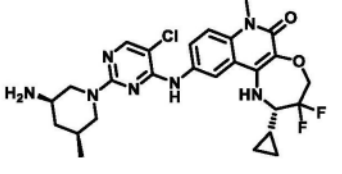
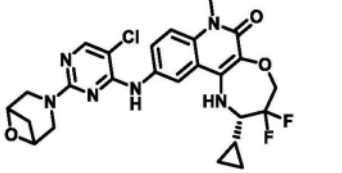
<p>实例 11u: (S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>HRMS(方法 T4), m/z 针对 $C_{24}H_{24}ClF_4N_6O_2$ [M+H]⁺ 的计算 值: 539.1580, 实 测值: 539.1585</p>
<p>实例 11v: (S)-10-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	 <p>¹H NMR (600 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.32 (quin, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.42-1.34 (m, 1H), 0.83 - 0.77 (m, 1H), 0.71 -0.64 (m, 1H), 0.61 - 0.58 (m, 1H), 0.40 - 0.33 (m, 1H)。</p>	<p>HRMS(方法 T4), m/z 针对 $C_{23}H_{24}ClF_2N_6O_2^+$ [M+H]⁺ 的计算 值: 489.1617, 实 测值: 489.1602。</p>
<p>实例 11w: (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>HRMS(方法 T4), m/z 针对 $C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3^+$ [M+H]⁺ 的计算 值: 519.1723, 实 测值: 519.1708。</p>
	<p>¹H NMR (600 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H),</p>	

[1024]

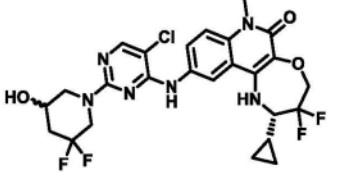
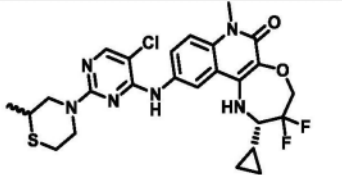
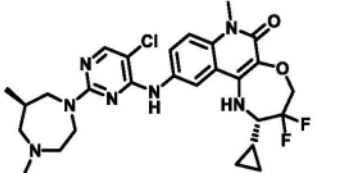
[1025]

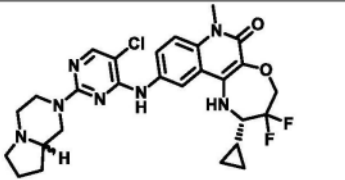
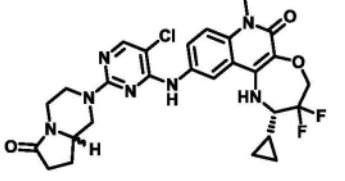
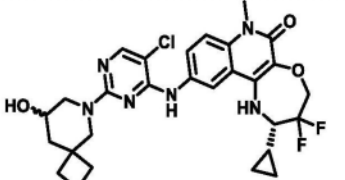
	3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.36 - 3.28 (m, 4H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 0.83 - 0.76 (m, 1H), 0.72 - 0.66 (m, 1H), 0.64 - 0.59 (m, 1H), 0.40 - 0.34 (m, 1H)	
实例 11x: (S)-10-((5-氯-2-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮		HRMS(方法 T4), m/z 针对 C ₂₅ H ₂₈ ClF ₂ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 的计算 值: 533.1874, 实 测值: 533.1884
实例 11y: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-乙基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)		LCMS (方法 X2) RT 1.63 min; m/z 针对 C ₂₆ H ₃₀ ClF ₂ N ₆ O ₂ ⁺ 的计算值 531.2081, 实测值 531.2085
实例 11z: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)		LCMS (方法 X4) RT 3.29 min; m/z 针对 C ₂₆ H ₂₉ ClF ₃ N ₆ O ₂ ⁺ [M+H] ⁺ 的计算值 549.1992, 实测值 549.1983

[1026]

<p>实例 12a: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-羟基-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.49 min, m/z 针 对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值 = 533.1874, 实测 值 533.1873</p>
<p>实例 12b: (S)-10-((2-((3S,5R)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>HRMS(方法 X4), m/z 针 对 $C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2$ [M+H]⁺的计算 值: 546.2195, 实 测值: 546.2202。</p>
<p>实例 12c: (S)-10-((2-((3R,5S)-3-氨基-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>HRMS(方法 X4), m/z 针 对 $C_{26}H_{31}ClF_2N_7O_2$ [M+H]⁺的计算 值: 546.2195, 实 测值: 546.2182。</p>
<p>实例 12d: (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.62 min, m/z 针 对 $C_{25}H_{26}ClF_2N_6O_3$ ([M+H]⁺)的计 算值 531.1717; 实 测值 531.1679</p>

[1027]

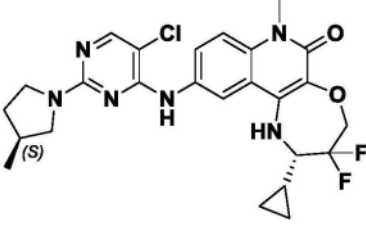
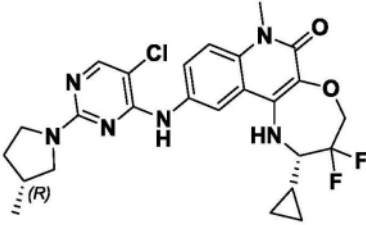
<p>实例 12e: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3,3-二氟-5-羟基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-3,3-二氟-5-羟基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 X4) RT 3.20 min; m/z 针 对 $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_3^+$ [M+H]⁺的计算值 569.1691, 实测值 569.1688</p>
<p>实例 12f: (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 X4) RT 3.63 min, m/z 针 对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_2S^+$ [M+H]⁺的计算值 549.1646, 实测值 549.1635</p>
<p>实例 12g: (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1 : 1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.50 min, m/z 针 对 $C_{27}H_{33}ClF_2N_7O_2$ [M+H]⁺的计算值 560.2347, 实测值 560.2351</p>

	<p>实例 12h: (S)-10-((5-氯-2-((S)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((R)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) RT 2.49 min; m/z 针 对 $C_{27}H_{31}ClF_2N_7O_2$ [M+H]⁺的计算值 558.2190, 实测值 558.2188</p>
[1028]	<p>实例 12i: (S)-10-((5-氯-2-((R)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)</p>		<p>LCMS (方法 T4) Rt 2.81 min; m/z 针 对 $C_{27}H_{29}ClF_2N_7O_3$ [M+H]⁺的计算值 572.1983, 实测值 572.1994</p>
	<p>实例 12j: (S)-10-((5-氯-2-((R)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 : (S)-10-((5-氯-2-((S)-8-羟基-6-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (1:1)</p>		<p>LCMS (方法 X4) Rt 3.20 min; m/z 针 对 $C_{28}H_{32}ClF_2N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值 573.2192, 实测值 573.2183</p>

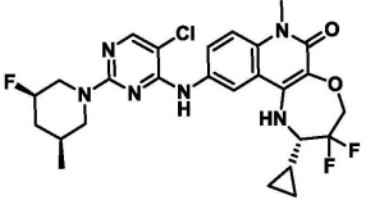
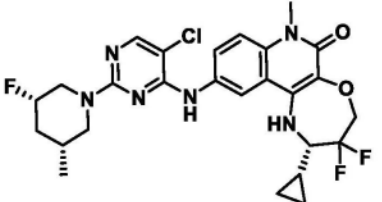
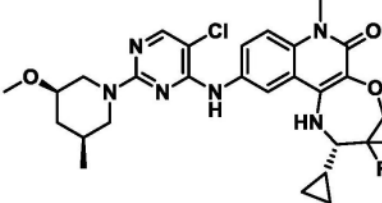
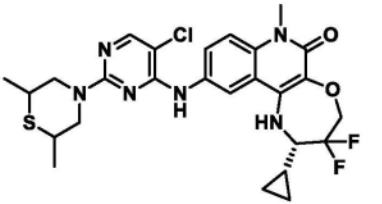
[1029] 以下实例12x01-12x50可以通过与先前对实例9a、11a或12a所述的那些方法类似的方法来制备。胺可以从商业供应商获得或通过已知方法制备,并且以游离碱或盐酸盐使用。将一些胺用作外消旋体,形成所示的异构体混合物。保护基团可以用于掩盖反应性官能团;例如,在实例12x14的制备中,使用叔丁基6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸酯,并且在室温下通过用在DCM中的TFA处理去除Boc基团。在实例12x26的制备中,使用叔丁基2-(二氟

甲基)哌嗪-1-甲酸酯,并且在反应过程中发生Boc脱保护。

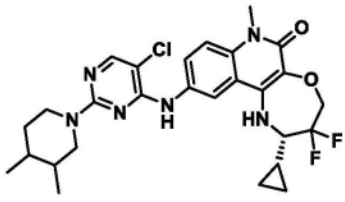
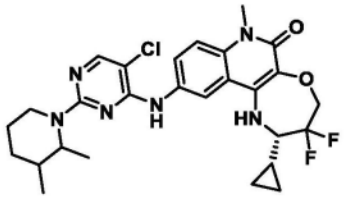
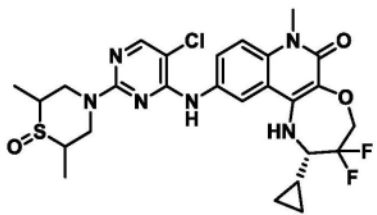
[1030]

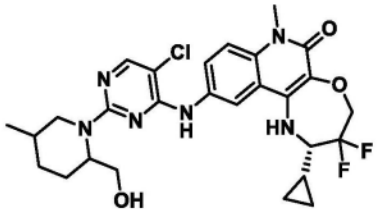
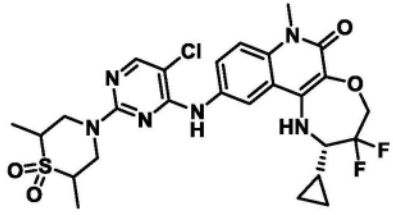
<p>实例 12x01: (S)-10-((5-氯-2-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.75 min ; m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 517.1925, 实测值 517.1929</p>
<p>实例 12x02: (S)-10-((5-氯-2-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.70 min ; m/z 针对 $C_{25}H_{28}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 517.1925, 实测值 517.1894</p>
<p>实例 12x03: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>使用与 11a 类似的方法制备, 加热至 120°C 持续 18 h。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.84 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{29}ClF_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的</p>

[1031]

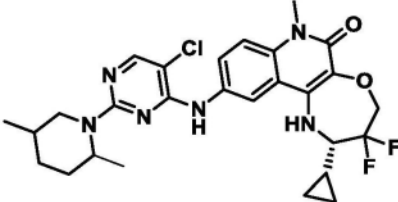
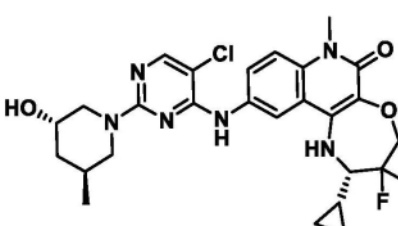
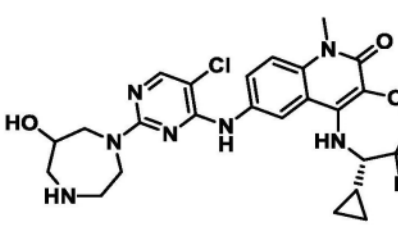
	计算值 549.1987; 实测值 549.1973
<p>实例 12x04: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5R)-3-氟-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	
<p>实例 12x05: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-甲氧基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法由外消旋-(3S,5R)-3-甲氧基-5-甲基哌啶:TFA 制备[(作为与 (3S,5R) 异构体) 1:1 的混合物]</p> <p>LCMS (方法 T4) Rt 3.03 min ; m/z 计算 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 561.2187, 实测值 561.2188</p>
<p>实例 12x06: (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为硫代吗啉环上非对映异构体的混合物。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 3.54 min, m/z 563.1790 和 rt 3.62 min, m/z 563.1786 的峰比率为 1 : 1。m/z 针对</p>

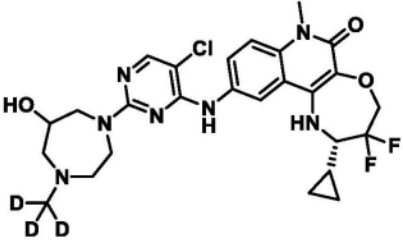
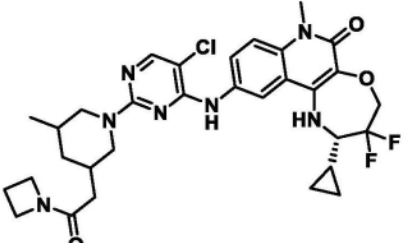
[1032]

	$C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_2S$ $[M+H]^+$ 的计算值 563.1807
实例 12x07: (2S)-10-((5-氯-2-(3,4-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	使用与 11a 类似的方法制备作为哌啶环上非对映异构体的混合物。 LCMS (方法 X4) rt 3.34 min, m/z 545.2227 和 rt 3.42 min, m/z 545.2229 的比率为 2 : 1。m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 545.2243
	
实例 12x08: (2S)-10-((5-氯-2-(2,3-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	使用与 11a 类似的方法制备作为哌啶环上非对映异构体的混合物, 在微波下另外加热至 160°C 持续 2 h。 LCMS (方法 X4) rt 3.27 min, 93% 纯度; m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 545.2243, 实测值 545.2237
	
实例 12x09: (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1-氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	使用与 11a 类似的方法制备作为硫代吗啉环上非对映异构体的混合物, 在微波下另外加热至 160°C 持续 5 h。 LCMS (方法 T4) rt 2.85 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3S^+$ $[M+H]^+$
	

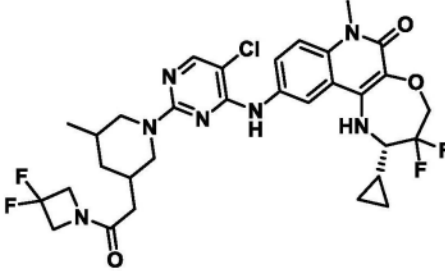
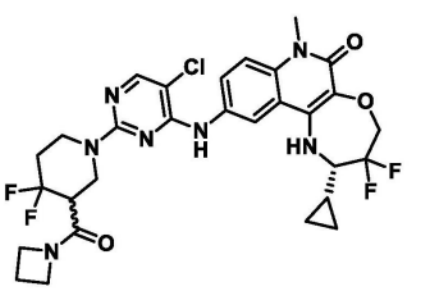
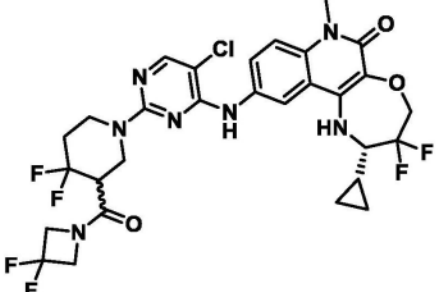
		的计算值 579.1751, 实测值 579.1752
	<p>实例 12x10: (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为 (2R,5S) 和 (2S,5R) 哌啶非对映异构体的混合物, 另外在乙腈和 NMP 的 1:1 的混合物中在微波下在 160°C 下加热 16 h。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.86 min ; m/z 针对 C₂₇H₃₂ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺ 的计算值 561.2192, 实测值 561.2199</p>
[1033]	<p>实例 12x11: (2S)-10-((5-氯-2-(2,6-二甲基-1,1-二氧化硫代吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为硫代吗啉环上非对映异构体的混合物, 在乙腈和 NMP 的 1:1 的混合物中在微波下在 160°C 下再加热 4 h。主要的非对映异构体 (约 80%) 是顺式。</p> <p>LCMS (方法 T4) Rt 2.93 min ; m/z 针对 C₂₆H₃₀ClF₂N₆O₄S⁺ [M+H]⁺ 的计算值 595.1700, 实测值 595.1700</p>
	<p>实例 12x12: (2S)-10-((5-氯-2-(2,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>使用与 9a 类似的方法制备作为 (2R,5R) 和 (2S,5S) 哌啶非对映异构体为 1:1 的混</p>

[1034]

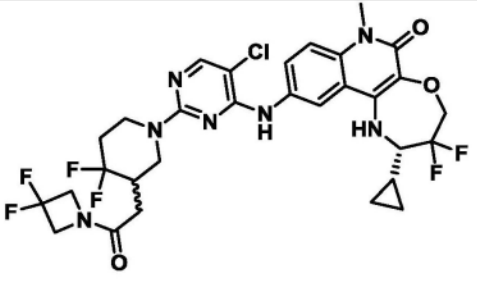
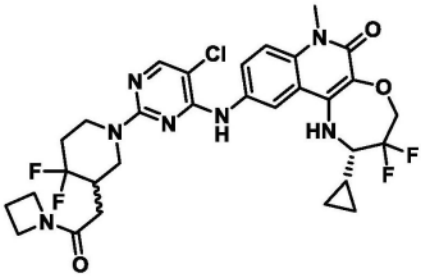
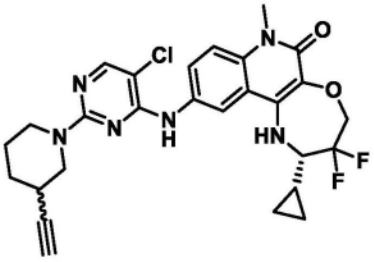
	<p>合物, 在乙腈和 NMP 的 1 : 1 的混合物中在微波下在 160°C 下加热 8 h。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 3.20 min ; m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 545.2243, 实测值 545.2235</p>
<p>实例 12x13: (S)-10-((5-氯-2-((3S,5S)-3-羟基-5-甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为甲酸盐, 加热至 140°C 持续 22 h。</p> <p>LCMS (方法 X4) RT = 2.66 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 547.2036; 实测值 547.2020</p>
<p>实例 12x14: (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为 R 和 S 羟基差向异构体的 1 : 1 的混合物。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.45 min , m/z 针对 $C_{25}H_{29}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 548.1983, 实测值 548.1987</p>
<p>实例 12x15: (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>制备三氘甲基形式 - 参见下文</p>
<p>实例 12x15-d3: (2S)-10-((5-氯-2-(6-羟基-4-(甲基-d₃)-1,4-</p>	<p>使用与 11a 类似的方法制备</p>

<p>二氮杂环庚烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>作为 R 和 S 羟基差向异构体的 1 : 1 的混合物。</p> <p>LCMS (方法 T4) Rt 2.22 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{28}D_3ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 565.2328, 实测值 565.2330</p>
<p>实例 12x16: (2S)-10-((2-(3-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备。HPLC 纯化后, 获得含有不同哌啶非对映异构体的两个峰。</p> <p>实例 12x16a: LCMS (方法 X4) rt 2.96 min; m/z 针对 $C_{31}H_{37}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 628.2614, 实测值 628.2601。实例 12x16b: LCMS (方法 X4) rt 为 3.06 和 3.09, 大约 1 : 1 的比率, m/z 实测值 628.2614。</p>
<p>实例 12x17: (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>使用与 9 类似的方法制备。HPLC 纯化后, 获得含有不同哌啶非对映异构体的两个峰</p> <p>实例 12x17a: LCMS (方法 X4) rt 3.07 min; m/z 针对 $C_{31}H_{35}ClF_4N_7O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 664.2426, 实测值</p>

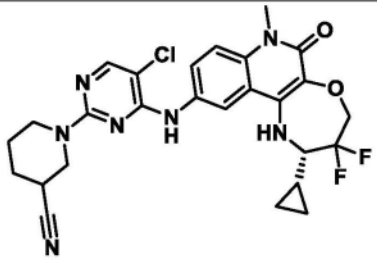
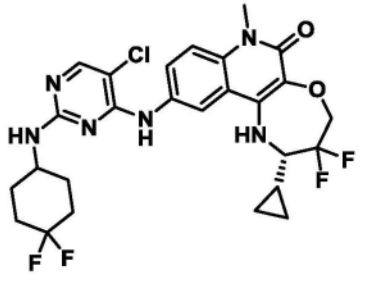
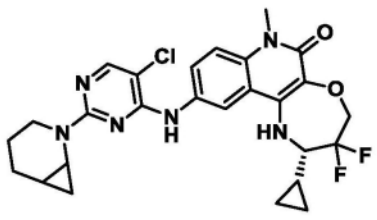
[1035]

	<p>664.2413。实例 12x17b： LCMS (方法 X4) rt 为 3.18 和 3.20，大约 1:1 的比率， m/z 实测值 664.2410。</p>
<p>实例 12x18: (2S)-10-((2-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟吡啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备在吡啶 3 位作为差向异构体的混合物，在微波下在 160°C 下另外加热 8 h LCMS (方法 X4) rt 2.99 min ; m/z 针对 C₂₉H₃₁ClF₄N₇O₃ [M+H]⁺ 的计算值 636.2113，实测值 636.2112</p>
<p>实例 12x19: (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羰基)-4,4-二氟吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备在吡啶 3 位作为差向异构体的混合物，在微波下在 140°C 下加热 12 h LCMS (方法 T4) rt 2.76 min ; m/z 针对 C₂₉H₂₉ClF₆N₇O₃⁺ [M+H]⁺ 的计算值 672.1919，实测值 672.1930</p>
<p>实例 12x20: (2S)-10-((5-氯-2-(3-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>使用与 9a 类似的方法制备在吡啶 3 位作为差向异构体的混合物，在微波下在 140°C 下加热 4 h</p>

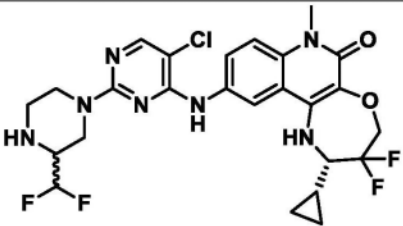
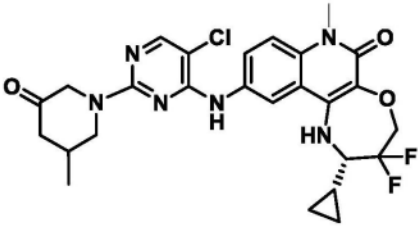
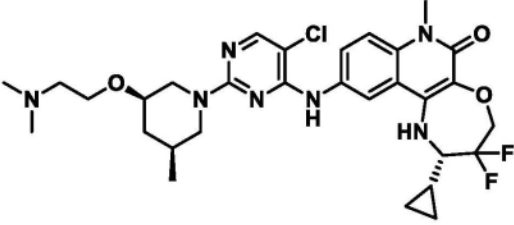
[1036]

	<p>LCMS (方法 X4) rt 3.42 min ; m/z 针对 $C_{30}H_{31}ClF_6N_7O_3$ 的计算值 686.2081, 实测值 686.2072</p>
<p>实例 12x21: (2S)-10-((2-(3-(2-(氯杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,4-二氟吡啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备在吡啶 3 位作为差向异构体的混合物, 在微波下在 140°C 下加热 4 h</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 3.39 min ; m/z 针对 $C_{30}H_{33}ClF_4N_7O_3$ 的计算值 650.2269, 实测值 650.2280</p>
<p>实例 12x22: (2S)-10-((5-氯-2-(3-乙炔基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为 (3R) 和 (3S)-乙炔基差向异构体的 1:1 的混合物。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.93 min ; m/z 针对 $C_{27}H_{28}ClF_2N_6O_2$ 的计算值 541.1925, 实测值 541.1919</p>
<p>实例 12x23: 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-3-甲腈</p>	<p>使用与 9a 类似的方法制备。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.67 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{26}ClF_2N_7O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值 542.1877, 实测值</p>

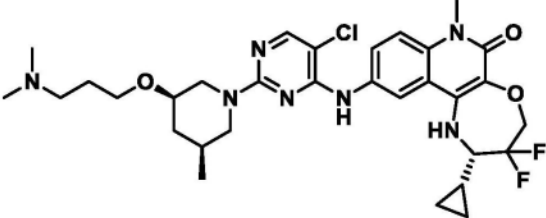
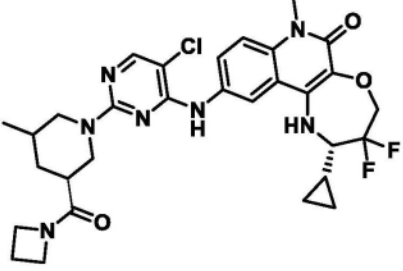
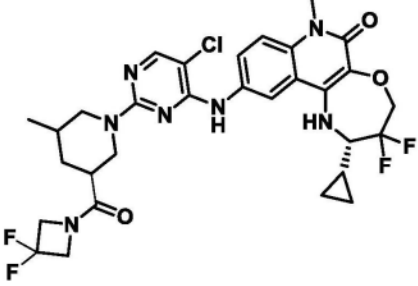
[1037]

	542.1875
<p>实例 12x24: (S)-10-((5-氯-2-((4,4-二氟环己基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备，在微波下另外加热至 160°C 持续 4 h，然后在 > 10 当量的胺存在下在 140°C 下再加热 4 h。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.72 min ; m/z 针对 C₂₆H₂₈ClF₄N₆O₂ [M+H]⁺ 的计算值 567.1898，实测值 567.1898</p>
<p>实例 12x25: (2S)-10-((2-(2-氮杂二环[4.1.0]庚烷-2-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为在稠合吡啶环上非对映异构体的混合物。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.64 min ; m/z 针对 C₂₆H₂₈ClF₂N₆O₂ [M+H]⁺ 的计算值 529.1925，实测值 529.1926</p>
<p>实例 12x26: (2S)-10-((5-氯-2-(3-(二氟甲基)噁唑-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为(3R)和(3S)-二氟甲基差向异构体的混合物，在乙腈和 NMP 的 1:1 的混合物中另外在 120°C 下加热 1</p>

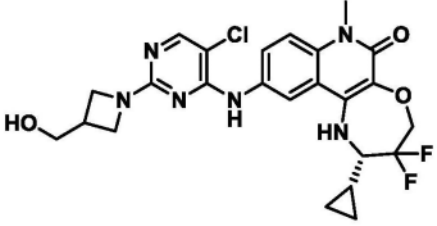
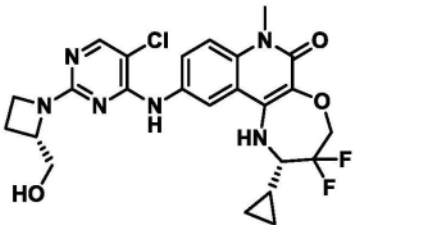
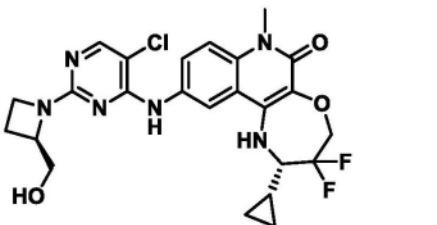
[1038]

	<p>h, 然后在微波下在 160°C 下加热 4 h。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.49 min ; m/z 针对 $C_{25}H_{27}ClF_4N_7O_2[M+H]^+$ 的计算值 568.1845, 实测值 568.1849</p>
<p>实例 12x27: (2S)-10-((5-氯-2-(3-甲基-5-氧代吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	
<p>实例 12x28: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备作为吡啶非对映异构体的混合物,</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.29 min ; m/z 针对 $C_{30}H_{39}ClF_2N_7O_3 [M+H]^+$ 的预期值 618.2771, 实测值 618.2766</p>
<p>实例 12x29: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-5-甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	

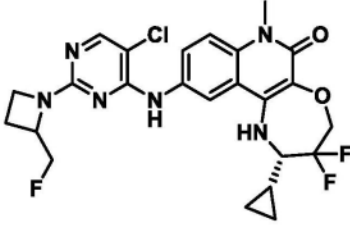
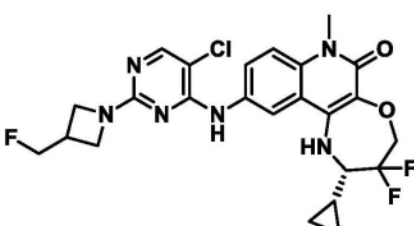
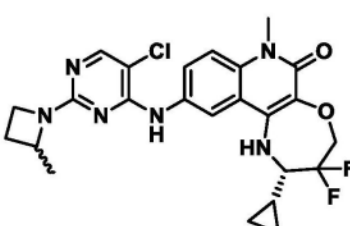
[1039]

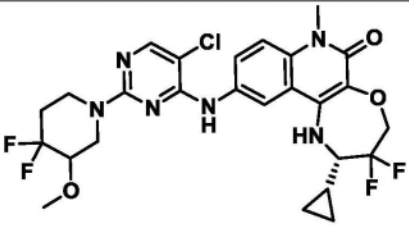
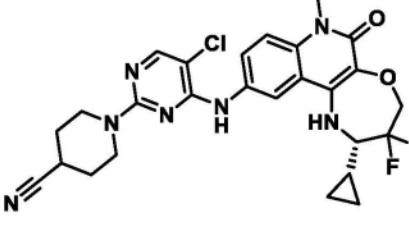
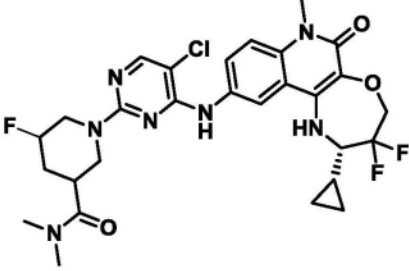
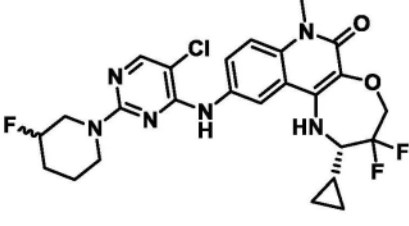
	
<p>实例 12x30: (2S)-10-((2-(3-(氨基环丁烷-1-羧基)-5-甲基吡啶-1-基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备作为(3S,5R)和(3R,5S)-吡啶非对映异构体的混合物</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.91 min ; m/z 针对 $C_{30}H_{35}ClF_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 614.2458, 实测值 614.2452</p>
<p>[1040]</p> <p>实例 12x31: (2S)-10-((5-氯-2-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-羧基)-5-甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备作为(3S,5R)和(3R,5S)-吡啶非对映异构体的混合物, 在微波下在 160°C 下加热 1 h</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 3.05 min ; m/z 针对 $C_{30}H_{33}ClF_4N_7O_3$ $[M+H]^+$ 的预期值 650.2269, 实测值 650.2259</p>
<p>实例 12x32: (S)-10-((5-氯-2-(3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>使用与 11a 类似的方法制备, 加热至 80°C 持续 90 min。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.31 min ; m/z 针对 $C_{24}H_{26}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的</p>

[1041]

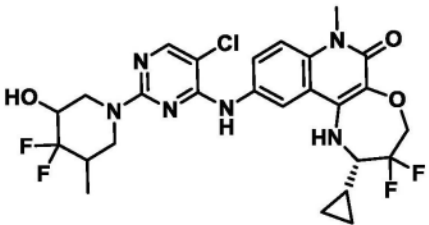
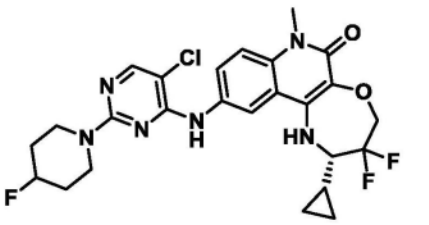
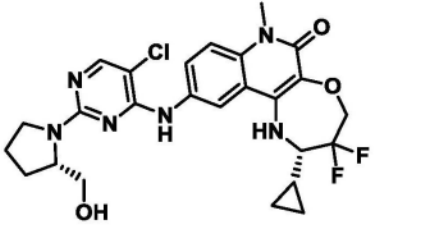
	计算值 519.1723, 实测值 519.1715
实例 12x33: (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂苣[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	制备作为单一非对映异构体, 实例 12x33a 和 12x33b, 参见下文。
实例 12x33a: (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂苣[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	使用与 11a 类似的方法制备, 加热至 80°C 持续 90 min。 LCMS (方法 X4) rt 2.50 min ; m/z 针对 C ₂₄ H ₂₆ ClF ₂ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 的计算值 519.1723, 实测值 519.1723
实例 12x33b: (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂苣[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	使用与 11a 类似的方法制备, 加热至 80°C 持续 90 min。 LCMS (方法 T4) rt 2.17 min ; m/z 针对 C ₂₄ H ₂₆ ClF ₂ N ₆ O ₃ [M+H] ⁺ 的计算值 519.1723, 实测值 519.1727
实例 12x34: (2S)-10-((5-氯-2-(2-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂苣[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	

[1042]

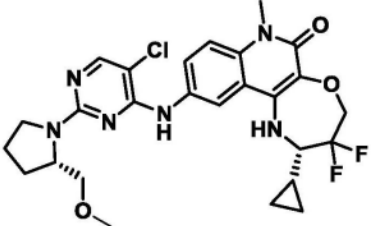
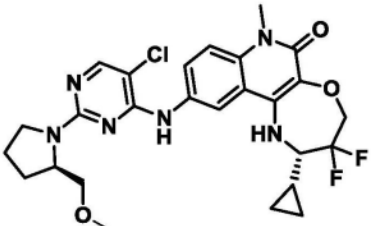
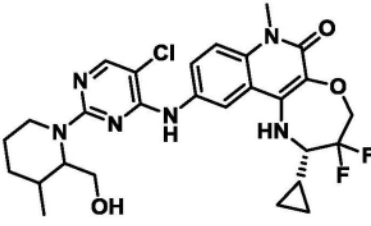
	
<p>实例 12x35: (S)-10-((5-氯-2-(3-(氟甲基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备，加热至 80°C 持续 90 min。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.68 min ; m/z 针对 C₂₄H₂₅ClF₃N₆O₂ [M+H]⁺ 的计算值 521.1680，实测值 521.1668</p>
<p>实例 12x36: (2S)-10-((5-氯-2-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备作为非对映异构体的混合物，加热至 80°C 持续 90 min。</p> <p>LCMS (方法 T4) rt 2.63 min : m/z 针对 C₂₄H₂₆ClF₂N₆O₂ [M+H]⁺ 的计算值 503.1774，实测值 503.1772</p>
<p>实例 12x37: (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲氧基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	

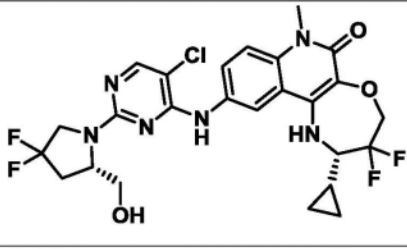
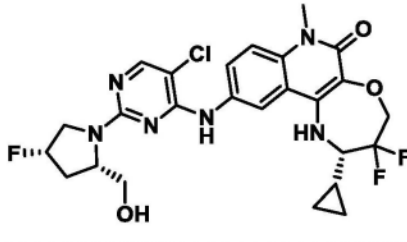
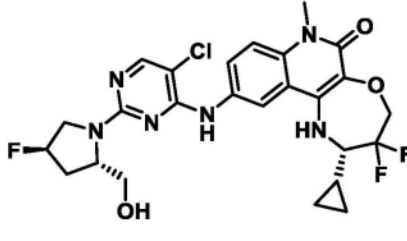
	
<p>实例 12x38: (S)-1-(5-氯-4-((2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)吡啶-4-甲腈</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备 LCMS (方法 T4) rt 2.79 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{27}ClF_2N_7O_2^+$ $[M+H]^+$ 的 计算值 542.1877, 实测值 542.1875</p>
<p>实例 12x39: 1-(5-氯-4-(((S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-6-氧代-1,2,3,4,6,7-六氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-10-基)氨基)嘧啶-2-基)-5-氟-N,N-二甲基吡啶-3-甲酰胺</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备 作为吡啶非对映异构体的 混合物, 在微波下在 160°C 下加热 1 h LCMS (方法 X4) rt 2.94 min ; m/z 针对 $C_{28}H_{32}ClF_3N_7O_3$ $[M+H]^+$ 的 计算值 606.2207, 实测值 606.2200</p>
<p>实例 12x40: (2S)-10-((5-氯-2-(3-氟吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备 作为(3S)-和(3R)-氟吡啶差 向异构体的混合物, 在微波 下在 140°C 下加热 4 h LCMS (方法 X4) rt 为 3.06 min 和 3.11 min; m/z 针对 $C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_2$ $[M+H]^+$ 的</p>

[1043]

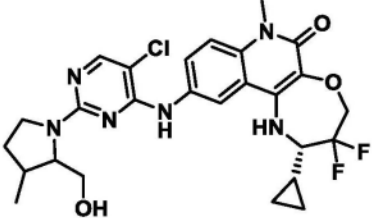
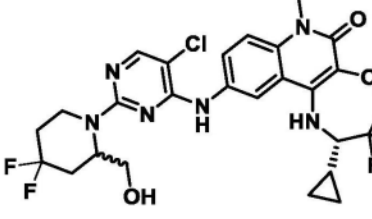
		计算值 535.1836, 实测值 535.1836 和 535.1837
	<p>实例 12x41: (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	
[1044]	<p>实例 12x42: (S)-10-((5-氯-2-(4-氟哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 3.12 min ; m/z 针对 C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₂ [M+H]⁺ 的计算值 535.1836, 实测值 535.1836</p>
	<p>实例 12x44: (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备。</p> <p>LCMS (方法 X4) rt 2.46 min ; m/z 针对 C₂₅H₂₈ClF₂N₆O₃ [M+H]⁺ 的计算值 533.1879, 实测值 533.1873</p>
	<p>实例 12x45: (2S)-10-((5-氯-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮。</p>	<p>制备作为单一非对映异构体,实例 12x45a 和 12x45b, 参见下文</p>
	<p>实例 12x45a: (S)-10-((5-氯-2-((S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷</p>	<p>使用与 11a 类似的方法制</p>

[1045]

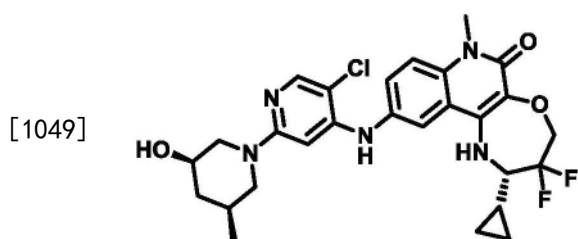
<p>-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>备。 LCMS (方法 X4) rt 2.75 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 547.2036, 实测值 547.2061</p>
<p>实例 12x45b: (S)-10-((5-氯-2-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 11a 类似的方法制备。 LCMS (方法 T4) rt 2.63 min ; m/z 针对 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 547.2036, 实测值 547.2022</p>
<p>实例 12x46: (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基吡啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p> 	<p>使用与 9a 类似的方法制备作为吡啶非对映异构体的混合物, 在微波下在 160°C 下加热 12 h。 LCMS (方法 X4) rt 为 2.83 min 和 2.87 min, 比率为 2 : 3 , m/z 针对 $C_{27}H_{32}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 561.2192, 实测值 561.2200</p>
<p>实例 12x47: (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	<p>使用与 9a 类似的方法制备。在微波下另外加热至 160°C 持续 8 h。 LCMS (方法 X4) rt 3.07</p>

	min , m/z 针对 $C_{25}H_{26}ClF_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 569.1691, 实测值 569.1688
实例 12x48: (2S)-10-((5-氯-2-(4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	制备作为单一非对映异构体,实例 12x48a 和 12x48b, 参见下文。
实例 12x48a: (S)-10-((5-氯-2-((2S,4S)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	使用与 11a 类似的方法制备。 LCMS (方法 X4) rt 2.64 min ; m/z 针对 $C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 551.1785, 实测值 551.1783
实例 12x48b: (S)-10-((5-氯-2-((2S,4R)-4-氟-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 	使用与 12a 类似的方法制备,在微波下加热至 140°C 持续 3 h,然后在 160°C 下加热 90 min LCMS (方法 T4) rt 2.44 min ; m/z 针对 $C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的计算值 551.1785, 实测值 551.1782
实例 12x49: (2S)-10-((5-氯-2-(2-(羟基甲基)-3-甲基吡咯烷-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	使用与 11a 类似的方法制备作为吡咯烷非对映异构体的混合物。 LCMS (方法 X4) rt 2.58

[1046]

	min ; m/z 对于 $C_{26}H_{30}ClF_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的 计算值 547.2036, 实测值 547.2042
<p>[1047] 实例 12x50: (2S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟-2-(羟基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮</p>	使用与 9a 类似的方法制备 作为 2-哌啶差向异构体的 混合物, 在微波下在 160°C 下加热 12 h, 然后在 180°C 下加热 12 h
	LCMS (方法 X4) rt 3.07 min ; m/z 对于 $C_{26}H_{28}ClF_4N_6O_3$ $[M+H]^+$ 的 计算值 583.1848, 实测值 583.1846

[1048] 实例 13a: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1050] 步骤1: (3R,5S)-1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-醇

[1051] 将 (3R,5S)-5-甲基哌啶-3-醇 (中间体 M2a, 8mg, 0.097mmol)、5-氯-2-氟-4-碘吡啶 (25mg, 0.097mmol) 和碳酸钾 (26.8mg, 0.19mmol) 在 MeCN (0.5mL) 中合并, 并且将反应混合物加热至 120°C 持续 12h。将反应混合物通过反相色谱法 (在水中的 50%-100% MeOH, 0.1% 甲酸) 纯化, 并且将含有产物的级分加载到 SCX-2 柱上, 用甲醇洗涤, 并且用在 MeOH 中的 2M NH_3 洗脱以提供呈白色固体的标题化合物 (8.3mg)。LCMS (方法 X2) RT 1.61min, m/z 352.9928 $[M+H]^+$

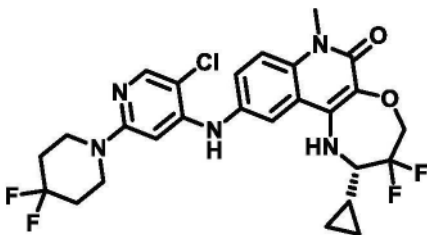
[1052] 步骤2: (S)-10-((5-氯-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1053] 将 (3R,5S)-1-(5-氯-4-碘吡啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-醇 (步骤 1, 8.3mg, 0.023mmol)、(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 (中间体 B1, 6mg, 0.019mmol) 和三氟乙酸 (3.6 μ L, 0.047mmol) 在 TFE (0.5mL) 中合并, 并且将反应混合物加热至 170°C 持续 4h。将反应混合物直接加载到反相柱上, 并且纯化 (在水中的 30%-60% MeOH, 0.1% 甲酸), 然后进一步通过快速色谱法 (在 DCM

中的1%-10%MeOH,10g KP Si1)纯化以给出标题化合物(3mg)。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 7.97(d,J=2.3Hz,1H),7.87(d,J=1.4Hz,1H),7.63(d,J=9.0Hz,1H),7.58(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.18(s,1H),4.55-4.39(m,2H),4.06-3.94(m,2H),3.75(s,3H),3.59-3.51(m,1H),3.33-3.26(m,1H),2.39(dd,J=12.2,10.4Hz,1H),2.21(dd,J=12.8,11.3Hz,1H),2.08-2.02(m,1H),1.69-1.60(m,1H),1.46-1.37(m,1H),1.01(q,J=11.8Hz,1H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.83-0.76(m,1H),0.69-0.57(m,2H),0.38-0.31(m,1H)。HRMS(方法X4)RT=2.38min,m/z针对C₂₇H₃₁ClF₂N₅O₃[M+H]⁺的计算值=546.2083,实测值546.2070

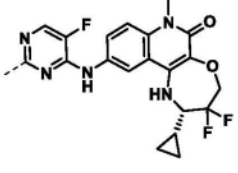
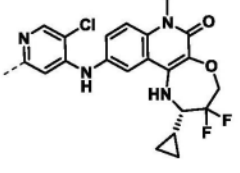
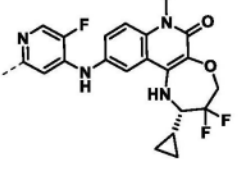
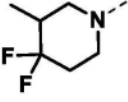
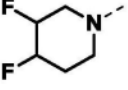
[1054] 实例13b: ((S)-10-((5-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1055]

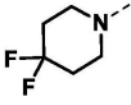
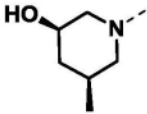
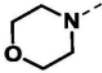
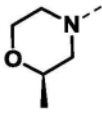


[1056] 通过与用于制备实例12a的程序类似的两步程序制备实例13b。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 7.97(d,J=2.3Hz,1H),7.91(s,1H),7.62(d,J=9.0Hz,1H),7.57(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.24(s,1H),4.54-4.38(m,2H),3.74(s,3H),3.56-3.46(m,4H),3.33-3.26(m,1H),1.95(tt,J=13.6,5.7Hz,4H),1.45-1.36(m,1H),0.83-0.76(m,1H),0.68-0.57(m,2H),0.36-0.29(m,1H)。HRMS(方法X4)RT=2.75min,m/z针对C₂₆H₂₇ClF₄N₅O₂[M+H]⁺的计算值=552.1790,实测值552.1780。

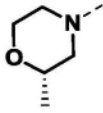
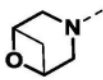
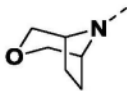
[1057] 以下列表中的实例可以通过与先前对实例2a、4a、9a、10a、12a和13a所述的那些方法类似的方法来制备。

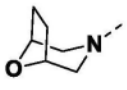

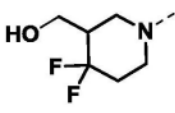
			
	实例 13p01: (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13c01: (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f01: (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
[1058]		实例 13c02: (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f02: (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	[实例 10d, 如上所述]	实例 13c03: (2S)-2-环丙基-10-((2-(3,4-二氟哌啶-1-基)-5-氯吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f03: (2S)-2-环丙基-10-((2-(3,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
			

[1059]

	[实例 2b, 如上所述]	[实例 13b, 如上所述]	实例 13f04: (S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	[实例 2a, 如上所述]	[实例 13a, 如上所述]	实例 13f05: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((3R,5S)-3-羟基-5-甲基哌啶-1-基)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	实例 13p06: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13c06: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f06: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-吗啉代吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	实例 13p07: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((R)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基	实例 13c07: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((R)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基	实例 13f07: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((R)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基

[1060]

	-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	实例 13p08: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13c08: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f08: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-10-((5-氟-2-((S)-2-甲基吗啉代)吡啶-4-基)氨基)-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	实例 13p09: (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13c09: (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f09: (2S)-10-((2-(6-氧杂-3-氮杂二环[3.1.1]庚烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
		实例 13c10: (S)-10-((2-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草	实例 13f10: (S)-10-((2-((1R,5S)-3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂草

		[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	实例 13p11 : (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13c11 : (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f11 : (S)-10-((2-((1R,5S)-8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
[1061] 	实例 13p12 : (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13c12 : (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f12 : (S)-2-环丙基-10-((2-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮
	实例 13p13 : (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13c13 : (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	实例 13f13 : (2S)-2-环丙基-10-((2-(4,4-二氟-3-(羟基甲基)哌啶-1-基)-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂革[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1062] 例如:

[1063] 通过与实例2a类似来制备实例13p01,加热至120℃持续4天。LCMS (方法X4) rt 3.46min,m/z针对 $C_{27}H_{30}F_5N_6O_2$ [M+H]⁺的计算值565.2350,实测值565.2383。

[1064] 通过与实例2a类似来制备实例13p06,加热至120℃持续4天。LCMS (方法T4) rt 2.37min,m/z针对 $C_{24}H_{26}F_3N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值503.2013,实测值503.2014。

[1065] 通过与实例2a类似来制备实例13p08,加热至120℃持续4天。LCMS (方法X4) rt 2.81min,m/z针对 $C_{25}H_{28}F_3N_6O_3$ [M+H]⁺的计算值517.2175,实测值517.2200。

[1066] 通过与实例9a类似来制备实例13p11,另外加热至160℃持续8h,然后加热至180℃持续3h。LCMS(方法X4) rt 2.71min;m/z针对 $C_{26}H_{28}ClF_3N_6O_3^+[M+H]^+$ 的计算值529.2175,实测值529.2155。

[1067] 通过与实例9a类似来制备实例13p12。LCMS(方法T4) rt 2.00min;m/z针对 $C_{22}H_{24}F_3N_6O_2^+[M+H]^+$ 的计算值461.1907,实测值461.1909。

[1068] 通过与实例4a类似来制备实例13c06:在氩气下,向(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,16.5mg,0.051mmol)、4-(5-氟-4-碘吡啶-2-基)吗啉(中间体C4,24.5mg,0.076mmol)、碳酸二铯(126mg,0.39mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(4.7mg,0.005mmol)和xantphos(18.7mg,0.032mmol)的混合物中添加DMF(0.3mL)和甲苯(0.3mL)。将所得混合物加热至80℃持续18h。将溶剂在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-10%MeOH)纯化。将含有产物的级分合并,并且将溶剂在减压下去除。将粗产物溶解于DMSO(1.0mL),并且通过反相色谱法(C-18;在水中的40%-90%甲醇(含有0.1%甲酸))直接纯化。将含有产物的级分加载到Isolute SCX-2柱(2g),并且将该柱用甲醇洗涤,并且然后用20%1.4M甲醇氨冲洗,将溶剂在减压下去除以产出呈白色固体的标题化合物(16mg)。LCMS(方法T4):Rt 1.95min;m/z针对 $C_{25}H_{27}ClF_2N_5O_2^+[M+H]^+$ 的计算值:518.1765,实测值:518.1751。

[1069] 通过与实例4a类似来制备实例13c08:在氩气下,向(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,16.5mg,0.051mmol)、(S)-4-(5-氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲基吗啉(中间体C5,25.7mg,0.076mmol)、碳酸二铯(126mg,0.39mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(4.7mg,0.005mmol)和xantphos(18.7mg,0.032mmol)的混合物中添加DMF(0.3mL)和甲苯(0.3mL)。将所得混合物加热至80℃持续18h。将溶剂在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-10%MeOH)纯化。将含有产物的级分合并,并且将溶剂在减压下去除。将粗产物溶解于DMSO(1.0mL),并且通过反相色谱法(C-18;在水中的40%-90%甲醇(含有0.1%甲酸))直接纯化。将含有产物的级分加载到Isolute SCX-2柱(2g),并且将该柱用甲醇洗涤,并且然后用20%1.4M甲醇氨冲洗,将溶剂在减压下去除。将粗产物通过柱色谱法(在己烷中的20%-100%EtOAc)纯化。将含有产物的级分合并,并且将溶剂在减压下去除以产出呈白色固体的标题化合物(4.8mg)。LCMS(方法T4):Rt 2.08min;m/z针对 $C_{26}H_{29}ClF_2N_5O_3^+[M+H]^+$ 的计算值532.1921,实测值:532.1917。

[1070] 通过与实例4a类似来制备实例13c12:在氩气下,向(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,16.5mg,0.051mmol)、5-氯-4-碘-N,N-二甲基吡啶-2-胺(中间体C3,21.4mg,0.076mmol)、碳酸二铯(126mg,0.39mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(4.7mg,0.005mmol)和xantphos(18.7mg,0.032mmol)的混合物中添加DMF(0.3mL)和甲苯(0.3mL)。将所得混合物加热至80℃持续18h,然后在微波下进一步加热至140℃持续20h。将溶剂在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-10%MeOH)纯化。将含有产物的级分合并,并且将溶剂在减压下去除。将粗产物溶解于DMSO(1.0mL),并且通过反相色谱法(C-18;在水中的40%-90%甲醇(含有0.1%甲酸))直接纯化。将含有产物的级分加载到Isolute SCX-2柱(2g)上,并且将该柱

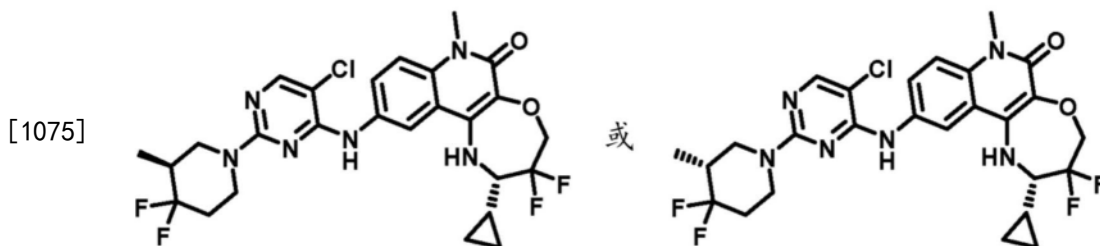
用甲醇洗涤,并且然后用20%1.4M甲醇氨冲洗,将溶剂在减压下去除以产出呈白色固体的标题化合物(13mg,53%,0.0273mmol)。LCMS(方法T4):Rt 1.90min;m/z针对 $C_{23}H_{25}ClF_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值:476.1659,实测值:476.1673。

[1071] 通过与实例4a类似制备呈单甲酸盐的实例13f04:在氩气下,向(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,10mg,0.031mmol)、2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟-4-碘吡啶(中间体C2,10.7mg,0.031mmol)、碳酸二铯(41mg,0.125mmol)、三(二亚苄基丙酮)二铯(3.7mg,0.004mmol)和xantphos(4.5mg,0.008mmol)的混合物中添加DMF(0.3mL)和甲苯(0.3mL)。将所得混合物加热至90℃持续1h,然后加载到硅胶上,并且通过快速柱色谱法(25g KP-Sil,在DCM中的0-10%MeOH)纯化以提供27mg的橙色油状物。将该橙色油状物溶解于甲醇,添加5滴甲酸,并且将混合物加载到SCX2柱上,用MeOH洗涤,并且用在MeOH中的2M NH_3 洗脱以提供14mg的黄色油状物,该黄色油状物在刮擦(scratching)中固化。将该黄色油状物进一步通过反相快速色谱法(拜泰齐公司12g SNAP Ultra C18,在水中的30%-100%甲醇,0.1%甲酸改性剂)纯化以提供8mg的白色固体。 1H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 7.91(d,J=2.3Hz,1H),7.83(d,J=3.4Hz,1H),7.59(d,J=9.0Hz,1H),7.55(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.40(d,J=6.1Hz,1H),4.54-4.38(m,2H),3.72(s,3H),3.55-3.44(m,4H),3.35-3.26(m,1H),1.97(tt,J=13.8,5.7Hz,4H),1.46-1.37(m,1H),0.83-0.76(m,1H),0.68-0.57(m,2H),0.38-0.31(m,1H)。LCMS(方法T4)rt 2.30min,m/z针对 $C_{26}H_{27}F_5N_5O_2$ $[M+H]^+$ 的计算值536.2079,实测值536.2058。

[1072] 通过与实例13f04类似,由(3R,5S)-1-(5-氟-4-碘吡啶-2-基)-5-甲基哌啶-3-醇(通过与中间体C2类似来制备)来制备实例13f05。 1H NMR(600MHz,甲醇-d₄) δ 7.94(d,J=2.3Hz,1H),7.81(d,J=3.7Hz,1H),7.62(d,J=9.0Hz,1H),7.56(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.31(d,J=6.2Hz,1H),4.54-4.34(m,2H),3.99(ddt,J=12.2,4.1,1.7Hz,1H),3.89(ddt,J=12.7,3.9,1.6Hz,1H),3.72(s,3H),3.59(tt,J=10.7,4.5Hz,1H),3.34-3.26(m,1H),2.45(dd,J=12.2,10.4Hz,1H),2.27(dd,J=12.7,11.2Hz,1H),2.09-2.03(m,1H),1.77-1.64(m,1H),1.46-1.37(m,1H),1.03(q,J=11.9Hz,1H),0.95(d,J=6.6Hz,3H),0.84-0.76(m,1H),0.68-0.57(m,2H),0.41-0.33(m,1H)。LCMS(方法T4)rt 1.99min,m/z针对 $C_{27}H_{30}F_3N_5O_3$ 的计算值530.2374,实测值530.2375。

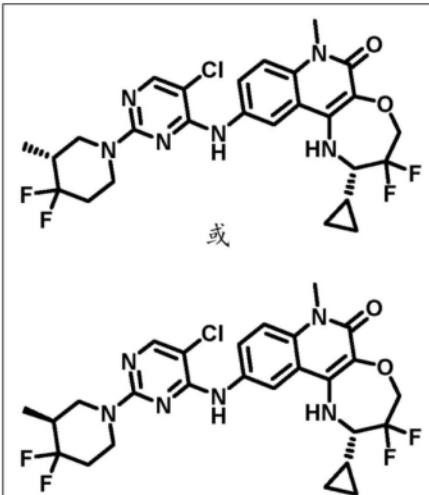
[1073] 实例14a和14b代表在3-甲基哌啶中心的差向异构体。每个都是单一化合物,由合成较早阶段的中间体手性分离产生,但尚未确定每个立体化学。

[1074] 实例14a: (S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮 或 (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

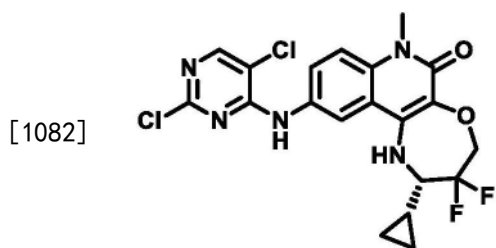


[1076] 将含有在NMP (2mL) 中的(S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶(中间体L2a;7mg,0.025mmol)、DIPEA (30uL,0.17mmol)和(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1,8mg,0.025mmol)的小瓶在微波辐射下在140°C下加热5.5h。将反应混合物通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g Ultra C-18柱;在H₂O中的35%-80%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化以给出标题化合物(0.3mg)。LCMS(方法T4)RT=3.17min,m/z针对C₂₆H₂₈ClF₄N₆O₂[M+H]⁺的计算值567.1893;实测值567.1898。¹H NMR(600MHz,甲醇-d₄)δ8.08(d,J=2.3Hz,1H),8.00(s,1H),7.90(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.58(d,J=9.1Hz,1H),4.55-4.36(m,3H),4.33(d,J=13.7Hz,1H),3.75(s,3H),3.38-3.24(m,1H),3.03-2.95(m,1H),2.11-1.95(m,1H),1.92-1.79(m,1H),1.46-1.37(m,1H),1.31(s,2H),1.01(d,J=6.7Hz,3H),0.84-0.77(m,1H),0.71-0.59(m,2H),0.40-0.32(m,1H)。

[1077] 通过与用于制备实例14a类似的方法,从表中所示的中间体开始制备以下列表中的实例。

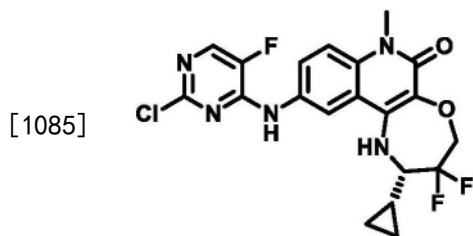
实例	数据和备注	中间体
[1078] 实例 14b: (S)-10-((5-氯-2-((R)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮或(S)-10-((5-氯-2-((S)-4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮	LCMS (方法 T4) RT = 3.17 min , m/z 针对 C ₂₆ H ₂₈ ClF ₄ N ₆ O ₂ [M+H] ⁺ 的计算值 = 567.1893; 实测值 567.1892。 ¹ H NMR (600 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.06 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.36 (m, 3H), 4.30 (d, J =	中间体 L2b: (R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶
[1079] 	13.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 13.5, 10.2 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 1H), 0.71 - 0.59 (m, 2H), 0.40 - 0.33 (m, 1H)。	
[1080] 中间体化合物		

[1081] 中间体A1: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



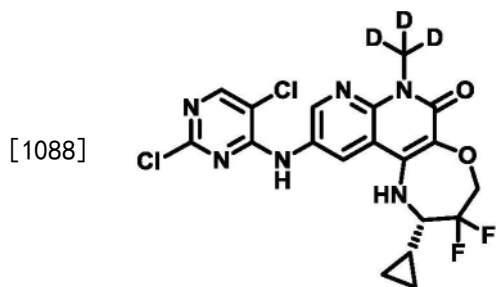
[1083] 在氩气下,向(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体B1;1.7g,5.3mmol)和2,4,5-三氯嘧啶(0.67mL,5.82mmol)在NMP(5mL)中的混合物中添加DIPEA(3.7mL,21mmol)。将反应混合物在微波辐射下在140℃下加热1h,然后冷却至rt。将反应混合物添加至水(5mL)中并且形成米色沉淀物。添加额外的水(10mL)并且将水性混合物搅拌5min。将沉淀物过滤,用水(100mL)洗涤并且干燥,然后通过快速柱色谱法(10g KP-Si1,在DCM中的0-10%甲醇)纯化,提供呈米色固体的标题化合物(2.16g,88%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ8.39(d,J=2.4Hz,1H),8.26(s,1H),7.48(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.41(s,1H),7.36(d,J=9.0Hz,1H),4.70-4.58(m,1H),4.49-4.29(m,2H),3.71(s,3H),3.42-3.32(m,1H),1.41-1.31(m,1H),0.90-0.82(m,1H),0.81-0.74(m,1H),0.73-0.66(m,1H),0.42-0.27(m,1H);LCMS(方法X4);RT 3.19min;m/z 468.0801[M+H]⁺。

[1084] 中间体A2: (S)-10-((2-氯-5-氟嘧啶-4-基)氨基)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



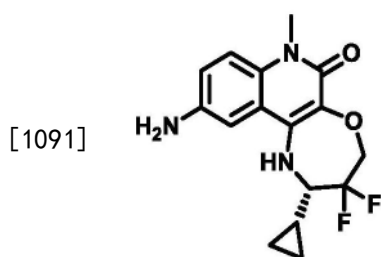
[1086] 通过与用于制备中间体A1中的方法类似的方法,使用2,4-二氯-5-氟嘧啶来制备。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.12(s,1H),8.32(d,J=3.3Hz,1H),8.20(d,J=2.3Hz,1H),7.66(dd,J=9.0,2.2Hz,1H),7.50(d,J=9.0Hz,1H),6.12(d,J=3.2Hz,1H),4.53-4.43(m,1H),4.43-4.32(m,1H),3.57(s,3H),3.32-3.22(m,1H),1.38-1.25(m,1H),0.75-0.67(m,1H),0.58-0.48(m,2H),0.38-0.32(m,1H);LCMS(方法X2);RT1.52min;m/z 452.1098[M+H]⁺。

[1087] 中间体A3: (S)-2-环丙基-10-((2,5-二氯嘧啶-4-基)氨基)-3,3-二氟-7-(甲基-d₃)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮



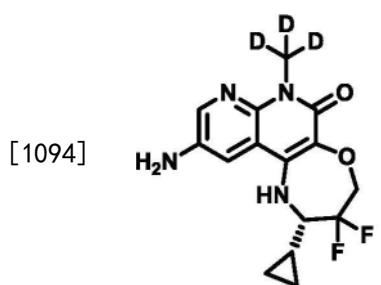
[1089] 通过与在用于制备中间体A1中的方法类似的方法,使用(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d₃)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂-氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(中间体B2)来制备。LCMS(方法T2);RT 1.54min;m/z 472.09[M+H]⁺。

[1090] 中间体B1:(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1092] 三个反应平行进行如下:在氩气气氛下,向(S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮(中间体E1;2.5g,7.1mmol)和10wt%Pd/C(100mg)中添加乙醇(50mL)。在氢气气氛下,将反应混合物在60℃下搅拌90分钟,然后允许冷却至rt。将三个反应混合物合并,并且通过硅藻土垫过滤,用EtOH(200mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,提供呈橙色固体的标题化合物(6.78g,99%),将该化合物未经进一步纯化使用。LCMS(方法X4);RT 1.93min;m/z 322.14[M+H]⁺。

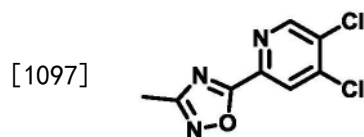
[1093] 中间体B2:(S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d₃)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮



[1095] 在Ar下,将含有在1,2-二甲氧基乙烷(0.24mL)中的(S)-10-氯-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d₃)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮(中间体E2,20.3mg,0.059mmol)、叔丁醇钠(8.8mg,0.092mmol)、二苯甲酮亚胺(diphenylmethanimine)(16mg,0.088mmol)、乙酸钡(II)(1.3mg,0.006mmol)和Josiphos(3.2mg,0.006mmol)的密封小瓶在70℃下加热2h。将反应混合物冷却至rt,并且添加3M HCl(0.5mL)。将混合物在rt下搅拌2h,然后通过硅藻土垫过滤至SCX-2(2g)柱上,将该混合物用水(10mL)、MeOH(20mL)和2N甲醇氨(20mL)洗脱。将碱性级分在减压下浓缩,提供呈深黄色固

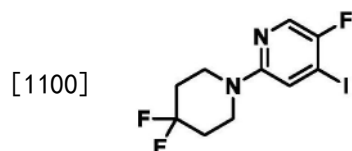
体的(2S)-10-氨基-2-环丙基-3,3-二氟-7-(三氘甲基)-2,4-二氢-1H-[1,4]氧杂氮杂萘[2,3-c][1,8]萘啶-6-酮(18.5mg)。LCMS(方法T2);RT 1.20min;m/z 326.1471[M+H]⁺。

[1096] 中间体C1:5-(4,5-二氯吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑



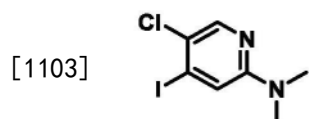
[1098] 在Ar下,向在THF(2.7mL)中的4,5-二氯吡啶甲酸(80mg,0.42mmol)中添加T3P(在EtOAc中50wt%,0.34g,0.54mmol)、DIPEA(0.15mL,0.86mmol)和乙酰胺脒(31mg,0.42mmol)。将反应混合物密封,并且在rt下搅拌3h,然后在加热块中在80°C下加热15h。添加水(5mL),并且用EtOAc(2x10mL)萃取水性混合物。将有机萃取物合并,用饱和水性NaHCO₃(5mL)、盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且这种真空中浓缩,提供呈灰白色固体的标题化合物(44mg,45%)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ8.80(s,1H),8.29(s,1H),2.52(s,3H);LCMS(2min);RT 1.32min;m/z 229.9880[M+H]⁺

[1099] 中间体C2:2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟-4-碘吡啶



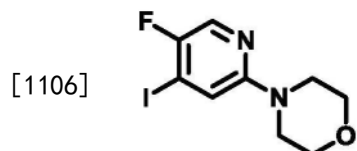
[1101] 将4,4-二氟哌啶盐酸盐(63mg,0.40mmol)、2,5-二氟-4-碘-吡啶(80mg,0.33mmol)和碳酸钾(153mg,1.11mmol)在MeCN(1.0mL)中合并,并且在微波下加热至170°C持续12h。将所得混合物加载到硅胶上,并且通过快速柱色谱法(25gKP-Si1,在DCM中的0-5%MeOH)纯化,以给出呈透明油状物的标题化合物(10mg)。LCMS(方法X2)rt 1.51min;m/z 342.9942[M+H]⁺。

[1102] 中间体C3:5-氯-4-碘-N,N-二甲基吡啶-2-胺



[1104] 将二甲胺盐酸盐(21mg,0.26mmol)、5-氯-2-氟-4-碘吡啶(60mg,0.23mmol)和N,N-二异丙基乙胺(80uL,0.47mmol)在NMP(0.5mL)中的混合物加热至140°C持续1h,然后在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-5%MeOH)纯化,以产出呈灰白色固体的标题化合物(56mg)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ8.07(s,1H),6.99(s,1H),3.05(s,6H)。

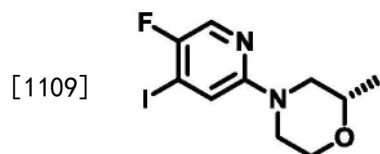
[1105] 中间体C4:4-(5-氟-4-碘吡啶-2-基)吗啉



[1107] 将吗啉(18uL,0.21mmol)、5-氯-2-氟-4-碘吡啶(50mg,0.19mmol)和N,N-二异丙基乙胺(67uL,0.38mmol)在MeCN(0.5mL)中的混合物加热至80°C持续18h,然后在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法(在DCM中的0-5%MeOH)纯化,以产出呈灰白色固体的标题化合

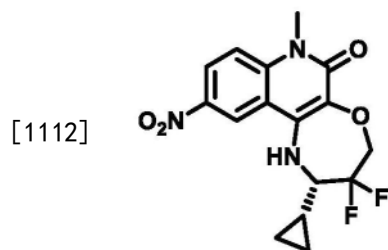
物 (29mg)。¹H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 8.12 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.84-3.79 (m, 4H), 3.50-3.45 (m, 4H)。

[1108] 中间体C5: (S)-4-(5-氟-4-碘吡啶-2-基)-2-甲基吗啉



[1110] 将 (S)-2-甲基吗啉盐酸盐 (29mg, 0.21mmol)、5-氯-2-氟-4-碘吡啶 (50mg, 0.19mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (67 μ L, 0.38mmol) 在 MeCN (0.5mL) 中的混合物加热至 80°C 持续 18h, 然后在减压下浓缩, 并且将残余物通过柱色谱法 (在 DCM 中的 0-5% MeOH) 纯化, 以产出呈灰白色固体的标题化合物 (27mg)。¹H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.00 (tdd, J=12.6, 3.1, 1.5Hz, 2H), 3.90 (ddt, J=12.7, 3.1, 1.6Hz, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.60 (dd, J=12.7, 10.4Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[1111] 中间体E1: (S)-2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮



[1113] 步骤1: (S)-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

[1114] 向烘干的微波小瓶 (10-20mL 的体积) 中装入 (S)-3-氨基-3-环丙基-2,2-二氟丙烷-1-醇盐酸盐 (3g, 13.3mmol) 和乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯 (中间体F1; 3g, 9.7mmol)。将反应小瓶用 Ar 冲洗并且用盖密封。添加无水乙腈 (15mL), 随后添加 DIPEA (4.2mL)。在微波辐射下, 将反应混合物在 160°C 下加热 15h。通过相同方法制备另外四个批次。将批次合并, 添加 2M 氢氧化钠 (150mL), 并且将反应混合物在 85°C 下加热 2h。将反应混合物冷却至 rt。添加水 (80mL), 并且将反应混合物用 3M HCl 酸化至 pH 5-6。将所得沉淀物过滤, 用 H₂O (500mL) 洗涤, 并且干燥以提供呈米色固体的标题化合物 (15.83g, 93%), 将该化合物未经进一步纯化使用。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.31 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.40 (dd, J=9.4, 2.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.60 (t, J=6.1Hz, 1H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 与以下重叠: 3.55 (s, 3H), 1.38-1.29 (m, 1H), 0.71-0.64 (m, 1H), 0.63-0.56 (m, 1H), 0.53-0.46 (m, 1H), 0.27-0.21 (m, 1H); LCMS (方法X2) RT 1.17min; m/z 354.1264 [M+H]⁺。

[1115] 步骤2: (S)-3-溴-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮

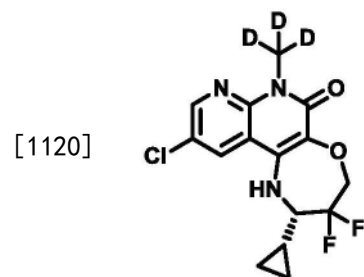
[1116] 在 Ar 下、在 0°C 下, 将三氟乙酸 (8.83mL) 添加至 (S)-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基喹啉-2(1H)-酮 (来自步骤1; 8.15g, 23mmol) 和新鲜重结晶的 N-溴代琥珀酰亚胺 (4.1g, 23mmol) 在无水的 CH₂Cl₂ (150mL) 中的搅拌混合物。将反应混合物在 0°C

下搅拌15min。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (100mL) 稀释,并且用饱和水性 NaHCO_3 (3x100mL) 洗涤。用 CH_2Cl_2 (100mL) 进一步萃取水性洗涤液。将有机萃取物合并,用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 并且浓缩。从来自步骤1的7.69g的喹啉酮开始,通过类似的方法制备第二批次。将各批次产物合并,以给出呈黄色固体的标题化合物 (18.6g, 96%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.43 (dd, $J=9.4, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 5.85 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 1H), 5.63 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.29-1.21 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 1H), 0.62-0.51 (m, 2H), 0.50-0.44 (m, 1H); LCMS (方法T2) RT 1.45min; m/z 432.0373 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1117] 步骤3: (S) -2-环丙基-3,3-二氟-7-甲基-10-硝基-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘-[2,3-c]喹啉-6(7H)-酮

[1118] 在Ar下,将叔丁醇锂 (THF中的1M; 35mL) 添加至 (S) -3-溴-4-((1-环丙基-2,2-二氟-3-羟丙基)氨基)-1-甲基-6-硝基-喹啉-2(1H)-酮 (来自步骤2; 9.48g, 22mmol) 在THF (220mL) 中的搅拌悬浮液中。配备回流冷凝器和Ar气球,并且将反应混合物在60°C下加热15min。将反应混合物冷却至rt。添加水 (100mL), 并且用 CH_2Cl_2 (3x100mL) 萃取水性混合物。将有机萃取物合并,用盐水 (2x100mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 并且在减压下浓缩。使用来自步骤2的另外9.17g的化合物,通过相同方法制备第二批次。将各批次合并,以给出呈黄色固体的标题化合物 (15.4g, 100%)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J=9.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.01 (br d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.37 (m, 2H), 3.62 (s, 3H, NCH_3), 3.29-3.22 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 1H), 0.76-0.69 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.37-0.30 (m, 1H); LCMS (方法X2) RT 1.34min; m/z 352.1105 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。通过手性SFC [YMC手性ART直链淀粉-C, (4.6mm x 250mm, 5 μM), 30:70的甲醇: CO_2 (等度, 0.2% v/v的氨改性剂); 流速4mL/min; 40°C; 在210-400nm下检测; 1 μL 注射]发现产物的ee约为88%。所希望的(S)对映异构体的Rt为2.06min; (R)对映异构体为1.75min。因此,将10g的物质溶解于DCM:甲醇 (1:1v/v, 浓度15mg/mL), 并且通过手性SFC [Chiralpak SA (21.2mm x 250mm, 5 μm); 30:70的甲醇: CO_2 (等度, 0.2% v/v的氨改性剂); 流速21mL/min; 环境温度; 在229nm下检测; 每次注射2.5mL]纯化。然后使用旋转蒸发器将合并的所希望的(S)对映异构体的级分蒸发至接近干燥,用DCM转移到最终容器中 (将DCM在35°C的压缩空气流下去除), 然后在35°C和5毫巴的真空烘箱中储存直至恒重,以提供米色固体 (7.51g)。手性SFC [直链淀粉-C, 如上所述] rt 2.09min; 未观察到次要异构体。

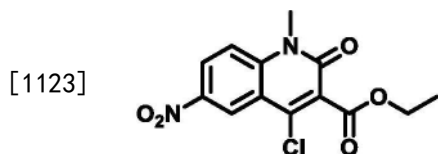
[1119] 中间体E2: (S) -10-氯-2-环丙基-3,3-二氟-7-(甲基-d3)-1,2,3,4-四氢-[1,4]氧杂氮杂萘-[2,3-c][1,8]萘啶-6(7H)-酮



[1121] 从乙基4,6-二氯-1-(甲基-d3)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯 (中间体

F2) 开始,通过与用于制备中间体E1的方法的类似的三步方法制备。未进行手性SFC分析/纯化。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.60-6.50 (m, 1H), 4.56-4.35 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 1H), 0.76-0.69 (m, 1H), 0.60-0.48 (m, 2H), 0.37-0.31 (m, 1H); LCMS (方法T2); RT 1.49min; m/z 345.1034 [M+H]⁺。

[1122] 中间体F1: 乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯



[1124] 步骤1: 1-甲基-6-硝基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮

[1125] 在rt下,向5-硝基-靛红酸酐(25.1g, 120.6mmol)的在DMF(241mL)中的溶液中添加氢化钠(在矿物油中60%; 7.24g, 180.9mmol)。允许将溶液搅拌15min,同时温热至RT。添加碘甲烷(18.8mL, 301.5mmol),并且将混合物在rt下搅拌4小时。将反应混合物倒入冰中,将所得沉淀物过滤并且用水(5升)洗涤。收集固体并且真空干燥过夜,提供呈橙色粉末的1-甲基-6-硝基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(19.7g, 73%)。LCMS(方法T2) RT 1.35min, m/z 211.069 [M+MeOH-CO₂]⁺。

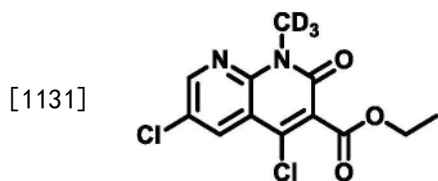
[1126] 步骤2: 乙基4-羟基-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

[1127] 向1-甲基-6-硝基-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(来自步骤1; 19.6g, 88.2mmol)在DMF(177mL)中的溶液中添加丙二酸二乙酯(40.4mL, 264.7mmol)。将溶液冷却至0°C,然后将氢化钠(在矿物油中60%)(7.06g, 176.46mmol)经30min分4部分添加。允许将溶液温热至rt,并且在该温度下搅拌3h。小心地将水添加至反应混合物中,随后添加10%水性HCl,直至混合物的pH值为约pH 5。将所得沉淀物通过烧结漏斗过滤,并且用水(5升)洗涤。将所得固体转移至圆底烧瓶中,并且在真空下干燥,提供呈淡黄色固体的乙基4-羟基-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(24.2g, 94%)。LCMS(方法T2) RT 1.45min; m/z 293.074 [M+H]⁺。

[1128] 步骤3: 乙基4-氯-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯

[1129] 将三氯氧磷(250mL, 2700mmol)添加至含有乙基4-羟基-1-甲基-6-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸酯(24.1g, 82.5mmol)的烧瓶中。该烧瓶配备有螺纹塞和氩气球,然后在搅拌下加热至80°C持续2.5小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。通过快速色谱法(340g KP-sil; 在CH₂Cl₂中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈深橙色固体的标题化合物(14.5g, 57%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.95 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.50 (dd, J=9.3, 2.5Hz, 1H), 7.53 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS(方法T2) RT 1.42min; m/z 311.043 [M+H]⁺。

[1130] 中间体F2: 乙基4,6-二氯-1-(甲基-d₃)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯



[1132] 步骤1:甲基5-氯-2-((甲基-d₃)氨基)烟酸酯

[1133] 向微波小瓶(10-20mL的体积)中装入甲基5-氯-2-氟烟酸酯(261mg,1.38mmol)和甲烷-d₃-胺盐酸盐(192mg,2.73mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加THF(4mL),随后添加DIPEA(0.71mL,4.11mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌22h,然后在真空中浓缩。将残余物用水(10mL)稀释并用EtOAc萃取(2x15mL)。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的0%至30%EtOAc)纯化,提供呈白色固体的标题化合物(239mg,85%)。LCMS(方法T2) RT 1.43min,m/z 204.06[M+H]⁺

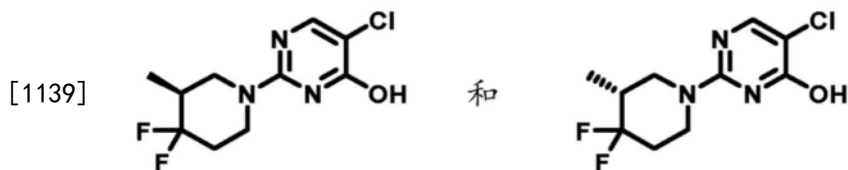
[1134] 步骤2:乙基6-氯-4-羟基-1-(甲基-d₃)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯向微波小瓶(2.0-5.0mL的体积)中装入甲基5-氯-2-((甲基-d₃)氨基)烟酸酯(来自步骤1;239mg,1.17mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加DCM(4.5mL),随后添加三乙胺(0.98mL,7.0mmol)和乙基3-氯-3-氧代丙酸酯(0.6mL,4.7mmol)。在加热块中,将反应混合物在60℃下加热2h。添加另外的乙基3-氯-3-氧代-丙酸酯(0.6mL,4.7mmol)和三乙胺(0.98mL,7.0mmol),并且将反应混合物在60℃下再搅拌6h。将反应混合物在真空中浓缩。添加水(20mL)随后添加10%水性HCl(10mL)。将水性混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在DCM中的0%至10%MeOH)纯化,提供呈橙色固体的标题化合物(335mg,100%)。LCMS(方法T2) RT 1.55min;m/z 286.066[M+H]⁺

[1135] 步骤3:乙基4,6-二氯-1-(甲基-d₃)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯

[1136] 将三氯氧磷(3.5mL,37.4mmol)添加至含有乙基6-氯-4-羟基-1-(甲基-d₃)-2-氧代-1,2-二氢-1,8-萘啶-3-甲酸酯(来自步骤2;335mg,1.2mmol)的烧瓶中。该烧瓶配备有回流冷凝器、螺纹塞和氩气球,然后在搅拌下加热至80℃持续2.5h。将反应混合物冷却至rt并在真空中浓缩。将粗反应混合物溶解于EtOAc(20mL)中,并且用水(2x10mL)和饱和水性NaHCO₃(10mL)洗涤。将水性洗涤液合并,并且用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中浓缩。通过快速色谱法(10g KP-sil;在环己烷中的0-60%EtOAc)纯化,提供呈黄色固体的标题化合物(52mg,15%)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.87(d,J=2.4Hz,1H),8.46(d,J=2.4Hz,1H),4.38(q,J=7.1Hz,2H),1.31(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(方法T2) RT 1.51min;m/z 304.0287[M+H]⁺

[1137] 中间体L1a和中间体L1b代表一对对映异构体,其中一个是(R)-甲基-哌啶,并且另一个是(S)-甲基-哌啶。尚未确定哪一个是(R)-对映异构体并且哪一个是(S)-对映异构体。使用以下所述的方法,在步骤3中,通过制备型手性SFC分离化合物。

[1138] 中间体L1a和中间体L1b:(S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇和(R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇



[1140] 步骤1:2,5-二氯嘧啶-4-醇

[1141] 将2M氢氧化钠(6mL,12mmol)添加至2,4,5-三氯嘧啶(1.29g,7.0mmol)在THF(4mL)

中的搅拌溶液中。将反应混合物在rt下搅拌24h。将反应混合物在真空中浓缩,并且用3M HCl中和该水性混合物。将水性混合物用Et₂O (2x10mL),随后用EtOAc (2x10mL)萃取。将有机萃取物合并,用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并且在真空中浓缩,提供呈黄色固体的2,5-二氯嘧啶-4-醇(923mg,80%),将该化合物未经进一步纯化使用。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H); LCMS (方法T2) RT 0.19min; m/z 164.9602 [M+H]⁺

[1142] 步骤2:外消旋-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇

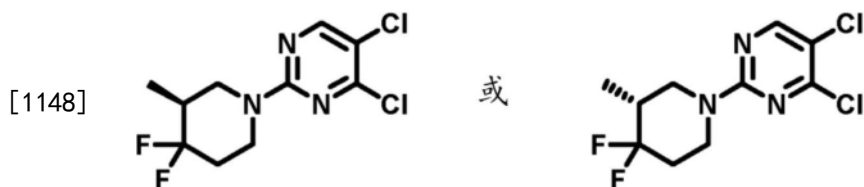
[1143] 向微波小瓶(10-20mL的体积)中装入2,5-二氯嘧啶-4-醇(来自步骤1;502mg,3.0mmol)和外消旋-4,4-二氟-3-甲基哌啶盐酸盐(522mg,3.0mmol)。将反应小瓶用Ar冲洗,用盖密封,并且进一步用Ar冲洗。添加乙醇(5mL),随后添加DIPEA(1.4mL,8.0mmol)。在加热块中,将反应混合物在80°C下加热10h。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物溶解于DMSO(1mL),并且通过反相色谱法(拜泰齐公司反相12g C-18柱;在H₂O中的25%-80%MeOH(含有0.1%甲酸))直接纯化,提供呈灰白色固体的外消旋-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇(264mg,33%)。¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 12.18 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.08 (dd, J=13.8, 10.9Hz, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H); LCMS (方法T2) RT 1.21min; m/z 264.0675 [M+H]⁺

[1144] 步骤3: (S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇和 (R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇

[1145] 将外消旋-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇(250mg)在MeOH:CH₂Cl₂(4:1)(1%v/v NH₃)中溶解至25mg/mL,并且然后通过SFC(Amy-C(20mm x250mm,5μm)10:90MeOH:CO₂(0.2%v/v NH₃);流速50mLmin⁻¹)纯化。将较早洗脱的对映异构体确认为中间体L1a,并且将较晚洗脱的对映异构体确认为中间体L1b。将合并的中间体L1a的级分在真空中浓缩然后在35°C和5毫巴的真空烘箱中储存,提供呈白色固体的中间体L1a(85mg)。将合并的中间体L1b的级分在真空中浓缩,并且预纯化以及如上分离,以提供呈白色固体的中间体L1b(68mg)。

[1146] 通过SFC(Amy-C(4.6mm x 250mm,5μm),10:90MeOH:CO₂(0.2%v/v NH₃);流速4mLmin⁻¹)确认手性纯度分析。中间体L1a:ee=99.2%;RT 3.58min。中间体L1b:ee=99.0%;RT 3.83min。

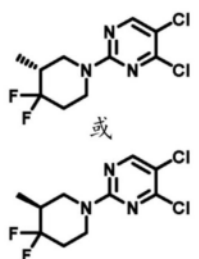
[1147] 中间体L2a: (S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶



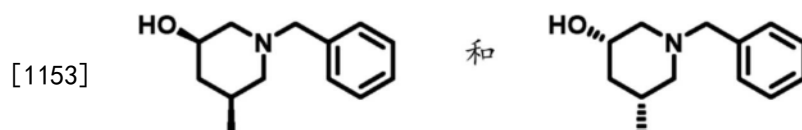
[1149] 向含有(S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇或(R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇(中间体L1a;43mg,0.16mmol)的小瓶中添加POCl₃(0.6mL,6.4mmol),并且将小瓶密封,并且加热至90°C持续3h。将过量的POCl₃在真空中去除,并且将残余物在水和EtOAc之间分配。将层分离,并且将有机层干燥(MgSO₄),并且在真空中浓缩以给出呈无色油状物的标题化合物(41mg,89%),将该化合物未经进一步纯化使

用。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ8.22 (s, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.09 (d, J=6.8Hz, 3H); LCMS (方法T2); RT1.71min; m/z 282 [M+H]⁺。

[1150] 通过与用于制备中间体L2a类似的方法,从表中所示的硫化芳基开始,制备以下列表中的实例。

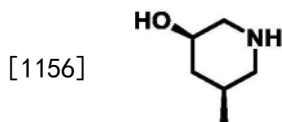
中间体	数据和备注	嘧啶-4-醇
<p>中间体 L2b: (R)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶或(S)-4,5-二氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶</p> 	<p>LCMS (方法 T2); RT 1.71 min ; m/z 282 [M+H]⁺。</p>	<p>中间体 L1b: (R)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇或(S)-5-氯-2-(4,4-二氟-3-甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-醇</p>

[1151] 中间体M1a: (3R, 5S) -1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇 [和中间体M1b: (3S, 5R) -1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇]



[1154] 将可商购的外消旋-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇.HCl (10g) 在2:1MeOH:DCM中溶解至66mg/mL,并且然后通过SFC (Phenomenex Lux直链淀粉-1 (30mm x 250mm, 5μm), 10:90MeOH:CO₂ (0.2%v/v DEA; 流速50ml min⁻¹; 40°C; 每次注射1.7mL) 纯化。将较早洗脱的对映异构体指定为中间体M1a, 并且将较晚洗脱的对映异构体指定为中间体M1b。使用旋转蒸发器将合并的中间体M1a的级分蒸发至干燥, 重新溶解于DCM, 用庚烷沉淀, 并且使用旋转蒸发器将溶剂去除, 然后在35°C和5毫巴的真空烘箱中储存直至恒重。这给出呈白色固体的中间体M1a (3.61g)。使用旋转蒸发器将合并的中间体M1b的级分蒸发至干燥, 重新溶解于DCM, 用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 用庚烷沉淀, 并且使用旋转蒸发器将溶剂去除, 然后在35°C和5毫巴的真空烘箱中储存直至恒重。这给出呈白色固体的中间体M1b (3.26g)。从醚/DCM重结晶的中间体M1b的小分子X射线给出该异构体的指定为(3S, 5R) -1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇。因此, 将中间体M1a指定为(3R, 5S) -1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇异构体。使用SFC [YMC手性ART直链淀粉-C, (4.6mm x 250mm, 5μm), 10:90MeOH:CO₂ (0.2%v/v DEA); 流速4mLmin⁻¹] 确认手性纯度分析。中间体M1a:rt 2.19min, 未检测到其他异构体。中间体M1b:rt 3.00min, ee=99%。

[1155] 中间体M2a: (3R, 5S) -5-甲基哌啶-3-醇



[1157] 在氩气下,向(3R,5S)-1-苄基-5-甲基哌啶-3-醇(中间体M1a,1.5g,0.73mmol)在乙醇(120mL)中的溶液中添加Pd/C(10wt%;778mg)。将烧瓶抽真空,并且用氢回填两次,然后在室温下在氢气球下搅拌1h。将反应通过硅藻土(洗脱液甲醇)过滤,并且将滤液在真空中浓缩以给出呈白色固体的标题化合物(814mg,97%),将该化合物未经进一步纯化使用。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ3.62-3.53(m,1H),3.12-3.05(m,1H),2.91-2.83(m,1H),2.22(dd,J=11.8,10.5Hz,1H),2.08-2.00(m,2H),1.69-1.56(m,1H),0.96(td,J=12.1,11.0Hz,1H),0.91(d,J=6.7Hz,3H);LCMS(方法T4)RT 0.14min;m/z 116.1216[M+H]⁺。

[1158] 生物学测定

[1159] HTRF测定

[1160] 在测定缓冲液(25mM Hepes pH 8,100mM NaCl,0.05%吐温20,0.5mM TCEP,0.05%牛血清白蛋白)中,在含有1nM Trx-6xHis-BCL6(内部生产,覆盖氨基酸序列5-129的人BCL6 BTB结构域)、300nM BCOR-AF633肽(RSEIISTAPSSWVPGP-Cys-AlexaFluor 633-酰胺,剑桥生化研究公司(Cambridge Research Biochemical)) and 0.5nM的抗6xHis-Terbium穴状化合物(CisBio生物测定公司(CisBio Bioassays),法国)的384孔黑色(珀金埃尔默公司(Perkin Elmer))中进行测定。将在DMSO中的测试化合物或单独的DMSO添加至使用ECH0550声学分发器(Labcyte公司)的孔中以给出最终为0.7%v/v DMSO的适当的测试浓度。在室温下孵育2小时后,在具有337nm激光激发滤光片、在620nm下的第一发射滤光片和665nm下的第二发射滤光片的Pherastar FSX(BMG莱博泰公司(BMG Labtech))读板上读取该板。通过将FRET比率归一化为适当的高(具有所有试剂的DMSO)和低(无BCL6的DMSO)对照来计算每个浓度下的抑制%。使用GraphPad Prism 6.0或Dotmatics(彼索普斯托福公司(Bishops Stortford),英国)软件,通过将归一化数据拟合到S型4参数逻辑斯蒂(logistic)拟合方程来确定化合物IC₅₀。

[1161] 此测定的结果示于上表1中。

[1162] 中尺度发现(MSD)降解测定

[1163] 开发了用于筛选化合物的MSD测定,以确定内源性BCL6在OCI-Ly1细胞中的降解。简言之,使用Echo® 550声学分发器(Labcyte公司),将在DMSO中的测试化合物或总计1332.5nL/孔的单独的DMSO分配至96孔Nunc™ Edge 2板(赛默飞世尔科技公司(ThermoFisher Scientific),267544),以给出最终为0.67%v/v DMSO的适当的测试浓度。将在补充有10%热灭活胎牛血清(Sera Plus,PAN生物技术公司(PAN Biotech),P30-3702)的伊斯科夫改良杜尔贝科氏培养基(Iscove's Modified Dulbecco's Medium,IMDM,赛默飞世尔科技公司,12440053)中传代的OCI-Ly1添加至在200μL培养基/孔中以2.5x10⁵个细胞/mL的密度化合物/DMSO中。在37°C+5%CO₂下孵育2小时后,将该板以300xg离心5分钟。在所有洗涤和抽吸步骤中使用BioTek 405TS洗板机,将培养基去除,并且用PBS冲洗细胞,如前所述离心,并且去除PBS。将细胞在pH 7.4下的50μL冰冷的裂解缓冲液中裂解,该裂解缓冲液含有50mM Tris-HCl、150mM NaCl、1%Triton X-100(v/v)、1mM PMSF、1mM活化的钒酸钠、1mM EDTA、磷酸酯酶抑制剂2和3(1:50稀释)以及蛋白酶抑制剂混合物(1:100稀释)。将

该板短暂振荡,并在冰上孵育5-10分钟,然后在-20°C下冷冻过夜或继续该测定。将96孔MSD标准结合板(MSD,L15XA-3)(用在PBS(R&D系统公司(R&D Systems),AF5046)中的1 μ g/mL抗人BCL6山羊抗体涂覆过夜)在于TBS+0.1%吐温-20中的3%BSA伴随振荡封闭1小时。将孔充分清空,然后从细胞板中转移40 μ L/孔的裂解物。将MSD板在RT下伴随振荡孵育1小时,然后用TBS+0.1%吐温-20洗涤三次。在TBS+0.1%吐温-20+1%BSA中制备抗体。以25 μ L/孔添加以1:100稀释的抗人BCL6兔抗体(细胞信号传导技术公司(Cell Signalling Technology),14895S)。如前所述孵育和洗涤该板。以25 μ L/孔添加以1:1000稀释的MSD Sulfo-标签抗兔检测抗体(MSD,R32AB-1)。如前所述孵育和洗涤该板,并且以150 μ L/孔添加水1:1稀释的MSD金读取缓冲液(MSD R92TG)。在10分钟内在MSD Quickplex读取仪上读取该板。通过将电化学发光信号归一化为适当的高(DMSO)和低(在2 μ M下的(5-((5-氯-2-((3R,5S)-4,4-二氟-3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基)氨基)-3-(3-羟基-3-甲基丁基)-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑并[1,2-b]吡啶))对照,来计算每个浓度下的抑制%。使用GraphPad Prism 6.0或Dotmatics(彼索普斯托福公司,英国)软件,通过将归一化数据拟合到S型4参数逻辑斯蒂拟合方程来确定DC50值(在降解50%内源性BCL6蛋白的化合物浓度下)。

[1164] 使用此测定获得的结果显示在上表2中。

[1165] 小鼠脾细胞流式细胞术免疫学实验

[1166] 在雄性C57BL/6小鼠两侧腹部用CFA(100 μ l的4mg/ml CFA)对其进行皮下免疫。在第8天将动物处死,收获脾脏并且处理成单细胞悬浮液。

[1167] 将脾细胞重悬于完全培养基(RPMI 1640+10%胎牛血清,补充有4mM L-谷氨酰胺、100U/ml-100 μ g/ml的青霉素/链霉素和50 μ M B-巯基乙醇(吉布科公司(Gibco))。在37°C下在加湿的CO₂孵育箱中,将细胞用2 μ g/ml α CD40(赛默飞世尔公司(ThermoFisher)+0.002 μ g/ml IL-4(生物技术公司(Bio-technique))活化48小时。在8点剂量滴定中与活化同时添加实例4b。培养期后,收集细胞,用PBS(吉布科公司)洗涤,并且使用LUNATM计数器(Logos生物系统公司(Logos Biosystems))对所选择的孔进行计数。

[1168] 将收获的细胞在PBS(吉布科公司)中洗涤,并且用英杰公司(InvitrogenTM) eBioscienceTM可固定的活力染料eFluor 780(世尔科技公司(Fisher scientific))染色,然后进行FcR阻断(美天旎生物科技有限公司(Miltenyi Biotec)),并且用表面受体抗体染色(参见下表3)。然后将细胞在流式细胞术缓冲液中(补充有1%BSA和0.05%叠氮化物的PBS)洗涤,并且添加二级链霉亲和素。然后在转录因子染色缓冲液中(世尔科技公司);根据制造商的说明,将细胞洗涤、固定和透化。然后将细胞内抗体添加至该样品。最终洗涤后,将细胞在1%PFA中固定,并且在BD LSR FortessaTM(BD生物科学公司(BD Bioscience))上获得。使用FlowJo软件v10进行所有分析。

[1169] 表3-表面受体抗体染色

[1170]

抗体	荧光染料	克隆	供应商
CD19	BV785	1D3	BD
CD4	BUV395	GK1.5	BD
Bcl6	PEDazzle	K112-91	BD
Blimp-1	AF647	5e 7	BD
CD20	Percpcy5.5	SA275A11	百进公司(Biolegend)

CD95	BV605	SA367H8	百进公司
GL7	生物素	GL7	百进公司

[1171] 为了检验假设,即Bcl6的降解或抑制可能能够调节免疫系统的原代细胞,这导致原代细胞产生自身抗体的可能性降低,则进行了以上实验。将小鼠免疫以驱动生发中心(GC)B细胞的产生。然后将脾脏在Bcl6抑制剂(实例4b)的存在或不存在下培养48小时,并且使用流式细胞术鉴定非GC B细胞或GC B细胞(图1)。

[1172] 如所预期,Bcl6抑制剂的添加并未导致非GC B细胞中BCL6表达减少(图2),但确实导致GC B细胞中Blimp表达增加(图3)。Blimp参与B细胞代谢的阻遏和GC B细胞的形成。其阻断B细胞的抗体类别转换和抗原呈递。

[1173] 向脾细胞培养物中添加Bcl6抑制剂降低了GC B细胞的数量(通过谱系标志物GL7和CD95的表达确定)(图4)。

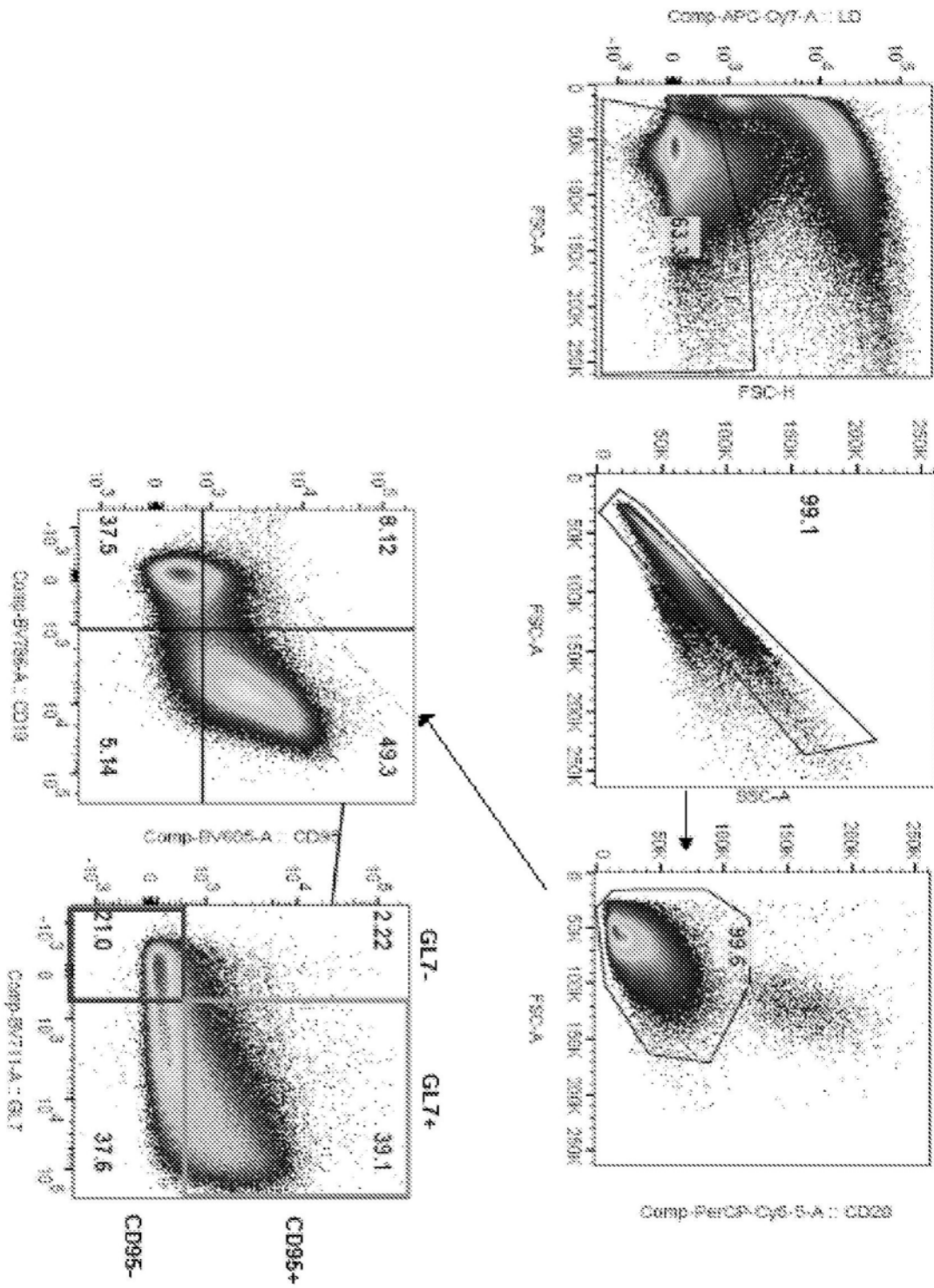


图1

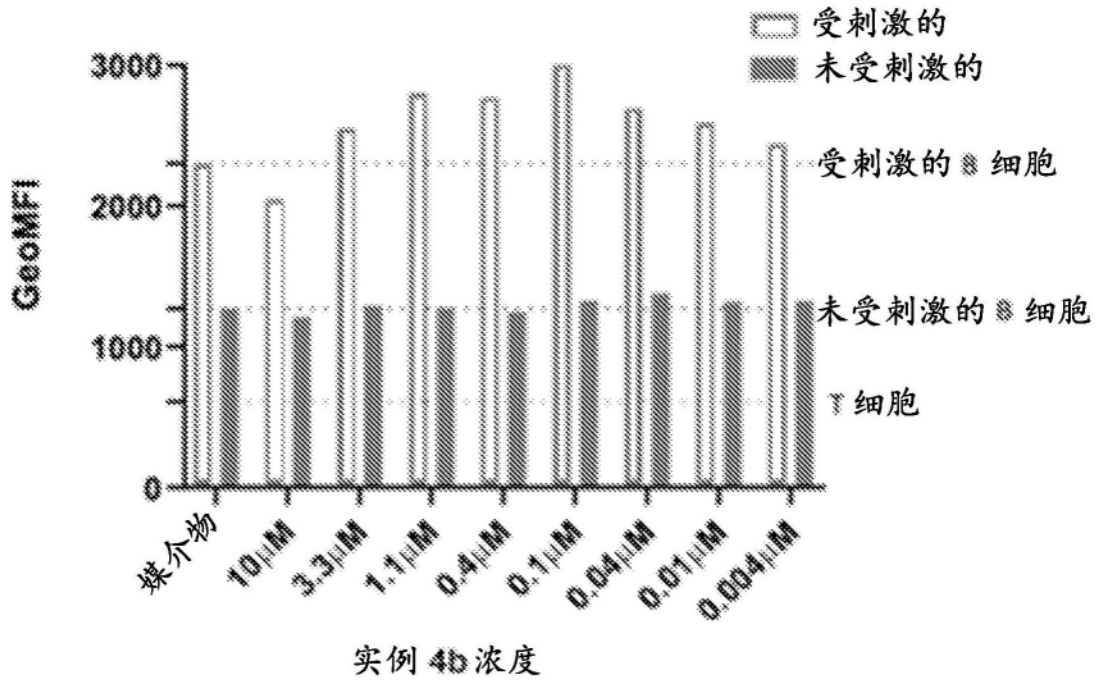


图2

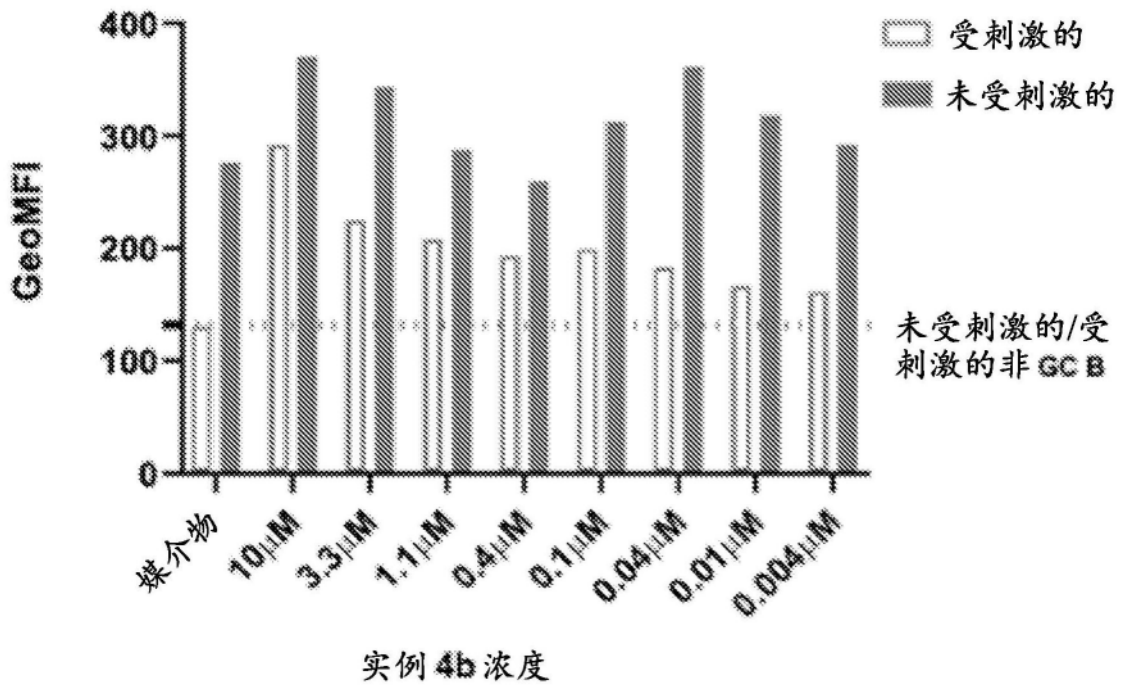


图3

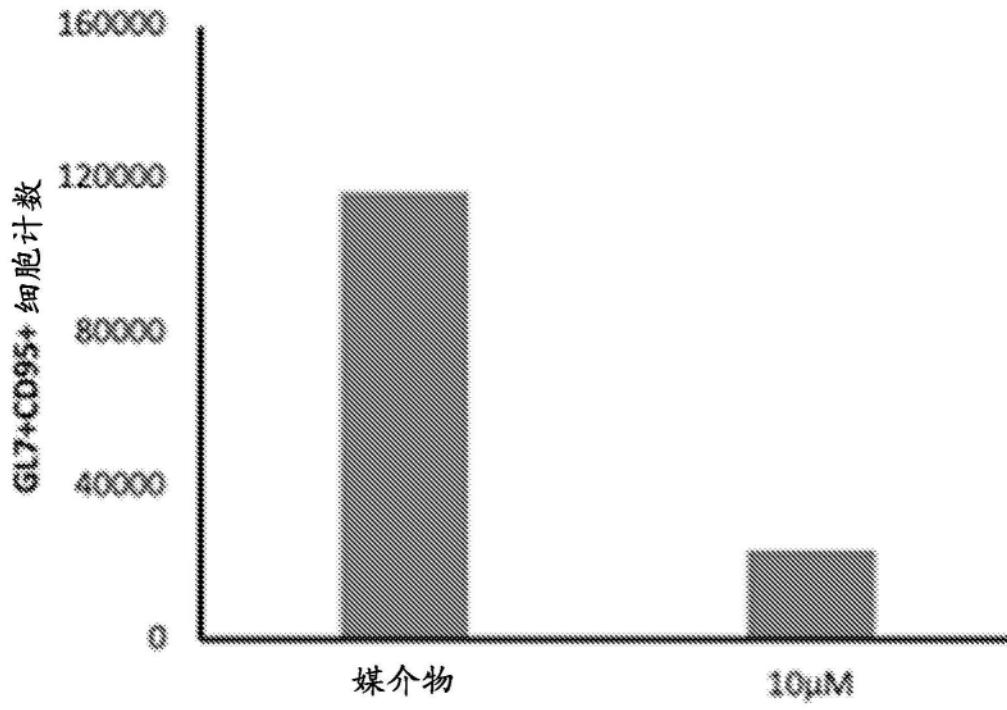


图4