



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111285813 A

(43)申请公布日 2020.06.16

(21)申请号 202010143416.4	(51)Int.Cl.
(22)申请日 2014.08.22	C07D 239/84(2006.01)
(30)优先权数据	C07D 401/14(2006.01)
61/869,596 2013.08.23 US	C07D 401/04(2006.01)
61/900,283 2013.11.05 US	C07D 471/04(2006.01)
62/000,946 2014.05.20 US	C07D 405/12(2006.01)
(62)分案原申请数据	C07D 403/12(2006.01)
201480058610.5 2014.08.22	C07D 413/12(2006.01)
(71)申请人 润新生物公司	C07D 401/12(2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	A61K 31/517(2006.01)
(72)发明人 钱向平 朱永亮	A61K 31/5377(2006.01)
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理	A61K 31/553(2006.01)
有限公司 11262	A61P 35/00(2006.01)
代理人 武晶晶	A61P 35/02(2006.01)

权利要求书2页 说明书303页

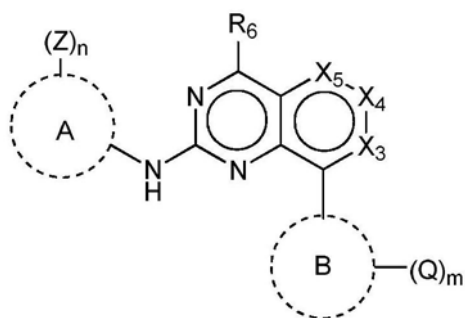
(54)发明名称

化学实体、组合物和方法

(57)摘要

本文公开了作为激酶抑制剂有效的化学实体、药物组合物以及治疗方法。所公开的化学实体通过调节蛋白激酶的活性而特异性地抑制信号转导和细胞增殖,以调控和调节异常或不恰当的细胞增殖、分化或代谢。所述化合物包括被芳香和杂芳香部分取代的吡啶并[3,2-d]嘧啶骨架。

1. 式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐,其中

X₃为C-R₁₂或N;

X₄为C-R₁₃或N;

X₅为C-R₁₄或N;

n为0、1、2、3、4或5;

m为0、1、2、3、4或5;

A 为芳基或杂芳基;

B 为芳基、杂芳基或杂环烷基;

R₆、R₁₂、R₁₃、R₁₄和每个Z独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基;

每个Q独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基或E;

其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

2. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **A** 选自:吡咯基、呋喃

基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑基、二

噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基,并且

B

选自:哌嗪基、吗啉基、哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、氮丙啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基。

3. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **A**

基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基和噻吩基。

4. 根据权利要求3所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **A**

5. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基和噻吩基。

6. 根据权利要求5所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

7. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基和氮丙啶基。

8. 根据权利要求7所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基和二氮杂环庚基。

9. 根据权利要求8所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、哌啶基和吡咯烷基。

化学实体、组合物和方法

本申请是2014年08月22日提交的发明名称为“某些化学实体、组合物和方法”的第201480058610.5号中国专利申请(国际申请号PCT/US2014/052409)的分案申请。

交叉引用

[0001] 本申请要求于2013年8月23日提交的美国临时申请号61/869,596、于2013年11月5日提交的美国临时申请号61/900,283和于2014年5月20日提交的美国临时申请号62/000,946的优先权的权益,这些申请通过引用并入本文。

发明背景

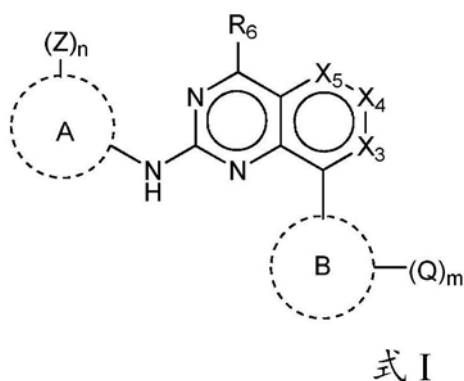
[0002] 至少有400种酶被鉴定为蛋白激酶。这些酶催化目标蛋白质底物的磷酸化。磷酸化通常是磷酸基团从ATP到蛋白质底物的转移反应。磷酸会转移至目标底物中的特定结构是酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基。因为这些氨基酸残基是磷酸基转移的目标结构,所以这些蛋白激酶通常被称为酪氨酸激酶或丝氨酸/苏氨酸激酶。

[0003] 在酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基处的磷酸化反应和相反作用的磷酸酶反应参与不计其数的细胞过程,这些细胞过程是对不同细胞内信号的响应(通常通过细胞受体介导)、细胞功能的调节和细胞过程的激活或去活化的基础。一连串的蛋白激酶通常参与细胞内信号转导,并且对于这些细胞过程的实现是必要的。由于蛋白激酶普遍存在于这些过程中,可发现蛋白激酶作为质膜的必不可少的部分或作为细胞质酶或位于细胞核中,通常作为酶复合体的成分。在很多情况下,这些蛋白激酶是决定细胞过程在细胞内何处及何时发生的酶和结构蛋白复合物的一个必要元素。

[0004] 因而,鉴定通过调节酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶的活性来特异性地抑制信号转导和细胞增殖从而控制和调节异常的或不恰当的细胞增殖、分化或代谢的有效小化合物是所期望的。特别是,鉴定能够特异性地抑制对导致癌症过程必不可少的激酶的功能的化合物将是有益的。

发明内容

[0005] 在一方面,本发明提供了式I的化合物



或其药学上可接受的盐,其中

X₃为C-R₁₂或N;

X₄为C-R₁₃或N;

X_5 为C- R_{14} 或N;

n 为0、1、2、3、4或5;

m 为0、1、2、3、4或5;

为芳基或杂芳基;

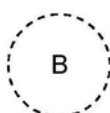
为芳基、杂芳基或杂环烷基;

R_6 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和每个Z独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基(sulfanyl)、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲胍基;

每个Q独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲胍基或E;其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

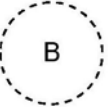
[0006] 在一些实施方案中, 选自:吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基(dioxinyl)、二噻英基(dithiinyl)、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基;并且 

选自:哌嗪基、吗啉基、哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、氮丙啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基。例如 选自:苯基、吡啶基、嘧

啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基和噻吩基。例如 选自:苯

基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基和噻吩基。在一些实

施方案中， A 为苯基或吡啶基。在其它实施方案中， B 为苯基或吡啶基。在一些

实施方案中， B 选自：哌嗪基、吗啉基、哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二

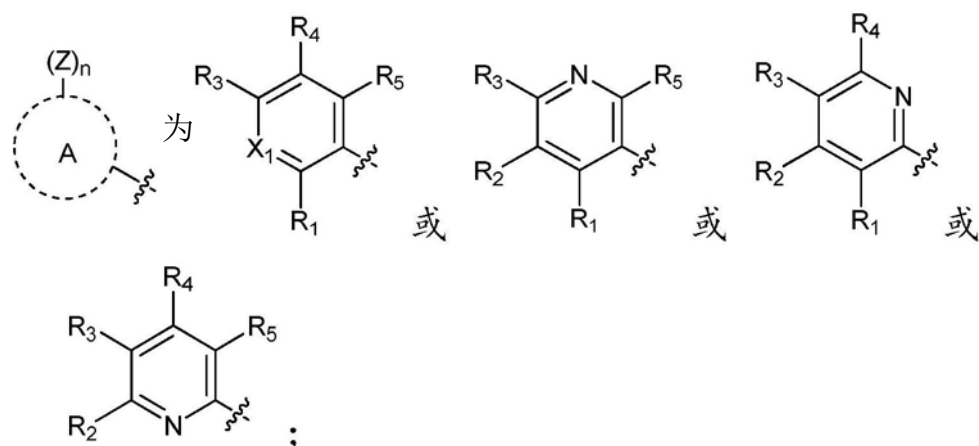
氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基和氮丙啶基。在一些实施方案中，

 B 选自：哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基和二氮杂环庚基。在一些实施

方案中， B 选自：哌嗪基、吗啉基、哌啶基和吡咯烷基。

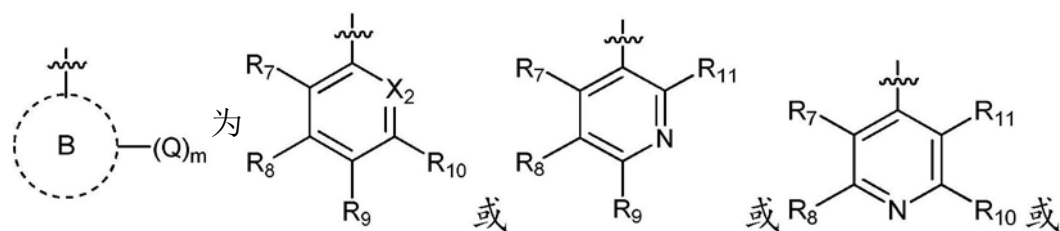
[0007] 在一些实施方案中， m 为1、2或3；并且至少一个 Q 为E。在一些实施方案中， n 为1并且 Z 为任选取代的杂环烷基。在一些实施方案中， Z 为任选取代的哌嗪基。例如， Z 为甲基哌嗪基或乙酰基哌嗪基。在一些实施方案中， Z 为任选地被任选取代的杂环烷基所取代的氨基。

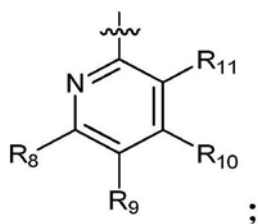
[0008] 在另一方面，本发明提供了式I的化合物或药学上可接受的盐，其中



X_1 为C- R_2 或N；且

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基。描述了本发明的另一个实施方案，其中

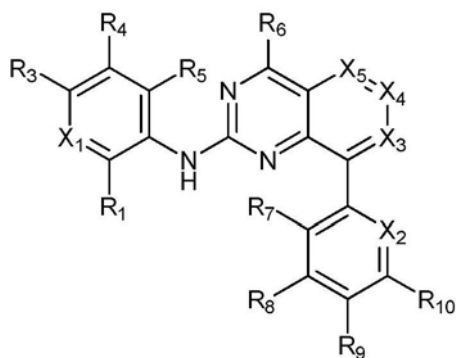




X₂为C-R₁₁或N;且

R₁₁、R₇、R₈、R₉和R₁₀独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氨基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基或E;其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

[0009] 在一些实施方案中,式I的化合物为式Ia的化合物



式 Ia

或其药学上可接受的盐,其中

X₁为C-R₂或N;

X₂为C-R₁₁或N;

X₃为C-R₁₂或N;

X₄为C-R₁₃或N;

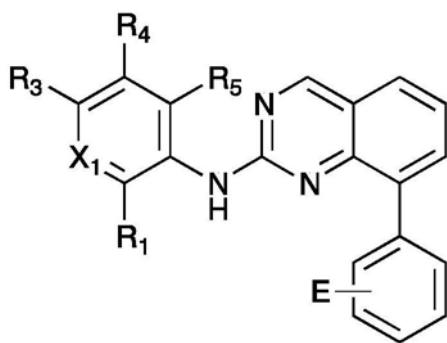
X₅为C-R₁₄或N;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氨基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基;

R₈、R₉和R₁₀独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氨基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选

取代的甲脒基或E;其中E可以是能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为E。在一些实施方案中, R_3 为任选地被任选取代的杂环烷基所取代的氨基。在一些实施方案中, R_4 为任选地被任选取代的杂环烷基所取代的氨基。

[0010] 在一些实施方案中,所述化合物或药学上可接受的盐具有式Ib:



式 Ib

其中:

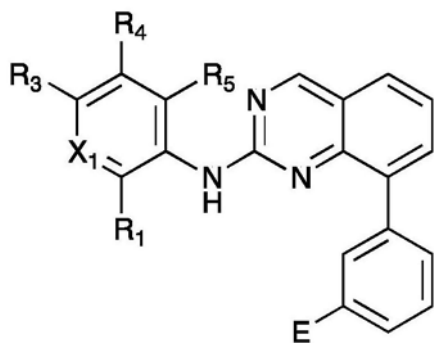
X_1 为N或C- R_2 ;

每个 R_1 、 R_2 、 R_4 或 R_5 独立地为H或卤代;

R_3 为任选取代的杂环烷基;且

E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

[0011] 例如,所述化合物或药学上可接受的盐具有式Ib' :



式 Ib'

[0012] 在一些实施方案中, X_1 为C- R_2 。在一些实施方案中, R_1 和 R_2 独立地为氢或卤代。在一些实施方案中, R_1 和 R_2 为氢。在一些实施方案中, R_1 为氢且 R_2 为卤代。在一些实施方案中, R_1 为氢且 R_2 为氟代。在一些实施方案中, R_1 为卤代且 R_2 为氢。在一些实施方案中, R_1 为氟代且 R_2 为氢。在一些实施方案中, R_1 和 R_2 为卤代。在一些实施方案中, R_1 和 R_2 为氟代。

[0013] 在一些实施方案中, R_3 为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基或取代的氨基。例如, R_3 为任选取代的吗啉基、吡咯烷基、哌嗪基或哌啶基。

[0014] 在一些实施方案中, R_3 为任选地被 $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、任选取代的氨基(包括 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-$

$NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$)、卤代、氰基、叠氮基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如 $-COR^b$)、任选取代的烷氧羰基(如 $-CO_2R^b$)、氨基羰基(如-

CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OP⁽⁰⁾ (O^{R^b}) OR^c、烷硫基(如SR^b)、亚磺酰基(如-SOR^a)或磺酰基(如-SO₂R^a和-SO₂NR^bR^c)所取代的哌嗪基、吗啉基、哌啶基或吡咯烷基,

其中R^a为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^b为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

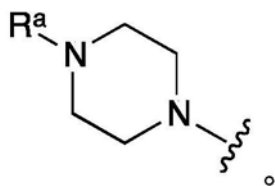
R^c为氢或任选取代的C₁-C₄烷基;或者

R^b和R^c以及它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团;且

其中每个任选取代的基团未被取代,或独立地被一个或多个,如一个、两个或三个独立地选自以下的取代基所取代:C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤代、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、

-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0015] 在一些实施方案中,R₃为



[0016] 在一些实施方案中,R^a为任选地被以下取代基所取代的C₁-C₆烷基:C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤代、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、

-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、

-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、

-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)或-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0017] 在一些实施方案中,R_a为任选地被-OH、卤代、C₁-C₄烷基、或-OC₁-C₄烷基所取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R_a为-CH₃、-

CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂OMe、-CH₂C(CH₃)₂OH或-CH₂CH(CH₃)OH。

[0018] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和本文所述的化合物或任一种该化合物的药学上可接受的盐。该药物组合物可配制成片剂、胶囊、

粉剂、液体、悬浮液、栓剂或气雾剂的形式。该药物组合物可以与关于使用该组合物治疗患有癌症的受试者的说明书一起包装。

[0019] 在另一方面,本发明提供了一种治疗受试者的癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或任一种该化合物的药学上可接受的盐。所述癌症可以是结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)或重链疾病。在进一步的实施方案中,所述癌症是黑素瘤、非小细胞肺癌、甲状腺癌、卵巢癌或结肠癌。该黑素瘤可以是无法切除的或转移性黑素瘤。

[0020] 在另一方面,本发明提供了一种治疗有需要的受试者中由EGFR激酶或EGFR突变体介导的病症的方法,其包括向该受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或任一种该化合物的药学上可接受的盐。

[0021] 在另一方面,本发明提供了一种治疗有需要的受试者的病症的方法,其包括:a) 确定从受试者分离的生物样品中EGFR突变的存在与否;和b) 如果确定受试者中存在EGFR突变,则对该受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或任一种该化合物的药学上可接受的盐。

[0022] EGFR基因的体细胞激活突变使基因拷贝数增加,并且已经在某些类型的癌症中发现了某些临床和病理学特征。激活突变的具体类型可以是外显子19缺失(del E746-A750)突变、外显子21中的单点置换突变L858R,以及点突变T790M。激活突变的具体类型还可以是L858R和T790M的双突变。在一些实施方案中,确定EGFR突变的存在与否包括从生物样品扩增EGFR核酸,并对该扩增的核酸进行测序。在一些其它实施方案中,确定EGFR突变的存在与否包括使用突变EGFR多肽的结合剂检测生物样品中的突变EGFR多肽。该结合剂可以是抗体。该生物样品可以分离自受试者的肿瘤。在一些实施方案中,确定L858R和T790M EGFR突变两者的存在与否包括从生物样品扩增EGFR核酸并对该扩增的核酸进行测序,或检测来自该生物样品的双突变EGFR多肽。

[0023] 在一些实施方案中,所述病症是癌症。该癌症可以是结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维

尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或重链疾病。在进一步的实施方案中,所述癌症是黑素瘤、非小细胞肺癌、甲状腺癌、卵巢癌或结肠癌。该黑素瘤可以是无法切除的或转移性的黑素瘤。

[0024] 本文所述的治疗方法可进一步包括施用额外的抗癌剂和/或细胞毒性剂。

援引并入

[0025] 在本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用整体并入本文,其程度如同明确且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请均通过引用并入一样。

发明详述

[0026] 本文所用的以下词语和短语通常意指具有如下阐述的含义,除非使用它们的上下文中另有说明。

[0027] 以下缩写和术语自始至终具有所指出的含义:

AcOH	= 乙酸
Boc	= 叔丁氧羰基
c-	= 环
DCC	= 二环己基碳二亚胺
DIEA	= N,N-二异丙基乙胺
DMAP	= 4-二甲基氨基吡啶
EDC	= 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
eq	= 当量
Et	= 乙基
EtOAc或EA	= 乙酸乙酯
EtOH	= 乙醇
g	= 克
h或hr	= 小时
HBTU	= 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
HOBT	= 羟基苯并三唑
HPLC	= 高压液相色谱法
i-	= 异
kg或Kg	= 千克
L或l	= 升
LC/MS	= LCMS = 液相色谱-质谱法
LRMS	= 低分辨率质谱法
m/z	= 质荷比
Me	= 甲基

MeOH	= 甲醇
mg	= 毫克
min	= 分钟
mL	= 毫升
mmol	= 毫摩尔
n-	= 正
NaOAc	= 乙酸钠
PE	= 石油醚
Ph	= 苯基
Prep	= 制备型
quant.	= 定量的
RP-HPLC	= 反相高压液相色谱法
rt、r.t.或RT	= 室温
s-	= sec- = 仲
t-	= tert- = 叔
THF	= 四氢呋喃
TLC	= 薄层色谱法
UV	= 紫外线

[0028] 如本文所用的,当任何变量在化学式中出现超过一次时,其在每次出现时的定义独立于其在每一其它出现时的定义。

[0029] 如本文所用的,不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。例如,-CONH₂通过碳原子连接。

[0030] 本文所用的“任选的”或“任选地”表示随后所述的事件或情况可能发生或可能不发生,且说明书包括其中该事件或情况发生的情形和其中该事件或情况不发生的情形。例如,“任选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代的烷基”两者。本领域技术人员应理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,此类基团无意引入在空间上不现实的、在合成上不可行的和/或本质上不稳定的任何取代或取代方式。

[0031] 本文所用的“烷基”是指具有指定数目的碳原子(通常是1至20个碳原子,例如1至8个碳原子,例如1至6个碳原子)的直链和支链。例如,C₁-C₆烷基包括具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。当对具有具体数目的碳的烷基残基(residue)进行命名时,意在包括具有该数目的碳的全部直链和支链形式;因此,例如,“丁基”表示包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基;“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”是指具有1至6个碳的烷基基团。烷基基团的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的子集(subset),是指与烷基相同但具有两个连接点的基团。亚烷基基团通常具有2至20个碳原子,例如2至8个碳原子,例如2至6个碳原子。例如,C₀亚烷基表示共价键,C₁亚烷基是亚甲基基团。

[0032] 本文所用的“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和的支链或直链烷基基团,所述双键是通过从母体烷基的相邻的碳原子上去除一分子氢而得到的。所述基团可以围绕该双键呈顺式或反式构型。典型的烯基基团包括但不限于乙烯基;丙烯基,如丙-1-烯-

1-基、丙-1-烯-2-

基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基;丁烯基,如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基;等等。烯基基团在某些实施方案中具有2至20个碳原子,而在其它实施方案中具有2至6个碳原子。“低级烯基”指具有2至6个碳的烯基基团。

[0033] 本文所用的“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的不饱和的支链或直链烷基基团,所述三键是通过从母体烷基的相邻的碳原子上去除两分子氢而得到的。典型的炔基基团包括但不限于乙炔基;丙炔基,如丙-1-炔-1-基、丙-2-炔-1-基;丁炔基,如丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-3-基、丁-3-炔-1-基;等等。炔基基团在某些实施方案中具有2至20个碳原子,而在其它实施方案中具有3至6个碳原子。“低级炔基”指具有2至6个碳的炔基基团。

[0034] 本文所用的“环烷基”是指非芳族碳环,其通常具有3至7个环碳原子。所述环可以是饱和的或具有一个或多个碳-碳双键。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基,以及桥连的和笼形的(caged)环基团,如降冰片烷。

[0035] 本文所用的术语“烷氧基”是指具有通过氧桥连接的指定数目的碳原子的烷基基团,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基基团通常具有通过氧桥连接的1至7个碳原子。“低级烷氧基”指具有1至6个碳的烷氧基基团。

[0036] 本文所用的“酰基”是指基团 $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-$ 、(烷基)- $\text{C}(=\text{O})-$ 、(环烷基)-

$\text{C}(=\text{O})-$ 、(芳基)- $\text{C}(=\text{O})-$ 、(杂芳基)- $\text{C}(=\text{O})-$ 和(杂环烷基)- $\text{C}(=\text{O})-$,其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接,且其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基如本文所述。酰基具有指定数目的碳原子,其中酮基的碳包含于计数的碳原子内。例如, C_2 酰基为具有式 $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$ 的乙酰基。

[0037] 本文所用的“甲酰基”是指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 。

[0038] 本文所用的“烷氧羰基”是指通过羰基碳连接的式(烷氧基) $\text{C}(=\text{O})-$ 的基团,其中烷氧基基团具有指定数目的碳原子。因此, C_1 - C_6 烷氧羰基基团是通过其氧与羰基连接基(linker)连接的具有1至6个碳原子的烷氧基基团。

[0039] 本文所用的“叠氮基”是指基团 $-\text{N}_3$ 。

[0040] 本文所用的“氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。

[0041] 本文所用的“单和二(烷基)氨基”是指仲烷基氨基和叔烷基氨基,其中烷基基团如上所定义并具有指定数目的碳原子。烷基氨基基团的连接点在氮上。单和二烷基氨基基团的实例包括乙基氨基、二甲基氨基和甲基-丙基-氨基。

[0042] 本文所用的“氨基羰基”是指基团 $-\text{CONR}^b\text{R}^c$,其中

R^b 为H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的烷氧基;且

R^c 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;或者

R^b 和 R^c 与它们所结合的氮一起形成任选取代的4元至8元含氮杂环烷基,所述含氮杂环烷基在杂环烷基环中任选地包含1个或2个选自O、N和S的另外的杂原子;

其中各取代的基团独立地被一个或多个取代基取代,该取代基独立地为 C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷基、 $-\text{OC}_1$ - C_4 烷

基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤代基团、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、

-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、-CO₂H、-C(=O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(=O)(C₁-C₄烷基)、

-NHC(=O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(=O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(=O)(苯基)、-C(=O)C₁-C₄烷基、-C(=O)C₁-C₄烷基苯基、-C(=O)C₁-C₄卤代烷基、

-OC(=O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)或-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0043] 本文所用的“芳基”是指:6元碳环芳族环,例如苯;双环环系,其中至少一个环是碳环芳族环,例如萘、1,2-二氢化萘和1,2,3,4-四氢化萘;和三环环系,其中至少一个环是碳环芳族环,例如茚。

[0044] 例如,芳基包括与4元至8元杂环烷基环稠合的6元碳环芳族环,所述杂环烷基环含有一个或多个选自N、O和S的杂原子。对于其中只有一个环是碳环芳族环的此类稠合的双环环系,连接点可以在碳环芳族环或杂环烷基环上。由取代的苯衍生物形成且在环原子上具有自由价的二价基团被称为取代的亚苯基基团。通过从具有自由价的碳原子上去除一个氢原子而由名称以“基”结尾的一价多环烃基团衍生的二价基团通过在相应的一价基团的名称上加上“亚”来命名,例如具有两个连接点的萘基基团被称为亚萘基。然而,芳基不以任何方式包括杂芳基或与杂芳基重叠,杂芳基在以下单独定义。因此,如果一个或多个碳环芳族环与杂环烷基芳族环稠合,则所得环系是杂芳基而不是芳基,如本文所定义。

[0045] 本文所用的“芳氧基”是指基团-O-芳基。

[0046] 本文所用的“芳烷基”是指基团-烷基-芳基。

[0047] 本文所用的“甲脒基”是指基团-C(=NH)-NH₂。

[0048] 本文所用的“取代的甲脒基”是指基团-C(=NR^e)-NR^fR^g,其中

R^e为氢、氰基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基;且

R^f和R^g独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基,

条件是R^e、R^f和R^g中的至少一个不是氢,且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别指其中一个或多个(如至多5个,例如至多3个)氢原子被独立地为如下基团的取代基所替换的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基:-R^a、-OR^b、任选取代的氨基(包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、-NR^bC(NCN)NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a)、卤代基团、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基、杂环烷基和杂芳基的取代基)、任选取代的酰基(如-COR^b)、任选取代的烷氧羰基(如-CO₂R^b)、氨基羰基(如-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OP(=O)(OR^b)OR^c、烷硫基(如SR^b)、亚磺酰基(如-SOR^a)或磺酰基(如-SO₂R^a和-SO₂NR^bR^c),

其中R^a为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^b为H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

R^c为氢或任选取代的C₁-C₄烷基;或者

R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且

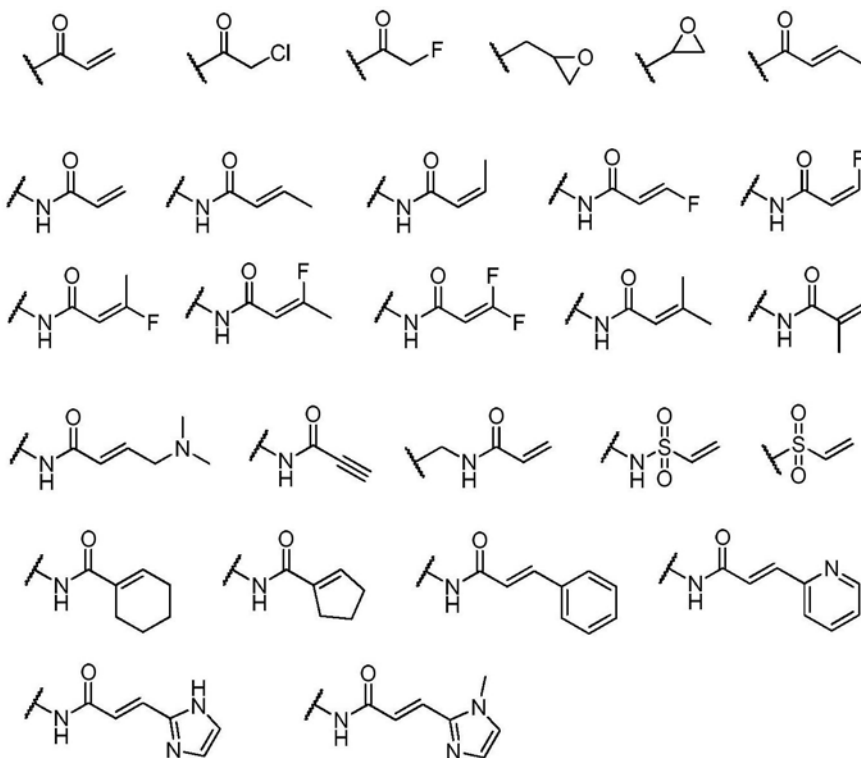
其中各任选取代的基团为未取代的或独立被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代,该取代基独立地为 C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、- OC_1 - C_4 烷基、- OC_1 - C_4 烷基苯基、- C_1 - C_4 烷基-OH、- OC_1 - C_4 卤代烷基、卤代基团、-OH、- NH_2 、- C_1 - C_4 烷基- NH_2 、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、

-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、-NH(C_1 - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基、杂环烷基或杂芳基的取代基)、- CO_2H 、-C(O) OC_1 - C_4 烷基、-CON(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、

-CONH(C_1 - C_4 烷基)、-CONH $_2$ 、-NHC(O)(C_1 - C_4 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1 - C_4 烷基)C(O)(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)C(O)(苯基)、

-C(O) C_1 - C_4 烷基、-C(O) C_1 - C_4 苯基、-C(O) C_1 - C_4 卤代烷基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- SO_2 (C_1 - C_4 烷基)、- SO_2 (苯基)、- SO_2 (C_1 - C_4 卤代烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_1 - C_4 烷基)、- SO_2NH (苯基)、-NHSO $_2$ (C_1 - C_4 烷基)、-NHSO $_2$ (苯基)或-NHSO $_2$ (C_1 - C_4 卤代烷基)。

[0049] 如本文使用的,E是指能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。在一些实施方案中,包含E的化合物可经历与蛋白质的自发反应。在一些实施方案中,包含E的化合物可经历与蛋白质的自发反应,以在温和的反应条件下形成新的共价键。在一些实施方案中,包含E的化合物可经历与蛋白质的自发反应以形成新的共价键,其中该新的共价键在该化合物与氨基酸残基侧链的氮或硫之间形成。例如,该氨基酸的一些非限制性实例可以是赖氨酸或半胱氨酸。在一些实施方案中,温和的反应条件可以是例如在蛋白质和化合物的浓度低于约1M的水溶液中在低于约50°C、45°C、40°C、39°C、38°C、37°C、36°C、35°C、34°C、33°C、30°C、27°C、25°C、20°C或5°C的温度下。在一些实施方案中,E是能够与蛋白质的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子基团。在一些实施方案中,包含E的化合物能够与蛋白质的半胱氨酸残基形成共价键。E的实例包括但不限于以下基团:



[0050] 本文所用的“卤代(halo)”是指氟代、氯代、溴代和碘代基团,而术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0051] 本文所用的“卤代烷基”是指被1个或多个卤素原子(至多为最大允许数目的卤素原子)取代的、具有特定数目的碳原子的如上定义的烷基。卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基和五氟乙基。

[0052] 本文所用的“杂芳基”是指:

5元至7元芳族单环,其含有一个或多个(例如1至4个,或在某些实施方案中是1至3个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳;

双环杂环烷基环,其含有一个或多个(例如1至4个,或在某些实施方案中是1至3个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳,且其中至少一个杂原子存在于芳族环中;和

三环杂环烷基环,其含有一个或多个(例如1至5个,或在某些实施方案中是1至4个)选自N、O和S的杂原子且其余环原子是碳,且其中至少一个杂原子存在于芳族环中。

[0053] 例如,杂芳基包括与4元至8元环烷基或杂环烷基环稠合的5元至7元杂环烷基芳族环。对于其中只有一个环含有一个或多个杂原子的此类稠合的双环杂芳基环系,连接点可以在任一环上。当杂芳基基团中S和O原子的总数超过1时,这些杂原子彼此不相邻。在某些实施方案中,杂芳基基团中S和O原子的总数不超过2。在某些实施方案中,芳族杂环中S和O原子的总数不超过1。杂芳基基团的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、吡咯基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、哒嗪基、三唑基、喹啉基、喹喔啉基、吡唑基和5,6,7,8-四氢异喹啉基。通过从具有自由价的原子上去除一个氢原子而由名称以“基”结尾的一价杂芳基基团衍生的二价基团通过在相应的一价基团的名称上加上“亚”来命名,例如具有两个连接点的吡啶基基团是亚吡啶基。杂芳基不包括芳基、环烷基或杂环烷基或不与芳基、环烷基或杂环烷基重叠,如本文所定义。

[0054] 取代的杂芳基还包括被一个或多个氧根(oxide) ($-O^-$) 取代基取代的环系,如吡啶基N-氧化物(N-oxide)。

[0055] 本文所用的“杂环烷基”是指单个非芳族环,其通常具有3至8个环原子,除1-3个独立选自氧、硫和氮的杂原子以外还含有至少2个碳原子,以及包含前述杂原子中的至少一种的组合。所述环可以是饱和的或具有一个或多个碳-碳双键。合适的杂环烷基基团包括但不限于,例如吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁基、二氮杂环庚基(diazepanyl)、二氮杂环辛基(diazocanyl)、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡唑烷基、二氢呋喃基和四氢呋喃基。取代的杂环烷基还可包括被一个或多个氧代(=O)或氧根($-O^-$)取代基取代的环系,如哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基和1,1-二氧代-1-硫代吗啉基。

[0056] “杂环烷基”还包括双环环系,其中一个非芳族环(通常具有3至7个环原子),除1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子以外还含有至少2个碳原子,以及包含前述杂原子中的至少一种的组合;且另一个环(通常具有3至7个环原子)任选地含有1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,并且是非芳族的。

[0057] 本文所用的“烷硫基(sulfanyl)”是指以下基团: $-S-$ (任选取代的(C_1-C_6)烷基)、 $-S-$ (任选取代的环烷基)、 $-S-$ (任选取代的芳基)、 $-S-$ (任选取代的杂芳基)和 $-S-$ (任选取代

的杂环烷基)。因此,烷硫基包括基团C₁-C₆烷基烷硫基。

[0058] 本文所用的“亚磺酰基”是指以下基团:-S(O)-(任选取代的(C₁-C₆)烷基)、-S(O)-(任选取代的环烷基)、-S(O)-(任选取代的芳基)、-S(O)-(任选取代的杂芳基)、-S(O)-(任选取代的杂环烷基)和-S(O)-(任选取代的氨基)。

[0059] 本文所用的“磺酰基”是指以下基团:-S(O₂)-(任选取代的(C₁-C₆)烷基)、-S(O₂)-(任选取代的环烷基)、-S(O₂)-(任选取代的芳基)、-S(O₂)-(任选取代的杂芳基)、-S(O₂)-(任选取代的杂环烷基)和-S(O₂)-(任选取代的氨基)。

[0060] 本文所用的“取代的”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢被选自指定基团的取代基所替换,条件是没有超过指定原子的正常价。当取代基为氧代基团(即,=O)时,则该原子上的两个氢被替换。取代基和/或变量的组合只有在此类组合产生稳定的化合物或有用的合成中间体时才是允许的。稳定的化合物或稳定的结构意在表示足够牢固从而能够经受从反应混合物中分离及随后配制成至少具有实用性的试剂的化合物。除非另有说明,将取代基命名到核心结构中。例如,应理解,当列举(环烷基)烷基作为可能的取代基时,该取代基与核心结构的连接点在该烷基部分中。

[0061] 除非另有明确定义,本文所用的术语“取代的”烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别指这样的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基,其中一个或多个(如至多5个,例如至多3个)氢原子被独立地为以下基团的取代基所替换:-R^a、-OR^b、任选取代的氨基(包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、-NR^bC(NCN)NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a)、卤代基团、氰基、叠氮基、硝基、氧代基团(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如-COR^b)、任选取代的烷氧羰基(如-CO₂R^b)、氨基羰基(如-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OP(O)(OR^b)OR^c、烷硫基(如SR^b)、亚磺酰基(如-SOR^a)或磺酰基(如-SO₂R^a和-SO₂NR^bR^c) ,

其中R^a为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;R^b为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

R^c为氢或任选取代的C₁-C₄烷基;或者

R^b和R^c与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团;且

其中各任选取代的基团是未取代的,或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代,该取代基独立地为C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤代基团、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-

NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)

)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-

C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-

SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-

SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)或-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0062] 本文所用的“取代的酰基”是指基团(取代的烷基)-C(O)-、(取代的环烷基)-C(O)-、(取代的芳基)-C(O)-、(取代的杂芳基)-C(O)-和(取代的杂环烷基)-C(O)-,其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接,且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基分别指这样的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基,其中一个或多个(如至多5个,例如至多3个)氢原子被独立地为以下基团的取代基所替换: $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、任选取代的氨基(包括 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、-

$NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$)、卤代基团、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如 $-COR^b$)、任选取代的烷氧羰基(如 $-CO_2R^b$)、氨基羰基(如 $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、烷硫基(如 SR^b)、亚磺酰基(如 $-SOR^a$)或磺酰基(如 $-SO_2R^a$ 和 $-SO_2NR^bR^c$),

其中 R^a 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^b 为H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;且

R^c 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基;或者

R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团;且

其中各任选取代的基团是未被取代的,或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代,该取代基独立地为 C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、-

OC_1 - C_4 烷基、 $-OC_1$ - C_4 烷基苯基、 $-C_1$ - C_4 烷基-OH、 $-OC_1$ - C_4 卤代烷基、卤代基团、-OH、 $-NH_2$ 、 $-C_1$ - C_4 烷基- NH_2 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基苯基})$ 、 $-NH(C_1-C_4\text{烷基苯基})$ 、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)OC_1$ - C_4 烷基、 $-CON(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CONH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-NHC(O)(\text{苯基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})C(O)(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_4\text{烷基})C(O)(\text{苯基})$ 、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基、 $-C(O)C_1$ - C_4 烷基苯基、 $-C(O)C_1$ - C_4 卤代烷基、 $-OC(O)C_1$ - C_4 烷基、-

$SO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-SO_2(\text{苯基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、-

$SO_2NH(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-SO_2NH(\text{苯基})$ 、 $-NHSO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-NHSO_2(\text{苯基})$ 或 $-NHSO_2(C_1-C_4\text{卤代烷基})$ 。

[0063] 本文所用的术语“取代的烷氧基”是指其中烷基成分被取代的烷氧基(即, $-O$ -(取代的烷基)),其中“取代的烷基”指其中一个或多个(如至多5个,例如至多3个)氢原子被独立地为以下基团的取代基所替换的烷基:

$-R^a$ 、 $-OR^b$ 、任选取代的氨基(包括 $-NR^cCOR^b$ 、 $-NR^cCO_2R^a$ 、 $-NR^cCONR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$ 、 $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$ 和 $-NR^cSO_2R^a$)、卤代基团、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如 $-COR^b$)、任选取代的烷氧羰基(如 $-CO_2R^b$)、氨基羰基(如 $-CONR^bR^c$)、 $-OCOR^b$ 、 $-OCO_2R^a$ 、 $-OCONR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^b)OR^c$ 、烷硫基(如 SR^b)、亚磺酰基(如 $-SOR^a$)和磺酰基(如 $-SO_2R^a$ 和 $-SO_2NR^bR^c$),

其中 R^a 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R^b 为H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳

基或任选取代的杂芳基；且

R^c 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基；或者

R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且

其中各任选取代的基团是未被取代的，或独立地被一个或多个（如一个、两个或三个）取代基取代，该取代基独立地为 C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、- OC_1 - C_4 烷基、- OC_1 - C_4 烷基苯基、- C_1 - C_4 烷基-OH、- OC_1 - C_4 卤代烷基、卤代基团、-OH、- NH_2 、- C_1 - C_4 烷基- NH_2 、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、-NH(C_1 - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代基团（作为环烷基或杂环烷基的取代基）、- CO_2H 、-C(O) OC_1 - C_4 烷基、-CON(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-CONH(C_1 - C_4 烷基)、-CONH $_2$ 、-NHC(O)(C_1 - C_4 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1 - C_4 烷基)C(O)(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)C(O)(苯基)、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-C(O) C_1 - C_4 烷基苯基、-C(O) C_1 - C_4 卤代烷基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- SO_2 (C_1 - C_4 烷基)、- SO_2 (苯基)、- SO_2 (C_1 - C_4 卤代烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_1 - C_4 烷基)、- SO_2NH (苯基)、-NHSO $_2$ (C_1 - C_4 烷基)、-NHSO $_2$ (苯基)或-NHSO $_2$ (C_1 - C_4 卤代烷基)。

[0064] 在一些实施方案中，取代的烷氧基基团是“多烷氧基”或-O-（任选取代的亚烷基）-（任选取代的烷氧基），且包括诸如-OCH $_2$ CH $_2$ OCH $_3$ 的基团，和二醇醚（如聚乙二醇）的残基，和-O(CH $_2$ CH $_2$ O) $_x$ CH $_3$ ，其中 x 是2-20的整数，如2-10，例如2-5。另一种取代的烷氧基基团是羟基烷氧基或-OCH $_2$ (CH $_2$) $_y$ OH，其中 y 是1-10的整数，如1-4。

[0065] 本文所用的“取代的烷氧羰基”是指基团（取代的烷基）-O-C(O)-，其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接，且其中“取代的”是指烷基中一个或多个（如至多5个，例如至多3个）氢原子被独立地为以下基团的取代基所替换：- R^a 、-OR b 、任选取代的氨基（包括-NR c COR b 、-

NR c CO $_2R^a$ 、NR c CONR $^bR^c$ 、-NR b C(NR c)NR $^bR^c$ 、-NR b C(NCN)NR $^bR^c$ 和-NR c SO $_2R^a$)、卤代基团、氰基、硝基、氧代基团（作为环烷基或杂环烷基的取代基）、任选取代的酰基（如-COR b ）、任选取代的烷氧羰基（如-

CO $_2R^b$)、氨基羰基（如-CONR $^bR^c$ ）、-OCOR b 、-OCO $_2R^a$ 、-OCONR $^bR^c$ 、-OP(O)(OR b)OR c 、烷硫基（如SR b ）、亚磺酰基（如-SOR a ）和磺酰基（如-

SO $_2R^a$ 和-SO $_2$ NR $^bR^c$)，

其中 R^a 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^b 为H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

R^c 为氢或任选取代的 C_1 - C_4 烷基；或者

R^b 和 R^c 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且

其中各任选取代的基团是未被取代的，或独立地被一个或多个（如一个、两个或三个）取代基取代，该取代基独立地为 C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、- OC_1 - C_4 烷基、- OC_1 - C_4 烷基苯基、- C_1 - C_4 烷基-OH、- OC_1 - C_4 卤代烷基、卤代基团、-OH、- NH_2 、- C_1 - C_4 烷基- NH_2 、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、-NH(C_1 - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代基团（作为环烷基或杂环烷基的取代基）、- CO_2H 、C(O) OC_1 - C_4 烷基、-CON(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-CONH(C_1 - C_4 烷基)、-

CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)或-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

[0066] 本文所用的“取代的氨基”是指基团-NHR^d或-NR^dR^e，其中R^d为羟基、甲酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的酰基、任选取代的甲脒基、氨基羰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧羰基、亚磺酰基和磺酰基，且其中R^e选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环烷基，且其中取代的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基分别指这样的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基，其中一个或多个(如至多5个，例如至多3个)氢原子被独立地为以下基团的取代基所替换：-R^a、-OR^b、任选取代的氨基(包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、-NR^bC(NCN)NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a)、卤代基团、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如-COR^b)、任选取代的烷氧羰基(如-CO₂R^b)、氨基羰基(如--CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OP(O)(OR^b)OR^c、烷硫基(如SR^b)、亚磺酰基(如-SOR^a)或磺酰基(如-SO₂R^a和-SO₂NR^bR^c)，

其中R^a为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^b为H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

R^c为氢或任选取代的C₁-C₄烷基；或者，R^b和R^c与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团；且其中各任选取代的基团是未被取代的，或独立地被一个或多个(如一个、两个或三个)取代基取代，该取代基独立地选自C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤代基团、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代基团(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-CO₂H、-C(O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(O)(苯基)、-C(O)C₁-C₄烷基、-C(O)C₁-C₄烷基苯基、-C(O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)或-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)；且

其中任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、亚磺酰基和磺酰基如本文所定义。

[0067] 术语“取代的氨基”还指各自如上所述的基团-NHR^d和NR^dR^d的N-氧化物。可通过用例如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理相应的氨基基团来制备N-氧化物。本领域技术人员熟知用于进行N-氧化的反应条件。

[0068] 本文所述的化合物包括但不限于它们的旋光异构体、外消旋物及它们的其它混合物。在这些情况下，可通过非对称合成或通过拆分外消旋物来获得单一对映体或非对映体，即，旋光性形式。例如，可通过常规方法来实现外消旋物的拆分，所述常规方法例如为在拆分剂存在下的结晶法，或者使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱的色谱法。此外，化合物包括具有碳-碳双键的化合物的Z形式和E形式(或顺式和反式形式)。当本文所述的化合物以

各种互变异构体形式存在时,术语“化合物”意在包括该化合物的所有互变异构体形式。

[0069] 式I的化合物还包括这些化合物的结晶形式和无定形形式,包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物(PseudoPolymorph)、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物(conformational polymorphs)和无定形形式,以及它们的混合物。“结晶形式”、“多晶型物”和“新形式”在本文中可以互换使用,且意味着包括化合物的所有结晶形式和无定形形式,包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和无定形形式,以及它们的混合物,除非提到特定的结晶形式或无定形形式。类似地,式I化合物的“药学上可接受的形式”还包括这些化合物的结晶形式和无定形形式,包括例如药学上可接受的盐的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物(包括水合物)、非溶剂化的多晶型物(包括脱水物)、构象多晶型物和无定形形式,以及它们的混合物。

[0070] “溶剂化物”是通过溶剂和化合物的相互作用而形成的。术语“化合物”意在包括化合物的溶剂化物。类似地,“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的溶剂化物。合适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物,例如水合物,包括一水合物和半水合物。

[0071] 式I的化合物还包括所述化合物的其它药学上可接受的形式,包括螯合物、非共价络合物、前药和其混合物。

[0072] “螯合物”是通过化合物与金属离子在两个(或更多个)点配位而形成的。术语“化合物”意在包括化合物的螯合物。类似地,“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的螯合物。

[0073] “非共价络合物”是通过化合物与另一分子的相互作用而形成的,其中在该化合物与该分子之间不形成共价键。例如,可以通过范德华相互作用、氢键合和静电相互作用(也称作离子键合)来发生络合。此类非共价络合物包括在术语“化合物”中。类似地,“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的“非共价络合物”。

[0074] 术语“氢键”是指电负性原子(也称为氢键受体)与连接于第二个相对电负性的原子的氢原子(也称为氢键供体)之间的缔合形式。合适的氢键供体和受体在医药化学领域是众所周知的。

[0075] “氢键受体”是指包含氧或氮的基团,如 sp^2 -杂化的氧或氮、醚氧,或亚砷或N-氧化物的氧。

[0076] 术语“氢键供体”是指携带氢的氧、氮或杂芳族碳、含有环氮的基团或含有环氮的杂芳基。

[0077] 可以以不同的富集的同位素形式(例如 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 含量富集)使用本文所公开的化合物。在一个具体实施方案中,所述化合物在至少一个位置被氘化。可通过美国专利No.5,846,514和6,334,997中描述的程序来制备此类氘化形式。如美国专利No.5,846,514和6,334,997中所述,氘化可改善功效,并增加药物作用的持续时间。

[0078] 可使用各种方法来合成氘取代的化合物,所述方法例如描述于:Dean,Dennis C. 编,Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compound for Drug Discovery and Development.[Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)]2000,110pp; George W.;Varma,Rajender S,The Synthesis of Radiolabeled Compound via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,

E. Anthony, Synthesis of radiolabeled Compound, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32。

[0079] “药学上可接受的盐”包括但不限于与无机酸形成的盐,例如盐酸盐、碳酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、二磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚磺酸盐、硝酸盐和类似的盐;以及与有机酸形成的盐,例如苹果酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、乳酸盐、葡糖酸盐、甲磺酸盐、三(羟基甲基-氨基甲烷)、对甲苯磺酸盐、丙酸盐(priopionate)、2-羟乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、草酸盐、扑酸盐(pamoate)和链烷酸盐如乙酸盐、其中n为0-4的 $\text{H00C}-(\text{CH}_2)_n-\text{C00H}$ 和类似的盐。其它盐包括硫酸盐、甲磺酸盐、溴化物、三氟乙酸盐、苦味酸盐、山梨酸盐、二苯乙醇酸盐(benzilate)、水杨酸盐(salicylate)、硝酸盐、邻苯二甲酸盐或吗啉。药学上可接受的阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0080] 此外,如果本文所述的化合物作为酸加成盐获得,则可以通过将酸式盐的溶液进行碱化来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以按照从碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并用酸处理该溶液来制备加成盐,尤其是药学上可接受的加成盐。本领域技术人员将认识到可以用来制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。

[0081] 本文所述的“前药”包括在向受试者施用(例如经前药的代谢加工)变成式I化合物的任何化合物。类似地,“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的盐的“前药”。前药的实例包括式I化合物中的官能团(如羧酸基团)的衍生物。羧酸基团的示例性前药包括但不限于羧酸酯,如烷基酯、羟烷基酯、芳基烷基酯和芳氧基烷基酯。其它示例性前药包括低级烷基酯,如乙酯;酰氧基烷基酯,如新戊酰氧基甲基(POM);糖苷,和抗坏血酸衍生物。

[0082] 其它示例性前药包括羧酸的酰胺。示例性酰胺前药包括例如用胺和羧酸形成的代谢不稳定的酰胺。示例性胺包括 NH_2 、伯胺和仲胺,如 NHR^x 和 NR^xR^y ,其中 R^x 为氢、 $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ -烷基、 (C_3-C_7) -环烷基、 (C_3-C_7) -环烷基- (C_1-C_4) -烷基-、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -芳基,其为未取代的或被残基 (C_1-C_2) -烷基、 (C_1-C_2) -烷氧基、氟或氯取代;杂芳基-、 $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -芳基- (C_1-C_4) -烷基-,其中芳基为未取代的或被残基 (C_1-C_2) -烷基、 (C_1-C_2) -烷氧基、氟或氯取代;或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基-,且其中 R^y 具有针对 R^x 所指定的含义(氢除外),或其中 R^x 和 R^y 与它们所结合的氮一起形成任选取代的4元至7元杂环烷基环,其任选地包含一个或两个选自氮、氧和硫的另外的杂原子。前药的讨论提供于T. Higuchi和V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, the A.C.S. Symposium Series第14卷, Edward B. Roche编, Bioreversible carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 和Design of Prodrugs, H. Bundgaard编, Elsevier, 1985中。

[0083] 本文所用的术语“基团(group)”、“基团(radical)”或“片段”是同义词,意在表示分子的可连接于键或分子的其它片段的官能团或片段。

[0084] 本文所用的术语“离去基团”是指在合成有机化学中惯常地与之相关的含义,即在亲核置换条件下可置换的原子或基团。离去基团的实例包括但不限于二甲基羟基氨基(例如, Weinreb酰胺), 卤素, 链烷-或芳基磺酰氧基如甲基磺酰氧基、乙基磺酰氧基、硫甲基(thiomethyl)、苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基和噻吩氧基, 二卤代膦酰氧基, 任选取代的苄氧基, 异丙氧基, 酰氧基等。

[0085] 本文所用的术语“保护性基团 (protective group)”或“保护基团 (protecting group)”是指这样的基团:在合成化学中惯常地与之相关的意义上,其选择性地阻断多官能化合物中的一个反应位点,从而使得化学反应能够选择性地另一未受保护的位点处进行。本发明的某些过程依赖于保护基团来阻断反应物中存在的某些反应位点。保护基团的实例可见于Wuts等人, *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, (J.Wiley, 第4版, 2006)。

[0086] 本文所用的术语“去保护”或“脱保护”是指完成选择性反应之后去除保护基团的过程。某些保护基团由于其方便性或去除相对容易而相对于其它基团可能是优选的。用于受保护的氨基或苯胺基的去保护试剂包括但不限于强酸如三氟乙酸 (TFA)、浓HCl、H₂SO₄或HBr等。

[0087] 本文所用的“调节”是指相对于不存在本文所述的化学实体时的活性,作为对该化学实体的存在的直接或间接反应的活性变化。该变化可为活性的增加或活性的减少,并且可能归因于化合物与靶标的直接相互作用或者归因于化合物与一种或多种其它因子的相互作用,所述因子又影响该靶标的活性。例如,化学实体的存在例如可通过以下方式来提高或降低靶标活性:直接与靶标结合; (直接或间接地) 使另一种因子提高或降低靶标活性;或 (直接或间接地) 提高或降低细胞或有机体中靶标的存在量。

[0088] 本文所用的“活性剂”用来表示具有生物学活性的化学实体。在某些实施方案中,“活性剂”是具有药学效用的化合物。例如活性剂可为抗癌治疗剂。

[0089] 本文所用的“显著的”是指在统计显著性的标准参数检验 (如Student T-检验) 中为统计上显著的任何可检测的变化,其中 $p < 0.05$ 。

[0090] 本文所用的“药学上可接受的”组分是适用于人和/或动物而没有不适当的不利副作用 (如毒性、刺激和变态反应)、与合理的利益/风险比相称的组分。

[0091] 如本文所用的,本文所述化学实体的“治疗有效量”是指当向人或非人受试者施用,有效提供诸如改善症状、延缓疾病进展或预防疾病的治疗益处。量。

[0092] “治疗”包括将至少一种式I化合物或其药学上可接受的盐施用于需要此种施用的哺乳动物受试者,特别是人类受试者,并包括 (i) 阻止疾病如癌症的临床症状的发展, (ii) 引起疾病如癌症的临床症状的消退,和/或 (ii) 用于预防疾病如癌症的发生的预防性治疗。

[0093] 本文所用的“癌症”是指在哺乳动物中发现的所有类型的癌症或赘生物 (neoplasm) 或恶性肿瘤,包括癌 (carcinomas) 和肉瘤。癌症的实例是脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌和髓母细胞瘤。

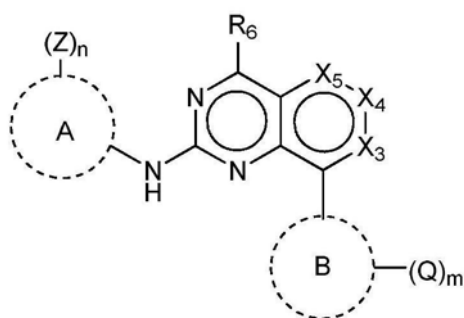
[0094] 本文所用的“受试者”是指已经是或将成为治疗、观察或实验的对象的哺乳动物。本文所述的方法可用于人的治疗和兽医应用两者。在一些实施方案中,受试者是人。

[0095] 术语“哺乳动物”意在具有其标准含义,并包括例如人、狗、猫、羊和牛。

[0096] 如本文所用的,术语EGFR用于指代一种ErbB家族的受体酪氨酸激酶—表皮生长因子受体 (EGFR)。术语“EGFR”、“Her1”、“ErbB1”等等可互换使用以指代该基因或该基因的蛋白质产物。

A. 化合物

[0097] 在一方面,提供了式I的化合物



式 I

或其药学上可接受的盐,其中

X_3 为C- R_{12} 或N;

X_4 为C- R_{13} 或N;

X_5 为C- R_{14} 或N;

n 为0、1、2、3、4或5;

m 为0、1、2、3、4或5;

 为芳基或杂芳基;

 为芳基、杂芳基或杂环烷基;

R_6 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 和每个Z独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基;

每个Q独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基或E;其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

[0098] 在一些实施方案中,  和  各自独立地为5元芳基、6元芳基、5元杂芳基或6元杂芳基。

[0099] 在一些实施方案中,  为5元芳基、6元芳基、5元杂芳基或6元杂芳基;并且

B 独立地为5元芳基、6元芳基、5元杂芳基、6元杂芳基、5元杂环烷基或6元杂环烷基。

[0100] 在一些实施方案中，**A** 选自：吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基；并且 **B** 选自：哌嗪基、吗啉基、

哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、氮丙啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基。

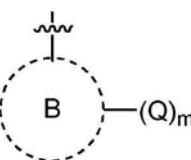
[0101] 在一些实施方案中，**A** 选自：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基和噻吩基。

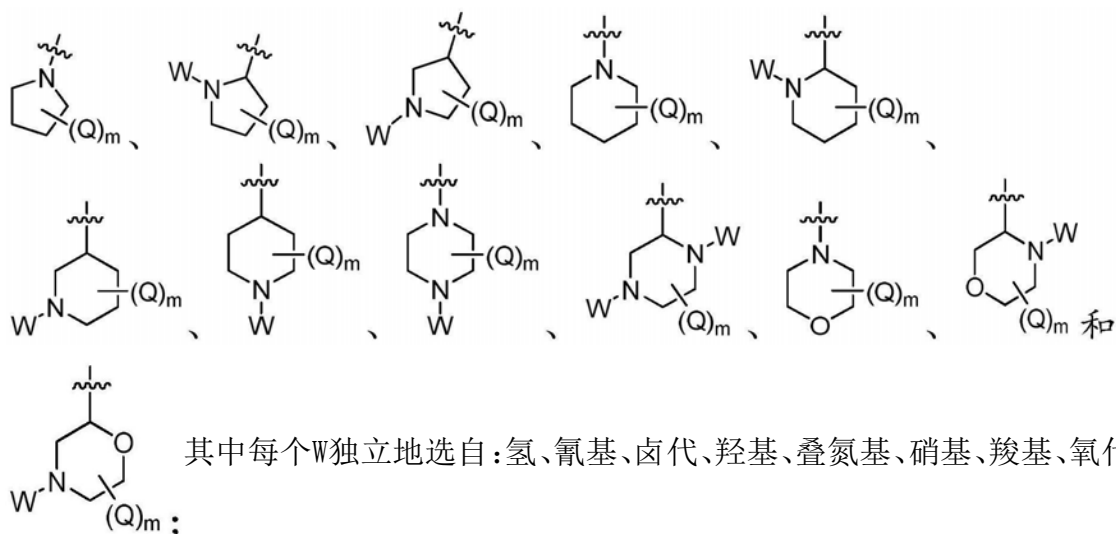
[0102] 在一些实施方案中，**B** 选自：苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基和噻吩基。在一些实施方案中，*m*为1、2或3；并且至少一个*Q*为E。

[0103] 在一些实施方案中，**B** 选自：哌嗪基、吗啉基、哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、氮丙啶基。在一些实施方案中，**B** 选自：哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基和四氢呋喃基和二氮杂环庚基。

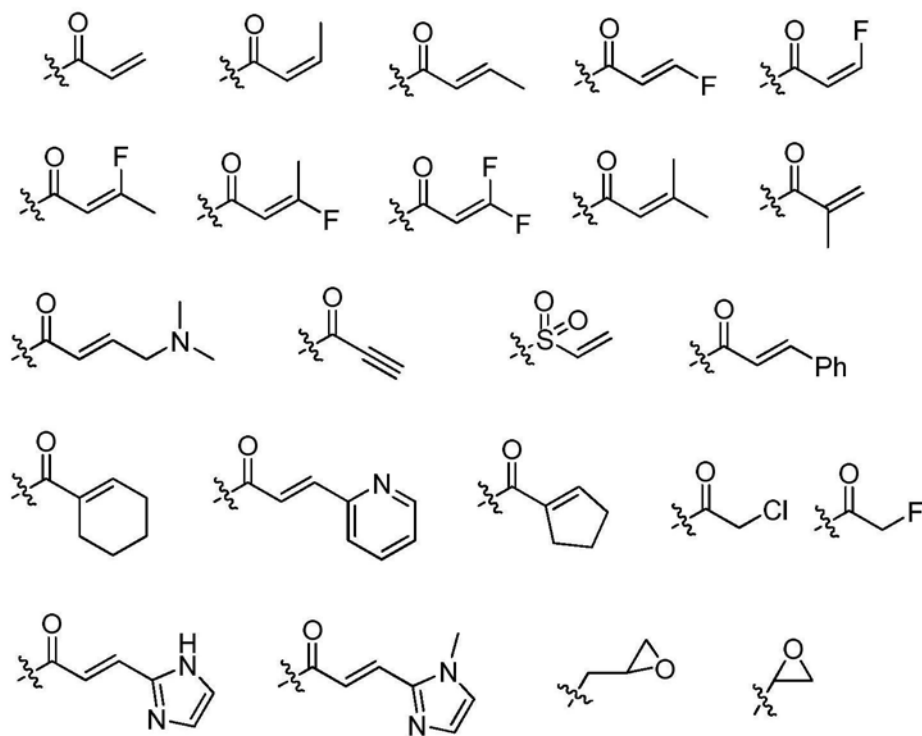
在一些实施方案中，**B** 选自：哌嗪基、吗啉基、哌啶基和吡咯烷基。在一些实施方案中，

B 经由碳-碳键与核连接。在一些实施方案中，**B** 经由碳-氮键与核连接。在一些

实施方案中， 选自：



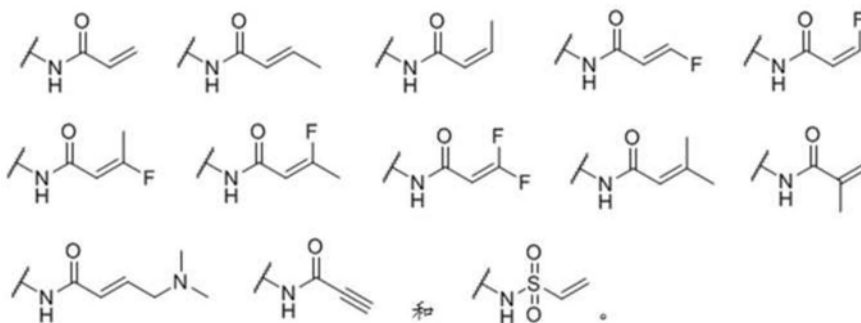
基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基或E；其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。在一些实施方案中，W为E；其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。在一些实施方案中，至少一个W为E。在一些实施方案中，W选自H、任选取代的烷基和



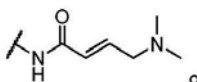
在一些实施方案中，

每个W选自H、C₁-C₄烷基和 。

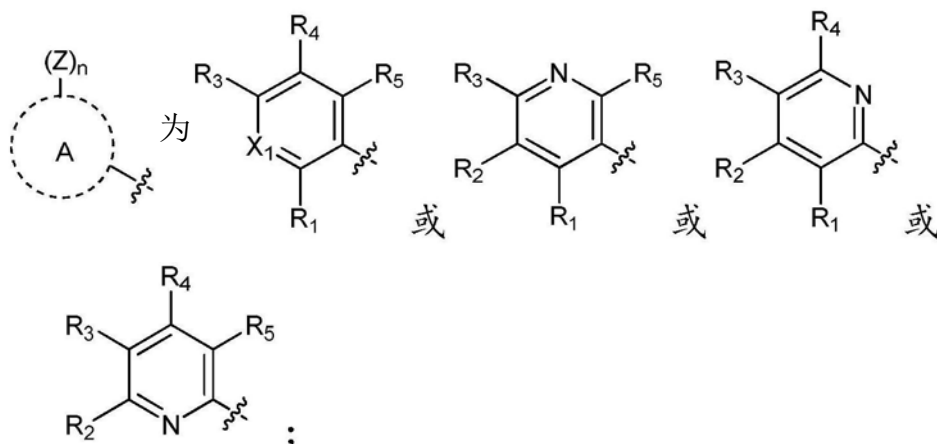
[0104] 在一些实施方案中,至少一个Q为E;其中E为能够与蛋白质的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子基团。在一些实施方案中,E选自



例如,在一些实施方案中,E为  在一些实施方案中,E为



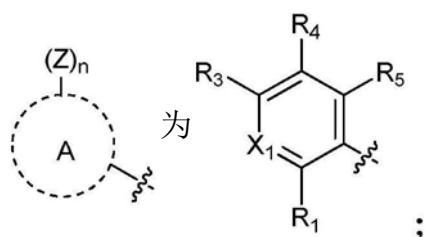
[0105] 另一个实施方案提供了式I的化合物或药学上可接受的盐,其中



X₁为C-R₂或N;且

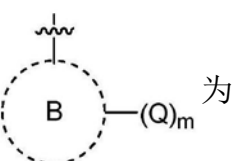
R₁、R₂、R₃、R₄和R₅独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基。

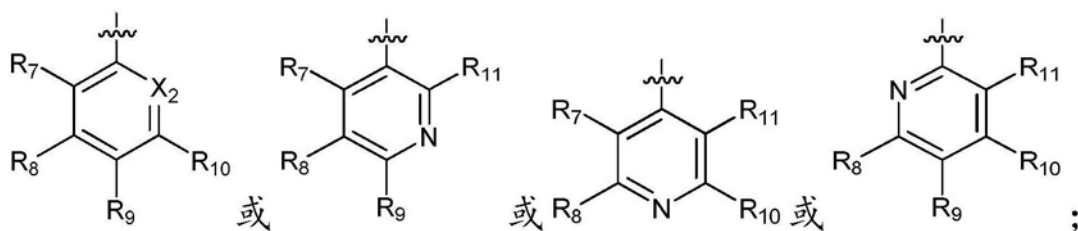
[0106] 另一个实施方案提供了式I的化合物或药学上可接受的盐,其中



X_1 为C-R₂或N;且

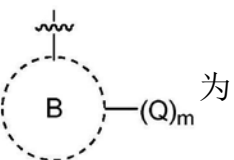
R₁、R₂、R₃、R₄和R₅独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基。

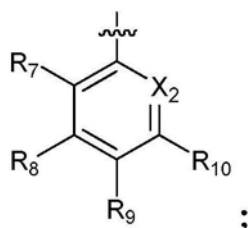
[0107] 描述了本发明的另一个实施方案,其中  为



X_2 为C-R₁₁或N;且

R₁₁、R₇、R₈、R₉和R₁₀独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基或E;其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

[0108] 描述了本发明的另一个实施方案,其中  为

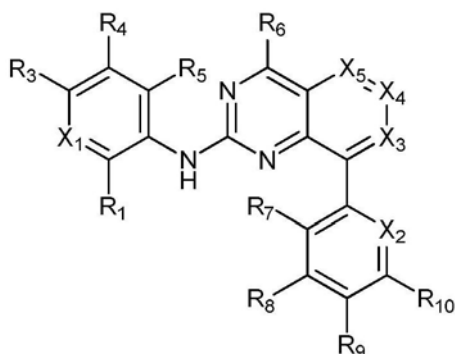


X_2 为C-R₁₁或N;且

R₁₁、R₇、R₈、R₉和R₁₀独立地为、氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、

烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基或E；其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

[0109] 在一些实施方案中,所述化合物为式Ia的化合物



式 Ia

或其药学上可接受的盐,其中

X₁为C-R₂或N;

X₂为C-R₁₁或N;

X₃为C-R₁₂或N;

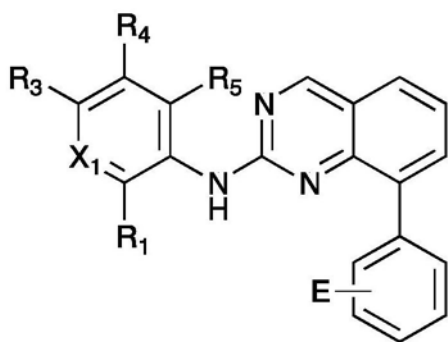
X₄为C-R₁₃或N;

X₅为C-R₁₄或N;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基;

R₈、R₉和R₁₀独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基或E;其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。在一些实施方案中,E为能够与蛋白质的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子基团。

[0110] 在一些实施方案中,所述化合物或药学上可接受的盐具有式Ib:



式 Ib

其中：

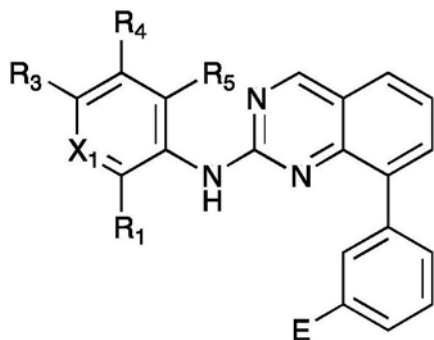
X₁为N或C-R₂；

每个R₁、R₂、R₄或R₅独立地为H或卤代；

R₃为任选取代的杂环烷基；且

E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

[0111] 在一些实施方案中，所述化合物或药学上可接受的盐具有式Ib'：



式 Ib'

[0112] 在一些实施方案中，R₁为氢、氰基、卤代、羟基、-CONH₂、任选取代的烷氧基或任选取代的环烷氧基。在一些实施方案中，R₁为氢、氰基、氟代、氯代、羟基、羟基甲基、-CONH₂或甲氧基。在一些实施方案中，R₁为氢、氰基、氟代、氯代、羟基或甲氧基。在一些实施方案中，R₁为氢。在一些实施方案中，R₁为甲氧基。在一些实施方案中，R₁为氟代。

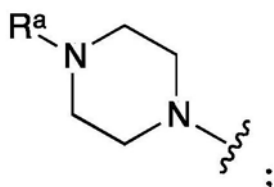
[0113] 在一些实施方案中，R₂、R₃和R₄独立地为氢、氰基、卤代、羟基、羧基、任选取代的烷氧基、任选取代的低级烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基或任选取代的氨基羰基。

[0114] 在一些实施方案中，R₂为氢。在一些实施方案中，R₂为氟代。

[0115] 在一些实施方案中，R₃为氢、任选取代的烷氧基、任选取代的低级烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的氨基。在一些实施方案中，R₃为任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，R₃为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的咪唑烷基、任选取代的吡唑烷基、任选取代的氮杂环丁基、任选取代的1,4-二氮杂环庚基、任选取代的1,4-二氮杂环辛烷基、任选取代的吡喃基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡唑基或任选取代的吡啶基。在一些实施方案中，R₃为吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲

基哌嗪-1-基、氮杂环丁-1-基、1,4-二氮杂环庚-1-基或1,4-二氮杂环辛-1-基,其中每一个任选地被一个或两个独立地为羟基、甲氧基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、甲氧基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。在一些实施方案中, R_3 为吡咯烷-2-基、吗啉-2-基、哌啶-2-基、哌嗪-2-基、4-甲基哌嗪-2-基、氮杂环丁-2-基、1,4-二氮杂环庚-2-基、1,4-二氮杂环辛-2-基、吡咯烷-3-基、吗啉-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-3-基、氮杂环丁-3-基、1,4-二氮杂环庚-3-基或1,4-二氮杂环辛-3-基,其中每一个任选地被一个或两个独立地为羟基、甲氧基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、甲氧基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。在一些实施方案中, R_3 为2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2,3-二氢呋喃基或2,5-二氢呋喃基、哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基或1,1-二氧代-1-硫代吗啉基,其中每一个任选地被一个或两个独立地选自羟基、甲氧基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、甲氧基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。

[0116] 在一些实施方案中, R_3 为



其中 R^a 为任选地被以下取代基所取代的 C_1 - C_6 烷基: C_1 - C_4 烷基、芳基、杂芳基、芳基- C_1 - C_4 烷基-、杂芳基- C_1 - C_4 烷基-、 C_1 - C_4 卤代烷基、- OC_1 - C_4 烷基、- OC_1 - C_4 烷基苯基、- C_1 - C_4 烷基-OH、- OC_1 - C_4 卤代烷基、卤代、-OH、- NH_2 、- C_1 - C_4 烷基- NH_2 、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-NH(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基苯基)、-NH(C_1 - C_4 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、- CO_2H 、-C(O) OC_1 - C_4 烷基、-CON(C_1 - C_4 烷基)(C_1 - C_4 烷基)、-CONH(C_1 - C_4 烷基)、-CONH $_2$ 、-NHC(O)(C_1 - C_4 烷基)、-NHC(O)(苯基)、-N(C_1 - C_4 烷基)C(O)(C_1 - C_4 烷基)、-N(C_1 - C_4 烷基)C(O)(苯基)、-C(O) C_1 - C_4 烷基、-C(O) C_1 - C_4 烷基苯基、-C(O) C_1 - C_4 卤代烷基、-OC(O) C_1 - C_4 烷基、- SO_2 (C_1 - C_4 烷基)、- SO_2 (苯基)、- SO_2 (C_1 - C_4 卤代烷基)、- SO_2NH_2 、- SO_2NH (C_1 - C_4 烷基)、- SO_2NH (苯基)、-NHSO $_2$ (C_1 - C_4 烷基)、-NHSO $_2$ (苯基)或-NHSO $_2$ (C_1 - C_4 卤代烷基)。

[0117] 在一些实施方案中, R^a 为任选地被-OH、卤代、 C_1 - C_4 烷基或- OC_1 - C_4 烷基所取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^a 为-CH $_3$ 、-CH $_2$ CH $_2$ OH、-CH $_2$ CH $_2$ F、-CH $_2$ CH $_2$ OMe、-CH $_2$ C(CH $_3$) $_2$ OH或-CH $_2$ CH(CH $_3$)OH。

[0118] 在一些实施方案中, R_4 为氢、任选取代的烷氧基、任选取代的低级烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的氨基。在一些实施方案中, R_4 为氢、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R_4 为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的咪唑烷基、任选取代的吡唑烷基、任选取代的氮杂环丁基、任选取代的1,4-二氮杂环庚基、任选取代的1,4-二氮杂环辛烷基、任选取代的吡喃基、任选取代的咪唑基、任选取代的吡唑基或任选取代的吡啶基。在一些实施方案中, R_4 为吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、氮杂环丁-1-基、1,4-二氮杂环庚-1-基或1,4-二氮杂环辛-1-基,其中每一个任选地被一个或两个独立地为羟基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。在一些实施方案中, R_4 为吡咯烷-2-基、吗啉-2-基、哌啶-2-基、哌嗪-2-基、4-甲基哌嗪-2-基、氮杂环丁-2-基、1,4-二氮杂环庚-2-基、1,4-二氮杂环辛-2-

基、吡咯烷-3-基、吗啉-3-基、哌啶-3-基、哌啶-4-基、哌嗪-3-基、氮杂环丁-3-基、1,4-二氮杂环庚-3-基或1,4-二氮杂环辛-3-基,其中每一个任选地被一个或两个独立地为羟基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。在一些实施方案中, R_4 为2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2,3-二氢呋喃基或2,5-二氢呋喃基、哌啶基N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫代吗啉基或1,1-二氧化-1-硫代吗啉基,其中每一个任选地被一个或两个独立地为羟基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。

[0119] 在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为任选取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基、任选取代的1,4-二氮杂环庚基或任选取代的1,4-二氮杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、氮杂环丁-1-基、1,4-二氮杂环庚-1-基或1,4-二氮杂环辛-1-基,其中每一个任选地被一个或两个独立地为羟基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。

[0120] 在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为任选取代的氨基。在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为取代的氨基,其被任选取代的杂环烷基所取代。在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为取代的氨基,其被任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基、任选取代的1,4-二氮杂环庚基或任选取代的1,4-二氮杂环辛烷基所取代。

[0121] 在一些实施方案中, R_2 和 R_3 为氢,且 R_4 为任选取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R_2 和 R_3 为氢,且 R_4 为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基、任选取代的1,4-二氮杂环庚基或任选取代的1,4-二氮杂环辛烷基。在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为吡咯烷-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、氮杂环丁-1-基、1,4-二氮杂环庚-1-基或1,4-二氮杂环辛-1-基,其中每一个任选地被一个或两个独立地为羟基、氨基、氟代、氧代或低级烷基(任选地被羟基、氟代或氨基所取代)的基团所取代。

[0122] 在一些实施方案中, R_2 和 R_3 为氢,且 R_4 为任选取代的氨基。在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为取代的氨基,其被任选取代的杂环烷基所取代。在一些实施方案中, R_2 和 R_4 为氢,且 R_3 为取代的氨基,其被任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基、任选取代的1,4-二氮杂环庚基或任选取代的1,4-二氮杂环辛烷基所取代。

[0123] 在一些实施方案中, R_5 为氢、卤代、氰基、任选取代的烷氧基或任选取代的烷基。在一些实施方案中, R_5 为氢。

[0124] 在一些实施方案中, R_6 为氢或任选取代的氨基。在一些实施方案中, R_6 为氢或氨基。在一些实施方案中, R_6 为氢。在一些实施方案中, R_6 为氨基。

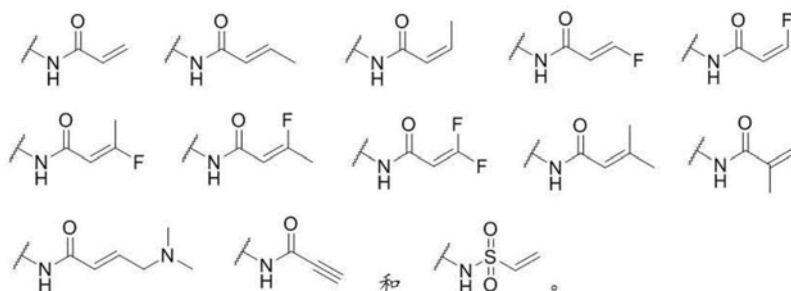
[0125] 在一些实施方案中, R_7 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地为氢、氰基、任选取代的低级烷基、卤代或甲氧基。在一些实施方案中, R_7 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 独立地为氢、氰基、氟代、氯代、甲基、羟基甲基、 $-CH_2F$ 或甲氧基。在一些实施方案中, R_7 、 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 为氢。在一些实施方案中, R_7 为氟代或氯代,且 R_{11} 、 R_{13} 和 R_{14} 为氢。在一些实施方案中, R_{11} 为氟代或氯代,且 R_7 、 R_{13} 和 R_{14} 为氢。

[0126] 在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 独立地为氢、氰基、卤代、羟基、羧基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基或E。

[0127] 在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为卤代。在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为氟代或氯代。在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为任选取代的氨基。在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为任选取代的烷氧基。在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为被任选取代的氨基或任选取代的杂环烷基所取代的烷氧基。

[0128] 在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为E, 其中E为能够与蛋白质的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子基团。

[0129] 在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个选自



[0130] 在一些实施方案中, R_8 、 R_9 和 R_{10} 中的至少一个为 。在一些实施方案中, R_8 、

R_9 和 R_{10} 中的至少一个为 。

[0131] 在一些实施方案中, R_8 为 , 且 R_9 和 R_{10} 为氢。在一些实施方案中, R_8 为

, 且 R_9 和 R_{10} 为氢。在一些实施方案中, R_{10} 为 , 且 R_8 和 R_9 为氢。在一些实

施方案中, R_{10} 为 , 且 R_8 和 R_9 为氢。

[0132] 在一些实施方案中, R_8 为氟代, 且 R_9 和 R_{10} 为氢。在一些实施方案中, R_8 为氯代, 且 R_9 和 R_{10} 为氢。在一些实施方案中, R_{10} 为氟代, 且 R_8 和 R_9 为氢。在一些实施方案中, R_{10} 为氯代, 且 R_8 和 R_9 为氢。

[0133] 在一些实施方案中, R_8 为任选取代的烷氧基, 且 R_9 和 R_{10} 为氢。在一些实施方案中, R_9 为任选取代的烷氧基, 且 R_8 和 R_{10} 为氢。

[0134] 在一些实施方案中, R_{12} 为氢、卤代、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOCCH}_3$ 或任选取代的低级烷基。在一些实施方案中, R_{12} 为氢、氟代、氯代、氰基、甲基、乙基、丙基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 或 $-\text{NHCOCCH}_3$ 。在一些实施方案中, R_{12} 为氢。在一些实施方案中, R_{12} 为氟代。在一些实施方案中, R_{12} 为甲基。在一些实施方案中, R_{12} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0135] 在一些实施方案中, X_1 为C- R_2 或N, X_2 为C- R_{11} 或N, X_3 为C- R_{12} 或N, X_4 为C- R_{13} 或N, 且 X_5

为C-R₁₄或N。

[0136] 在一些实施方案中, X₁为C-R₂, X₂为C-R₁₁, X₃为C-R₁₂, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0137] 在一些实施方案中, X₁为N, X₂为C-R₁₁, X₃为C-R₁₂, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0138] 在一些实施方案中, X₁为C-R₂, X₂为N, X₃为C-R₁₂, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0139] 在一些实施方案中, X₁为C-R₂, X₂为C-R₁₁, X₃为N, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0140] 在一些实施方案中, X₁为C-R₂, X₂为C-R₁₁, X₃为C-R₁₂, X₄为N, 且X₅为C-R₁₄。

[0141] 在一些实施方案中, X₁为C-R₂, X₂为C-R₁₁, X₃为C-R₁₂, X₄为C-R₁₃, 且X₅为N。

[0142] 在一些实施方案中, X₁为N, X₂为N, X₃为C-R₁₂, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0143] 在一些实施方案中, X₁为N, X₂为C-R₁₁, X₃为N, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0144] 在一些实施方案中, X₁为C-R₂, X₂为N, X₃为N, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0145] 在一些实施方案中, X₁为N, X₂为N, X₃为N, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

[0146] 在另一方面, 本发明提供了一种化合物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物选自:

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,2-d] 嘧啶-8-基) 苯基) 乙酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-8-基) 苯基) 乙酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-8-基) 苯基) 乙酰胺

8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[4,3-d] 嘧啶-2-胺

8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,2-d] 嘧啶-2-胺

8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基) 苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基) 乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基) 苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基) 苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基) 苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基) 乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-2-胺

8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
N-(4-氟-3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺
N1-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺
N1-(8-(5-氯-2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺
8-(3-氨基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氨基苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氨基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N-(4-氟-3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)苯-1,4-二胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)苯-1,4-二胺
N1-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺
N1-(8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺
N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)-7-氟喹唑啉-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺N-(3-(7-氟-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

3-((4-((8-(3-丙烯酸氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-苯基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
N-(4-氟-3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

N5-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺

N5-(8-(5-氯-2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺

8-(3-氨基苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氨基苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氨基苯基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-苯基喹唑啉-2-胺

8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氯苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氯苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-苯基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
N-(4-氟-3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-

胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-

胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)吡啶-2,5-二胺
N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)

吡啶-2,5-二胺

N5-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺

N5-(8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)

丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)

丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)

丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)

丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺N-(3-(7-氟-2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺N-(3-(7-氟-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)-7-氟喹唑啉-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氯-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺
N-(4-吗啉基苯基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺
N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)苯-1,4-二胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

3-((4-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡

啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺 N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺 N-(2-(7-氯-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺 N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺 N-(2-(7-氟-2-((4-(4-吗啉基-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺 N-(2-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺 N-(2-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

3-((4-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基) -7-氟喹唑啉-2-基) 氨基) 苯基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((4-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基)

吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- ((1- (2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-乙基-2- ((4- ((1- (2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- (哌啶-4-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- ((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- (吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R) -N- (2- (7-氟-2- ((4- (吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S) -N- (2- (7-氟-2- ((4- (吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S) -N- (2- (7-氟-2- ((4- (2- (羟基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R) -N- (2- (7-氟-2- ((4- (2- (羟基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R) -N- (2- (2- ((4- (2- (氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S) -N- (2- (2- ((4- (2- (氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R) -N- (2- (2- ((4- (3- (氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S) -N- (2- (2- ((4- (3- (氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (吗啉基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺N- (2- (2- ((4- (哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺N- (2- (2- ((4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (4-乙基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (哌啶-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺N- (2- (2- ((4- (氮杂环丁-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- ((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

3- ((4- ((8- (4-丙烯酰氨基吡啶-2-基) 喹唑啉-2-基) 氨基) 苯基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N- (2- (2- ((4- ((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- ((1- (2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-

4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌啶-4-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 乙酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 乙酰胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基) 吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-(2-吗啉基乙氧基) 吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

N-(6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 乙酰胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基) 吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡啶并[3,

4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-(2-(吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(4-(2-(吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-(吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-(2-(吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-(吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-(2-(吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(4-(2-(吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)吡啶-2,5-二胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]

嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺N-(2-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-甲基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

啉-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-甲基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)-7-氟喹唑啉-2-基) 氨基) 吡啶-2-基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(哌啶-4-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-

4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基) 喹唑啉-2-基) 氨基) 吡啶-2-基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-4-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯

酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯

酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺 (E)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

3-甲基-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯

酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

3,3-二氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰

胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯

酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺 (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)甲基丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-

基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-

2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙

烯酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯

酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯

酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙

烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙

烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-

2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙

烯酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-

烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-

2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-

2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)

苯基) 丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 甲基丙烯酰胺

3,3-二氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

3-甲基-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 乙烯磺酰胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基) 吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基) 喹唑啉-2,4-二胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基) 吡啶-2-基)-N2-(6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 喹唑啉-2,4-二胺

N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基) 喹唑啉-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基) 喹唑啉-2,4-二胺

8-(5-(2-吗啉基乙氧基) 吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基) 喹唑啉-2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基) 喹唑啉-2,4-二胺

N2-(6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基) 喹唑啉-2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(3-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺
8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺
N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-8-(吡啶-2-基)喹啉-2,4-二胺
8-(2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(3-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(3-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
胺
8-(2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
胺
8-(2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(3-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
嘧啶-2,4-二胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(3-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-乙酰氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氯喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(2-氨基-2-氧代乙基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(7-乙酰氨基-2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((2-(羟基甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

5-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-(羟基甲基)-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-甲氧基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-(氟甲基)-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-(羟基甲基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-(氟甲基)苯基)丙烯酰胺

酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氯-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氯-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

胺

N-(2-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氟-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

胺

N-(2-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-吗啉基苯甲酰胺

2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺

2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺

胺

5-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)苯甲酰胺

N-(2-(2-((2-(羟基甲基)-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-(羟基甲基)-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

酰胺

N-(2-(2-((2-(羟基甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-

基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-(羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-(羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-7-甲酰胺

8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-(羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-(羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-7-甲酰胺

8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 噁唑-2-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 噻唑-2-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)噻吩-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)异噁唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻吩-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻唑-2-基)丙烯酰胺
N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-咪唑-2-基)丙烯酰胺
N-(1-甲基-5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-咪唑-2-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)嘧啶-4-基)丙烯酰胺
N-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)嘧啶-4-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)异噁唑-3-基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻唑-5-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻唑-2-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻吩-2-基)丙烯酰胺
N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻吩-2-基)丙烯酰胺
1-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-酮
(R)-1-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-

酮

(S)-1-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-

酮

1-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-

酮

1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

(R)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-

1-酮

(S)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-

1-酮

1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

(R)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

(S)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-

2-烯-1-酮

1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

N-(1-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-4-基)丙烯酰胺

1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(R)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(S)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(S)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(R)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

N-(1-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺

N-(1-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺

N-(1-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺

1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)嘧啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡嗪-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氯-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

4-(4-((8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(2-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(3-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(3-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-苯基喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((2-羟基乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯N-(3-(2-((4-(3-(羟基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

胺

N-(2-氟-3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)

丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰

胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰

胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((5-氰基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸

N-(3-(2-((4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酰胺

N-(3-(2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(3-氧代吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-丙烯酰氨基-6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-苯甲酸甲酯

N-(3-(2-((4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯甲酸甲酯

N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(2-(氮杂环丁-1-基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺
N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺
N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
烯酰胺
N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((2,2-二氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺
N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺
N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
烯酰胺
N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-(羟基甲基)-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-(羟基甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-3-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

酰胺

5-((8-(3-丙烯酰胺氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-3-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

苯基)丙烯酰胺

5-((8-(3-丙烯酰胺氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-3-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

5-((8-(3-丙烯酰胺氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((3-(羟基甲基)-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3S,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3S,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(((3R,4R)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)

基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((6- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((6- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((3-氟-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((3-氟-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((6- (4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((2-氟-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((3-氟-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((2-氟-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((3-氟-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((6- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((5- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (6- (2- ((4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((6- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((6- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N-(4-(2-((6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((6-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((6-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡

啉-3-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((6- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啉-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((5- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啉-2-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-3-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-4-基) 丙烯酰胺

N- (6- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-2-基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (2-氟-3- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((6- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啉-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((6- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啉-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-3-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((6- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啉-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((3-氟-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-3-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((3-氟-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啉-3-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (7-氟-2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7- (羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啉并[3,4-d]嘧啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-

基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-(羟基甲基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((3-(羟基甲基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙

烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-

2-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) -4-氟苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) -2-氟苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (6- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) -4-氟苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) -2-氟苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (7-氟-2- ((4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (7- (羟基甲基) -2- ((4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (7-氟-2- ((4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (7-氟-2- ((3-氟-4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (7-氟-2- ((2-氟-4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (3- (7-氟-2- ((3-氟-4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (7-氟-2- ((2-氟-4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-

基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7- (羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) -5-氟苯基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((2,3-二氟-4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) -2-氟苯基) 丙烯酰胺

N- (2-氟-5- (2- ((6- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3-氟-5- (2- ((6- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-氨基-2-氧代乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-氨基-2-氧代乙基) 哌嗪-1-基) -2-氟苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (1H-吡唑-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺
N- (3- (2- ((4- (1H-吡唑-4-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺
N- (3- (2- ((2,5-二氟-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,5-二氟-4- (4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,5-二氟-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2,5-二氟-4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

以及N- (3- (2- ((4- (4- (2-氨基-2-氧代乙基) 哌嗪-1-基) -3-氟苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺。

[0147] 在又一方面, 本发明提供了选自以下表1中示出的化合物的化合物及其药学上可接受的盐。

表1. 示例性的本发明的化合物

化合物 编号	化学名称
C001	N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C002	N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C003	N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C004	N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺
C005	N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
C006	4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C007	8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

C008	8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
C009	8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
C010	8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
C011	8-(2-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
C012	N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
C013	4-(4-((8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C014	4-(4-((8-(2-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C015	4-(4-((8-(3-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C016	4-(4-((8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C017	4-(4-((8-(3-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C018	4-(4-((8-苯基喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C019	4-(4-((8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
C020	N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺
C021	N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C022	N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
C023	8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
C024	8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

C025	8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
C026	8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
C027	8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
C028	8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
C029	N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C030	8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
C031	8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
C032	N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C033	N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C034	N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C035	N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C036	N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C037	N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C038	N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺
C039	N-(5-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
C040	N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
C041	N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

C042	N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺
C043	N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C044	N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C045	N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C046	N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C047	N-(5-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
C048	N-(2-氟-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C049	N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺
C050	(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺
C051	N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)丙烯酰胺
C052	(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺
C053	N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C054	N-(2-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C055	N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C056	N-(3-(2-((4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹

	唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C057	N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺
C058	N-(5-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
C059	N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C060	(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺
C061	N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C062	(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺
C063	N-(2-甲氧基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C064	N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C065	N-(2-氟-3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C066	N-(3-(2-((4-((2-羟基乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C067	N-(4-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C068	N-(2-氟基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C069	N-(3-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C070	1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

C071	1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮
C072	N-(3-(2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C073	N-(4-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C074	N-(3-(2-((3-氟基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C075	N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C076	4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯
C077	N-(3-(2-((4-(3-(羟基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C078	N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C079	N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C080	N-(2-氟-3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C081	N-(3-(2-((5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C082	N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C083	4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺
C084	N-(3-(2-((4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C085	5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-甲

	基哌嗪-1-基)苯甲酰胺
C086	N-(3-(2-((5-氟基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C087	N-(3-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C088	N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C089	4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯
C090	4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸
C091	N-(3-(2-((4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C092	N-(3-(2-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C093	4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酰胺
C094	N-(3-(2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C095	N-(3-(2-((4-(3-氧代吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C096	N-(3-(2-((4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C097	N-(3-(2-((4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C098	N-(3-(2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C099	N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

C100	N-(4-氟基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C101	2-丙烯酰氨基-6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-苯甲酸甲酯
C102	N-(3-(2-((4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C103	N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C104	2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯甲酸甲酯
C105	N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C106	N-(3-(2-((4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C107	N-(3-(2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C108	N-(3-(2-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C109	N-(3-(2-((4-(2-(氮杂环丁-1-基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C110	N-(3-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C111	N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C112	N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C113	(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C114	(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

	啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C115	(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C116	N-(3-(2-((4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C117	N-(3-(2-((4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C118	N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C119	(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C120	N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C121	(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C122	N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C123	(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C124	N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C125	N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C126	N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C127	(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C128	(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

C129	(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C130	(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C131	(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C132	N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺
C133	(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C134	N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C135	N-(3-(2-((4-((2,2-二氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C136	N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C137	N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C138	N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C139	N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C140	N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C141	N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C142	N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C143	N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

	基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C144	N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C145	N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C146	N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C147	N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C148	N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C149	N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C150	N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C151	N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C152	N-(3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C153	N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C154	N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C155	N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C156	N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C157	N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

C158	N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C159	N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C160	N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C161	N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C162	N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C163	N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C164	N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C165	N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
C166	N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0148] 在一些实施方案中,式I的化合物与激酶结合,该激酶包括但不限于Ab1、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式。例如,式I的化合物与激酶结合,该激酶选自EGFR、HER2、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK和SNARK。在一些实施方案中,式I的化合物与激酶结合,该激酶选自EGFR突变体,如EGFR del E746-A750、EGFR del E747-E749/A750P、EGFR del E747-S752/P753S、EGFR del E747-T751/Sins/A750P、EGFR del S752-

I759、EGFR G719S、EGFR G719C、EGFR L861Q、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR L858R/T790M。例如,式I的化合物与激酶结合,该激酶为EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体。在一些实施方案中,式I的化合物与激酶结合,该激酶包括但不限于Ab1、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、

Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M或1 μ M。例如,式I的化合物与激酶结合,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体、Her2、Her4、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Btk、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、KDR、Src和Ret及其任何突变形式,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 μ M、25 μ M、10 μ M、5

μ M或1 μ M。在一些实施方案中,式I的化合物与激酶结合,该激酶选自Btk、KDR、EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M或1 μ M。例如,式I的化合物与激酶结合,该激酶为EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750、EGFR L858R/T790M突变体,如在体外试验中测定的,其Kd低于50 μ M、25 μ M、10 μ M、5 μ M或1 μ M。

[0149] 在一些实施方案中,式I的化合物抑制激酶,该激酶包括但不限于Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式。例如,式I的化合物抑制激酶,该激酶选自EGFR、Btk、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Jnk1、Jnk2、Jnk3、Lck、Lyn、Met、Pim1、Pim2、Pim3、Pyk2、KDR、Src和Ret及其任何突变形式。在一些实施方案中,式I的化合物抑制激酶,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体。例如,式I的化合物抑制激酶,该激酶为EGFR或EGFR L858R/T790M突变体。在一些实施方案中,式I的化合物抑制激酶,包括但不限于Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/Erbb2、Her4/Erbb4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的IC₅₀为10 μ M、5 μ M、2 μ M、1 μ M、500nM、200nM、100nM或更低。例如,式I的化合物抑制选自EGFR、HER2、HER3、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK和SNARK、Src和Ret及其任何突变形式的激酶,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的IC₅₀为10 μ M、5 μ M、2 μ M、1 μ M、500nM、200nM、100nM或更低。在一些实施方案中,式I的化合物抑制选自EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变

体的激酶,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的 IC_{50} 为 $10\mu M$ 、 $5\mu M$ 、 $2\mu M$ 、 $1\mu M$ 、 $500nM$ 、 $200nM$ 、 $100nM$ 或更低。例如,式I的化合物抑制为EGFR或EGFR L858R/T790M突变体的激酶,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的 IC_{50} 为 $10\mu M$ 、 $5\mu M$ 、 $2\mu M$ 、 $1\mu M$ 、 $500nM$ 、 $200nM$ 、 $100nM$ 或更低。

[0150] 在一些实施方案中,式I的化合物抑制一种或多种选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M的激酶的活性,如在体外激酶试验中确定的,其在体外试验中的 IC_{50} 为 $1\mu M$ 、 $500nM$ 、 $200nM$ 、 $100nM$ 、 $50nM$ 、 $25nM$ 或更低。

[0151] 在一些实施方案中,式I的化合物选择性地抑制一种或多种激酶的活性,该激酶选自Abl、Akt1、Akt2、Akt3、ALK、Alk5、A-Raf、B-Raf、Brk、Btk、Cdk2、CDK4、CDK5、CDK6、CHK1、c-Raf-1、Csk、EGFR、EphA1、EphA2、EphB2、EphB4、Erk2、Fak、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、Flt1、Flt3、Flt4、Fms、Frk、Fyn、Gsk3 α 、Gsk3 β 、HCK、Her2/ErbB2、Her4/ErbB4、IGF1R、IKK β 、Irak4、Itk、Jak1、Jak2、Jak3、Jnk1、Jnk2、Jnk3、KDR、Kit、Lck、Lyn、MAP2K1、MAP2K2、MAP4K4、MAPKAPK2、Met、Mnk1、MLK1、p38、PDGFRA、PDGFRB、PDPK1、Pim1、Pim2、Pim3、PKC α 、PKC β 、PKC θ 、Plk1、Pyk2、ROCK1、ROCK2、Ron、Src、Stk6、Syk、TEC、Tie2、TrkA、TrkB、Yes和Zap70,包括它们的任何突变形式。例如,式I的化合物选择性地抑制一种或多种激酶的活性,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M、HER2、HER3、HER4、KDR、ALK、ARK5、BLK、BTK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FMS、ITK、JAK1、JAK2、JAK3、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、FAK和SNARK、Src和Ret。

在一些实施方案中,式I的化合物选择性地抑制一种或多种激酶的活性,该激酶选自EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体。

[0152] 在一些实施方案中,相对于一种或多种选自以下的激酶,式I的化合物选择性地抑制EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体的活性: ABL1、AKT1 (PKB α)、AURKB (Aurora B)、BLK、BTK、CDK1/cyclin B、CHEK1 (CHK1)、CSF1R (FMS)、CSNK1G2 (CK1 γ 2)、EGFR (ErbB1)、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT3、FRAP1 (mTOR)、FYN、IGF1R、IKBKB (IKK β)、INSR、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K5 (KHS1)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38 α)、MAPKAPK2、MET (cMet)、PDGFRB (PDGFR β)、PIK3CA/PIK3R1 (p110 α /p85 α)、PRKCB2 (PKC β II)、PTK2B (FAK2)、PTK6 (Brk)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SRMS (Srm) 和YES1。在一些实施方案中,式I的化合物选择性地抑制一种或多种选自EGFR L858R、EGFR T790M EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M的激酶的活性,其 IC_{50} 为针对选自以下的激酶的 IC_{50} 的 $1/2$ 、 $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 、 $1/7$ 、 $1/10$ 、 $1/15$ 、 $1/20$ 、 $1/25$ 、 $1/30$ 、 $1/40$ 、 $1/50$ 、 $1/100$ 、 $1/150$ 、 $1/200$ 、 $1/300$ 、 $1/400$ 、 $1/500$ 、 $1/1000$ 、 $1/2000$ 或更低: ABL1、AKT1 (PKB α)、AURKB (Aurora B)、BLK、BTK、CDK1/cyclin B、CHEK1 (CHK1)、CSNK1G2 (CK1 γ 2)、EGFR (ErbB1)、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGR、FLT3、FRAP1 (mTOR)、FYN、IGF1R、IKBKB (IKK β)、INSR、JAK1、JAK2、JAK3、KDR、KIT、LCK、LYN A、MAP2K1 (MEK1)、MAP4K5 (KHS1)、MAPK1 (ERK2)、MAPK14 (p38 α)、MAPKAPK2、MET (cMet)、PDGFRB (PDGFR β)、PIK3CA/PIK3R1 (p110 α /p85 α)、PRKCB2 (PKC β II)、PTK2B (FAK2)、PTK6 (Brk)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D、RET、RPS6KB1 (p70S6K)、SRC、SRMS (Srm) 和YES1。

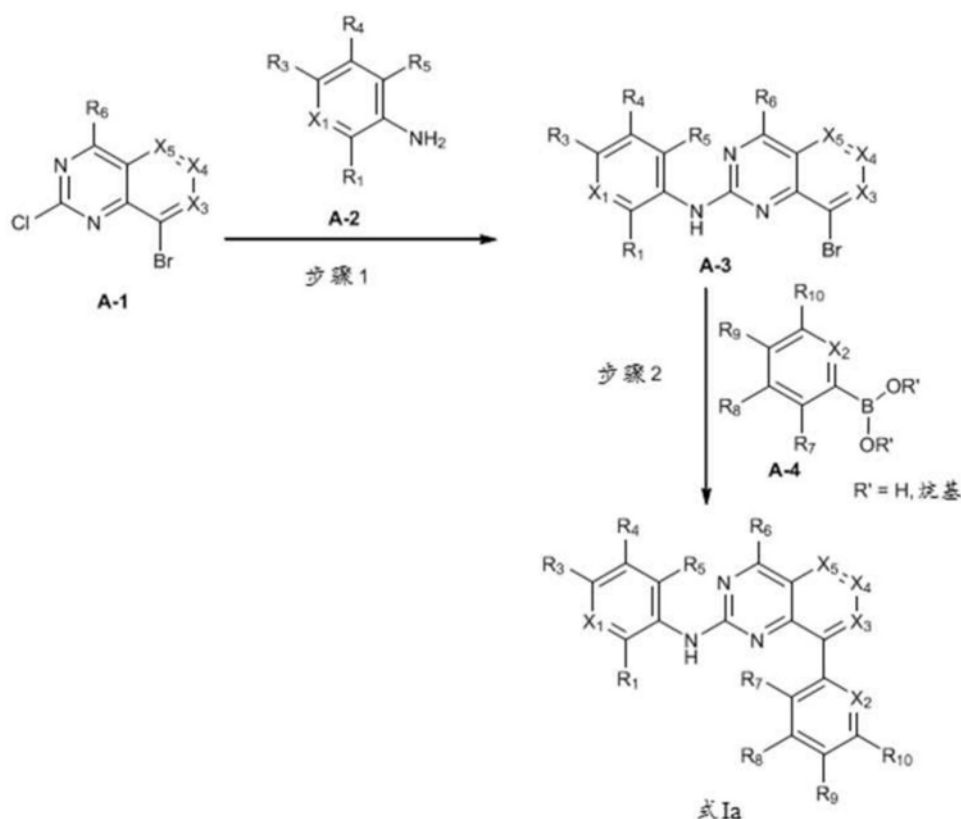
[0153] 在一些实施方案中,一种或多种式I的化合物能够抑制细胞增殖。例如,在一些实施方案中,一种或多种式I的化合物抑制肿瘤细胞或肿瘤细胞系的增殖。例如,此类细胞系

表达为EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR del E746-A750或EGFR L858R/T790M突变体的激酶。在一些实施方案中,式I的化合物在体外或体内模型如xenograft小鼠模型中抑制A549、A431、HCC827或H1975细胞增殖。在一些实施方案中,体外培养的HCC827或H1975细胞增殖可被一种或多种式I的化合物以低于100 μ M、75 μ M、50 μ M、25 μ M、15 μ M、10 μ M、5 μ M、3 μ M、2 μ M、1 μ M或更低的IC₅₀抑制。

B. 制备方法

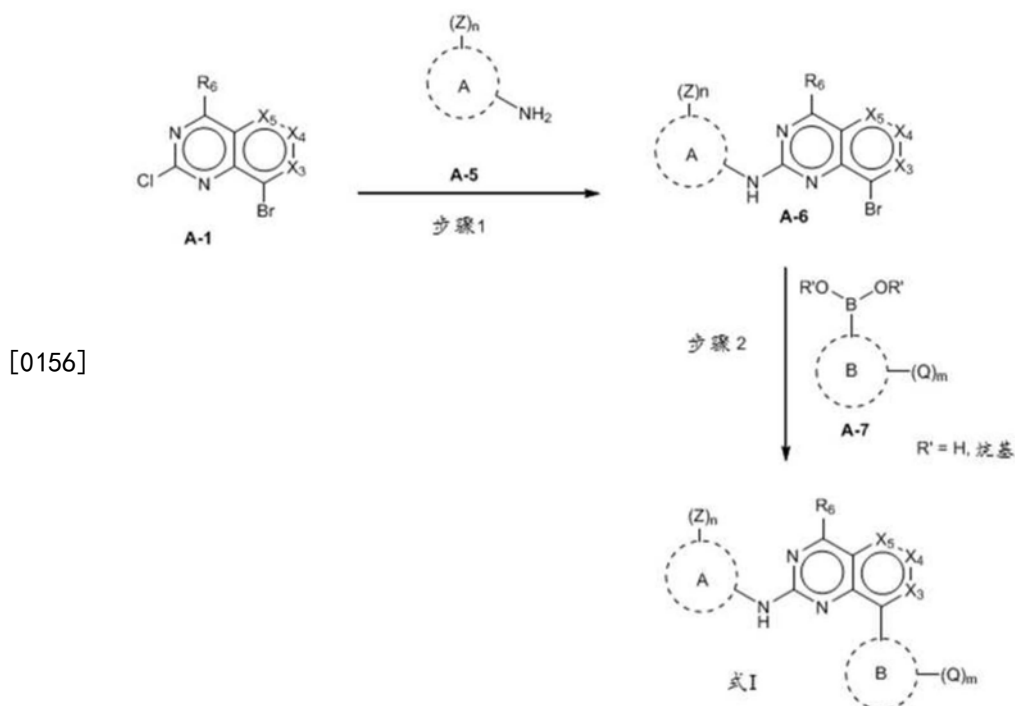
[0154] 本文公开的化合物可以通过以下所述的路径制备。此处所用的材料或者是可购买的或者通过本领域通常已知的合成方法制备。这些流程不限于所列化合物或不受任何特定取代基的限制,这些化合物和取代基用于说明目的。虽然在流程A中描述和显示了各个步骤,但是在一些情况下这些步骤可以按照与流程A中所示的顺序不同的顺序进行。可对这些合成反应流程进行各种修改,并且这些修改对参考了本申请中包含的公开内容的本领域技术人员是启示性的。编号不一定对应于权利要求或其它表格的编号。

流程A



[0155] 在流程A中,A-1在碱的存在下与A-2反应。合适的碱包括Cs₂CO₃、NaH、KH、t-BuOK、LiH和CaH₂。合适的溶剂包括但不限于DMF、DMSO、DMA和N-甲基吡啶酮。该反应通常在25到240°C范围内的温度下进行。A-3与硼酸或酯A-4在碱如Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃和Pd催化剂存在下的Suzuki交叉偶合反应产生了式Ia的化合物。该反应通常在25到180°C范围内的温度下在合适的溶剂如1,4-二氧杂环己烷、水、四氢呋喃或其混合物中进行。

流程B



[0157] 在流程B中,A-1在碱的存在下与A-5反应。合适的碱包括 Cs_2CO_3 、 NaH 、 KH 、 $t\text{-BuOK}$ 、 LiH 和 CaH_2 。合适的溶剂包括但不限于DMF、DMSO、DMA和N-甲基哌啶酮。该反应通常在25到240℃范围内的温度下进行。A-6与硼酸或酯A-7在碱如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 和Pd催化剂存在下的Suzuki交叉偶合反应产生了式I的化合物。该反应通常在25到180℃范围内的温度下在合适的溶剂如1,4-二氧杂环己烷、水、四氢呋喃或其混合物中进行。

C. 药物组合物和制剂

[0158] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物配制成药物组合物。在特定的实施方案中,使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式配制药物组合物,所述载体包括赋形剂和助剂,其有助于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选的给药途径。适当地使用任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂来配制本文所述的药物组合物:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.: Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.,编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0159] 本文提供了包含式I的化合物、药学上可接受的稀释剂、赋形剂或载体的药物组合物。在某些实施方案中,所述的化合物作为药物组合物施用,其中式I的化合物与其它活性成分混合,如在联合疗法中。此处包括在下文联合疗法部分和本公开全文中所述的活性物质的所有组合。在特定实施方案中,药物组合物包含一种或多种式I的化合物。

[0160] 本文中使用的药物组合物指式I的化合物与其它化学成分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在某些实施方案中,药物组合物有利于将化合物施用至生物体。在一些实施方案中,通过实施本文提供的治疗或使用方法,将本文提供的治疗有效量的式I的化合物以药物组合物的形式施用至患有待治疗的疾病或状况的

哺乳动物。在特定的实施方案中,该哺乳动物是人。在某些实施方案中,治疗有效量随着疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力以及其它因素而不同。本文所述的化合物单独使用或与作为混合物成分的一种或多种治疗剂联合使用。

[0161] 在一个实施方案中,将一种或多种式I的化合物配制成水溶液。在特定的实施方案中,仅举例来说,水溶液选自生理学相容的缓冲液,如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。在其它实施方案中,将一种或多种式I的化合物配制为用于经粘膜给药。在特定的实施方案中,经粘膜制剂包含适合于待渗透的屏障的渗透剂。在将本文所述的化合物配制成用于其它肠胃外注射的其它实施方案中,合适的制剂包括水溶液或非水溶液。在特定的实施方案中,此类溶液包括生理学相容的缓冲液和/或赋形剂。

[0162] 在另一个实施方案中,将本文所述的化合物配制为用于口服给药。通过将活性化合物与例如药学上可接受的载体或赋形剂组合来配制本文所述的化合物,包括式I的化合物。在多个实施方案中,将本文所述的化合物配制成口服剂型,仅举例来说,包括片剂、粉剂、丸剂、糖锭剂、胶囊、液体、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、浆剂、悬浮液等。

[0163] 在某些实施方案中,通过将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所述的化合物混合,任选地研磨所得到的混合物,并在加入适当的助剂(如果需要的话)后加工颗粒的混合物以获得片剂或糖锭剂核心,来获得用于口服的药物制剂。合适的赋形剂尤其是,填充剂,例如糖类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如:玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其它物质,例如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。在特定的实施方案中,任选地加入崩解剂。仅举例来说,崩解剂包括交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐如藻酸钠。

[0164] 在一个实施方案中,诸如糖锭剂核心和片剂的剂型具有一种或多种合适的包衣。在特定的实施方案中,浓缩的糖溶液用于对剂型进行包衣。该糖溶液任选地含有其它成分,仅举例来说,例如阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。出于标识目的,也任选地向包衣中加入染料和/或颜料。另外,也任选地利用染料和/或颜料来标示活性化合物剂量的不同组合。

[0165] 在某些实施方案中,将治疗有效量的至少一种本文所述的化合物配制成其它口服剂型。口服剂型包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油和山梨糖醇制成的密封软胶囊。在特定实施方案中,推入配合胶囊含有与一种或多种填充剂混合的活性成分。仅举例来说,填充剂包括乳糖、粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)和任选的稳定剂。在其它实施方案中,软胶囊含有溶解或悬浮于合适的液体中的一种或多种活性化合物。仅举例来说,合适的液体包括一种或多种脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,任选地添加稳定剂。

[0166] 在其它实施方案中,将治疗有效量的至少一种本文所述的化合物配制为用于颊部或舌下给药。仅举例来说,适合于颊部或舌下给药的制剂包括片剂、锭剂或凝胶剂。在其它实施方案中,将本文所述的化合物配制为用于肠胃外注射,包括适合快速浓注或连续输注的制剂。在特定的实施方案中,注射用制剂以单位剂型(例如在安瓿中)或在多剂量容器内呈现。任选地,向注射制剂中加入防腐剂。在其它实施方案中,将式I化合物的药物组合物以适合于肠胃外注射的形式配制成在油性或水性载体中的无菌悬浮液、溶液或乳剂。肠胃外

注射制剂任选地含有配制用剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在特定实施方案中,用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。在另外的实施方案中,将活性化合物的悬浮液制备成合适的油性注射悬浮液。仅举例来说,本文所述的药物组合物中使用的合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯)或脂质体。在某些特定的实施方案中,水性注射悬浮液含有增大悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,该悬浮液含有合适的稳定剂或增大化合物的溶解度以允许制备高度浓缩的溶液的试剂。或者,在其它实施方案中,活性成分是粉末形式,以便在使用前用合适的载体例如无菌无热原的水配制。

[0167] 在其它实施方案中,局部施用式I的化合物。将本文所述的化合物配制成多种可局部施用的组合物,例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏。此类药物组合物任选地含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0168] 在另外的其它实施方案中,将式I的化合物配制为用于透皮给药。在特定的实施方案中,透皮制剂使用透皮递送装置和透皮递送贴剂,并且可以是溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中的亲脂性乳剂或缓冲的水溶液。在多个实施方案中,构建此类贴剂以用于药剂的连续、脉冲式或按需递送。在另外的实施方案中,通过离子电渗贴剂或类似方式实现式I化合物的透皮递送。在某些实施方案中,透皮贴剂提供对式I化合物的受控递送。在特定的实施方案中,通过使用速率控制膜或通过化合物捕获在聚合物基质或凝胶中来减慢吸收速率。在备选的实施方案中,使用吸收促进剂来增强吸收。吸收促进剂或载体包括帮助穿过皮肤的可吸收的药理学上可接受的溶剂。例如,在一个实施方案中,透皮装置是绷带的形式,该绷带包含:背衬部件,包含任选地与载体一起的化合物的储层,任选的用于在延长的一段时间内以受控和预定的速率将化合物递送至宿主皮肤的速率控制屏障,以及将该装置固定在皮肤上的工具。

[0169] 在其它实施方案中,将式I的化合物配制为用于通过吸入给药。适合吸入给药的各种形式包括但不限于气雾剂、薄雾剂(mist)或粉剂。式I的药物组合物方便地利用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体)从加压包或雾化器中以气雾喷雾形式递送。在特定的实施方案中,通过设置用来递送计量的量的阀来确定加压气雾剂的剂量单位。在某些实施方案中,仅举例来说,配制在吸入器或吹药器中使用的例如明胶的胶囊和药筒,其含有化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0170] 在另外的其它实施方案中,将式I的化合物配制为直肠组合物,例如含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯以及合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等的灌肠剂、直肠凝胶剂、直肠泡沫剂、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂。在组合物的栓剂形式中,任选地与可可脂组合的低熔点蜡(例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物)首先熔化。

[0171] 在某些实施方案中,使用一种或多种包含有助于将活性化合物加工成可药用制剂的赋形剂和助剂的生理学上可接受的载体,以任何常规方式配制药物组合物。合适的制剂取决于所选的给药途径。适当地任选使用任何药理学上可接受的技术、载体和赋形剂。包含式I化合物的药物组合物以常规方式生产,仅举例来说,例如通过常规混合、溶解、制粒、制锭、磨细、乳化、包封、包埋或压制工艺。

[0172] 药物组合物包含至少一种药理学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂以及作为活性成

分的至少一种本文所述的式I化合物。该活性成分是游离酸或游离碱的形式,或是药学上可接受的盐的形式。另外,本文所述的方法和药物组合物包括使用N-氧化物、结晶形式(也称为多晶型物)以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。本文所述的化合物的所有互变异构体包括在本文提出的化合物的范围内。另外,本文所述的化合物涵盖非溶剂化的形式以及用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等溶剂化的形式。本文提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。此外,药物组合物任选地包含其它医用或药用试剂、载体、佐剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂和/或其它具有治疗价值的物质。

[0173] 包含本文所述的化合物的组合物的制备方法包括将该化合物与一种或多种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体一起配制,以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括在其中溶解有化合物的溶液,包含化合物的乳液,或包含含有本文公开的化合物的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。半固体组合物包括但不限于凝胶、悬浮液和乳膏。本文所述的药物组合物的形式包括液体溶液或悬浮液,适合使用前在液体中形成溶液或悬浮液的固体形式,或作为乳液。这些组合物还任选地含有少量的无毒的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等等。

[0174] 在一些实施方案中,包含至少一种式I化合物的药物组合物示例性地采用液体形式,其中药剂存在于溶液、悬浮液或二者中。一般当组合物作为溶液或悬浮液施用,药剂的第一部分存在于溶液中,而药剂的第二部分以颗粒形式、悬浮存在于液体基质中。在一些实施方案中,液体组合物包括凝胶制剂。在其它实施方案中,液体组合物是水性的。

[0175] 在某些实施方案中,有用的水性悬浮液包含一种或多种作为悬浮剂的聚合物。有用的聚合物包括水溶性聚合物,例如纤维质聚合物,例如羟丙基甲基纤维素,和非水溶性聚合物,例如交联的含羧基聚合物。本文所述的某些药物组合物包含粘膜粘附聚合物,其选自例如羟甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0176] 有用的药物组合物也任选地包含增溶剂,以有助于式I的化合物的溶解度。术语“增溶剂”通常包括导致形成该药剂的胶束溶液或真溶液的试剂。某些可接受的非离子型表面活性剂,例如聚山梨酯80,可用作增溶剂,也可使用眼科上可接受的二醇、聚二醇(例如聚乙二醇400)和二醇醚。

[0177] 此外,有用的药物组合物任选地包含一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸,例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟基甲基氨基甲烷;和缓冲剂,例如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。以维持组合物的pH处于可接受范围内所需的量包含此类酸、碱和缓冲剂。

[0178] 此外,有用的组合物还任选地以使组合物的渗透压摩尔浓度处于可接受范围内所需的量包含一种或多种盐。此类盐包括含有钠、钾或铵阳离子和氯、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0179] 其它有用的药物组合物任选地包含一种或多种防腐剂以抑制微生物的活性。合适的防腐剂包括:含汞物质,例如硼酸苯汞和硫柳汞(thiomersal);稳定化的二氧化氯;和季铵化合物,例如苯扎氯铵、溴化十六烷基三甲基铵和西吡氯铵。

[0180] 其它有用的组合物包含一种或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其它目的。合适的非离子型表面活性剂包括：聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油，例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油；和聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚，例如辛苯昔醇10(octoxynol 10)、辛苯昔醇40。

[0181] 其它有用的组合物在需要时包含一种或多种抗氧化剂以增强化学稳定性。仅举例来说，合适的抗氧化剂包括抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0182] 在某些实施方案中，将水性悬浮液组合物包装在不可重复盖合的单剂量容器中。或者，使用可重复盖合的多剂量容器，在该情况下通常在组合物中包含防腐剂。

[0183] 在备选的实施方案中，使用其它用于疏水性药物化合物的递送系统。脂质体和乳剂是本文中有用的递送媒介物或载体的实例。在某些实施方案中，也使用有机溶剂，例如N-甲基吡咯烷酮。在另外的实施方案中，使用持续释放系统，例如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半渗透性基质，来递送本文所述的化合物。各种持续释放材料在此处是有用的。在一些实施方案中，持续释放胶囊释放化合物长达数周，最多超过100天。根据治疗剂的化学性质和生物稳定性，使用另外的蛋白质稳定化策略。

[0184] 在某些实施方案中，本文所述的制剂包含一种或多种抗氧化剂、金属螯合剂、硫醇化合物和/或其它普通稳定剂。此类稳定剂的实例包括但不限于：(a) 约0.5%至约2%w/v的甘油，(b) 约0.1%至约1%w/v的甲硫氨酸，(c) 约0.1%至约2%w/v的单硫代甘油，(d) 约1mM至约10mM的EDTA，(e) 约0.01%至约2%w/v的抗坏血酸，(f) 0.003%至约0.02%w/v的聚山梨酯80，(g) 0.001%至约0.05%w/v的聚山梨酯20，(h) 精氨酸，(i) 肝素，(j) 硫酸葡聚糖，(k) 环糊精，(l) 多硫酸戊聚糖酯和其它类肝素，(m) 二价阳离子，例如镁离子和锌离子；或(n) 它们的组合。

D. 给药途径

[0185] 合适的给药途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、气雾剂、肠胃外、经眼、经肺、经粘膜、透皮、经阴道、经耳、经鼻和局部给药。另外，仅举例来说，肠胃外递送包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0186] 在某些实施方案中，本文所述的化合物以局部而不是全身方式给药，例如，通常在贮库制剂(depot preparation)或持续释放制剂中，通过将化合物直接注射到器官内来给药。在特定的实施方案中，长效制剂通过(例如皮下或肌内)植入或通过肌内注射来给药。此外，在其它实施方案中，在靶向药物递送系统中，例如，在用器官特异性抗体包被的脂质体中递送药物。在此类实施方案中，脂质体被靶向至器官并被该器官选择性地吸收。在另外的实施方案中，本文所述的化合物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中间程度(intermediate)释放制剂的形式提供。在另外的实施方案中，局部施用本文所述的化合物。

E. 药剂盒/制品

[0187] 为了在本文所述的治疗应用中使用，还提供了药剂盒和制品。在一些实施方案中，此类药剂盒包含载体、包装或经区室化而能够接纳一个或多个容器(例如小瓶、管等)的容器，每个容器含有一个将在本文所述的方法中使用的单独的元件。合适的容器包括，例如，瓶子、小瓶、注射器和试管。该容器由多种材料例如玻璃或塑料形成。

[0188] 此处提供的制品包含包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括在例如美国专

利5,323,907、5,052,558和5,033,252中所见的那些材料。药用包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子和任何适用于所选的制剂和预期的给药和治疗方式的包装材料。例如,容器含有一种或多种本文所述的化合物,所述化合物任选地在组合物中或与本文公开的其它药剂组合。容器任选地具有无菌进出口(例如该容器是静脉内溶液袋或带有可被皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。此类药剂盒任选地包含化合物以及标识说明或标签或关于其在本文所述方法中的应用的说明书。

[0189] 例如,药剂盒一般包含一个或多个额外的容器,每个容器含有一种或多种不同的材料(例如试剂,任选地为浓缩形式,和/或装置),该材料从商业和使用者的角度来看对于本文所述化合物的使用而言是期望的。此类材料的非限制性实例包括但不限于缓冲液、稀释剂、过滤器、针、注射器;载体、包装、容器、小瓶和/或管标签(其中列出了内容物和/或使用说明),以及带有使用说明的包装插页。通常也会包含一套说明书。标签任选地位于容器上或附属于容器。例如,当构成标签的文字、数字或其它符号附着、模塑或铭刻在容器本身上时,则标签位于该容器上;当标签例如作为包装插页存在于还可容纳容器的支座或载具内时,则标签附属于该容器。此外,标签用来指示内容物将用于特定的治疗应用。此外,标签指示对例如在本文所述的方法中使用内容物的指导。在某些实施方案中,药物组合物呈现于包装或分配器装置中,该装置含有一种或多种包含本文提供的化合物的单位剂型。该包装例如包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。或者,该包装或分配器附有给药说明书。或者,该包装或分配器附有与管理药物的生产、使用或销售的政府机构规定的形式的容器相关联的通知,该通知反映出该机构对该药物形式用于人类或兽医给药的批准。这种通知例如是美国食品和药品管理局对处方药批准的标签或批准的产品插页。在一些实施方案中,制备含有在兼容的药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,将其置于合适的容器中,并标示出可供治疗指明的状况。

F. 使用方法

[0190] 本文所述的化学实体在多种病症的治疗中或在用于治疗多种病症的药物的制备中是有用的。例如,式I的化合物可用作蛋白激酶的抑制剂。在一些实施方案中,本文所述的化学实体是一种或多种激酶的抑制剂。例如,式I的化合物是EGFR以及此类激酶的突变体的抑制剂,该激酶的突变体包括EGFR del E746-A750、EGFR del E747-E749/A750P、EGFR del E747-S752/P753S、EGFR del E747-T751/Sins/A750P、EGFR del S752-I759、EGFR G719S、EGFR G719C、EGFR L861Q、EGFR L858R、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M突变体。因此,不希望受到任何特定理论的束缚,式I的化合物对于治疗疾病、状况或病症,或减轻该疾病、状况或病症的严重性是特别有用的,其中该疾病、状况或病症与一种或多种激酶如EGFR的激活有关。当特定的疾病、状况或病症与EGFR激酶的激活有关时,该疾病、状况或病症也可称为“EGFR-介导的疾病”或疾病症状。因此,在另一方面,本发明提供了用于治疗疾病状态与EGFR和/或其它激酶的激活有关的疾病、状况或病症或减轻该疾病、状况或病症的严重性的方法。

[0191] 激酶的抑制可在体外、在体内或在细胞系中进行测定。体外试验包括确定对活化的激酶的磷酸化活性或ATP酶活性的抑制的试验。备选的体外试验对抑制剂与激酶结合的能力进行定量。通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记,分离抑制剂、复合物,并确定结合的放射性标记的量,可测定抑制剂的结合。或者,可通过运行竞争实验来确定抑制剂的结

合,在该实验中,新的抑制剂与结合至已知放射性配体上的激酶一起温育。在1微摩尔浓度下,一种或多种本发明化合物展现出对包括EGFR、EGFR L858R、EGFR del E746-A750、EGFR T790M或EGFR L858R/T790M在内的激酶的至少约50%、60%、70%、80%、90%或更高的抑制。

[0192] 在配制为药学上可接受的形式之前,一般通过标准的色谱法,可将本文所述的化学实体制备为基本纯的形式。

[0193] 本文所述的化学实体可用于治疗多种癌症。可用本文所述的化学实体、组合物和方法预防和/或治疗的癌症包括但不限于人类肉瘤和癌症,例如癌,例如,结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病(例如,急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病));慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和重链疾病。

[0194] 在一些实施方案中,本文所述的化学实体用于治疗以下部位的癌症:

i. 消化系统,包括但不限于食管、胃、小肠、结肠(包括结直肠)、肝及肝内胆管、胆囊及其它胆、胰腺和其它消化器官;

ii. 呼吸系统,包括但不限于喉、肺及支气管和其它呼吸器官;

iii. 皮肤;

iv. 甲状腺;

v. 乳腺;

vi. 生殖系统,包括但不限于宫颈、卵巢和前列腺;

vii. 泌尿系统,包括但不限于膀胱和肾和肾盂;和

viii. 口腔及咽,包括但不限于舌、口、咽和其它口腔部位。

[0195] 在一些实施方案中,本文所述的化学实体用于治疗结肠癌、肝癌、肺癌、黑素瘤、甲状腺癌、乳腺癌、卵巢癌和口癌。

[0196] 本文所述的化学实体还可与其它众所周知的治疗剂联合使用,所述治疗剂根据其对抗受治疗的病症的特别有用性而进行选择。例如,本文所述的化学实体可与至少一种另外的抗癌剂和/或细胞毒性剂联合使用。此外,本文所述的化学实体还可与将细胞表面生长因子受体同引发细胞增殖的核信号连接起来的信号传导途径部分的其它抑制剂联合使用。

[0197] 此类已知的、可与本文所述的化学实体联合使用的抗癌剂和/或细胞毒性剂包括:

(i) 其它抗增殖/抗肿瘤药物及其组合,如在医学肿瘤学中使用的,如烷化剂(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,吉西他滨和抗叶酸剂,诸如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和替加氟)、雷替曲塞、甲

氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲) ;抗肿瘤抗生素 (例如,蒽环类,如阿霉素、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、更生霉素和光神霉素) ;抗有丝分裂剂 (例如,长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,和紫杉烷类如紫杉醇和泰索帝 (taxotere) ,和保罗激酶 (polo激酶) 抑制剂) ;和拓扑异构酶抑制剂 (例如,表鬼臼毒素如依托泊苷和替尼泊苷、安吡啶、托泊替康和喜树碱) ;

(ii) 细胞抑制剂,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、屈洛昔芬和艾多昔芬 (idoxifyfene)) 、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) 、孕激素 (例如醋酸甲地孕酮) 、芳香酶抑制剂 (例如,阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 和依西美坦) 和5 α -还原酶的抑制剂如非那雄胺 (finasteride) ;

(iii) 抗侵袭剂 [例如,c-Src激酶家族抑制剂,如4-(6-氯-2,3-亚甲基二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基) 乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉 (AZD0530; 国际专利申请 WO 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., 2004, 47, 66586661) 和波舒替尼 (SK1-606) ,以及金属蛋白酶抑制剂如马立马司他、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂或类肝素酶 (Heparanase) 的抗体] ;

(iv) 生长因子功能的抑制剂: 例如,此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 [赫赛汀 (HerceptinTM)] 、抗EGFR抗体帕尼单抗、抗erbB1抗体西妥昔单抗 [爱必妥 (Erbix) , C225] 和Stem等人Critical reviews in

oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp 11-29中公开的任何生长因子抗体或生长因子受体抗体; 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-吗啉基丙氧基) 喹唑啉-4-胺 (吉非替尼, ZD1839) 、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基) 喹唑啉-4-胺 (厄洛替尼, OSI-774) 和6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-喹唑啉-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, 例如伊马替尼和/或尼洛替尼 (AMN107) ; 丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂 (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 (BAY 43-9006) 、替匹法尼 (RI15777) 和氯那法尼 (lonafarnib) (SCH66336)) , 通过MEK和/或AKT激酶的细胞信号传导的抑制剂、c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂、P13激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-IR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 (aurora激酶) 抑制剂 (例如AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528和AX39459) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 例如CDK2和/或CDK4抑制剂;

(v) 抗血管生成剂, 例如抑制血管内皮生长因子的效应的那些药剂, (例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐珠单抗 (阿瓦斯丁 (AvastinTM)) 和例如VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂, 诸如凡德他尼 (ZD6474) 、伐他拉尼 (PTK787) 、舒尼替尼 (SU11248) 、阿昔替尼 (axitinib) (AG-013736) 、帕唑帕尼 (GW 786034) 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) 喹唑啉 (AZD2171; WO 00/47212中的实施例240) 、诸如在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856和WO 98/13354中公开的那些的化合物和通过其

它机理起作用的化合物(例如,利诺胺、整联蛋白av~3功能的抑制剂和血管他丁));

(vi) 血管损伤剂,例如考布他汀(Combretastatin) A4和在国际专利申请WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434和WO 02/08213中公开的化合物;

(vii) 内皮素受体拮抗剂,例如,齐泊腾坦(zibotentan) (ZD4054) 或阿曲生坦(atrasentan);

(viii) 反义疗法,例如针对上文所列的靶标的那些,例如ISIS 2503

(一种抗ras反义药物);

(ix) 基因治疗方法,包括例如置换异常基因(诸如异常p53或异常BRCA1或BRCA2)的方法、GDEPT(基因导向的酶前药疗法)方法(诸如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法)和增强受试者对化学疗法或放射疗法的耐受性的方法(例如多药耐药性基因疗法);和

(x) 免疫治疗方法,包括例如增强受试者肿瘤细胞的免疫原性的离体方法和体内方法,诸如用细胞因子如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染、降低T细胞无变应性(energy)的方法、使用转染的免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0198] 在某些实施方案中,该至少一种化学实体与一种或多种选自以下的药剂联合给药:紫杉醇(paclitaxel)、硼替佐米、达卡巴嗪、吉西他滨、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、卡培他滨、多西他赛、厄洛替尼、芳香酶抑制剂(诸如,阿诺新(AROMASIN™)(依西美坦)) 和雌激素受体抑制剂(诸如,FASLODEX™(氟维司群))。

[0199] 当向人类受试者施用本文所述的化学实体时,通常由开处方的医师来确定每日剂量,其中所述剂量通常根据个体受试者的年龄、体重和反应以及受试者的症状的严重性而变化。

[0200] 在一种示例性应用中,向经受癌症例如乳腺癌治疗的哺乳动物施用适量的至少一种化学实体。通常以每天约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重(以单剂量或分剂量施用),例如每天至少约0.1mg/kg体重的量进行给药。特定治疗剂量可包括例如约0.01mg至约1000mg的该化学实体,诸如包括例如约1mg至1000mg。在单位剂量的制剂中,至少一种化学实体的量可根据特定的应用而在约0.1mg至1000mg,诸如约1mg至300mg,例如10mg至200mg变化或调整。给药量将根据所用的至少一种化学实体的特定IC₅₀值和主治临床医师考虑诸如健康、体重和年龄等因素的判断而变化。在其中本文所述的至少一种化学实体不是唯一活性成分的联合应用中,有可能施用较少量的至少一种化学实体,而仍然具有治疗或预防效果。

[0201] 在一些实施方案中,药物制剂为单位剂型。在此类剂型中,将制剂细分成含有适量(例如达到所需目的的有效量)的活性组分的单位剂量。

[0202] 采用的实际剂量可根据受试者的需求和受治疗的病症的严重性而变化。用于特定情况的恰当剂量的确定在本领域技能范围内。通常,用小于至少一种化学实体的最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,小量提高该剂量直到达到这种情况下的最佳效果。为了方便起见,如果需要,可将总每日剂量分开并在该日内分批给药。

[0203] 根据主治临床医师(内科医师)考虑诸如受试者的年龄、状况和块头以及所治疗的疾病的严重性等因素的判断来调节本文所述的至少一种化学实体和(如果适用的话)其它化学治疗剂和/或放射疗法的施用量和施用频率。

[0204] 可根据本领域中熟知的治疗方案施用化学治疗剂和/或放射疗法。化学治疗剂和/或放射疗法的施用可根据所治疗的疾病和该化学治疗剂和/或放射疗法对该疾病的已知效果而变化,这对于本领域技术人员而言是显而易见的。另外,根据熟练的临床医师的知识,治疗方案(例如,剂量和施用次数)可鉴于观察到的所施用的治疗剂(即,抗肿瘤剂或放射)对受试者的影响并鉴于观察到的疾病对所施用的治疗剂的反应而变化。

[0205] 另外,通常本文所述的至少一种化学实体不必与化学治疗剂在同一药物组合物中施用,而因为不同的物理和化学特性,可以通过不同途径给药。例如,该化学实体/组合物可口服施用,以产生并保持其良好的血液水平,而该化学治疗剂可静脉内施用。给药模式和给药的合理性的确定(若可能,在同一药物组合物中)完全属于熟练的临床医师的知识范围内。可根据本领域已知的确立方案进行初始给药,然后基于观察到的效果,可由熟练的临床医师调整剂量、给药模式和给药次数。

[0206] 对化学实体(适当时,以及化学治疗剂和/或放射)的具体选择将取决于主治医师的诊断和他们对受试者状况的判断以及适当的治疗方案。

[0207] 可根据增生性疾病的性质、受试者的状况和将与所述化学实体/组合物联合施用(即,在单一治疗方案内)的化学治疗剂和/或放射的实际选择,同时(例如,同时、基本同时或在同一治疗方案内)或按序施用本文所述的化学实体(适当时,以及化学治疗剂和/或放射)。

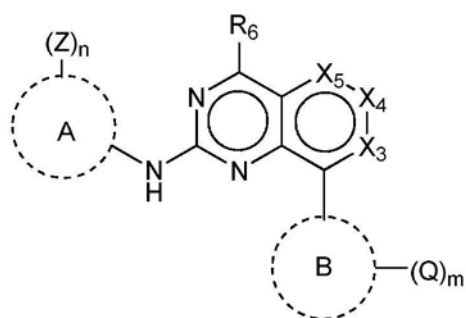
[0208] 在联合应用和使用中,化学实体/组合物和化学治疗剂和/或放射不必同时或基本同时施用,并且化学实体/组合物以及化学治疗剂和/或放射的初始施用次序可能并不重要。因此,可首先施用本文所述的至少一种化学实体,然后施用化学治疗剂和/或放射;或者可首先施用化学治疗剂和/或放射,然后施用本文所述的至少一种化学实体。在单一治疗方案中可重复这种交替施用。在评估所治疗的疾病和受试者的状况后,治疗方案中各治疗剂的施用次序和重复施用次数的确定完全属于熟练的医师的知识范围内。例如,可首先施用化学治疗剂和/或放射,然后通过施用本文所述的至少一种化学实体继续该治疗,然后(如果确定有利的话)施用化学治疗剂和/或放射等直至完成该治疗方案。

[0209] 因此,依据经验和知识,执业医师能随着治疗的进行,根据个体受试者的需求调整用于治疗的化学实体/组合物的各种给药方案。

[0210] 主治临床医师当判断在给药剂量下治疗是否有效时,将考虑受试者的总体健康以及更明确的体征,例如,疾病相关的症状的减轻、肿瘤生长的抑制、肿瘤的实际收缩或转移的抑制。可通过诸如放射性研究(例如,CAT或MRI扫描)的标准方法来测量肿瘤的尺寸,并可使用连续测量来判断肿瘤的生长是否已被推迟或甚至逆转。疾病相关症状如疼痛的减轻和总体状况的改善也可用于帮助判断治疗的有效性。

本发明提供了包括但不限于以下实施方案:

1. 式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐,其中

X₃为C-R₁₂或N;

X₄为C-R₁₃或N;

X₅为C-R₁₄或N;

n为0、1、2、3、4或5;

m为0、1、2、3、4或5;

 为芳基或杂芳基;

 为芳基、杂芳基或杂环烷基;

R₆、R₁₂、R₁₃、R₁₄和每个Z独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基;

每个Q独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基或E;

其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

2. 根据实施方案1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中  选自:吡咯基、呋

喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪

基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基,并且

B

选自:哌嗪基、吗啉基、哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、氮丙啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、呋咱基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、噻喃基、二嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁英基、二噻英基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四嗪基和苯基。

3. 根据实施方案2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **A**

基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基和噻吩基。

4. 根据实施方案3所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **A**

为苯基或吡啶基。

5. 根据实施方案2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、嘧啶基、吡嗪基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基和噻吩基。

6. 根据实施方案5所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

为苯基或吡啶基。

7. 根据实施方案2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、哌啶基、硫代吗啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氮杂环庚基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、环氧乙烷基和氮丙啶基。

8. 根据实施方案7所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基和二氮杂环庚基。

9. 根据实施方案8所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 **B**

基、哌啶基和吡咯烷基。

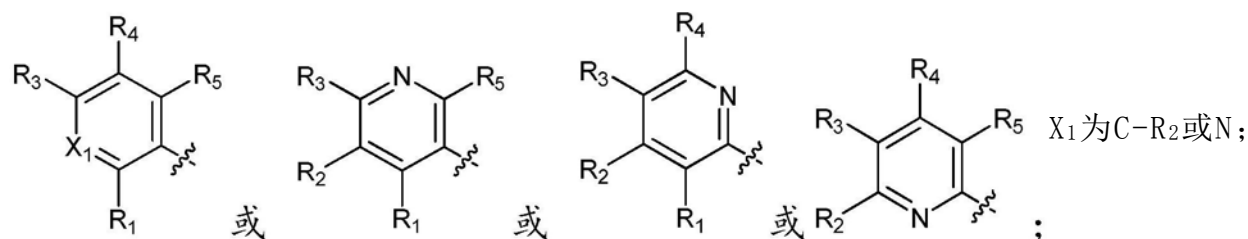
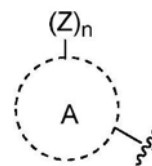
10. 根据实施方案1至9中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中m为1、2或3;且至少一个Q为E。

11. 根据实施方案1至10中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中n为1,且Z为任选取代的杂环烷基。

12. 根据实施方案11所述的化合物或药学上可接受的盐,其中Z为任选取代的哌嗪基。

13. 根据实施方案12所述的化合物或药学上可接受的盐,其中Z为甲基哌嗪基或乙酰基哌嗪基。

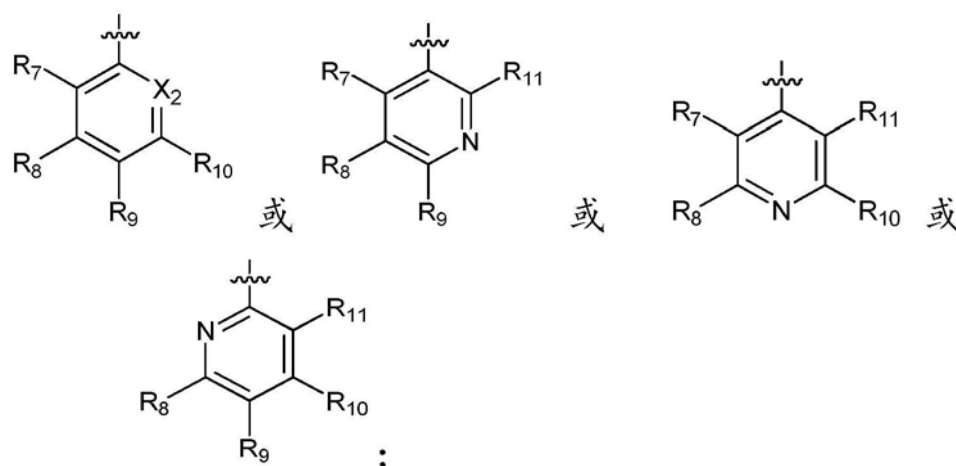
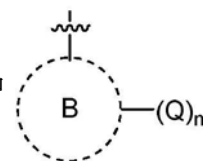
14. 根据实施方案1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中



并且

R₁、R₂、R₃、R₄和R₅独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基。

15. 根据实施方案1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中

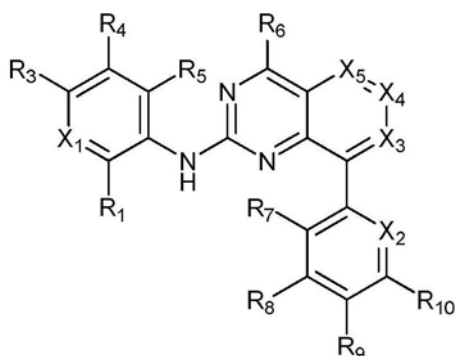


X₂为C-R₁₁或N; 并且

R₁₁、R₇、R₈、R₉和R₁₀独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、氧代、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基或E;

其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

16. 具有式Ia结构的根据实施方案1所述的化合物，



式 Ia

或其药学上可接受的盐，其中

X₁为C-R₂或N；

X₂为C-R₁₁或N；

X₃为C-R₁₂或N；

X₄为C-R₁₃或N；

X₅为C-R₁₄或N；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₃和R₁₄独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基或任选取代的甲脒基；

R₈、R₉和R₁₀独立地为氢、氰基、卤代、羟基、叠氮基、硝基、羧基、亚磺酰基、烷硫基、磺酰基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂芳基氧基、任选取代的杂环烷基氧基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的氨基磺酰基、任选取代的甲脒基或E；

其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

17. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐，其中R₁为氢、氰基、卤代、羟基、-CONH₂、任选取代的烷氧基或任选取代的环烷氧基。

18. 根据实施方案17所述的化合物或药学上可接受的盐，其中R₁为氢、氰基、氟代、氯代、羟基、羟基甲基、-CONH₂或甲氧基。

19. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐，其中R₂、R₃和R₄独立地为氢、氰基、卤代、羟基、羧基、任选取代的烷氧基、任选取代的低级烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基或任选取代的氨基羰基。

20. 根据实施方案19所述的化合物或药学上可接受的盐，其中R₂和R₄为氢，并且R₃为任

选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基或任选取代的氨基。

21. 根据实施方案20所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₂和R₄为氢, 并且R₃为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基或取代的氨基。

22. 根据实施方案19所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₂和R₃为氢, 并且R₄为任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基或任选取代的氨基。

23. 根据实施方案22所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₂和R₃为氢, 并且R₄为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基或取代的氨基。

24. 根据实施方案16至23中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₅为氢、卤代、氰基、任选取代的烷氧基或任选取代的烷基。

25. 根据实施方案24所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₅为氢。

26. 根据实施方案1至25中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₆为氢或任选取代的氨基。

27. 根据实施方案26所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₆为氢或氨基。

28. 根据实施方案16至27中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₇和R₁₁独立地为氢、氰基、任选取代的低级烷基、卤代或甲氧基。

29. 根据实施方案28所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₇和R₁₁独立地为氢、氰基、氟代、氯代、甲基、羟基甲基、-CH₂F或甲氧基。

30. 根据实施方案16至29中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₈、R₉和R₁₀独立地为氢、氰基、卤代、羟基、羧基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的氨基、任选取代的酰基、任选取代的烷氧羰基、任选取代的氨基羰基或E; 其中E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

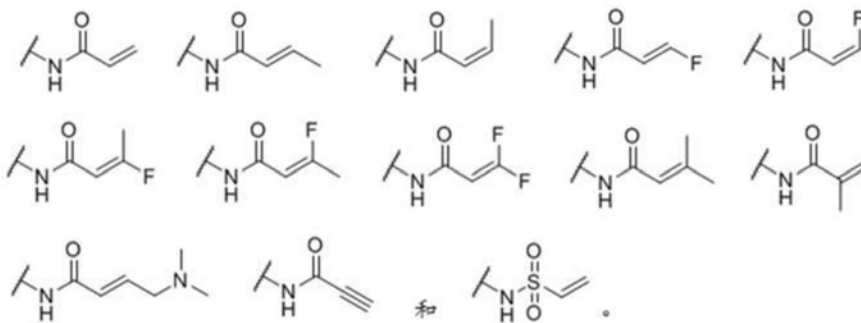
31. 根据实施方案30所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₈、R₉和R₁₀中的至少一个为卤代或任选取代的氨基。

32. 根据实施方案30所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₈、R₉和R₁₀中的至少一个为任选取代的烷氧基。

33. 根据实施方案32所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₈、R₉和R₁₀中的至少一个为被任选取代的氨基或任选取代的杂环烷基所取代的烷氧基。

34. 根据实施方案30所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₈、R₉和R₁₀中的至少一个为E, 其中E为能够与蛋白质的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子基团。

35. 根据实施方案30所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₈、R₉和R₁₀中的至少一个为E; 并且其中E选自

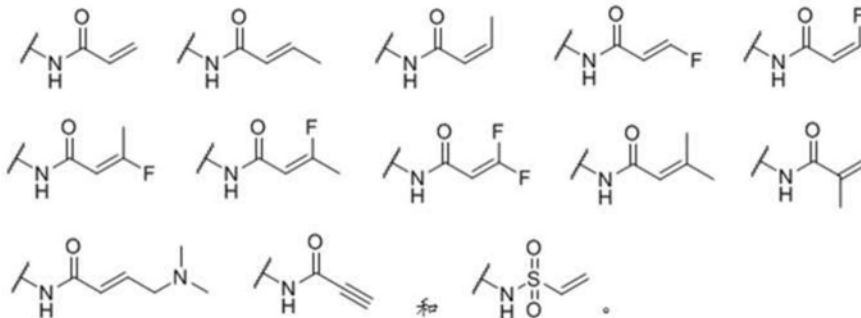


36. 根据实施方案35所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中E为 

37. 根据实施方案35所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中E为 

38. 根据实施方案1至15中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中至少一个Q为E;其中E为能够与蛋白质的半胱氨酸残基形成共价键的亲电子基团。

39. 根据实施方案38所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中E选自



40. 根据实施方案39所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中E为 

41. 根据实施方案39所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中E为 

42. 根据实施方案1至41中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₁₂为氢、卤代、氰基、-CONH₂、-NHCOCH₃或任选取代的低级烷基。

43. 根据实施方案42所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₁₂为氢、氟代、氯代、氰基、甲基、乙基、丙基、-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂OH、-CONH₂、-CH₂CONH₂或-NHCOCH₃。

44. 根据实施方案1至43中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₁₃和R₁₄独立地为氢、氰基、任选取代的低级烷基、卤代或甲氧基。

45. 根据实施方案28所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₁₃和R₁₄独立地为氢、氟基、氟代、氯代、甲基、羟基甲基、-CH₂F或甲氧基。

46. 根据实施方案1至45中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中X₃为C-R₁₂, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

47. 根据实施方案1至45中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中X₃为N, X₄为C-R₁₃, 且X₅为C-R₁₄。

48. 根据实施方案1至45中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_3 为C-R₁₂, X_4 为N,且 X_5 为C-R₁₄。

49. 根据实施方案1至45中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_3 为C-R₁₂, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为N。

50. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为C-R₂, X_2 为C-R₁₁, X_3 为C-R₁₂, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

51. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为N, X_2 为C-R₁₁, X_3 为C-R₁₂, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

52. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为C-R₂, X_2 为N, X_3 为C-R₁₂, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

53. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为C-R₂, X_2 为C-R₁₁, X_3 为N, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

54. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为C-R₂, X_2 为C-R₁₁, X_3 为C-R₁₂, X_4 为N,且 X_5 为C-R₁₄。

55. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为C-R₂, X_2 为C-R₁₁, X_3 为C-R₁₂, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为N。

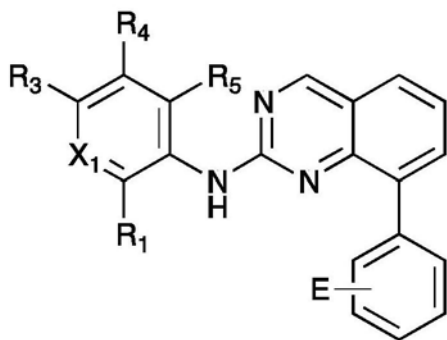
56. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为N, X_2 为N, X_3 为C-R₁₂, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

57. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为N, X_2 为C-R₁₁, X_3 为N, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

58. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为C-R₂, X_2 为N, X_3 为N, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

59. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 X_1 为N, X_2 为N, X_3 为N, X_4 为C-R₁₃,且 X_5 为C-R₁₄。

60. 根据实施方案16所述的化合物或药学上可接受的盐,具有式Ib:



式 Ib

其中:

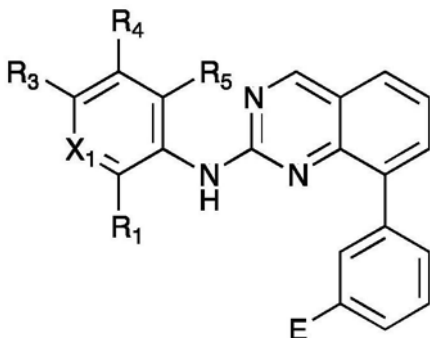
X_1 为N或C-R₂;

每个R₁、R₂、R₄或R₅独立地为H或卤代;

R₃为任选取代的杂环烷基;且

E为能够与亲核体形成共价键的亲电子基团。

61. 根据实施方案60所述的化合物或药学上可接受的盐,其具有式Ib':



式 Ib'

62. 根据实施方案60-61中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₁为氢或卤代。

63. 根据实施方案60-61中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中X₁为C-R₂且R₂为氢或卤代。

64. 根据实施方案60-63中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中 X_1 为 $C-R_2$, 且 R_1 和 R_2 为氟代。

65. 根据实施方案60-64中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₃为任选取代的吗啉基、任选取代的哌嗪基、任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的氮杂环丁基或取代的氨基。

66. 根据实施方案65所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₃为任选取代的吗啉基。

67. 根据实施方案65所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₃为任选取代的吡咯烷基。

68. 根据实施方案65所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₃为任选取代的哌嗪基。

69. 根据实施方案65所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中R₃为任选取代的哌啶基。

70. 根据实施方案65所述的化合物或药学上可接受的盐,其中:

R₃为任选地被-R^a、-OR^b、任选取代的氨基(包括-NR^cCOR^b、-NR^cCO₂R^a、-NR^cCONR^bR^c、-NR^bC(NR^c)NR^bR^c、-NR^bC(NCN)NR^bR^c和-NR^cSO₂R^a)、卤代、氰基、叠氮基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、任选取代的酰基(如-COR^b)、任选取代的烷氧羰基(如-CO₂R^b)、氨基羰基(如-CONR^bR^c)、-OCOR^b、-OCO₂R^a、-OCONR^bR^c、-OP⁽⁰⁾(O^{Rb})OR^c、烷硫基(如SR^b)、亚磺酰基(如-SOR^a)或磺酰基(如-SO₂R^a和-SO₂NR^bR^c)所取代的哌嗪基、吗啉基、哌啶基或吡咯烷基,

其中R^a为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

R^b为氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；且

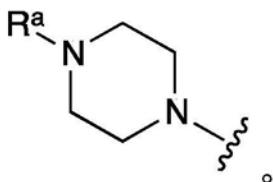
R^c为氢或任选取代的C₁-C₄烷基;或者

R^b 和 R^c 以及它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基基团;并且

其中每个任选取代的基团未被取代,或独立地被一个或多个,如一个、两个或三个独立地选自以下的取代基所取代: C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤

代、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-CO₂H、-C(=O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(=O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(=O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(=O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(=O)(苯基)、-C(=O)C₁-C₄烷基、-C(=O)C₁-C₄烷基苯基、-C(=O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(=O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)和-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

71. 根据实施方案70所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R₃为



72. 根据实施方案71所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R^a为任选地被以下取代基所取代的C₁-C₆烷基: C₁-C₄烷基、芳基、杂芳基、芳基-C₁-C₄烷基-、杂芳基-C₁-C₄烷基-、C₁-C₄卤代烷基、-OC₁-C₄烷基、-OC₁-C₄烷基苯基、-C₁-C₄烷基-OH、-OC₁-C₄卤代烷基、卤代、-OH、-NH₂、-C₁-C₄烷基-NH₂、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-NH(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基苯基)、-NH(C₁-C₄烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为环烷基或杂环烷基的取代基)、-CO₂H、-C(=O)OC₁-C₄烷基、-CON(C₁-C₄烷基)(C₁-C₄烷基)、-CONH(C₁-C₄烷基)、-CONH₂、-NHC(=O)(C₁-C₄烷基)、-NHC(=O)(苯基)、-N(C₁-C₄烷基)C(=O)(C₁-C₄烷基)、-N(C₁-C₄烷基)C(=O)(苯基)、-C(=O)C₁-C₄烷基、-C(=O)C₁-C₄烷基苯基、-C(=O)C₁-C₄卤代烷基、-OC(=O)C₁-C₄烷基、-SO₂(C₁-C₄烷基)、-SO₂(苯基)、-SO₂(C₁-C₄卤代烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₄烷基)、-SO₂NH(苯基)、-NHSO₂(C₁-C₄烷基)、-NHSO₂(苯基)或-NHSO₂(C₁-C₄卤代烷基)。

73. 根据实施方案72所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R^a为任选地被-OH、卤代、C₁-C₄烷基或-OC₁-C₄烷基所取代的C₁-C₆烷基。

74. 根据实施方案73所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R^a为-CH₃、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂OMe、-CH₂C(CH₃)₂OH或-CH₂CH(CH₃)OH。

75. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
 N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
 N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
 8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺
 8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-胺
 8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
 8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
 8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
 8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
 8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
 8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
 8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并

[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
N-(4-氟-3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)苯-1,4-二胺
N1-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺
N1-(8-(5-氯-2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺
8-(3-氨基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹啉-2-胺

8-(3-氨基苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氨基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N-(4-氟-3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)苯-1,4-二胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)
苯-1,4-二胺

N1-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺

N1-(8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)-N4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)苯-1,4-二胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙

烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氯-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氯-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

3-((4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)-7-氟喹唑啉-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
3-((4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氯苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-苯基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(2-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(3-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(3-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙酰胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

N5-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)

基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺

N5-(8-(5-氯-2-氟苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺

8-(3-氨基苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氨基苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氨基苯基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-苯基喹唑啉-2-胺

8-(2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氯苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氯苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-苯基-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2,6-二氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氯苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-

胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)吡啶-2,5-二胺
N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)吡啶-2,5-二胺
N5-(8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺
N5-(8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)-N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)吡啶-2,5-二胺
N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯
N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]

嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基)-6-甲氧基吡啶-2-基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-4-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基)

苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基) 吡啶-3-基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基) -7-氟喹唑啉-2-基) 氨基) 吡啶-2-基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氯-2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-乙基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺
N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺
N-(4-吗啉基苯基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺
N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺
N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺
N1-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N4-(8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)苯-1,4-二胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙

烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-

基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((2-甲氧基-4-(吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基) 吗啉基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

3-((4-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-

8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-

基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氯-2- ((4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氯-2- ((2-甲氧基-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-甲基-2- ((4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((2-甲氧基-4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-乙基-2- ((4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (4-乙基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- (哌啶-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (氮杂环丁-3-基氨基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- ((1-甲基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

3- ((4- ((8- (4-丙烯酰氨基吡啶-2-基) -7-氟喹唑啉-2-基) 氨基) 苯基) 氨基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N- (2- (2- ((4- ((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- ((1- (2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氯-2- ((4- ((1- (2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- ((1- (2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-乙基-2- ((4- ((1- (2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- (哌啶-4-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- ((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (2- (7-氟-2- ((4- (吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(R) -N- (2- (7-氟-2- ((4- (吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S) -N- (2- (7-氟-2- ((4- (吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

(S)-N-(2-(7-氟-2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(7-氟-2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(氮杂环丁-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((4-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(哌啶-4-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(2-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

酰胺

(R)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯

酰胺

(S)-N-(2-(2-((4-(3-(氨基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯

酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙

酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙

酰胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-2-胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-

胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]

嘧啶-2-胺

8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-

胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]

嘧啶-2-胺

N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙

酰胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧

啶-2-胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,

4-d]嘧啶-2-胺

8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧

啶-2-胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,

4-d]嘧啶-2-胺

N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)吡啶-2,5-二胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

8-(4-氨基吡啶-2-基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙酰胺

N-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2-胺
N2-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)-N5-(8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)吡啶-2,5-二胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)-2-甲氧基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氯-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-甲基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氟-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氯-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氯-2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-甲基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)

丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)-7-氟喹唑啉-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氯-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-乙基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(7-氟-2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(7-氟-2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(氮杂环丁-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-((5-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(哌啶-4-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(2-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(R)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(S)-N-(2-(2-((6-(3-(氨基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-

基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并

[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((4-(吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-(吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-(吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺
(Z)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺
(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(Z)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺
3,3-二氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
3-甲基-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺
N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺
N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧

啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡

啶-4-基) 丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 甲基丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酸酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 吡啶-4-基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基) 吗啉基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氨基) 吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丁-2-烯

酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯

酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)甲基丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

3,3-二氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-

2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(吡咯烷-3-基氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-(2-((4-(2-(羟基甲基)吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)甲基丙烯酰胺

3,3-二氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((6-(2-(羟基甲基)吗啉基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(Z)-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯

酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(Z)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺
3,3-二氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

3-甲基-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

(E)-3-氟-N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺

N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺

8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹唑啉-2,4-二胺

N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(3-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-8-(吡啶-2-基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺

8-(5-(2-吗啉基乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺

N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-8-(吡啶-2-基)喹啉-2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(3-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(3-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(2,6-二氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-

2,4-二胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(6-吗啉基吡啶-3-基)喹啉-2,4-二

胺

8-(2-氟苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-2,4-二胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)喹啉-2,4-二

胺

8-(2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(3-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二

胺

8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并
[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-

2,4-二胺

8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]

嘧啶-2,4-二胺

8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-

二胺

8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-

二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二

胺

8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-
2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺

8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-

2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹啉-2,4-二胺

8-(2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(5-氯-2-氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(3-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2,6-二氟苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(3-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)-N2-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2,4-二胺
8-(2-氟-4-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N2-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2,4-二胺
(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)

丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)甲基丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(2-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙炔酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)乙烯磺酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯

酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

(E)-N-(3-(4-氨基-2-((6-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-吗啉基吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙炔酰胺

N-(3-(4-氨基-2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)乙烯磺酰胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-乙酰氨基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氯喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(2-氨基-2-氧代乙基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(7-乙酰氨基-2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((2-(羟基甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

5-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-(羟基甲基)-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-甲氧基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-(氟甲基)-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-(羟基甲基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-(氟甲基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺
N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺
N-(4-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-氯-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-氯-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氯苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-氟-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-吗啉基苯甲酰胺
2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺
2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺
5-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-((8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)喹唑啉-2-基)氨基)苯甲酰胺
N-(2-(2-((2-(羟基甲基)-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-(羟基甲基)-4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-(羟基甲基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(7-氯-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(2-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

胺

N-(3-(7-氯-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

胺

N-(2-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-甲酰胺

8-(4-丙烯酰氨基吡啶-2-基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-甲酰胺

8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)噁唑-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)噁唑-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)噁吩-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)异噁唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑-5-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)噻吩-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噁唑-2-基)丙烯酰胺
N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-咪唑-2-基)丙烯酰胺
N-(1-甲基-5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-咪唑-2-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)喹唑啉-8-基)嘧啶-4-基)丙烯酰胺
N-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)嘧啶-4-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)异噁唑-3-基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺
N-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻唑-5-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻唑-2-基)丙烯酰胺
N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻吩-2-基)丙烯酰胺
N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)噻吩-2-基)丙烯酰胺
1-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-酮
(R)-1-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-酮
(S)-1-(2-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-酮
1-(2-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吗啉基)丙-2-烯-1-酮
1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
(R)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
(S)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
(R)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
(S)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
N-(1-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-4-基)丙烯酰胺
1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮
(R)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮
(S)-1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-

烯-1-酮

1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(S)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

(R)-1-(3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

N-(1-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺

N-(1-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺

N-(1-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)哌啶-3-基)丙烯酰胺

1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)嘧啶-2-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡嗪-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氯-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

4-(4-((8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(2-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(3-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(3-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-苯基喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

4-(4-((8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)-4-(二甲基

氨基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2,2-二氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-(2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丁-2-烯酰胺

N-(3-(2-((4-((2-氟乙基) (甲基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-((2-氟乙基) (甲基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((2-羟基乙基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(2-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基) 丙-2-烯-1-酮

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(4-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基) 苯基) 哌嗪-1-甲酸甲酯

N-(3-(2-((4-(3-(羟基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 氮杂环丁-3-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙酰基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺
N-(3-(2-((4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺
N-(3-(2-((5-氰基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯
4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸
N-(3-(2-((4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酰胺
N-(3-(2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(3-氧代吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(4-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
2-丙烯酰氨基-6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-苯甲酸甲酯
N-(3-(2-((4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯甲酸甲酯
N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(2-(氮杂环丁-1-基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((2,2-二氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)

丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-2-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)

苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) -2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

2- ((8- (3-丙烯酰氨基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基) -5- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) -2- (羟基甲基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2-氯-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2-氰基-4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

2- ((8- (3-丙烯酰氨基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基) -5- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) -2-甲氧基苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((2- (羟基甲基) -4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((3- (羟基甲基) -4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((3-氟-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((3-氯-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((3-氰基-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

5- ((8- (3-丙烯酰氨基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基) -2- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰胺

N- (3- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) -3- (羟基甲基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((3-氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((3-氯-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((3-氰基-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

5- ((8- (3-丙烯酰氨基苯基) 喹唑啉-2-基) 氨基) -2- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-3-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

5-((8-(3-丙烯酸氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-3-(羟基甲基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

5-((8-(3-丙烯酸氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((3-(羟基甲基)-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(((3R,4S)-3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)

基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (((3S, 4S) -3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (((3S, 4R) -3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (((3R, 4R) -3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (((3R, 4S) -3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (((3S, 4S) -3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (((3S, 4R) -3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (((3R, 4R) -3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((6- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((5- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (6- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (2-氟-3- (2- ((4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((6- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((6- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((6- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((5-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(6-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((6-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)

丙烯酰胺

N- (5- (2- ((3-氟-4- (4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基)

丙烯酰胺

N- (3- (2- ((6- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((5- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (2- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-4-基) 丙烯酰胺

N- (6- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (2-氟-3- (2- ((4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4-氟-3- (2- ((6- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((6- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((6- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((3-氟-4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((2-氟-4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (5- (2- ((3-氟-4- (4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((6- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((5- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 吡啶-2-基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((6-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((6-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)

苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-(羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-(2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(R)-N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

(S)-N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-氯-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2-氰基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)

丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2-(羟基甲基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氯-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

N-(3-(2-((3-(羟基甲基)-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((5-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(4-氟-3-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-5-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-5-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙

烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(4-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺

N-(2-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-4-基)丙烯酸酰胺

N-(6-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-4-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(7-氟-2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(4-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(7-氟-2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-(羟基甲基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

N-(4-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-氟喹唑啉-8-基)吡啶-2-基)丙烯酸酰胺

N-(3-(2-((4-(2,3-二氟-4-(2-羟基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-

基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7- (羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7- (羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-羟基-2-甲基丙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7- (羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-甲基喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7- (羟基甲基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (3- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

N- (4- (2- ((4- (2,3-二氟-4- (2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) -7-氟喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-5-氟苯基)丙烯酰胺

N-(5-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

N-(2-氟-5-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-氟-5-(2-((6-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

以及N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺。

76. 根据实施方案1-75所述的任何化合物的药学上可接受的盐。

77. 根据实施方案76所述的药学上可接受的盐,其中所述盐为氯化物、碳酸盐、葡糖酸盐、苯甲酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酸盐、磷酸氢盐、富马酸盐、琥珀酸盐或三(羟基甲基-氨基甲烷)、马来酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、草酸盐、扑酸盐或硬脂酸盐。

78. 根据实施方案77所述的药学上可接受的盐,其中所述盐为氯化物、富马酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐或酒石酸盐。

79. 根据实施方案78所述的药学上可接受的盐,其中所述盐为氯化物、富马酸盐、丙二酸盐、马来酸盐或酒石酸盐。

80. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和实施方案1至79中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐。

81. 根据实施方案80所述的药物组合物,其中所述组合物被配制成选自片剂、胶囊、粉剂、液体、悬浮液、栓剂和气雾剂的形式。

82. 一种包装的药物组合物,其包含实施方案80或81所述的药物组合物和关于使用该组合物治疗患有癌症的受试者的说明书。

83. 一种治疗受试者的癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的实施方案1至79中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐。

84. 根据实施方案83所述的方法,其中所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、甲状腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯肿瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或重链疾病。

85. 根据实施方案84所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌、乳腺癌、结肠癌、甲状腺癌或卵巢癌。

86. 一种治疗有需要的受试者中由EGFR介导的病症的方法,其包括向该受试者施用治疗有效量的实施方案1至79中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐。

87. 一种治疗有需要的受试者的病症的方法,其包括:

a) 确定从所述受试者分离的生物样品中EGFR突变的存在与否;以及

b) 如果确定所述受试者中存在EGFR突变或双突变,则向所述受试者施用治疗有效量的实施方案1至79中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐。

88. 根据实施方案87所述的方法,其中所述EGFR突变位于密码子790中。

89. 根据实施方案87所述的方法,其中所述EGFR突变为del E746-A750、del E747-E749/A750P、del E747-S752/P753S、del E747-T751/Sins/A750P、del S752-I759/G719S、G719C、L861Q、L858R、T790M或L858R/T790M。

90. 根据实施方案87所述的方法,其中确定EGFR突变的存在与否包括从所述生物样品扩增EGFR核酸并对扩增的核酸进行测序。

91. 根据实施方案87所述的方法,其中确定EGFR突变的存在与否包括使用突变EGFR多肽的结合剂检测所述生物样品中的突变EGFR多肽。

92. 根据实施方案91所述的方法,其中所述结合剂是抗体。

93. 根据实施方案87所述的方法,其中所述生物样品分离自所述受试者的肿瘤。

94. 根据实施方案86-93中任一项所述的方法,其中所述病症为癌症。

95. 根据实施方案94所述的方法,其中所述癌症为结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、甲状腺癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨性肉瘤、软骨瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤因瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓

样癌、支气管原癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、维尔姆斯肿瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓细胞性白血病(成髓细胞白血病、前髓细胞白血病、粒单核细胞白血病、单核细胞白血病和红白血病);慢性白血病(慢性髓细胞(粒细胞)性白血病和慢性淋巴细胞性白血病);和真性红细胞增多症、淋巴瘤(霍奇金病和非霍奇金病)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症或重链疾病。

96. 根据实施方案95所述的方法,其中所述癌症为非小细胞肺癌、结肠癌、甲状腺癌或卵巢癌。

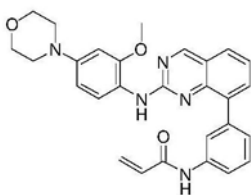
97. 根据实施方案83-96中任一项所述的方法,进一步包括施用额外的抗癌剂和/或细胞毒性剂。

实施例

[0211] 以下实施例用于更充分地描述使用本发明的方式。提供这些实施例是为了说明目的而不应当用于限制本发明的真正范围。

[0212] 在实施本文所述方法的程序中,当然应理解,对特定缓冲液、介质、试剂、细胞、培养条件等的提及并非意在限制,而应理解成包括本领域普通技术人员会认为在提出该讨论的特定上下文中有意义或有价值的所有相关材料。例如,通常有可能用一种缓冲液体系或培养基代替另一种缓冲液体系或培养基而仍然获得类似的(如果不是相同的话)结果。本领域技术人员充分了解此类体系和方法,从而能够无需过度试验作出此类替代,以便在使用本文所公开的方法和程序中最好地服务于其目的。

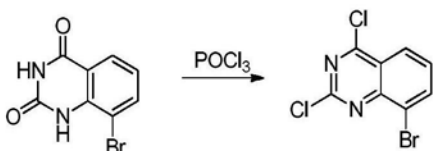
实施例1:N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0213] 将2-氨基-3-溴苯甲酸(10.8g,50mmol,1当量)和尿素(15g,250mmol,5当量)的混合物在200°C下搅拌3h,随后冷却并倒入冰水中。通过过滤收集固体,将固体用H₂O洗涤三次,并真空干燥,以得到呈黄色固体的8-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(12.1g,约100%产率)。



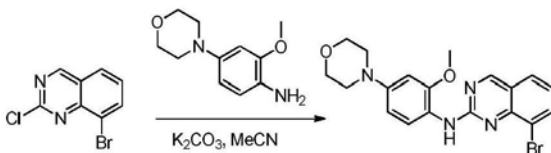
[0214] 向8-溴喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(12.1g,50mmol,1当量)在POCl₃(130mL)中的混合物中添加DMF(0.5mL)。将混合物在130℃下搅拌12h,随后冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于EA(100mL)中并在剧烈搅拌下倒入冰水中。将有机相分离并用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=10:1,v/v)进行纯化,以得到呈

黄色固体的8-溴-2,4-二氯喹唑啉(9.1g,60%产率)。

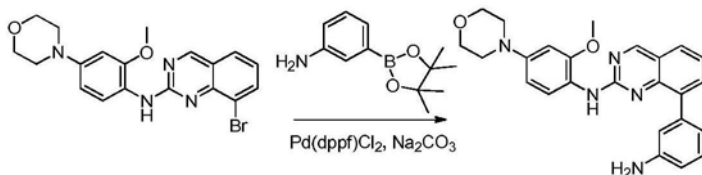
[0215] 向冷却至0℃的氢氧化氨(25mL,330mmol,10当量)的THF(50mL)溶液中添加8-溴-2,4-二氯喹唑啉(9.1g,32.7mmol,1当量)的THF(50mL)溶液。将混合物在0℃下搅拌30min,随后用EA(100mL)稀释,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=10:1,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-2-氯喹唑啉-4-胺(7.1g,83.5%产率)。



[0216] 向在70℃下的8-溴-2-氯喹唑啉-4-胺(7.1g,27mmol,1当量)的THF(80mL)溶液中逐滴添加亚硝酸异戊酯(14mL,108mmol,4当量)。将所得混合物在70℃下搅拌12h,随后冷却至室温并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=5:1,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-2-氯喹唑啉(1.5g,23%产率)。

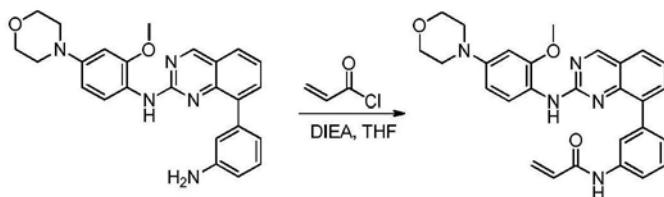


[0217] 向2-甲氧基-4-吗啉基苯胺(104mg,0.5mmol,1当量)和8-溴-2-氯喹唑啉(121mg,0.5mmol,1当量)在MeCN(10mL)中的溶液中添加K₂CO₃(138mg,1mmol,2当量)。将混合物在120℃下搅拌12h,随后冷却至室温并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=3:1,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-N-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(29mg,29%产率)。



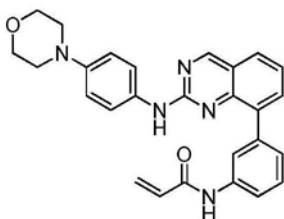
[0218] 向8-溴-N-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(60mg,0.15mmol,1当量)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(50mg,0.23mmol,1.5当量)在二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(31.8mg,0.3mmol,2当量),随后在N₂保护下添加Pd

(dppf) Cl_2 (6mg, 0.007mmol, 0.05当量)。将混合物在 90°C 下搅拌12h, 随后冷却至室温, 用EA (40mL) 稀释并过滤。浓缩滤液。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=1/3, v/v) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的8-(3-氨基苯基)-N-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基) 喹唑啉-2-胺 (41mg, 64% 产率)。

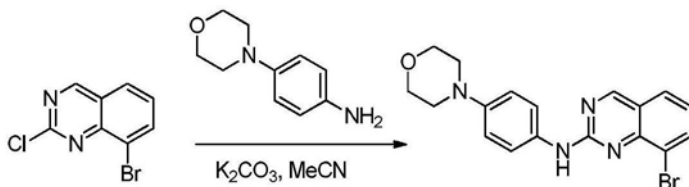


[0219] 向8-(3-氨基苯基)-N-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基) 喹唑啉-2-胺 (41mg, 0.1mmol, 1当量) 的THF (50mL) 溶液中添加DIEA (0.06mL, 0.3mmol, 3当量), 随后添加丙烯酰氯 (0.01mL, 0.12mmol, 1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 随后用EA (10mL) 稀释, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=1:3, v/v) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (17.3mg, 36% 产率)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 计算值482.2, 实测值482.1。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.81-7.84 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (t, 4H), 3.07 (t, 4H)。

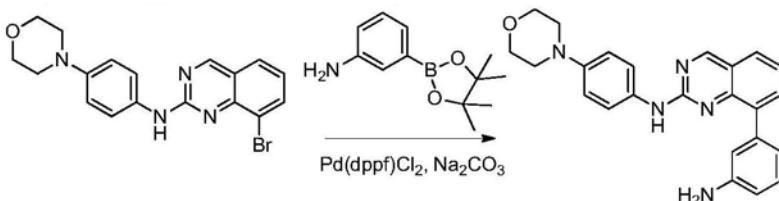
实施例2:N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺



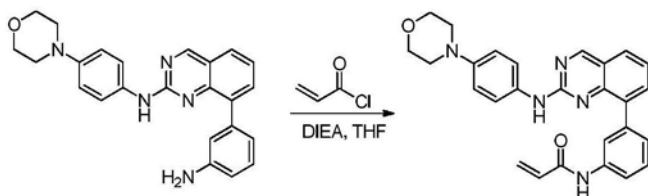
[0220] 向4-吗啉基苯胺 (154mg, 0.86mmol, 1当量) 和8-溴-2-氯喹唑啉 (210mg, 0.86mmol, 1当量) 在MeCN (10mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (138mg, 1mmol, 2当量), 并将混合物在 120°C 下搅拌12h。将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=1:1, v/v) 进行纯化, 以得到呈棕色固体的8-溴-N-(4-吗啉基苯基) 喹唑啉-2-胺 (170mg, 51.5% 产率)。



[0221] 向8-溴-N-(4-吗啉基苯基) 喹唑啉-2-胺 (77mg, 0.2mmol, 1当量) 和3-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(66mg,0.3

mmol,1.5当量)在二氧杂环己烷(5mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(63mg,0.6mmol,3当量),随后在N₂保护下添加Pd(dppf)Cl₂(16mg,0.006mmol,0.1当量)。将混合物在90°C下搅拌12h,随后冷却至室温,用EA(30mL)稀释并过滤。浓缩滤液,并将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=1:2,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的8-(3-氨基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(61mg,76.8%产率)。



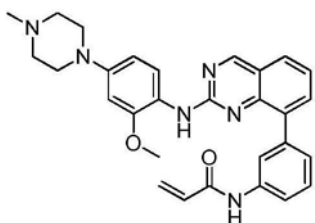
[0222] 向8-(3-氨基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(61mg,

0.15mmol,1当量)的THF(5mL)溶液中添加DIEA(0.12mL,0.6

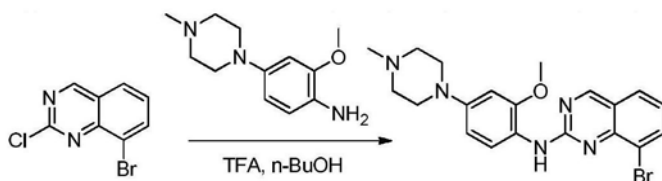
mmol,4当量),随后添加丙烯酰氯(27mg,0.3mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h,随后用盐水洗涤,干燥,浓缩并通过柱色谱法(PE/EA=1:2,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(25.1mg,38.7%产率)。LRMS(M+H⁺)m/z计算值452.2,实测值452.3。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)δ9.08(s,1H),8.02-8.05(m,1H),7.82-7.84(m,2H),7.65-7.73(m,3H),7.50-7.53(m,2H),7.38(t,1H),7.26-7.28(m,1H),7.21(s,1H),6.77-

6.81(m,2H),6.45(dd,1H),6.20-6.26(m,1H),5.77(dd,1H),3.85(t,4H),3.07(t,4H)。

实施例3:N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

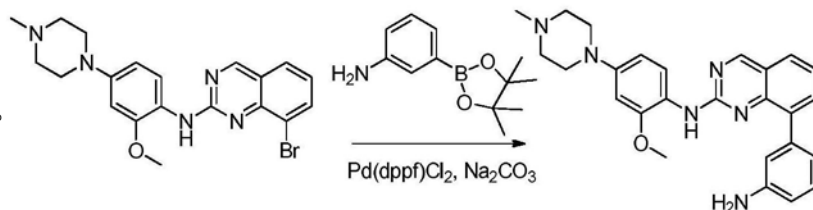


N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0223] 向2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(331mg,1.5mmol,1当量)和8-溴-2-氯喹唑啉(363mg,1.5mmol,1当量)在n-BuOH(10mL)中的溶液中添加TFA(0.14mL,1.8mmol,1.2当量)。将混合物在110°C下搅拌12h。随后将溶液冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于EA(20mL)中,用Na₂CO₃水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(EA/MeOH=5:1,v/v)进行纯化,以得到8-溴-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹

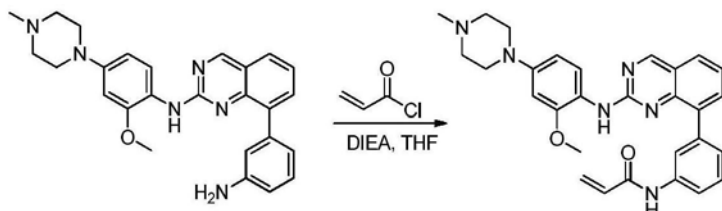
唑啉-2-胺 (140mg, 22% 产率)。



[0224] 向8-溴-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (140

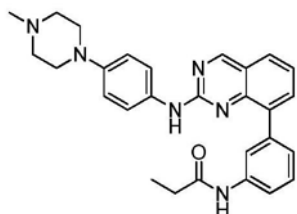
mg, 0.33mmol, 1当量) 和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (110mg, 0.5mmol, 1.5当量) 在二氧杂环己烷 (10mL) 和H₂O (2mL) 中的溶液中添加Na₂CO₃ (70mg, 0.6mmol, 3当量), 随后在N₂保护下添加Pd(dppf)Cl₂ (25mg, 0.03mmol 0.1当量)。将混合物在90

°C、N₂保护下搅拌12h, 随后冷却至室温, 用EA (10mL) 稀释并过滤。浓缩滤液, 并将所得残余物通过柱色谱法 (EA/MeOH=5:1, v/v) 进行纯化, 以得到8-(3-氨基苯基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (110mg, 75.8% 产率)。



[0225] 向8-(3-氨基苯基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (110mg, 0.25mmol, 1当量) 的THF (5mL) 溶液中添加DIEA (0.13mL, 0.75mmol, 3当量), 随后添加丙烯酰氯 (27mg, 0.3mmol, 2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 随后用EA (10mL) 稀释, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。使所得残余物从EA中再结晶, 以得到呈黄色固体的8-(3-氨基苯基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (32.7mg, 26.4% 产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值495.2, 实测值495.3。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.82-7.87 (m, 3H), 7.71 (dd, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 6.43-6.54 (m, 2H), 6.26-6.37 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (t, 4H), 2.64 (t, 4H), 2.40 (s, 3H)。

实施例4:N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺的制备

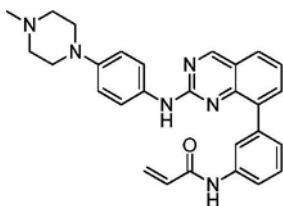


N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺

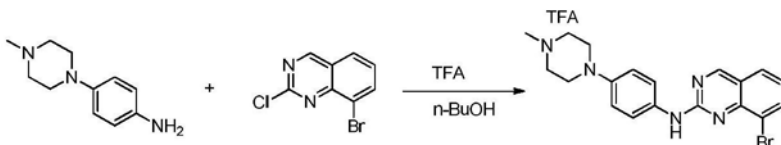
[0226] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺 (20mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值467.2, 实测值467.2。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.05 (s, 1H), 7.62-7.90 (m, 6H), 7.28-7.49 (m, 5H), 6.81 (d, 2H), 3.15 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 2.32-

2.43 (m, 5H), 1.12 (t, 3H)。

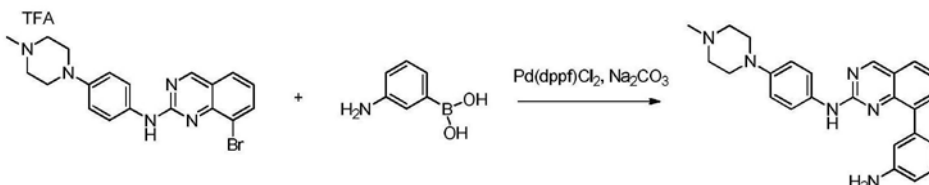
实施例5: N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



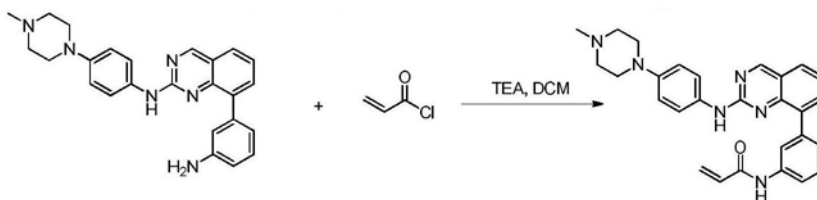
N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0227] 向4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(9.55g, 50mmol, 1当量)和8-溴-2-氯喹唑啉(12.1g, 50mmol, 1当量)在n-BuOH(200mL)中的悬浮液中添加TFA(7.6mL, 100mmol, 2当量)。将混合物在90℃下搅拌12h。将溶液冷却至室温,并通过过滤收集沉淀物,将沉淀物用EA洗涤,真空干燥,以得到呈绿色固体的8-溴-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺(17.2g, 67%)。



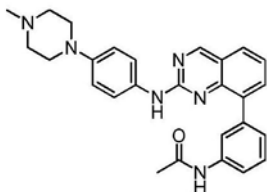
[0228] 向8-溴-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺(17.2g, 33.6mmol, 1当量)和(3-氨基苯基)硼酸(5.52g, 40.3mmol, 1.2当量)在二氧杂环己烷(200mL)和H₂O(40mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(14.2g, 134.4mmol, 4当量),随后在N₂保护下添加Pd(dppf)Cl₂(1.4g, 1.7mmol, 0.05当量)。将混合物在90℃下搅拌12h,随后冷却至室温,用EA(30mL)稀释并过滤。浓缩滤液,并将所得残余物通过柱色谱法(DCM/MeOH=20:1, v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的8-(3-氨基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺(13.3g, 96%产率)。



[0229] 向在冰浴中冷却的8-(3-氨基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺(13.3g, 32.4mmol, 1当量)的DCM(400mL)溶液中添加TEA(9.9mL, 64.8mmol, 2当量),并逐滴添加丙烯酰氯(3.1mL, 39mmol, 1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h,用盐水洗涤,经无水N₂SO₄干燥,浓缩,并将所得残余物通过柱色谱法(DCM/MeOH=10:1, v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(11g, 73%产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值465.2, 实测值465.1。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49-7.97 (m, 8H), 7.34-7.39 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.42-6.48 (m, 1H),

6.22-6.31 (m, 1H) , 5.76 (dd, 1H) , 3.16 (t, 4H) , 2.64 (t, 4H) , 2.41 (s, 3H) 。

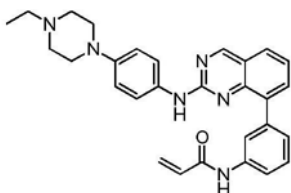
实施例6:N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺

[0230] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)乙酰胺(20mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值453.2,实测值453.2。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ9.08 (s, 1H) , 7.63-7.90 (m, 6H) , 7.50 (d, 2H) , 7.38 (t, 1H) , 7.23 (s, 2H) , 6.83 (d, 2H) , 3.17 (t, 4H) , 2.61 (t, 4H) , 2.34 (s, 3H) , 2.19 (s, 3H) 。

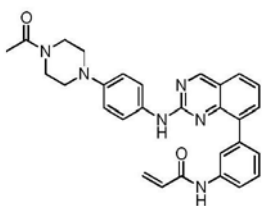
实施例7:N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0231] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(44.2mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值479.2,实测值479.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ9.07 (s, 1H) , 7.47-7.92 (m, 9H) , 7.38 (t, 1H) , 7.22 (s, 1H) , 6.81 (d, 2H) , 6.42-6.46 (m, 2H) , 5.77 (d, 1H) , 3.21-3.24 (m, 4H) , 2.75-2.81 (m, 4H) , 2.63-2.65 (m, 2H) , 1.22-1.29 (m, 3H) 。

实施例8:N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

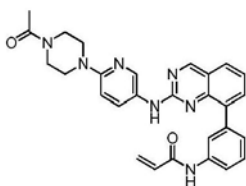


N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0232] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(653mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值493.2,实测值493.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ10.29 (s, 1H) , 9.70 (s, 1H) , 9.30 (s, 1H) , 7.75-8.01 (m, 6H) , 7.32-7.51 (m, 3H) , 6.73 (d, 2H) , 6.44-6.53 (m, 1H) , 6.24-6.53 (m, 1H) , 5.75-5.79 (m, 1H) , 3.54-3.56 (m, 4H) , 2.90-3.00 (m,

4H), 2.04 (s, 3H)。

实施例9: N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备

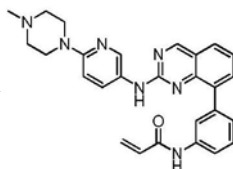


N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

[0233] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(10.4mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值494.2, 实测值494.1。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 7.32-7.89 (m, 9H), 6.26-6.58 (m, 3H), 5.78 (d, 1H), 3.40-3.77 (m, 8H), 2.16 (s, 3H)。

实施例10: N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-

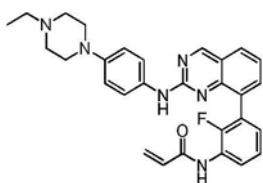
基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

[0234] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(22mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值466.2, 实测值465.9。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.33-8.42 (m, 2H), 7.82-7.93 (m, 4H), 7.39-7.49 (m, 3H), 6.40-6.63 (m, 3H), 5.80 (dd, 1H), 3.52-3.54 (m, 4H), 2.91-2.94 (m, 4H), 2.63 (s, 3H)。

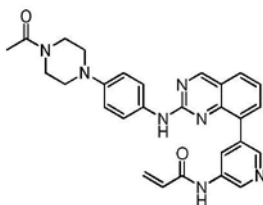
实施例11: N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酸酰胺

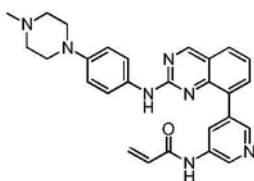
[0235] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酸酰胺(9.1mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值497.2, 实测值497.2。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.09 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 7.78-7.80 (m, 3H), 7.53 (d, 2H), 7.23-7.43 (m, 4H), 7.10 (t, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.30-6.50 (m, 2H), 5.84 (d, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.35-3.38 (m, 4H), 3.00-3.13 (m, 4H), 2.84-2.89 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 3H)。

实施例12: N-(5-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酸酰胺的制备



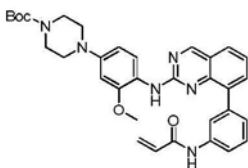
N-(5-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
[0236] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(5-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺(23.7mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值494.2, 实测值494.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10.52 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.48-8.50 (m, 2H), 7.95 (dd, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.28-6.55 (m, 2H), 5.82 (d, 1H), 3.50-3.56 (m, 4H), 2.90-3.02 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。

实施例13:N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺的制备

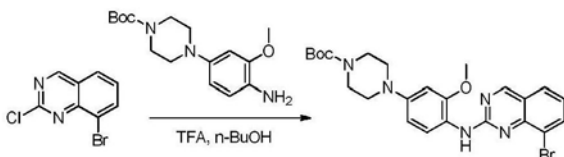


N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺
[0237] 如针对N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(5-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺(24.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z calculated 466.2, 实测值465.9。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47-8.48 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.43 (t, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.45-6.49 (m, 2H), 5.86 (dd, 1H), 3.17-3.20 (m, 4H), 2.90-2.93 (m, 4H), 2.59 (s, 3H)。

实施例14:4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

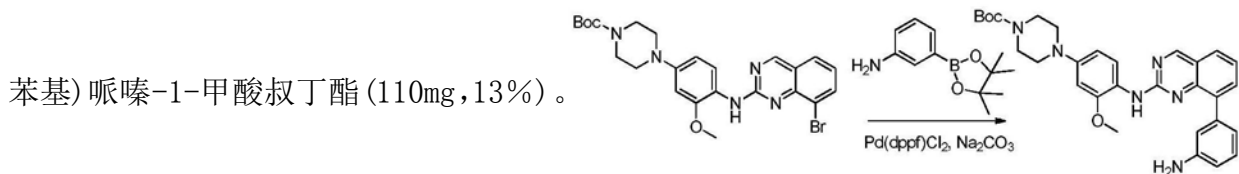


4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

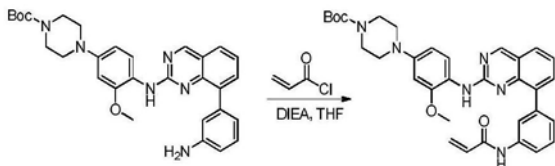


[0238] 向4-(4-氨基-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(450mg, 1.5mmol, 1当量)和8-溴-2-氯喹唑啉(363mg, 1.5mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的溶液中添加TFA(0.14mL, 1.8mmol, 1.2当量)。将混合物在110°C下搅拌12h, 随后冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶

解于EA,用Na₂CO₃水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=1:1,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的4-(4-((8-溴喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基

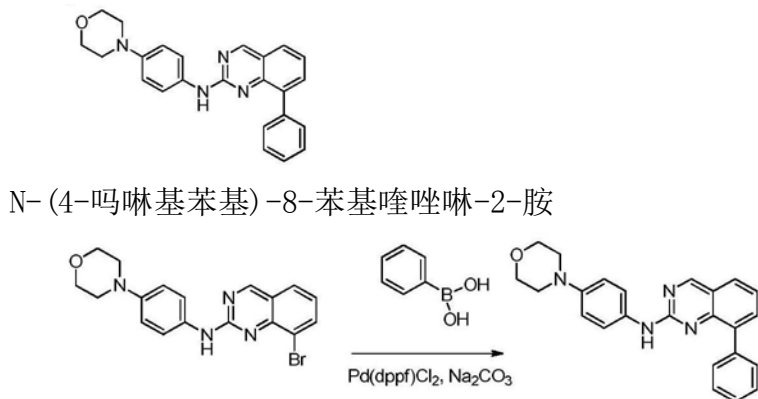


[0239] 向4-(4-((8-溴喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(110mg,0.2mmol,1当量)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(66mg,0.3mmol,1.5当量)在二氧杂环己烷(10mL)和H₂O(2mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(43mg,0.4mmol,2当量),随后在N₂保护下添加Pd(dppf)Cl₂(20mg,0.02mmol,0.1当量)。将混合物在90°C、N₂保护下搅拌12h,随后冷却至室温,用EA(20mL)稀释并过滤。浓缩滤液,并将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=1:1,v/v)进行纯化,以得到4-(4-((8-(3-氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(82mg,72%产率)。



[0240] 向4-(4-((8-(3-氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(82mg,0.16mmol,1当量)的THF(5mL)溶液中添加DIEA(0.1mL,0.48mmol,3当量),随后添加丙烯酰氯(30mg,0.32mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h,随后用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=2:3,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基-3-氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(19.7mg,22%产率)。LRMS(M+H⁺)m/z计算值581.3,实测值581.2。¹H NMR(CDCl₃,300MHz)δ9.09(s,1H),8.58(d,2H),8.11(d,1H),7.82-7.87(m,3H),7.73(d,1H),7.52-7.54(m,1H),7.36-7.41(m,2H),6.45-6.55(m,2H),6.21-6.35(m,2H),5.78(dd,1H),3.91(s,3H),3.58(t,4H),3.04(t,4H),1.48(s,9H)。

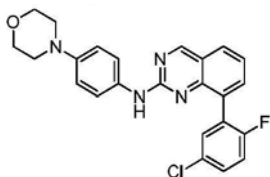
实施例15:N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺的制备



[0241] 向8-溴-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(77mg,0.2mmol,1当量)和苯基硼酸(37mg,0.3mmol,1.5当量)在二氧杂环己烷(5mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(63mg,0.6mmol,3当量),随后在N₂保护下添加Pd(dppf)Cl₂(16mg,0.006mmol,0.1当量)。将混合物

在90°C、N₂保护下搅拌12h,随后冷却至室温,用EA (15mL) 稀释并过滤。浓缩滤液,并将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=1:1, v/v) 进行纯化,以得到N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺。(30.3mg, 39.4%产率) LRMS (M+H⁺) m/z 计算值383.2, 实测值383.1。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ9.08 (s, 1H), 7.63-7.81 (m, 6H), 7.38-7.53 (m, 4H), 7.21 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 3.88 (t, 4H), 3.10 (t, 4H)。

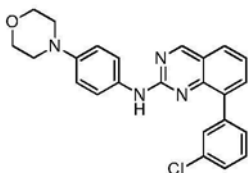
实施例16:8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

[0242] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(80mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值435.1, 实测值435.1。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ9.08 (s, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.82-6.85 (m, 2H), 3.88 (t, 4H), 3.10 (t, 4H)。

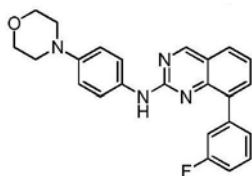
实施例17:8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

[0243] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(50.4mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值417.1, 实测值417.1。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ9.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74-7.81 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.90 (d, 2H), 3.90 (t, 4H), 3.13 (t, 4H)。

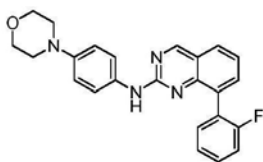
实施例18:8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

[0244] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(58.6mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值401.2, 实测值401.2。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ9.10 (s, 1H), 7.59-7.83 (m, 5H), 7.37-7.57 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.86 (d, 2H), 3.90 (t, 4H), 3.13 (t, 4H)。

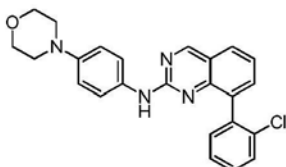
实施例19:8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

[0245] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(40.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值401.2, 实测值401.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.76–7.83 (m, 2H), 7.55–7.60 (m, 3H), 7.23–7.42 (m, 5H), 6.78 (d, 2H), 3.89 (t, 4H), 3.10 (t, 4H)。

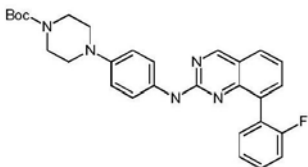
实施例20: 8-(2-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(2-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

[0246] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(2-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺(19.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值417.1, 实测值417.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.75–7.80 (m, 3H), 7.59–7.62 (m, 1H), 7.38–7.451 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 6.73 (d, 2H), 3.87 (t, 4H), 3.09 (t, 4H)。

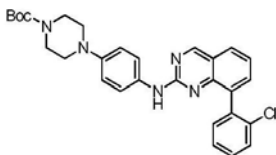
实施例21: 4-(4-((8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



4-(4-((8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0247] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备4-(4-((8-(2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7.7mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值500.2, 实测值500.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.76–7.82 (m, 2H), 7.54–7.57 (m, 3H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.29–7.33 (m, 2H), 7.19–7.26 (m, 2H), 6.76–6.81 (m, 2H), 3.61 (t, 4H), 3.04 (t, 4H), 1.51 (s, 9H)。

实施例22: 4-(4-((8-(2-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

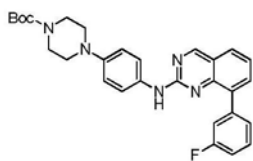


4-(4-((8-(2-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0248] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备4-(4-((8-(2-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值515.2, 实测值516.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.78 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.38–7.50 (m, 6H),

7.18 (s, 1H), 6.73 (d, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.04 (m, 4H)。

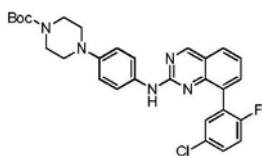
实施例23: 4-(4-((8-(3-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



4-(4-((8-(3-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0249] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备4-(4-((8-(3-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7.3mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值500.2, 实测值500.1。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.37-7.83 (m, 8H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 3.60-3.63 (m, 4H), 3.06-3.09 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

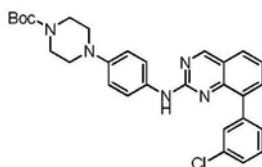
实施例24: 4-(4-((8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



4-(4-((8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0250] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备4-(4-((8-(5-氯-2-氟苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.2mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值500.2, 实测值500.1。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.37-7.83 (m, 8H), 7.22-7.27 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 3.60-3.63 (m, 4H), 3.06-3.09 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

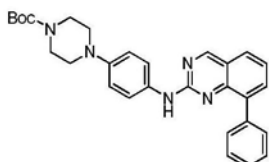
实施例25: 4-(4-((8-(3-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



4-(4-((8-(3-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0251] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备4-(4-((8-(3-氯苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(6.1mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值516.2, 实测值516.2。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.37-7.88 (m, 9H), 7.23 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 3.60-3.63 (m, 4H), 3.06-3.09 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

实施例26: 4-(4-((8-苯基喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备

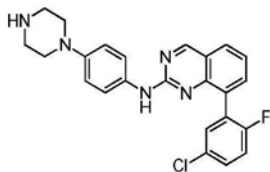


4-(4-((8-苯基喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0252] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备4-(4-((8-苯基喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7.6mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值482.2, 实测值482.2。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.40–7.81 (m, 9H), 7.21 (s, 1H), 6.84 (d, 2H), 3.60–3.63 (m, 4H), 3.05–3.09 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

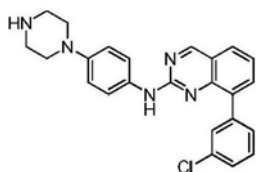
实施例27: 8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

[0253] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(5-氯-2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (13.5mg)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 计算值434.1, 实测值434.2。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.37–7.79 (m, 8H), 6.85 (d, 2H), 3.12–3.15 (m, 8H)。

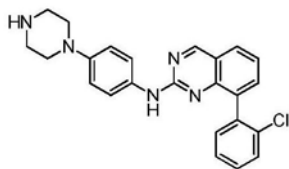
实施例28: 8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

[0254] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(3-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (20.1mg)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 计算值416.2, 实测值416.2。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.30–7.85 (m, 10H), 6.89 (d, 2H), 3.12–3.15 (m, 8H)。

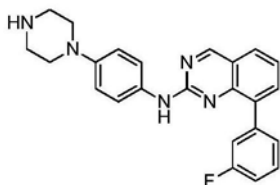
实施例29: 8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

[0255] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(2-氯苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (24.5mg)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 计算值416.2, 实测值416.2。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.28–7.78 (m, 10H), 6.72 (d, 2H), 3.10 (m, 8H)。

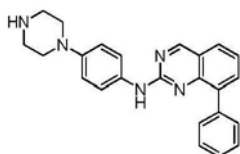
实施例30: 8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

[0256] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(3-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺 (7.6mg)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 计算值400.2, 实测值400.1。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.29–7.80 (m, 9H), 7.15 (t, 1H), 6.86 (d, 2H), 3.06–3.11 (m, 8H)。

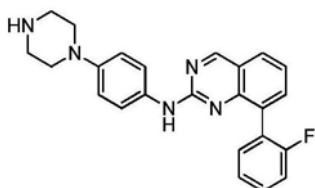
实施例31:8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

[0257] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-苯基-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺(14.6mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值382.2, 实测值382.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.33-7.81 (m, 11H), 6.82 (d, 2H), 3.10 (m, 8H)。

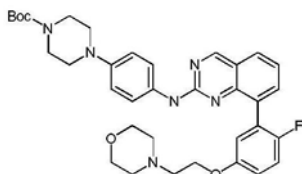
实施例32:8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺的制备



8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺

[0258] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(2-氟苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基)苯基)喹唑啉-2-胺(41.6mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值400.2, 实测值400.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.18-7.79 (m, 10H), 6.78 (d, 2H), 3.04-3.06 (m, 8H)。

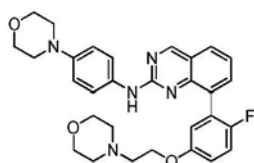
实施例33:4-(4-((8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的制备



4-(4-((8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0259] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备4-(4-((8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(12.6mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值629.3, 实测值629.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.08 (s, 1H), 7.79 (t, 2H), 7.58-7.75 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.59-3.73 (m, 8H), 3.04-3.07 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.54-2.58 (m, 4H), 1.51 (s, 1H)。

实施例34:8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺的制备

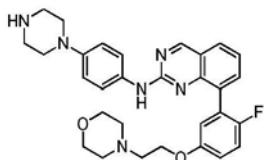


8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺

[0260] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙

氧基) 苯基)-N-(4-吗啉基苯基) 喹唑啉-2-胺 (11mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值 530.2, 实测值 530.3。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.77 (t, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.87 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 3.08 (t, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.55 (t, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

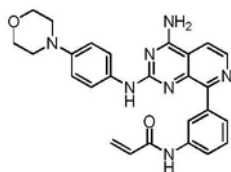
实施例35: 8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基) 苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 喹唑啉-2-胺的制备



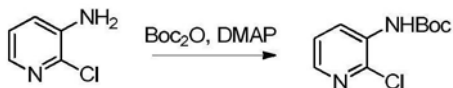
8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基) 苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 喹唑啉-2-胺

[0261] 如针对N-(4-吗啉基苯基)-8-苯基喹唑啉-2-胺所述制备8-(2-氟-5-(2-吗啉基乙氧基) 苯基)-N-(4-(哌嗪-1-基) 苯基) 喹唑啉-2-胺 (53.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值 529.3, 实测值 529.3。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 9.08 (s, 1H), 7.78 (t, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.06-7.14 (m, 3H), 6.79 (d, 2H), 4.091 (t, 2H), 3.69 (t, 4H), 3.20 (m, 8H), 2.78 (t, 2H), 2.54 (m, 4H)。

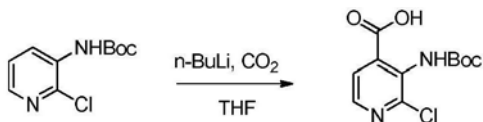
实施例36: N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺的制备



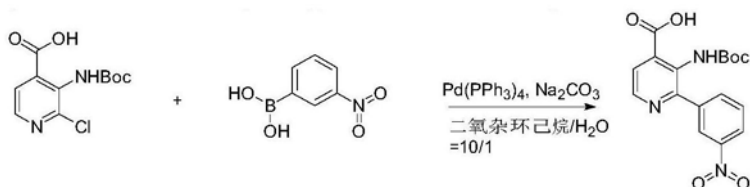
N-(3-(4-氨基-2-((4-吗啉基苯基) 氨基) 吡啶并[3,4-d] 嘧啶-8-基) 苯基) 丙烯酰胺



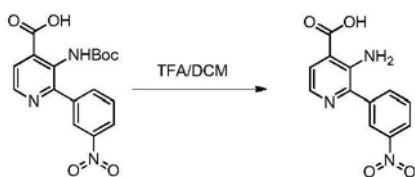
[0262] 在室温下向2-氯吡啶-3-胺 (12.9g, 0.1mol, 1当量) 和DMAP (13.4g, 0.11mmol, 1.1当量) 在DCM (150mL) 中的溶液中逐滴添加Boc₂O (24.0g, 0.11mmol, 1.1当量)。将所得混合物在室温下搅拌3h, 随后浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法 (EA/PE=1/30, v/v) 进行纯化, 以得到(2-氯吡啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (16.99g, 74.2% 产率)。



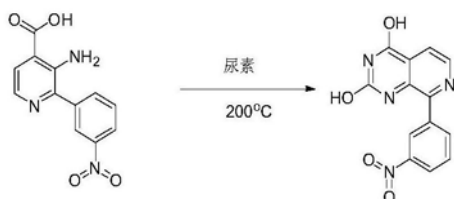
[0263] 在-78°C、N₂下, 向(2-氯吡啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.29g, 10mmol, 1当量) 在THF (50mL) 中的混合物中逐滴添加n-BuLi (12mL, 2.5M, 30mmol, 3当量)。将混合物在-78°C下搅拌1h, 随后用CO₂鼓泡30min, 浓缩, 用饱和的Na₂CO₃溶液洗涤, 并用EA (100mL X 2) 萃取。将水相用浓HCl酸化至pH 4-5, 用EA (100mL X 2) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到3-((叔丁氧羰基) 氨基)-2-氯异烟酸 (2.1g, 76.9% 产率)。



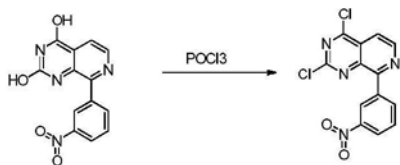
[0264] 将3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯异烟酸(7.26g, 27mmol, 1当量)、(3-硝基苯基)硼酸(4.9g, 29mmol, 1.1当量)、 Na_2CO_3 (11.45g, 110mmol, 4当量)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.54g, 2.7mmol, 0.1当量)在二氧杂环己烷(100mL)和水(10mL)中的混合物在 100°C 下加热过夜,随后冷却并浓缩。将所得残余物溶解于DCM(30mL)中并过滤。浓缩滤液,以得到粗3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(3-硝基苯基)异烟酸,其用于下一个步骤而无需进一步纯化。



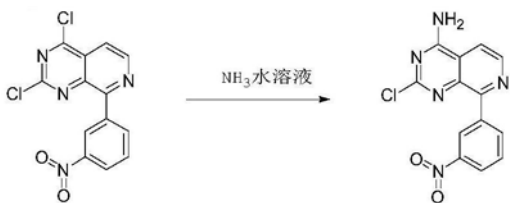
[0265] 向粗3-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(3-硝基苯基)异烟酸(6.8g, 19mmol, 1当量)在DCM(50mL)中的室温溶液中逐滴添加TFA(10mL, 108mmol, 4当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,随后浓缩。将残余物通过RP-HPLC进行纯化,以得到呈黄色固体的3-氨基-2-(3-硝基苯基)异烟酸(4.7g, 96%产率)。



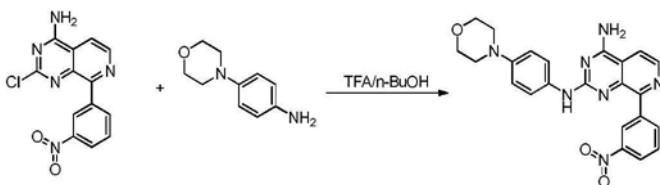
[0266] 将3-氨基-2-(3-硝基苯基)异烟酸(4.7g, 18mmol, 1当量)和尿素(10.9g, 180mmol, 50当量)的混合物在 200°C 下搅拌6h,随后冷却并倒入冰水中。通过过滤收集固体,随后将固体悬浮于5%NaOH水溶液中并在室温下搅拌过夜。通过过滤收集固体,将固体用 H_2O (100mL X 3)洗涤并真空干燥,以得到8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二醇(3.7g, 71.8%产率)。



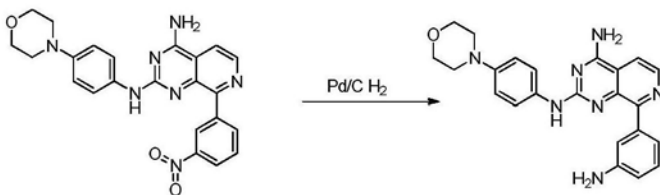
[0267] 向8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二醇(3.7g, 13mmol, 1当量)在 POCl_3 (40mL)中的混合物中添加DMF(0.5mL)。将混合物在 130°C 下搅拌12h,随后冷却至室温并浓缩。将残余物溶解于EA(40mL)中并在剧烈搅拌下缓慢倒入冰水中。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法($\text{PE}/\text{EA}=4/1, \text{v/v}$)进行纯化,以得到2,4-二氯-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.25g, 30%产率)。



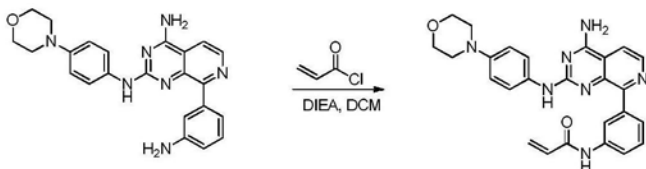
[0268] 向在0℃下的氢氧化氨(2.97mL, 38.9mmol, 10当量)的THF(5mL)溶液中添加2,4-二氯-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(1.25g, 3.89mmol, 1当量)的THF(25mL)溶液。将混合物在0℃下搅拌30min,随后用EA(50mL)稀释,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法(DCM/MeOH=10:1, v:v)进行纯化,以得到2-氯-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(0.517g, 44%产率)。



[0269] 向4-吗啉基苯胺(65mg, 0.36mmol, 1.1当量)和2-氯-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺(100mg, 0.33mmol, 1当量)在n-BuOH(20mL)中的溶液中添加TFA(75mg, 0.66mmol, 2当量)。将混合物在100℃下搅拌12h,随后冷却至室温。通过过滤收集沉淀物,将沉淀物用MeOH(10mL X 2)洗涤并真空干燥,以得到N²-(4-吗啉基苯基)-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺(95mg, 65%产率)。



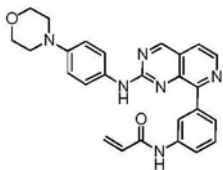
[0270] 向N²-(4-吗啉基苯基)-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺(55mg, 0.12mmol, 1当量)和DIEA(32mg, 0.24mmol, 2当量)在EA(10mL)中的溶液中添加Pd/C(5.5mg, w/w>50%)。将混合物在室温、H₂气氛(1atm)下搅拌过夜,随后过滤并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(DCM/MeOH=10:1, v:v)进行纯化,以得到8-(3-氨基苯基)-N²-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺(32mg, 65%产率)。



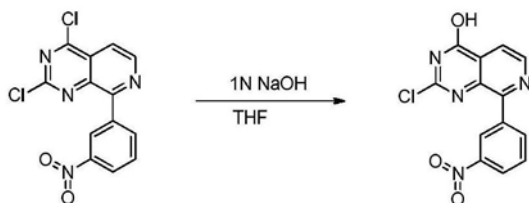
[0271] 向8-(3-氨基苯基)-N²-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2,4-二胺(26mg, 0.06mmol, 1当量)的DCM(10mL)溶液中添加DIEA(0.04mL, 0.18mmol, 3当量),随后添加丙烯酰氯(0.006mL, 0.12mmol, 1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h,随后用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过RP-HPLC进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(4-吗啉基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺(8.3mg, 30%产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值468.2, 实测值468.2。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 8.60 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.43-6.49

(m, 2H), 5.85 (dd, 1H), 3.85–3.87 (m, 4H), 3.85–3.87 (m, 4H)。

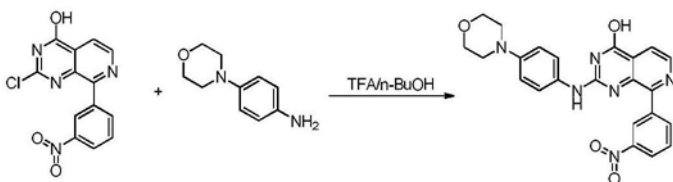
实施例37: N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



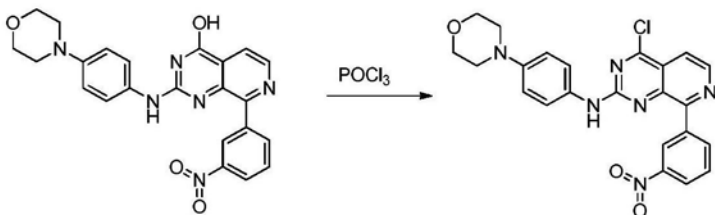
N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺



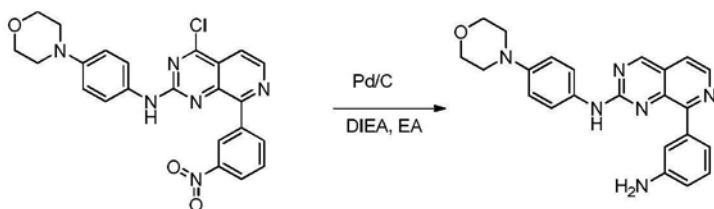
[0272] 向2,4-二氯-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶(455mg, 1.42mmol, 1当量)的THF(10mL)溶液中添加NaOH(1N, 5mL, 5mmol, 3.52当量)。将混合物在室温下搅拌2h, 随后用EA(50mL)稀释, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法(DCM/MeOH=10:1, v:v)进行纯化, 以得到2-氯-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(395mg, 92.7%产率)。



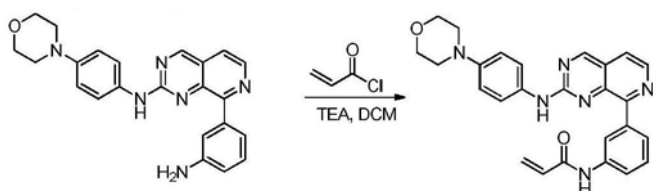
[0273] 向4-吗啉基苯胺(258mg, 1.45mmol, 1.1当量)和2-氯-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(395mg, 1.32mmol, 1当量)在n-BuOH(20mL)中的溶液中添加TFA(266mg, 2.64mmol, 2当量)。将混合物在100°C下搅拌12h, 随后冷却至室温。通过过滤收集沉淀物, 将沉淀物用MeOH(10mL X 2)洗涤并真空干燥, 以得到2-((4-吗啉基苯基)氨基)-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(350mg, 65%产率)。



[0274] 将2-((4-吗啉基苯基)氨基)-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(350mg, 0.79mmol, 1当量)在POCl₃(15mL)中的混合物加热至140°C持续2h, 随后冷却至室温并浓缩。将残余物溶解于EA(50mL)中并缓慢倒入冰水中。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到4-氯-N-(4-吗啉基苯基)-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(305mg, 83.8%产率)。

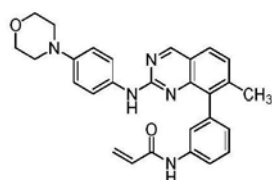


[0275] 向4-氯-N-(4-吗啉基苯基)-8-(3-硝基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(305mg, 0.66mmol, 1当量)和DIEA(235mg, 1.82mmol, 2.76当量)在EA(15mL)中的溶液中添加Pd/C(30mg, w/w>50%)。将混合物在室温、H₂气氛(1atm)下搅拌过夜,随后过滤并浓缩。将所得残余物通过快速柱色谱法(PE/EA=1/4, v:v)进行纯化,以得到8-(3-氨基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺。

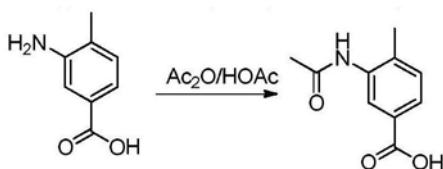


[0276] 向8-(3-氨基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-胺(50mg, 0.13mmol, 1当量)的DCM(10mL)溶液中添加TEA(35mg, 0.35mmol, 2.7当量),随后添加丙烯酰氯(0.008mL, 0.16mmol, 1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h,随后用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过RP-HPLC进行纯化,以得到N-(3-(2-((4-吗啉基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基)苯基)丙烯酰胺(4.1mg, 6.9%产率)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值453.2,实测值453.1。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ9.44 (s, 1H), 8.53-8.55 (m, 2H), 7.90-8.34 (m, 3H), 7.56-7.75 (m, 3H), 7.05-7.28 (m, 2H), 6.43-6.49 (m, 2H), 5.81-5.87 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 4H), 3.18-3.38 (m, 4H)。

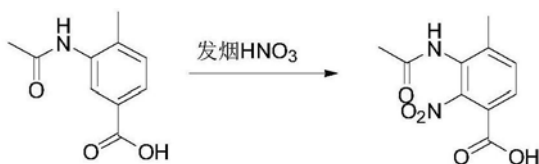
实施例38:N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



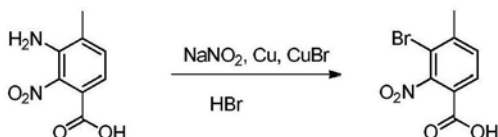
[0277] 在室温下经1h向3-氨基-4-甲基苯甲酸(100g, 0.66mol, 1.0当量)的AcOH(1.34L)溶液中逐滴添加Ac₂O(412g, 4.04mol, 6当量)。将混合物搅拌过夜。通过过滤收集固体,将固体用EA(200mL X 3)洗涤并真空干燥,以得到3-乙酰氨基-4-甲基苯甲酸(123g, 96.2%产率)。



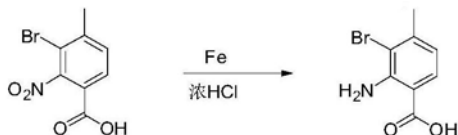
[0278] 经1h向在 $0-5^\circ\text{C}$ 下的发烟 HNO_3 溶液(500mL)中分批添加3-乙酰氨基-4-甲基苯甲酸(123g, 0.637mol, 1当量)。将混合物搅拌1.5h, 随后添加冰。将混合物再搅拌30min。通过过滤收集固体, 并将固体真空干燥, 以得到3-乙酰氨基-4-甲基-2-硝基苯甲酸(82g, 54%产率)。



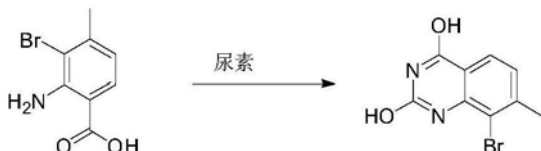
[0279] 向3-乙酰氨基-4-甲基-2-硝基苯甲酸(79g, 0.33mol, 1.0当量)的二氧杂环己烷(400mL)溶液中逐滴添加 HCl (6N, 200mL)。将混合物回流加热过夜, 随后用EA(200mL X 3)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将固体用混合溶剂($\text{PE}/\text{EA}=10/1, \text{v/v}$)磨碎并过滤, 以得到3-氨基-4-甲基-2-硝基苯甲酸(60g, 92.7%产率)。



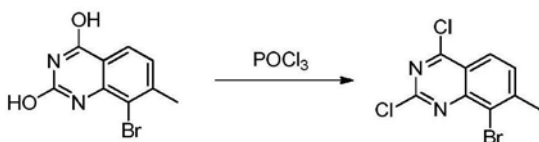
[0280] 向在 0°C 下的3-氨基-4-甲基-2-硝基苯甲酸(48.5g, 0.25mol, 1.0当量)的 HBr (500mL)溶液中逐滴添加在水(100mL)中的 NaNO_2 (30.7g, 0.44mol, 1.8当量)。15min后, 分批添加 Cu 粉(2.91g, 0.045mol, 0.18当量)。30min后, 将混合物在 60°C 下加热1h, 随后冷却并添加冰水直到形成黄色沉淀物。过滤出沉淀物, 将沉淀物用水洗涤并真空干燥, 以得到3-溴-4-甲基-2-硝基苯甲酸(56.7g, 86.5%产率)。



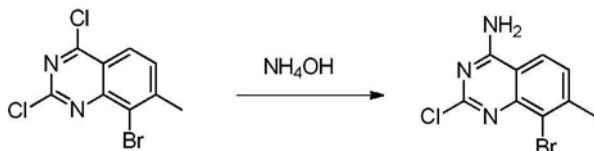
[0281] 向3-溴-4-甲基-2-硝基苯甲酸(56.7g, 0.22mol, 1.0当量)和浓 HCl (50mL)在EtOH(700mL)中的溶液中分批添加 Fe (36.8g, 0.66mol, 3当量)。将混合物回流加热过夜, 随后浓缩并用 NaOH (1N)调节至 $\text{pH } 8\sim 9$ 并过滤。将滤液中和至 $\text{pH } \sim 6$, 过滤出所得沉淀物并真空干燥, 以得到2-氨基-3-溴-4-甲基苯甲酸(49.5g, 97.8%产率)。



[0282] 将2-氨基-3-溴-4-甲基苯甲酸(2.29g, 10mmol, 1当量)和尿素(8.9g, 150mmol, 15当量)的混合物在 200°C 下搅拌3h, 随后倒入冰水中。通过过滤收集固体, 将固体用 H_2O 洗涤三次并真空干燥, 以得到8-溴-7-甲基喹啉-2,4-二醇(1.6g, 64%产率)。



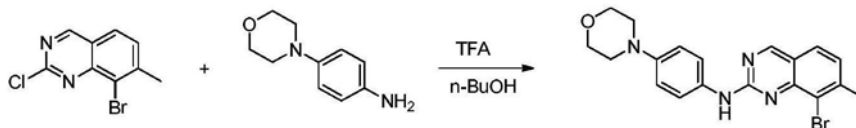
[0283] 向8-溴-7-甲基喹唑啉-2,4-二醇 (1.6g, 6.2mmol, 1当量) 在POCl₃ (20mL) 中的混合物中添加DMF (0.5mL)。将混合物在130℃下搅拌12h, 随后冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于EA (50mL) 中并在剧烈搅拌下倒入冰水中。将有机相分离并用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=10:1, v/v) 进行纯化, 以得到呈白色固体的8-溴-2,4-二氯-7-甲基喹唑啉 (1.2g, 66.7%产率)。



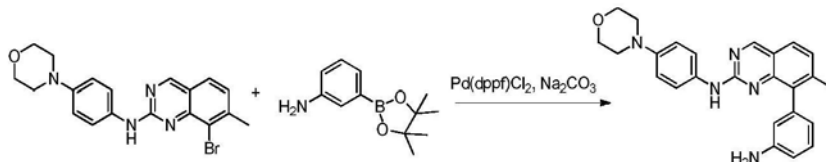
[0284] 向冷却至0℃的氢氧化氨 (3mL, 41mmol, 10当量) 的THF (25mL) 溶液中添加8-溴-2,4-二氯-7-甲基喹唑啉 (1.2g, 4.1mmol, 1当量) 的THF (25mL) 溶液。将混合物在0℃下搅拌30min, 随后用EA (50mL) 稀释, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=10:1, v/v) 进行纯化, 以得到呈白色固体的8-溴-2-氯-7-甲基喹唑啉-4-胺 (1.0g, 90.9%产率)。



[0285] 向在70℃下的8-溴-2-氯-7-甲基喹唑啉-4-胺 (1.0g, 3.7mmol, 1当量) 的THF (20mL) 溶液中逐滴添加亚硝酸异戊酯 (1.9mL, 14.8mmol, 4当量)。将所得混合物在70℃下搅拌12h, 随后冷却至室温并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=8:1, v/v) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的8-溴-2-氯-7-甲基喹唑啉 (540mg, 56.8%产率)。

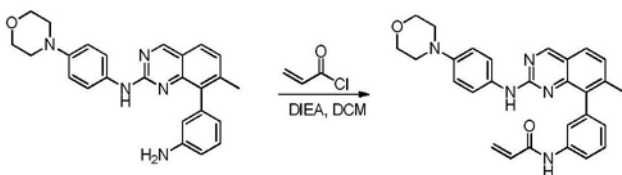


[0286] 向4-吗啉基苯胺 (186mg, 1.05mmol, 1当量) 和8-溴-2-氯-7-甲基喹唑啉 (270mg, 1.05mmol, 1当量) 在n-BuOH (10mL) 中的溶液中添加TFA (0.09mL, 1.2mmol, 1.2当量)。将混合物在80℃下搅拌12h, 冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于EA (10mL) 中, 用Na₂CO₃溶液洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=3:1, v/v) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的8-溴-7-甲基-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺 (311mg, 74.6%产率)。



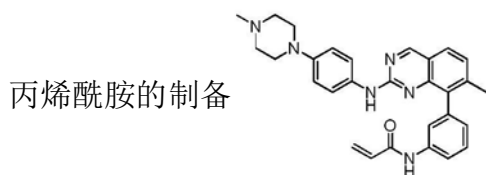
[0287] 向8-溴-7-甲基-N-(4-吗啉基苯基)喹唑啉-2-胺 (311mg, 0.78mmol, 1当量) 和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (213.7mg, 1.56mmol, 2当量) 在二氧杂环己烷 (16mL) 和水 (4mL) 中的溶液中添加Na₂CO₃ (330mg, 3.12mmol, 4当量), 随后在N₂保护

下添加Pd (dppf) Cl₂ (65mg, 0.08mmol, 0.1当量)。在N₂保护下将混合物在90℃搅拌12h, 冷却至室温, 用EA (40mL) 稀释并过滤。浓缩滤液, 并将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=1/2, v/v) 进行纯化, 以得到8-(3-氨基苯基)-7-甲基-N-(4-吗啉基苯基) 喹唑啉-2-胺 (274mg, 85.4% 产率)。



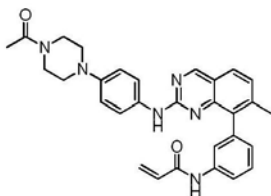
[0288] 向8-(3-氨基苯基)-7-甲基-N-(4-吗啉基苯基) 喹唑啉-2-胺 (70mg, 0.17mmol, 1当量) 的DCM (10mL) 溶液中添加DIEA (0.10mL, 0.51mmol, 3当量), 随后添加丙烯酰氯 (0.017mL, 0.20mmol, 1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 用EA稀释, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=1:3, v/v) 进行纯化, 以得到N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺 (22mg, 27.8% 产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值466.2, 实测值466.2。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.07-8.11 (m, 1H), 7.14-7.66 (m, 9H), 6.69-6.76 (m, 2H), 6.18-6.47 (m, 2H), 5.75-5.79 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 4H), 3.03-3.10 (m, 4H), 2.41 (t, 4H), 2.41 (s, 3H)。

实施例39: N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)



N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺
[0289] 如针对N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺所述制备N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺 (18.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值479.2, 实测值479.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.32 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.31-7.56 (m, 5H), 7.00 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.09-6.52 (m, 2H), 5.73 (d, 1H), 2.90-2.95 (m, 8H), 2.55-2.59 (m, 3H), 2.38 (s, 3H)。

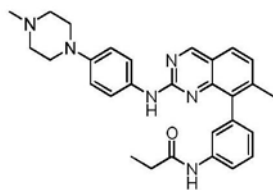
实施例40: N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺
[0290] 如针对N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-7-甲基喹唑啉-8-基)苯基) 丙烯酰胺 (14.1mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值507.2, 实测值507.2。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 9.05 (s,

1H), 8.06 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.50–7.53 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.39–6.45 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.66–3.74 (m, 4H), 2.98–3.06 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.02 (s, 3H)。

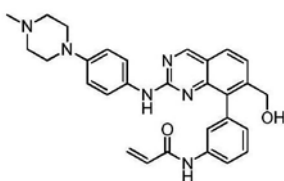
实施例41:N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺的制备



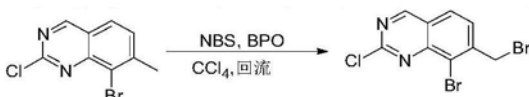
N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺

[0291] 如针对N-(3-(7-甲基-2-((4-吗啉基苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺所述制备N-(3-(7-甲基-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺(40.8mg)。LRMS (M+H)⁺ m/z 计算值481.3, 实测值481.0。¹H NMR ((DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.00 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 7.79–7.86 (m, 2H), 7.31–7.57 (m, 5H), 6.96 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 3.15–3.28 (m, 6H), 2.73–2.89 (m, 4H), 2.28–2.33 (m, 6H), 1.05 (t, 3H)。

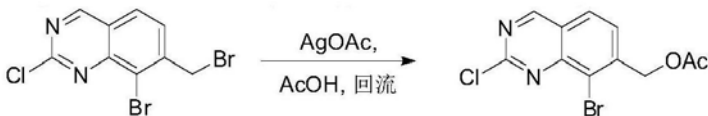
实施例42:N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



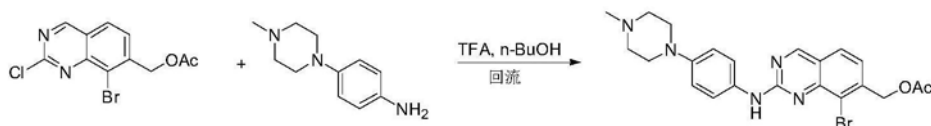
N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



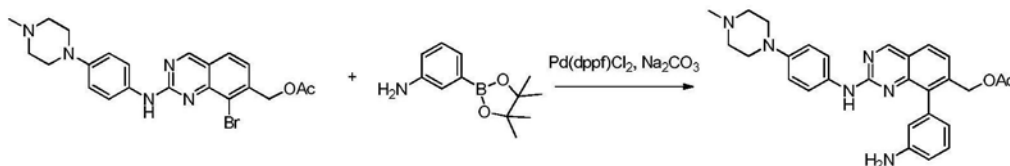
[0292] 向8-溴-2-氯-7-甲基喹唑啉(2.7g, 10.5mmol, 1当量)和NBS(2.2g, 12.6mmol, 1.2当量)在CCl₄(30mL)中的溶液中添加BPO(254mg, 1.05mmol, 0.1当量)。将混合物在100℃下加热过夜,冷却至室温,用饱和的NaHCO₃溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=10/1, v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的8-溴-7-(溴甲基)-2-氯喹唑啉(2.0g, 57.1%产率)。



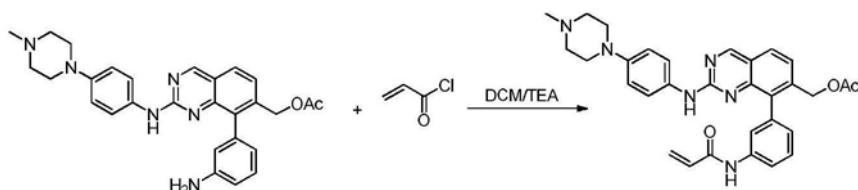
[0293] 向8-溴-7-(溴甲基)-2-氯喹唑啉(1g, 3.0mmol, 1当量)的AcOH(50mL)溶液中添加AgOAc(1g, 6.0mmol, 2当量)。将混合物在100℃下加热1.5h,冷却并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(PE/EA=5/1, v/v)进行纯化,以得到(8-溴-2-氯喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯(756mg, 80%产率)。



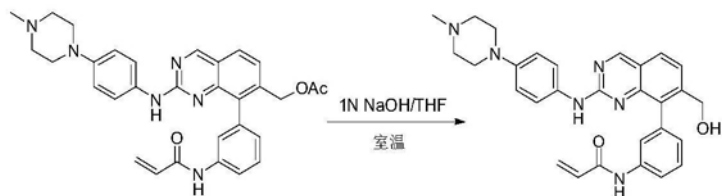
[0294] 向4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺 (56mg, 0.291mmol, 1.1当量) 和(8-溴-2-氯喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯 (84mg, 0.265mmol, 1当量) 在n-BuOH (10mL) 中的溶液中添加TFA (30mg, 0.265mmol, 1当量)。将混合物在80°C下搅拌12h, 冷却并浓缩。将所得残余物溶解于EA (40mL) 中, 用Na₂CO₃溶液洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20:1, v/v) 进行纯化, 以得到(8-溴-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯 (52mg, 42%产率)。



[0295] 向(8-溴-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯 (52mg, 0.11mmol, 1当量) 和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺 (18mg, 0.132mmol, 1.2当量) 在二氧杂环己烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的溶液中添加Na₂CO₃ (23mg, 0.22mmol, 2当量), 随后在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂ (9mg, 0.011mmol, 0.1当量)。在N₂下将混合物在90°C搅拌12h。将溶液冷却, 用EA稀释并过滤。浓缩滤液, 并将所得残余物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20:1, v/v) 进行纯化, 以得到(8-(3-氨基苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯 (35.5mg, 67%产率)。



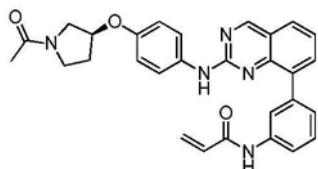
[0296] 向(8-(3-氨基苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯 (35.5mg, 0.07mmol, 1当量) 的DCM (10mL) 溶液中添加DIEA (28mg, 0.22mmol, 3当量), 随后添加丙烯酰氯 (7.24mg, 0.08mmol, 1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 用EA (30mL) 稀释, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20:1, v/v) 进行纯化, 以得到(8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯 (23mg, 27.8%产率)。



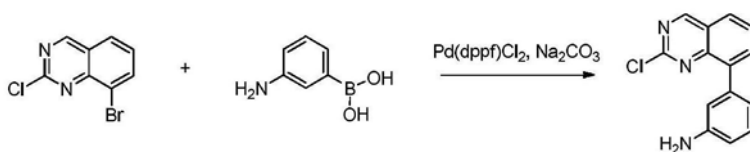
[0297] 向(8-(3-丙烯酰氨基苯基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-7-基)甲基乙酸酯 (23mg, 0.04mmol, 1当量) 的THF (8mL) 溶液中添加NaOH (1N, 2mL, 2mmol, 50当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 用EA (10mL) 稀释, 通过RP-HPLC洗涤, 以得到N-(3-(7-(羟基甲基)-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺 (13.5mg,

68.2%产率)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值494.2, 实测值494.9。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.10 (t, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.39-6.46 (m, 2H), 5.77 (d, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.27-3.29 (m, 4H), 3.13-3.17 (m, 4H), 2.52 (s, 3H)。

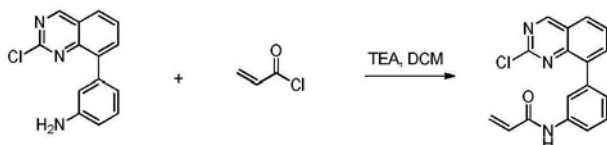
实施例43: (S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



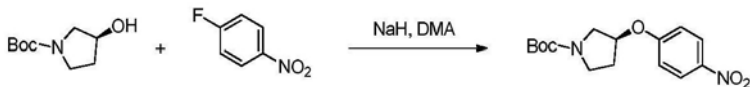
(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0298] 向8-溴-2-氯喹唑啉 (15.4g, 63.6mmol, 1当量) 和 (3-氨基苯基) 硼酸 (8.7g, 63.6mmol, 1当量) 在二氧杂环己烷/ H_2O (200mL/20mL) 中的溶液中添加 Na_2CO_3 (13.5g, 127.2mmol, 2当量), 随后在 N_2 下添加Pd (dppf) Cl_2 (2.6g, 3.2mmol, 0.05当量), 随后将混合物在80°C下搅拌12h。随后将溶液冷却至室温, 浓缩, 并将残余物通过柱色谱法 (PE/EA=3:2, v/v) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的3-(2-氯喹唑啉-8-基) 苯胺 (8.7g, 53.7%产率)。



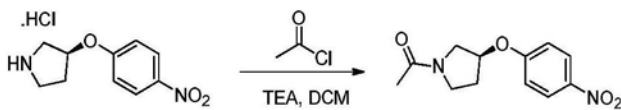
[0299] 向在冰浴中冷却的3-(2-氯喹唑啉-8-基) 苯胺 (8.7g, 34mmol, 1当量) 的DCM (200mL) 溶液中添加TEA (9.5mL, 68mmol, 2当量), 随后逐滴添加丙烯酰氯 (4.1mL, 51mmol, 1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 随后用盐水洗涤, 经无水 N_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残余物通过柱色谱法 (PE/EA=1:1, v:v) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-氯喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (6.6g, 65%产率)。



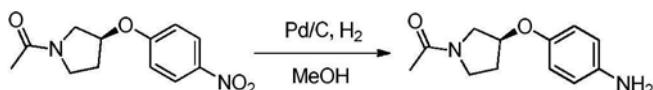
[0300] 向在冰浴中冷却的3-羟基吡咯烷-1-甲酸(S)-叔丁酯 (1.87g, 10mmol, 1当量) 的DMA (20mL) 溶液中添加NaH (480mg, 12mmol, 1.2当量), 并将混合物在0°C下搅拌30min, 随后添加1-氟-4-硝基苯 (1.41g, 10mmol, 1当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 随后倒入冰水 (200mL) 中。通过过滤收集沉淀物, 将沉淀物用水洗涤并真空干燥, 以得到呈黄色固体的3-(4-硝基苯氧基)吡咯烷-1-甲酸(S)-叔丁酯 (3.08g, 100%产率)。



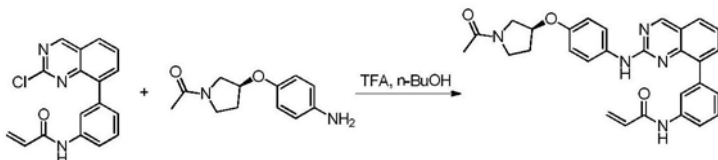
[0301] 向3-(4-硝基苯氧基)吡咯烷-1-甲酸(S)-叔丁酯(3.08g, 10mmol, 1当量)的EA(10mL)溶液中添加HCl/EA(6N, 30mL), 并将混合物在室温下搅拌1h。随后浓缩混合物, 以得到呈黄色固体的(S)-3-(4-硝基苯氧基)吡咯烷盐酸盐(2.44g, 100%产率)。



[0302] 向在冰浴中冷却的(S)-3-(4-硝基苯氧基)吡咯烷盐酸盐(2.44g, 10mmol, 1当量)的DCM(40mL)溶液中添加TEA(4.0g, 40mmol, 4当量), 随后逐滴添加乙酰氯(1.57g, 20mmol, 2当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 随后用盐水洗涤, 经无水NaSO₄干燥并浓缩, 以得到呈棕色油的(S)-1-(3-(4-硝基苯氧基)吡咯烷-1-基)乙酮(2.2g, 88%产率)。

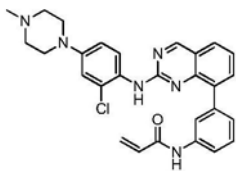


[0303] 向(S)-1-(3-(4-硝基苯氧基)吡咯烷-1-基)乙酮(2.2g, 8.8mmol, 1当量)的MeOH(20mL)溶液中添加Pd/C(400mg), 并将所得混合物在室温、氢气气氛下搅拌过夜。随后通过过滤去除催化剂, 并浓缩滤液, 以得到呈棕色固体的(S)-1-(3-(4-氨基苯氧基)吡咯烷-1-基)乙酮(1.7g, 88%产率)。



[0304] 向N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(154mg, 0.5mmol, 1当量)和(S)-1-(3-(4-氨基苯氧基)吡咯烷-1-基)乙酮(110mg, 0.5mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的溶液中添加TFA(286mg, 2.5mmol, 5当量), 并将所得混合物在80°C下搅拌过夜。浓缩混合物, 并将残余物溶解于DCM中, 用Na₂CO₃溶液洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 随后通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)进行纯化, 以得到呈黄色固体的(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(35.2mg, 14.7%产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值494.2, 实测值494.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.93 (m, 5H), 7.35-7.51 (m, 3H), 6.71 (t, 2H), 6.44-6.51 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 3.48-3.76 (m, 3H), 3.28-3.31 (m, 1H), 1.93-2.16 (m, 5H)。

实施例44:N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



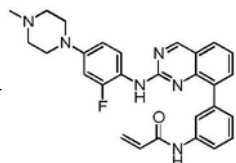
N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0305] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(25.1mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值499.2, 实测值498.9。¹H NMR (CD₃OD,

300MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.85–7.94 (m, 4H), 7.38–7.50 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.40–6.46 (m, 2H), 5.78–5.82 (m, 1H), 3.18–3.23 (m, 4H), 2.93–2.96 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)。

实施例45:N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙

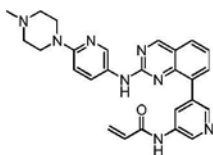
烯酰胺的制备



N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0306] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(59mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值483.6, 实测值483.9。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 7.85–7.97 (m, 4H), 7.40–7.51 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H), 6.41–6.54 (m, 3H), 5.79–5.83 (m, 1H), 3.17–3.32 (m, 8H) 2.81 (s, 3H)。

实施例46:N-(5-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺的制备

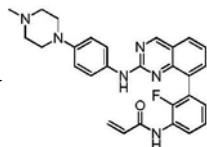


N-(5-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

[0307] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(5-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺(43.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值467.2, 实测值466.9。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.20 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.18–8.31 (m, 2H), 7.90 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 6.39–6.64 (m, 3H), 5.84 (d, 1H) 3.40–3.45 (m, 4H), 2.55–2.620 (m, 4H), 2.34 (s, 3H)。

实施例47:N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙

烯酰胺的制备

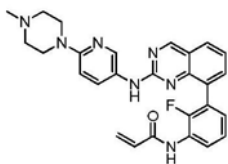


N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0308] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(37.1mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值483.2, 实测值482.9。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.23–7.46 (m, 3H), 6.42–6.77 (m, 4H), 5.84 (d, 1H) 3.13–3.16 (m, 4H), 2.82–2.84 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)。

实施例48:N-(2-氟-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯

基) 丙烯酰胺的制备

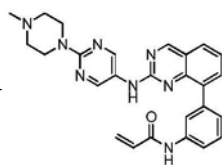


N-(2-氟-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0309] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(2-氟-3-(2-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(135.5mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值484.2, 实测值483.9。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10.02 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.25-8.31 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.67-6.76 (m, 1H), 6.29-6.46 (m, 2H), 5.81 (d, 1H), 3.26-3.37 (m, 4H), 2.41-2.49 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

实施例49:N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙

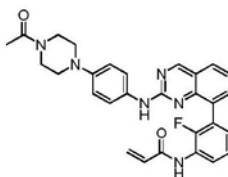
烯酰胺的制备



N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0310] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(31.9mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值467.2, 实测值466.9。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10.18 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.80-8.04 (m, 4H), 7.32-7.47 (m, 3H), 6.19-6.46 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 3.55-3.61 (m, 4H), 2.39-2.42 (m, 4H), 2.32 (s, 3H)。

实施例50:N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺的制备

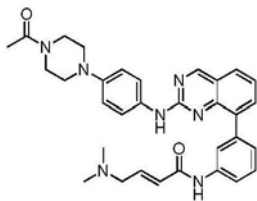


N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺

[0311] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氟苯基)丙烯酰胺(50.7mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值511.2, 实测值510.9。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10.05 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.66-6.77 (m, 3H), 6.30-6.37 (m, 1H), 5.81 (d, 1H), 3.52-3.54 (m, 4H), 2.87-2.97 (m, 4H), 2.04 (s, 3H)。

实施例51:(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)-

4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺的制备

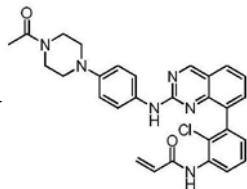


(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

[0312] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(46.9mg)。

LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值550.3, 实测值549.9。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.17 (s, 1H), 7.76-7.99 (m, 6H), 7.42-7.53 (m, 3H), 6.81-6.97 (m, 3H), 6.31 (d, 1H), 3.68-3.75 (m, 4H), 3.19 (d, 2H), 3.02-3.10 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.18 (s, 3H)。

实施例52: N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氯苯基)丙烯酰胺的制备

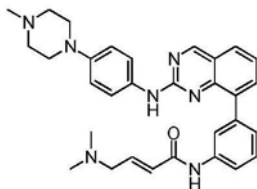


丙烯酰胺的制备

N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氯苯基)丙烯酰胺

[0313] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-2-氯苯基)丙烯酰胺(60.6mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值527.2, 实测值527.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.42-7.55 (m, 4H), 7.25 (d, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.46-6.50 (m, 1H), 5.86 (d, 1H), 3.68-3.75 (m, 4H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。

实施例53: (E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺的制备

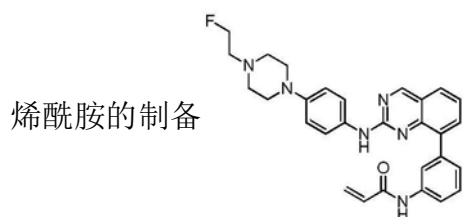


(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

[0314] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺(139.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值522.3, 实测值522.3。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.26-7.37 (m, 3H), 6.77-6.81 (m, 1H), 6.67 (d, 2H), 6.19 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.97-

2.99 (m, 4H), 2.53-2.55 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

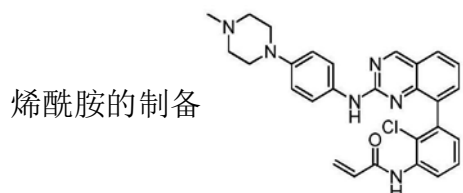
实施例54:N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙



N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0315] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(43.1mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值497.2, 实测值497.2。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.38-7.52 (m, 3H), 6.79 (d, 2H), 6.36-6.47 (m, 2H), 5.77 (d, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 3.10-3.13 (m, 4H), 2.73-2.87 (m, 6H)。

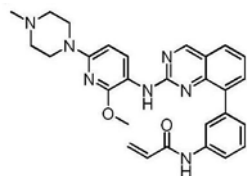
实施例55:N-(2-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙



N-(2-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0316] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(2-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(23.1mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值499.2, 实测值499.2。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.03 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.28-7.41 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.51-6.63 (m, 3H), 6.32-6.36 (m, 1H), 2.97-2.98 (m, 4H), 2.51-2.53 (m, 4H), 2.26 (s, 3H)。

实施例56:N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

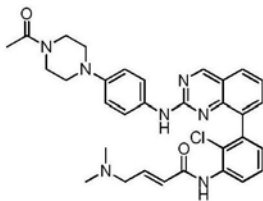


N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0317] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2-甲氧基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(30.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值496.2, 实测值496.2。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.84-7.95 (m, 4H), 7.38-7.50 (m, 3H), 6.40-6.46 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.51-3.55 (m, 4H), 2.86-2.87 (m, 4H),

2.59 (s, 3H)。

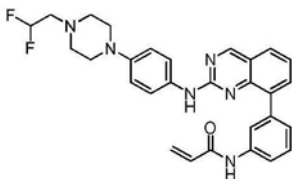
实施例57: (E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺的制备



(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

[0318] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(E)-N-(3-(2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-2-氯苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(10.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值584.2, 实测值584.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73-7.81 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 4H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.20 (d, 1H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.16 (d, 2H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.16 (s, 3H)。

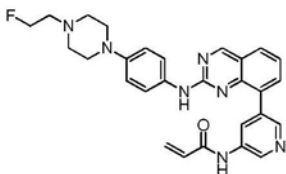
实施例58: N-(3-(2-((4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0319] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(74.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值515.2, 实测值515.2。 1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ 9.15 (s, 1H), 7.52-7.99 (m, 6H), 7.39-7.50 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 6.41-6.52 (m, 2H), 6.02 (t, 1H), 5.77-5.84 (m, 1H), 3.03-3.12 (m, 4H), 2.74-2.88 (m, 6H)。

实施例59: N-(5-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺的制备



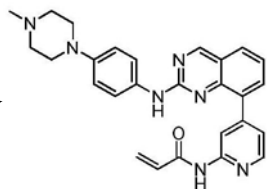
N-(5-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)吡啶-3-基)丙烯酰胺

[0320] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-

基) 苯基) 丙烯酸胺所述制备N-(5-(2-((4-(4-(2-氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-3-基) 丙烯酸胺 (36.2mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值498.2, 实测值498.2。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53-8.57 (m, 2H), 7.817-7.91 (m, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.45-6.49 (m, 2H), 5.84-5.88 (m, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 3.10-3.13 (m, 4H), 2.71-2.85 (m, 6H)。

实施例60:N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙

烯酰胺的制备

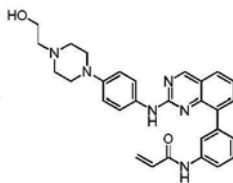


N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酸胺

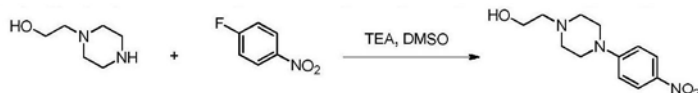
[0321] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺所述制备N-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 吡啶-2-基) 丙烯酸胺 (10.9mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值466.2, 实测值466.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.90 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 6.63-6.74 (m, 3H), 6.22-6.28 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.25 (s, 3H)。

实施例61:N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙

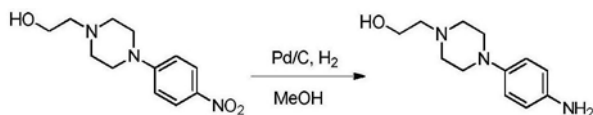
烯酰胺的制备



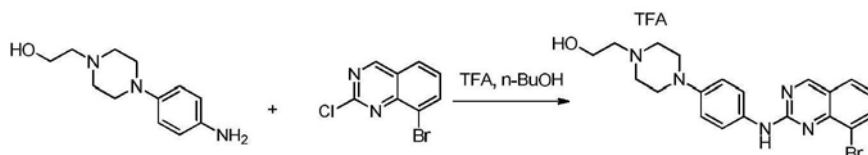
N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺



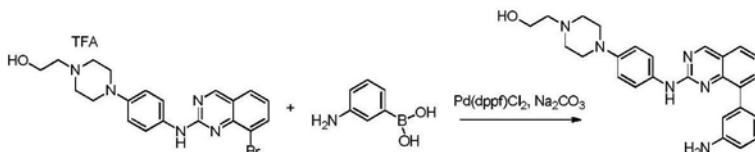
[0322] 向1-氟-4-硝基苯 (4.23g, 30mmol, 1.0当量) 的DMSO (40mL) 溶液中添加TEA (9.1g, 90mmol, 3.0当量), 随后添加2-(哌嗪-1-基) 乙醇 (3.9g, 30mmol, 1.0当量), 并将混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物倒入冰水 (400mL) 中, 过滤并真空干燥, 以得到呈黄色固体的2-(4-(4-硝基苯基) 哌嗪-1-基) 乙醇 (7.2g, 95.6%)。



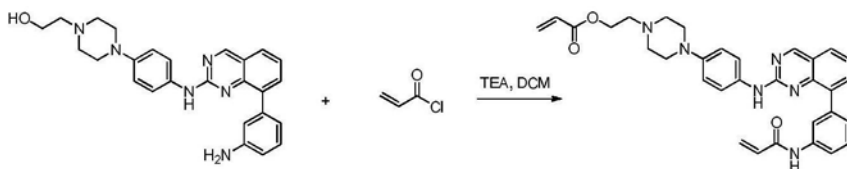
[0323] 向2-(4-(4-硝基苯基) 哌嗪-1-基) 乙醇 (3.6g, 14.3mmol) 的MeOH (40mL) 溶液中添加Pd/C (700mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤, 并浓缩滤液, 以得到呈黄色固体的2-(4-(4-氨基苯基) 哌嗪-1-基) 乙醇 (2.8g, 88%产率)。



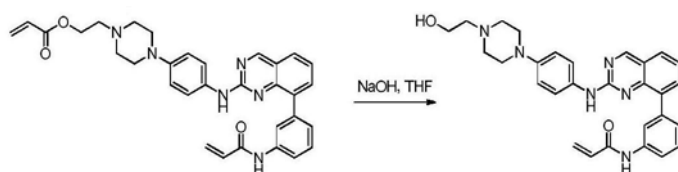
[0324] 向2-(4-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(221mg,1mmol,1当量)和8-溴-2-氯喹唑啉(243mg,1mmol,1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(570mg,5mmol,5当量),并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。随后将溶液冷却至室温并通过过滤收集沉淀物,将沉淀物用EA洗涤,真空干燥,以得到呈黄色固体的2-(4-(4-(8-溴喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙醇(340mg,79%)。



[0325] 向2-(4-(4-(8-溴喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙醇(200mg,0.47mmol,1.0当量)和(3-氨基苯基)硼酸(97mg,0.71mmol,1.5当量)在二氧杂环己烷/H₂O(10mL/1mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(100mg,0.94mmol,2.0当量),随后在N₂下添加Pd(dppf)Cl₂(38mg,0.05mmol,0.1当量)。将混合物在90°C下搅拌12h。将混合物冷却至室温,并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(DCM/MeOH=30:1,v/v)进行纯化,以得到呈黄色固体的2-(4-(4-(8-(3-氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙醇(100mg,48%产率)。



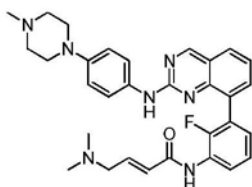
[0326] 向在冰浴中冷却的2-(4-(4-(8-(3-氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙醇(100mg,0.23mmol,1.0当量)的DCM(5mL)溶液中添加TEA(46mg,0.46mmol,2.0当量),随后逐滴添加丙烯酰氯(62.1mg,0.69mmol,3.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h,随后用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并浓缩,以得到呈黄色固体的2-(4-(4-(8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙基丙烯酸酯(100mg,79.4%产率)。



[0327] 向2-(4-(4-(8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙基丙烯酸酯(100mg,0.2mmol,1当量)的THF(2mL)溶液中添加1N NaOH(0.4mL,0.4mmol,2当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,随后用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法(DCM/MeOH=30:1,v/v)进行纯化,以得到N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙酰胺(21mg,25.5%产率)。LRMS(M+H⁺) m/z计算值495.2,实测值495.2。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz) δ9.14(s,1H),7.72-7.97(m,6H),7.38-7.49(m,3

H),6.80(d,2H),6.41-6.47(m,2H),5.78(d,1H),3.78(t,3H),3.13-3.17(m,4H),2.75-2.88(m,6H)。

实施例62: (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺的制备

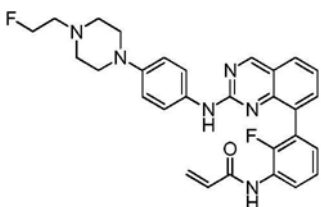


(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺

[0328] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丁-2-烯酰胺(45.5mg)。

LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值540.3, 实测值540.3。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.17 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.23-7.42 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 3.23 (d, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.65-2.67 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。

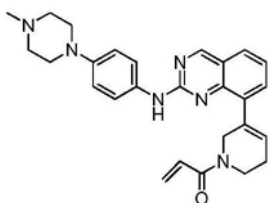
实施例63:N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0329] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(2-氟-3-(2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(35.6mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值515.2, 实测值515.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.17 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.46 (dd, 1H), 5.84 (dd, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 3.11 (t, 4H), 2.72-2.84 (m, 6H)。

实施例64:1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮的制备

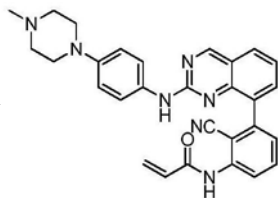


1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮

[0330] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备1-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)-

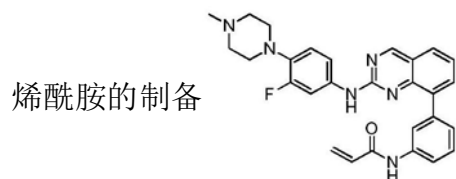
5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮(14.9mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值455.2, 实测值455.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.96 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 4H), 7.19-7.36 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.14-6.75 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 2H), 3.74-3.87 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 4H), 2.76-2.80 (m, 4H), 2.39-2.47 (m, 5H)。

实施例65:N-(2-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



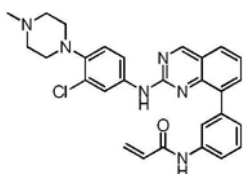
N-(2-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺
[0331] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(2-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(41.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值490.2, 实测值490.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.08 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 6.66 (d, 2H), 6.34-6.51 (m, 2H), 5.76-5.79 (m, 1H), 3.08-3.09 (m, 4H), 2.80-2.82 (m, 4H), 2.48 (s, 3H)。

实施例66:N-(3-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙



N-(3-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺
[0332] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(33.7mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值483.2, 实测值483.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 4H), 7.29-7.41 (m, 4H), 6.73 (t, 1H), 6.20-6.35 (m, 2H), 5.64-5.67 (m, 1H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.30-2.34 (m, 4H), 2.05 (s, 3H)。

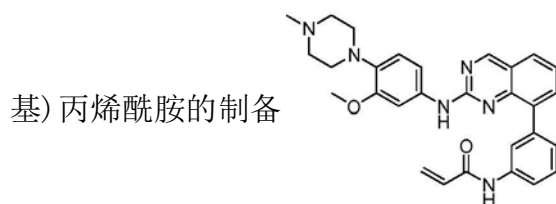
实施例67:N-(3-(2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙



N-(3-(2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺
[0333] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(33.7mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值499.2, 实测值499.1。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71-7.93 (m, 5H), 7.44-7.54 (m, 3H), 6.93 (d, 1H),

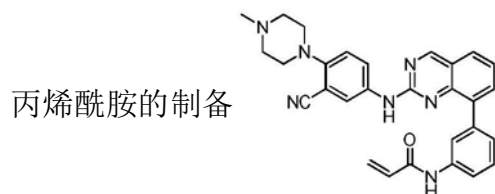
6.34-6.48 (m, 2H), 5.76-5.79 (m, 1H), 2.99-3.01 (m, 4H), 2.62-2.65 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

实施例68:N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺的制备



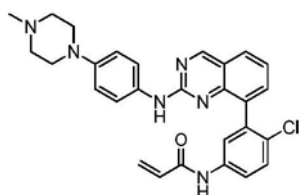
N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺
[0334] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺所述制备N-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺(122.7mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值495.2, 实测值495.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.10 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 5H), 6.65 (d, 1H), 6.25-6.33 (m, 2H), 5.66-5.69 (m, 1H), 3.31-3.34 (m, 5H), 3.10-3.15 (m, 2H), 2.83-2.85 (m, 5H)。

实施例69:N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺的制备



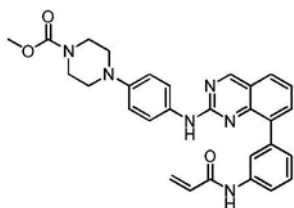
N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺
[0335] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺所述制备N-(3-(2-((3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺(35.9mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值490.2, 实测值490.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.72-7.96 (m, 5H), 7.33-7.46 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.22-6.40 (m, 2H), 5.66-5.68 (m, 1H), 3.07-3.21 (m, 8H), 2.70 (s, 3H)。

实施例70:N-(4-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺的制备



N-(4-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺
[0336] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺所述制备N-(4-氯-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺(43.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值499.2, 实测值499.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57-7.76 (m, 4H), 7.44 (t, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.36-6.49 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.22-3.28 (m, 4H), 3.08-3.09 (m, 4H), 2.72 (s, 3H)。

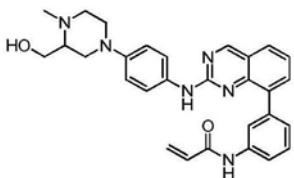
实施例71: 4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯的制备



4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯

[0337] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯(31.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值509.2, 实测值509.2。 1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.01-8.02 (m, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.67 (d, 3H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.46 (d, 1H), 6.24-6.26 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49-3.62 (m, 4H), 3.03-3.24 (m, 4H)。

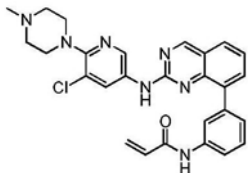
实施例72: N-(3-(2-((4-(3-(羟基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(3-(羟基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0338] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(3-(羟基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(41.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值495.2, 实测值495.2。 1H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 9.01 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.25-6.39 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 3.66-3.67 (m, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 2.99 (d, 1H), 2.56-2.71 (m, 1H), 2.46 (s, 1H)。

实施例73: N-(3-(2-((5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

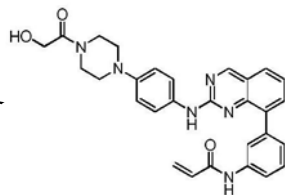


N-(3-(2-((5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0339] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(41.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值500.2, 实测值500.2。 1H NMR

(CDCl₃, 400MHz) δ 9.08 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63–7.84 (m, 4H), 7.26–7.51 (m, 4H), 6.30–6.44 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 3.31–3.33 (m, 4H), 2.70–2.74 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)。

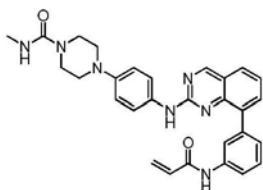
实施例74: N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺的制备



胺

[0340] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺(27.5mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值509.2, 实测值509.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.41 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78–7.92 (m, 5H), 7.32–7.47 (m, 3H), 6.73 (d, 2H), 6.29–6.52 (m, 2H), 5.74–5.78 (m, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.45–3.60 (m, 4H), 2.93–2.99 (m, 4H)。

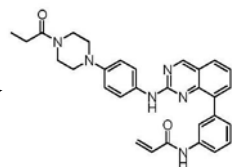
实施例75: 4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺的制备



4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺

[0341] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺所述制备4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺(71.0mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值508.2, 实测值508.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.70 (d, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74–7.91 (m, 5H), 7.31–7.507 (m, 3H), 6.72 (d, 2H), 6.31–6.53 (m, 3H), 5.75–5.78 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.90–2.97 (m, 4H), 2.45–2.59 (m, 4H)。

实施例76: N-(3-(2-((4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺的制备



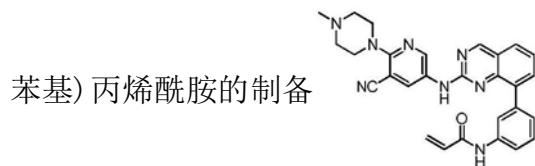
胺的制备

N-(3-(2-((4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺

[0342] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸胺(39.6mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值507.2, 实测值507.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.81–7.83 (m, 2H), 7.65–7.72 (m, 3H), 7.49–7.53 (m,

3H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.79 (d, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.23-6.28 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.01-3.05 (m, 4H), 2.39 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)。

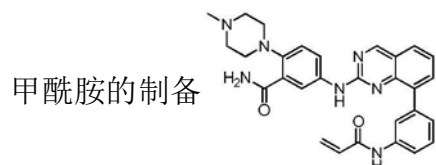
实施例77: N-(3-(2-((5-氰基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((5-氰基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

[0343] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((5-氰基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(55.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值491.2, 实测值491.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73-7.85 (m, 3H), 7.28-7.54 (m, 5H), 6.28-6.43 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 3.56 (t, 4H), 2.68 (t, 4H), 2.43 (s, 3H)。

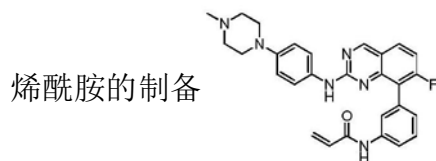
实施例78: 5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺的制备



5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0344] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备5-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰胺(50.0mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值508.2, 实测值508.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71-7.78 (m, 4H), 7.31-7.40 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.29-6.37 (m, 2H), 5.67 (dd, 2H), 2.89 (t, 4H), 2.66 (brs, 4H), 2.37 (s, 3H)。

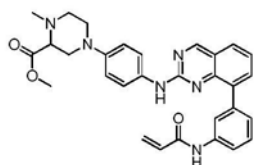
实施例79: N-(3-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

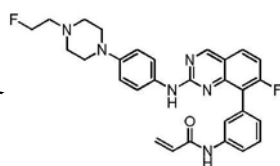
[0345] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(7-氟-2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(45.1mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值483.2, 实测值483.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (q, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.37-6.47 (m, 2H), 5.79 (dd, 1H), 3.13 (t, 4H), 2.75 (t, 4H), 2.47 (s, 3H)。

实施例80: 4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯的制备



4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯
 [0346] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸甲酯(34.0mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值523.2, 实测值523.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ9.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 6.79 (d, 2H), 6.38-6.51 (m, 2H), 5.79 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 1H)。

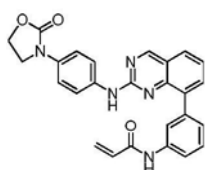
实施例81:N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0347] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(7-氟-2-((4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(34.0mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值515.2, 实测值515.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ9.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.39-6.61 (m, 2H), 5.79 (dd, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 3.12 (t, 4H), 2.86 (t, 1H), 2.75-2.80 (m, 5H)。

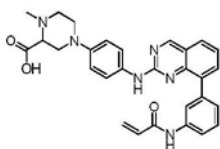
实施例82:N-(3-(2-((4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0348] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(71.0mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值452.2, 实测值452.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.30 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.81-7.96 (m, 5H), 7.48 (q, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.43-6.47 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.97 (t, 2H)。

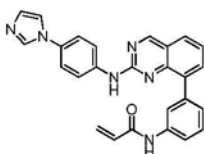
实施例83:4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸的制备



4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸

[0349] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸(32.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值509.2, 实测值509.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68-7.77 (m, 5H), 7.32-7.47 (m, 3H), 6.77 (d, 2H), 6.36-6.53 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.23-3.34 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 3H), 2.70 (s, 3H)。

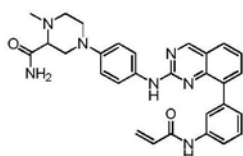
实施例84:N-(3-(2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0350] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(1H-咪唑-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(41.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值433.2, 实测值433.1。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.13 (s, 1H), 7.89-7.98 (m, 4H), 7.74-7.79 (m, 3H), 7.31-7.44 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.17-6.31 (m, 2H), 5.58 (dd, 1H)。

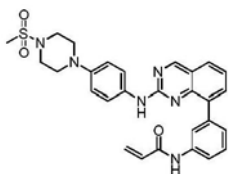
实施例85:4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酰胺的制备



4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酰胺

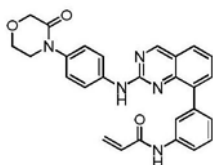
[0351] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备4-(4-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹啉-2-基)氨基)苯基)-1-甲基哌嗪-2-甲酰胺(74.0mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值508.2, 实测值508.2。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 10.32 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73-8.06 (m, 5H), 7.17-7.50 (m, 5H), 6.71 (d, 2H), 6.43-6.51 (m, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.34-3.42 (m, 2H), 2.87 (t, 1H), 2.60-2.71 (m, 3H), 2.18-2.21 (m, 4H)。

实施例86:N-(3-(2-((4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



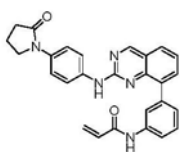
N-(3-(2-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0352] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(24.0mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值529.2, 实测值529.1。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.33 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76-7.93 (m, 5H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 6.42-6.50 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.22 (brs, 4H), 3.08 (brs, 4H), 2.93 (s, 3H)。

实施例87:N-(3-(2-((4-(3-氧代吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



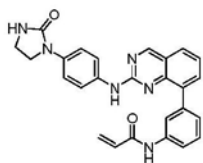
N-(3-(2-((4-(3-氧代吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0353] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(3-氧代吗啉基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(98.0mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值466.2, 实测值466.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.28 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91-7.97 (m, 3H), 7.83-7.86 (m, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.42-6.49 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.62 (t, 2H)。

实施例88:N-(3-(2-((4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0354] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(67.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值450.2, 实测值450.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.29 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.83-7.88 (m, 4H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 6.40-6.47 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.73 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H)。

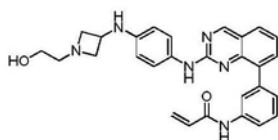
实施例89:N-(3-(2-((4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0355] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(12.0mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值451.2, 实测值451.1。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.43 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82-7.88 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 6.25-6.29 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.35-3.39 (m, 2H)。

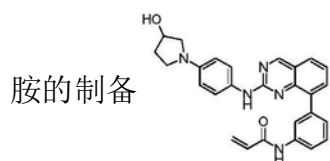
实施例90:N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0356] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(52.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值481.2, 实测值481.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.27 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 6.45-6.51 (m, 1H), 6.26-6.31 (m, 3H), 5.75-5.78 (m, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 2.73-2.77 (m, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H)。

实施例91:N-(3-(2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

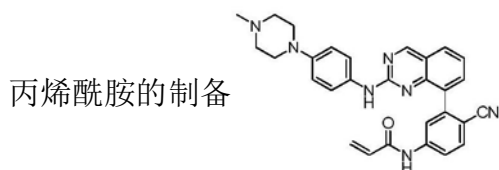


胺的制备

N-(3-(2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

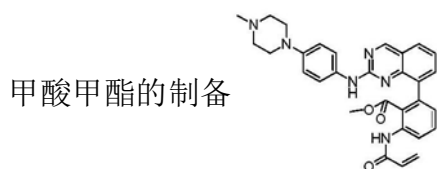
[0357] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(30.8mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值452.2, 实测值452.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.29 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.32-7.33 (m, 1H), 6.45-6.51 (m, 1H), 6.24-6.31 (m, 3H), 5.74-5.77 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.30-3.37 (m, 1H), 3.21-3.23 (m, 1H), 3.13-3.15 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H), 1.76-1.88 (m, 1H)。

实施例92:N-(4-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



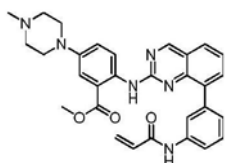
N-(4-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺
[0358] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(4-氰基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(41.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值490.2, 实测值490.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.70 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 7.87-8.07 (m, 5H), 7.57 (d, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.42-6.47 (m, 1H), 6.28-6.33 (m, 1H), 5.82-5.85 (m, 1H), 2.95-2.31 (m, 4H), 2.42-2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。

实施例93:2-丙烯酰氨基-6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-苯甲酸甲酯的制备



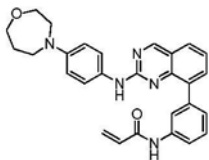
2-丙烯酰氨基-6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-苯甲酸甲酯
[0359] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备2-丙烯酰氨基-6-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-苯甲酸甲酯(21.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值523.2, 实测值523.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.65-7.83 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.39-6.42 (m, 2H), 5.83-5.87 (m, 1H), 3.13-3.18 (m, 7H), 2.90-2.94 (m, 4H), 2.60 (s, 3H)。

实施例94:2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯甲酸甲酯的制备



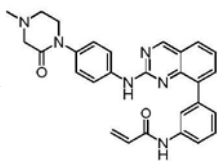
2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯甲酸甲酯
[0360] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备2-((8-(3-丙烯酰氨基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯甲酸甲酯(10.9mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值523.2, 实测值523.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 7.69 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.09-7.13 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 6.24-6.28 (m, 2H), 5.64-5.68 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 3H), 3.08-3.17 (m, 4H), 2.67-2.69 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

实施例95:N-(3-(2-((4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



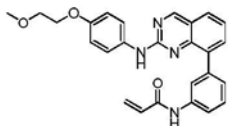
N-(3-(2-((4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0361] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(38.0mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值466.2, 实测值466.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.44-6.51 (m, 3H), 6.24-6.29 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 6H), 1.83-1.86 (m, 2H)。

实施例96:N-(3-(2-((4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



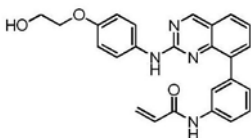
N-(3-(2-((4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0362] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(32.1mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值479.2, 实测值479.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.28 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81-7.97 (m, 5H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.42-6.54 (m, 1H), 6.22-6.27 (m, 1H), 5.73-5.75 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)。

实施例97:N-(3-(2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0363] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(85.0mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值441.2, 实测值441.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59-7.76 (m, 5H), 7.25-7.38 (m, 3H), 6.60-6.63 (m, 3H), 6.24-6.34 (m, 2H), 5.64-5.67 (m, 1H), 3.89-3.91 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 2H), 3.31 (s, 3H)。

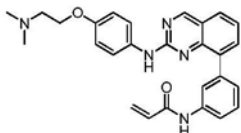
实施例98:N-(3-(2-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0364] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(2-羟基乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(37.1mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值427.2,实测值427.1。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.33 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76-7.82 (m, 4H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.45-6.49 (m, 1H), 6.24-6.28 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 2H)。

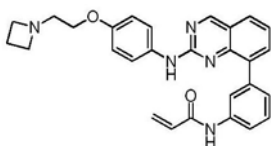
实施例99:N-(3-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0365] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(98.5mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值454.2,实测值454.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.32 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79-7.93 (m, 5H), 7.36-7.50 (m, 3H), 6.69 (d, 2H), 6.67-6.73 (m, 1H), 6.24-6.28 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.44 (s, 6H)。

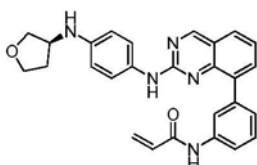
实施例100:N-(3-(2-((4-(2-(氮杂环丁-1-基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(2-(氮杂环丁-1-基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0366] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(2-(氮杂环丁-1-基)乙氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(41.4mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值466.2,实测值466.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 9.04 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 4H), 7.28-7.37 (m, 3H), 6.63-6.70 (m, 3H), 6.28-6.37 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 4.08-4.12 (m, 4H), 3.99-4.01 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 2H)。

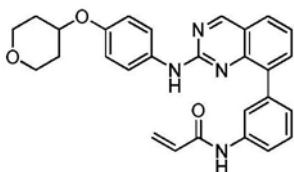
实施例101:(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

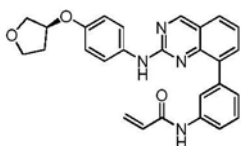
[0367] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(55.9mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值452.2, 实测值452.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.27 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 6.24-6.51 (m, 4H), 5.74-5.77 (m, 1H), 5.42-5.44 (m, 1H), 3.67-3.86 (m, 4H), 3.42-3.46 (m, 1H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.66-1.72 (m, 1H)。

实施例102:N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



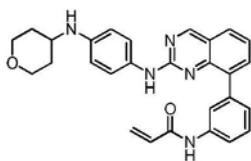
N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0368] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(103mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值467.2, 实测值467.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77-7.92 (m, 5H), 7.32-7.50 (m, 3H), 6.71 (d, 2H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.24-6.29 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 3.82-3.86 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 2H)。

实施例103:(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0369] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(S)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(85mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值453.2, 实测值453.1。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10.29 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77-7.93 (m, 5H), 7.33-7.51 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 6.43-6.52 (m, 1H), 6.22-6.28 (m, 1H), 5.74-5.78 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 3.69-3.87 (m, 4H), 2.12-2.19 (m, 1H), 1.85-1.94 (m, 1H)。

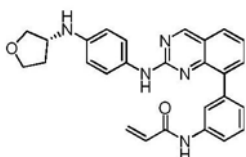
实施例104:N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

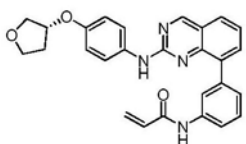
[0370] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(62.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值466.2,实测值466.2。¹H NMR (DMSO-d₆,300MHz) δ10.25 (s,1H),9.47 (s,1H),9.24 (s,1H),7.75-7.96 (m,4H),7.34-7.59 (m,5H),6.30-6.47 (m,4H),5.74-5.78 (m,1H),5.07-5.10 (m,1H),3.84-3.88 (m,2H),3.28-3.44 (m,2H),1.79-1.83 (m,2H),1.29-1.32 (m,2H)。

实施例105:(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



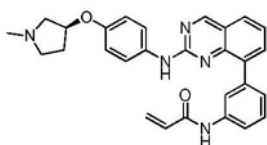
(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0371] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(37.2mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值452.2,实测值452.2。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ10.26 (s,1H),9.49 (s,1H),9.24 (s,1H),7.98 (s,1H),7.87 (d,2H),7.76 (d,1H),7.59 (d,2H),7.35-7.46 (m,3H),6.44-6.51 (m,1H),6.37 (d,2H),6.24-6.29 (m,1H),5.74-5.77 (m,1H),5.41-5.43 (m,1H),3.68-3.86 (m,4H),3.43-3.46 (m,1H),2.09-2.14 (m,1H),1.66-1.70 (m,1H)。

实施例106:(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺
[0372] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(R)-N-(3-(2-((4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(55.0mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值453.2,实测值453.1。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ10.29 (s,1H),9.76 (s,1H),9.31 (s,1H),8.04 (s,1H),7.78-7.93 (m,5H),7.33-7.50 (m,3H),6.66 (d,2H),6.44-6.50 (m,1H),6.23-6.28 (m,1H),5.74-5.77 (m,1H),4.85-4.87 (m,1H),3.37-3.86 (m,4H),2.12-2.17 (m,1H),1.89-1.91 (m,1H)。

实施例107:(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

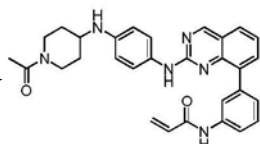


(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯

酰胺

[0373] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(71.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值466.2,实测值466.2。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ10.41 (s,1H),9.81 (s,1H),9.33 (s,1H),8.00 (s,1H),7.80-7.94 (m,5H),7.43-7.50 (m,2H),7.37 (d,1H),6.70 (d,2H),6.48-6.53 (m,1H),6.25-6.29 (m,1H),5.75-5.78 (m,1H),4.95 (s,1H),3.43 (m,1H),3.27-3.33 (m,1H),3.16-3.17 (m,1H),2.77 (s,3H),2.31-2.39 (m,1H),1.96-2.04 (m,1H)。

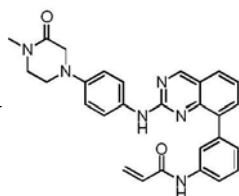
实施例108:N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

[0374] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(39.6mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值507.2,实测值507.2。¹H NMR (DMSO-d₆,300MHz) δ10.28 (s,1H),9.48 (s,1H),9.24 (s,1H),7.75-7.96 (m,4H),7.76 (d,2H),7.35-7.44 (m,3H),6.30-6.44 (m,4H),5.79 (d,1H),5.10 (d,1H),4.17-4.21 (m,1H),3.73-3.78 (m,1H),3.34 (s,1H),3.11-3.18 (m,1H),2.74-2.81 (m,1H),2.01 (s,3H),1.83-1.87 (m,2H),1.14-1.24 (m,2H)。

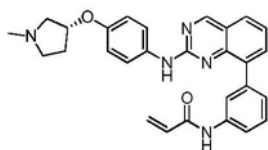
实施例109:N-(3-(2-((4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

[0375] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(72.3mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值479.2,实测值479.2。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ10.30 (s,1H),9.71 (s,1H),9.30 (s,1H),8.05 (s,1H),7.75-7.91 (m,5H),7.34-7.51 (m,3H),6.72 (d,2H),6.44-6.51 (m,1H),6.25-6.30 (m,1H),5.75 (dd,1H),3.60 (s,2H),3.38-3.40 (m,2H),3.31-3.32 (m,2H),2.89 (s,3H)。

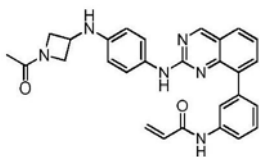
实施例110:(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0376] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(131.7mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值466.2, 实测值466.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76-7.92 (m, 5H), 7.32-7.50 (m, 3H), 6.61 (d, 2H), 6.44-6.51 (m, 1H), 6.24-6.28 (m, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.68-4.71 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 1H), 2.18-2.37 (m, 5H), 1.68-1.73 (m, 1H)。

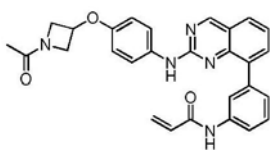
实施例111:N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0377] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(105.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值479.2, 实测值479.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.36-7.47 (m, 3H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.26-6.31 (m, 3H), 5.92 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 3.75-3.78 (m, 1H), 3.55-3.58 (m, 1H), 1.77 (s, 3H)。

实施例112:N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

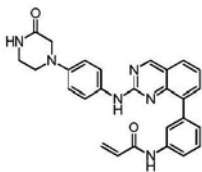


N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0378] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-乙酰基氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(66.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值480.2, 实测值480.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.79-7.83 (m, 4H), 7.34-7.51 (m, 3H), 6.59 (d, 2H), 6.45-6.52 (m, 1H), 6.25-6.29 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 4.86-4.89 (m, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 1.79 (s, 3H)。

实施例113:N-(3-(2-((4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

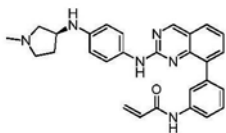
胺的制备



N-(3-(2-((4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0379] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(3-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(8.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值465.2, 实测值465.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.31 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.75-7.84 (m, 4H), 7.33-7.50 (m, 3H), 6.72 (dd, 2H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.25-6.29 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.23-3.27 (m, 4H)。

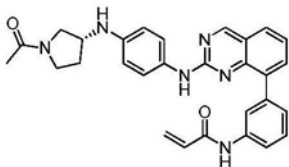
实施例114: (S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0380] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(S)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(14mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值465.2, 实测值465.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.26 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.36-7.47 (m, 3H), 6.46-6.51 (m, 1H), 6.24-6.36 (m, 3H), 5.75 (dd, 1H), 5.27 (d, 1H), 3.75-3.76 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 1H), 2.04-2.70 (m, 7H), 1.49-1.51 (m, 1H)。

实施例115: (R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

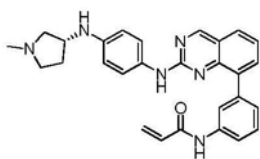


(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0381] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(36.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值493.2, 实测值493.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.28 (t, 1H), 9.52 (d, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.35-7.49 (m, 3H), 6.38-6.53 (m, 3H), 6.27 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.48

(dd, 1H), 3.48-3.54 (m, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 1H), 2.47-2.50 (m, 1H), 1.94 (d, 3H), 1.80-1.92 (m, 1H)。

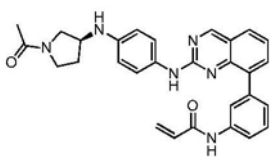
实施例116: (R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0382] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(R)-N-(3-(2-((4-((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(54.8mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值465.2, 实测值465.2。 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 9.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.78-7.82 (m, 3H), 7.63 (d, 2H), 7.35-7.49 (m, 3H), 6.36-6.50 (m, 4H), 6.29 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 2H), 3.31-3.38 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.85-2.88 (m, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H)。

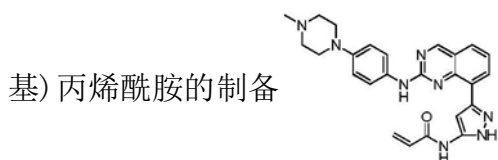
实施例117: (S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0383] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(57.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值493.2, 实测值493.2。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 10.27 (d, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66-7.88 (m, 3H), 7.61 (d, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 6.39-6.52 (m, 3H), 6.26 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.47 (dd, 1H), 3.49-3.91 (m, 4H), 3.15-3.18 (m, 1H), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.94 (d, 3H), 1.73-1.85 (m, 1H)。

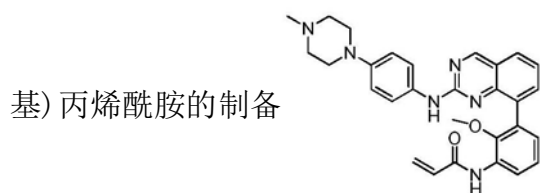
实施例118: N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-吡唑-5-



N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺
[0384] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)-1H-吡唑-5-基)丙烯酰胺(6.3mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值455.2, 实测值455.2。 1H NMR ($DMSO-$

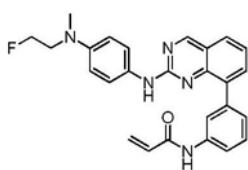
d6, 400MHz) δ 13.02 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.91 (t, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.37–7.41 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.52–6.59 (m, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.08 (t, 4H), 2.46 (t, 4H), 2.34 (s, 3H)。

实施例119: N-(2-甲氧基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



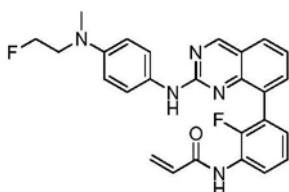
N-(2-甲氧基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 [0385] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(2-甲氧基-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 (30.1mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值495.2, 实测值426.2。¹H NMR (DMSO-d6, 400MHz) δ 9.60 (d, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.81–6.88 (m, 1H), 6.62 (d, 2H), 6.30 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.25 (t, 4H), 2.42 (t, 4H), 1.99 (s, 3H)。

实施例120: N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 [0386] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 (30.4mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值442.2, 实测值442.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.33–7.36 (m, 1H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.61 (d, 2H), 6.41–6.45 (m, 1H), 6.21–6.24 (m, 1H), 5.74–5.77 (m, 1H), 4.63 (t, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.54–3.61 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)。

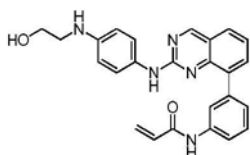
实施例121: N-(2-氟-3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(2-氟-3-(2-((4-((2-氟乙基)(甲基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 [0387] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-

基) 苯基) 丙烯酸酰胺所述制备N-(2-氟-3-(2-((4-((2-氟乙基) (甲基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺 (32.4mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值460.2, 实测值460.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ9.06 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.44-6.49 (m, 1H), 6.24-6.31 (m, 1H), 5.79-5.82 (m, 1H), 4.62 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.51-3.60 (m, 2H), 2.93 (s, 3H)。

实施例122:N-(3-(2-((4-((2-羟基乙基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺的制备

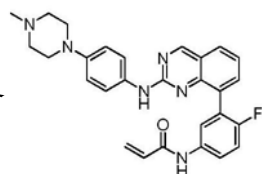


N-(3-(2-((4-((2-羟基乙基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺

[0388] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((2-羟基乙基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺 (34.4mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值426.2, 实测值426.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.30 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.83-7.97 (m, 6H), 7.42-7.51 (m, 3H), 6.96-6.99 (m, 2H), 6.44-6.51 (m, 1H), 6.24-6.29 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.21 (t, 2H)。

实施例123:N-(4-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙

烯酰胺的制备

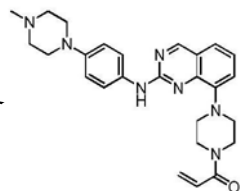


N-(4-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺

[0389] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺所述制备N-(4-氟-3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺 (38.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值483.2, 实测值483.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ9.14 (s, 1H), 7.80-7.96 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.36-6.45 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H), 3.11 (t, 4H), 2.67 (t, 4H), 2.40 (s, 3H)。

实施例124:1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 哌嗪-1-基)

丙-2-烯-1-酮的制备

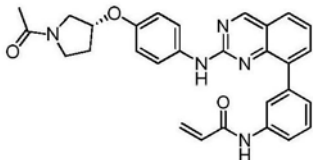


1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮

[0390] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸酰胺所述制备1-(4-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 哌嗪-1-基) 丙-2-烯-1-酮 (10.5mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值458.2, 实测值458.2。¹H NMR

(CDCl₃, 400MHz) δ 9.06 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.65-6.72 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.41 (t, 4H), 3.24 (t, 4H), 2.66 (t, 4H), 2.41 (s, 3H)。

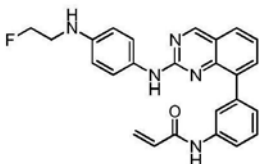
实施例125: (R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0391] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备(R)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(89.3mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值494.2, 实测值494.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.31 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.79-7.91 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.71 (t, 2H), 6.45-6.51 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 4.90 (dd, 1H), 3.48-3.76 (m, 4H), 3.28-3.33 (m, 1H), 1.96-2.16 (m, 5H)。

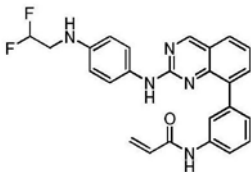
实施例126: N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0392] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((2-氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(25.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值428.2, 实测值428.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.26 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76-7.88 (m, 3H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.36-7.48 (d, 2H), 6.24-6.49 (m, 4H), 5.74-5.78 (m, 1H), 5.40-5.43 (m, 1H), 4.59 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H)。

实施例127: N-(3-(2-((4-((2,2-二氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

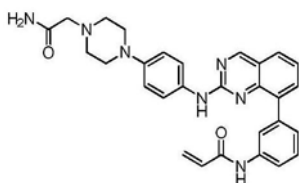


N-(3-(2-((4-((2,2-二氟乙基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0393] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-

基) 苯基) 丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((2,2-二氟乙基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (29.6mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值446.2, 实测值446.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 9.01 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56-7.78 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.25-7.39 (m, 3H), 6.26-6.45 (m, 4H), 5.66-5.80 (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H)。

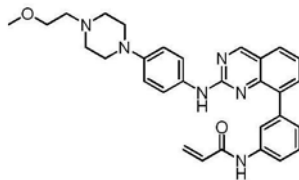
实施例128:N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

[0394] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (79.2mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值508.2, 实测值508.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.29 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73-7.91 (m, 5H), 7.14-7.49 (m, 5H), 6.70 (d, 2H), 6.45-6.47 (m, 1H), 6.28-6.29 (m, 1H), 5.75-5.78 (m, 1H), 3.01-3.03 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.55-2.57 (m, 4H)。

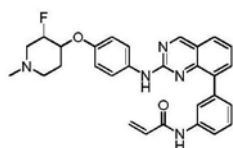
实施例129:N-(3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

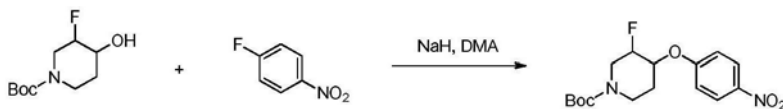
[0395] 如针对(S)-N-(3-(2-((4-((1-乙酰基吡咯烷-3-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-甲氧基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (58.2mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值509.3, 实测值509.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.73-8.03 (m, 6H), 7.32-7.50 (m, 3H), 6.70 (d, 2H), 6.45-6.50 (m, 1H), 6.26-6.30 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.46-3.48 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.50-2.53 (m, 6H)。

实施例130:N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺

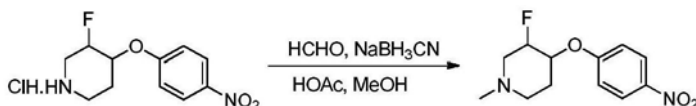
胺



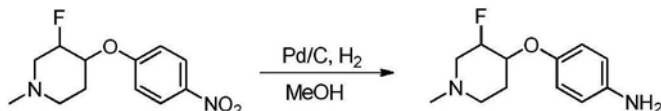
[0396] 向在0°C冷却的3-氟-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.07g, 46mmol, 1当量)的DMA(200mL)溶液中添加小份的NaH(3.7g, 92mmol, 2当量), 并将所得混合物在0°C下搅拌30min。随后缓慢地添加1-氟-4-硝基苯(4.9mL, 46mmol, 1当量), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入冰水(1000mL)中, 用EA(3×200mL)萃取, 并将有机层合并, 用盐水(600mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法(PE/EA=2/1)进行纯化, 以得到呈黄色固体的3-氟-4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.7g, 55.6%)。



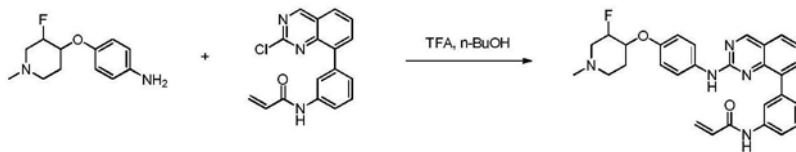
[0397] 向HCl的MeOH溶液(20mL)中添加3-氟-4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.7g, 5mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。随后将溶液浓缩, 以得到呈黄色固体的3-氟-4-(4-硝基苯氧基)哌啶盐酸盐(1.38g, 100%)。



[0398] 向3-氟-4-(4-硝基苯氧基)哌啶盐酸盐(1.38g, 5mmol, 1当量)的MeOH(20mL)溶液中添加HOAc(2mL)和HCHO(0.77mL, 10mmol, 2当量), 随后添加NaBH₃CN(630mg, 10mmol, 2当量), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。随后添加饱和的Na₂CO₃(50mL), 用EA(3×50mL)萃取, 并将有机层合并, 用盐水(200mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩, 以得到呈黄色油的3-氟-1-甲基-4-(4-硝基苯氧基)哌啶(1.26g, 100%)。



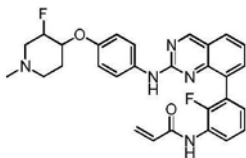
[0399] 向3-氟-1-甲基-4-(4-硝基苯氧基)哌啶(1.26g, 5mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加Pd/C(250mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C, 并浓缩滤液, 以得到4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯胺(1.04g, 93%)。



[0400] 向4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯胺(1.04g, 4.6mmol, 1.2当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(1.17g, 3.8mmol, 1当量)在n-BuOH(20mL)中的悬浮液中添加TFA(2.6g, 23mmol, 5当量), 并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM(50mL)稀释, 用饱和的Na₂CO₃(50mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(1.1g, 58.2%)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值498.2, 实测值498.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.07 (s, 1H), 7.88-7.91 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (d,

1H), 7.66 (d, 2H), 7.36-7.51 (m, 5H), 6.82 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 6.21-6.28 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.77-4.91 (m, 1H), 4.33-4.35 (m, 1H), 3.61-4.22 (m, 1H), 3.01-3.03 (m, 1H), 2.74-2.75 (m, 2H), 2.35-2.44 (m, 4H), 2.10-2.17 (m, 1H), 1.86-1.91 (m, 1H)。

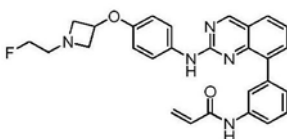
实施例131: N-(2-氟-3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(2-氟-3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

[0401] 如针对N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(2-氟-3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 (31.4mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值516.2, 实测值516.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.82 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 6.76-6.88 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 6.25-6.32 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 4.73-4.88 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 1H), 2.32-2.38 (m, 5H), 2.03-2.17 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 1H)。

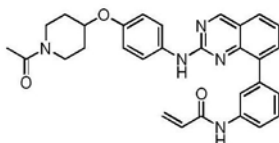
实施例132: N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

[0402] 如针对N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 (87.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值484.2, 实测值484.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 6.62 (d, 2H), 6.41-6.45 (m, 1H), 6.30-6.32 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.81-4.84 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.47 (t, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H)。

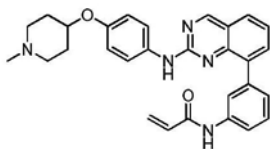
实施例133: N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺
[0403] 如针对N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)

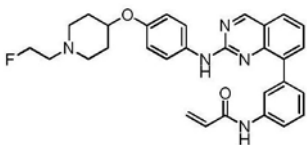
苯基) 丙烯酸胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-乙酰基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺 (101.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值508.2, 实测值508.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.29 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77-7.92 (m, 5H), 7.33-7.50 (m, 3H), 6.73 (d, 2H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.24-6.28 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 4.40-4.42 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.62-3.63 (m, 1H), 3.16-3.33 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.44-1.56 (m, 2H)。

实施例134:N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺的制备



N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺
[0404] 如针对N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺 (94.3mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值480.2, 实测值480.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.29 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76-7.92 (m, 4H), 7.41-7.49 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.25-6.29 (m, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.14-4.16 (m, 1H), 2.57-2.58 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 5H), 1.81-1.83 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H)。

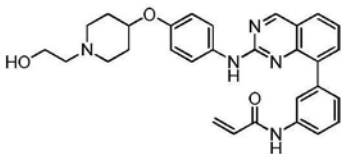
实施例135:N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺的制备



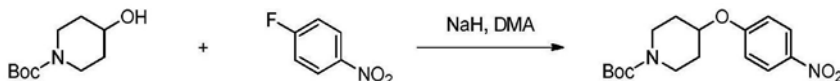
N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺

[0405] 如针对N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺 (62.1mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值512.2, 实测值512.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.29 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76-7.87 (m, 4H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.44-6.51 (m, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.48 (t, 1H), 4.17-4.19 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 4H), 2.26-2.32 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H)。

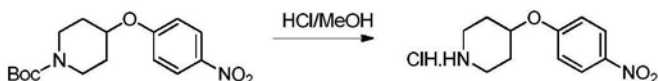
实施例136:N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基) 哌啶-4-基) 氧基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酸胺的制备



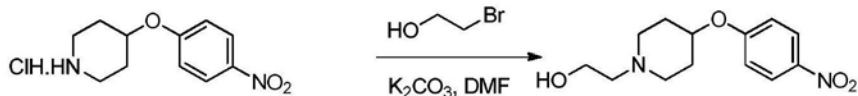
N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



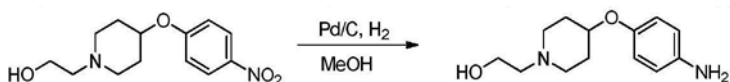
[0406] 向在0°C冷却的4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(603mg, 3mmol, 1当量)的DMA(10mL)溶液中添加小份的NaH(180mg, 4.5mmol, 1.5当量),并将所得混合物在0°C下搅拌30min。随后缓慢地添加1-氟-4-硝基苯(423mg, 3mmol, 1当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入冰水(100mL)中,用EA(3×20mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(60mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩并通过柱色谱法(PE/EA=2/1)进行纯化,以得到呈黄色固体的4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(818mg, 85%)。



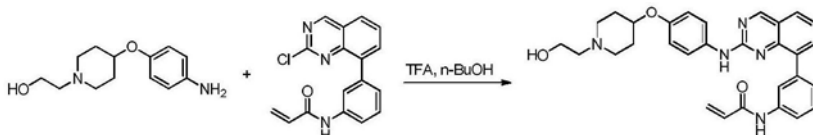
[0407] 向HCl的MeOH溶液(20mL)中添加4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(818mg, 2.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩,以得到呈黄色固体的4-(4-硝基苯氧基)哌啶盐酸盐(760mg, 100%)。



[0408] 向4-(4-硝基苯氧基)哌啶盐酸盐(516mg, 2mmol, 1当量)的DMF(10mL)溶液中添加K₂CO₃(828mg, 6mmol, 3当量),随后添加2-溴乙醇(273mg, 2.2mmol, 1.1当量),并将所得混合物在90°C下搅拌12h。将混合物通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)进行纯化,以得到呈白色固体的2-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)乙醇(240mg, 45%)。



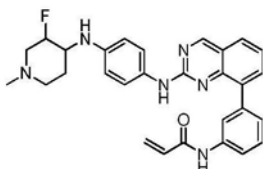
[0409] 向2-(4-(4-硝基苯氧基)哌啶-1-基)乙醇(240mg, 0.9mmol)的MeOH(10mL)溶液中添加Pd/C(50mg),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液,以得到呈无色油的2-(4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-基)乙醇(200mg, 94%)。



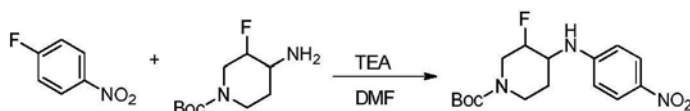
[0410] 向2-(4-(4-氨基苯氧基)哌啶-1-基)乙醇(83mg, 0.35mmol, 1.1当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(180mg, 1.6mmol, 5当量),并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩,用DCM(20mL)稀释,用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯

基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺 (65.8mg, 40%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值 510.2, 实测值 510.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.45 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.78-7.94 (m, 5H), 7.37-7.48 (m, 3H), 6.74 (d, 2H), 6.44-6.76 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.70-4.45 (m, 4H), 2.94-3.27 (m, 4H), 1.80-2.06 (m, 4H)。

实施例137: N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



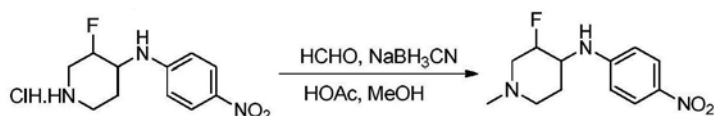
N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



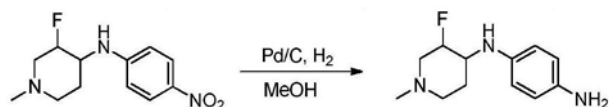
[0411] 向4-氨基-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 4mmol, 1.2当量) 的DMSO (4mL) 溶液中添加TEA (1.2mL 8mmol, 2当量), 随后添加1-氟-4-硝基苯 (465mg, 3.3mmol, 1当量), 并将混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物倒入冰水 (40mL) 中, 并通过过滤收集沉淀物, 将沉淀物真空干燥, 以得到呈黄色固体的3-氟-4-((4-硝基苯基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 100%)。



[0412] 向HCl的MeOH溶液 (10mL) 中添加3-氟-4-((4-硝基苯基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (678mg, 2mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。随后浓缩溶液, 以得到呈黄色固体的3-氟-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺盐酸盐 (624mg, 100%)。

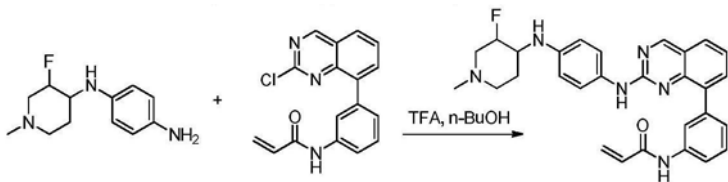


[0413] 向3-氟-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺盐酸盐 (624mg, 2mmol, 1当量) 的MeOH (5mL) 溶液中添加HOAc (1mL) 和HCHO (0.3mL, 4mmol, 2当量), 随后添加NaBH₃CN (252mg, 4mmol, 2当量), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。随后向混合物中添加Na₂CO₃溶液 (10mL)。将混合物用EA (3×10mL) 萃取, 并将有机层合并, 用盐水 (40mL) 洗涤, 干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法 (DCM/MeOH = 30/1) 进行纯化, 以得到3-氟-1-甲基-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺 (310mg, 61%)。



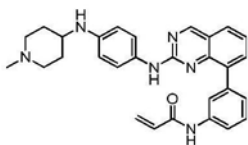
[0414] 向3-氟-1-甲基-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺 (253mg, 1mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中添加Pd/C (50mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液, 以得到

呈深色油的N1-(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺(210mg,96%)。

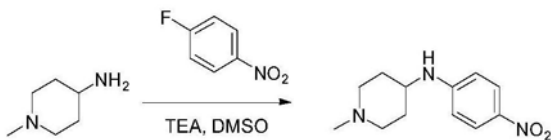


向N1-(3-氟-1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺(210mg,0.95mmol,1当量)和N-(3-(2-氯喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(290mg,0.95mmol,1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(520mg,4.8mmol,5当量),并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,用DCM(20mL)稀释,用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺(44.4mg,9.4%)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值497.2,实测值497.2。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ10.26 (s,1H),9.49 (s,1H),9.24 (s,1H),7.76-7.96 (m,4H),7.56-7.60 (m,2H),7.35-7.47 (m,3H),6.43-6.51 (m,3H),6.25-6.30 (m,1H),5.77 (d,1H),5.03 (d,1H),4.73 (d,1H),2.99-3.04 (m,1H),2.75-2.78 (m,1H),2.44-2.59 (m,1H),2.15-2.27 (m,5H),1.66-1.67 (m,2H)。

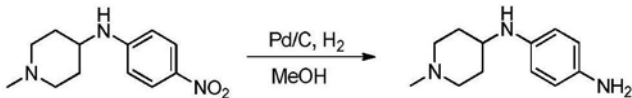
实施例138:N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



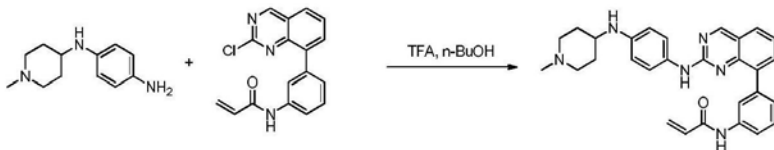
N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺



[0415] 向1-甲基哌啶-4-胺(1.25g,11mmol,1.1当量)的DMSO(20mL)溶液中添加TEA(4.2mL 30mmol,3当量),随后添加1-氟-4-硝基苯(1.41g,10mmol,1当量),并将混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物倒入冰水(40mL)中,并通过过滤收集沉淀物,将沉淀物真空干燥,以得到呈白色固体的1-甲基-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺(2g,85%)。



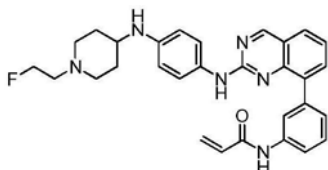
[0416] 向1-甲基-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺(2g,8.5mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加Pd/C(200mg),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液,以得到呈黄色固体的N1-(1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺(1.7g,99%)。



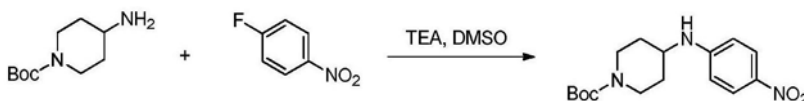
[0417] 向N1-(1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺(103mg,0.5mmol,1当量)和N-(3-(2-氯喹

唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (155mg, 0.5mmol, 1当量) 在n-BuOH (10mL) 中的悬浮液中添加TFA (290mg, 2.5mmol, 5当量), 并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM (20mL) 稀释, 用Na₂CO₃溶液 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (13.9mg, 31%)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值479.2, 实测值479.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.24 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.35-7.43 (m, 3H), 6.30-6.37 (m, 4H), 5.77 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 2.69-2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (t, 2H), 1.79-1.82 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 2H)。

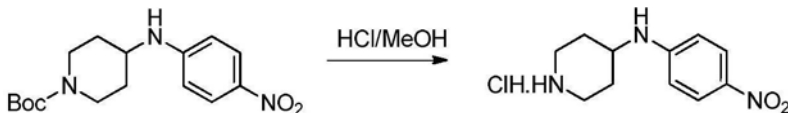
实施例139: N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺的制备



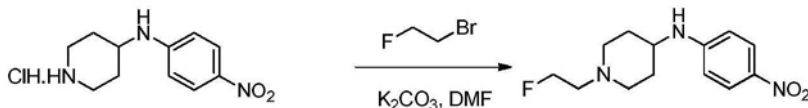
N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基) 哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺



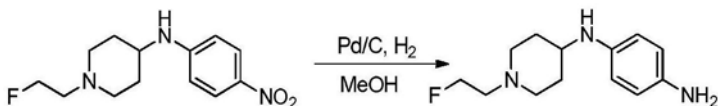
[0418] 向4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5g, 25mmol, 1.1当量) 的DMSO (50mL) 溶液中添加TEA (7.5mL, 54mmol, 2.2当量), 随后添加1-氟-4-硝基苯 (5.4g, 36mmol, 1.4当量), 并将混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物倒入冰水 (500mL) 中, 并通过过滤收集沉淀物, 将沉淀物真空干燥, 以得到呈白色固体的4-((4-硝基苯基) 氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.7g, 84%)。



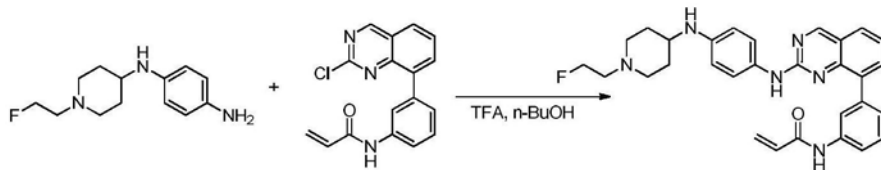
[0419] 向HCl的MeOH溶液 (40mL) 中添加4-((4-硝基苯基) 氨基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (3.7g, 11.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液, 以得到呈黄色固体的N-(4-硝基苯基) 哌啶-4-胺盐酸盐 (2.96g, 100%)。



[0420] 向N-(4-硝基苯基) 哌啶-4-胺盐酸盐 (1.48g, 5.8mmol, 1当量) 的DMF (15mL) 溶液中添加K₂CO₃ (2.38g, 17.3mmol, 3当量), 随后添加1-溴-2-氟乙烷 (1.08g, 8.6mmol, 1.5当量), 并将所得混合物在微波反应器中在120°C下搅拌2h。将混合物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=30/1) 进行纯化, 以得到呈棕色油的1-(2-氟乙基)-N-(4-硝基苯基) 哌啶-4-胺 (700mg, 45%)。

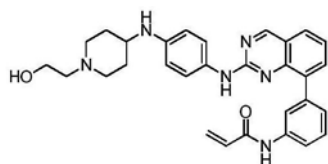


[0421] 向1-(2-氟乙基)-N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺(150mg, 0.56mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加Pd/C(20mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液, 以得到呈棕色油的N1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)苯-1,4-二胺(133mg, 100%)。

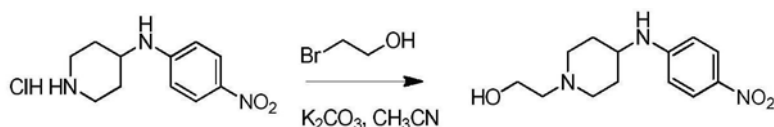


向N1-(1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)苯-1,4-二胺(133mg, 0.56mmol, 1.7当量)和N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)在n-BuOH(15mL)中的悬浮液中添加TFA(290mg, 2.5mmol, 5当量), 并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM(20mL)稀释, 用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法(DCM/MeOH=20/1)进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(27mg, 16.3%)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值511.3, 实测值511.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.25 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85-7.97 (m, 3H), 7.76 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 6.25-6.53 (m, 4H), 5.76 (dd, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.61 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.05-3.06 (m, 1H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.56-2.69 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 2H)。

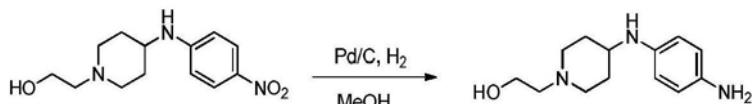
实施例140: N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



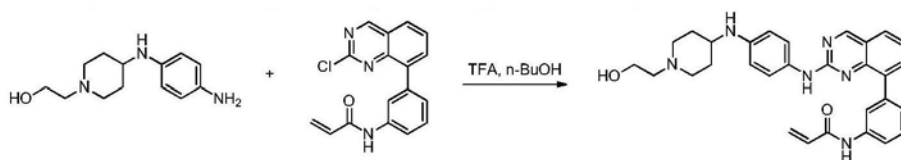
N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0422] 向N-(4-硝基苯基)哌啶-4-胺盐酸盐(1.48g, 5.8mmol, 1当量)的DMF(15mL)溶液中添加K₂CO₃(2.38g, 17.3mmol, 3当量), 随后添加1-溴-2-氟乙烷(0.86g, 6.9mmol, 1.2当量), 并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物倒入冰水(100mL)中, 用EA(3×40mL)萃取, 并将有机层合并, 用盐水(150mL)洗涤, 浓缩, 并通过柱色谱法(DCM/MeOH=30/1)纯化, 以得到呈棕色油的2-(4-((4-硝基苯基)氨基)哌啶-1-基)乙醇(700mg, 45%)。

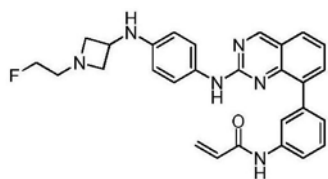


[0423] 向2-(4-((4-硝基苯基)氨基)哌啶-1-基)乙醇(150mg, 0.56mmol)的MeOH(15mL)溶液中添加Pd/C(15mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液, 以得到呈棕色油的2-(4-((4-氨基苯基)氨基)哌啶-1-基)乙醇(133mg, 100%)。



[0424] 向2-(4-((4-氨基苯基)氨基)哌啶-1-基)乙醇(153mg, 0.56mmol, 1.75当量)和N-(3-(2-氯喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(0.3mL, 2.5mmol, 5当量), 并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM(20mL)稀释, 用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(51mg, 31%)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值509.3, 实测值509.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.25 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 6.44-6.51 (m, 1H), 6.26-6.34 (m, 3H), 5.76 (dd, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.37-4.38 (m, 1H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.03-3.06 (m, 1H), 2.80-2.83 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 2.05-2.11 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 2H)。

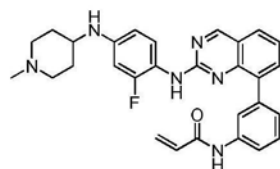
实施例141: N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



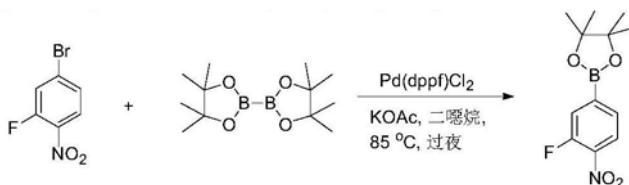
N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0425] 如针对N-(3-(2-((4-((3-氟-1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁-3-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(117mg)。LRMS (M+H⁺) m/z计算值483.2, 实测值483.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.27 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.35-7.47 (m, 3H), 6.45-6.52 (m, 1H), 6.26-6.31 (m, 3H), 5.75-5.78 (m, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.33-4.48 (m, 2H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.64-2.66 (m, 1H)。

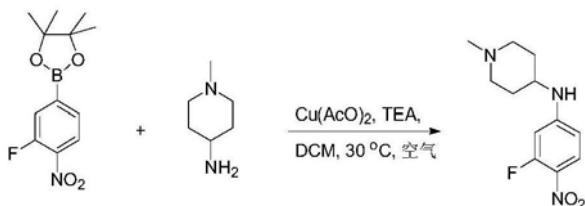
实施例142: N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



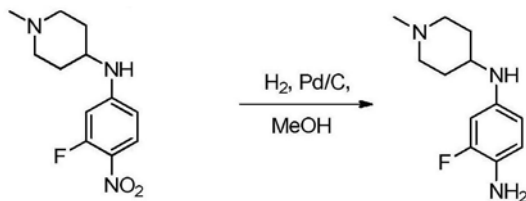
N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



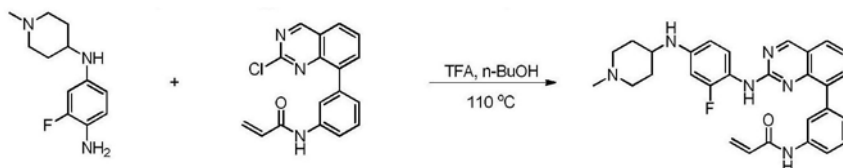
[0426] 向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (2.2g, 10mmol, 1当量) 和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯胺 (3.81g, 15mmol, 1.5当量) 在二氧杂环己烷 (80mL) 中的溶液中添加 KOAc (1.96g, 20mmol, 2当量), 随后在N₂保护下添加Pd (dppf) Cl₂ (408mg, 0.5mmol, 0.05当量)。将混合物在90°C下搅拌12h, 随后冷却至室温并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法 (PE/EA=20/1~5/1, v/v) 进行纯化, 以得到呈白色固体的2-(3-氟-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.1g, 78.6%产率)。



[0427] 向1-甲基哌啶-4-胺 (674mg, 5.9mmol, 1当量) 和TEA (323mg, 18.9mmol, 3.2当量) 在DCM (80mL) 中的溶液中添加Cu (AcO)₂和2-(3-氟-4-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.58g, 5.9mmol, 1当量) 的预混合浆液。随后将蓝色混合物升温至30°C并搅拌24h (对空气开放, 采用冷凝器)。将所得残余物通过柱色谱法 (DCM/MeOH=20/1, v/v) 进行纯化, 以得到呈黄色油的N-(3-氟-4-硝基苯基)-1-甲基哌啶-4-胺 (224g, 14.9%产率)。



[0428] 向N-(3-氟-4-硝基苯基)-1-甲基哌啶-4-胺 (224mg, 0.88mmol, 1当量) 的MeOH (15mL) 溶液中添加Pd/C (50mg, w/w>50%)。在H₂气氛 (1atm) 下并搅拌过夜, 随后过滤并浓缩, 以得到3-氟-N1-(1-甲基哌啶-4-基) 苯-1,4-二胺 (127mg, 64.5%产率)。

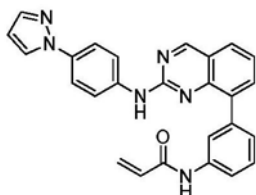


[0429] 向3-氟-N1-(1-甲基哌啶-4-基) 苯-1,4-二胺 (127mg, 0.57mmol, 1.2当量) 和N-(3-(2-氯喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (100mg, 0.47mmol, 1当量) 在n-BuOH (10mL) 中的溶液中添加TFA (0.14mL, 1.8mmol, 1.2当量)。将混合物在90°C下搅拌12h。随后将溶液冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解于DCM (20mL) 中, 用Na₂CO₃水溶液洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将所得残余物通过柱色谱法

(DCM/MeOH=10:1, v/v) 进行纯化, 以得到N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基) 氨基) 苯基) 氨基) 喹唑啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (23.0mg, 10%产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值

497.2, 实测值497.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.18 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 3H), 6.30-6.47 (m, 5H), 5.77 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.84-2.19 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 2H)。

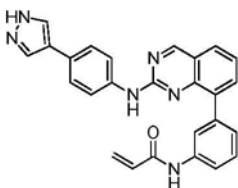
实施例143: N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0430] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(78.6mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值433.2, 实测值433.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.41-8.07 (m, 12H), 6.20-6.51 (m, 3H), 5.70 (dd, 1H)。

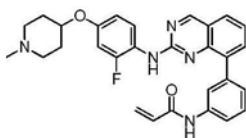
实施例144: N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



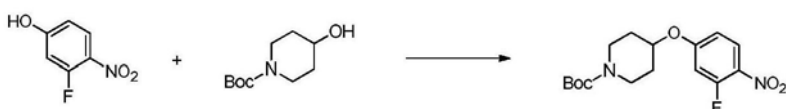
N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0431] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(1H-吡唑-4-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(28.9mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值433.2, 实测值433.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.31 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 7.31-8.06 (m, 14H), 6.28-6.51 (m, 2H)。

实施例145: N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

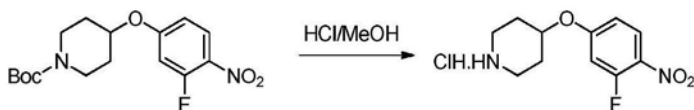


N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

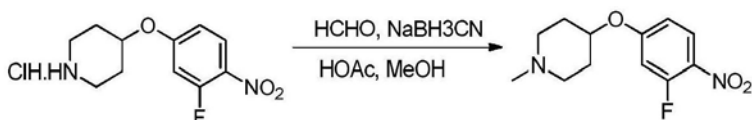


[0432] 在0℃下向3-氟-4-硝基苯酚(1.57g, 10mmol, 1当量)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

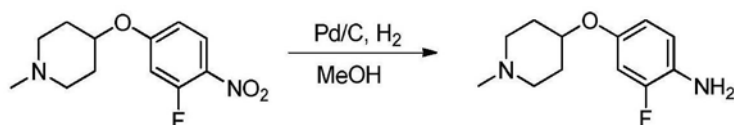
(2.01g, 10mmol, 1当量) 和PPh₃ (3.9g, 15mmol, 1.5当量) 在THF (100mL) 中的悬浮液中逐滴添加DIAD (3.0g, 15mmol, 1.5当量), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并通过柱色谱法 (PE/EA=10/1) 进行纯化, 以得到呈无色油的4-(3-氟-4-硝基苯氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.5g, 67%)。



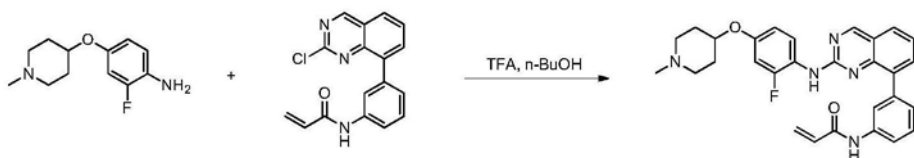
[0433] 向HCl的MeOH溶液 (20mL) 中添加4-(3-氟-4-硝基苯氧基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.5g, 7.3mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。随后浓缩溶液, 以得到呈白色固体的4-(3-氟-4-硝基苯氧基) 哌啶盐酸盐 (1.83g, 91%)。



[0434] 向4-(3-氟-4-硝基苯氧基) 哌啶盐酸盐 (500mg, 1.8mmol, 1当量) 的MeOH (10mL) 溶液中添加HOAc (0.2mL) 和HCHO (0.2mL, 3.6mmol, 2当量), 随后添加NaBH₃CN (342mg, 5.4mmol, 3当量), 并将所得混合物在室温下搅拌30min。随后添加饱和的Na₂CO₃ (20mL), 用EA (3×20mL) 萃取, 并将有机层合并, 用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 以得到呈红色油的4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基哌啶 (450mg, 98%)。

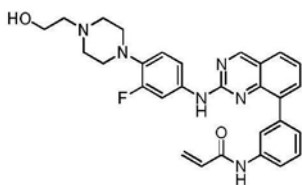


[0435] 向4-(3-氟-4-硝基苯氧基)-1-甲基哌啶 (450mg, 1.8mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中添加Pd/C (25mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液, 以得到呈黄色油的2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基) 苯胺 (401mg, 98%)。



[0436] 向2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基) 苯胺 (87mg, 0.39mmol, 1.2当量) 和N-(3-(2-氯喹啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (100mg, 0.32mmol) 在n-BuOH (5mL) 中的悬浮液中添加TFA (0.4mL, 1.6mmol, 5当量), 并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM (20mL) 稀释, 用饱和的Na₂CO₃ (20mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法 (DCM/MeOH=10/1) 进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基) 苯基)氨基) 喹啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺 (35.5mg, 18%)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值498.2, 实测值498.2。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.32 (t, 1H), 7.86-7.94 (m, 4H), 7.42-7.50 (m, 3H), 6.77-6.81 (m, 1H), 6.38-6.55 (m, 3H), 5.80-5.83 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.89-2.92 (m, 2H), 2.65-2.66 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H)。

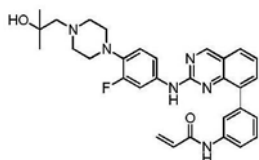
实施例146: N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基) 苯基) 氨基) 喹啉-8-基) 苯基) 丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0437] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(88mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值513.2, 实测值513.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.26 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77-7.95 (m, 4H), 7.36-7.57 (m, 4H), 6.79 (m, 1H), 6.43-6.50 (m, 1H), 6.22-6.27 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.43-4.44 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.17-3.18 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.46-2.56 (m, 4H)。

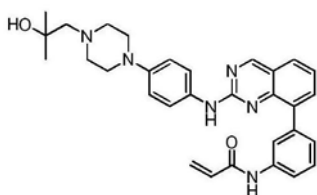
实施例147:N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0438] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(46.2mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值541.3, 实测值541.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.24 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.95 (m, 4H), 7.35-7.61 (m, 4H), 6.78 (t, 1H), 6.42-6.49 (m, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.64 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 1.23 (s, 6H)。

实施例148:N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

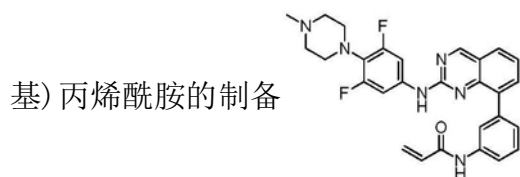


N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0439] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(64.6mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值523.3, 实测值523.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 10.30 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72-7.92 (m, 5H), 7.30-7.50 (m, 3H), 6.67 (d, 2H), 6.23-6.52 (m, 2H), 5.74 (dd, 1H), 4.13 (s, 1H), 2.96 (m,

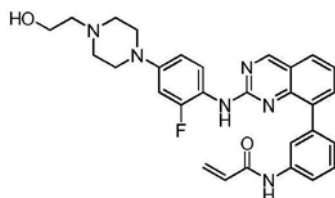
4H), 2.64 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 1.11 (s, 6H)。

实施例149: N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备

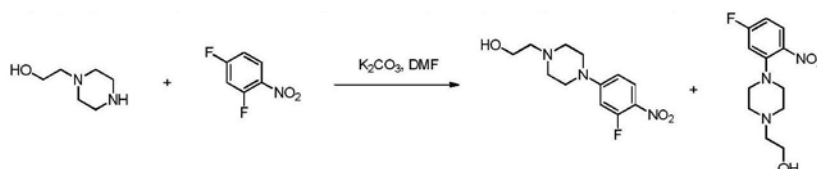


N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺
[0440] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺所述制备N-(3-(2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺 (27.2mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值501.2, 实测值501.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.20 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 7.82-8.05 (m, 4H), 7.37-7.60 (m, 5H), 6.41-6.44 (m, 1H), 6.23-6.24 (m, 1H), 5.71 (d, 1H), 2.97 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。

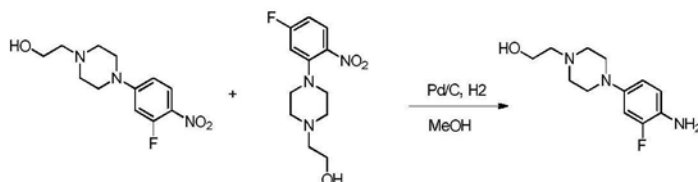
实施例150: N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺的制备



N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酸酰胺

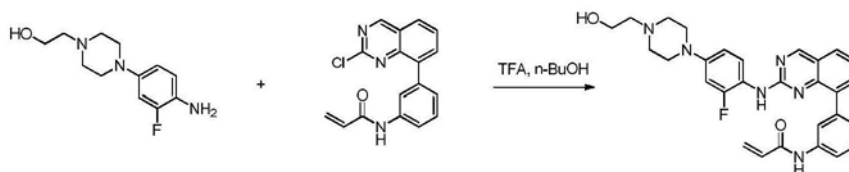


[0441] 向2-(哌嗪-1-基)乙醇 (1.56g, 12mmol, 1.2当量) 的DMF (20mL) 溶液中添加K₂CO₃ (2.76g, 20mmol, 2当量), 随后添加2,4-二氟-1-硝基苯 (1.59g, 10mmol, 1当量), 并将混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物倒入冰水 (200mL) 中, 用EA (3×40mL) 萃取, 并将有机层合并, 用盐水 (150mL) 洗涤, 浓缩, 以得到2-(4-(3-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇和2-(4-(5-氟-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇的混合物 (2g), 其在不经进一步纯化下使用。



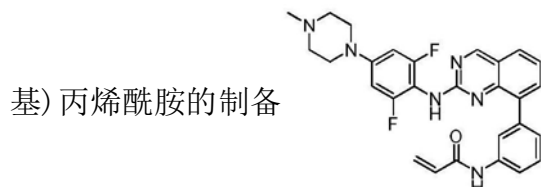
[0442] 向2-(4-(3-氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇和2-(4-(5-氟-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇的混合物 (2g, 在MeOH (50mL) 中) 的溶液中添加Pd/C (200mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液, 并通过柱色谱法 (10-95% CH₃CN-H₂O) 进行纯化, 以得到呈棕色固体的2-(4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇 (500mg, 两个步骤

25%)。

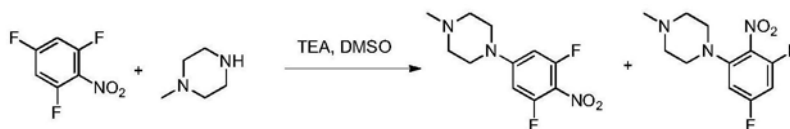


[0443] 向2-(4-(4-氨基-3-氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇(76mg, 0.32mmol, 1当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(0.2mL, 1.6mmol, 5当量), 并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM(20mL)稀释, 用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(54mg, 33%)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值513.2, 实测值513.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.22 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.76-7.93 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.26-6.30 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.51-2.54 (m, 4H), 2.44 (t, 2H)。

实施例151: N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



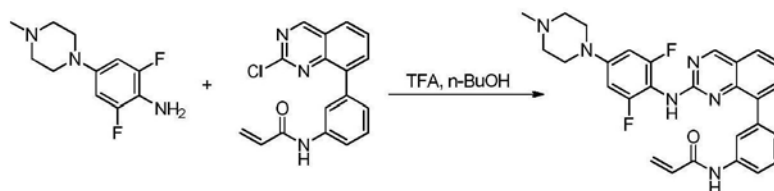
N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0444] 向1,3,5-三氟-2-硝基苯(500mg, 5mmol, 1.1当量)的DMSO(20mL)溶液中添加TEA(1.4mL, 10mmol, 2当量), 随后添加1-甲基哌嗪(885mg, 5mmol, 1当量), 并将混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物倒入冰水(200mL)中, 用EA(3×50mL)萃取, 并将有机相合并, 用盐水(150mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 以得到呈棕色固体的两种异构体的混合物(2g, 90%)。

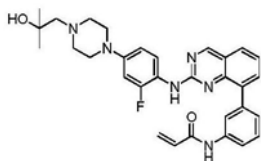


[0445] 向两种异构体的混合物(200mg, 0.8mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液, 并通过柱色谱法(10-95%CH₃CN-H₂O)进行纯化, 以得到呈棕色油的2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(160mg, 94%)。



[0446] 向2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(73mg, 0.32mmol, 1当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(100mg, 0.32mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(180mg, 1.6mmol, 5当量), 并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM(20mL)稀释, 用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并通过柱色谱法进行纯化, 得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2,6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(4.7mg, 2%)。

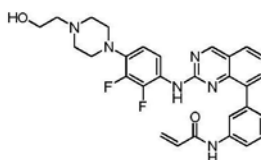
LRMS (M+H⁺) m/z 计算值501.2, 实测值501.2。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ9.11 (s, 1H), 7.71-7.83 (m, 4H), 7.30-7.46 (m, 4H), 6.30-6.52 (m, 5H), 5.78 (d, 1H), 3.16-3.18 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 4H), 2.35 (s, 3H)。实施例152:N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



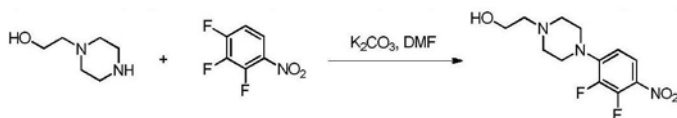
N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0447] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(16.4mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值541.3, 实测值541.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.29 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.78-7.92 (m, 5H), 7.38-7.45 (m, 3H), 6.75 (dd, 1H), 6.48-6.52 (m, 2H), 6.30-6.38 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.03-3.05 (m, 4H), 2.63-2.65 (m, 4H), 2.25 (s, 2H)。

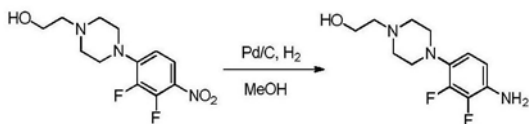
实施例153:N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



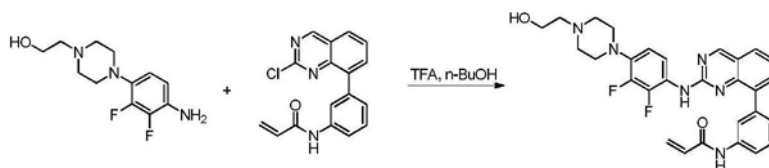
N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0448] 在0°C下, 向1,2,3-三氟-4-硝基苯(2.5g, 14mmol, 1.0当量)的DMF(20mL)溶液中添加K₂CO₃(3.8g, 28mmol, 2.0当量), 随后添加2-(哌嗪-1-基)乙醇(1.8g, 14mmol, 1.0当量), 并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入冰水(200mL)中, 过滤, 并真空干燥, 以得到2-(4-(2,3-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(2.7g, 67.5%)。

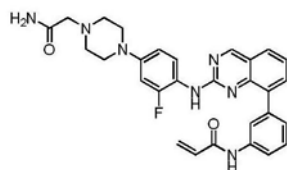


[0449] 向2-(4-(2,3-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(2.7g,9.0mmol)的MeOH(30mL)溶液中添加Pd/C(270mg),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液,以得到呈灰白色固体的2-(4-(4-氨基-2,3-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇(2.39g,99%产率)。



[0450] 向2-(4-(4-氨基-2,3-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇(83mg,0.32mmol,1当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(100mg,0.32mmol,1当量)在n-BuOH(5mL)中的悬浮液中添加TFA(68mg,0.64mmol,2当量),并将所得混合物在90°C下搅拌过夜。将混合物浓缩,用DCM(20mL)稀释,用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过柱色谱法(MeOH/DCM=1/30,v:v)进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(16.3mg,9.5%产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值531.2,实测值531.2。¹H NMR (CD₃OD,400MHz) δ9.21 (s,1H),7.19-8.01 (m,10H),8.90 (s,1H),6.41-6.49 (m,3H),5.86 (m,1H),3.98-4.01 (m,3H),3.70-3.76 (m,3H),3.40-3.49 (m,2H),3.37-3.39 (m,4H),3.18 (m,2H)。

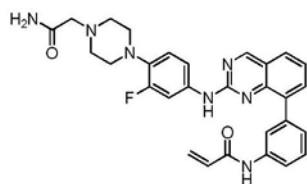
实施例154:N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0451] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-2-氟苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(152.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值526.2,实测值526.2。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ10.23 (s,1H),9.31 (s,1H),8.99 (s,1H),7.77-7.93 (m,5H),7.15-7.45 (m,5H),6.79 (dd,1H),6.46-6.52 (m,2H),6.25-6.30 (m,1H),5.78 (d,1H),3.09-3.12 (m,4H),2.93 (s,2H),2.54-2.57 (m,4H)。

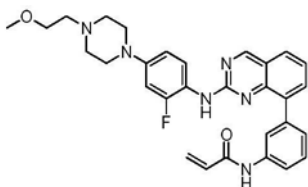
实施例155:N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0452] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-氨基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)-3-氟苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(30.8mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值526.2, 实测值526.2。¹H NMR (CD₃Cl, 400MHz) δ9.00 (s, 1H), 7.72-7.83 (m, 5H), 7.66 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.16-6.37 (m, 2H), 5.61-5.67 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.93-2.96 (m, 4H), 2.62-2.64 (m, 4H)。

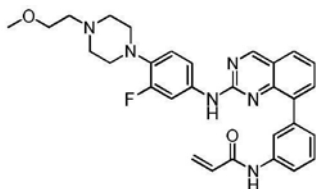
实施例156:N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0453] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(60.1mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值528.2, 实测值528.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.22 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.75-7.93 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.44-6.52 (m, 2H), 6.25-6.30 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.04-3.06 (m, 4H), 2.50-2.53 (m, 6H)。

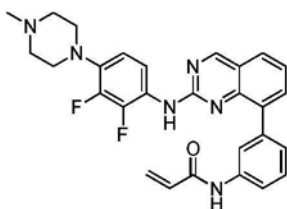
实施例157:N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



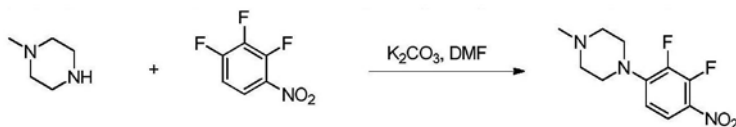
N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0454] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((3-氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(92.8mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值527.2, 实测值527.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ10.24 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.81-8.04 (m, 4H), 7.38-7.54 (m, 3H), 6.78 (t, 1H), 6.26-6.50 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 4.08 (q, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.87 (m, 3H), 2.50-2.53 (m, 8H)。

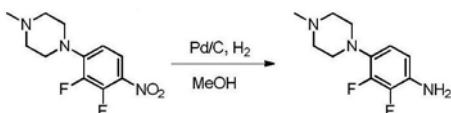
实施例158:N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



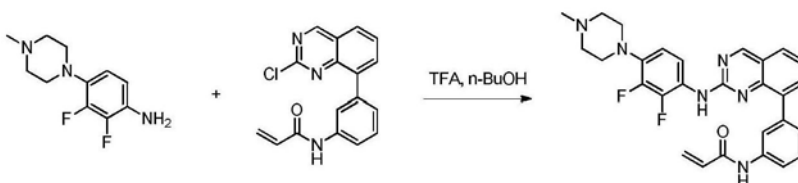
N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0455] 向1-甲基哌嗪(0.57g, 5.7mmol, 1当量)的DMF(10mL)溶液中添加 K_2CO_3 (1.56g, 11.3mmol, 2当量), 随后添加1,2,3-三氟-4-硝基苯(1g, 5.7mmol, 1当量), 并将混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌1h。将混合物倒入冰水(100mL)中, 用EA($3 \times 40mL$)萃取, 并将有机层合并, 用盐水(150mL)洗涤, 浓缩, 并通过柱色谱法(10-95% CH_3CN-H_2O)进行纯化以得到黄色固体(1.3g, 86%)。

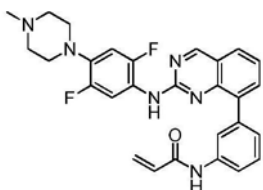


[0456] 向1-(2,3-二氟-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(1.3g, 5.4mmol)的MeOH(50mL)溶液中添加Pd/C(200mg), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除催化剂并浓缩滤液, 以得到呈黄色固体的2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(1.3g, 100%)。

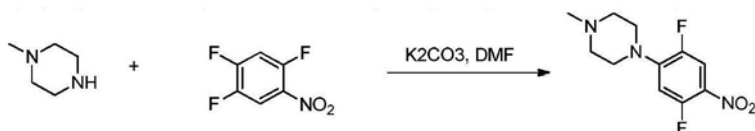


[0457] 向2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(154mg, 0.5mmol, 1当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(114mg, 0.5mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(0.3mL, 2.5mmol, 5当量), 并将所得混合物在 $90^\circ C$ 下搅拌过夜。将混合物浓缩, 用DCM(20mL)稀释, 用 Na_2CO_3 溶液(20mL)洗涤, 干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱(DCM/MeOH=10/1)进行纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(37mg, 14%)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值501.2, 实测值501.2。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400MHz) δ 10.24 (s, 1H), 9.35-9.36 (m, 2H), 7.32-7.96 (m, 8H), 6.24-6.57 (m, 3H), 5.78 (d, 1H), 2.94-2.96 (m, 4H), 2.46-2.47 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)。

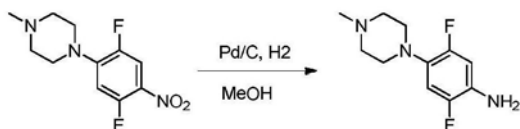
实施例159: N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



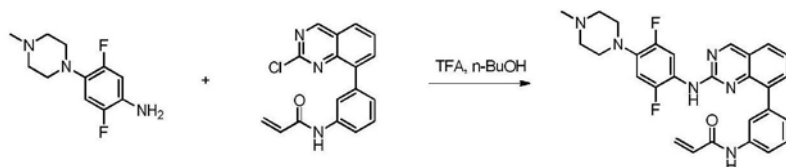
N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0458] 向1-甲基哌嗪(0.57g, 5.7mmol, 1当量)的DMF(10mL)溶液中添加K₂CO₃(1.56g, 11.3mmol, 2当量),随后添加1,2,4-三氟-5-硝基苯(1g, 5.7mmol, 1当量),并将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物倒入冰水(100mL)中,用EA(3×40mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(150mL)洗涤,浓缩,并通过柱色谱法(10-95%CH₃CN-H₂O)进行纯化,以得到呈黄色固体的1-(2,5-二氟-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(1.4g, 93%)。



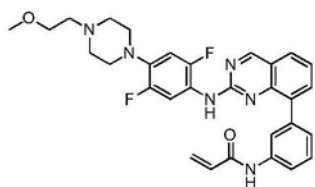
[0459] 向1-(2,5-二氟-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(1.4g, 5.5mmol)的MeOH(50mL)溶液中添加Pd/C(200mg),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除催化剂并浓缩滤液,以得到2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(1.4g, 100%)。



[0460] 向2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(154mg, 0.5mmol, 1当量)和N-(3-(2-氯喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(114mg, 0.5mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(0.3mL, 2.5mmol, 5当量),并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,用DCM(20mL)稀释,用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤,干燥,浓缩,并通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(42mg, 16%)。

LRMS (M+H⁺) m/z 计算值501.2, 实测值501.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 10.17 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.75-7.97 (m, 5H), 7.39-7.51 (m, 3H), 6.84-6.89 (m, 1H), 6.19-6.49 (m, 2H), 5.74 (dd, 1H), 2.91-2.94 (m, 4H), 2.45-2.49 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。

实施例160: N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备

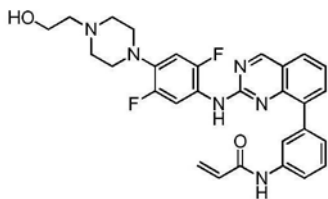


N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

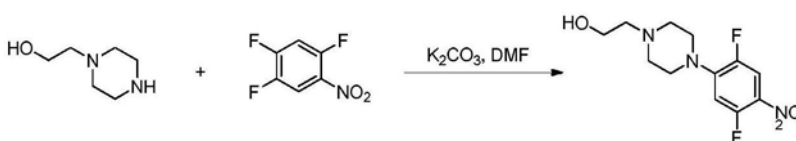
[0461] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(55mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值545.2, 实测值545.2。¹H

NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.31–8.36 (m, 1H), 7.74–7.82 (m, 4H), 7.30–7.40 (m, 3H), 6.77–6.82 (m, 3H), 6.21–6.38 (m, 2H), 5.64–5.66 (m, 1H), 3.65–3.68 (m, 2H), 3.54–3.56 (m, 2H), 3.32–3.37 (m, 3H), 3.17 (m, 6H), 2.99–3.01 (m, 2H)。

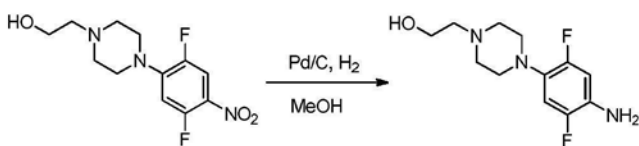
实施例161: N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



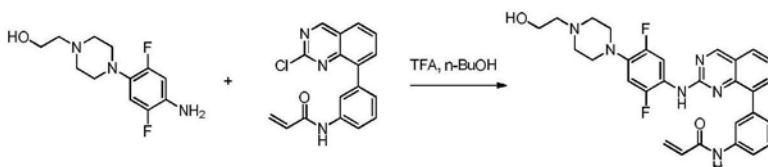
N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



[0462] 向2-(哌嗪-1-基)乙醇(0.73g, 5.6mmol, 1当量)的DMF(10mL)溶液中添加K₂CO₃(1.56g, 11.3mmol, 2当量),随后添加1,2,4-三氟-5-硝基苯(1g, 5.6mmol, 1当量),并将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物倒入冰水(100mL)中,用EA(3×40mL)萃取,并将有机层合并,用盐水(150mL)洗涤,浓缩,并通过柱色谱法(10–95%CH₃CN–H₂O)进行纯化,以得到呈黄色固体的2-(4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(0.65g, 41%)。



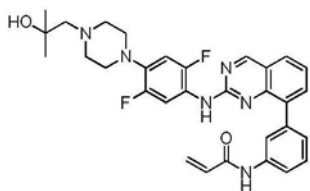
[0463] 向2-(4-(2,5-二氟-4-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙醇(0.65g, 2.3mmol)的MeOH(50mL)溶液中添加Pd/C(100mg),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除Pd/C并浓缩滤液,以得到2-(4-(4-氨基-2,5-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇(0.58g, 99%)。



[0464] 向2-(4-(4-氨基-2,5-二氟苯基)哌嗪-1-基)乙醇(270mg, 0.88mmol, 1当量)和N-(3-(2-氯喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(225mg, 0.88mmol, 1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(0.5mL, 4.4mmol, 5当量),并将所得混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物浓缩,用DCM(20mL)稀释,用Na₂CO₃溶液(20mL)洗涤,干燥,浓缩,并通过柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)进行纯化,以得到呈黄色固体的N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(120mg, 26%)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值531.2, 实测值531.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.18 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.97–7.94 (m, 3H), 7.83–7.74 (m, 2H), 7.50–7.39 (m, 3H), 6.90–6.85 (m, 1H), 6.48–6.41 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 4.42 (t, 1H), 3.55–3.50 (m, 2H), 2.94–2.91 (m, 4H), 2.55–2.54 (m, 4H),

2.44 (t, 2H)。

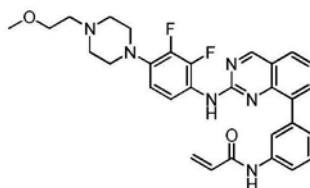
实施例162: N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0465] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2,5-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(42mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值559.2, 实测值559.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.18 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.00-7.94 (m, 3H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 3H), 6.90-6.85 (m, 1H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.92-2.91 (m, 4H), 2.65-2.64 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 1.11 (s, 6H)。

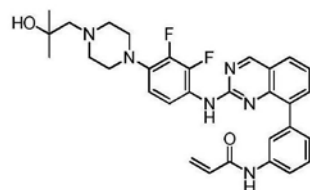
实施例163: N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0466] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(55mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值545.2, 实测值545.2。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.86-7.68 (m, 4H), 7.40-7.27 (m, 3H), 6.48-6.25 (m, 3H), 5.69 (dd, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 7H), 3.04-3.01 (m, 2H)。

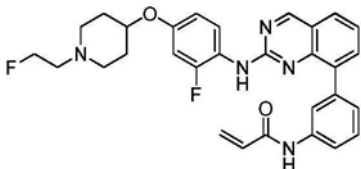
实施例164: N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



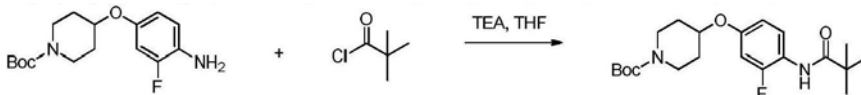
N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0467] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(33mg)。LRMS ($M+H^+$) m/z 计算值559.2, 实测值559.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.22 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.96-7.77 (m, 5H), 7.49-7.34 (m, 3H), 6.46-6.42 (m, 2H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.11 (s, 1H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 1.12 (s, 6H)。

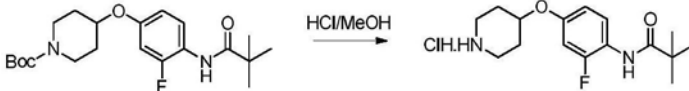
实施例165: N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



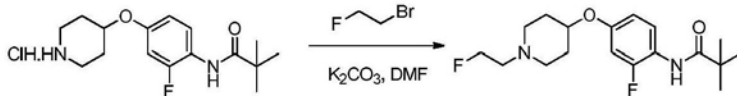
N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺



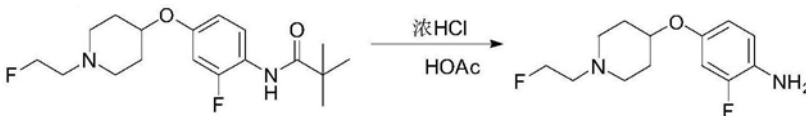
[0468] 向在0°C冷却的4-(4-氨基-3-氟苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g, 3.6mmol, 1当量)的THF(20mL)溶液中添加TEA(1.1g, 10.8mmol, 3当量), 随后添加特戊酰氯(0.6mL, 4.3mmol, 1.2当量), 并将所得混合物在室温下搅拌10min。将混合物用EA(20mL)稀释, 用盐水(40mL)洗涤并浓缩, 以得到4-(3-氟-4-特戊酰氨基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g, 100%)。



[0469] 向HCl的MeOH溶液(15mL)中添加4-(3-氟-4-特戊酰氨基苯氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.4g, 3.6mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。随后浓缩溶液, 以得到N-(2-氟-4-(哌啶-4-基氧基)苯基)特戊酰胺盐酸盐(1.2g, 100%)。

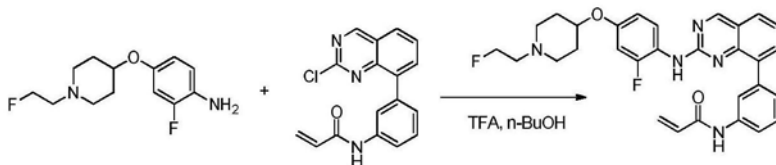


[0470] 向N-(2-氟-4-(哌啶-4-基氧基)苯基)特戊酰胺盐酸盐(1.2g, 3.6mmol, 1当量)的DMF(10mL)溶液中添加 K_2CO_3 (994mg, 7.2mmol, 2当量), 随后添加1-溴-2-氟乙烷(680mg, 5.4mmol, 1.5当量), 并将所得混合物在微波反应器中在120°C下搅拌2h。将混合物通过制备型HPLC进行纯化, 以得到N-(2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)特戊酰胺(430mg, 35%)。



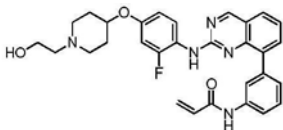
[0471] 向N-(2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)特戊酰胺(430mg, 1.3mmol)的HOAc(8mL)溶液中添加浓HCl(4mL), 并将所得混合物在110°C下搅拌12h。将混合物冷却并

倒入冰水(100mL)中,用 Na_2CO_3 溶液碱化至 $\text{PH}=10$,用EA萃取,并将有机相干燥,浓缩,并通过柱色谱法($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$)进行纯化,以得到2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯胺(180mg,56%)。



[0472] 向2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯胺(150mg,0.6mmol,1.2当量)和N-(3-(2-氯喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(154mg,0.5mmol,1当量)在n-BuOH(10mL)中的悬浮液中添加TFA(285mg,2.5mmol,5当量),并将所得混合物在 90°C 下搅拌过夜。将混合物浓缩,用DCM(20mL)稀释,用 Na_2CO_3 溶液(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过柱色谱法($\text{DCM}/\text{MeOH}=10/1$)和制备型HPLC进行纯化,以得到N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(45.8mg,17.3%)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 计算值530.2,实测值530.2。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$,400MHz) δ 10.24 (s,1H),9.37 (s,1H),8.41-8.45 (m,1H),7.76-8.09 (m,5H),7.37-7.52 (m,3H),7.04 (dd,1H),6.23-6.50 (m,3H),5.77 (dd,1H),4.44-4.58 (m,3H),2.52-2.66 (m,5H),2.39 (m,2H),1.90-1.95 (m,2H),1.71-1.76 (m,2H)。

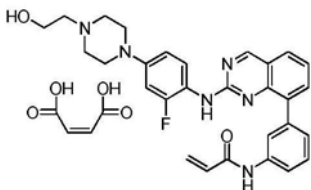
实施例166:N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺的制备



N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺

[0473] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-氟乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺所述制备N-(3-(2-((2-氟-4-((1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基)氧基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(32.3mg)。LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 计算值528.2,实测值528.2。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$,400MHz) δ 10.22 (s,1H),9.32 (s,1H),9.08 (s,1H),7.73-7.93 (m,5H),7.36-7.45 (m,3H),6.87 (d,1H),6.44-6.56 (m,2H),6.24-6.29 (m,1H),5.76 (d,1H),4.33 (m,1H),3.52-3.56 (m,2H),2.75-2.81 (m,2H),1.91-1.97 (m,2H),1.65-1.71 (m,2H)。

实施例167:N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐的制备

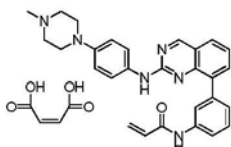


N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐



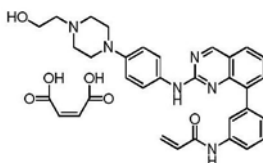
[0474] 将3.8mL回流EtOH/H₂O (20/1) 缓慢地添加至100mg N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺和1.2当量的马来酸中直到所有固体溶解,使混合物缓慢地冷却并静置过夜,通过过滤收集沉淀物,以得到N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐(86.7mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值513.2,实测值513.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.23 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.93-7.79 (m, 5H), 7.46-7.38 (m, 3H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.58-6.47 (m, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.77 (dd, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.76-3.44 (m, 2H), 3.46-3.11 (m, 12H), 1.05 (t, 3H)。

实施例168:N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐的制备



N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐
[0475] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐所述制备N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值465.2,实测值465.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.27 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 3H), 7.83-7.77 (m, 3H), 7.50-7.36 (m, 3H), 6.76 (d, 2H), 6.51-6.44 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.31-3.19 (m, 8H), 2.83 (s, 3H)。

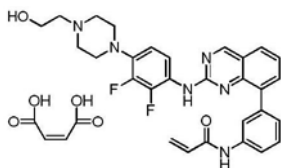
实施例169:N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐的制备



N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐

[0476] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐所述制备N-(3-(2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值495.2,实测值495.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ10.31 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91-7.71 (m, 5H), 7.49-7.33 (m, 3H), 6.69 (d, 2H), 6.46-6.43 (m, 1H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 2.98-2.95 (m, 4H), 2.53-2.40 (m, 4H)。

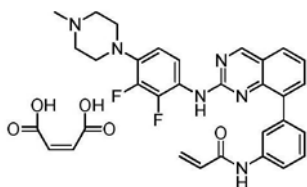
实施例170:N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐的制备



N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐

[0477] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐所述制备N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐。LRMS (M+H)⁺ m/z 计算值531.2, 实测值531.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.22 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.84-7.81 (m, 3H), 7.69 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.02 (d, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.44-3.06 (m, 12H)。

实施例171:N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐的制备

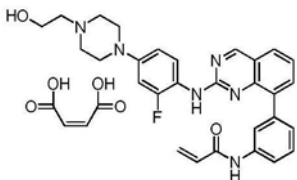


RX-2013-0522-162-03

N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐

[0478] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐所述制备N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐。LRMS (M+H)⁺ m/z 计算值501.2, 实测值501.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.28 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.81-7.95 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.02 (s, 1.4H), 5.77 (dd, 1H), 2.86 (s, 3H)。

实施例172:N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐的制备

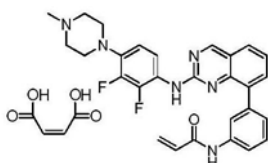


N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐



[0479] 将4.6mL回流iPrOH/H₂O (20/1) 缓慢地添加至100mg N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺和1.2当量的马来酸中直到所有固体溶解,使混合物缓慢地冷却并静置过夜,通过过滤收集沉淀物,以得到N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐(72mg)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值513.2,实测值513.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.23 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.93-7.79 (m, 5H), 7.46-7.38 (m, 3H), 6.92-6.87 (m, 1H), 6.58-6.47 (m, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.80-5.76 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.42-3.08 (m, 11H)。

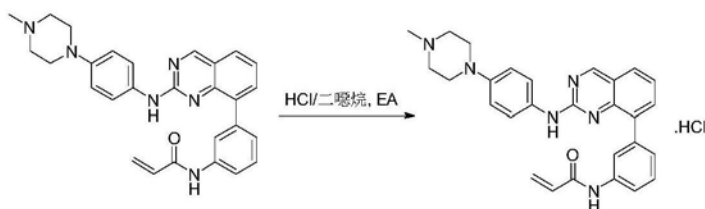
实施例173:N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐的制备



N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐

[0480] 如针对N-(3-(2-((2-氟-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐所述制备N-(3-(2-((2,3-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺马来酸盐。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值501.2,实测值501.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.28 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.81-7.95 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.02 (s, 1.2H), 5.77 (dd, 1H), 2.86 (s, 3H)。

实施例174:N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺盐酸盐的制备



[0481] 在0°C下向N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺(80mg, 0.17mol)在EA(10mL)中的悬浮液中逐滴添加HCl的二氧杂环己烷溶液(3M, 1mL),使得沉淀物逐渐形成。30min后过滤出沉淀物,以得到呈棕色固体的N-(3-(2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)喹唑啉-8-基)苯基)丙烯酰胺盐酸盐(56mg, 65%产率)。LRMS (M+H⁺) m/z 计算值465.2,实测值465.2。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 10.8 (br, 1H), 10.5 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77-7.93 (m, 5H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.23-6.30 (m, 1H), 5.76-5.79 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 2H),

3.45-3.50 (m, 2H), 2.98-3.15 (m, 4H), 2.81 (d, 3H)。

实施例175:对EGFR、EGFR突变体和若干种其它激酶的抑制活性

[0482] 由Invitrogen采用如下文中简述的 **Z'-LYTE®** 方法测定化合物对BTK、EGFR和EGFR突变体 (EGFR L858R、EGFR T790M、EGFR L858R/T790M)、FGFR1、FGFR2、JAK2、JAK3以及KDR的抑制活性。

[0483] 在孔中在1%DMSO (最终) 中筛选测试化合物。对于10点滴定, 从起始浓度开始进行3倍系列稀释。所有的ATP溶液均在激酶缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 0.01%BRIJ-35, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA) 中稀释至4X工作浓度。将肽/激酶混合物在如下所述的适当的激酶缓冲液中稀释至2X工作浓度。

(i) 用于EGFR (ErbB1) 测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、4mM MnCl₂、1mM EGTA、2mM DTT中制备2X EGFR (ErbB1) /Tyr 04混合物。最终的10μL激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、1mM EGTA、1mM DTT中的1.1-5.25ng EGFR (ErbB1) 和2μM Tyr 04组成。激酶反应温育1小时后, 添加5μL的显色试剂 (Development Reagent) B的1:64稀释液。

(ii) 用于EGFR (ErbB1) L858R测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、4mM MnCl₂、1mM EGTA、2mM DTT中制备2X EGFR (ErbB1) L858R/Tyr 04混合物。最终的10μL激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、1mM EGTA、1mM DTT中的0.2-1.68ng EGFR (ErbB1) L858R和2μM Tyr 04组成。激酶反应温育1小时后, 添加5μL的显色试剂B的1:64稀释液。

(iii) 用于EGFR (ErbB1) T790M测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 6.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02%NaN₃中制备2X EGFR (ErbB1) T790M/Tyr 04混合物。最终的10μL激酶反应由在50mM HEPES pH 7.0、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.01%NaN₃中的3.9-30.2ng EGFR (ErbB1) T790M和2μM Tyr 04组成。激酶反应温育1小时后, 添加5μL的显色试剂B的1:64稀释液。

(iv) 用于EGFR (ErbB1) T790M L858R测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 6.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02%NaN₃中制备2X EGFR (ErbB1) T790M L858R/Tyr 04混合物。最终的10μL激酶反应由在50mM HEPES pH 7.0、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.01%NaN₃中的0.38-4.22ng EGFR (ErbB1) T790M L858R和2μM Tyr 04组成。激酶反应温育1小时后, 添加5μL的显色试剂B的1:64稀释液。

(v) 用于BTK测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中制备2X BTK/Tyr 01混合物。最终的10μL激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中的1.04-10.4ng BTK和2μM Tyr 01组成。激酶反应温育1小时后, 添加5μL的显色试剂B的1:256稀释液。

(v) 用于FGFR1测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、4mM MnCl₂、1mM EGTA、2mM DTT中制备2X FGFR1/Tyr 04混合物。最终的10μL激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、1mM EGTA、1mM DTT中的0.41-3.5ng FGFR1和2μM Tyr 04组成。

激酶反应温育1小时后,添加5 μ L的显色试剂B的1:64稀释液。

(v) 用于FGFR2测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、4mM MnCl₂、1mM EGTA、2mM DTT中制备2X FGFR2/Tyr 04混合物。最终的10 μ L激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、1mM EGTA、1mM DTT中的0.19–2.36ng FGFR2和2 μ M Tyr 04组成。激酶反应温育1小时后,添加5 μ L的显色试剂B的1:64稀释液。

(v) 用于JAK2测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中制备2X JAK2/Tyr 06混合物。最终的10 μ L激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中的0.06–0.81ng JAK2和2 μ M Tyr 06组成。激酶反应温育1小时后,添加5 μ L的显色试剂A的1:64稀释液。

(v) 用于JAK3测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中制备2X JAK3/Tyr 06混合物。最终的10 μ L激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中的0.29–1.34ng JAK3和2 μ M Tyr 06组成。激酶反应温育1小时后,添加5 μ L的显色试剂A的1:64稀释液。

(v) 用于KDR (VEGFR2) 测量的肽/激酶混合物:

在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中制备2X KDR (VEGFR2) /Tyr 01混合物。最终的10 μ L激酶反应由在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中的0.5–11.7ng KDR (VEGFR2) 和2 μ M Tyr 01组成。激酶反应温育1小时后,添加5 μ L的显色试剂B的1:256稀释液。

[0484] 通过将条形码化的Corning (Bar-coded Corning)、低体积NBS、黑色384-孔板 (Corning目录号3676) 上由2.5 μ L 4X测试化合物、5 μ L 2X激酶反应混合物和2.5 μ L 4X ATP溶液组成的混合物振摇30秒来启动反应。然后将该混合物在室温下温育60分钟以进行激酶反应,然后加入5 μ L显色试剂A的1:1024稀释液并将板振摇30秒。然后将混合物在室温下再温育60分钟以进行显色反应。最后用读板仪读取荧光。

[0485] 表2示出了采用Z'-LYTE®方法得到的0.0137、0.041或1 μ M的若干种本发明化合物对EGFR、EGFR L858R、EGFR T790M和EGFR L858R/T790M的%抑制。表2中使用的标度如下:
++超过50%抑制,+小于50%抑制。

表2. 示例性化合物对BTK、EGFR和EGFR L858R/T790M的生物活性

	EGFR (0.041 μM 化合物)	EGFR (1 μM 化合 物)	EGFR L858R (1 μM 化合 物)	EGFR T790M (1 μM 化合 物)	EGFR L858R/T790M (0.0137 μM 化合 物)	EGFR L858R/T790M (1 μM 化合物)
C001		++	++	++	+	++
C002		+	+	++		++
C003		++	++	++	++	++
C004		+	+	+		++

C005		++	++	+		+
C007		+	+	+		+
C008		+	+	+		+
C009		+	+	+		+
C010		+	+	+		+
C011		+	+	+		+
C012		+	+	++		++
C020						++
C021	++				++	
C022						++
C023		+				+
C024						++
C025						++
C026						++
C027						++
C028						++
C029		++				++
C030		++				++
C031		++				++
C032		++			+	++
C033		++				++
C034	++	++				++
C037	++					
C040	++				++	
C041	++				++	
C042	++				+	
C043	++				++	
C044	++				++	

C045	++				++	
C046	++				++	
C047	++				++	
C048	++				++	
C049	++				++	
C050	+				++	
C051	+				++	
C052	+				++	
C053	+	++			++	++
C054	++				++	
C055	+				++	
C056	+				+	
C057	++				++	
C058	+				++	
C059	++				++	
C060	+				++	
C061	+				++	
C062	++				++	
C063	++				++	
C064	+				+	
C065	+				+	
C066	+				+	
C067	++				++	
C068	++				++	
C069	++				++	
C070	+				+	
C071	+				+	
C072	+				++	

C073	+				++	
C074	+				++	
C075	++				++	
C076	+				+	
C077	+				++	
C078	++				++	
C079	+				++	
C080	++				++	
C081	+				++	
C082	+				++	
C083	+				++	
C084	+				++	
C085	+				++	
C086	+				++	
C087	++				++	
C088	++				++	
C089	+				+	
C090	+				++	
C091	+				+	
C092	+				+	
C093	+				++	
C094	+				+	
C095	+				+	
C096	+				+	
C097	+				+	
C098	+				+	
C099	++				++	
C100	+				+	

C101	+				++	
C102	+				+	
C103	+				++	
C104	+				+	
C105	+				++	
C109	+				++	
C110	+				++	
C111	+				+	
C112	+				+	
C113	+				+	
C114	+				+	
C115	+				+	
C116	+				+	
C117	+				+	
C118	++				++	
C119	+				+	
C120	+				+	
C121	+				++	
C122	+				+	
C123	++				++	
C124	+				+	
C125	+				+	
C126	++				++	
C127	++				++	
C128	+				+	
C129	++				++	
C130	+				+	
C131	+				+	

C132	+				+	
C133	+				+	
C134	+				+	
C135	+				+	
C136	+				++	
C137	++				++	
C138	++				++	
C139	++				++	
C140	++				++	
C141	++				++	
C142						
C143	+				++	
C144	++				++	
C145	+				++	
C146	+				++	
C147	+				++	
C148	+				+	
C149	+				+	
C150	+				+	
C151	+				++	
C152	+				++	
C153	+				+	
C154	+				+	
C155	+				++	
C157					+	
C158					+	
C159					+	
C160					+	
C161					+	
C164	+				+	

[0486] 表3示出了采用Z'-LYTE®方法得到的0.041μM的若干种本发明化合物对BTK、JAK2和FGFR1的%抑制。表3中使用的标度如下：

++超过50%抑制,+小于50%抑制。

表3. 示例性化合物对BTK、JAK2和FGFR1的生物活性

化合物编号	BTK	JAK2	FGFR1
C001	++	++	++
C004	+	++	
C005	++	+	
C008	+	++	+
C009	+	++	
C012	++	+	
C020			++
C021	++	++	++
C022	++	++	++
C023	+	+	+
C025			++
C026	+	++	++
C027			++
C031			++
C032	++	++	
C033	++	+	
C036			+
C040	++	+	
C044			+
C051			+
C053	++	++	++

C054	++	++	
C055	+	+	
C059			++
C075			++
C109	++		
C110	++		
C111	++		
C112	++		
C113	++		
C114	++		
C115	++		
C116	++		
C117	++		
C118	++		
C119	++		
C120	++		
C121	++		
C122	++		
C123	++		
C124	++		
C125	++		
C126	++		

[0487] 为了确定化合物对EGFR、EGFR突变体和其它激酶的IC₅₀,测试了一系列浓度的化合物的抑制。使用GraphPad Prism 5通过将化合物浓度对处理孔中的抑制百分比进行作图来计算IC₅₀。表4示出了若干种本发明化合物对EGFR、EGFR L858R/T790M和若干种其它激酶的IC₅₀值。表4中使用的标度如下:+++小于100nM,++100-500nM,+大于500nM。

表4. 若干种示例性化合物对EGFR、EGFR L858R/T790M、BTK、FGFR1、FGFR2、KDR和JAK3的IC₅₀

化合物编号	EGFR	EGFR L858R/T790M	BTK	FGFR1	FGFR2	KDR	JAK3
C001		+++					
C003		+++					
C021	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
C032	++	+++					
C034	+++	+++					
C040	+++	+++					
C041	+++	+++	+++	+++		+++	+++
C044	+++	+++	+++	++		++	+++
C045		+++					
C048	+++	+++					
C049		+++					
C054		+++					
C057		+++					
C059	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
C061		+++					
C063		+++					
C067		+++					
C068		+++					
C072		+++					
C074		+++					
C075		+++					
C077		+++					

C078		+++					
C079	++	+++	+++				
C080		+++					
C081		+++					
C085	++	+++	+++				
C087		+++					
C088		+++					
C099	+++	+++	+++				
C103		+++					
C105	+++	+++	+++				
C106	+	+++	+++				
C107	+	+++	+++				
C108	++	+++	+++				
C109		+++					
C110		+++					
C118		+++					
C121		+++					
C123		+++					
C126		+++					
C127		+++					
C129		+++					
C137		+++					
C138		+++					
C139		+++					
C140		+++					
C141		+++					
C145		+++					
C147	+++	+++	+++	++	++	++	

C151	+++	+++	+++	++	++	++	
C156	+++	+++					

实施例176:使用MTT试验测得的化合物对癌细胞生长的抑制

[0488] 使用MTT试验 (Mosmann, T., Journal of Immunological Methods, 1983, 65, 55-63) 来测量化合物对细胞生长的抑制。肿瘤细胞系购自ATCC (美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection), Manassas, VA)。所有细胞系均于37℃和含有5% CO₂的潮湿气氛下保持在补充有10%胎牛血清 (FBS, Hyclone)、谷氨酰胺 (2mM, Hyclone) 和抗生素 (青霉素100U/mL和链霉素50μg/mL) 的RPMI 1640 (Hyclone) 中。将紫杉醇 (作为阳性对照, Sigma) 和化合物溶解于DMSO (Sigma) 中, 培养基中DMSO的终浓度为1%。以大约4000个细胞/96孔板的孔的密度将肿瘤细胞接种 (plated) 于96孔板中, 并使之贴壁/生长24h。然后用各种浓度的药物对它们进行处理72h。使用3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基溴化四唑鎓 (MTT, Sigma) 来确定加入化合物时的活细胞的数目和接触化合物72h后剩余的细胞数目。通过测量570nm处的吸光度来将72h后剩余的细胞数目与加入化合物时的活细胞数目进行比较, 以进行生长抑制的计算。

[0489] 所有浓度的化合物均一式三份进行检测, 对照取4个孔的平均值。使用GraphPad Prism 5通过将化合物浓度对处理孔中的抑制百分比进行作图来计算IC₅₀。代表性化合物的数据在以下示出。

[0490] 表5示出了若干种本发明化合物在A431、HCT827、H3255、H1299和H1975细胞中的IC₅₀值。H1299细胞具有在NRAS上的突变, HCC827细胞具有外显子19缺失 (del E746-A750), H3255细胞具有L858R突变, 且H1975细胞具有双EGFR突变 (L858R/T790M)。表5中使用的标度如下: +++小于100nM; ++100nM到500nM; +大于500nM。

表5. 若干种示例性化合物在A549、A431、H1299、HCC827、H3255和H1975细胞中的IC₅₀

化合物编号	A431	HCC827	H3255	H1299	H1975
C001	+	+++	+	+	++

C002	+	++	+		
C003	+	+++	+	+	++
C004		+			+
C005		++			+
C007		+			+
C008		+			+
C009		+			+
C010		+			+
C011	+	+			+
C012	+	+++			++
C020		+			+
C021	++	+++	++	++	+++
C022		+++			+
C023		+			+
C024		+			+
C025		+			+
C026		+			+
C027		++			+
C028		+			+
C029	++	+++	+		++
C030		++			++
C031		+			+
C032	++	+++		+	++
C033		+++		+	++
C034	+	+++		+	+++
C035	+	+++		+	+++
C036		+++		+	+
C037	+++	+++			+++

C038		+++			+++
C039		+++		+	++
C040	++	+++		++	+++
C041	+	+++	+	+	++
C042					+
C043	+				++
C044	+		+	+	+++
C045	++				+++
C046	+			+	+++
C047	+				++
C048	+				+++
C049	+				++
C050					+
C051	+				++
C052					++
C053	++				+++
C054	+				++
C055	++				++
C056	+				++
C057	++				++
C058	+				+++
C059	++	+++	++	+	+++
C060	+				++
C061	+				+++
C062					++
C063	+				+++
C064					+
C065					++

C066					+
C067					+++
C068	+				++
C069	+++				+++
C070					+
C071					+
C072	++				++
C073					++
C074	++				++
C075	++				+++
C076					+
C077					+++
C078	+				+++
C079	++		++		+++
C080	++				+++
C081					++
C082					++
C083					++
C084					++
C085	++		+	+	+++
C086					++
C087	++				++
C088	+		+	+	+++
C089					++
C090					++
C091	+				++
C092					++
C093					++

C094					++
C095					++
C096					+++
C097					++
C098					+++
C099	++		+	+	+++
C100					+
C101					+++
C102					+++
C103	+++		++		+++
C104					+
C105	++	+++	+++		+++
C106	+++		++		+++
C107	+++		++		+++
C108	+				+++
C109	++				+++
C110	+++				+++
C111					+++
C112					+++
C113					+++
C114					+++
C115					++
C116					++
C117					++
C118	+++		++		+++
C119					+++
C120					+++
C121	++				+++

C122					+++
C123	+++				+++
C124					+++
C125					+++
C126	+++				+++
C127	+++		++		+++
C128					+++
C129	+++				+++
C130					+++
C131					+++
C132					++
C133					++
C134					+++
C135					+++
C136	+++				+++
C137	++		+		+++
C138	++				+++
C139	+++		++		+++
C140	+		+		+++
C141	++	+++	++		+++
C142					+++
C143					+++
C144					+++
C145	++	+++	+		+++
C146					+++
C147	++	+++	+		+++
C148					+++
C149					+++

C150					+++
C151	++	+++	+		+++
C152	++		++		+++
C153					+++
C154					++
C155					+++
C156	++	+++	+		+++
C157					+
C158					++
C159					+
C160					++
C161			+		++
C162			+		++
C163					++
C164					++

实施例177：对异种移植模型中肿瘤生长的抑制

[0491] 将H1975细胞植入BALB/c雌性裸鼠中,并使其作为肿瘤异种移植物生长。当肿瘤达到120–200mm³时,基于其肿瘤体积使用随机区组设计将小鼠分为处理组和对照组。每组包含6只荷瘤小鼠。每周两次使用卡尺在两个维度上对肿瘤进行测量,并使用方程 $V=0.5 \times a \times b^2$ 由二维测量值计算肿瘤体积,其中a和b分别为肿瘤的长直径和短直径。相对肿瘤体积(RTV)被定义为 TV_t/TV_i ,即给定天数的体积(TV_t)与处理开始时的体积(TV_i)的比值。相对肿瘤生长率(T/C)被定义为 RTV_T/RTV_C ,即在给定的某一天,处理组的相对肿瘤体积(RTV_T)与对照组的相对肿瘤体积(RTV_C)的比值。以下在表6和表7中示出了一些化合物对H1975肿瘤异种移植模型中肿瘤生长的抑制。

表6. 示例性化合物在H1975肿瘤模型中的体内活性

化合物编号	剂量 (mg/kg)	途径	时间表	处理前的肿瘤体积 (mm ³)	处理后的肿瘤体积 (mm ³)	T/C (%)
载体	-	经口	QD x 14	152.8	2110.2	-
C021	60	经口	QD x 14	152.5	633.5	30.5
C041	30	腹膜内注射	QD x 14	151.7	1021.2	48.7
C059	60	经口	QD x 14	151.6	746.4	35.3
C103	30	腹膜内注射	QD x 14	150.9	748.7	35.8
C107	30	腹膜内注射	QD x 14	150.6	1341.7	63.6

表7. 多种示例性化合物在H1975肿瘤模型中的体内活性

化合物编号	剂量 (mg/kg)	途径	时间表	处理前的肿瘤体积 (mm ³)	处理后的肿瘤体积 (mm ³)	T/C (%)
载体	-	经口	QD x 14	227	1613	-
C147	60	经口	QD x 14	240	898	55.7
C151	60	经口	QD x 14	229	462	28.6
C156	60	经口	QD x 14	232	594	36.8

[0492] 尽管已显示和描述了一些实施方案,但可在不背离本发明的精神和范围的情况下对其进行各种改进和替代。例如,为了权利要求阐释目的,下文中列出的权利要求书无意以比其书面语言更窄的任何方式来解释,因此无意将来自说明书的示例性实施方案解读为权利要求。因此,应当理解,已经对本发明进行了说明性描述,而非对权利要求的范围进行限制。