

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 10 月 22 日 (22.10.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/158233 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 211/51 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
C07C 211/54 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/02 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/076451

(22) 国际申请日: 2015 年 4 月 13 日 (13.04.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201410148176.1 2014 年 4 月 14 日 (14.04.2014) CN

(71) 申请人: 上海海雁医药科技有限公司 (SHANGHAI HAIYAN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO. LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 67 弄 8 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 兰炯 (LAN, Jiong); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 67 弄 8 号, Shanghai 201203 (CN)。金云舟 (JIN, Yunzhou); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 67 弄 8 号, Shanghai 201203 (CN)。周福生 (ZHOU, Fusheng); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 67 弄 8 号, Shanghai 201203 (CN)。何琦 (HE, Qi); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 67 弄 8 号, Shanghai 201203 (CN)。何向宇 (HE, Xiangyu); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 67 弄 8 号, Shanghai 201203 (CN)。吕强 (LV, Qiang); 中国上海市浦东新区张江高科技园区李冰路 67 弄 8 号, Shanghai 201203 (CN)。

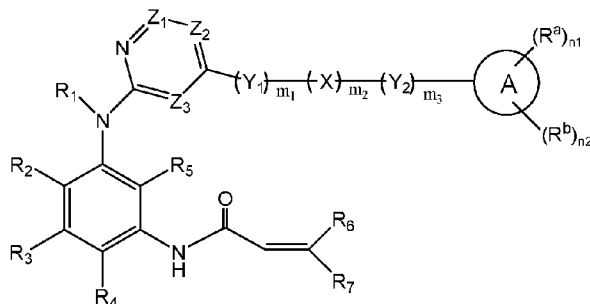
(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

[见续页]

(54) Title: 2,3,4,6-TETRA-SUBSTITUTED BENZENE-1,5-DIAMINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 2, 3, 4, 6-四取代苯-1, 5-二胺衍生物、其制法与医药上的用途



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to 2,3,4,6-tetra-substituted benzene-1,5-diamine derivatives, a preparation method therefor and a medicinal use thereof. Specifically, disclosed are compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts, stereoisomers, solvates or prodrugs, preparation method therefor and application thereof. Definition of each group in the formula can be found in the specification for details.

(57) 摘要: 本发明涉及 2, 3, 4, 6-四取代苯-1, 5-二胺衍生物、其制法与医药上的用途。具体地, 本发明公开了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂化合物或前药, 及其制备方法和应用, 式中各基团的定义详见说明书。

WO 2015/158233 A1



(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,

CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

2,3,4,6-四取代苯-1,5-二胺衍生物、其制法与医药上的用途

技术领域

5 本发明涉及医药技术领域,特别涉及一种 2,3,4,6-四取代苯-1,5-二胺衍生物及其制备方法
和作为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的应用,以及由其制备的药物组合物和药用组合物。

背景技术

10 肺癌是全球发病率最高的癌症,在中国肺癌发病率位居所有癌症中第一位,也是中国
发病率和死亡率最高的癌症,在中国肺癌病人中,30%病人具有 EGFR 突变,其中
L858R 和外显子 19 缺失突变占 90%以上,这类病人对 EGFR 抑制剂更为敏感。现有已
上市第一代 EGFR 抑制剂例如厄洛替尼,吉非替尼对这类病人效果良好,能够使其其中 60%
以上病人肿瘤缩小,明显延长病人无进展生存期。但绝大多数病人在 6-12 个月获得耐药,
15 第一代 EGFR 抑制剂将不再起效,而这类病人目前处于无药可用状态。临床发现对第一
代 EGFR 抑制剂产生耐药的病人中有 50%检测到 EGFR T790M 突变。在 T790M 突变细
胞系 H1975 中第一代 EGFR 抑制剂,吉非替尼和厄洛替尼,均大于 3uM,基本没有活性。

20 目前开发上市的第二代不可逆 pan-EGFR 抑制剂(Afatinib (BIBW2992))对 EGFR 突
变肺癌病人疗效显著好于第一代 EGFR 抑制剂。但第二代抑制剂同时也具有很强的野生
型 EGFR 抑制活性,对野生型 EGFR 的抑制活性显著高于耐药 T790M 突变,病人皮疹
等毒副作用严重且对耐药病人疗效较差,仅有小部分第一代 EGFR 抑制剂耐药病人对这
类药物产生应答。

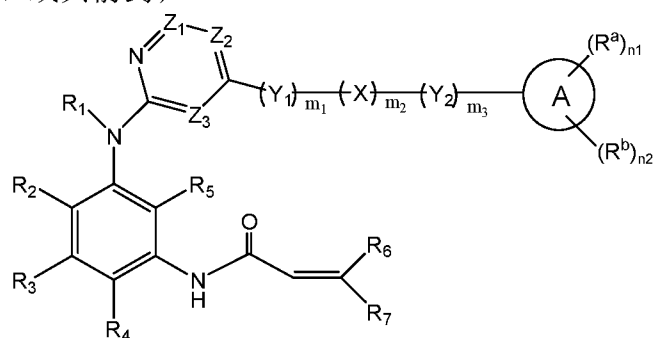
为了提高对耐药 EGFR T790M 突变抑制活性的同时降低对野生型 EGFR 的抑制活
性,开发活性更高、选择性更好、毒性更低的第三代 EGFR 突变体选择性抑制剂具有重
要的意义。

25

发明内容

本发明的目的在于提供一种新型 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 2,3,4,6-四取代苯-1,5-二
胺衍生物,具有较高的 EGFR T790M 选择抑制性。

30 本发明的第一方面,提供一种式(I)所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化
物、或其立体异构体、或其前药;



(I)

式中,

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 各自独立地为 CR_{10} 或 N; R_{10} 为氢、羟基、CN、 NO_2 、卤素(优选为 F 或 Cl)、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷氧基(优选为 C_{3-6} 环烷氧基)、 C_{2-10} 烯基(优选为 C_{2-6} 烯基, 更优选为 C_{2-4} 烯基)、 C_{2-10} 炔基(优选为 C_{2-6} 炔基, 更优选为 C_{2-4} 炔基)、 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 $-CHO$ 、 $-COC_{1-10}$ 烷基(优选为 $-COC_{1-6}$ 烷基, 更优选为 $-COC_{1-3}$ 烷基)、 $-COC_{6-10}$ 芳基(优选为 $-COC_6$ 芳基, 如 $-CO$ -苯基)、 C_{6-10} 芳基(优选为 C_6 芳基, 如苯基)、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基(优选为 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基, 更优选为 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基)、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基(优选为 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基, 更优选为 $-OC(O)C_{1-3}$ 烷基)、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基(优选为 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基, 更优选为 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基)、 $-SO_2C_{6-10}$ 芳基(优选为 $-SO_2C_6$ 芳基, 如 $-SO_2$ -苯基)或叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代: 卤素(优选为 F 或 Cl)、硝基、 C_{6-10} 芳基(优选苯基)、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷氧基(优选为 C_{3-6} 环烷氧基)、 C_{2-10} 烯基(优选为 C_{2-6} 烯基, 更优选为 C_{2-4} 烯基)、 C_{2-10} 炔基(优选为 C_{2-6} 炔基, 更优选为 C_{2-4} 炔基)、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基(优选为 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基, 更优选为 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基)、 $-CHO$ 、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基(优选为 $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基, 更优选为 $-OC(O)C_{1-3}$ 烷基)、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基(优选为 $-SO_2C_{1-6}$ 烷基, 更优选为 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基)、 $-SO_2C_{6-10}$ 芳基(优选为 $-SO_2C_6$ 芳基, 如 $-SO_2$ -苯基)、 $-COC_{6-10}$ 芳基(优选为 $-COC_6$ 芳基, 如 $-CO$ -苯基);

Y_1 、 Y_2 各自独立地为二价 C_{1-3} 烃基, 或 Y_1 或 Y_2 中的亚甲基单元($-CH_2-$)被 $-C(R^yR^x)-$ 、 $-NR^yC(O)-$ 、亚环丙基、 $-C(O)NR^y-$ 、 $-N(R^y)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^y)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^y)-$ 或 $-C(O)-$ 置换; 其中, R^y 、 R^x 各自独立地为氢、卤素(优选 F 或 Cl)、羟基、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷氧基(优选为 C_{3-6} 环烷氧基)、 C_{2-10} 烯基(优选为 C_{2-6} 烯基, 更优选为 C_{2-4} 烯基)、 C_{2-10} 炔基(优选为 C_{2-6} 炔基, 更优选为 C_{2-4} 炔基)、 C_{6-10} 芳基(优选为苯基);

X 为 NR^z 、O 或 S; R^z 为氢、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、卤代的 C_{1-10} 烷基(优选为卤代的 C_{1-6} 烷基, 更优选为卤代的 C_{1-3} 烷基)或 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基);

m_1 、 m_3 各自独立地为 0、1 或 2; m_2 为 0 或 1; 且 m_1 、 m_2 和 m_3 不同时为 0;

A 环为 C_{6-10} 芳基(如苯环)、3 至 7 元饱和或部分不饱和单环、8 至 10 元饱和或部分不饱和和双环、具有 1 到 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环、具有 1 到 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 至 10 元饱和或部分不饱和双杂环、具有 1 到 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5 至 6 元单环杂芳基环、或具有 1 到 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基环;

R^a 、 R^b 各自独立地为氢、羟基、CN、 NO_2 、卤素(优选为 F 或 Cl)、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷氧基(优选为 C_{3-6} 环烷氧基)、 C_{2-10} 烯基(优选为 C_{2-6} 烯基, 更优选为 C_{2-4} 烯基)、 C_{2-10} 炔基(优选为 C_{2-6}

炔基,更优选为 C_{2-4} 炔基)、 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基,更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、-CHO、
 -COC $_{1-10}$ 烷基(优选为 -COC $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -COC $_{1-3}$ 烷基)、-COC $_{6-10}$ 芳基(优选为 -COC $_6$ 芳
 基,如 -CO-苯基)、 C_{6-10} 芳基(优选为 C_6 芳基,如苯基)、-CONR $_{11}$ R $_{12}$ 、-C(O)OC $_{1-10}$ 烷基(优选
 为 -C(O)OC $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -C(O)OC $_{1-3}$ 烷基)、-OC(O)C $_{1-10}$ 烷基(优选为 -OC(O)C $_{1-6}$ 烷基,
 5 更优选为 -OC(O)C $_{1-3}$ 烷基)、-SO $_2$ C $_{1-10}$ 烷基(优选为 -SO $_2$ C $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -SO $_2$ C $_{1-3}$ 烷基)、
 -SO $_2$ C $_{6-10}$ 芳基(优选为 -SO $_2$ C $_6$ 芳基,如 -SO $_2$ -苯基)、-S(O)C $_{1-10}$ 烷基(优选为 -S(O)C $_{1-6}$ 烷基,更
 优选为 -S(O)C $_{1-3}$ 烷基)、-S(O)C $_{6-10}$ 芳基(优选为 -S(O)C $_6$ 芳基,如 -S(O)-苯基)、叔丁氧羰基、
 -NHC $_{1-10}$ 烷基(优选为 -NHC $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -NHC $_{1-3}$ 烷基)、-NC(O)C $_{1-10}$ 烷基(优选为
 -NC(O)C $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -NC(O)C $_{1-3}$ 烷基)、-NSO $_2$ C $_{1-10}$ 烷基(优选为 -NSO $_2$ C $_{1-6}$ 烷基,更优
 10 选为 -NSO $_2$ C $_{1-3}$ 烷基);其中,所述的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基可未取代或
 任选地具有 1-3 个选自下组的取代基:卤素(优选为 F 或 Cl)、羟基、NO $_2$ 、 C_{6-10} 芳基(优选苯
 基)、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基,更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基,更
 优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷氧基(优选为 C_{3-6} 环烷氧基)、
 C_{2-10} 烯基(优选为 C_{2-6} 烯基,更优选为 C_{2-4} 烯基)、 C_{2-10} 炔基(优选为 C_{2-6} 炔基,更优选为 C_{2-4}
 15 炔基)、-CONR $_{11}$ R $_{12}$ 、-C(O)OC $_{1-10}$ 烷基(优选为 -C(O)OC $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -C(O)OC $_{1-3}$ 烷基)、
 -CHO、-OC(O)C $_{1-10}$ 烷基(优选为 -OC(O)C $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -OC(O)C $_{1-3}$ 烷基)、-SO $_2$ C $_{1-10}$ 烷基
 (优选为 -SO $_2$ C $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -SO $_2$ C $_{1-3}$ 烷基)、-SO $_2$ C $_{6-10}$ 芳基(优选为 -SO $_2$ C $_6$ 芳基,如 -SO $_2$ -
 苯基)、-COC $_{6-10}$ 芳基(优选为 -COC $_6$ 芳基,如 -CO-苯基);

或者 R^a、R^b 各自独立地为具有 1 到 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5 至 6 元单环
 20 杂芳基、具有 1 到 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基(优选为 9 至 10
 元双环杂芳基);其中,所述的 5 至 6 元单环杂芳基或 8 至 10 元双环杂芳基可未取代或任选
 地具有 1-5 个选自下组的取代基:卤素(优选为 F 或 Cl)、羟基、CN、NO $_2$ 、 C_{1-10} 烷基(优选
 为 C_{1-6} 烷基,更优选为 C_{1-3} 烷基)、卤代的 C_{1-10} 烷基(优选卤代的 C_{1-6} 烷基,更优选卤代的
 C_{1-3} 烷基)、 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基,更优选为 C_{1-3} 烷氧基)、卤代的 C_{1-10} 烷氧基(优
 25 选为卤代的 C_{1-6} 烷氧基,更优选为卤代的 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-8}
 环烷氧基(优选为 C_{3-6} 环烷氧基)、 C_{2-10} 烯基(优选为 C_{2-6} 烯基,更优选为 C_{2-4} 烯基)、 C_{2-10} 炔
 基(优选为 C_{2-6} 炔基,更优选为 C_{2-4} 炔基)、-CONR $_{11}$ R $_{12}$ 、-C(O)OC $_{1-10}$ 烷基(优选为 -C(O)OC $_{1-6}$
 烷基,更优选为 -C(O)OC $_{1-3}$ 烷基)、-CHO、-OC(O)C $_{1-10}$ 烷基(优选为 -OC(O)C $_{1-6}$ 烷基,更优选
 为 -OC(O)C $_{1-3}$ 烷基)、-SO $_2$ C $_{1-10}$ 烷基(优选为 -SO $_2$ C $_{1-6}$ 烷基,更优选为 -SO $_2$ C $_{1-3}$ 烷基)、-SO $_2$ C $_{6-10}$
 30 芳基(优选为 -SO $_2$ C $_6$ 芳基,如 -SO $_2$ -苯基)、-COC $_{6-10}$ 芳基(优选为 -COC $_6$ 芳基,如 -CO-苯基);

n₁、n₂ 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6;

R₁ 为氢或 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基,更优选为 C_{1-3} 烷基);

R₂、R₃、R₅ 各自独立地为氢、卤素(优选 F 或 Cl)、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基,更优选
 为 C_{1-3} 烷基)或 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基,更优选为 C_{1-3} 烷氧基);

35 R₄ 为氢,羟基、-OC $_{1-10}$ 烷基、CN、NO $_2$ 、卤素、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{2-10} 烯基、
 C_{2-10} 炔基、-CHO、-COC $_{1-10}$ 烷基、-COC $_{6-10}$ 芳基、 C_{6-10} 芳基、-CONR $_{11}$ R $_{12}$ 、-C(O)OC $_{1-10}$ 烷
 基、-OC(O)C $_{1-10}$ 烷基、-SO $_2$ C $_{1-10}$ 烷基、-SO $_2$ C $_{6-10}$ 芳基、叔丁氧羰基、-NHC $_{1-10}$ 烷基、-N(C $_{1-10}$

烷基)₂、-N(C₁₋₁₀ 烷基)(C₃₋₈ 环烷基)、-NC(O)C₁₋₁₀ 烷基、-NSO₂C₁₋₁₀ 烷基、或含 1 或 2 个氮原子以及 0 到 3 个氧或硫原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环(优选为 5 至 6 元饱和或部分不饱和单杂环); 其中, 所述的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代: 卤素(优选为 F 或 Cl)、NO₂、
 5 CN、羟基、-CH₂NR₁₁R₁₂、-NR₁₁R₁₂、C₁₋₁₀ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₃₋₈ 环烷基(优选为 C₃₋₆ 环烷基)、C₃₋₈ 环烷氧基(优选为 C₃₋₆ 环烷氧基)、C₂₋₁₀ 烯基(优选为 C₂₋₆ 烯基, 更优选为 C₂₋₄ 烯基)、C₂₋₁₀ 炔基(优选为 C₂₋₆ 炔基, 更优选为 C₂₋₄ 炔基)、C₁₋₁₀ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、-CHO、-COC₁₋₁₀ 烷基(优选为 -COC₁₋₆ 烷基, 更优选为 -COC₁₋₃ 烷基)、-COC₆₋₁₀ 芳基(优选为 -COC₆ 芳基, 如 -CO-苯基)、C₆₋₁₀ 芳基(优选为 C₆ 芳基, 如苯基)、-CONR₁₁R₁₂、-C(O)OC₁₋₁₀ 烷基(优选为 -C(O)OC₁₋₆ 烷基, 更优选为 -C(O)OC₁₋₃ 烷基)、
 10 -OC(O)C₁₋₁₀ 烷基(优选为 -OC(O)C₁₋₆ 烷基, 更优选为 -OC(O)C₁₋₃ 烷基)、-SO₂C₁₋₁₀ 烷基(优选为 -SO₂C₁₋₆ 烷基, 更优选为 -SO₂C₁₋₃ 烷基)、-SO₂C₆₋₁₀ 芳基(优选为 -SO₂C₆ 芳基, 如 -SO₂-苯基)、叔丁氧羰基、-NHC₁₋₁₀ 烷基(优选为 -NHC₁₋₆ 烷基, 更优选为 -NHC₁₋₃ 烷基)、-NC(O)C₁₋₁₀ 烷基(优选为 -NC(O)C₁₋₆ 烷基, 更优选为 -NC(O)C₁₋₃ 烷基)、-NSO₂C₁₋₁₀ 烷基(优选为 -NSO₂C₁₋₆ 烷基, 更优选为 -NSO₂C₁₋₃ 烷基)、吗啉基、四氢吡咯基、哌嗪基、甲基哌嗪基;
 15

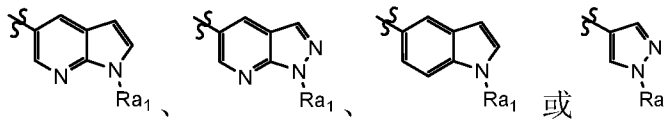
R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢或 -CH₂NR₁₃R₁₄; 其中, R₁₃、R₁₄ 各自独立地为氢或甲基; 或 R₁₃、R₁₄ 和相连的氮原子共同形成 5-6 元含氮饱和杂环;

其中, R₁₁、R₁₂ 各自独立地为氢、C₁₋₁₀ 烷基(更优选为 C₁₋₆ 烷基, 最优选为 C₁₋₃ 烷基)、C₁₋₁₀ 烷氧基(更优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 最优选为 C₁₋₃ 烷氧基)、C₃₋₈ 环烷基(更优选为 C₃₋₆ 环烷基)、
 20 C₃₋₈ 环烷氧基(更优选为 C₃₋₆ 环烷氧基)、C₂₋₁₀ 烯基(优选为 C₂₋₆ 烯基, 更优选为 C₂₋₄ 烯基)、C₂₋₁₀ 炔基(优选为 C₂₋₆ 炔基, 更优选为 C₂₋₄ 炔基)、C₆₋₁₀ 芳基(优选为苯基); 或者 R₁₁、R₁₂ 和相连的氮原子共同形成 3-6 元含氮饱和杂环。

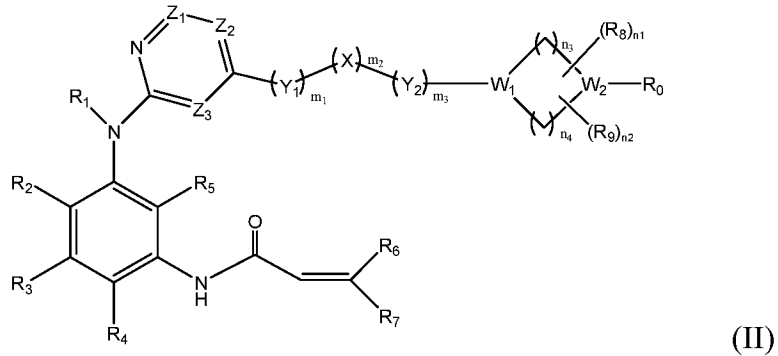
在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, A 环为 3 至 7 元饱和或部分不饱和单环、8 至 10 元饱和或部分不饱和双环、具有 1 到 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 至 7
 25 元饱和或部分不饱和单杂环、具有 1 到 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 至 10 元饱和或部分不饱和双杂环。

在另一优选例中, A 环为单环、双环、单杂环或双杂环时, 选自下组: 3 至 7 元饱和或部分不饱和单环; 8 至 10 元饱和或部分不饱和双环; 含 1 个或 2 个氮原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环; 含 1 个、2 个或 3 个氮原子的 8 至 10 元饱和或部分不饱和双杂环; 含 1 个或 2 个氧原子或硫原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环; 含 1 个、
 30 2 个或 3 个氧原子或硫原子的 8 至 10 元饱和或部分不饱和双杂环; 含 1 个氮原子和 1 个氧原子或硫原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环; 含 1 个或 2 个氮原子和 1 个氧原子或硫原子 8 至 10 元饱和或部分不饱和双杂环; 含 1 个硫原子和 1 个氧原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环; 或者含 1 个硫原子和 1 个氧原子的 8 至 10 元饱和或部分
 35 不饱和双杂环。

在另一优选例中, A 环为 5 至 6 元单环杂芳基环或 8 至 10 元双环杂芳基环时, 选

自下组：; 其中, R_{a1} 为氢、甲基或乙基。

在另一优选例中, 所述式(I)化合物为式(II)所示化合物:



式中,

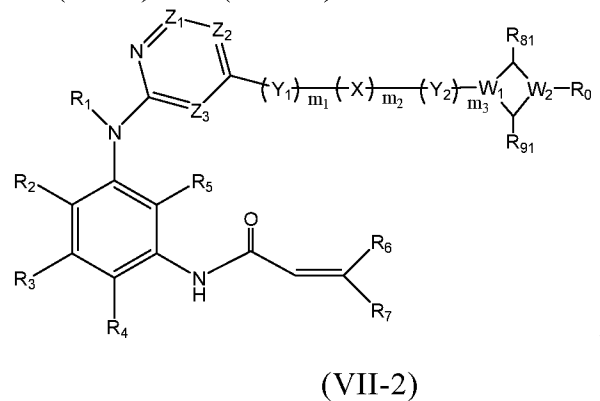
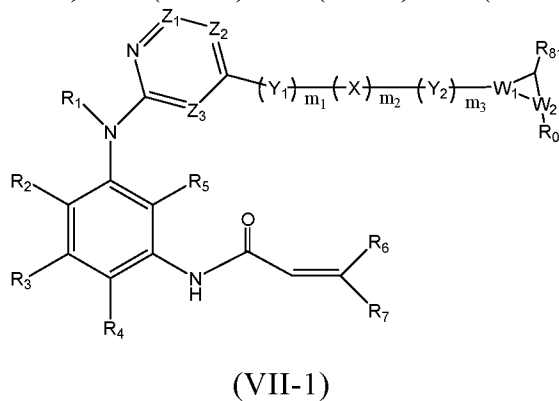
5 n_3 、 n_4 各自独立地为 0、1、2 或 3, 且 n_3 、 n_4 不同时为 0;

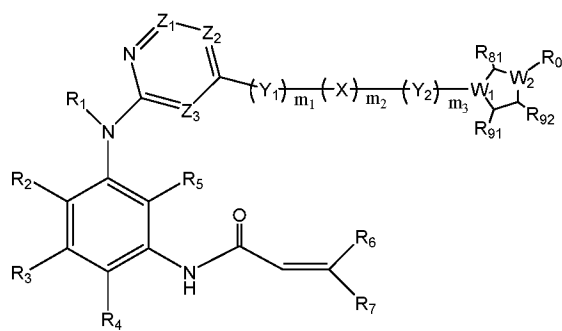
W_1 为 N 或 CR_{15} ; W_2 为 N、O、S 或 CR_{15} ; R_{15} 为氢、羟基、CN、 NO_2 、卤素(优选为 F 或 Cl)、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 C_{1-10} 烷基(优选为 C_{1-6} 烷基, 更优选为 C_{1-3} 烷基)、 C_{3-8} 环烷基(优选为 C_{3-6} 环烷基)、 C_{3-8} 环烷氧基(优选为 C_{3-6} 环烷氧基)、 C_{2-10} 烯基(优选为 C_{2-6} 烯基, 更优选为 C_{2-4} 烯基)、 C_{2-10} 炔基(优选为 C_{2-6} 炔基, 更优选为 C_{2-4} 炔基)、 C_{1-10} 烷氧基(优选为 C_{1-6} 烷氧基, 更
10 优选为 C_{1-3} 烷氧基)、 C_{6-10} 芳基(优选为 C_6 芳基, 如苯基); 且当 W_2 为 O 或 S 时, R_0 不存在;
 R_8 、 R_9 、 R_0 的定义同上述 R^a 或 R^b 的定义;

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 Y_1 、 Y_2 、 X 、 m_1 、 m_2 、 m_3 、 n_1 、 n_2 定义如上。

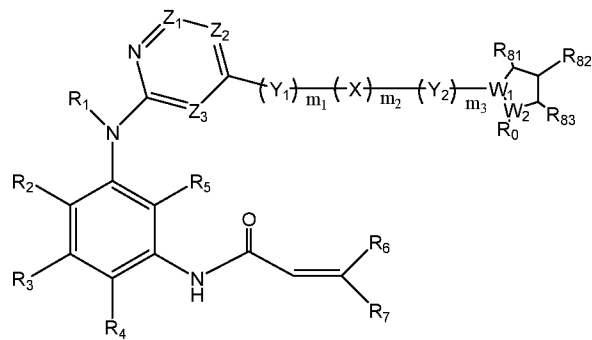
在另一优选例中, 所述式(I)化合物中, Y_1 、 Y_2 各自独立地为二价 C_{1-3} 烃基, 且 Y_1
15 或 Y_2 中的亚甲基未被置换。

在另一优选例中, 所述式(I)化合物为式(VII-1)、式(VII-2)、式(VII-3)、式(VII-4)、式(VII-5)、式(VII-6)、式(VII-7)、式(VII-8)、式(VII-9)、式(VII-10)所示化合物:

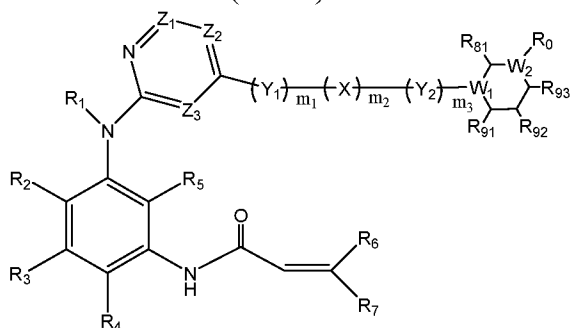




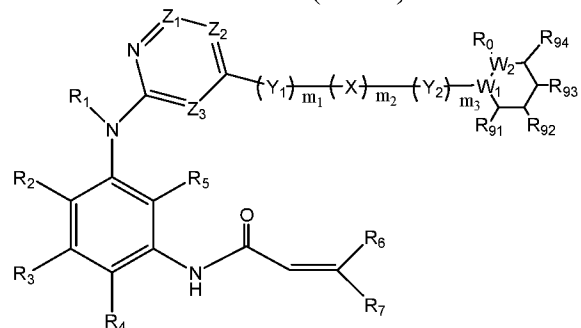
(VII-3)



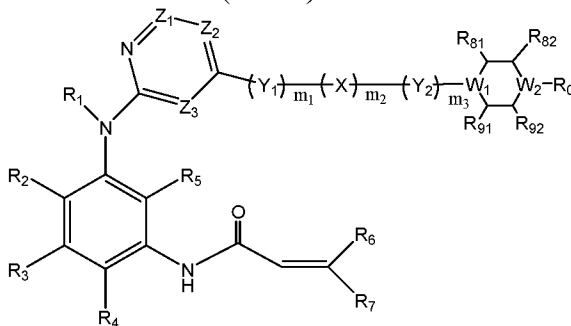
(VII-4)



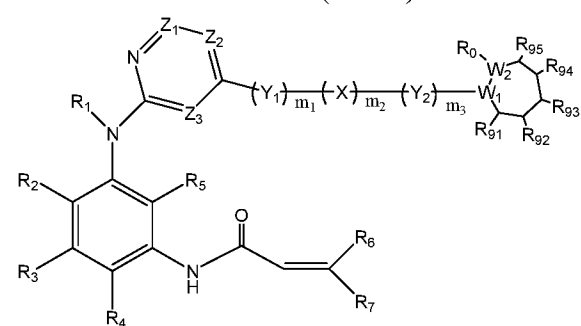
(VII-5)



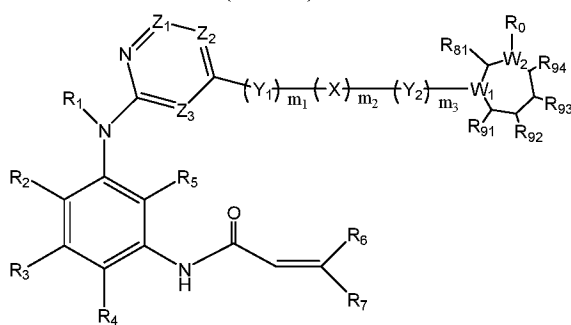
(VII-6)



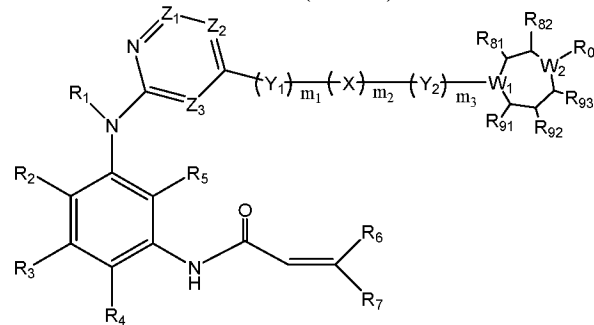
(VII-7)



(VII-8)



(VII-9)



(VII-10)

上述各式中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 Y_1 、 Y_2 、 X 、 m_1 、 m_2 、

10 m_3 、 W_1 、 W_2 、 R_0 定义如上; R_{91} 、 R_{92} 、 R_{93} 、 R_{94} 、 R_{95} 、 R_{81} 、 R_{82} 、 R_{83} 如 R_8 、 R_9 的定义。

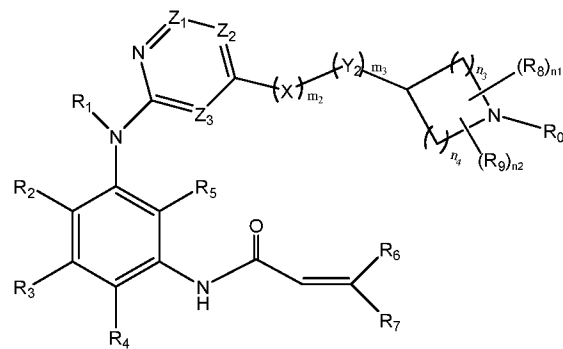
在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, W_1 为 CH 或 N; W_2 为 N、O、S 或 CH。

在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, W_1 为 CH 或 N; W_2 为 N 或 CH。

在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, W_1 为 CH; 且 W_2 为 N、O、S 或 CH。

在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, W_1 为 CH; 且 W_2 为 N。

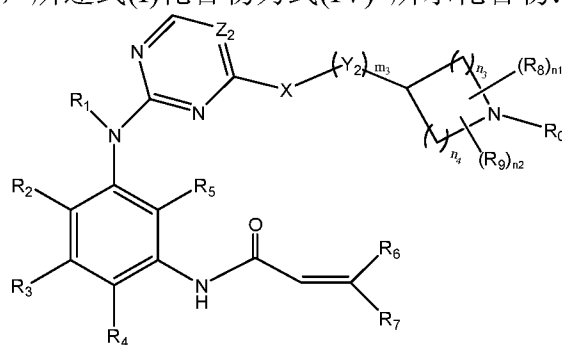
15 在另一优选例中, 所述式(I)化合物为式(III) 所示化合物:



(III)

式中, Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 Y_2 、 X 、 m_2 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 R_0 定义如上。

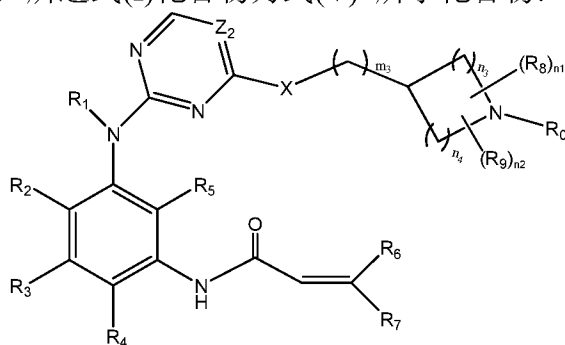
在另一优选例中, 所述式(I)化合物为式(IV) 所示化合物:



(IV)

式中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 Y_2 、 X 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 R_0 定义如上。

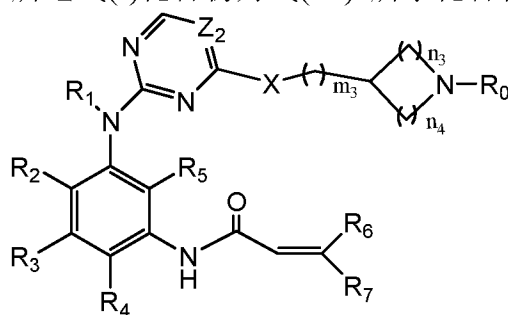
在另一优选例中, 所述式(I)化合物为式(V) 所示化合物:



(V)

式中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 X 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 R_0 定义如上。

在另一优选例中, 所述式(I)化合物为式(VI) 所示化合物:



(VI)

式中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 m_3 、 n_3 、 n_4 、 R_0 定义如上。

在另一优选例中, Z_2 为 CR_{10} 或 N; R_{10} 为氢、羟基、CN、 NO_2 、氟、氯、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COC_{1-3}$ 烷基、 $-CO$ -苯基、苯基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-OC(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ -苯基或叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、环烷基、苯基、烷氧基为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代:

5 氟、氯、硝基、苯基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-CHO$ 、 $-OC(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ -苯基、 $-CO$ -苯基。

在另一优选例中, Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为氢、羟基、 NO_2 、氟、氯、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 C_{1-3} 烷基、环丙基、环丙氧基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CO$ -苯基、苯基、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2$ -苯基或叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、环丙基、

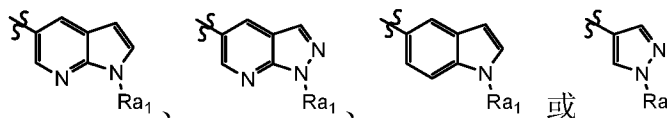
10 烷氧基或苯基为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代: 氟、氯、硝基、苯基、甲基、甲氧基、环丙基、环丙氧基、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CHO$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2$ -苯基、 $-CO$ -苯基。

在另一优选例中, Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为羟基、 NO_2 、氟、氯、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、三氟甲基、甲氧基、 $-CHO$ 、 $-COCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 或 $-OC(O)CH_3$ 。

15 在另一优选例中, R_0 为氢、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-CHO$ 、 $-COC_{1-3}$ 烷基、 $-CO$ -苯基、苯基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2$ -苯基、 $-S(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-S(O)$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、环烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代: 氟、氯、羟基、 NO_2 、苯基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-3}$ 烷基、 $-CHO$ 、 $-OC(O)C_{1-3}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-3}$

20 烷基、 $-SO_2$ -苯基、 $-CO$ -苯基; 或

R_0 为具有 1 到 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5 至 6 元单环杂芳基、或为

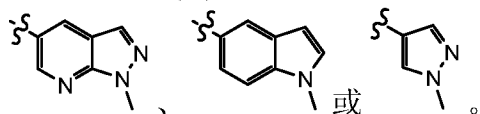


其中, R_{a1} 为氢、甲基或乙基。

在另一优选例中, R_0 为氢、羟基、 C_{1-3} 烷基、环丙基、 $-CHO$ 、 $-COC_{1-3}$ 烷基(优选为 $-COCH_3$)、 $-CO$ -苯基、苯基、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基(优选为 $-SO_2CH_3$)、 $-SO_2$ -苯基、 $-S(O)C_{1-3}$ 烷基(优选为 $-S(O)CH_3$)、 $-S(O)$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个(优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、

25 氯、羟基、 NO_2 、苯基、甲基、甲氧基、环丙基、环丙氧基、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、

$-CHO$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2$ -苯基、 $-CO$ -苯基; 或者 R_0 选自: 吡啶基、



30 在另一优选例中, R_0 为氢、 C_{1-3} 烷基、 $-COC_{1-3}$ 烷基(优选为 $-COCH_3$)、 $-CO$ -苯基、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基(优选为 $-SO_2CH_3$)、 $-SO_2$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个(优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、氯、甲基;

在另一优选例中, R_0 为 C_{1-3} 烷基、 $-COC_{1-3}$ 烷基(优选为 $-COCH_3$)、 $-SO_2C_{1-3}$ 烷基(优

选为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$); 其中, 所述的烷基为未取代的或被 1 个选自下组的取代基所取代: 氟、氯。

在另一优选例中, R_0 为一氟取代的 C_{1-3} 烷基(优选一氟乙基)、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{COCH}_3$)或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)。

5 在另一优选例中, m_3 为 0 或 1。

在另一优选例中, n_3 为 1、2 或 3; n_4 为 1 或 2。

在另一优选例中, n_3 为 1; n_4 为 1。

在另一优选例中, X 为 NH、N(C_{1-3} 烷基)、O 或 S。

在另一优选例中, 式(VI)化合物中,

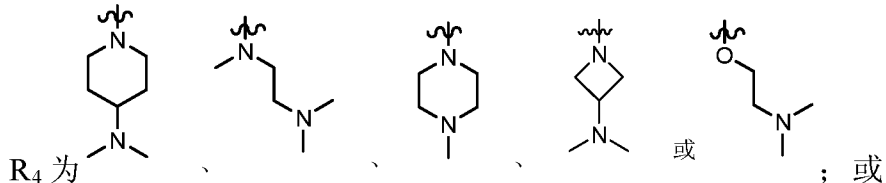
10 (i) Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为三氟甲基、氟或氯;

m_3 为 0; n_3 为 1; n_4 为 1;

X 为 NH、O 或 S;

R_0 为氢、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{COCH}_3$)、 $-\text{CO}$ -苯基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SO}_2$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个
15 (优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、氯、甲基; (较佳地, R_0 为一氟取代的 C_{1-3} 烷基(优选一氟乙基)、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{COCH}_3$)或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$))

R_1 为氢; R_2 为甲氧基; R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢;



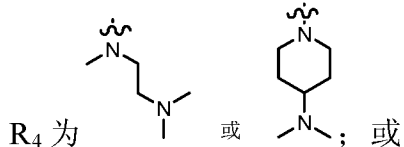
(ii) Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为三氟甲基、氟或氯;

20 m_3 为 0; n_3 为 3; n_4 为 2;

X 为 O;

R_0 为氢、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{COCH}_3$)、 $-\text{CO}$ -苯基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SO}_2$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个
25 (优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、氯、甲基; (较佳地, R_0 为一氟取代的 C_{1-3} 烷基(优选一氟乙基)、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{COCH}_3$)或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$));

R_1 为氢; R_2 为甲氧基; R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢;



(iii) Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为三氟甲基、氟或氯;

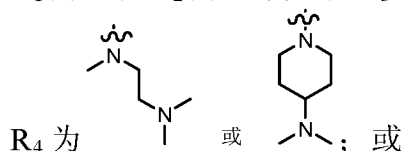
m_3 为 0; n_3 为 2; n_4 为 2;

30 X 为 NH 或 O;

R_0 为氢、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{COCH}_3$)、 $-\text{CO}$ -苯基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SO}_2$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个
(优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、氯、甲基; (较佳地, R_0 为一氟取代的 C_{1-3}

烷基(优选一氟乙基)、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{COCH}_3$)或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$));

R_1 为氢; R_2 为甲氧基; R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢;



(iv) Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为三氟甲基、氟或氯;

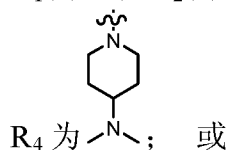
5 m_3 为 0; n_3 为 1; n_4 为 2;

X 为 O;

R_0 为氢、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{COCH}_3$)、 $-\text{CO}$ -苯基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SO}_2$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个(优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、氯、甲基; (较佳地, R_0 为一氟取代的 C_{1-3}

10 烷基(优选一氟乙基)、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{COCH}_3$)或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$));

R_1 为氢; R_2 为甲氧基; R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢;



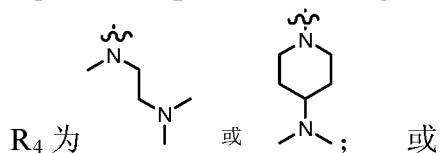
(v) Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为三氟甲基、氟或氯;

m_3 为 0; n_3 为 3; n_4 为 1;

15 X 为 NH 或 O;

R_0 为氢、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{COCH}_3$)、 $-\text{CO}$ -苯基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SO}_2$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个(优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、氯、甲基; (较佳地, R_0 为一氟取代的 C_{1-3} 烷基(优选一氟乙基)、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{COCH}_3$)或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$));

20 R_1 为氢; R_2 为甲氧基; R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢;



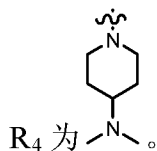
(vi) Z_2 为 CR_{10} , R_{10} 为三氟甲基、氟或氯;

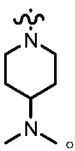
m_3 为 1; n_3 为 1; n_4 为 1;

X 为 O;

25 R_0 为氢、 C_{1-3} 烷基、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{COCH}_3$)、 $-\text{CO}$ -苯基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选为 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$)、 $-\text{SO}_2$ -苯基、叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、苯基为未取代的或被 1-3 个(优选 1 个)选自下组的取代基所取代: 氟、氯、甲基; (较佳地, R_0 为一氟取代的 C_{1-3} 烷基(优选一氟乙基)、 $-\text{COC}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{COCH}_3$)或 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-3}$ 烷基(优选 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$));

R_1 为氢; R_2 为甲氧基; R_3 、 R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为氢;



R₄ 为 .

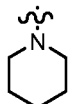
在另一优选例中, 式(VI)化合物中,

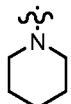
(i) X 为 NH, m₃ 为 0; n₃ 为 1; n₄ 为 1;

Z₂ 为 CR₁₀, R₁₀ 为氟、氯或三氟甲基;

5 R₀ 为 -COC₁₋₃ 烷基(优选 -COCH₃)或 -SO₂C₁₋₃ 烷基(优选 -SO₂CH₃);

R₁ 为氢; R₂ 为甲氧基; R₃、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢;



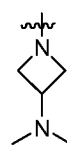
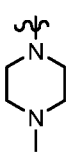
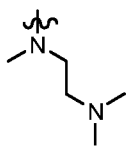
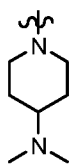
R₄ 为: ; 或

(ii) X 为 O, m₃ 为 0 或 1; n₃ 为 1、2 或 3; n₄ 为 1 或 2;

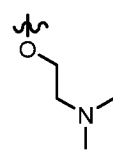
Z₂ 为 CR₁₀, R₁₀ 为氟、氯或三氟甲基;

10 R₁ 为氢; R₂ 为甲氧基; R₃、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢;

R₀ 为 -COC₁₋₃ 烷基(优选 -COCH₃)、-SO₂C₁₋₃ 烷基(优选 -SO₂CH₃)或一氟取代的 C₁₋₃ 烷基(优选一氟乙基);



或



; 或

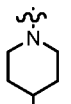
R₄ 为选自下组:

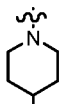
(iii) X 为 S, m₃ 为 0; n₃ 为 1; n₄ 为 1;

15 Z₂ 为 CR₁₀, R₁₀ 为氟、氯或三氟甲基;

R₁ 为氢; R₂ 为甲氧基; R₃、R₅、R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢;

R₀ 为 -COC₁₋₃ 烷基(优选 -COCH₃)、或 -SO₂C₁₋₃ 烷基(优选 -SO₂CH₃);



R₄ 为: .

在另一优选例中, 式(I)所示化合物, R₃、R₅ 各自独立地为氢或 C₁₋₁₀ 烷基(优选为 C₁₋₆ 烷基, 更优选为 C₁₋₃ 烷基)。

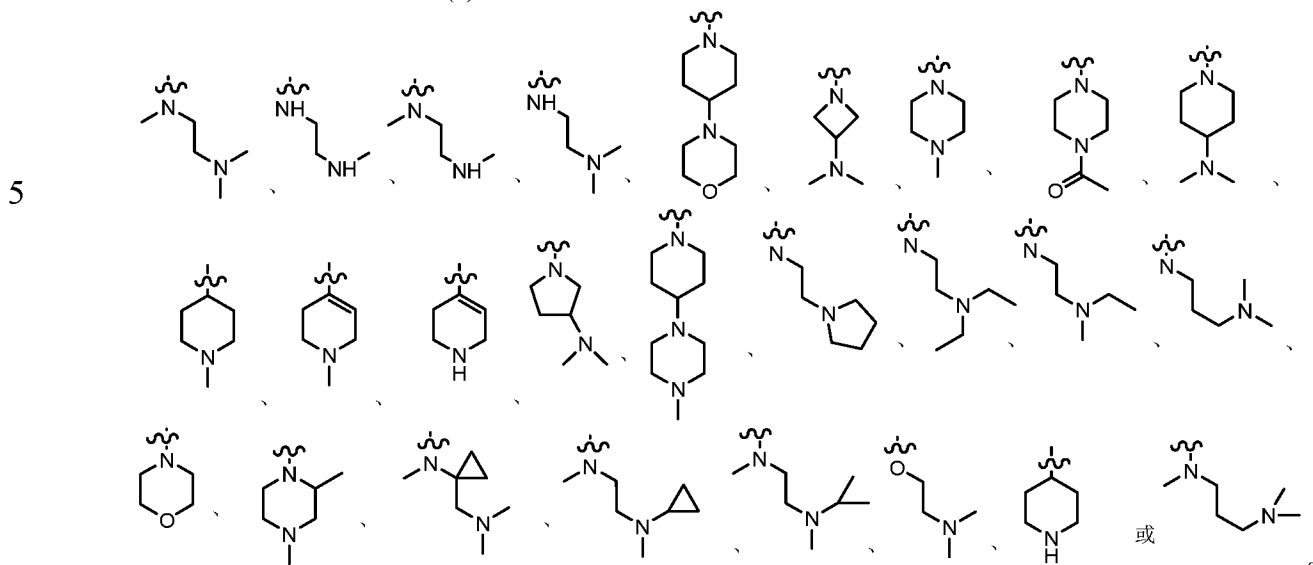
在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, R₁ 为氢。

在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, R₂ 为 C₁₋₁₀ 烷氧基(优选为 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选为 C₁₋₃ 烷氧基, 最优选为甲氧基)。

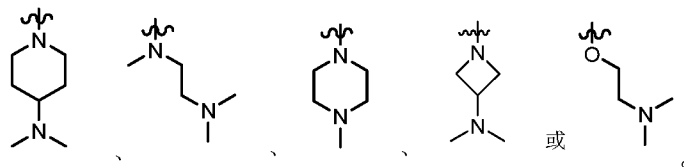
在另一优选例中, 式(I)所示化合物中, R₄ 为氢、-OC₁₋₁₀ 烷基、-N(C₁₋₁₀ 烷基)₂、-N(C₁₋₁₀ 烷基)(C₃₋₈ 环烷基)、含 1 或 2 个氮原子以及 0、1、2 或 3 个氧或硫原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环。其中, 所述烷基、环烷基、3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环可任选地被 1-3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、NO₂、CN、羟基、-CH₂NR₁₁R₁₂、-NR₁₁R₁₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-CHO、-COC₁₋₆

烷基、 $-\text{COC}_6$ 芳基、 C_6 芳基、 $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_6$ 芳基、叔丁氧羰基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、吗啉基、四氢吡咯基、哌嗪基、甲基哌嗪基。

在另一优选例中，式(I)所示化合物中， R_4 为氢，或选自下组：



在另一优选例中， R_4 为选自下组的基团：

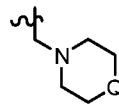


10 在另一优选例中，式(I)所示化合物中， R_6 和 R_7 各自独立地为氢。

在另一优选例中，式(I)所示化合物中， R_6 和 R_7 各自独立地为氢或 $-\text{CH}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ，而且， R_{13} 、 R_{14} 各自独立地为氢或甲基。

在另一优选例中，式(I)所示化合物中， R_6 和 R_7 各自独立地为氢或 $-\text{CH}_2\text{N R}_{13}\text{R}_{14}$ ，而且， R_{13} 、 R_{14} 和相连的氮原子共同形成 5-6 元含氮饱和杂环。

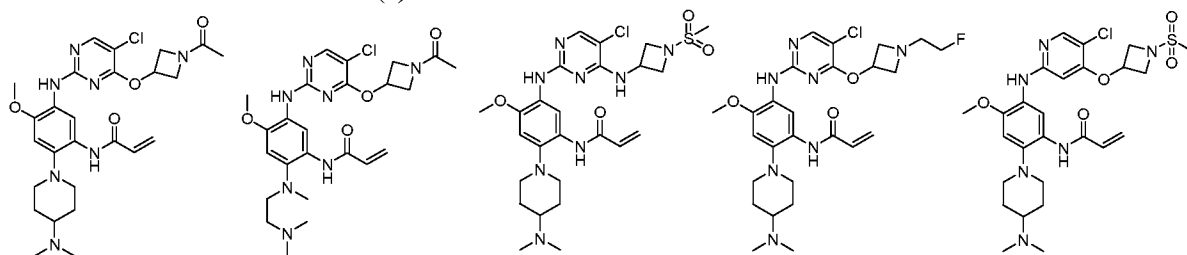
15 较佳地，所述 $-\text{CH}_2\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 的结构如式(a)所示：

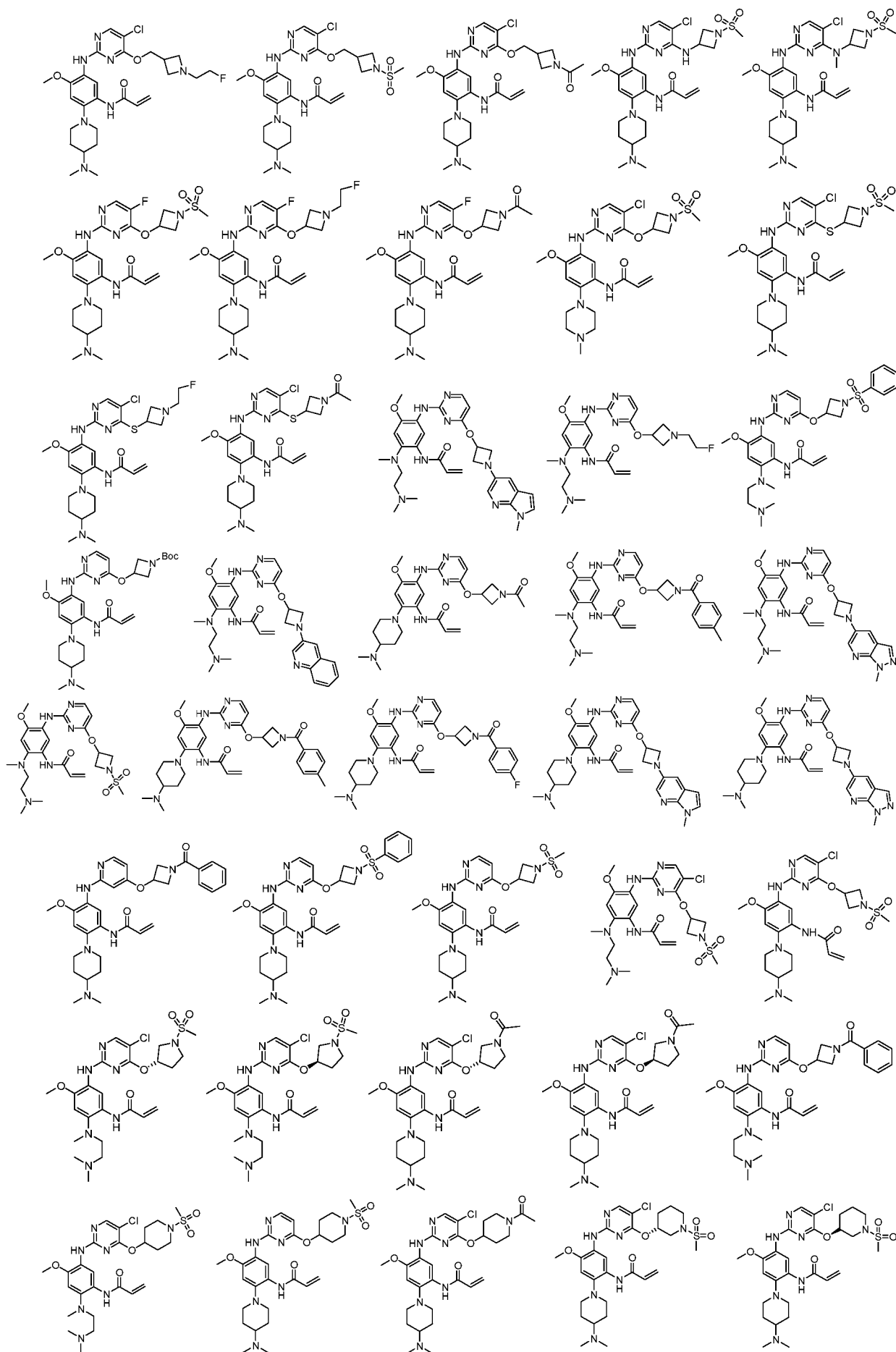


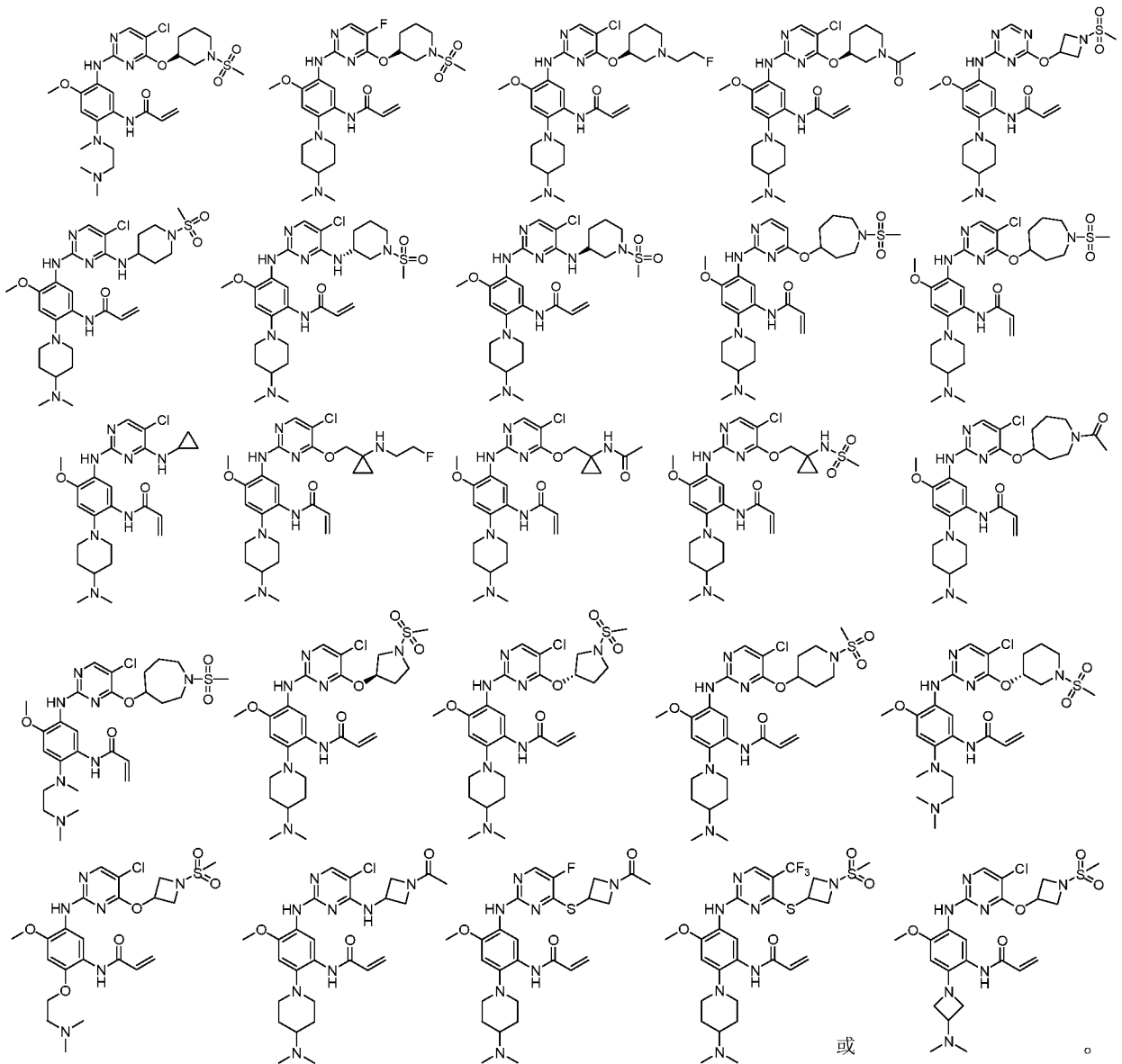
(a); 式中，Q 为 O、S、

NC_{1-10} 烷基或 $\text{C}(\text{C}_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 。

在另一优选例中，所述式(I)化合物选自下组：







本发明第二方面，提供了一种药物组合物，它包括如本发明第一方面所述的化合物 (如上述式(I)化合物、式(II)化合物、式(III)化合物、式(IV)化合物、式(V)化合物、式(VI)化合物、式(VII-1) 化合物、式(VII-2) 化合物、式(VII-3)化合物、式(VII-4)化合物、式(VII-5)化合物、式(VII-6)化合物、式(VII-7)化合物、式(VII-8)化合物、式(VII-9)化合物、式(VII-10)化合物，或上述示例化合物)、或其药学可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或前药，并且还包括药学可接受的载体。

通常，本发明化合物或其药学可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或前药可以与一种或多种药用载体形成适合的剂型施用。这些剂型适用于口服、直肠给药、局部给药、口内给药以及其他非胃肠道施用(例如，皮下、肌肉、静脉等)。例如，适合口服给药的剂型包括胶囊、片剂、颗粒剂以及糖浆等。这些制剂中包含的本发明的化合物可以是固体粉末或颗粒；水性或非水性液体中的溶液或是混悬液；油包水或水包油的乳剂等。上述剂型可由活性化合物与一种或多种载体或辅料经由通用的药剂学方法制成。上述的载体需要与活性化合物或其他辅料兼容。对于固体制剂，常用的无毒载体包括但不限于甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、纤维素、葡萄糖、蔗糖等。用于液体制

剂的载体包括水、生理盐水、葡萄糖水溶液、乙二醇和聚乙二醇等。活性化合物可与上述载体形成溶液或是混悬液。

本发明的组合物以符合医学实践规范的方式配制，定量和给药。给予化合物的“有效量”由要治疗的具体病症、治疗的个体、病症的起因、药物的靶点以及给药方式等因素决定。

本发明第三方面，提供了本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或前药在用于制备调控(上调或下调) EGFR 酪氨酸激酶活性的药物，或制备治疗 EGFR 相关疾病的药物中的应用。

作为优选，所述 EGFR 相关疾病为癌症，糖尿病，免疫系统疾病，神经退行性疾病或心血管疾病、使用 EGFR 调节剂治疗期间具有获得性耐药性的疾病。

作为优选，所述癌症为非小细胞肺癌、头颈癌、乳腺癌、肾癌、胰腺癌、子宫颈癌、食道癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胃癌、脑恶性肿瘤包括胶质细胞瘤等，或它们的任何组合。

作为优选，所述获得性耐药性是由 EGFR 外显子 20 编码的 T790 突变引起的或者是包含 EGFR 外显子 20 编码的 T790 突变所引起的耐药性，如 T790M。

作为优选，所述非小细胞肺癌是由 EGFR 突变引起的，包括敏感型突变(如 L858R 突变或外显子 19 缺失)和耐药性突变(如 EGFR T790M 突变)。

在本发明中，EGFR 调节剂是指靶向 EGFR 的小分子酪氨酸激酶抑制剂，如吉非替尼，厄洛替尼，埃克替尼，拉帕替尼、阿法替尼等。

本发明第四方面，提供了一种药用组合物，包括治疗有效量的本发明第一方面所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或前药，以及选自下组的药物：吉非替尼、厄洛替尼、埃克替尼、拉帕替尼、XL647、NVP-AEE-788、ARRY-334543、EKB-569、BIBW2992、HKI272、BMS-690514、CI-1033、凡德他尼、PF00299804、WZ4002、西妥昔单抗、曲妥珠单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗、尼妥珠单抗、扎鲁木单抗、帕妥珠单抗、MDX-214、CDX-110、IMC-11F8、Zemab、Her2 疫苗 PX 1041、HSP90 抑制剂、CNF204、坦螺旋霉素、阿螺旋霉素、IPI-504、SNX-5422、NVP-AUY922、或其组合。除本发明的化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或前药以外，上述药用组合物中的其他药物均为本领域技术人员熟知的抗肿瘤药物。

“治疗有效量”是指可对人和/或动物产生功能或活性的且可被人或/或动物所接受的量。

本发明的所述药物组合物或所述药用组合物中含有的本发明化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药的治疗有效量优选为 0.1mg-5g/kg(体重)。

所述的药用组合物可用于治疗 EGFR 异常表达的疾病，如癌症，糖尿病，免疫系统疾病，神经退行性疾病或心血管疾病、使用 EGFR 调节剂治疗期间具有获得性耐药性的疾病。

所述获得性耐药性的疾病是由 EGFR 外显子 20 编码的 T790 突变所引起的疾病，或者是包含 EGFR 外显子 20 编码的 T790 突变所引起的疾病。

在另一优选例中，所述的 EGFR 外显子 20 编码的 T790 为 T790M。

本发明的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、或溶剂化物、或其立体异构体、或前药在某些疾病中可以与其他药物联合应用，以达到预期的治疗效果。一个联合应用的例子是用来治疗晚期 NSCLC。例如，将治疗有效量的本发明式(I)所示化合物与 mTOR 抑制剂联用（例如雷帕霉素）；或与 Met 抑制剂（包括 Met 抗体 MetMAb 和 Met 小分子抑制剂 PF02341066）联用；或与 IGF1R 抑制剂联用（例如 OSI-906）；或与热休克蛋白抑制剂联用等。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现了一类 EGFR 突变选择性抑制剂，体外实验表明其在纳摩尔浓度下即可抑制 EGFR T790M/L858R 双突变酶和细胞株 H1975 的增殖，同时对 EGFR 敏感性突变细胞株 HCC827(外显子 19 缺失)也有很高的抑制强度，而对野生型 EGFR 酶和细胞株 A431 的抑制则相对较弱。因此，此类结构不但可用于 EGFR 敏感型突变癌症的治疗，还适用于目前 EGFR-TKI 治疗中产生继发性耐药的病例；同时其突变选择性大大减小了因抑制野生型 EGFR 而产生的毒副作用，此外，该类化合物在正常细胞系(如 3T3 细胞)中具有较低的细胞毒性，从而大大降低了非特异性毒副作用，是第二代 EGFR-TKI 的理想替代物。

术语定义

“C₁₋₁₀ 烷基”是指具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链的饱和脂族烃基。例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。优选为含有 1 至 6 个碳原子的烷基，更优选的是含有 1 至 3 个碳原子的烷基。

“C₂₋₁₀ 烯基”指具有 2-10 个(较佳地 2-6 个)碳原子的直链或支链的具有碳碳双键(C=C)的不饱和脂族烃基。例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基、己烯基等。

“C₂₋₁₀ 炔基”指具有 2-10 个(较佳地 2-6 个)碳原子的直链和支链的具有碳碳三键的不饱和脂族烃基。例如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基、己炔基等。

“C₃₋₈ 环烷基”指具有 3-8 个碳原子的环烷基。环烷基实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

“C₁₋₁₀ 烷氧基”指 C₁₋₁₀ 烷基-O-。例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

“C₃₋₈ 环烷氧基”指 C₃₋₈ 环烷基-O-。例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

“C₆₋₁₀ 芳基”是指具有 6-10 个碳原子的芳香烃基，例如苯基、萘基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“二价 C_{1-3} 烃基”是指直链或支链的亚烷基、亚烯基和亚炔基。其中，“亚烷基”是指二价烷基，例如，亚甲基、亚乙基等；“亚烯基”指二价烯基。“亚甲基被置换”是指二价 C_{1-3} 直链或分支链烃链中的亚甲基可以被本文所定义的基团所置换。置换后例如，

- 5 -CH₂-S(O)-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-C(O)NR^y-CH₂-、-C(O)-CH₂-CH₂-、
-CH₂-C(R^yR^x)-CH₂-、-N(R^y)-CH₂-CH₂-、-C(R^yR^x)-C(R^yR^x)-CH₂-等。

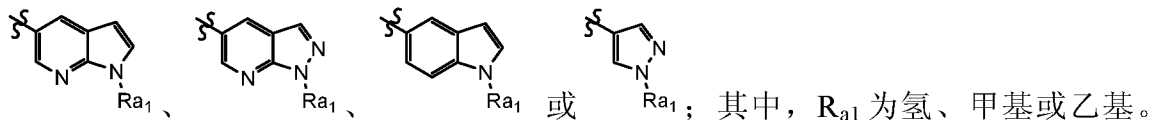
术语“亚环丙基”结构为：

- 10 “杂芳基环”与“杂芳基”可互换使用，是指具有 5 到 10 个环原子，优选 5、6、9 或 10 个环原子；环阵列中共享 6、10 或 14 个 π 电子；且除碳原子外还具有 1 到 5 个杂原子的基团。术语“杂原子”是指氮、氧或硫。

“5 至 6 元单环杂芳基环”是指含 5 至 6 个环原子的单环杂芳基环，例如包括(但不限于)：噻吩环、呋喃环、噻唑环、咪唑环、噁唑环、吡咯环、吡唑环、三唑环、四唑环、异噁唑环、噁二唑环、噻二唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环等。

- 15 “8 至 10 元双环杂芳基环”是指含 8 至 10 个环原子的双环杂芳基环，例如包括(但不限于)：苯并呋喃环、苯并噻吩环、吲哚环、异吲哚环、喹啉环、异喹啉环、吡啶环、苯并噻唑环、苯并咪唑环、喹唑啉环、喹喔啉环、噌啉环、酞嗪环。

在本发明中，所述 5 至 6 元单环杂芳基环或 8 至 10 元双环杂芳基环可选自下组：



- 20 如本文所用，“部分不饱和”是指含有一个或多个不饱和键但不具有完全共轭的 π 电子系统。

“3 至 7 元饱和或部分不饱和单环”是指含 3 至 7 个环原子的饱和的全碳单环或部分不饱和的全碳单环。例如包括(但不限于)：环丙基环、环丁基环、环戊基环、环己烷、环己二烯环、环庚烷、环庚三稀环等。

- 25 “8 至 10 元饱和或部分不饱和双环”是指含 8 至 10 个环原子的饱和的全碳双环或部分不饱和的全碳双环。“3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环”是指含 3 至 7 个环原子且 1 到 3 个碳原子被选自氮、氧或硫的杂原子所取代的饱和单环或部分不饱和单环。单杂环的实例包括(但不限于)四氢呋喃环、四氢噻吩环、吡咯烷基环、哌啶环、吡咯啉环、噁唑烷环、哌嗪环、二氧戊环、吗啉环。

- 30 “8 至 10 元饱和或部分不饱和双杂环”是指具有 8 至 10 个环原子且 1 到 5 个碳原子被选自氮、氧或硫的杂原子所取代的饱和双环或部分不饱和双环。双杂环的实例包括(但不限于)四氢喹啉环、四氢异喹啉环、十氢喹啉环。

“含 1 或 2 个氮原子以及 0 到 3 个氧或硫原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环”是指该单杂环中，1 或 2 个碳原子被氮原子所置换，且 0、1、2 或 3 个碳原子被氧或硫原子所置换。

药物组合物

术语“本发明的活性物质”或“本发明的活性化合物”是指本发明式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药，其具有显著耐药 EGFR T790M 突变(特别是 EGFR T790M/L858R 双突变)抑制活性。

如本文所用，所述“药学上可接受的盐”包括药学可接受的酸加成盐和药学可接受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其他副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和水杨酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学可接受的碱加成盐”，包括但不限于无机碱的盐如钠盐，钾盐，钙盐和镁盐等。包括但不限于有机碱的盐，比如铵盐，三乙胺盐，赖氨酸盐，精氨酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

如本文所用，式(I)化合物可以存在于一种或多种晶型，本发明的活性化合物包括各种晶型及其混合物。

本发明中提及的“溶剂化物”是指本发明的化合物与溶剂形成的配合物。它们或者在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或者结晶出来。例如，一个与水形成的配合物称为“水合物”。式(I)化合物的溶剂化物属于本发明范围之内。

本发明式(I)所示的化合物可以含有一个或多个手性中心，并以不同的光学活性形式存在。当化合物含有一个手性中心时，化合物包含对映异构体。本发明包括这两种异构体和异构体的混合物，如外消旋混合物。对映异构体可以通过本专业已知的方法拆分，例如结晶以及手性色谱等方法。当式(I)化合物含有多于一个手性中心时，可以存在非对映异构体。本发明包括拆分过的光学纯的特定异构体以及非对映异构体的混合物。非对映异构体可由本专业已知方法拆分，比如结晶以及制备色谱。

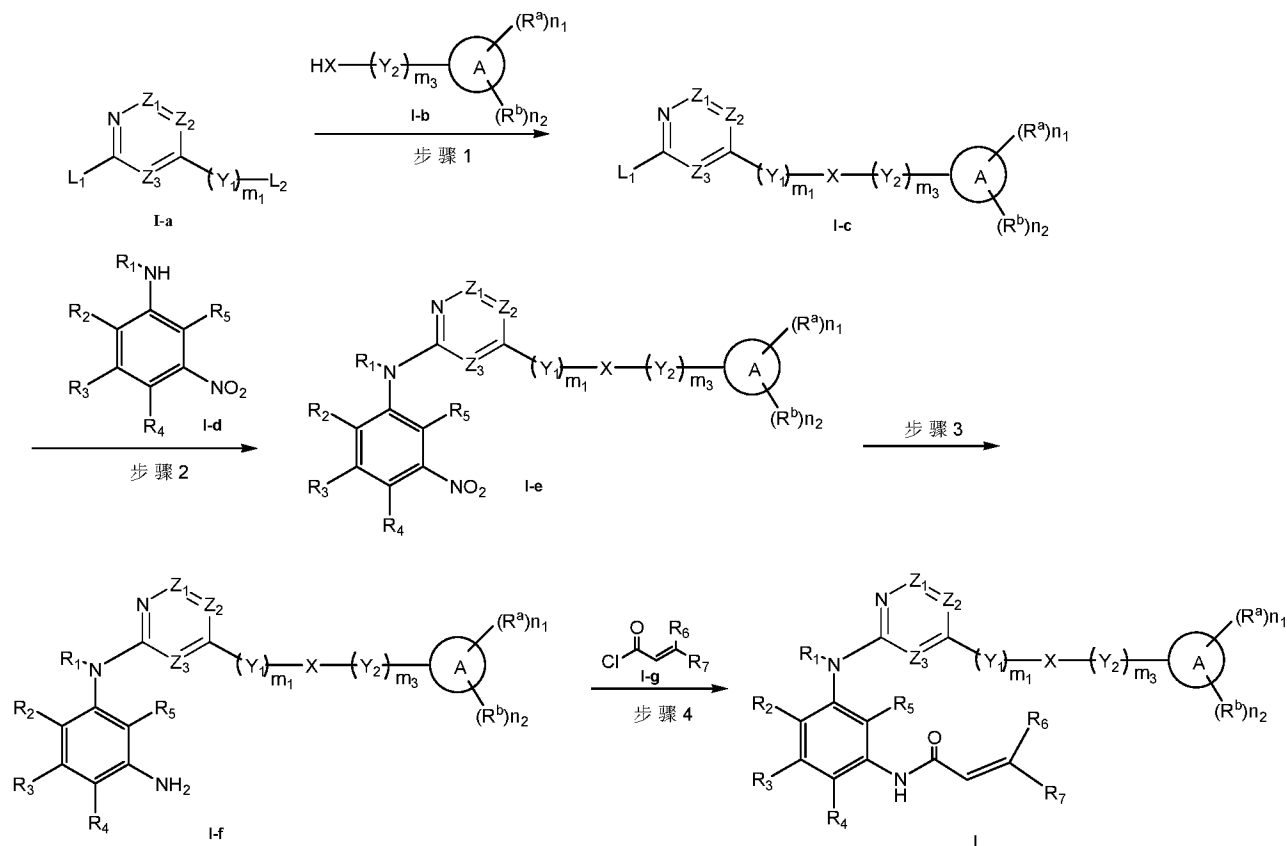
本发明包括上述化合物的前药。前药包括已知的氨基保护基和羧基保护基，在生理条件下被水解或经由酶反应释放得到母体化合物。具体的前药制备方法可参照(Saulnier, M.G.; Frennesson, D.B.; Deshpande, M.S.; Hansel, S.B and Vysa, D.M.Bioorg.Med.Chem Lett.1994, 4, 1985-1990; 和 Greenwald, R.B.; Choe, Y.H.; Conover, C.D.; Shum, K.; Wu, D.; Royzen, M.J.Med.Chem.2000, 43, 475.)。

制备方法

本发明提供了式(I)化合物的制备方法，本发明中的化合物可以通过多种合成操作容易地制备，这些操作是所属领域技术人员熟练掌握的。这些化合物的示例性制备方法可以包括(但不限于)下文所述的流程。

本发明式(I)化合物可以参照下述合成路线进行制备，在具体操作过程中，可以根据

需要对方法中的步骤进行扩展或合并。



步骤 1: 式(I-a)化合物与式(I-b)化合物可通过取代反应(例如亲和取代反应等)或偶联反应(如 Suzuki 偶联等)生成式(I-c)化合物, 式(I-a)化合物中的 L_1 和 L_2 为离去基团, 包括(但不限于)三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等。

步骤 2: 式(I-c)化合物可通过取代反应或偶联反应与式(I-d)化合物反应生成式(I-e)化合物, 例如在一定温度下, 使用合适的催化剂(或含合适的配体)或碱及适当的溶剂进行。如使用酸催化, 催化剂可以是但不限于 TFA 或对甲苯磺酸。使用 Buchwald-Hartwig 胺化法, 所用的钯催化剂可以是但不限于 $Pd_2(dba)_3$, 所用的配体可以是但不限于 XantPhos(4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽), 所用的碱可以是但不限于碳酸铯。

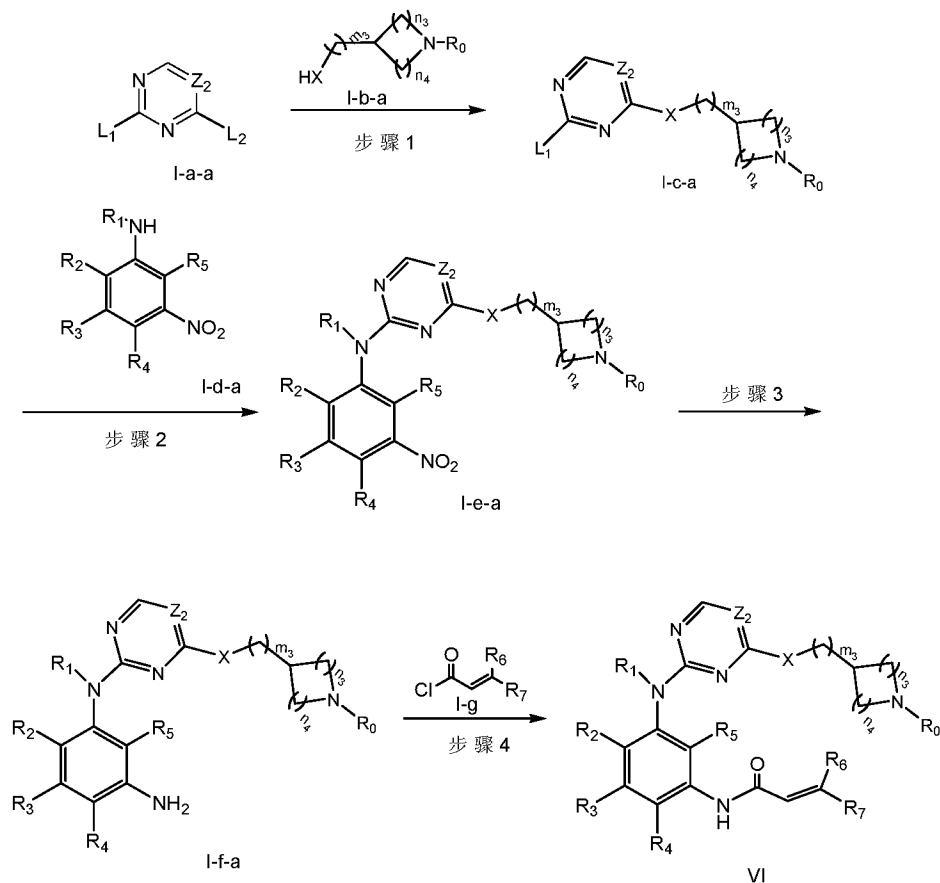
步骤 3: 该硝基化合物转化为相应的胺基化合物可在酸性条件下, 用金属(可以是但不限于铁粉, 锌粉)或者氯化亚锡进行还原; 或者在钯碳催化下, 加氢还原。

步骤 4: 该胺基化合物可在碱性条件下与相应的酰氯缩合成酰胺, 或者在缩合剂存在下与相应的羧酸缩合成酰胺。

以上各步骤中的反应均是本领域技术人员已知的常规反应。式(I-a)化合物与式(I-b)化合物可以市购得到, 或通过本领域技术人员已知的方法制备。

本发明式(VI)化合物可通过方案 1 所示的方法制备。

方案 1



方案 1 中, 各取代基和基团如说明书中所定义。

步骤 1: 式(I-a-a)化合物与式(I-b-a)化合物可通过取代反应(例如亲和取代反应等)或偶联反应(如 Suzuki 偶联等)生成式(I-c-a)化合物, 式(I-a-a)化合物中的 L_1 和 L_2 为离去基团, 包括(但不限于)三氟甲磺酸酯; 氯、溴、碘; 磺酸酯基, 如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等; 酰氧基, 如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等。

步骤 2: 式(I-c-a)化合物可通过取代反应或偶联反应与式(I-d-a)化合物反应生成式(I-e-a)化合物, 例如在一定温度下, 使用合适的催化剂(或含合适的配体)或碱及适当的溶剂进行。如使用酸催化, 催化剂可以是但不限于 TFA 或对甲苯磺酸。使用

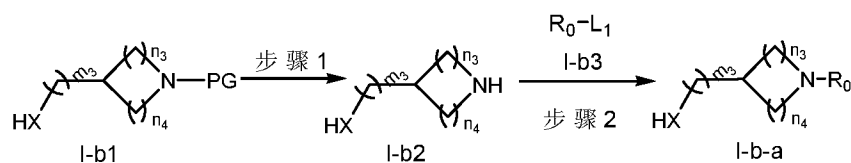
Buchwald-Hartwig 胺化法, 所用的钯催化剂可以是但不限于 $Pd_2(dba)_3$ (三(二亚苺基丙酮)二钯), 所用的配体可以是但不限于 XantPhos(4,5-双(二苺基磷)-9,9-二苺基氧杂蒽), 所用的碱可以是但不限于碳酸铯。

步骤 3: 该硝基化合物 I-e-a 转化为相应的胺基化合物可在酸性条件下, 用金属(可以是但不限于铁粉, 锌粉)或者氯化亚锡进行还原; 或者在钯碳催化下, 加氢还原。

步骤 4: 该胺基化合物 I-f-a 可在碱性条件下与相应的酰氯缩合成酰胺, 或者在缩合剂存在下与相应的羧酸缩合成酰胺。

方案 1 中, 式(I-a-a)化合物可市购得到, 式(I-b-a)化合物可按如下示例性方法 1 制得。

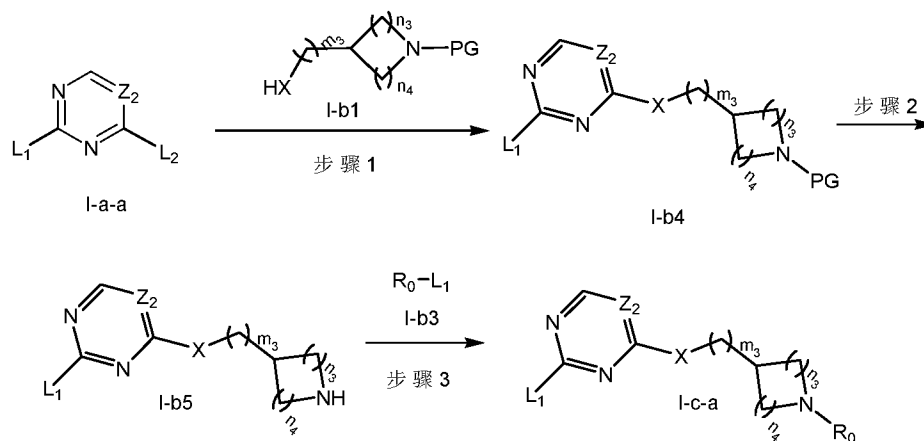
方法 1



步骤 1: 通过对式(I-b1)化合物进行脱保护得到式(I-b2)化合物, 式(I-b1)化合物中的 PG 为氨基保护基。氨基保护基包括但不限于: 叔丁氧基羰基(Boc); 苄氧羰基(Cbz)和 9-苄氧羰基(Fmoc); 苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基; 三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。脱保护的方法可参考本领域常规方法。式(I-b1)化合物可市购得到, 或通过本领域技术人员已知的方法制备。

步骤 2: 根据 R_0 的不同, 选择合适方法将式(I-b2)化合物和式(I-b3)化合物进行酰化、偶联(如 Suzuki 偶联等)等反应生成式(I-b-a)化合物, 其中, HX 为带有电负性的亲核基团, 包括(但不限于)羟基、氨基、巯基。

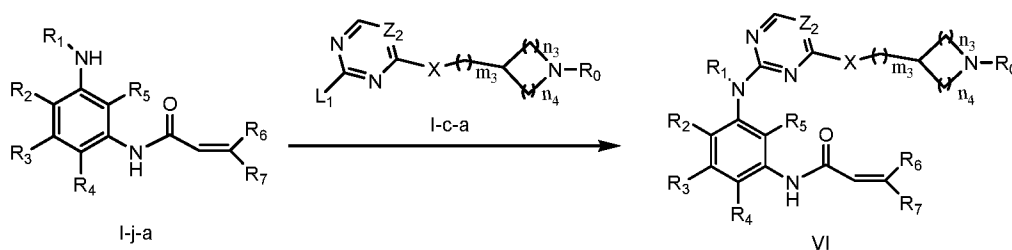
式(I-c-a)化合物也可按如下方法制得



式(I-b4)化合物可通过将式(I-a-a)化合物与式(I-b1)化合物按方案 1 中步骤 1 的类似方法进行制备, 式(I-c-a)化合物可以式(I-b4)化合物为原料, 按照方案 1 中方法 1 的类似方法制备。

本发明式(VI)化合物可通过方案 2 所示的方法制备。

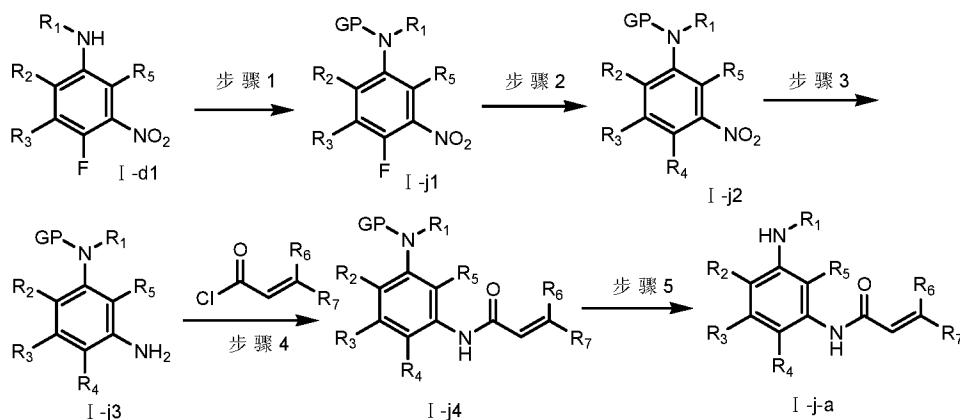
方案 2



方案 2 中, 各取代基和基团如说明书中所定义。

式(I-c-a)化合物可通过取代反应或偶联反应与式(I-j-a)化合物反应生成式(VI)化合物, 例如在一定温度下, 使用合适的催化剂(或含合适的配体)或碱及适当的溶剂进行。如使用酸催化, 催化剂可以是但不限于 TFA 或对甲苯磺酸。使用 Buchwald-Hartwig 胺化法, 所用的钯催化剂可以是但不限于 $Pd_2(dba)_3$ (三(二亚苄基丙酮)二钯), BINAP((±)-2,2'-双-(二苯膦基)-1,1'-联萘)所用的配体可以是但不限于 Xantphos(4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽), 所用的碱可以是但不限于碳酸铯。

方案 2 中, 式(I-j-a)化合物可通过如下示例性方法进行制备:



以式(I-d1)化合物为起始原料,依次经过氨基上保护基反应、胺取代反应、硝基还原反应、酰化反应和氨基脱保护反应来制备式(I-j-a)化合物。上述各步反应均为本领域常规反应。式(I-d1)化合物可市购得到,或通过本领域技术人员已知的方法制备(式(I-j-a)化合物的合成方法可参见 WO2013014448A1)。

本发明公开的式(I)化合物以及化合物的制备方法、药物组成和治疗方案,本领域技术人员可以借鉴本文内容,适当改进工艺参数实现。特别需要指出的是,所有类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明。本发明的产品、方法及应用已经通过较佳实施例进行了描述,相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合,来实现和应用本发明技术。

与现有技术相比,本发明的主要优点在于:

(1)本发明化合物对 EGFR T790M 突变型(特别是 EGFR T790M/L858R 双突变型)酶和细胞具有高抑制活性,且对 EGFR 野生型(EGFR WT)酶和细胞具有低抑制活性,因此具有高选择抑制性。

(2)本发明化合物对 EGFR 双突变型酶和细胞表现高选择抑制性的同时还具有低非特异性细胞毒性。

(3)与其他已知的 EGFR 突变抑制剂相比,本发明化合物还显示出有利的物理性质(例如,较高的水溶性),有利的毒性特征(例如较低的 hERG 阻断倾向),有利的代谢特征(例如,较好的药代动力学特征,如生物利用度)。

下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

除非另行定义,本文所用的术语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外,任何与所记载内容相似或同等的方法及材料皆可应用于本发明中。

试剂与仪器

¹HNMR: Bruker AVANCE-400 核磁仪,内标为四甲基硅烷(TMS);

LC-MS: Agilent 1200 HPLC System/6140 MS 液质联用质谱仪(生产商:安捷伦),柱子

WatersX-Bridge, 150×4.6mm, 3.5μm。

制备高效液相色谱(pre-HPLC): Waters PHW007, 柱子 XBridge C18, 4.6*150mm, 3.5um。

采用 ISCO Combiflash-Rf75 或 Rf200 型自动过柱仪, Agela 4 g、12g、20g、40g、80g、120g 一次性硅胶柱。

5 已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可以购自 ABCR GmbH&Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)和达瑞化学品等公司。

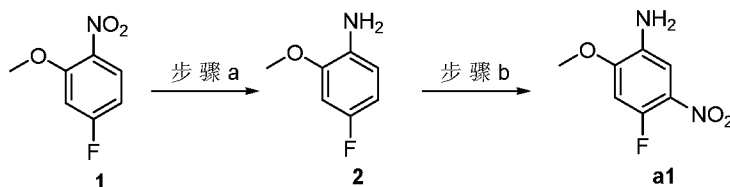
若无特殊说明, 实施例中的反应均在氮气或氩气氛下进行; 实施例中的溶液为水溶液。

10 实施例, 反应进程的监测可采用薄层色谱法(TLC), 化合物纯化可采用柱层析。柱层析或 TLC 所用的展开剂体系可选自: 二氯甲烷和甲醇体系、正己烷和乙酸乙酯体系、石油醚和乙酸乙酯体系和丙酮体系等, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

DMF: 二甲基甲酰胺, DMSO: 二甲基亚砜, THF: 四氢呋喃, DIEA: N,N-二异丙基乙胺, EA: 乙酸乙酯, PE: 石油醚, BINAP: (2R,3S)-2,2'-双二苯膦基-1,1'-联萘; NBS(N-溴代丁二酰亚胺)、NCS(N-氯代丁二酰亚胺)、Pd₂(dba)₃(三(二亚苺基丙酮)二钯)、
15 Pd(dppf)Cl₂([1,1'-双(二苺基磷)二茂铁]二氯化钯)。

如本文所用, 室温是指约 25℃。

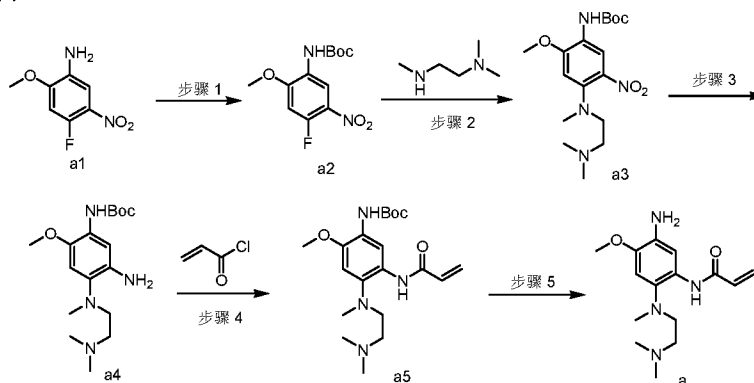
化合物 a1 的制备



20 步骤 a: 将反应底物 1 (10.6 g, 58 mmol)放置于 500 mL 的单口反应瓶中, 加入 THF/水 (100 mL / 60 mL)混合溶液使底物溶解。在室温下, 向搅拌的反应瓶中依次加入氯化铵 (15.5 g, 292 mmol)和还原铁粉(26 g, 467 mmol), 随后将反应体系加热至 65℃并持续搅拌 3 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 过滤除去多余的铁粉, 滤饼用乙酸乙酯淋洗三次。滤液用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 分离出有机层, 经水洗, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到化合物 2 (8.0 g), 直接用于下一步反应。
25 产率: 93%; 纯度: 90%; MS m/z(ESI):142.0 [M+H]⁺。

30 步骤 b: 将化合物 2 (8.0 g, 43 mmol)放置于 500 mL 的单口反应瓶中, 在匀速搅拌下加入浓硫酸(100 mL)使底物溶解。在零下 20℃下, 向搅拌的反应瓶中缓慢滴加浓硝酸 (6.15 mL, 48 mmol), 并保持该温度搅拌 5 分钟。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 倒入冰水中。保持零下 20℃冰浴, 向反应体系中缓慢加入氢氧化钠/水溶液(150 mL/ 300 mL), 调节 pH 值至 8-9。中和完成后的反应液用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 分离出有机层, 经水洗, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到化合物 a1(8.7g), 直接用于下一步反应。产率: 80%; 纯度: 100%; MS m/z(ESI): 187.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 5.25 (brs, 2H), 3.90 (s, 3H)。

化合物 a 的制备



步骤 1: 将 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 a1 (11.16g, 60mmol)溶于 150ml 二氯甲烷, 加入二碳酸二叔丁酯 (15.60g, 72mmol)、三乙胺 (12.24g, 120mmol)和 4-二甲氨基吡啶 (0.74g, 6mmol)室温下搅拌反应 18 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物反应完全后, 减压浓缩反应液, 柱层析[PE:EA=80:20]分离纯化得到目标产物 a2 (12.56g, 73%)。MS m/z(ESI): 285 [M-H]⁺。

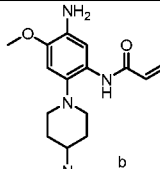
步骤 2: 将反应底物叔丁基 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯 a2 (11.46g, 40mmol)溶于 60ml N,N-二甲基乙酰胺, 加入 N,N,N',N'-三甲基乙二胺 (4.90 g, 48 mmol), N,N-二异丙基乙基胺 (7.74 g, 60mmol), 加热至 90℃搅拌反应 6 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物反应完全后, 将反应液冷却至室温, 倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得目标产物 a3(12.51g, 85%)。直接用于下一步反应。MS m/z(ESI): 369 [M+H]⁺。

步骤 3: 将 4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基甲酸叔丁酯 a3 (12 g, 32.6 mmol)溶于 200ml 甲醇, 加入 1.0g 10% Pd/C。以氢气置换空气后, 于室温下以氢气球加氢, 搅拌反应 1 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物反应完全后, 经砂芯漏斗抽滤, 以少量甲醇洗涤滤饼, 将滤液浓缩得到目标产物 a4 (10.70g, 97%)。直接用于下一步反应。MS m/z(ESI): 339 [M+H]⁺。

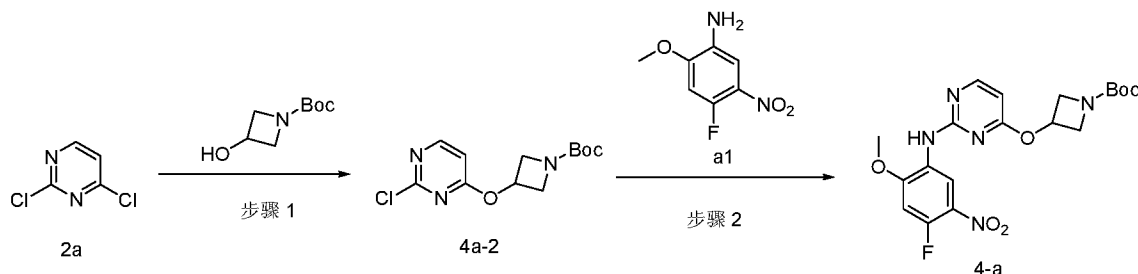
步骤 4: 将 5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯 a4 (10.1 g, 30mmol)和三乙胺 (6.12g, 60mmol)溶于 200ml 二氯甲烷, 冷却至 0℃, 加入丙烯酰氯 (3.24 g, 36mmol), 在氮气保护下, 室温搅拌 3 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物反应完全后, 以饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水顺次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 经减压浓缩得到目标产物 a5 (9.64g, 82%)。直接用于下一步反应。MS m/z(ESI):393 [M+H]⁺。

步骤 5: 将 5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基苯基氨基甲酸叔丁酯 a5 (9.41 g, 24 mmol) 溶解在 100ml 二氯甲烷中, 冷却到 0℃, 加入 20ml 三氟乙酸, 在氮气保护下室温搅拌 18 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物反应完全后, 减压浓缩反应液。将残留物以 300ml 二氯甲烷溶解, 用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水顺次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗品。经柱层析[DCM: MeOH = 10: 1]纯化得到目标产物 N-(5-氨基-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺 a (3.26g, 46.5%)。MS m/z(ESI): 293 [M+H]⁺。

化合物 b 的制备

	制备方法同化合物 a，不同的是将化合物 a 制法中步骤 2 中的 N,N,N'-三甲基乙二胺换成 4-二甲氨基哌啶。
---	--

化合物 4-a 的制备



5

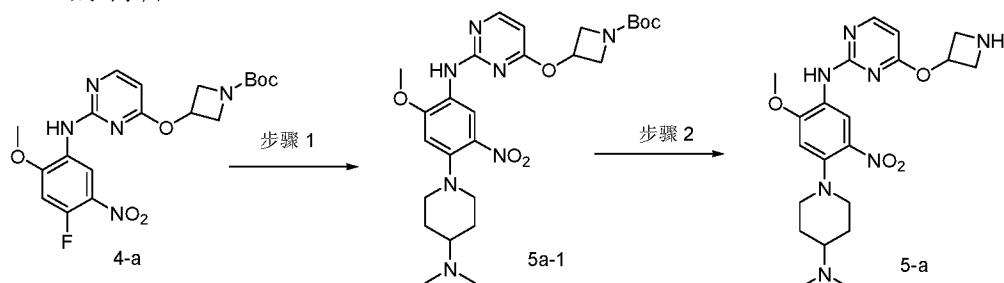
步骤 1: 将化合物 2a(19.7 g, 110 mmol), 碳酸铯(65.2 g, 200 mmol)加入到 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷(17.3 g, 100 mmol)的 400ml 的 DMF 溶剂中, 83℃下剧烈搅拌 4 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 用乙酸乙酯/水体系萃取三遍, 分离出有机层, 经水洗, 饱和食盐水洗涤, 旋干后得到的粗产品。经 Combi-flash 柱层析[PE: EA = 100: 0~40: 60]纯化后得化合物 4a-2(25 g, 88%)。MS m/z(ESI): 286.1 [M+H]⁺。

10

步骤 2: 将化合物 a1(1.96 g, 10.5 mmol), Pd₂(dba)₃(964 mg, 1.05 mmol), Xantphos(1.219 g, 2.11 mmol)和碳酸铯(6.86 g, 21.0 mmol)加入到化合物 4a-2(3 g, 10.5 mmol)的 70ml 1,4-二氧六环溶液中。120℃下, 在 N₂ 氛围中剧烈搅拌 20 小时。反应结束后, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩后得粗产品, 经 Combi-flash 柱层析[PE: EA = 100: 0~20: 80]纯化后得化合物 4-a(2.86 g, 62%)。MS m/z(ESI): 436.2 [M+H]⁺。

15

化合物 5-a 的制备



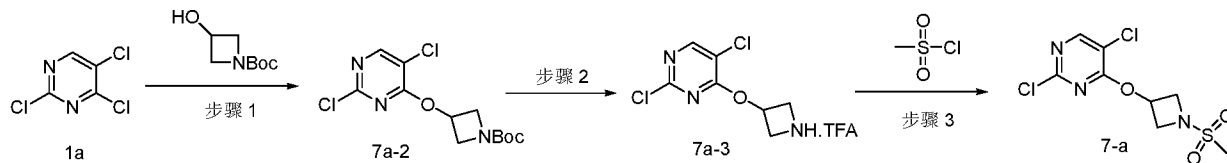
20

步骤 1: 将 4-二甲氨基吡啶(106mg, 0.83 mmol)和碳酸钾(286mg, 2.07mmol)加入到化合物 4-a(300mg, 0.69 mmol)的 20ml 的 DMF 中, 100℃下剧烈搅拌 4h。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 分离出有机层, 减压浓缩得到化合物 5a-1(400mg, 95%), MS m/z(ESI): 544.2[M+H]⁺。

步骤 2: 将三氟乙酸(3mL)加入到化合物 5a-1(1g, 1.84mmol)的 30ml 的二氯甲烷溶液中, 室温下剧烈搅拌 6 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 减压下旋

掉多余的二氯甲烷，加水稀释，调节 pH 至碱性，用二氯甲烷和甲醇(10: 1)萃取，将有机相旋干，得化合物 5-a(1.1g, 45.8%)。MS m/z(ESI): 444.2 [M+H]⁺。

化合物 7-a 的制备

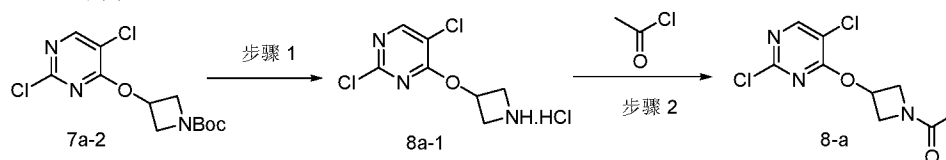


步骤 1: 将化合物 1a(10g, 54.5mmol)、碳酸钾 (13.7g, 99.1mmol)和 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷 (8.58g, 49.5mmol) 置于 500ml 单口反应瓶中，加入 300ml 乙腈，加热至 90℃ 搅拌反应 4 小时。通过 TLC 检测反应进度，待底物反应完全后，用乙酸乙酯/水体系萃取三遍，分离出有机层，经水洗，饱和食盐水洗涤，浓缩得到粗产品。经 combi-flash 柱层析[PE:EA=100:0~40:60]分离纯化得到目标产物 7a-2(11.6 g, 73.2%)。MS m/z(ESI): 320.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 将反应底物 7a-2(500mg, 1.56mmol)溶于 20ml 二氯甲烷，缓慢加入三氟乙酸 (3.5g, 30.7mmol)，在室温下搅拌反应 2 小时。通过 TLC 检测反应进度，待底物反应完全后，减压浓缩反应液得到 800mg 目标粗产物 7a-3，直接用于下一步反应。

步骤 3: 将反应底物 7a-3 (800mg, 约 1.56mmol) 溶于 25ml 二氯甲烷，冷却至 0℃ 后，加入 N,N-二异丙基乙基胺 (2.07g, 16.02mmol)。搅拌 10 分钟后，加入甲基磺酰氯 (360mg, 3.14mmol)，升至室温搅拌反应 2 小时。通过 TLC 检测反应进度，待底物反应完全后，加入二氯甲烷 25ml 稀释反应液，经水洗，饱和食盐水洗涤，减压浓缩得到粗产品。以 combi-flash 柱层析[PE:EA=100:0~75:25]分离纯化得到目标产物 7-a(362mg, 77.8%)。MS m/z(ESI): 298.0 [M+H]⁺。

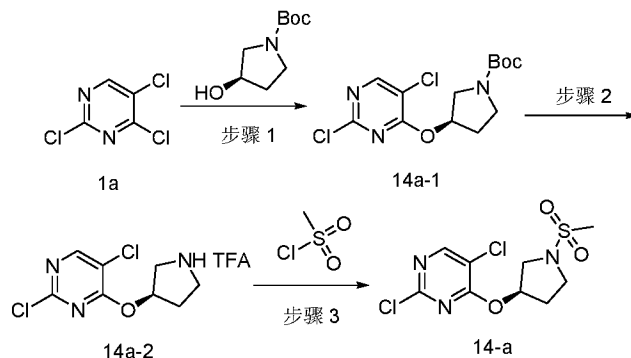
化合物 8-a 的制备



步骤 1: 室温下，向化合物 7a-2(640mg, 2.0mmol)的 1,4-二氧六环(10ml)溶液中滴加盐酸/1,4-二氧六环(10ml, 40mmol)溶液。反应混合物室温搅拌 3 小时后，减压浓缩反应液得 486mg 化合物 8a-1 的粗品，直接用于下一步反应。

步骤 2: 0℃ 下，向化合物 8a-1(440mg, 2.0mmol)和三乙胺(810mg, 8.0mmol)的二氯甲烷(35ml)溶液中滴加乙酰氯(165mg, 2.1mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液。反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时，反应结束后，加二氯甲烷和水并用二氯甲烷萃取。有机相用盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得 300mg 粗品，粗品经 combi-flash 柱层析分离纯化得到目标产物 8-a(148.8mg, 产率 57%)。MS m/z(ESI): 262 [M+H]⁺。

化合物 14-a 的制备



步骤 1: 将化合物 1a(3g, 16.36mmol)、(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.1g, 16.56mmol)和碳酸铯(8g, 24.55mmol)加入 30ml 乙腈中, 反应混合物在 80℃下搅拌 3 小时。用 TLC 板和 LC-MS 跟踪反应。反应结束后, 将反应液过滤, 用二氯甲烷洗涤, 浓缩滤液得粗产品, 粗产品经 combiflash(PE:EA=95:5-80:20)纯化得到化合物 14a-1(3.31g, 产率 60.0%)。MS m/z(ESI): 278 [M-56+H]⁺。

步骤 2: 在 0℃下, 将三氟乙酸(3.50 g, 30.70 mmol)加入到化合物 14a-1(510mg, 1.53mmol)的 5ml 的二氯甲烷溶液中, 室温下剧烈搅拌 5 小时。反应结束后, 将反应液在减压下蒸干, 得化合物 14a-2 粗产品 831mg, 产物直接用于下一步。

步骤 3: 在 0℃下, 将 N,N-二异丙基乙胺(1.92 g, 14.86 mmol)加入到化合物 14a-2(831mg, 1.53mmol)的 25ml 二氯甲烷溶液中, 0℃下剧烈搅拌 30 分钟后加入甲磺酰氯(344 mg, 3.00 mmol), 0℃下剧烈搅拌 2 小时。反应结束后, 加水稀释, 用二氯甲烷/水体系萃取三次, 有机层减压浓缩, 将得到的粗产品经 combiflash(PE:EA=100:0-50:50)纯化得到化合物 14-a(302mg, 产率 70.1%)。MS m/z(ESI): 312 [M+H]⁺。

化合物 15-a、16-a、17-a 的制备

15-a	制备方法同化合物 14-a 的制备, 不同的是将步骤 1 中(R)-叔丁基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯换成(S)-叔丁基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。MS m/z(ESI): 312 [M+H] ⁺ 。
16-a	制备方法同化合物 14-a 的制备, 不同的是将步骤 3 中的甲磺酰氯换成乙酰氯。MS m/z(ESI): 276 [M+H] ⁺ 。
17-a	制备方法同化合物 14-a 的制备, 不同的是将步骤 1 中的(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯换成(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 将步骤 3 中甲磺酰氯换成乙酰氯。MS m/z(ESI): 276 [M+H] ⁺ 。

化合物 18-a 至化合物 21-a 的制备

化合物 18-a 至化合物 21-a 的制备方法同化合物 14-a 的制备, 不同的是,

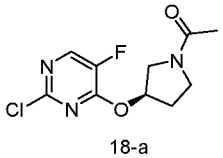
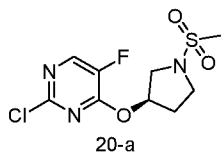
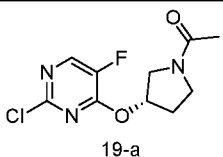
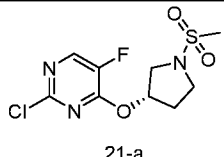
制备化合物 18-a 时, 将步骤 1 中 2,4,5-三氯嘧啶换成 2,4-二氯-5-氟嘧啶, 将步骤 3

中甲磺酰氯换成乙酰氯。

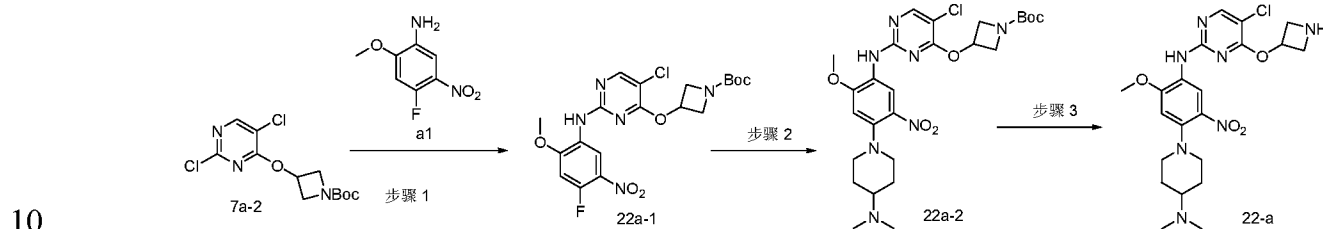
制备化合物 19-a 时, 将步骤 1 中 2,4,5-三氯嘧啶换成 2,4-二氯-5-氟嘧啶, 将(R)-叔丁基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯换成(S)-叔丁基-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 将步骤 3 中甲磺酰氯换成乙酰氯。

5 制备化合物 20-a 时, 将步骤 1 中 2,4,5-三氯嘧啶换成 2,4-二氯-5-氟嘧啶。

制备化合物 21-a 时, 将步骤 1 中 2,4,5-三氯嘧啶换成 2,4-二氯-5-氟嘧啶, 将(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯换成(S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

	MS $[M+H]^+$: 260		MS $[M+H]^+$: 296
	MS $[M+H]^+$: 260		MS $[M+H]^+$: 296

化合物 22-a 的制备

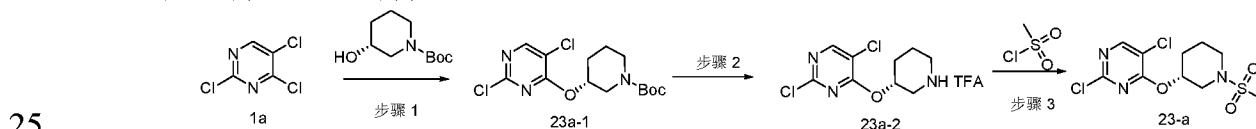


15 步骤 1: 将化合物 a1(186mg, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (92 mg, 0.1 mmol), BINAP(93mg, 0.15 mmol)和碳酸铯(652mg, 2mmol)加入到化合物 7a-2(320mg, 1 mmol)的 11ml 1,4-二氧六环溶液中。160℃下微波反应 20 小时。TLC 跟踪反应。反应结束后, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩后得粗产品, 经 Combi-flash 柱层析[PE: EA = 90: 10~50: 50]纯化后得化合物 22a-1(185.5mg, 产率 39.5%)。MS m/z (ESI): 370 $[M-100+H]^+$ 。

20 步骤 2: 将 4-二甲氨基吡啶(106mg, 0.83 mmol)和碳酸钾(152mg, 1.10mmol)加入到化合物 22a-1 (371mg, 0.55 mmol)的 6ml 的 DMF 中, 100℃下剧烈搅拌 1h。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 分离出有机层, 减压浓缩得到粗产品, 经 Combi-flash 柱层析[PE: EA =100: 0~85: 15]纯化后得化合物 22a-2(323mg, 产率 100%)。MS m/z (ESI): 578.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 以化合物 22a-2(323mg, 0.42mmol)为原料, 参照化合物 5-a 制备方法的步骤 2 制备, 得 216mg 化合物 22-a。不纯化直接下一步。

化合物 23-a 的制备



步骤 1: 0℃下, 向氢氧化钠(220mg, 5.49mmol)的 THF 溶液中加入(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg, 2.75mmol)。反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时后, 向其中加入化合物 1a(500mg, 2.75mmol)。反应混合物在 0℃下搅拌 2 小时后再在室温下搅拌 20 小时。反应结束后, 0℃下加入水淬灭反应。反应液用乙酸乙酯萃取, 用饱和氯化钠溶液和水洗涤, 浓缩得粗产品, 粗产品经 combiflash(PE:EA=80:20)纯化得到 500mg 化合物 23a-1。MS m/z(ESI): 292 [M-56+H]⁺。

步骤 2-3: 以化合物 23a-1(500mg, 1.44mmol)为原料参照化合物 14-a 的制备方法中的步骤 2 和 3 制备, 得 240mg 化合物 23-a, MS m/z(ESI): 326 [M+H]⁺。

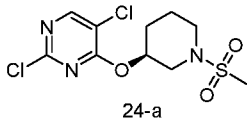
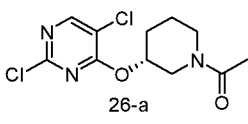
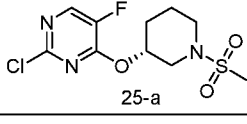
10 化合物 24-a 至化合物 26-a 的制备

化合物 24-a 至化合物 26-a 的制备方法同化合物 23-a 的制备, 不同的是,

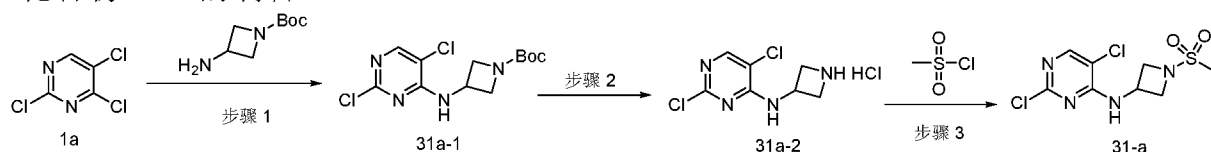
制备化合物 24-a 时, 将步骤 1 中(R)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯换成(S)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯。

制备化合物 25-a 时, 将步骤 1 中化合物 7a-1 换成 2,4-二氯-5-氟嘧啶。

15 制备化合物 26-a 时, 将步骤 3 中甲磺酰氯换成乙酰氯。

	MS [M+H] ⁺ : 326.0		MS [M+H] ⁺ : 290
	MS [M+H] ⁺ : 310.1		

化合物 31-a 的制备

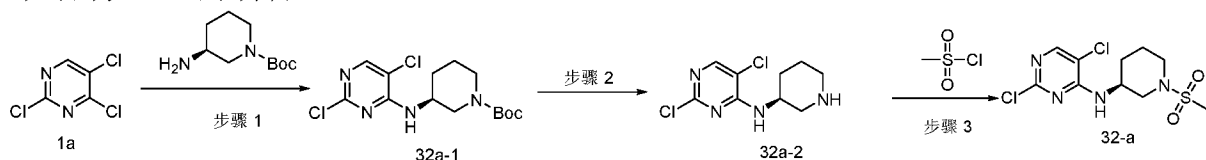


步骤 1: 室温下, 向化合物 1a(1.83g, 10mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(2.58g, 20mmol)的二氯甲烷(90ml)溶液中滴加 3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.89g, 11mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液。反应混合物室温下搅拌 5 小时。反应结束后, 加水 and 二氯甲烷萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得 2.85g 粗产品 31a-1, 不经纯化直接下一步反应。MS m/z(ESI): 319 [M+H]⁺。

步骤 2: 室温下, 向化合物 31a-1(638mg, 2.0mmol)的 1,4-二氧六环(20ml)溶液中滴加盐酸/1,4-二氧六环(10ml, 40mmol)溶液。反应混合物室温搅拌 3 小时后, 减压浓缩反应液得 680mg 化合物 31a-2 的粗品, 直接用于下一步反应。

步骤 3: 以化合物 31a-2 为原料, 参照化合物 7-a 的制备方法中步骤 3 制备。得化合物 31-a。MS m/z(ESI): 297 [M+H]⁺。

化合物 32-a 的制备



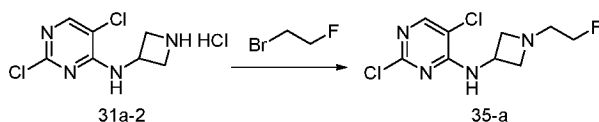
步骤 1: 以化合物 1a 和 (S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯为原料, 参照化合物 31-a 制法中的步骤 1 制备。得化合物 32a-1。MS m/z (ESI): 347 $[M+H]^+$ 。

- 5 步骤 2-3: 以化合物 32a-1 为原料, 参照化合物 7-a 制法中的步骤 2、3 制备。得化合物 32-a。MS m/z (ESI): 325.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 33-a、34-a 的制备

33-a	制备方法同化合物 31-a 的制备, 不同的是将步骤 3 中的甲磺酰氯换成乙酰氯。MS m/z(ESI): 261 $[M+H]^+$。
34-a	制备方法同化合物 32-a 的制备, 不同的是将步骤 1 中的 (S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯换成 (R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯。MS m/z(ESI): 325 $[M+H]^+$。

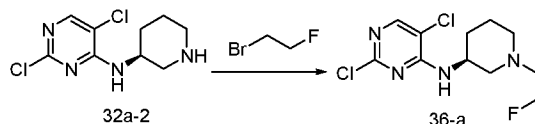
10 化合物 35-a 的制备



将化合物 31a-2(584mg, 2.0mmol)、1-溴-2-氟乙烷(280mg, 2.2mmol)和碳酸钾(1.1g, 8.0mmol)的乙腈(40ml)溶液在 50℃ 下封管搅拌过夜。反应混合物加水 and 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产品。经 combi-flash 柱层析[PE:EA=100:0~90:10] 分离纯化得到目标产物 35-a(71mg, 产率 13.4%)。MS m/z (ESI): 265 $[M+H]^+$ 。

- 15

化合物 36-a 的制备



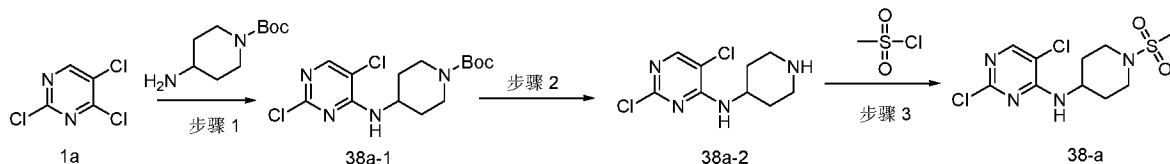
以化合物 32a-2 为原料, 参照化合物 35-a 的制备方法制备。得化合物 36-a。MS m/z (ESI): 293 $[M+H]^+$ 。

- 20

化合物 37-a 的制备

37-a	制备方法参照化合物 36-a 的制备。不同的是将 (S)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯换成 (R)-3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯。MS m/z(ESI): 293 $[M+H]^+$。
-------------	---

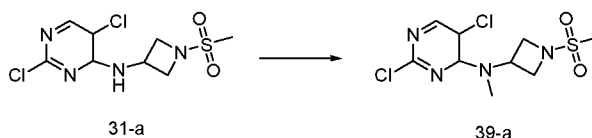
化合物 38-a 的制备



步骤 1: 向 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(550mg, 2.75mmol)的乙腈(10ml)溶液中加入化合物 1a(500mg, 2.75mmol)和碳酸钾(758mg, 5.49mmol), 反应混合物在 90℃ 下搅拌 2 小时, 反应结束后过滤浓缩。经 combi-flash 柱层析[PE:EA=80:20]分离纯化得到 700mg 目标产物 38a-1, MS m/z(ESI): 347.2 [M+H]⁺。

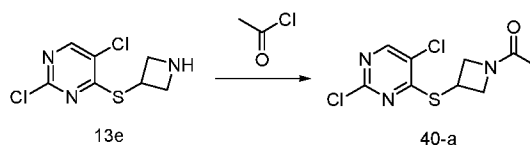
步骤 2-3: 以化合物 38a-1 为原料, 依次参照化合物 7-a 的制备方法中步骤 2 和步骤 3 进行制备。得化合物 38-a。MS m/z(ESI): 325.0 [M+H]⁺。

10 化合物 39-a 的制备



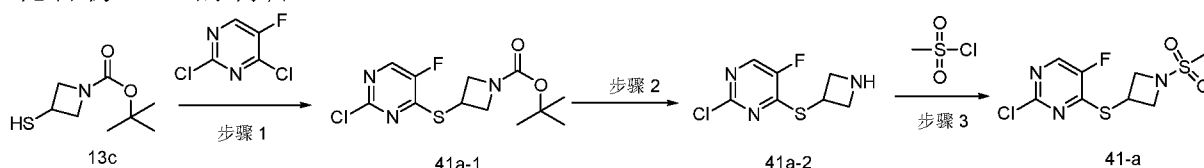
将化合物 31-a(500mg, 1.68mmol)的 5ml 二甲基甲酰胺溶液 0℃ 下逐滴加入到钠氢 (80mg, 2mmol) 的 10ml 二甲基甲酰胺溶液中, 0℃ 搅拌 1 小时后, 室温搅拌下逐滴加入碘甲烷(286mg, 2mmol), 室温搅拌 3 小时。反应结束, 加入冰水, 二氯甲烷和水萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到粗品, 经 Combi-flash 柱层析纯化得到固体化合物 39-a (260mg), 直接用于下一步反应。产率: 49.8%, MS m/z(ESI): 311[M+H]⁺。

化合物 40-a 的制备



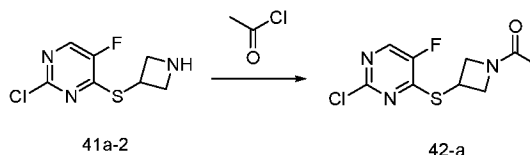
以化合物 13e 为原料, 参照化合物 8-a 的制备方法中步骤 2 制备。MS m/z(ESI): 278 [M+H]⁺。

化合物 41-a 的制备



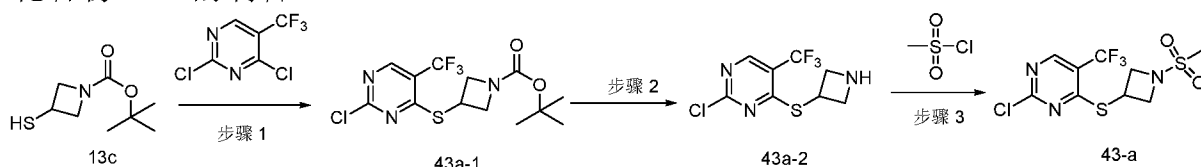
以化合物 13c 和 2,4-二氯-5-氟嘧啶为起始原料, 依次参照化合物 13f 的制备方法中的步骤 3、4 和 5 制备化合物 41-a。MS m/z(ESI): 298 [M+H]⁺。

化合物 42-a 的制备



以化合物 41a-2 为原料, 参照化合物 8-a 的制备方法中步骤 2 制备。MS m/z(ESI): 262 [M+H]⁺。

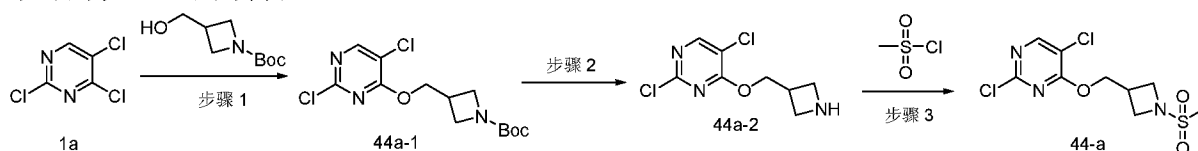
5 化合物 43-a 的制备



步骤 1: 0°C 下, 向化合物 13c(1.6g, 8.5mmol) 的乙腈(50ml)溶液中加入 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶(1.84g, 8.5mmol)和碳酸钾(2.35g, 17mmol), 反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。反应结束后加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 浓缩有机相得到粗产品。经 combi-flash 柱层析分离纯化得到目标产物 43a-1(2.5g, 产率 67%)。MS m/z(ESI): 370[M+H]⁺。

步骤 2-3: 以化合物 43a-1 为原料, 参照化合物 13f 制备方法中步骤 4 和 5 制备。MS m/z(ESI): 348 [M+H]⁺。

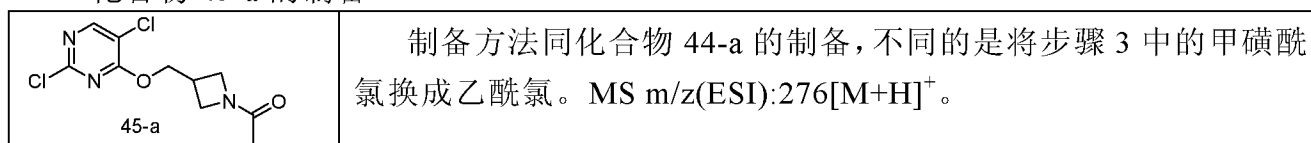
15 化合物 44-a 的制备



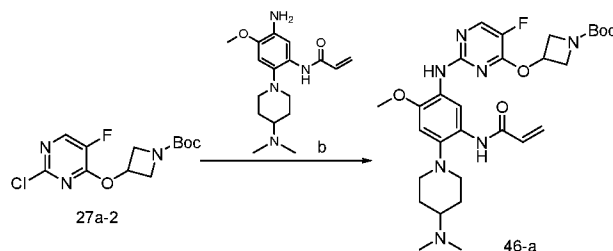
步骤 1: 将化合物 1a(1g, 5.45mmol)、3-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸(1g, 5.34mmol)和碳酸铯(2.67g, 8.19mmol)加入 15ml 乙腈中, 反应混合物 80°C 下搅拌 3 小时, 反应结束后过滤, 用二氯甲烷洗涤, 浓缩, 经 combi-flash 柱层析[PE:EA=100:0~80:20]分离纯化得到目标产物 44a-1(1.06g, 产率 58.18%)。MS m/z(ESI): 278 [M-55]⁺。

步骤 2-3: 以化合物 44a-1 为原料, 参照化合物 13f 制备方法中步骤 4 和 5 制备。MS m/z(ESI): 312 [M+H]⁺。

25 化合物 45-a 的制备

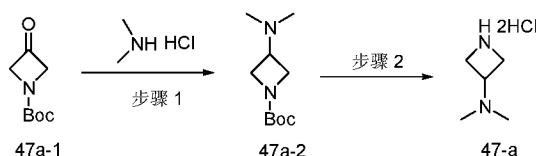


25 化合物 46-a 的制备



以化合物 27a-2 和化合物 b 为原料,参考化合物 J-27 的制备方法制备得化合物 46-a。
MS m/z(ESI):586.3[M+H]⁺。

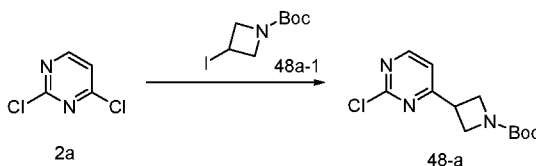
5 化合物 47-a 的制备



步骤 1: 在氢气氛下,将化合物 47a-1(5.0g, 0.0292mmol)、二甲胺盐酸盐(4.77g, 0.0584mmol)、2.1g Pd/C 和 2.5ml 醋酸加入到 100ml 甲醇中,氢气置换后室温反应 48 小时。反应结束后过滤,浓缩得粗产品。加饱和 NaHCO₃ 和乙酸乙酯萃取,盐水洗涤,浓缩得目标物 47a-2(5.0g, 产率 85%)。MS m/z(ESI): 201 [M+H]⁺。

步骤 2: 0℃下,向化合物 47a-2(5.0g, 0.025mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入 HCl/1,4-二氧六环溶液(4M)。反应混合物室温搅拌 3 小时。反应结束后浓缩,得目标物 47-a(3.5g, 82%)。MS m/z(ESI): 173 [M+H]⁺。

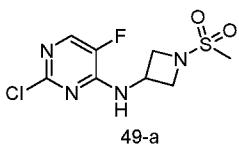
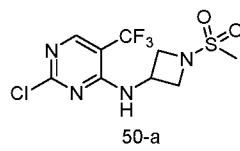
15 化合物 48-a 的制备



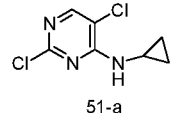
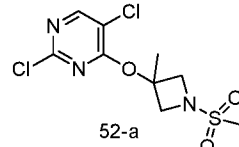
将锌粉(980mg, 15.08mmol)、三甲基氯硅烷(175mg, 1.61mmol)、1,2-二溴乙烷(303mg, 1.61mmol)依次加入 20mlDMF 溶液中,氩气置换后,反应混合物室温搅拌 3 分钟。加入化合物 48a-1(3.95g, 13.95mmol)的 10ml DMF 溶液,室温搅拌 1.5 小时。将上述反应液加入到化合物 2a(1.6g, 10.74mmol)、Pd(dppf)Cl₂(393mg, 0.54mmol)、碘化亚铜(102mg, 0.54mmol)和 20mlDMF 的混合物中。氩气置换后 100℃封管反应 16 小时。反应结束后过滤,浓缩,加二氯甲烷溶解,用饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤,浓缩,经 combi-flash 柱层析分离纯化得到目标产物 48-a。MS m/z(ESI): 214 [M-55]⁺。

25 化合物 49-a 和 50-a 的制备

化合物 49-a 和 50-a 可参照化合物 31-a 的方法制备,不同的是将步骤 1 中的化合物 7a-1 分别换成 2,4-二氯-5-氟嘧啶和 2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘧啶。

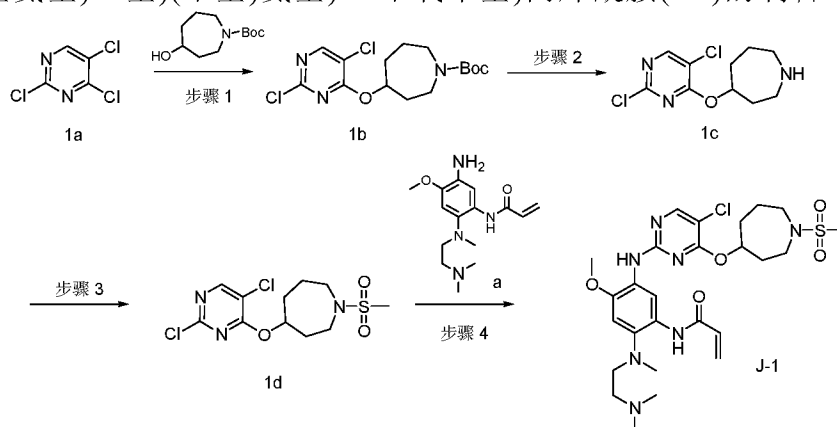
 49-a	MS $[M+H]^+$: 281	 50-a	MS $[M+H]^+$: 331
---	--------------------	--	--------------------

化合物 51-a 和 52-a 的制备

 51-a	制备方法同化合物 31-a 的步骤 1。MS m/z (ESI): 204 $[M+H]^+$ 。
 52-a	制备方法同化合物 7-a 的制备，不同的是将步骤 1 中 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷换成 3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。MS m/z (ESI): 312 $[M+H]^+$ 。

实施例 1 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲磺酰基)氮杂环庚烷-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(J-1)的制备

5 基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(J-1)的制备



步骤 1: 将 2,4,5-三氯嘧啶 1a (2 g, 10.9 mmol) 和碳酸铯 (10.2 g, 31.2 mmol) 加入到 4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯 (2.24 g, 10.9 mmol) 的 100ml 乙腈溶液中, 85℃ 下剧烈搅拌 5 小时。反应结束后, 滤去不溶物, 以乙酸乙酯洗涤滤饼。有机层减压浓缩, 经 combiflash 纯化得到化合物 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯 1b (200 mg, 5%)。MS m/z (ESI): 306.0 $[M-56]^+$ 。

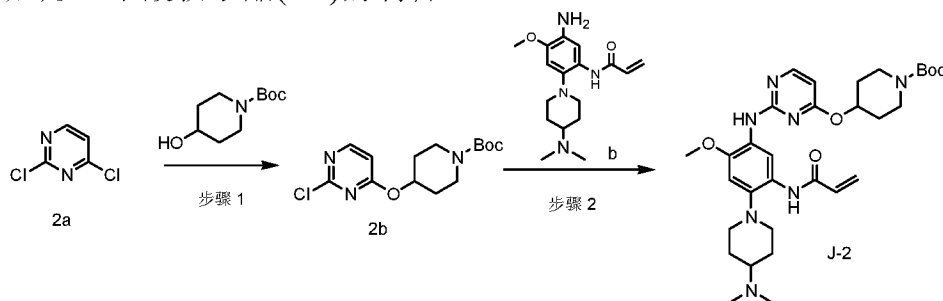
步骤 2: 在 0℃ 下, 将三氟乙酸 (1.89 g, 16.7 mmol) 加入到 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 1b (300 mg, 0.83 mmol) 的 10ml 的二氯甲烷溶液中, 室温下剧烈搅拌 5 小时。反应结束后, 将反应液在减压下蒸干, 得到化合物 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)氮杂环庚烷 1c (380 mg), 产物直接用于下一步。MS m/z (ESI): 262.0 $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 在 0℃ 下, 将 N,N-二异丙基乙胺 (4 g, 30.5 mmol) 加入到化合物 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)氮杂环庚烷 1c (400 mg, 1.53 mmol) 的 12ml 二氯甲烷溶液中, 0℃ 下剧烈搅拌 30 分钟后加入甲磺酰氯 (350 mg, 3.05 mmol), 0℃ 下剧烈搅拌 2 小时。反应结束后, 加水稀释, 用二氯甲烷/水体系萃取三次, 有机层减压浓缩, 经 combiflash 纯化得到化合物 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)-1-(甲磺酰基)氮杂环庚烷 1d (360 mg, 70%)。MS m/z (ESI):

362.0 $[M+1]^+$ 。

步骤 4: 将 N-(5-氨基-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺 a (155 mg, 0.53 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (49 mg, 0.05 mmol), BINAP (66 mg, 0.10 mmol) 和碳酸铯 (345 mg, 1.06 mmol) 加入到化合物 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)-1-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷 1d (180 mg, 0.53 mmol) 的 5ml 1,4-二氧六环溶液中。在微波反应下, 160℃ 下剧烈搅拌 30 分钟。反应结束后, 过滤, 滤液用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 有机相减压浓缩后得粗产品, 经制备液相分离纯化得化合物 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环庚烷-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺 J-1 (84.24 mg)。MS m/z (ESI): 596.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.44 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 16.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 10.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.46 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 1H)。

实施例 2 4-(2-(5-丙烯酰胺基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(J-2)的制备

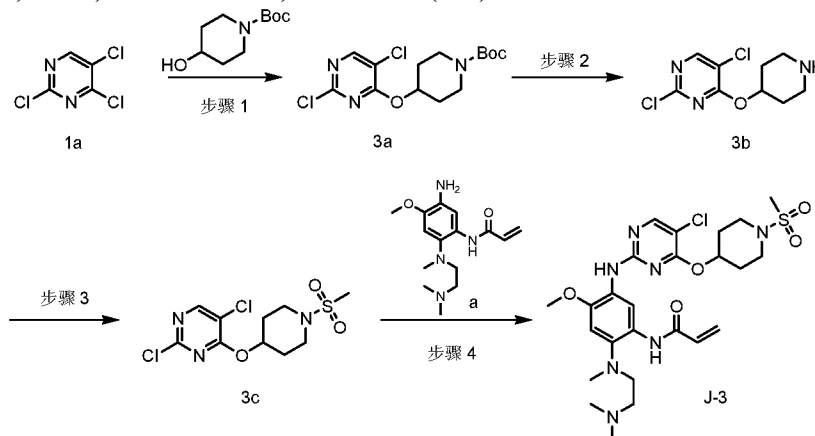


步骤 1: 将 2,4-二氯嘧啶 2a (10 g, 67.11 mmol) 和碳酸铯 (39.8 g, 122.09 mmol) 加入到叔丁基-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (12.8 g, 63.68 mmol) 的 300ml DMF 溶液中, 80℃ 下剧烈搅拌 8 小时。反应结束后, 加水稀释, 用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 水和饱和氯化钠洗三次, 有机层减压浓缩后, 经 combiflash 纯化 [PE: EA = 100 : 0 ~ 50 : 50] 得到化合物 4-(2-氯嘧啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 2b (7.6 g, 40%)。MS m/z (ESI): 314.1 $[M+1]^+$ 。

步骤 2: 将化合物 N-(5-氨基-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 b (250 mg, 0.80 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (80 mg, 0.08 mmol), Xantphos (100 mg, 0.16 mmol) 和碳酸铯 (520 mg, 1.60 mmol) 加入到化合物 4-(2-氯嘧啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 2b (250 mg, 0.80 mmol) 的 5ml 1,4-二氧六环溶液中。在微波反应下, 160℃ 下剧烈搅拌 30 分钟。反应结束后, 过滤, 滤液用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 有机相减压浓缩后得粗产品, 经制备液相分离纯化得 4-(2-(5-丙烯酰胺基-4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 J-2 (34.91 mg, 7%)。MS m/z (ESI): 596.3 $[M+1]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.25-6.15 (m, 2H), 5.71 (d, $J =$

10.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.17 (s, 1H), 1.94 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.68 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

5 实施例3 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(J-3)的制备



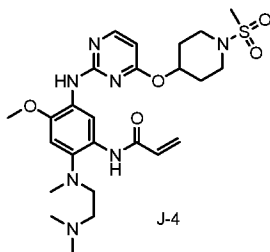
步骤 1: 在 0℃ 下, 将 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(10 g, 49.8 mmol) 加入到氢化钠(2.4 g, 59.8 mmol)的 200ml 的 THF 溶液中, 0℃ 下搅拌 1h 后, 加入 2,4,5-三氯嘧啶 1a(10 g, 54.7 mmol), 室温下剧烈搅拌 8 小时。反应结束后, 加水稀释, 用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 水和饱和氯化钠洗三次, 有机层减压浓缩后, 经 combiflash 纯化[PE: EA = 100 : 0 ~ 50 : 50]得到化合物 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 3a(7.6 g, 52 %)。MS m/z(ESI): 292.0 [M+1]⁺。

步骤 2: 以 4-(2,5-二氯嘧啶-4-基氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 3a(1.5 g, 4.32 mmol)为原
料, 参照实施例 1 中的步骤 2 进行合成, 得到化合物 2,5-二氯-4-(哌啶-4-基氧基)嘧啶
3b(2.4 g, 100%), 产物直接用于下一步。MS m/z(ESI):248.0 [M+1]⁺。

步骤 3: 以 2,5-二氯-4-(哌啶-4-基氧基)嘧啶 3b(908 mg, 1.62 mmol)为原料, 参照实
施例 1 中的步骤 3 进行合成, 得到化合物 2,5-二氯-4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氧基)嘧
啶 3c(150 mg, 28 %)。MS m/z(ESI):326.0 [M+1]⁺。

步骤 4: 以 2,5-二氯-4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氧基)嘧啶 3c(130 mg, 0.40 mmol)
为原料, 参照实施例 1 中的步骤 4 进行合成, 得化合物 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)哌
啶-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺
J-3 (75.60 mg, 33 %)。MS m/z(ESI):582.2 [M+1]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆)δ9.92 (s,
1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 16.9, 10.1
Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, J=10.2, 1.7 Hz, 1H), 5.47-5.32 (m, 1H),
3.84 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.03 (dt, J= 11.8, 7.3 Hz, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (s, 5H),
2.41 (s, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H)。

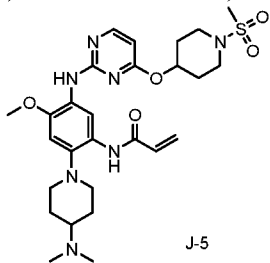
30 实施例4 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺(J-4)的制备



以化合物 2a(10 g, 67.11 mmol)为原料, 参照实施例 1 的方法进行合成, 不同的是将实施例 1 步骤 1 中 4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯换成 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(12.8 g, 63.68 mmol), 得化合物 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺 J-4(93.42 mg, 33 %)。MS m/z(ESI):548.3 [M+1]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆)δ10.15 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 16.9, 10.0 Hz, 1H), 6.25 (td, J = 6.6, 2.0 Hz, 2H), 5.76 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 11.6, 5.6 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 9.0 Hz, 5H), 2.70 (s, 3H), 2.28 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H)。

10

实施例 5 N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺(J-5)的制备



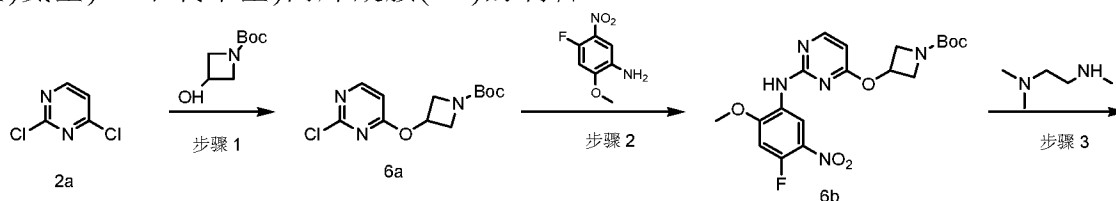
以化合物 2a(10 g, 67.11 mmol)为原料, 参照实施例 1 的方法进行合成, 不同的是将实施例 1 步骤 1 中的 4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯换成 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(12.8 g, 63.68 mmol), 将实施例 1 步骤 4 中的化合物 a 换成化合物 b(164 mg, 0.52 mmol), 得化合物 N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺(142.64 mg, 47 %)。MS m/z(ESI):574.3 [M+1]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.29-6.19 (m, 2H), 5.75 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.01 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.05 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.78-1.62 (m, 4H)。

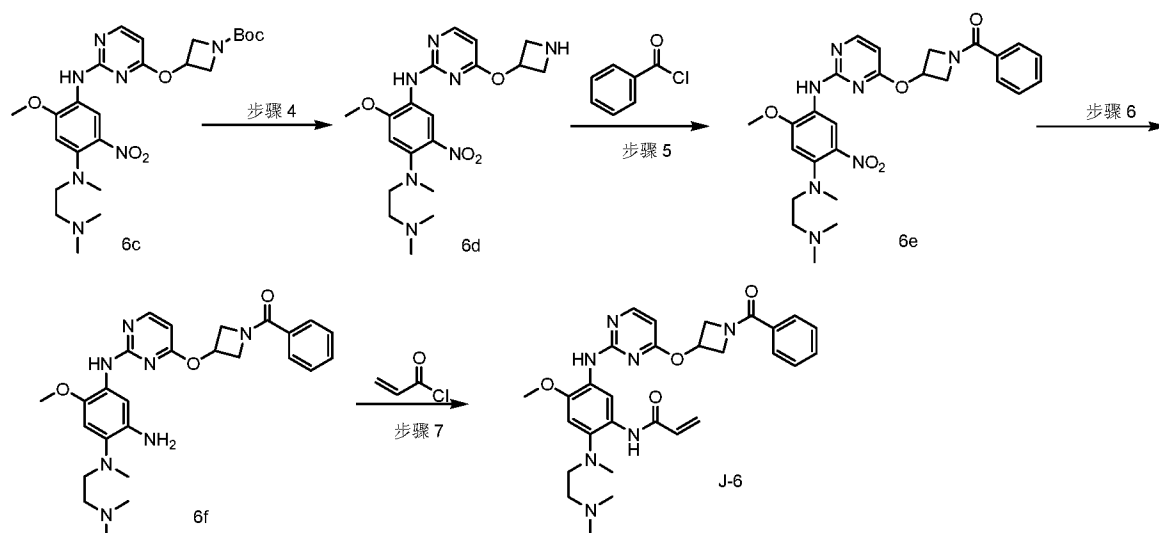
15

20

实施例 6 N-(5-(4-(1-苯甲酰基氮杂-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(J-6)的制备

25





步骤 1: 将化合物 2, 4-二氯嘧啶 2a(19.7 g, 110 mmol), 碳酸铯(65.2 g, 200 mmol) 加入到 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷(17.3 g, 100 mmol)的 400ml 的 DMF 溶剂中, 83℃下剧烈搅拌 4 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 用乙酸乙酯/水体系萃取三遍, 分离出有机层, 经水洗, 饱和食盐水洗涤, 旋干后得到的粗产品。经 Combi-flash 柱层析[PE: EA = 100: 0~40: 60]纯化后得化合物 3-(2-氯嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 6a(25 g, 88%)。MS m/z(ESI): 286.1 [M+1]⁺。

步骤 2: 将化合物 4 氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(1.96 g, 10.5 mmol), Pd₂(dba)₃(964 mg, 1.05 mmol), Xantphos(1.219 g, 2.11 mmol)和碳酸铯(6.86 g, 21.0 mmol)加入到化合物 3-(2-氯嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 6a(3 g, 10.5 mmol)的 70ml 1,4-二氧六环溶液中。120℃下, 在 N₂ 氛围中剧烈搅拌 20 小时。反应结束后, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩后得粗产品, 经 Combi-flash 柱层析[PE: EA = 100: 0~20: 80]纯化后得化合物 3-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 6b(2.86 g, 62%)。MS m/z(ESI): 436.2 M+1]⁺。

步骤 3: 将 N,N,N'-三甲基乙二胺(4.08 g, 40.0 mmol)和碳酸钾(13.8 g, 100 mmol)加入到化合物 3-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 6b(14.5 g, 33.3 mmol)的 170ml 的 DMF 中, 100℃下剧烈搅拌 4h。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 用乙酸乙酯/水体系萃取三次, 分离出有机层, 减压浓缩得到化合物 3-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 6c(9.2 g, 54%), MS m/z(ESI): 518.3 [M+1]⁺。

步骤 4: 将三氟乙酸(27 mL, 356.0 mmol)加入到化合物 3-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 6c(9.2 g, 17.8 mmol)的 250ml 的二氯甲烷溶液中, 室温下剧烈搅拌 6 小时。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 减压下旋掉多余的二氯甲烷, 加水稀释, 调节 pH 至碱性, 用二氯甲烷和甲醇(10: 1)萃取, 将有机相旋干, 得化合物 N1-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺 6d(5.2 g, 70%)。MS m/z(ESI): 418.2 [M+1]⁺。

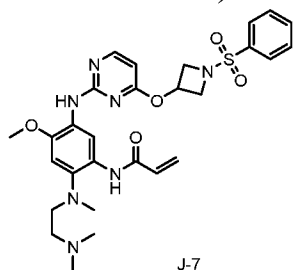
步骤 5: 在 0℃下, 将与三乙胺(1.01 g, 10 mmol)加入到化合物 N1-(4-(氮杂环丁烷

-3-基氧基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1, 4-二胺
6d(1.4 g, 1 mmol)的 10ml 二氯甲烷溶液中, 0℃下剧烈搅拌 30 分钟后加入苯甲酰氯(140
mg, 1.2 mmol)。反应结束后, 加水稀释, 用二氯甲烷/水体系萃取三次, 有机层减压浓
缩得到化合物(3-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶
5 -4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)(苯基)甲酮 6e(660 mg, 99%)。产物直接用于下一步。MS
m/z(ESI): 522.3 [M+1]⁺。

步骤 6: 将 Pd/C(110 mg)加入到化合物(3-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-
甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)(苯基)甲酮 6e(650 mg, 1 mmol)
10 的 50ml 甲醇溶液中。室温下, 在 H₂ 氛围中剧烈搅拌 4 小时。反应结束后, 过滤, 滤液
浓缩, 得化合物(3-(2-(5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基氨基)嘧
啶-4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)(苯基)甲酮 6f(630 mg, 99%), 产物直接用于下一步。MS
m/z(ESI): 492.3 [M+1]⁺。

步骤 7: 在 0℃下, 将丙烯酰氯(138 mg, 1.54 mmol)与三乙胺(195 mg, 1.92 mmol)
加入到化合物(3-(2-(5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基氨基)嘧啶
15 -4-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)(苯基)甲酮 6f(630 mg, 1 mmol)的 10ml 二氯甲烷溶液中, 0℃
下剧烈搅拌 2 小时。反应结束后, 加水稀释, 用二氯甲烷/水体系萃取三次, 有机层减压
浓缩得到粗产物。经制备液相分离纯化得化合物 N-(5-(4-(1-苯甲酰基氮杂-3-基氧基)嘧啶
-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 J-6(70.67 mg, 13
%)。MS m/z(ESI): 545.8 [M+1]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.14(s, 1H), 8.93(s, 1H),
20 8.22(d, J=5.6Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.59(d, J=7.1Hz, 2H), 7.50(t, J=7.3Hz, 1H), 7.42(t,
J=7.4Hz, 2H), 6.97(s, 1H), 6.35(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.34-6.27(m, 1H), 6.18(dd, J=16.9,
2.1Hz, 1H), 5.76-5.66(m, 2H), 4.50(d, J=25.3Hz, 2H), 4.35(s, 1H), 4.05(s, 1H), 3.83(s, 3H),
2.82(d, J=3.9Hz, 2H), 2.66(s, 3H), 2.23(s, 2H), 2.14(s, 6H)。

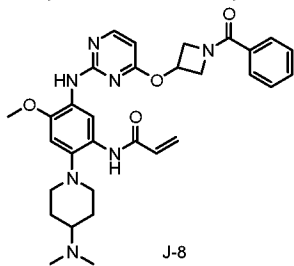
25 实施例 7 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(苯基磺酰基)氮
杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺(J-7)的制备



J-7 以化合物 6b(14.5 g, 33.3 mmol)为原料, 参照实施例 6 的方法进
行合成, 不同的是将实施例 6 步骤 5 中的苯甲酰氯换成苯磺酰氯(210 mg, 1.2 mmol),
化合物 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(苯基磺酰基)氮杂环丁
30 烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺 J-7(44.30 mg, 7%)。MS m/z(ESI): 582.3
[M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ9.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.17(d, J =
5.6 Hz, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.82-6.36 (m, 1H), 6.25 (d,
J = 16.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.09 (t, J =

15.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50-2.14 (m, 8H)。

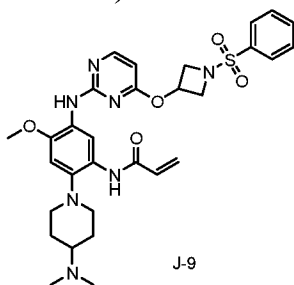
实施例 8 N-(5-(4-(1-苯甲酰基氮杂-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(J-8)的制备



5 以化合物 6b(6.7 g, 15.4 mmol)为原料, 参照实施例 6 的方法进行合成, 不同的是将实施例 6 步骤 3 中的 N,N,N'-三甲基乙二胺换成 4-二甲氨基哌啶(2.37 g, 18.5 mmol), 得化合物 N-(5-(4-(1-苯甲酰基氮杂-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺 J-8(33.46 mg, 15%)。MS m/z(ESI): 572.8 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 16.9, 1.9 Hz, 1H), 5.68(d, J=10 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.49 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.95 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.69-2.53 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.16 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 9.6 Hz, 2H)。

15

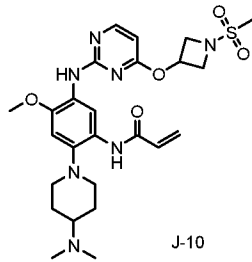
实施例 9 N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺(J-9)的制备



20 以化合物 6b(6.7 g, 15.4 mmol)为原料, 参照实施例 6 的方法进行合成, 不同的是将实施例 6 步骤 3 中的 N,N,N'-三甲基乙二胺换成 4-二甲氨基哌啶(2.37 g, 18.5 mmol), 将实施例 6 步骤 5 中的苯甲酰氯换成苯磺酰氯(88 mg, 0.45 mmol), 得到化合物 N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(苯基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺 J-9(78.86 mg, 34%)。MS m/z(ESI): 608.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)δ8.96 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.75 (m, 5H), 6.73 (d, J = 60.1 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 58.5 Hz, 2H), 5.73 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 14.9 Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.26 (s, 7H), 1.85 (s, 2H), 1.72 (s, 2H)。

实施例 10 N-(2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环

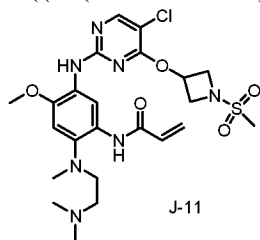
丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺(J-10)的制备



J-10

以化合物 6b(6.7 g, 15.4 mmol)为原料, 参照实施例 6 的方法进行合成, 不同的是将实施例 6 步骤 3 中的 N,N,N'-三甲基乙二胺换成 4-二甲氨基哌啶(2.37 g, 18.5 mmol), 将实施例 6 步骤 5 中的苯甲酰氯换成甲磺酰氯(57 mg, 0.50 mmol), 得到化合物 N-(2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺 J-10(93.21 mg, 45%)。MS m/z(ESI): 546.3 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76-6.59 (m, 1H), 6.30(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.23-4.14 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.66 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.24 (s, 7H), 1.82 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.69 (m, 2H)。

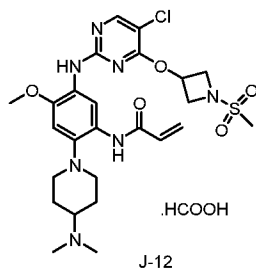
实施例 11 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2 基氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4 -甲氧基苯基)丙烯酰胺(J-11)的制备



J-11

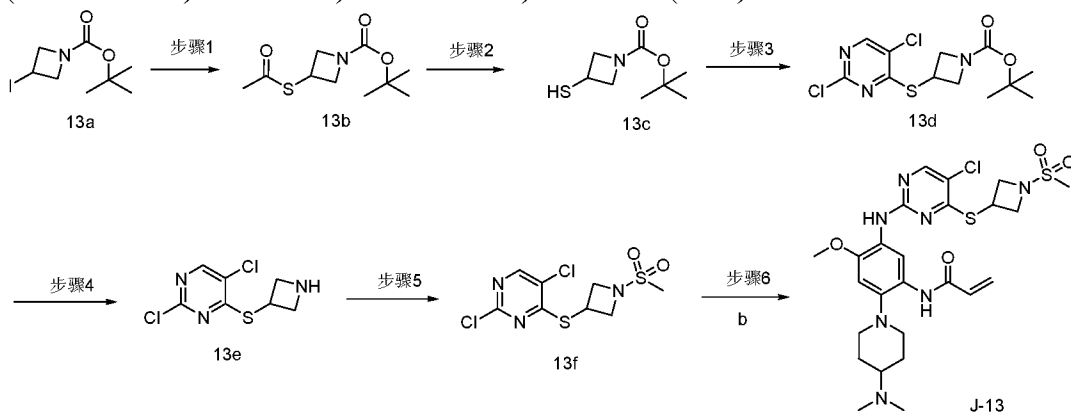
以化合物 1a(10g, 54.5mmol)为原料, 参照实施例 1 的方法进行合成, 不同的是将实施例 1 步骤 1 中的 4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯换成 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷 (8.58g, 49.5mmol), 得到 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2 基氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4 -甲氧基苯基)丙烯酰胺 J-11(56.2mg, 31.5%)。MS m/z(ESI): 553.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.37 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.37-6.41 (d, J = 16.4Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.67-5.70 (dd, J = 11.6Hz, 2Hz, 1H), 4.27-4.31 (t, J = 8Hz, 2H), 4.00-4.04 (q, J = 4.6Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.27-3.29 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

实施例 12 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺甲酸盐(J-12)的制备



以化合物 1a (10g, 54.5mmol)为原料, 参照实施例 1 的方法进行合成, 不同的是将实施例 1 步骤 1 中的 4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯换成 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷 (8.58g, 49.5mmol), 将实施例 1 步骤 4 中的化合物 a 换成化合物 b(160mg, 0.50mmol), 得化合物 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺甲酸盐 J-12(81.9mg, 30.7%)。MS m/z(ESI): 580.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.63-6.70 (dd, J = 17.2Hz, 10.8Hz, 1H), 6.24-6.29 (dd, J = 17.2Hz, 2Hz, 1H), 5.72-5.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.42-5.45 (m, 1H), 4.15-4.19 (t, J = 8Hz, 2H), 3.93-3.97 (q, J = 4.8Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.12-3.16 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.66-2.71 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 1.89-1.92 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H)。

实施例 13 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基硫代)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(J-13)的制备



步骤 1: 将 3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 13a(2 g, 7.2 mmol)和碳酸铯(4.72 g, 14.4mmol)加入到化合物硫代乙酸(1.1g, 14.4mmol)的 10ml N, N-二甲基甲酰胺溶液中, 70℃下剧烈搅拌 4 小时。反应结束后, 滤去不溶物, 以乙酸乙酯洗涤滤饼。有机层减压浓缩, 经 combiflash 纯化得到化合物 3-(乙酰硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 13b(700 mg, 43 %)。MS m/z(ESI):232 [M+H]⁺。

步骤 2: 将 3-(乙酰硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 13b(0.7g, 3.03 mmol)和碳酸钾(0.836g, 6.05 mmol)加入到 10ml 甲醇中, 50℃下剧烈搅拌 2 小时。反应结束后, 冷却到室温, 用 2M 的盐酸水溶液调 pH 值至 2-3, 加水稀释, 用乙酸乙酯/水体系萃取二次, 有机层减压浓缩得化合物 3-巯基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 13c(450mg, 78%), 不纯化直接用于下一步。MS m/z(ESI):190 [M+1]⁺。

步骤 3: 将 3-巯基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 13c(0.45 g, 2.38 mmol), 2,4,5-三氯嘧

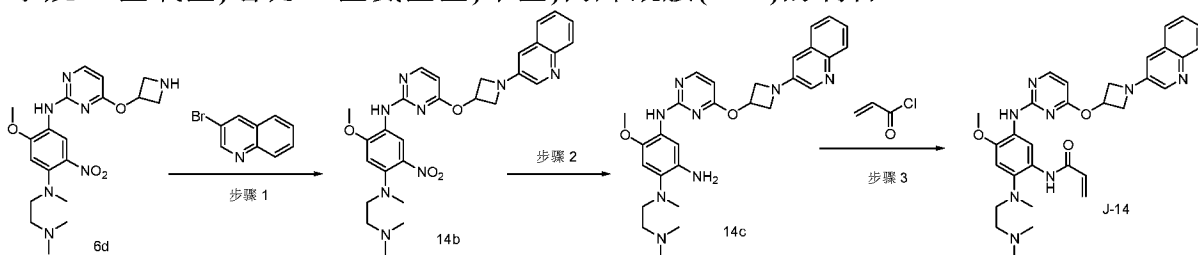
啉(0.46g, 2.5mmol)和碳酸钠(0.631g, 5.96 mmol)加入到 20ml 乙腈中, 70℃下剧烈搅拌 3 小时。反应结束后, 冷却过滤浓缩, 经 combiflash 纯化得到化合物 3-(2,5 -二氯嘧啶-4-基硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 13d(580 mg, 72 %)。MS m/z(ESI):337 [M+1]⁺。

步骤 4: 将 3-(2,5 -二氯嘧啶-4-基硫基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 13d(0.58 g, 1.73 mmol)加入到 10ml 二氯甲烷中, 在 0℃和搅拌的条件下滴加三氟乙酸(5g, 43.9mmol), 回到室温反应 3 小时结束, 浓缩后得到化合物粗品 3-(2,5 -二氯嘧啶-4-基硫基)氮杂环丁烷 13e(1.5g), 不游离纯化直接用于下一步反应。MS m/z(ESI):237 [M+1]⁺。

步骤 5: 以化合物 13e(1.5g)为原料, 参照实施例 1 步骤 3 的方法合成, 得到化合物 2,5 -二氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基硫代)嘧啶 13f。MS m/z(ESI):314 [M+1]⁺。

步骤 6: 以化合物 13f(314 mg, 1 mmol)和化合物 b(318 mg, 1 mmol)为原料, 参照实施例 2 的步骤 2 合成, 得化合物 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基硫代)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺 J-13(89.06 mg)。MS m/z(ESI):596 [M+1]⁺; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.0Hz, 1H), 5.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.44 (f, 1H), 4.08 (br,s, 2H), 3.84-3.72 (m, 5H), 3.40-3.20(m, 1H), 3.16 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.81 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 2.75 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.85 -2.00 (m, 2H)。

实施例 14 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-(4-(1-(喹啉-3-基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺(J-14)的制备



步骤 1: 将 3-溴喹啉(0.31g, 1.473mmol), Pd₂(dba)₃(0.135g, 0.1473mmol), Xantphos(0.171 g, 0.2946 mmol)和碳酸铯(1.92 g, 5.69 mmol)加入到化合物 6d(1.0 g, 1.473mmol)的 50ml 1,4-二氧六环溶液中。120℃下, 在 N₂ 氛围中剧烈搅拌 20 小时。反应结束后, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩后得粗产品, 经 Combi-flash 柱层析[PE: EA = 100: 0~20: 80]纯化后得化合物 14b(0.42 g, 52.8%)。MS m/z(ESI): 545 [M+H]⁺。

步骤 2: 以化合物 14b(80mg, 0.15mmol)为原料, 参照实施例 6 中步骤 6 进行制备, 得化合物 14c 的粗产品 70mg, 不经纯化直接下一步。MS m/z(ESI): 515 [M+H]⁺。

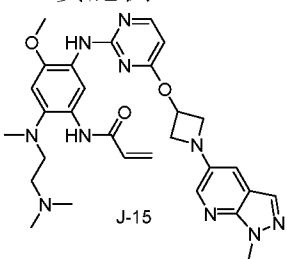
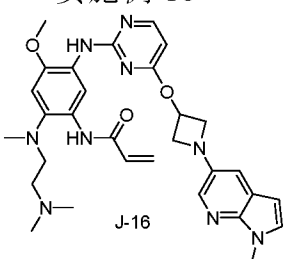
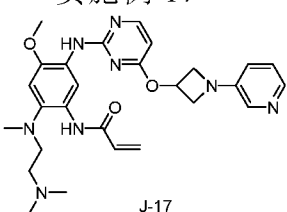
步骤 3: 以化合物 14c(70mg, 0.11mmol)为原料, 参照实施例 6 中步骤 7 进行制备, 得到的粗产品经制备液相分离纯化得标题化合物 J-14(13mg, 产率 16.9%)。MS m/z(ESI): 569 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 5.9, 3.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.18

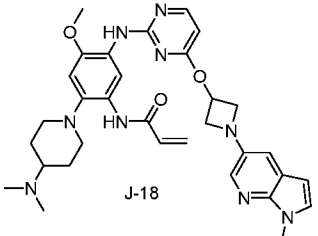
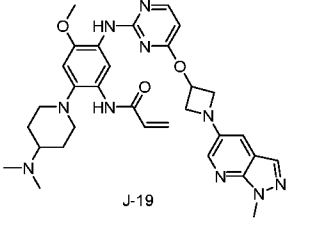
(d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.57 – 4.50 (m, 2H), 4.10 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.01 (s, 2H)。

实施例 15-19

5 化合物 J-15、J-16 和 J-17 以化合物 6d 为起始原料, 参照实施例 14 的方法进行制备, 不同的是将步骤 1 中 3-溴喹啉分别换成 5-溴-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶、5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和 3-溴吡啶。

10 化合物 J-18 和 J-19 以化合物 5-a 为起始原料, 参照实施例 14 的方法进行制备, 不同的是将步骤 1 中 3-溴喹啉分别换成 5-溴-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和 5-溴-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶。

实施例 15  J-15	MS $[M+H]^+$: 573; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.17 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 6.80 – 6.76 (m, 2H), 6.22 (dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 3H), 6.18 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.44 – 4.39 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.89 – 2.85 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 – 2.25 (m, 2H), 2.22 (s, 6H)。
实施例 16  J-16	MS $[M+H]^+$: 572; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.30 – 6.21 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 2H), 3.95 (dd, $J = 8.4, 3.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.23 (s, 8H)。
实施例 17  J-17	MS $[M+H]^+$: 519; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.18-8.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.98-7.97 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.83-7.83 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.08-7.05 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72-6.69 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 6.23-6.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.20-6.18 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.51-5.48 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.40-4.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.99-3.96 (dd, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.24 (s, 8H)。
实施例 18	MS $[M+H]^+$: 598; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.23 (q, $J = 4.7$ Hz,

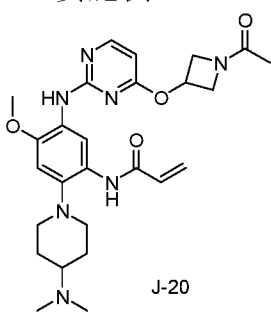
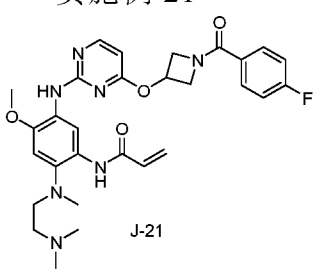
 J-18	2H), 6.17 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 2H), 3.95 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.06 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 7H), 2.07 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 2H)。
实施例 19  J-19	MS [M+H]⁺: 599; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 – 8.16 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.19 – 6.13 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.52 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 8.4, 3.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.05 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 7H), 2.05 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H)。

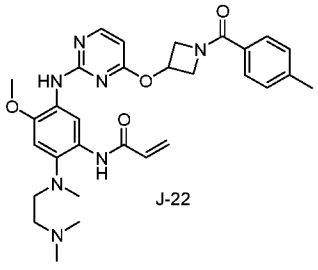
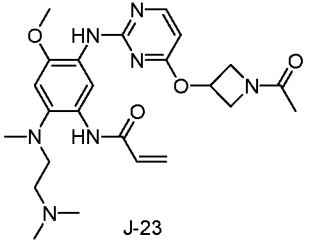
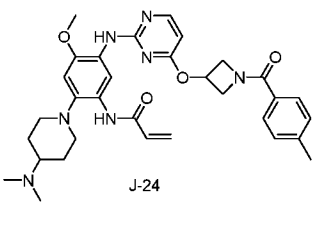
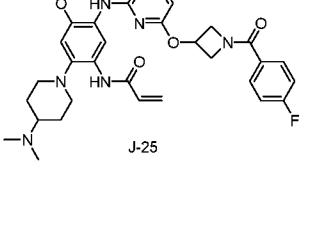
实施例 20-34

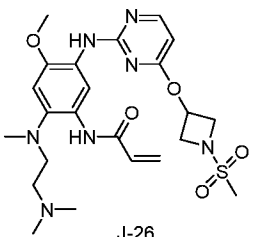
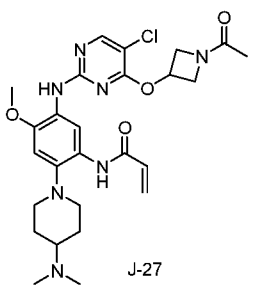
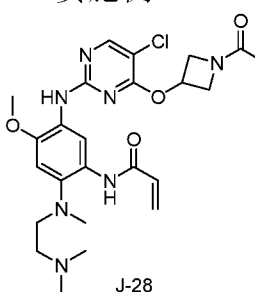
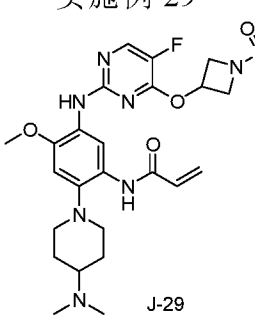
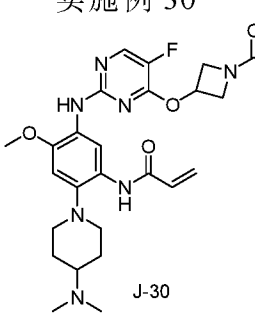
化合物 J-20 至化合物 J-32 均以各种 5 位取代或未取代的 2,4-二氯嘧啶与 N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷为起始原料, 参照实施例 6 的方法进行制备。根据化合物结构的不同, 5 将实施例 6 中步骤 3 和步骤 5 中的 N,N,N'-三甲基乙二胺和苯甲酰氯换成相应的胺和酰氯。

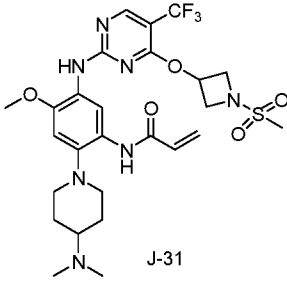
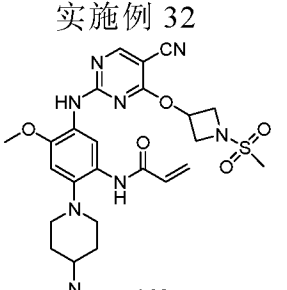
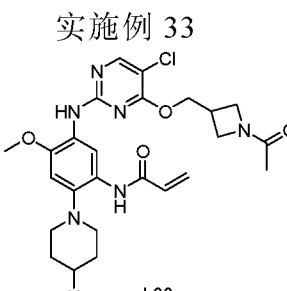
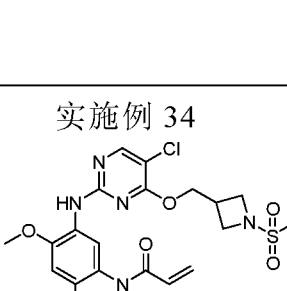
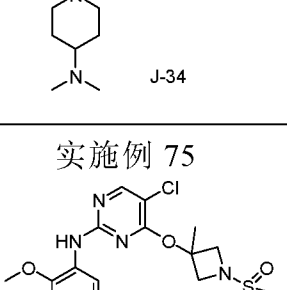
化合物 J-33、J-34、J-75 分别以化合物 45-a、44-a 和 52-a 为原料, 与化合物 b 反应制得, 反应步骤和条件参照实施例 2 中步骤 2。

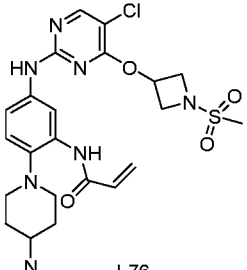
化合物 J-76 的制备方法同化合物 J-12 类似。

实施例 20  J-20	MS [M+H]⁺: 510; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11-8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.74(s,1H), 6.30-6.26 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.16-6.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.68-5.65 (dd, J1 = 1.5 Hz, J2 = 9.8 Hz,1H), 4.57-4.53 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.39-4.35(dd, J1 = 7.1 Hz, J2 = 10.5 Hz,1H), 4.16-4.13(m, 2H), 4.03-3.94(m, 2H), 3.80(s, 3H), 2.98(s, 2H), 2.70-2.63(t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.35(s, 6H), 2.03-2.00(d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.77(s, 3H), 1.63-1.60(t, J = 5.8 Hz, 2H)。
实施例 21  J-21	MS [M+H]⁺: 564; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.64-7.60 (dd, J1 = 5.4 Hz, J2 = 8.8 Hz,2H), 7.05-7.00(t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.36-6.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.23-6.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.18(s, 1H), 5.64-5.61 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.82-4.78(t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.70-4.66(t, J = 10.9 Hz, 1H), 4.26-4.22(dd, J1 = 3.7 Hz, J2 = 10.6 Hz,2H), 3.86(s, 3H), 2.85(s, 2H), 2.68(s, 3H),

	2.25(s, 2H), 2.22(s, 6H)。
实施例 22  J-22	MS $[M+H]^+$: 560; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.52-7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17-7.15(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.58-6.51 (dd, J1 = 10.4 Hz, J2 = 17.4 Hz, 1H), 6.38-6.33 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 6.23-6.22(d, J = 5.6Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.66-5.63(d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.76-4.74(d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67-4.62(dd, J1 = 7.0 Hz, J2 = 9.0 Hz, 1H), 4.27-4.20(dd, J1 = 7.3 Hz, J2 = 17.4 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.04-3.01(t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.65(s, 3H), 2.61(s, 2H), 2.44(s, 6H), 2.35(s, 3H)。
实施例 23  J-23	MS $[M+H]^+$: 484.2; ^1HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.15(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.21-8.19(d, J=5.6Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.40-6.34 (dd, J1 = 10.0 Hz, J2 = 16.8 Hz, 1H), 6.32-6.31 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.23-6.19 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.73-5.70(d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 4.42-4.38 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.18-4.14(dd, J1 = 7.0 Hz, J2 = 10.5 Hz, 1H), 4.08-4.05(dd, J1 = 3.9 Hz, J2 = 9.7 Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.79-3.76(dd, J1 = 4.0 Hz, J2 = 10.7 Hz, 1H), 2.87-2.84(t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69(s, 3H), 2.28-2.25(t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.18(s, 6H), 1.71(s, 3H)。
实施例 24  J-24	MS $[M+H]^+$: 586; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.52-7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18-7.16(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.26-6.22 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.17-6.10(m, 2H), 6.03(s, 1H), 5.64-5.61 (d, J = 9.8Hz, 1H), 4.70-4.56(m, 2H), 4.20-4.11(dd, J1 = 6.1 Hz, J2 = 24.1 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 2.95(s, 2H), 2.65(s, 2H), 2.31(s, 6H), 2.29(s, 3H), 2.21(s, 1H), 1.99-1.96(d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.60(s, 2H)。
实施例 25  J-25	MS $[M+H]^+$: 590; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18-8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.64-7.60(m, 3H), 7.06-7.02 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72(s, 1H), 6.32-6.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.24-6.16 (m, 2H), 6.12(s, 1H), 5.71-5.68(dd, J1 = 1.5 Hz, J2 = 9.9 Hz, 1H), 4.78-4.65 (m, 2H), 4.24-4.21(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.01-2.95(m, 2H), 2.75-2.66(m, 2H), 2.36(s, 6H), 2.25(s, 1H), 2.06-2.03(d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.66(s, 2H)。

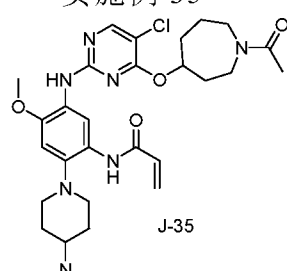
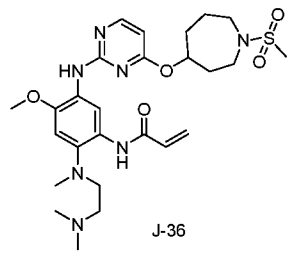
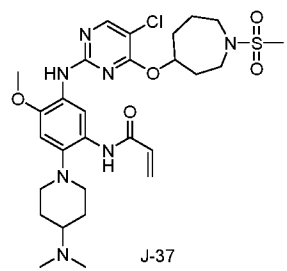
实施例 26  J-26	MS $[M+H]^+$: 520; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.42 (dd, $J = 16.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.35 – 6.21 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 9.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 9.5, 6.8$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $J = 9.7, 4.2$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.90 – 2.85 (m, 5H), 2.71 (s, 3H), 2.31 – 2.23 (m, 8H)。
实施例 27  J-27	MS $[M+H]^+$: 544.2; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69-6.62 (dd, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 16.6$ Hz, 1H), 6.23-6.18 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.72-5.69 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.42-4.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 4H), 3.04-3.02 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.69-2.60 (dd, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 23.5$ Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.17 (s, 1H), 1.83-1.81 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.68-1.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)。
实施例 28  J-28	MS $[M+H]^+$: 518.2; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.41-6.35 (dd, $J_1 = 10.5$ Hz, $J_2 = 16.8$ Hz, 1H), 6.24-6.19 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.74-5.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.41-4.37 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.71 (s, 3H)。
实施例 29  J-29	MS $[M+H]^+$: 564.2; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.0, 1.7$ Hz, 1H), 5.81 – 5.68 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 2H), 4.01 (dd, $J = 9.9, 4.7$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.66 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.77 – 1.60 (m, 2H)。
实施例 30  J-30	MS $[M+H]^+$: 528.2; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (dd, $J = 16.8, 10.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.53 – 4.37 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 2.65 (dd, $J = 23.2, 11.6$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.19 – 2.15 (m, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H)。
实施例 31	MS $[M+H]^+$: 614.2; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.09 (s,

 J-31	1H), 9.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71~6.64 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.27~6.23 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.75~5.73 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.42~5.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08~3.92 (m, 4H), 3.81 (m, 3H), 3.08~3.06 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.70~2.64 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.03~1.96 (m, 1H), 1.86~1.83 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.76~1.66 (m, 2H)。
实施例 32  J-32	MS [M+H]⁺: 571.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70~6.63 (m, 1H), 6.30~6.25 (m, 1H), 5.77~5.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.38~5.32 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.19~3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.76~2.67 (m, 8H), 2.03~1.96 (m, 4H), 1.90~1.87 (m, 1H)。
实施例 33  J-33	MS [M+H]⁺: 558.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (s, 0.5 H), 8.16 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.70- 6.63 (dd, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 9.6, 5.4 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 2.65 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.00 (dd, J = 14.4, 6.7 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.70 (d, J = 15.1 Hz, 5H)。
实施例 34  J-34	MS [M+H]⁺: 594.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10.3 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 1H), 5.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 8.3 Hz, 5H), 3.08 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 5H), 2.64 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 2H)。
实施例 75  J-75	MS [M+H]⁺: 594.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.24 (s, 7H), 1.84 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。
实施例 76	MS [M+H]⁺: 550.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.2

 J-76	Hz, 1H), 5.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。
---	--

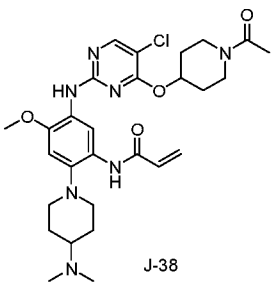
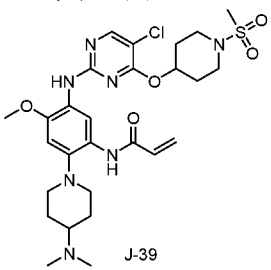
实施例 35-37

化合物 J-35、J-36 和 J-37 均以各种 5 位氯代或未取代的 2,4-二氯嘧啶与 4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯为起始原料，参照实施例 1 的方法进行制备。根据化合物结构的不同，将实施例 1 中步骤 3 和步骤 4 中的甲磺酰氯和化合物 a 换成相应的甲磺酰氯和化合物 b。

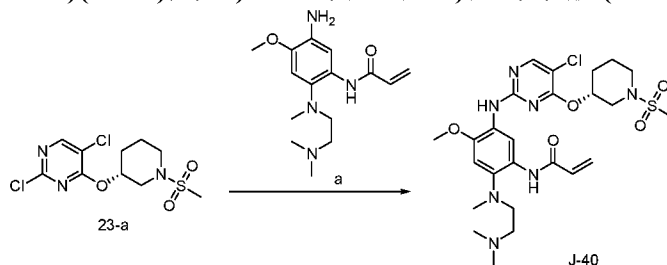
实施例 35  J-35	MS [M+H]⁺: 586.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 15.9, 11.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 – 3.33 (m, 4H), 3.02 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.15 (s, 1H), 1.97 (d, J = 16.2 Hz, 4H), 1.89 – 1.54 (m, 9H)
实施例 36  J-36	MS [M+H]⁺: 562.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.43 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 21.1, 3.7 Hz, 2H), 5.77 – 5.72 (m, 1H), 5.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 3.23 (dt, J = 24.4, 9.7 Hz, 3H), 2.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.80 (dd, J = 19.7, 10.2 Hz, 3H), 1.67 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1H)。
实施例 37  J-37	MS [M+H]⁺: 622.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 17.0, 10.3 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.33 – 3.24 (m, 4H), 3.03 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.65 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.18 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 25.3, 10.7 Hz, 6H), 1.75 – 1.59 (m, 3H)。

实施例 38-39

化合物 J-38 和 J-39 参照实施例 3 的方法制备，根据化合物结构的不同，将实施例 3 中步骤 3 和步骤 4 中的甲磺酰氯和化合物 a 换成相应的乙酰氯和化合物 b。

实施例 38  J-38	MS $[M+H]^+$: 572.3; $^1\text{H NMR}$(400MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1.6 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.89 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.12 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 19.2, 9.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.83 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 1.63 (dt, J = 54.9, 9.9 Hz, 4H)。
实施例 39  J-39	MS $[M+H]^+$: 608.4; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.32 – 6.19 (m, 1H), 5.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 3.05 (t, J = 10.8 Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.67 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 7H), 2.03 (s, 2H), 1.86 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 4H)。

实施例 40 (R)-N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(J-40)的制备

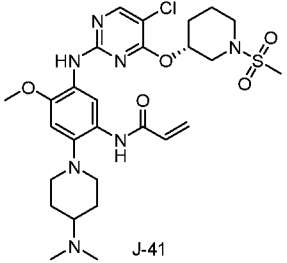
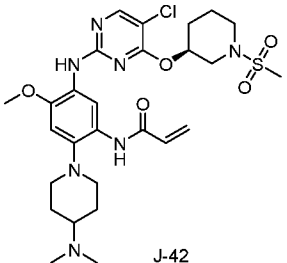
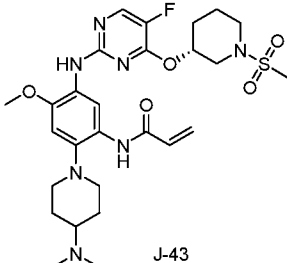
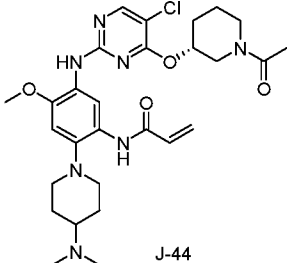


- 5 向化合物 23-a(109 mg, 0.38 mmol)和化合物 a(120mg, 0.38mmol)的 4ml 1,4-二氧六环溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35mg, 0.04mmol)、BINAP(47mg, 0.08mmol)和碳酸铯(247mg, 0.75mmol)。反应混合物 140℃下微波反应 20 分钟。反应结束后, 过滤反应混合物, 用二氯甲烷洗涤, 滤液减压浓缩后得粗产品, 经制备液相分离纯化得 93mg 标题化合物 J-40。MS m/z (ESI): 582.2 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.72 (s, 1H),
- 10 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.50 – 6.36 (m, 1H), 6.25 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23 – 3.09 (m, 2H), 2.88 (s, 5H), 2.67 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.25 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 1.97 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.60 (s, 1H)。

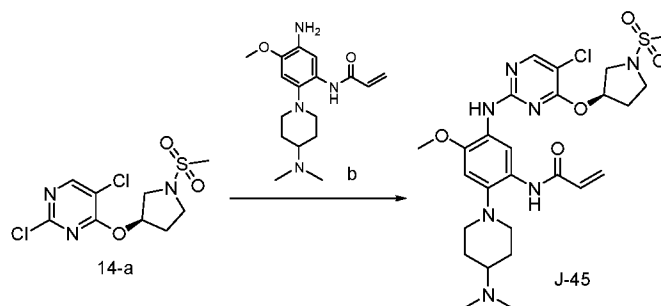
15 实施例 41-44

化合物 J-41、J-42、J-43、J-44 分别以化合物 23-a、24-a、25-a、26-a、为原料与化合物 b 反应制得, 反应步骤和条件参照实施例 40。

实施例 41	MS $[M+H]^+$: 608.2; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.82 (s,
---------------	--

 J-41	1H), 6.67 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.30 – 6.19 (m, 1H), 5.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.36 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 23.0, 11.6 Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.90 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.76 (dd, J = 21.0, 11.8 Hz, 4H), 1.60 (s, 1H)。
实施例 42  J-42	MS [M+H]⁺: 608.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.66 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.31 (s, 6H), 1.85 (t, J = 15.4 Hz, 4H), 1.78 – 1.66 (m, 3H), 1.60 (s, 1H)。
实施例 43  J-43	MS [M+H]⁺: 592.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.34 – 6.15 (m, 1H), 5.74 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 3.04 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.66 (q, J = 10.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.90 (dd, J = 16.0, 7.5 Hz, 3H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.73 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.60 (s, 1H)。
实施例 44  J-44	MS [M+H]⁺: 572.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 35.7, 21.8 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 16.9, 10.4 Hz, 1H), 6.29 – 6.15 (m, 1H), 5.73 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.83 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.67 – 3.43 (m, 3H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.02 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 7H), 1.98 (s, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.69 (d, J = 11.5 Hz, 3H), 1.46 (s, 1H)。

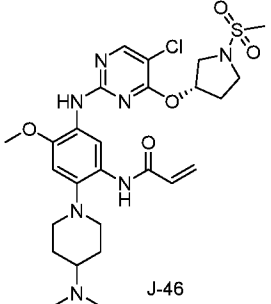
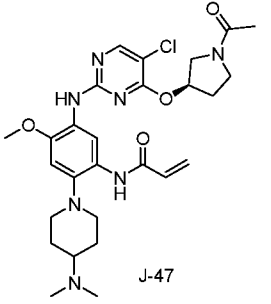
实施例 45 (R)-N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(J-45)的制备

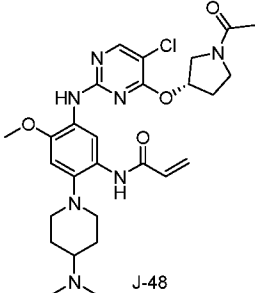
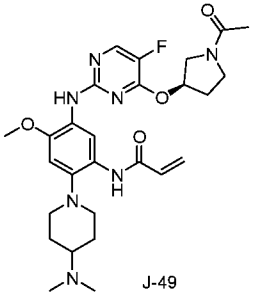
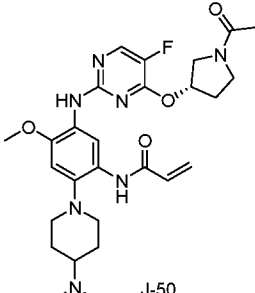
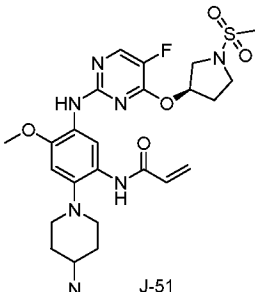
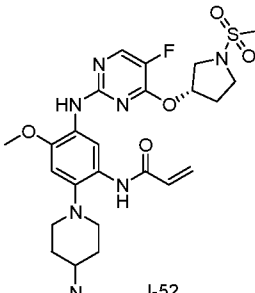


将化合物 b(159mg, 0.48mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (44 mg, 0.048 mmol), Xantphos(42 mg, 0.073 mmol)、碳酸铯(315 mg, 0.97 mmol)和化合物 14-a(150mg, 0.48mmol)加入到 5ml 1,4-二氧六环溶液中。氩气置换后 120℃下封管搅拌过夜。LC-MS 监测反应, 反应结束后, 5 过滤, 用二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩后得粗产品, 经制备液相分离纯化得标题化合物 J-45(63.77mg, 产率 20.7%)。MS m/z (ESI): 594.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 16.9, 10.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (dd, $J = 12.3, 4.4$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.64 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 10 2.23 (d, $J = 13.0$ Hz, 9H), 1.84 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)。

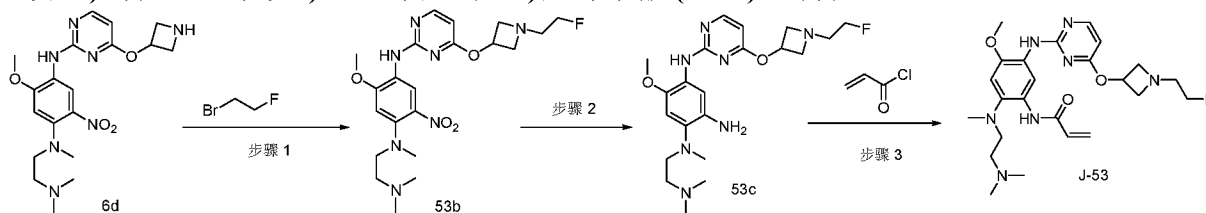
实施例 46-52

化合物 J-46、J-47、J-48、J-49、J-50、J-51 和 J-52 分别以化合物 15-a、16-a、17-a、18-a、19-a、20-a 和 21-a 为原料与化合物 b 反应制得, 反应步骤和条件参照实施例 45。

实施例 46  J-46	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 594.4; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 16.7, 10.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.02 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 2.24 – 2.17 (m, 9H), 1.81 (s, 2H), 1.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H)。
实施例 47  J-47	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 558.2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 3.82 – 3.77 (m, 0.5 H), 3.53 (ddd, $J = 28.9, 22.8, 9.8$ Hz, 3.5 H), 3.02 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 14.9$ Hz, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 9H), 1.93 (d, $J = 23.7$ Hz, 3H), 1.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H)。
实施例 48	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 558.3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 16.8$

 J-48	Hz, 1H), 5.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 0.5 H), 3.62 – 3.46 (m, 3.5 H), 3.02 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 17.8 Hz, 9H), 1.93 (d, J = 23.8 Hz, 3H), 1.81 (s, 2H), 1.67 (d, J = 9.8 Hz, 2H)。
实施例 49  J-49	MS [M+H]⁺: 542.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 5.1, 2.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 5.5 Hz, 3.5 H), 3.62 – 3.51 (m, 3H), 3.34 (dd, J = 19.4, 8.8 Hz, 0.5 H), 3.02 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 8H), 2.14 – 2.10 (m, 1H), 1.94 (d, J = 21.5 Hz, 3H), 1.84 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 2H)。
实施例 50  J-50	MS [M+H]⁺: 542.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.79 (d, J = 4.8 Hz, 0.5 H), 3.64 – 3.48 (m, 4H), 3.34 (dd, J = 18.6, 9.8 Hz, 0.5 H), 3.02 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 8H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 1.94 (d, J = 21.4 Hz, 3H), 1.85 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.70 (dd, J = 20.2, 11.2 Hz, 2H)。
实施例 51  J-51	MS [M+H]⁺: 578.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 17.2, 7.8 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.64 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 11.1 Hz, 9H), 1.83 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 2H)。
实施例 52  J-52	MS [M+H]⁺: 578.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.73 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 12.2, 4.6 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 17.3, 7.9 Hz, 3H), 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 9H), 1.82 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H)。

实施例 53 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(J-53)的制备



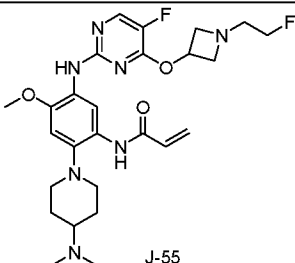
5 步骤 1: 将化合物 6d(210mg, 0.5 mmol), 1-溴-2-氟乙烷(75mg, 0.6 mmol)和碳酸钾(205mg, 1.5mmol)的乙腈(5ml)溶液在 50℃下封管搅拌过夜, 反应结束后, 用二氯甲烷/水体系萃取三遍, 分离出有机层, 经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩。得到化合物 53b 的粗产品。经 Combi-flash 柱层析纯化后得化合物 53b (115mg, 产率 50%)。MS m/z(ESI): 464 [M+H]⁺。

10 步骤 2-3: 以化合物 53b 为原料, 参照实施例 6 中步骤 6 和步骤 7 进行制备, 经制备液相分离纯化得标题化合物 J-53(35mg, 产率 31%), MS m/z(ESI): 488 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.17-8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.47(s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.20-6.19 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.71-5.68(d, J = 11.9 Hz, 2H), 4.52-4.50(t, J = 4.9Hz, 1H), 4.40-4.38 (t, J = 4.9Hz, 1H), 3.86(s, 3H),
15 3.84-3.80(t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.41(s, 2H), 2.93(s, 2H), 2.85-2.77(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.34(s, 8H)。

实施例 54-55

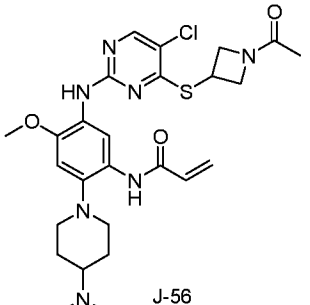
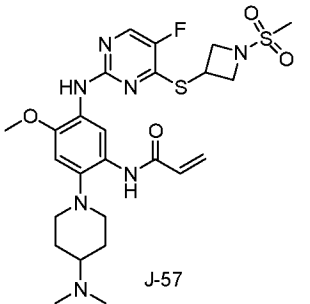
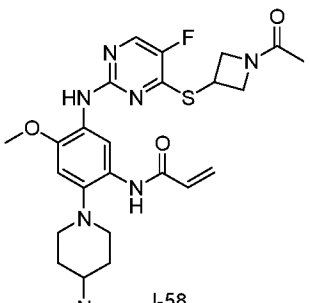
20 化合物 J-54 以化合物 22-a 为原料, 参照实施例 53 的方法制备。化合物 J-55 以化合物 46-a 为原料, 依次参照实施例 3 步骤 2 和实施例 53 步骤 1 方法制备。

实施例 54 J-54	MS [M+H]⁺: 548.2; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 8.99 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71~6.64 (dd, J = 16.4, 10.0 Hz, 1H), 6.27~6.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.75~5.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.23~5.20 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45~4.43 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.33~4.31 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63~3.60 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16~3.12 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.06~3.03 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.74~2.72 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.68~2.63 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.03~1.97 (m, 1H), 1.84~1.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.73~1.64 (m, 2H)。
实施例 55	MS [M+H]⁺: 532; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆)δ 9.00 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.79 – 5.68 (m, 1H), 5.33 – 5.22 (m, 1H), 4.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 9.0, 4.9 Hz,

 J-55	2H), 3.03 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.17 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.68 (d, J = 9.0 Hz, 3H)。
---	--

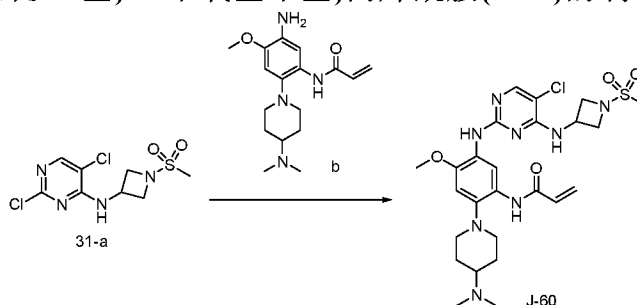
实施例 56-59

化合物 J-56、J-57、J-58 和 J-59 分别以化合物 40-a、41-a、42-a 和 43-a 为原料与化合物 b 反应制得，反应步骤和条件参照实施例 13。

实施例 56  J-56	MS [M+H]⁺: 560; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.98 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 23.7, 11.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 1.83 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.68 (s, 3H)。
实施例 57  J-57	MS [M+H]⁺: 580; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 3.05 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 2.67 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 1.85 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 2H)。
实施例 58  J-58	MS [M+H]⁺: 544; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.76 – 5.67 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 – 3.69 (m, 1H), 3.05 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 24.1, 11.9 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.85 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H)。
实施例 59	MS [M+H]⁺: 630; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 – 6.59 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.53 – 4.37 (m, 1H), 3.79 (s, 5H), 3.02 (d, J = 53.0 Hz, 6H), 2.68 (s, 4H), 2.23 (s, 7H), 1.77 (d, J = 42.2 Hz, 4H)。



实施例 60 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲基氨基)吡啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(J-60)的制备

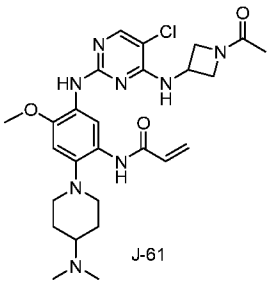


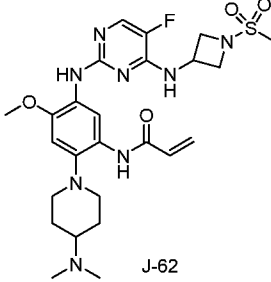
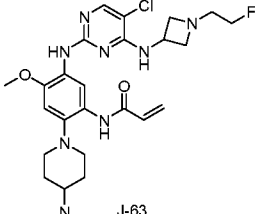
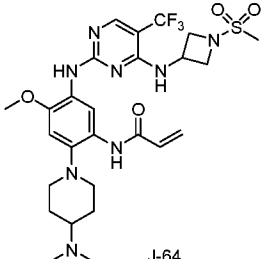
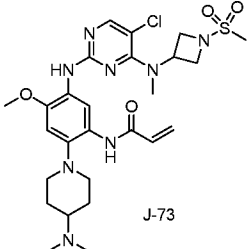
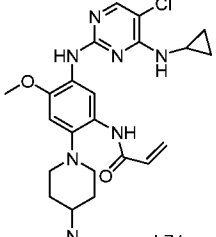
- 5 在氩气氛围下，在室温下，向化合物 b(143 mg, 0.45 mmol)、化合物 31-a (135 mg, 0.45 mmol)、Xantphos(52 mg, 0.09mmol)和碳酸铯(293mg, 0.9mmol)的 1,4-二氧六环(10ml)溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (41 mg, 0.045 mmol)，反应混合物在 160℃ 下微波反应 15 分钟。反应结束后过滤，减压浓缩滤液得粗产品，经制备液相分离纯化得标题化合物 J-60(44.03mg, 产率 15.6%)。MS m/z (ESI): 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.72-7.71 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.69-6.62(dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 17.0$ Hz, 1H), 6.30-6.26(d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.73-5.70(d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.99-4.94(m, 1H), 4.05-4.01(t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.96-3.92(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.02-2.99(m, 5H), 2.67-2.62 (t, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.26(s, 7H), 1.85-1.82(d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.73-1.66(m, 2H)。

15

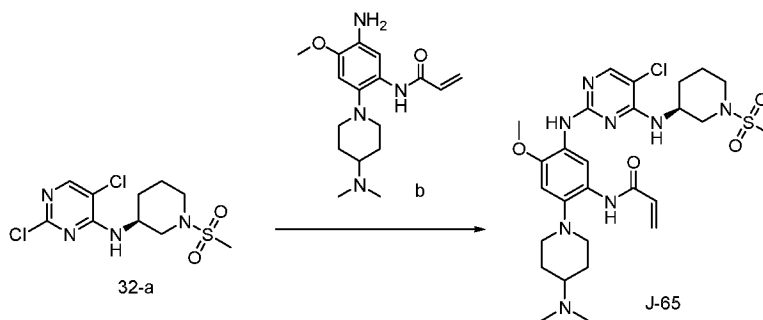
实施例 61-64 和实施例 73

化合物 J-61、J-62、J-63、J-64、J-73 和 J-74 分别以化合物 33-a、49-a、35-a、50-a、39-a 和 51-a 为原料与化合物 b 反应制得，反应步骤和条件参照实施例 60。

实施例 61  J-61	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 543.2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.74-7.73(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.69-6.63(dd, $J_1 = 10.2$ Hz, $J_2 = 16.9$ Hz, 1H), 6.23-6.19(d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.71-5.68(d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.04-5.03(m, 1H), 4.34-4.30(t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.90-3.88(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.16 (s, 1H), 3.05-3.02 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.69-2.62(m, 2H), 2.37(s, 6H), 1.90-1.87(d, $J = 11.1\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.71(m, 5H)。
---	---

实施例 62  J-62	MS $[M+H]^+$: 563; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.09-8.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.93-7.92(d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.68-6.62(dd, J1 = 10.1 Hz, J2 = 16.8 Hz, 1H), 6.31-6.26(d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.73-5.70(d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.03-4.98(m, 1H), 4.12-4.08(t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.92-3.89 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.00-2.97 (m, 4H), 2.66-2.61 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 2.21(s, 6H), 2.17(s, 1H), 1.83-1.80(d, J = 10.4Hz, 2H), 1.70-1.63(m, 2H)。
实施例 63  J-63	MS $[M+H]^+$: 547;
实施例 64  J-64	MS $[M+H]^+$: 613; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23(s, 2H), 7.79(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.70-6.64(dd, J1 = 10.2 Hz, J2 = 17.0 Hz, 1H), 6.32-6.27(d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.74-5.71(d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.69(s, 1H), 3.96-3.92(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.77-3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.06-3.03 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94(s, 3H), 2.68-2.63(t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.22(s, 7H), 1.84-1.82(d, J = 10.8Hz, 2H), 1.73-1.68(t, J = 10.8 Hz, 2H)。
实施例 73  J-73	MS $[M+H]^+$: 593; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05-8.02(d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.80(s, 1H), 6.68-6.62(dd, J1 = 10.2 Hz, J2 = 16.7 Hz, 1H), 6.25-6.21(d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.73-5.71(d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.63-4.60(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.97-3.93(t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.85-3.79(m, 5H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.97(s, 3H), 2.67-2.62(t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.23(s, 7H), 1.84-1.81(d, J = 9.3Hz, 2H), 1.70-1.67(m, 2H)。
实施例 74  J-74	MS $[M+H]^+$: 486; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 2.62 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.16 (s, 1H), 1.81 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 0.69 – 0.55 (m, 4H)。

实施例 65 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(J-65)的制备

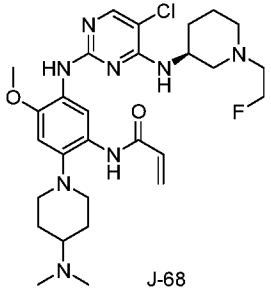
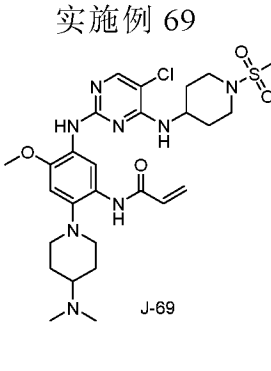


向化合物 32-a (150mg, 0.46 mmol) 的 1,4-二氧六环溶液中加入化合物 b (147 mg, 0.46 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43 mg, 0.046 mmol), BINAP (58 mg, 0.092 mmol) 和碳酸铯 (301mg, 0.922mmol), 在微波反应下, 130°C 下搅拌 25 分钟。反应结束后, 过滤, 浓缩反应混合物后得粗产品, 经制备液相分离纯化得标题化合物 J-65 (28.56 mg)。MS m/z (ESI): 607.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 17.4, 7.5$ Hz, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.88 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 1.64 (dd, $J = 40.4, 31.7$ Hz, 6H)。

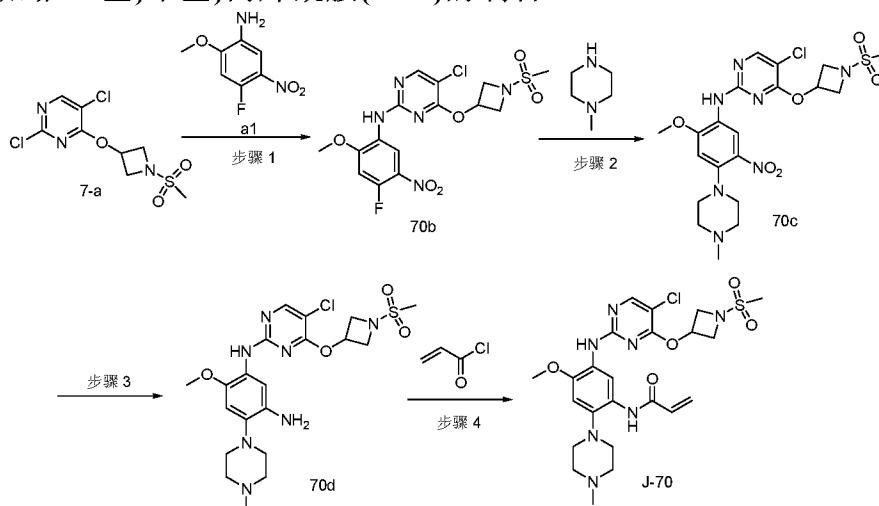
实施例 66-69

化合物 J-66、J-67、J-68 和 J-69 分别以化合物 34-a、37-a、36-a 和 38-a 为原料与化合物 b 反应制得, 反应步骤和条件参照实施例 65。

实施例 66 J-66	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 607.2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.27 – 6.17 (m, 1H), 5.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81 – 2.72 (m, 2H), 2.61 (dd, $J = 28.4, 16.4$ Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.89 – 1.74 (m, 4H), 1.74 – 1.53 (m, 5H)。
实施例 67 J-67	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 575.3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 17.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.63 (ddd, $J = 19.8, 14.9, 8.5$ Hz, 5H), 2.46 (s, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.65 (ddd, $J = 60.8, 29.6, 9.6$ Hz, 7H)。
实施例 68	MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 575.3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.79 (s,

 J-68	1H), 6.66 (dd, J = 16.9, 10.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.77 – 5.68 (m, 1H), 4.56 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.04 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 2.63 (ddd, J = 24.3, 10.7, 6.2 Hz, 7H), 2.44 (s, 6H), 2.29 (d, J = 24.1 Hz, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.57 (dd, J = 46.0, 15.5 Hz, 4H)。
实施例 69  J-69	MS [M+H]⁺: 607.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.74 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 2.18 (s, 1H), 1.91 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 4H)。

实施例 70 N-(5-(5-氯-4-(1-(甲基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙酰胺(J-70)的制备



5 步骤 1: 将化合物 a1(186mg, 1mmol), Pd₂(dba)₃(92 mg, 0.1 mmol), Xantphos(90mg, 0.15mmol)和碳酸铯(652mg, 2mmol)加入到化合物 7-a(298mg, 1mmol)的 4ml 1,4-二氧六环溶液中。160℃下, 微波反应 20 分钟。反应结束后, 过滤, 乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩后得粗产品, 经 Combi-flash 柱层析纯化后得化合物 70b(160mg, 产率 35.8%)。MS m/z(ESI): 448[M+H]⁺。

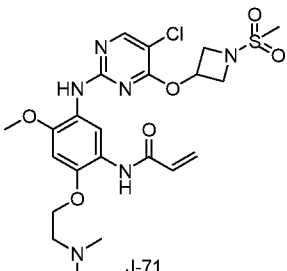
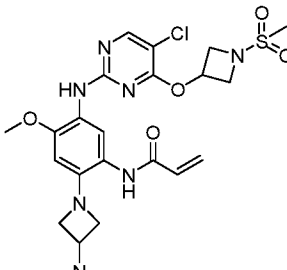
10 步骤 2: 将 1-甲基哌嗪(72mg, 0.72 mmol)和碳酸钾(99.5mg, 0.72mmol)加入到化合物 70b (160mg, 0.36 mmol)的 3ml 的 DMF 中, 100℃下剧烈搅拌 2h。通过 TLC 检测反应进度, 待底物完全反应后, 用乙酸乙酯/水体萃取三次, 分离出有机层, 减压浓缩得 180mg 粗产品化合物 70c, 不纯化直接下一步。MS m/z(ESI): 528 [M+H]⁺。

步骤 3-4: 以化合物 70c(180mg, 0.34mmol)为原料, 参照实施例 6 中步骤 6 和步骤

7 进行制备。得标题化合物 J-70(74.5mg, 产率 37%)。MS m/z(ESI): 552 [M+H]⁺;
¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.50 – 5.38 (m, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.8, 4.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.86 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.26 (s, 3H)。

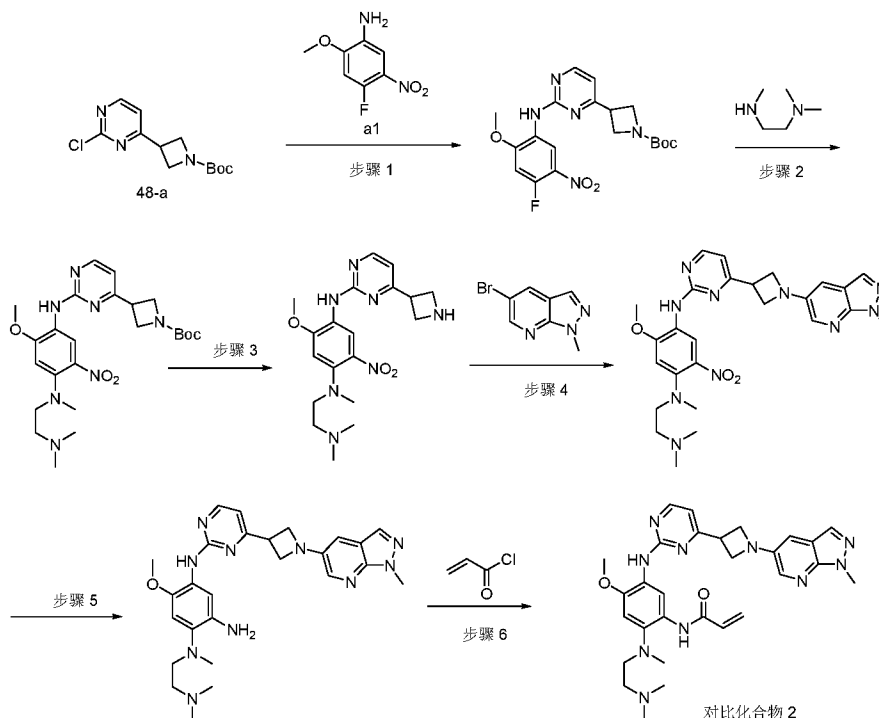
实施例 71-72

化合物 J-71、J-72 参照实施例 70 的方法制备。不同的是将实施例 70 步骤 2 中的 1-甲基哌嗪分别换成 2-(二甲基氨基)乙醇和化合物 47-a。

实施例 71  J-71	MS [M+H]⁺: 541; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.80 – 5.68 (m, 1H), 5.39 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.95 (dd, J = 9.7, 4.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)。
实施例 72  J-72	MS [M+H]⁺: 552; ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.57 – 6.42 (m, 1H), 6.23 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 2H), 5.70 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 15.0, 10.4 Hz, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.21 (d, J = 97.4 Hz, 6H)。

10

对比化合物 2 的制备



以化合物 48-a 和化合物 a1 为原料, 依次参照化合物 4-a、化合物 6d 和实施例 14 的方法制备。MS m/z (ESI): 518.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.40 – 4.35 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.09 – 4.01 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.73 (s, 2H)。

测试例 1: 对野生型 EGFR 和突变型 EGFR 激酶的活性抑制测试

以下 z-lyte 测试方法中所用试剂均可购自 Invitrogen。

利用 z-lyte 方法测定待测物对 T790M/L858R 双突变型 EGFR 激酶(Invitrogen, PV4879)、野生型 EGFR 激酶(Invitrogen, PV3872)。

10 uL T790M/L858R 激酶反应体系中各组分的工作浓度为: 25 μ M ATP, 0.1(或 0.08) ng/ μ L T790M/L858R 激酶, 2 μ M Tyr04 底物 (Invitrogen, PV3193)。加入本发明上述实施例制备的化合物(即待测物)后 DMSO 的浓度为 2 %。

10 uL 野生型 EGFR 激酶反应体系中各组分的工作浓度为: 10 μ M ATP, 0.8 ng/ μ L 野生型 EGFR 激酶, 2 μ M Tyr04 底物 (Invitrogen, PV3193)。加入待测物后 DMSO 的浓度为 2 %。

室温溶解 10 mM 的药物储存液经 4 % DMSO 的水梯度稀释至终浓度 10 -0.005 μ M。每孔中加入 2.5 μ L 的待测物溶液以及 5 μ L 经反应缓冲液稀释的 T790M/L858R 激酶(或野生型 EGFR 激酶)与 Tyr04 底物的混合物, 再加入 2.5 μ L 的 ATP 启动反应。其中 C1 孔用反应缓冲液代替 ATP, C2 孔不加入任何药物, C3 孔按说明书描述加入磷酸化的底物。在 25 度摇床避光反应 60 分钟后。加入 5 μ L Development Reagent B(Invitrogen, 用 TR-FRET 稀释缓冲液进行稀释), 于室温摇床反应 60 分钟。在 VictorX5 荧光酶标仪

(PerkinElmer)上读板,测定激发波长为 405 nm、发射波长为 450 nm 和 520 nm 的光吸收(例如, C3_{520nm}表示 C3 孔在 520 nm 的读值)。

抑制率计算方法(参照 Invitrogen, PV3193 的说明书)如下:

1、ER=Coumarin Emission (450nm)/Fluorescein Emission (520nm)

5 2、磷酸化率 = $(1 - ((ER \times C3_{520nm} - C3_{450nm}) / ((C1_{450nm} - C3_{450nm}) + ER \times (C3_{520nm} - C1_{520nm})))) \times 100\%$

3、抑制率 (IR) = $(1 - (\text{测试化合物的磷酸化率}) / (\text{C2 的磷酸化率})) \times 100\%$

用 XLFIT 5.0 软件(英国 IDBS 公司)拟合计算半数抑制浓度 IC₅₀。对酶的抑制活性和选择抑制活性结果参见表 1。

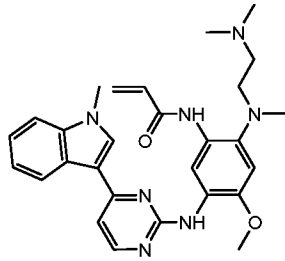
10 表 1 酶抑制活性与选择抑制活性

化合物	T790M/L858R (IC ₅₀ /nM)	EGFR WT (IC ₅₀ /nM)	对酶的选择抑制活性 [IC ₅₀ (EGFR WT)/IC ₅₀ (T790M/L858R)]
J-1	3	20	6.7
J-2	66	154	2.3
J-3	9	38	4.2
J-9	40	72	1.8
J-11	2	12	6
J-4	34	52	1.53
J-5	25	51	2.04
J-12	1	10	10
J-13	<0.5	16	>32
J-17	6	8	1.3
J-18	29	30	1.03
J-20	31	69	2.2
J-23	15	32	2.1
J-24	50	119	2.4
J-27	9	114	12.7
J-28	3	49	16.3
J-29	1	6	6
J-30	22	95	4.3
J-31	2	27	13.5
J-32	6	11	1.8
J-33	55	597	10.9
J-34	11	113	10.3
J-35	7	80	11.4

J-36	11	17	1.55
J-37	2	22	11
J-38	13	170	13.1
J-39	3	39	13
J-40	8	47	5.9
J-45	3	41	13.7
J-46	3	49	16.3
J-47	17	227	13.3
J-48	39	610	15.6
J-49	61	259	4.2
J-51	6	26	4.3
J-52	8	47	6
J-54	36	376	10.4
J-56	7	176	25.1
J-57	1	4	4
J-58	13	69	5.3
J-59	1	23	23
J-60	1	6	6
J-61	18	181	10.1
J-62	3	6	2
J-67	1	2	2
J-68	14	41	2.9
J-69	17	105	6.2
J-70	1	14	14
J-71	4	23	5.8
J-73	3	24	8
J-74	33	216	6.5
J-75	47	463	9.9
J-76	1	14	14
对比化合物 1	2	3	1.5
BIBW2992	5	1	0.2

由表 1 可知, 本发明的示例化合物在 100nM 浓度(部分化合物在 10nM 以下)以下即可抑制 EGFR 突变型酶(T790M/L858R)的活性, 表现出较强的抑制活性, 而对 EGFR 野生型酶(T790M WT)抑制活性较弱, 与阳性对照物 BIBW2992 (Afatinib)相比, 本发明的化合物对 EGFR 突变型酶具有明显的选择抑制活性。并且本发明示例化合物对 EGFR 突

变型酶的选择抑制活性超过了对比化合物 1(具体结构如下所示, 并可参见 WO2013014448A1), 选择性最高对比化合物 1 提高了 21 倍。而研究发现将取代基 R_0 换成杂芳基环后, 对 EGFR 突变型酶的选择抑制活性与对比化合物 1 相比明显降低。



对比化合物 1

5

测试例 2: MTT(3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐)方法检测细胞抑制活性

MTT 测试方法步骤采用本领域技术人员熟知的方法进行, 方法中所用试剂均可市购得到。

10 首先, 移除培养基并加入 0.25 %的胰酶/EDTA (Gibco, 25200-056)。洗一次后, 再加入 1.5mL 胰酶/EDTA 消化贴壁细胞, 至细胞分离, 然后加入 3.5 mL 培养基终止消化。将消化完的细胞悬浮液移至 15 mL 离心管, 1300 rpm 离心 3 分钟后弃上清, 并用新鲜的培养基悬浮细胞。然后细胞计数, 并稀释细胞至以下浓度: H1975 细胞每毫升 2.78 万, A431 细胞和 NIH3T3 细胞每毫升 3.33 万。将细胞种入 96 孔板(BD 3072), 每孔 90 μ L,

15 培养过夜。

A431 细胞培养基为: 10%FBS (Gibco, 10099-141) DMEM (Hyclone SH30243.01B);
NIH3T3 细胞培养基为: 10%FBS (Gibco, 10099-141) DMEM (Hyclone SH30243.01B);
H1975 细胞培养基为: 10%FBS(Gibco, 10099-141) RPMI-1640 (Hyclone SH30809.01B);

20 取 20 μ L 10mM 待测化合物, 按照如下浓度梯度(2000, 666.67, 222.22, 74.07, 24.69, 8.23, 2.74, 0.91 μ M)稀释 10X 药品, 再加入无血清培养基(终浓度为: 10, 3.333, 1.111, 0.370, 0.123, 0.041, 0.014, 0.005 μ M), 并每孔加入 10ul 药品到细胞培养板内其中 DMSO 终浓度为 0.5%。

25 加药后将细胞放入培养箱, 培养 72 小时后, 每孔加入 10 μ L 的 5 mg/ml 的 MTT (Sigma, M5655) 溶液, 然后将 96 孔板放入 37 $^{\circ}$ C 5%CO₂ 培养箱孵育 4 小时。

再在 2000 rpm, 5min 的条件下离心平板, 移除上清后, 每孔加入 150 μ L DMSO, 并在摇床中震荡平板至所有结晶紫溶解。最后使用酶标仪测定 492 nm 光吸收, 使用 XLFIT 5.0 软件(英国 IDBS 公司)计算 IC₅₀。示例化合物对细胞的抑制活性或选择抑制活性见表 2 和表 3。

30

表 2 化合物对细胞抑制活性和选择性

化合物	H1975 细胞 (IC ₅₀ /nM)	A431 细胞 (IC ₅₀ /nM)	对细胞的选择抑制活性 [IC ₅₀ (A431 细胞)/ IC ₅₀ (H1975 细胞)]
-----	------------------------------------	-----------------------------------	---

J-7	66	989	15
J-10	31	596	19.2
J-11	14	1583	113
J-12	7	814	116
J-1	22	1145	52
J-13	7	926	132.3
J-17	121	1880	15.5
J-18	184	2960	16.1
J-20	138	5353	38.8
J-27	57	3053	53.6
J-28	11	3149	286.3
J-29	17	1097	64.5
J-30	121	6010	50
J-31	4	1716	429
J-35	35	2899	82.8
J-36	69	3264	47.3
J-37	27	2144	79.4
J-38	66	4673	71
J-39	72	4299	60
J-40	50	2948	59
J-45	19	2738	144.1
J-46	17	2921	171.8
J-47	46	7382	160.5
J-48	56	4615	82.4
J-54	92	6083	66.1
J-56	20	3952	198
J-57	7	534	76.3
J-58	23	2261	98.3
J-59	<5	1951	>390
J-60	24	1341	56
J-70	6	971	162
J-71	21	1797	86
对比化合物 1	13	478	36.77
对比化合物 2	359	5062	14.1
BIBW2992	88	29	0.33

表 3 化合物对 NIH3T3 细胞的毒性测试结果

化合物	NIH3T3 细胞 MTT 测试 (IC ₅₀ /nM)	化合物	NIH3T3 细胞 MTT 测试 (IC ₅₀ /nM)
J-7	>10000	J-33	>10000
J-8	>10000	J-34	>10000
J-9	>10000	J-35	>10000
J-10	>10000	J-36	>10000
J-11	>10000	J-37	>10000
J-12	>10000	J-38	>10000
J-1	>10000	J-39	>10000
J-3	>10000	J-40	>10000
J-4	>10000	J-42	>10000
J-5	>10000	J-45	8203
J-6	>10000	J-46	>10000
J-13	>10000	J-47	>10000
J-14	>10000	J-48	>10000
J-15	>10000	J-51	>10000
J-16	>10000	J-52	>10000
J-17	>10000	J-53	>10000
J-19	>10000	J-54	>10000
J-20	>10000	J-56	9042
J-21	>10000	J-57	>10000
J-22	>10000	J-58	>10000
J-23	>10000	J-59	9628
J-24	5997	J-60	>10000
J-26	>10000	J-61	>10000
J-27	9829	J-62	>10000
J-28	>10000	J-68	7602
J-29	>10000	J-69	>10000
J-30	>10000	J-70	>10000
J-31	>3000	J-71	>10000
J-32	>10000	J-73	>10000
对比化合物 1	3552	BIBW2992	2750

由表 2 可知, 本发明的示例化合物在 100nM 浓度及以下(部分化合物在 10nM 以下)即可抑制 H1975 细胞的活性, 对 EGFR 突变型细胞(H1975 细胞)表现出较强的抑制活

性,而对 EGFR 野生型细胞(A431 细胞)表现出较弱抑制活性,与阳性对照物 BIBW2992 相比,本发明的化合物对 EGFR 突变型细胞生长具有明显的选择抑制活性。并且对 EGFR 突变型细胞生长的选择抑制活性均超过了对比化合物 1 和 2。选择性最高对比化合物 1 提高至近 10 倍。而研究发现将氮杂环直接与嘧啶环连接和/或取代基 R₀ 换成杂芳基环后,对 H1975 细胞活性和对细胞生长的选择抑制活性明显降低。

由表 3 可知,与阳性对照物对比化合物 1 相比,本发明的示例化合物对 NIH3T3 细胞具有较高的 IC₅₀ 值,因此显示出较小的毒性。

测试例 3: EGFR T790M 抑制剂细胞活性 ELISA 法测定

以下方法中的试剂、溶液的配置方法以及细胞处理和裂解液制备步骤、ELISA 检测步骤均按照 R&D DYC3570, R&D DYC1095E 以及 R&D DYC1095BE 的说明书进行操作。

一、试剂和溶液

细胞裂解缓冲液: 1% NP-40, 20 mM Tris (pH 8.0), 137 mM NaCl, 10% glycerol, 1 mM NaVO₃, 2 mM EDTA。

细胞裂解液: 细胞裂解缓冲液 + 10 ug/mL 抑肽酶(Aprotinin) (Sigma), 10 ug/mL 亮抑蛋白肽酶(Leupeptin) (Sigma), 现配现用。

1xPBS 缓冲液: NaCl: 0.137M, KCl: 0.0027M, Na₂PO₄-12H₂O: 0.01M, KH₂PO₄: 0.0015M, pH7.4。

洗涤缓冲液: 含有 0.05% Tween-20 的 PBS 缓冲液。

检测抗体稀释液: 20 mM Tris, 137 mM NaCl, 0.05% Tween-20, 0.1% BSA, pH 7.2 - 7.4。

封闭液: 含有 1%BSA 的 PBS 缓冲液。

ELISA 试剂盒: R&D DYC3570, R&D DYC1095E 和 R&D DYC1095BE。

二、H1975 细胞

2.1 H1975 细胞处理和裂解液制备

(1) 将 H1975 细胞以 1×10^4 /孔的密度种到 96 孔板中, 每孔 90 微升 10%FBS, 1640 培养基, 37℃、5% CO₂ 培养过夜。

(2) 将待测化合物按照 MTT 实验中药物稀释方法稀释, 将 10μL 稀释后的化合物或稀释后的 DMSO 加入到细胞培板的对应孔中, DMSO 终浓度为 0.5%, 37℃、5% CO₂ 培养 1 小时。以纯 DMSO 处理的细胞培养体系作为细胞对照。

(3) 吸掉培养基后加入 100μL 细胞裂解液, 封板模封置于 -80℃ 冰箱中过夜。以细胞裂解缓冲液作为空白对照。

2.2 ELISA 检测步骤

按照 R&D DYC1095E 或 R&D DYC1095BE 给定说明书进行操作。

(1) R&D 捕获抗体((DYC1095BE 或 DYC1095E))用 PBS 1:180 稀释, 稀释好的抗体 100μL/孔加入 ELISA 反应板(Corning costar 42592), 25℃ 摇床包被过夜;

(2) 360 μ L 洗涤缓冲液洗 3 次;

(3) 加入 300 μ L 封闭液, 25 $^{\circ}$ C 摇床孵育 2 小时;

(4) 360 μ L 洗涤缓冲液洗 3 次;

(5) 加入 40 μ L 细胞裂解缓冲液和 60 μ L 细胞裂解液, 25 $^{\circ}$ C 摇床孵育 2 小时;

5 (6) 360 μ L 洗涤缓冲液洗 3 次;

(7) 检测抗体用检测抗体稀释液以试剂盒说明规定比例稀释, 每孔加入 100 μ L, 25 $^{\circ}$ C 摇床避光孵育 1 小时;

(8) 360 μ L 洗涤缓冲液洗 3 次;

10 (9) 将 TMB 底物(R&D DY999)中的 A 试剂和 B 试剂以 1:1 进行混合, 每孔 100 μ L, 25 $^{\circ}$ C 摇床避光孵育 20 分钟;

(10) 2N H₂SO₄ 每孔加入 50 μ L;

(11) 用酶标仪读板(Thermo Multiskan K3)分别测定细胞对照、空白对照以及药物处理情况下的 OD₄₅₀ 值和 OD₅₇₀ 值, 并用相同孔的 OD₄₅₀ 值减去相应 OD₅₇₀ 值分别得到 OD_{细胞}、OD_{空白}和 OD_{药物处理}。

15 2.3 数据分析

抑制率(%)=100% $\times$ (OD_{细胞}-OD_{药物处理})/(OD_{细胞}-OD_{空白})

2.4 将计算得到的抑制率用 XLFIT 5.0 软件计算出 IC₅₀ 值, 参见表 4。

三、A431 细胞

20 3.1 A431 细胞的处理和测试步骤

(1) 将 A431 细胞以 1 $\times$ 10⁴/孔的密度种到 96 孔板中, 每孔 90 微升含有 10%FBS 的 DMEM 培养基 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养过夜。

(2) 将 A431 细胞培养基更换为 90 微升无血清 DMEM 培养基, 继续培养过夜。

25 (3) 将待测化合物按照 MTT 实验中药物稀释方法稀释, 将 10 μ L 稀释后的化合物或稀释后的 DMSO 加入到细胞培板的对应孔中, DMSO 终浓度为 0.5%, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 1 小时。然后在除细胞对照孔外的每孔中加入 10 微升 2 μ g/L 的 EGF, 在细胞孔加入 10 微升无血清 DMEM 培养 45 分钟; 以不加入 EGF 与药物处理的细胞作为细胞对照, 以不加入药物的只加入 EGF 处理的细胞作为 EGF 对照。

(4) 吸掉培养基后加入 100 μ L 细胞裂解液, 封板模封置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱中过夜。

30 3.2 ELISA 检测步骤

参照 R&D DYC3570E 说明书进行操作。

(1) R&D 捕获抗体(DYC3570E)用 PBS 1:180 稀释, 稀释好的抗体 100 μ L/孔加入 ELISA 反应板(Corning costar 42592), 25 $^{\circ}$ C 摇床包被过夜;

(2) 360 μ L 洗涤缓冲液洗 3 次;

35 (3) 加入 200 μ L 封闭液, 25 $^{\circ}$ C 摇床孵育 2 小时;

(4) 360 μ L 洗涤缓冲液洗 3 次;

(5) 加入 40 μ L 细胞裂解缓冲液和 60 μ L 细胞裂解液, 25 $^{\circ}$ C 摇床孵育 2 小时;

- (6) 360μL 洗涤缓冲液洗 3 次；
- (7) 检测抗体用检测抗体稀释液以试剂盒说明规定比例稀释，每孔加入 100μL，25℃摇床避光孵育 1 小时；
- (8) 360μL 洗涤缓冲液洗 3 次；
- 5 (9) 将 TMB 底物(R&D DY999)中的 A 试剂和 B 试剂以 1:1 进行混合，每孔 100μL，25℃摇床避光孵育 20 分钟；
- (10) 2N H₂SO₄ 每孔加入 50μL；
- (11) 用酶标仪读板(Thermo Multiskan K3)分别测定细胞对照、空白对照以及药物处理情况下的 OD 450 值和 OD570 值，并用相同孔的 OD 450 值减去相应 OD570 值分别得
- 10 到 OD_{EGF}、OD_{药物}、OD_{细胞}。

3.3 数据分析

抑制率(%)=100%×(OD_{EGF}-OD_{药物})/(OD_{EGF}-OD_{细胞})

3.4 将计算得到的抑制率用 XLFIT 5.0 软件计算出 IC₅₀ 值，结果见表 4。

表 4 细胞活性 ELISA 法测定结果

化合物编号	H1975 细胞 (IC ₅₀ /nM)	A431 细胞 (IC ₅₀ /nM)	对细胞的选择抑制活性 [IC ₅₀ (A431 细胞)/ IC ₅₀ (H1975 细胞)]
J-7	70	234	3.3
J-11	38	379	10
J-1	13	383	29.5
J-12	8	715	89.4
J-13	20	458	23
J-15	75	835	11.1
J-17	129	155	1.2
J-18	256	1099	4.3
J-27	30	2550	85
J-28	20	649	32.5
J-29	23	156	7
J-30	113	1907	17
J-31	5	419	84
J-35	52	2972	57.2
J-37	36	919	26
J-38	75	4.487	60
J-39	123	1321	11
J-40	95	670	7.1
J-45	18	784	44
J-46	13	832	64
J-47	97	2735	28.2

J-48	102	3789	37.1
J-51	64	937	15
J-52	47	700	15
J-53	30	225	7.5
J-56	24	1474	61.4
J-57	11	49	4.5
J-58	24	991	41.3
J-59	6	757	126
J-60	30	272	9.1
J-68	48	388	8.1
J-70	13	460	35.4
J-71	32	539	17
J-73	26	494	19
J-74	264	2028	7.7
J-75	438	>10000	>22.8
对比化合物 1	29	114	3.9
对比化合物 2	1342	1765	1.3
BIBW2992	21	5	0.24

从表 4 可以看出, 本发明的示例化合物在 100nM 浓度及以下(部分化合物在 10nM 以下)即可抑制 H1975 细胞的活性, 对突变型细胞水平靶点表现出较强的抑制活性, 而对 EGFR 野生型细胞(A431 细胞) 水平靶点表现出较弱抑制活性。与阳性对照物 BIBW2992 相比, 本发明的示例化合物对细胞水平靶点具有明显的选择抑制活性。并且与对比化合物 1 和 2 相比, 对细胞水平靶点的选择抑制活性最高提高至 32 倍。而研究发现将氮杂环直接与嘧啶环连接和/或取代基 R₀ 换成杂芳基环后, 对 H1975 细胞活性和细胞水平靶点的选择抑制活性提高不大, 甚至明显降低。

从体外酶、细胞生长抑制实验显示, 本发明化合物对 EGFR 突变型酶、细胞表现出较强的抑制活性, 而对 EGFR 野生型酶、细胞表现出较弱抑制活性, 因此对 EGFR 突变株细胞具有较好的选择性; 细胞毒性实验中对 NIH-3T3 细胞有极弱的抑制作用, 故表现出较低的细胞毒性; 因此此类化合物对 T790M 突变的 EGFR 有较好的选择抑制活性和较低的细胞毒性。

测试例 4: 大鼠或小鼠体内试验

应用 LC/MS/MS 法测定了大鼠或小鼠分别灌胃和静注给予实施例化合物后不同时刻血浆中的药物浓度, 研究本发明化合物在大鼠或小鼠体内的药代动力学行为, 评价其药动学特征。

实验方案:

试验动物：健康成年雄性 SD 大鼠(体重 200-300g, 6 只, 禁食)或雄性 CD1 小鼠(体重 20-30g, 18 只, 自由饮水和饮食), 由斯莱克公司提供;

给药方式与剂量：给予 SD 大鼠足背静脉给药(1 mg/kg, 5 mL/kg, 5% DMAC(二甲基乙酰胺), 5% Solutol HS 15(聚乙二醇硬脂酸脂 15)和 90%盐水和灌胃给药(20 mg/kg, 10 mL/kg, 0.5%羧甲基纤维素钠水溶液); 给予 CD1 小鼠尾静脉给药(1 mg/kg, 5 mL/kg, 5% DMAC, 5% Solutol HS 15 和 90% 盐水)和灌胃给药(5 mg/kg, 10 mL/kg, 5% DMAC, 5% Solutol HS 15 和 90%盐水)

血样采集：首先对给药前挑选符合实验要求的动物，称重标记。采集血样前，绑定大鼠或小鼠，每一只给药的大鼠在预定的采血时间点(足背静脉给药：分别于给药前，给药后的 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24h 采血,共 9 个时间点；灌胃给药：分别于给药前，给药后的 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24h 采血,共 9 个时间点)，通过尾静脉采血，或经心脏采血(终末采血)约 150 uL。每一只给药的小鼠在预定的采血时间点(尾静脉给药于 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 采血,共 8 个时间点；灌胃给药：于 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 采血,共 7 个时间点)，通过眼眶采血，或经心脏采血(终末采血)约 150 uL。血液转移至预先加入 K₂EDTA 的 1.5 mL 试管中。采完的血样放在湿冰上，离心 5 min(2000 g, 4℃)，取出血浆，整个过程在采血后 15 min 内完成。所有的样品都需要存放于-70℃ 冰箱直到样品分析。

应用 LC/MS/MS 法测定药物浓度，本发明部分实施例化合物在相同剂量和给药方式下大鼠和小鼠体内的药代动力学性质参数如表 5 所示：

表 5 化合物在大鼠和小鼠体内药代动力学参数

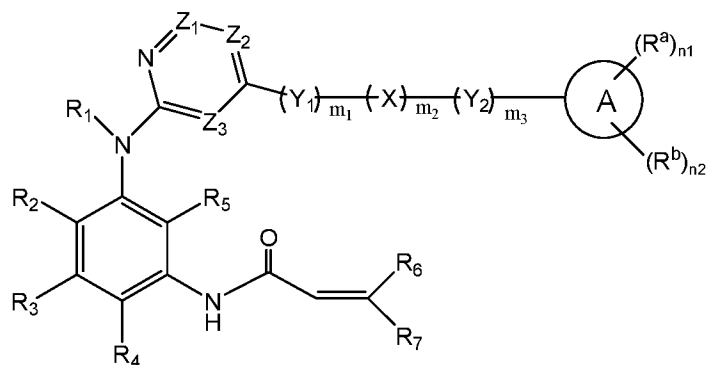
	大鼠			小鼠		
	J-12	J-13	对比化合物 1	J-12	J-13	对比化合物 1
清除率 CL (mL/min/kg)	56.5	71.2	54.3	57.9	42.5	89.0
半衰期 T _{1/2} (hr)	3.84	3.73	4.13	3.82	3.40	1.54
口服相对生物利用度 F	44.3%	128%	18.5%	42.6%	66.6%	30.2%
最高血药浓度 C _{max} (ng/mL)	188	482	118	70.6	139	67.9
曲线下面积 AUC (hr*ng/mL)	2619	5980	1119	605	1294	272

从表 5 可以看出，本发明示例化合物的药代吸收好，具有明显的药代吸收效果，同时表现出良好的生物利用度。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1.一种式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药:



(I)

式中,

Z_1 、 Z_2 、 Z_3 各自独立地为 CR_{10} 或 N; R_{10} 为氢、羟基、CN、 NO_2 、卤素、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COC_{1-10}$ 烷基、 $-COC_{6-10}$ 芳基、 C_{6-10} 芳基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{6-10}$ 芳基或叔丁氧羰基; 其中, 所述的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、硝基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-CHO$ 、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{6-10}$ 芳基、 $-COC_{6-10}$ 芳基;

Y_1 、 Y_2 各自独立地为二价 C_{1-3} 烃基, 或 Y_1 或 Y_2 中的亚甲基被 $-C(R^yR^x)-$ 、 $-NR^yC(O)-$ 、亚环丙基、 $-C(O)NR^y-$ 、 $-N(R^y)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^y)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^y)-$ 或 $-C(O)-$ 置换; 其中, R^y 、 R^x 各自独立地为氢、卤素、羟基、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基或 C_{6-10} 芳基;

X 为 NR^z 、O 或 S; R^z 为氢、 C_{1-10} 烷基、卤代的 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} 环烷基;

m_1 、 m_3 各自独立地为 0、1 或 2; m_2 为 0 或 1; 且 m_1 、 m_2 和 m_3 不同时为 0;

A 环为 3 至 7 元饱和或部分不饱和单环、具有 1 到 3 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环;

R^a 、 R^b 各自独立地为氢、羟基、CN、 NO_2 、卤素、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 $-CHO$ 、 $-COC_{1-10}$ 烷基、 $-COC_{6-10}$ 芳基、 C_{6-10} 芳基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{6-10}$ 芳基、 $-S(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-S(O)C_{6-10}$ 芳基、叔丁氧羰基、 $-NHC_{1-10}$ 烷基、 $-NC(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-NSO_2C_{1-10}$ 烷基; 其中, 所述的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、烷氧基为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代: 卤素、羟基、 NO_2 、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-CONR_{11}R_{12}$ 、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-CHO$ 、 $-OC(O)C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-10}$ 烷基、 $-SO_2C_{6-10}$ 芳基、 $-COC_{6-10}$ 芳基;

或者 R^a 、 R^b 各自独立地为具有 1 到 4 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 5 至 6 元单环杂芳基、具有 1 到 5 个独立选自氮、氧或硫的杂原子的 8 至 10 元双环杂芳基; 其中, 所述

n_1 、 n_2 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6;

R₂、R₃、R₅各自独立地为氢、卤素、C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀烷氧基;

10 基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{C}_{6-10}$ 芳基、叔丁氧羰基、 $-\text{NHC}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-10}$ 烷基)₂、 $-\text{N}(\text{C}_{1-10}$ 烷基)(C_{3-8} 环烷基)、 $-\text{NC}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{NSO}_2\text{C}_{1-10}$ 烷基、或含 1 或 2 个氮原子以及 0 到 3 个氧或硫原子的 3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环；其中，所述的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、3 至 7 元饱和或部分不饱和单杂环为未取代的或被 1-3 个选自下组的取代基所取代：卤素、 NO_2 、 CN 、羟基、 $-\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、

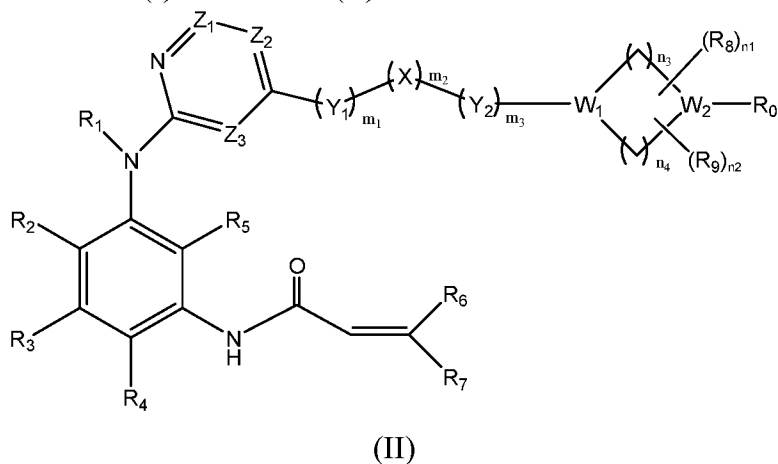
R_6 和 R_7 各自独立地为氢或 $-CH_2NR_{13}R_{14}$; 其中, R_{13} 、 R_{14} 各自独立地为氢或甲基; 或 R_{13} 、

其中, R₁₁、R₁₂ 各自独立地为氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₈ 环烷氧基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基; 或者 R₁₁、R₁₂ 和相连的氮原子共同形成 3-6 元含氮饱和杂环。

[illegible]

— 73 —

体、或其前药，其中，所述式(I)化合物为式(II)所示化合物：



式中，

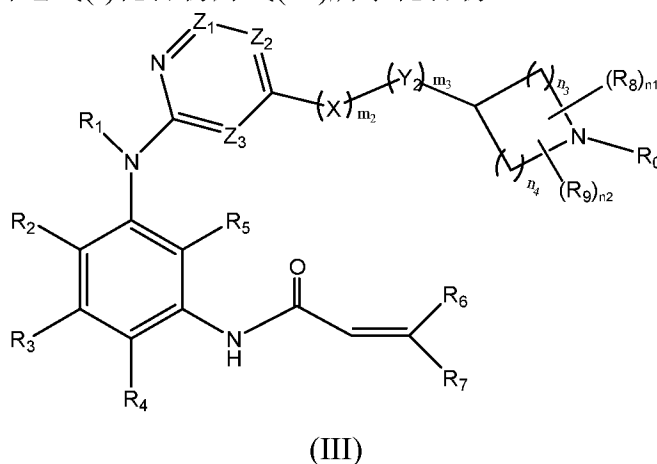
5 n_3 、 n_4 各自独立地为 0、1、2 或 3，且 n_3 、 n_4 不同时为 0；

W_1 为 N 或 CR_{15} ； W_2 为 N、O、S 或 CR_{15} ； R_{15} 为氢、羟基、CN、 NO_2 、卤素、 $-NR_{11}R_{12}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基；且当 W_2 为 O 或 S 时， R_0 不存在；

R_8 、 R_9 、 R_0 的定义同权利要求 1 中 R^a 或 R^b 的定义；

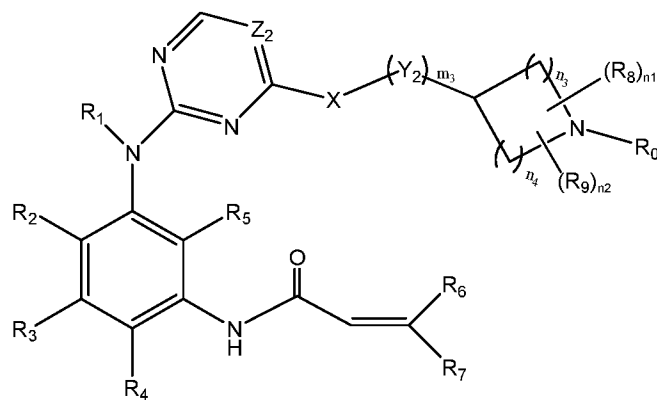
10 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 Y_1 、 Y_2 、 X 、 m_1 、 m_2 、 m_3 、 n_1 、 n_2 如权利要求 1 所定义。

4. 如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药，其中，所述式(I)化合物为式(III)所示化合物：



15 式中， Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 Y_2 、 X 、 m_2 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 R_0 如权利要求 3 所定义。

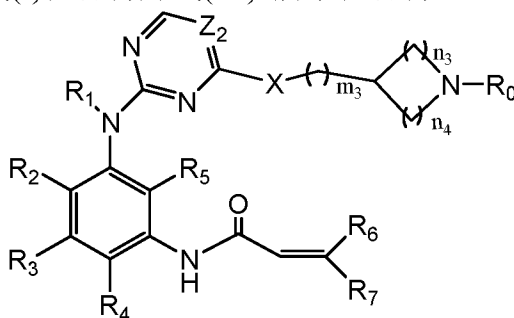
5. 如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药，其中，所述式(I)化合物为式(IV)所示化合物：



(IV)

式中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 Y_2 、 X 、 m_3 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 R_0 如权利要求 3 所定义。

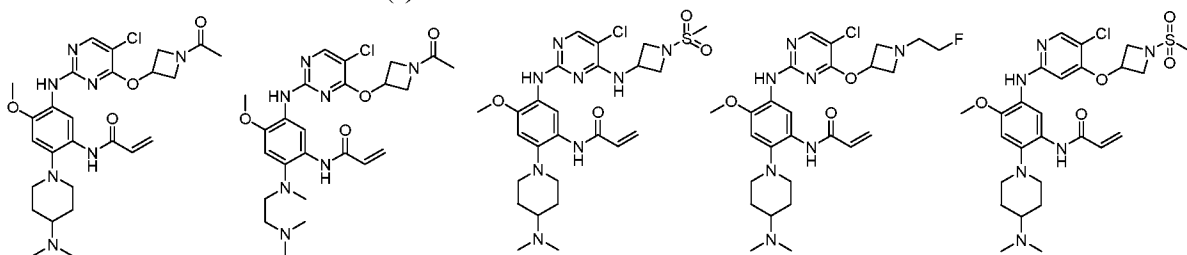
- 5 6. 如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药, 其中, 所述式(I)化合物为式(VI) 所示化合物:

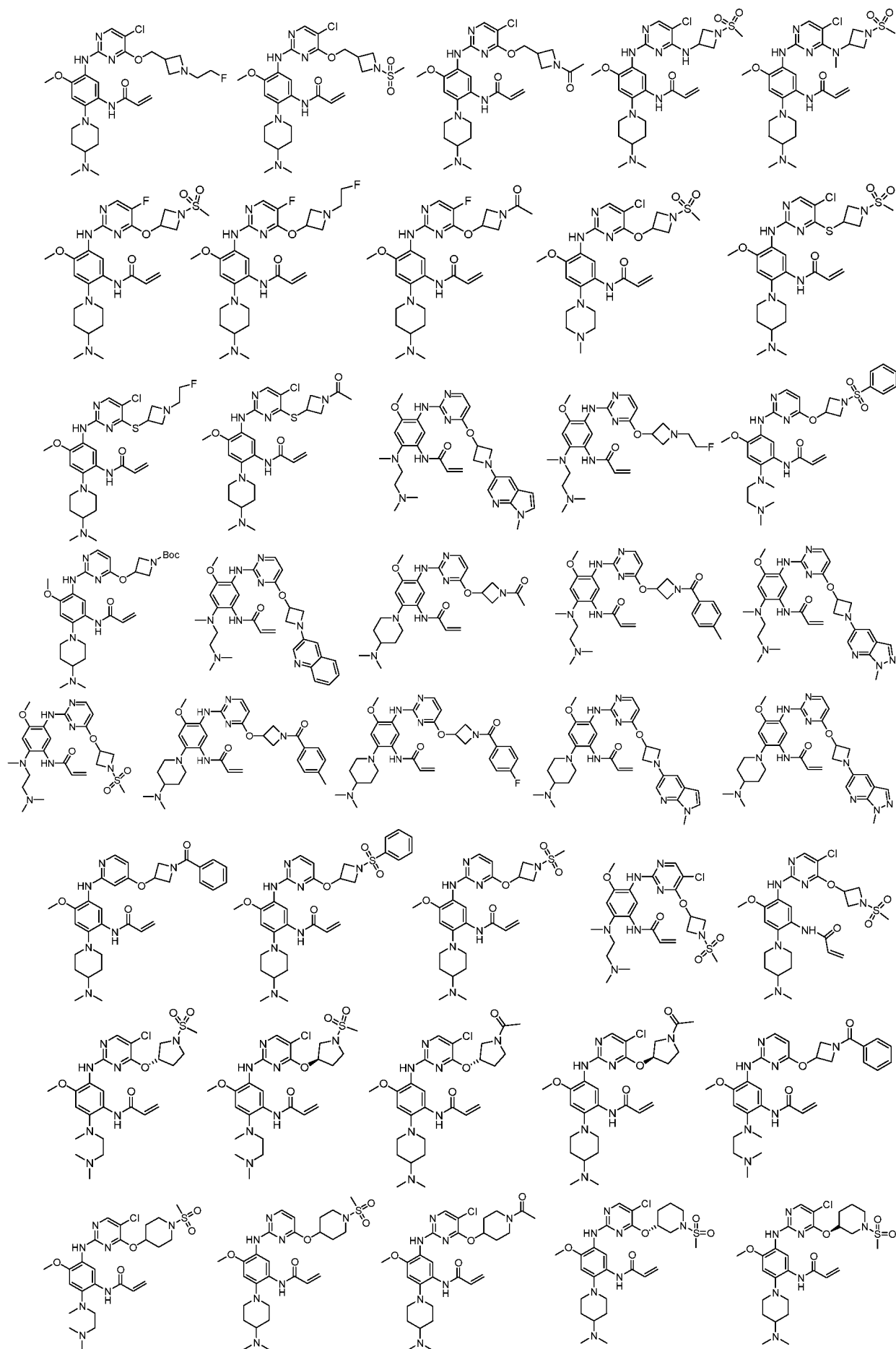


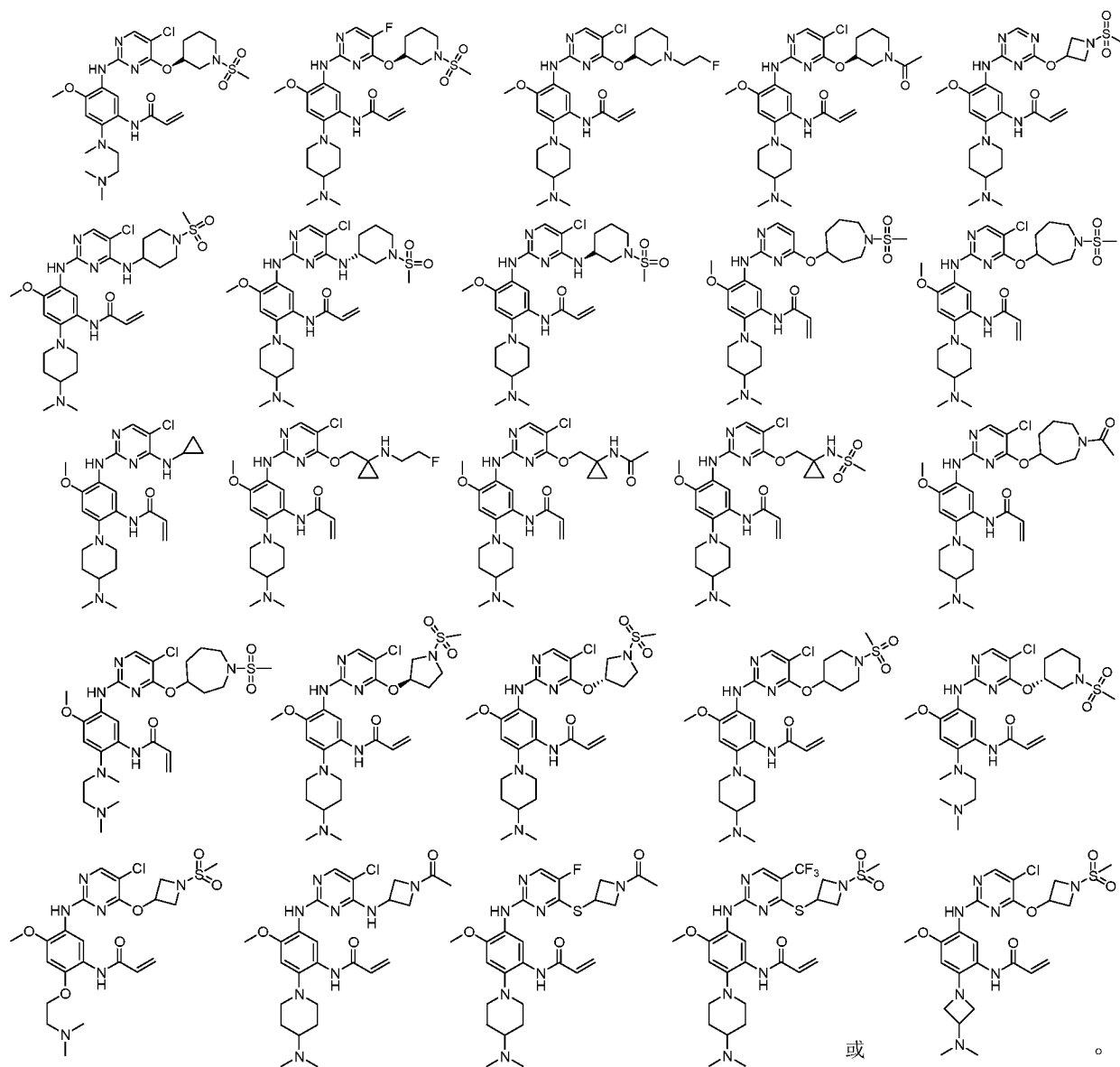
(VI)

式中, Z_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X 、 m_3 、 n_3 、 n_4 、 R_0 如权利要求 3 所定义。

- 10 7. 如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药, 其中, R_3 、 R_5 各自独立地为氢。
8. 如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药, 其中, R_1 为氢。
9. 如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药, 其中, R_2 为甲氧基。
- 15 10. 如权利要求 3 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药, 其中, R_6 和 R_7 各自独立地为氢。
11. 如权利要求 1 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、或其立体异构体、或其前药, 其中, 所述式(I)化合物选自下组:







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/076451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 211/51 (2006.01) i; C07C 211/54 (2006.01) i; C07D 239/02 (2006.01) i; A61K 31/16 (2006.01) i; A61K 31/505 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C211, C07D239, A61K31

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN (REGISTRY, CAPLUS): EGFR, TYROSINE KINASE, PROTEIN KINASE, PHENYL, PYRIMIDINE, ALKENYL AMIDE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102083800 A (AVILA THERAPEUTICS, INC.), 01 June 2011 (01.06.2011), claims 1-31, and description, paragraphs 0089-0091, 0096-0097, 0102, 0516-0517 and 0421	1-14
X	WO 2011140338 A1 (GATEKEEPER PHARMACEUTICALS INC. et al.), 10 November 2011 (10.11.2011), claims 1-57, and description, paragraphs 0049 and 0058-0070	1-14
X	CN 103269704 A (CELGENE AVIOMICS RESEARCH INC.), 28 August 2013 (28.08.2013), abstract, claims 1-56, and description, paragraphs 0009 and 0194-0195	1-14
X	CN 102740847 A (AVILA THERAPEUTICS, INC.), 17 October 2012 (17.10.2012), claims 1-57	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 09 May 2015 (09.05.2015)	Date of mailing of the international search report 17 July 2015 (17.07.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer ZHANG, Dan Telephone No.: (86-10) 62086317

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/076451

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102083800 A	01 June 2011	TW 201004940 A	01 February 2010
		NZ 589843 A	21 December 2012
		US 8450335 B2	28 May 2013
		EP 2361248 A1	31 August 2011
		MX 2010014029 A	21 January 2011
		TW I458721 B	01 November 2014
		AU 2009262068 B2	11 December 2014
		WO 2009158571 A1	30 December 2009
		TW 201437202 A	01 October 2014
		IL 209969 D0	28 February 2011
		CA 2727455 A1	30 December 2009
		JP 2011526299 A	06 October 2011
		US 2013065879 A1	14 March 2013
		JP 2014208674 A	06 November 2014
		US 2013165462 A1	27 June 2013
		US 2010029610 A1	04 February 2010
		WO 2009158571 A8	25 February 2010
		AU 2009262068 A1	30 December 2009
		US 2013072469 A1	21 March 2013
		KR 20110025224 A	09 March 2011
		US 8609679 B2	17 December 2013
WO 2011140338 A1	10 November 2011	US 2013137709 A1	30 May 2013
CN 103269704 A	28 August 2013	AU 2011323626 A1	02 May 2013
		EP 2635284 A4	09 July 2014
		TW 201305118 A	01 February 2013
		MX 2013004894 A	17 October 2013
		AR 083676 A1	13 March 2013
		KR 20130133202 A	06 December 2013
		US 8975249 B2	10 March 2015
		WO 2012061299 A1	10 May 2012
		IL 225883 D0	27 June 2013
		CA 2815858 A1	10 May 2012
		US 2012149687 A1	14 June 2012
		EP 2635284 A1	11 September 2013
		SG 190116 A1	28 June 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/076451

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102740847 A	17 October 2012	JP 2013541561 A	14 November 2013
		EP 2519235 A4	31 July 2013
		WO 2011090760 A4	29 September 2011
		JP 2013515786 A	09 May 2013
		MX 2012007507 A	01 August 2012
		US 2010249092 A1	30 September 2010
		AU 2010343055 A1	21 June 2012
		NZ 600631 A	31 October 2014
		WO 2011090760 A1	28 July 2011
		US 2014213574 A1	31 July 2014
		US 2013065899 A1	14 March 2013
		SG 181962 A1	30 August 2012
		TW 201124399 A	16 July 2011
		US 8338439 B2	25 December 2012
		IL 220155 D0	31 July 2012
		EP 2519235 A1	07 November 2012
		RU 2012123546 A	10 February 2014
		CA 2783624 A1	28 July 2011
		US 8710222 B2	29 April 2014
		KR 20120118020 A	25 October 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/076451

A. 主题的分类

C07C 211/51(2006.01)i; C07C 211/54(2006.01)i; C07D 239/02(2006.01)i; A61K 31/16(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C211, C07D239, A61K31

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, STN(REGISTRY, CAPLUS): 酪氨酸激酶, 蛋白激酶, EGFR, 苯, 嘧啶, 烯酰胺, TYROSINE KINASE, PROTEIN KINASE, PHENYL, PYRIMIDINE, ALKENYL AMIDE

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102083800 A (阿维拉制药公司) 2011年 6月 1日 (2011 - 06 - 01) 权利要求1-31, 说明书0089-0091段, 0096-0097段, 0102段, 0516-0517段, 0421段	1-14
X	WO 2011140338 A1 (GATEKEEPER PHARMACEUTICALS INC等) 2011年 11月 10日 (2011 - 11 - 10) 权利要求1-57, 说明书0049段, 0058-0070段	1-14
X	CN 103269704 A (西建阿维拉米斯研究公司) 2013年 8月 28日 (2013 - 08 - 28) 摘要, 权利要求1-56, 说明书0009段, 0194-0195段	1-14
X	CN 102740847 A (阿维拉制药公司) 2012年 10月 17日 (2012 - 10 - 17) 权利要求1-57	1-14

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 5月 9日

国际检索报告邮寄日期

2015年 7月 17日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

张丹

电话号码 (86-10)62086317

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/076451

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102083800	A	2011年 6月 1日	TW	201004940	A	2010年 2月 1日
				NZ	589843	A	2012年 12月 21日
				US	8450335	B2	2013年 5月 28日
				EP	2361248	A1	2011年 8月 31日
				MX	2010014029	A	2011年 1月 21日
				TW	I458721	B	2014年 11月 1日
				AU	2009262068	B2	2014年 12月 11日
				WO	2009158571	A1	2009年 12月 30日
				TW	201437202	A	2014年 10月 1日
				IL	209969	D0	2011年 2月 28日
				CA	2727455	A1	2009年 12月 30日
				JP	2011526299	A	2011年 10月 6日
				US	2013065879	A1	2013年 3月 14日
				JP	2014208674	A	2014年 11月 6日
				US	2013165462	A1	2013年 6月 27日
				US	2010029610	A1	2010年 2月 4日
				WO	2009158571	A8	2010年 2月 25日
				AU	2009262068	A1	2009年 12月 30日
				US	2013072469	A1	2013年 3月 21日
				KR	20110025224	A	2011年 3月 9日
				US	8609679	B2	2013年 12月 17日
WO	2011140338	A1	2011年 11月 10日	US	2013137709	A1	2013年 5月 30日
CN	103269704	A	2013年 8月 28日	AU	2011323626	A1	2013年 5月 2日
				EP	2635284	A4	2014年 7月 9日
				TW	201305118	A	2013年 2月 1日
				MX	2013004894	A	2013年 10月 17日
				AR	083676	A1	2013年 3月 13日
				KR	20130133202	A	2013年 12月 6日
				US	8975249	B2	2015年 3月 10日
				WO	2012061299	A1	2012年 5月 10日
				IL	225883	D0	2013年 6月 27日
				CA	2815858	A1	2012年 5月 10日
				US	2012149687	A1	2012年 6月 14日
				EP	2635284	A1	2013年 9月 11日
				SG	190116	A1	2013年 6月 28日
				JP	2013541561	A	2013年 11月 14日
CN	102740847	A	2012年 10月 17日	EP	2519235	A4	2013年 7月 31日
				WO	2011090760	A4	2011年 9月 29日
				JP	2013515786	A	2013年 5月 9日
				MX	2012007507	A	2012年 8月 1日
				US	2010249092	A1	2010年 9月 30日
				AU	2010343055	A1	2012年 6月 21日
				NZ	600631	A	2014年 10月 31日
				WO	2011090760	A1	2011年 7月 28日
				US	2014213574	A1	2014年 7月 31日
				US	2013065899	A1	2013年 3月 14日
				SG	181962	A1	2012年 8月 30日
				TW	201124399	A	2011年 7月 16日
				US	8338439	B2	2012年 12月 25日
				IL	220155	D0	2012年 7月 31日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际申请号	PCT/CN2015/076451
-------	-------------------

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)
		EP	2519235 A1	2012年 11月 7日
		RU	2012123546 A	2014年 2月 10日
		CA	2783624 A1	2011年 7月 28日
		US	8710222 B2	2014年 4月 29日
		KR	20120118020 A	2012年 10月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)