

(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
2017 年 11 月 9 日 (09.11.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/190637 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/04 (2006.01) **A61K 31/517** (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/082682

(22) 国际申请日: 2017 年 5 月 2 日 (02.05.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610300511.4 2016 年 5 月 6 日 (06.05.2016) CN

(71) 申请人: 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司
(SHENZHEN TARGETRX, INC.) [CN/CN]; 中国广东省深圳南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 5180057 (CN)。

(72) 发明人: 王义汉 (WANG, Yihan); 中国广东省深圳南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。李焕银 (LI, Yuanyin); 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (CN)。任兴业 (REN, Xingye); 中国广东省深圳市南山区科苑路 15 号科兴科学园 A1 栋 301, Guangdong 518057 (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, DJ, 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, KH, KN, KP, KR, KW, 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。

(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)。

根据细则 4.17 的声明:

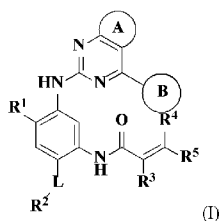
— 关于发明人身份(细则 4.17(i))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: FUSED PYRIMIDINE COMPOUND FOR INHIBITING PROTEIN TYROSINE KINASE ACTIVITY

(54) 发明名称: 用于抑制蛋白酪氨酸激酶活性的稠合嘧啶类化合物



(57) Abstract: Disclosed are a fused pyrimidine compound as shown in formula (I), a preparation thereof and a pharmaceutical composition comprising the compound, a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, solvate, hydrate, crystal form, prodrug or isotope derivative thereof. The compound can be used for treating and/or preventing protein tyrosine kinase-related diseases, such as cell proliferative diseases, cancers and immunological diseases.

(57) 摘要: 一种式(I)所示的稠合嘧啶类化合物、其制备以及含有该化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物的药物组合物。该化合物可用于治疗和/或预防蛋白酪氨酸激酶相关疾病, 例如细胞增殖性疾病、癌症、免疫性疾病。



WO 2017/190637 A1

用于抑制蛋白酪氨酸激酶活性的稠合嘧啶类化合物

技术领域

本发明属于医药领域。具体地，本发明涉及对蛋白酪氨酸激酶活性具有抑制作用的稠合嘧啶类化合物，包含它们的药物组合物，以及它们的制备方法和用途。

背景技术

表皮生长因子受体(即 EGFR、ErbB-1 或 HER1)是 ErbB 受体家族的成员之一，ErbB 受体家族包括四种密切相关的受体酪氨酸激酶成员：EGFR (ErbB-1)、HER2/c-neu (ErbB-2)、Her3 (ErbB-3)和 Her4 (ErbB-4)。EGFR 是胞外蛋白配体的表皮生长因子家族(EGF 家族)成员的细胞表面受体。影响 EGFR 表达或活性的突变可能导致癌症。据报道，在大多数实体瘤如肺癌、乳腺癌和脑瘤中，EGFR 处于失调状态。据估计，30%的上皮癌与 EGFR 或家族成员的突变、扩增或失调有关联。

已经研发出基于通过抗体药或小分子抑制剂药物(例如吉非替尼和厄洛替尼)抑制 EGFR 的治疗方法。在非小细胞肺癌(NSCLC)的情况下，吉非替尼和厄洛替尼对 10%~40%的病人有益处。然而，治疗一段时间后，对吉非替尼或厄洛替尼的获得性耐药性成为主要的临床问题。研究证实，产生耐药性的一个主要原因是由于 T790M 的新突变，其为 EGFR 的“门卫”。然后，研发人员又研发了针对 T790M 的抑制剂，如 BIBW2992，并在临床试验中表现出优势。但是，这些以 EGFR 的 T790M 突变为靶标的抑制剂对野生型 EGFR 也具有相当的抑制活性，这导致的严重的毒副作用限制了其临床应用。所以，有必要进一步研发出更多仅靶向突变型而非野生型的 EGFR 的选择性抑制剂的有效类型。

针对 EGFR 突变型的晚期非小细胞肺癌，虽然吉非替尼、厄洛替尼等 EGFR 激酶抑制剂(EGFR-TKI)取得了令人瞩目的疗效，但是随后发现 EGFR-TKI 在治疗非小细胞肺癌时的原发性耐药或继发性耐药，是我们在治疗晚期非小细胞肺癌面临新的挑战，继而有必要开展新的探索，寻找对策。

第三代及后续的 EGFR 抑制剂包括 AZD9291 和 CO-1686 等化合物，其不可逆抑制 EGFR，并且对具有 T790M 耐药突变的患者有较高的有效率，但是对野生型 EGFR 仍存在抑制作用。

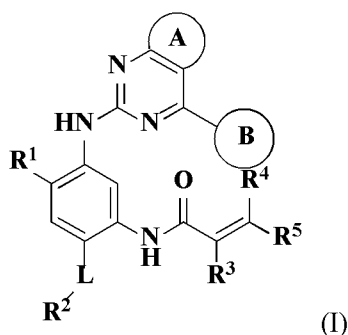
因此，有必要进一步研发新的 EGFR 抑制剂，其不仅能有效抑制 T790M 突变，而且相对于野生型而言对 T790M 突变具有高选择性。

发明内容

本发明提供了一种新的稠合嘧啶类化合物及包含该化合物的组合物及其用途，其具有更好的 EGFR 激酶抑制活性，以及对于耐药突变 T790M、L858R 及其二者的高选择性，可用于治疗、预防以及缓解 EGFR 激酶介导的疾病。

对此，本发明采用的技术方案如下：

本发明的第一方面中，提供了一种式 (I) 所示的稠合嘧啶类化合物，



其中,

R^1 选自 H、-OH、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基;

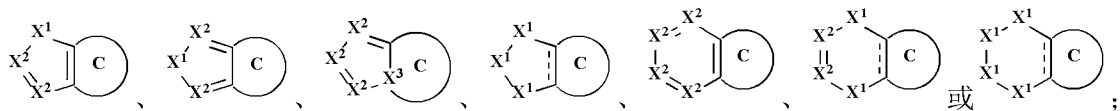
L 选自键、NR、O、CR₂ 或 S; 其中 R 独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基;

R^2 选自 C₁-C₆ 烷基或含有 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 3 至 6 元杂环基, 其中上述基团未被取代或者被 1-3 个以下取代基取代: 卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、NR⁶R⁷; 其中 R^6 、 R^7 各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₃-C₆ 碳环基;

R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、-CN、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

环 A 选自 C₃-C₆ 碳环基、3 至 10 元杂环基、C₆-C₁₄ 芳基或 C₅-C₁₀ 杂芳基;

环 B 选自以下结构:



其中各 X^1 独立地选自 C、N、O 和 S 原子, 各 X^2 和 X^3 独立地选自 C 和 N 原子, 其中含有 X^1 、 X^2 和 X^3 的环任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代;

环 C 选自 C₃-C₆ 碳环基、3 至 10 元杂环基、C₆-C₁₄ 芳基或 C₅-C₁₀ 杂芳基, 其任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代;

==== 表示单键或双键;

R^8 独立地选自 H、卤素、氧代、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基;

或者环上的两个 R^8 一起形成-Z_m-; 其中 Z 独立地选自 CH₂、NH、O、S、SO 或 SO₂; m=2、3、4 或 5;

或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物。

在另一方面, 本发明提供了含有本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在具体实施方案中, 本发明化合物以有效量提供在所述药物组合物中。在具体实施方案中, 本发明化合物以治疗有效量提供。在具体实施方案中, 本发明化合物以预防有效量提供。

在另一方面, 本发明提供了含有本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物, 其还含有其它治疗剂。

在另一方面，本发明提供了包含本发明化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物，和其它治疗剂以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的试剂盒。

在另一个方面，本发明提供了在需要其的受试者中治疗 EGFR 导致的癌症(包括 EGFR 突变导致的癌症，例如，带有 T790M 突变、L858R 突变和 L858R/T790M 双突变的癌症)相关病症的方法，所述方法包括：给予受试者有效量的本发明化合物。在具体实施方案中，所述 EGFR 导致的癌症选自：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌等。在具体实施方案中，口服、皮下、静脉内或肌肉内给药所述化合物。在具体实施方案中，长期给药所述化合物。

由随后的具体实施方式、实施例和权利要求，本发明的其它目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时，既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁-C₆ 烷基”包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅ 和 C₅-C₆ 烷基。

应该理解，当本文描述时，任何下面所定义的基团可以被许多取代基取代，而且相应的定义在下面列出的它们的范围内，包括取代的基团。除非另作说明，否则，术语“取代”如下面所定义。

“C₁-C₆ 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基团，本文也称为“低级烷基”。在一些实施方案中，C₁-C₄ 烷基是特别优选的。所述烷基的实例包括但不限于：甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。除非另作说明，否则，烷基的每个独立地任选被取代，即，未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”)；例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基。在一些实施方案中，烷基是未取代的 C₁-C₆ 烷基(例如，-CH₃)。在一些实施方案中，烷基是取代的 C₁-C₆ 烷基。

“C₁-C₆ 烷氧基”是指基团-OR，其中，R 为取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基。在一些实施方案中，C₁-C₄ 烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和 1,2-二甲基丁氧基。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中，卤素基团是 F、Cl 或 Br。在一些实施方案中，卤素基团是 F 或 Cl。在一些实施方案中，卤素基团是 F。

因此，“C₁-C₆ 卤代烷基”和“C₁-C₆ 卤代烷氧基”是指上述“C₁-C₆ 烷基”和“C₁-C₆ 烷氧基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，C₁-C₄ 卤代烷基是特别优选的，更优选 C₁-C₂ 卤代烷基。在

一些实施方案中，C₁-C₄ 卤代烷氧基是特别优选的，更优选 C₁-C₂ 卤代烷氧基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CCl₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。示例性的所述卤代烷氧基包括但不限于：-OCH₂F、-OCHF₂、-OCF₃，等等。

“C₃-C₆ 碳环基”是指具有 3 至 6 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烷基团。在一些实施方案中，优选 C₅-C₆ 碳环基。碳环基还包括其中上述碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在碳环基环上，且在这样的情况中，碳的数目继续表示碳环基体系中的碳的数目。示例性的所述碳环基包括但不限于：环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环戊二烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)，等等。除非另作说明，否则碳环基的每个独立地为任选取代的，即，未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中，碳环基是未取代的 C₃-C₆ 碳环基。在一些实施方案中，碳环基是取代的 C₃-C₆ 碳环基。

“3 至 10 元杂环基”是指具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 10 元非芳香环系的基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，3 至 6 元杂环基是特别优选的，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系；更优选 5 至 6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系。除非另作说明，否则，杂环基的每个独立地为任选取代的，即，未取代的(“未取代的杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中，杂环基是未取代的 3-10 元杂环基。在一些实施方案中，杂环基是取代的 3-10 元杂环基。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个碳环基稠合的环体系，其中连接点在碳环基环上，或其中上述杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、氧硫杂环戊烯基(1,2-氧硫杂环戊烯基、1,3-氧硫杂环戊烯基)、二硫杂环戊烷基、二氢吡唑基、二氢咪唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噁唑基、二氢异噁唑基、二氢噁二唑基和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：二氢吡嗪基、哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基。示例性的含有一个杂原子的 7 元

杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的 8 元杂环基包括但不限于：氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中也称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于：二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基，等等。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环杂环基)包括但不限于：四氢喹啉基、四氢异喹啉基，等等。

“C₆-C₁₄ 芳基”是指具有 6-14 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如，双环或三环)4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6、10 或 14 个 π 电子)的基团。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C₆ 芳基”；例如，苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C₁₀ 芳基”；例如，萘基，例如，1-萘基和 2-萘基)。在一些实施方案中，芳基具有十四个环碳原子(“C₁₄ 芳基”；例如，蒽基)。在一些实施方案中，C₆₋₁₀ 芳基是特别优选的，更优选 C₆ 芳基。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。除非另作说明，否则，芳基的每个独立地任选被取代，即，未取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中，芳基是未取代的 C₆-C₁₄ 芳基。在一些实施方案中，芳基是取代的 C₆-C₁₄ 芳基。

“C₅-C₁₀ 杂芳基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述杂芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中，C₅-C₆ 杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-6 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系。除非另作说明，否则，杂芳基的每个独立地任选被取代的，即，未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基是未取代的 5-10 元杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基是取代的 5-10 元杂芳基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的 5 元杂芳基包括但不限于：四唑基。示例性的含有一个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于：吡啶基。示例性的含有两个杂原子的 6 元杂芳基包括但不限于：哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的 6 元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂芳基包括但不限于：氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的 5,6-双环杂芳基包括但不限于：吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯

并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的 6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌琳基、喹喔琳基、酞嗪基和喹啉基。

其它定义

术语“药学上可接受的盐”是指，在可靠的医学判断范围内，适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等，并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如，Berge 等人在 J.Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，或与有机酸形成的盐，例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸，或使用本领域使用的方法形成的盐，例如，离子交换方法。其它药学上可接受的盐包括：己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐，等等。衍生自合适的碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐，等等。如果合适的话，进一步的药学上可接受的盐包括使用反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子，反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

给药的“受试者”包括但不限于：人(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物，例如，哺乳动物，例如，灵长类(例如，食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者是非人动物。

“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

除非另作说明，否则，本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用，它降低疾病、障碍或病症的严重程度，或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”)，还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

通常，化合物的“有效量”是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样，本发明化合物的有效量可以根据下列因素而改变：例如，生物学目标、化合物的药物动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗和预防性治疗有效量。

除非另作说明，否则，本文使用的化合物的“治疗有效量”是在治疗疾病、障碍或病症的过程中足

以提供治疗益处的数量，或使与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状延迟或最小化。化合物的治疗有效量是指单独使用或与其它疗法联用的治疗剂的数量，它在治疗疾病、障碍或病症的过程中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或增强其它治疗剂的治疗效能的数量。

除非另作说明，否则，本文使用的化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症的数量，或足以预防与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状的数量，或防止疾病、障碍或病症复发的数量。化合物的预防有效量是指单独使用或与其它药剂联用的治疗剂的数量，它在预防疾病、障碍或病症的过程中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防的数量，或增强其它预防药剂的预防效能的数量。

“组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明的治疗剂。例如，本发明化合物可以与另一治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药，或与另一治疗剂一起呈单一单位剂型同时给药。

“EGFR 导致的癌症”是指以 EGFR 基因的不适合的高表达为特征或以改变 EGFR 核酸分子或多肽的生物活性的 EGFR 基因突变为特征的癌症。EGFR 导致的癌症可出现在任何组织(包括脑、血液、结缔组织、肝、口、肌肉、脾、胃、睾丸和气管)中。EGFR 导致的癌症包括但不限于非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌。

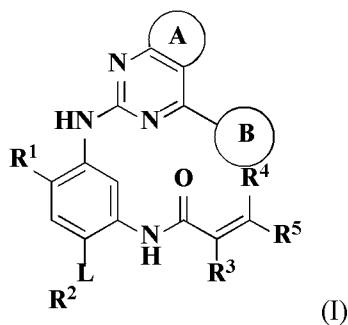
“EGFR 突变”或“EGFR 突变体”包括 EGFR 蛋白或 EGFR 编码序列的氨基酸或核苷酸序列中一个或多个缺失、置换或添加。EGFR 突变还可以包括一个或多个缺失、置换或添加，或其片段，只要该突变体相对于野生型 EGFR 保留或增加了酪氨酸激酶活性。在具体的 EGFR 突变中，激酶或磷酸化活性相对于野生型 EGFR 可以增加或减少(例如，至少 5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或甚至 100%)。示例性的 EGFR 突变包括但不限于 T790M 突变、L858R 突变和 L858R/T790M 双突变。

具体实施方式

化合物

本文中，“本发明化合物”指的是以下的式(I)化合物、其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物。

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物：



其中,

R^1 选自 H、卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基;

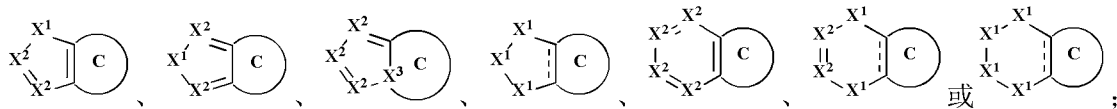
L 选自键、NR、O、CR₂ 或 S; 其中 R 独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基;

R^2 选自 C₁-C₆ 烷基或含有 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 3 至 6 元杂环基, 其中上述基团未被取代或者被 1-3 个以下取代基取代: 卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、NR⁶R⁷; 其中 R^6 、 R^7 各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₃-C₆ 碳环基;

R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、-CN、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

环 A 选自 C₃-C₆ 碳环基、3 至 10 元杂环基、C₆-C₁₄ 芳基或 C₅-C₁₀ 杂芳基;

环 B 选自以下结构:



其中各 X^1 独立地选自 C、N、O 和 S 原子, 各 X^2 和 X^3 独立地选自 C 和 N 原子, 其中含有 X^1 、 X^2 和 X^3 的环任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代;

环 C 选自 C₃-C₆ 碳环基、3 至 10 元杂环基、C₆-C₁₄ 芳基或 C₅-C₁₀ 杂芳基, 其任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代;

==== 表示单键或双键;

R^8 独立地选自 H、卤素、氧代、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基;

或者环上的两个 R^8 一起形成-Z_m-; 其中 Z 独立地选自 CH₂、NH、O、S、SO 或 SO₂; m=2、3、4 或 5;

或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物。

优选地, 在该实施方案中, R^1 独立地选自卤素、-OH、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基。更优选地, R^1 独立地选自卤素、-OH、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基。更优选地, R^1 为 C₁-C₆ 烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和 1,2-二甲基丁氧基。更优选地, R^1 为 C₁-C₄ 烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基和仲丁氧基。更优选地, R^1 为卤素, 例如 Cl 或 Br。

更优选地, R^1 为 Cl 或甲氧基。最优选地, R^1 为甲氧基。

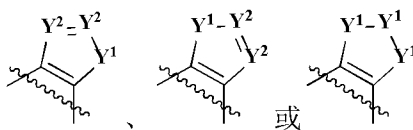
优选地, 在该实施方案中, L 选自键、NR、O、 CR_2 、或 S, 其中 R 选自 H 或 C_1 - C_6 烷基。更优选地, L 选自 NR、O、或 S, 其中 R 选自 C_1 - C_6 烷基。最优选地, L 选自 NR, 且 R 为甲基。

优选地, 在该实施方案中, R^2 选自被 1-3 个取代基取代的 C_1 - C_6 烷基或含有 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 3 至 6 元杂环基, 其中, 所述的取代基为卤素、-OH、-CN、-NO₂、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 NR^6R^7 。更优选地, R^2 选自被 1-3 个取代基取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中, 所述的取代基为 NR^6R^7 。更优选地, R^2 选自 1 个取代基取代的 C_1 - C_4 烷基, 其中, 所述的取代基为 NR^6R^7 。最优选地, R^2 选自 1 个取代基取代的乙基, 其中, 所述的取代基为 $N(CH_3)_2$ 。

优选地, 在该实施方案中, R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素或 C_1 - C_6 烷基。更优选地, R^3 、 R^4 和 R^5 均为 H。

优选地, 在该实施方案中, 环 A 选自 C_5 - C_6 碳环基、5 至 6 元杂环基、 C_6 芳基或 C_5 - C_6 杂芳基。更优选地, 环 A 选自 5 至 6 元杂环基或 C_5 - C_6 杂芳基。更优选地, 环 A 选自 C_5 - C_6 杂芳基。最优选地, 环 A 选自 C_5 杂芳基。

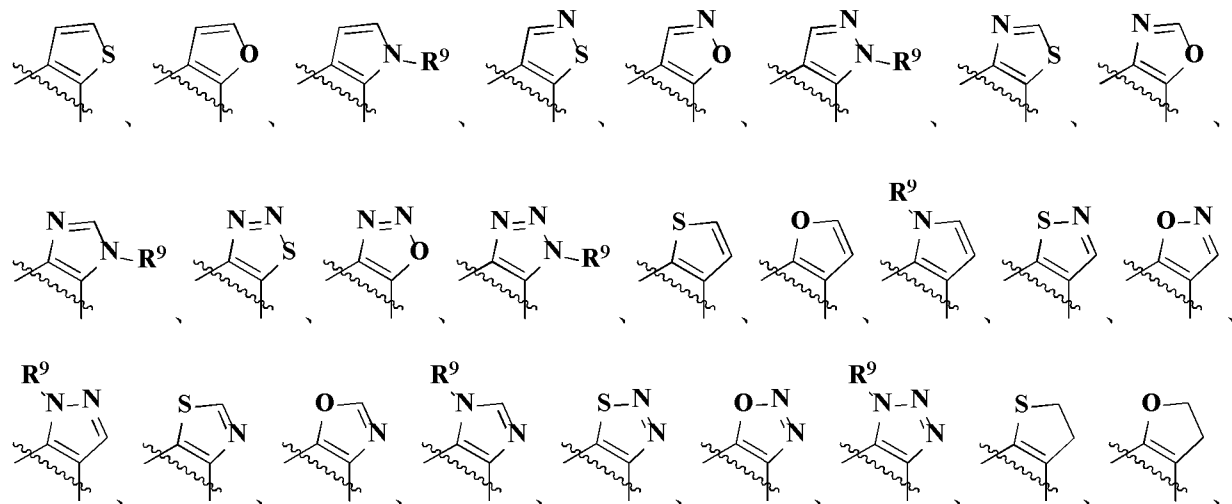
在环 A 的优选技术方案中, 环 A 具有以下结构:

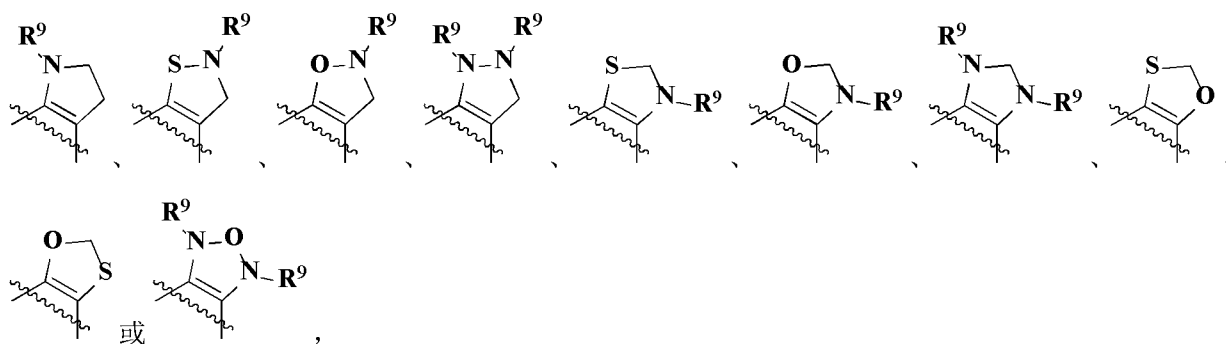


其中,

各 Y^1 独立地选自 C、N、O 或 S 原子, 各 Y^2 独立地选自 C 或 N 原子, 其任选被选自以下的 R^9 取代基取代: H、卤素、-CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 C_1 - C_6 烷基磺酰基, 其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 C_1 - C_6 烷基磺酰基任选地被一个或多个 -OH 取代。

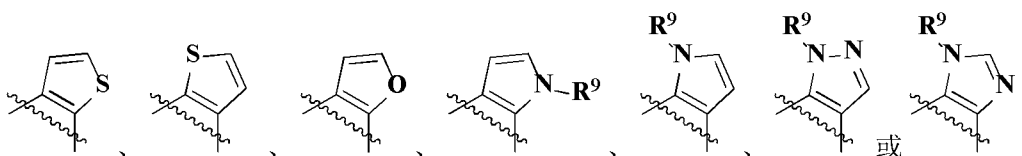
在上述技术方案的更优选的实施方案中, 环 A 具有以下结构:





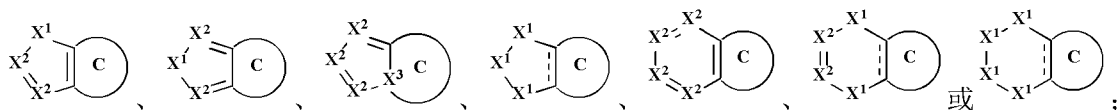
其中 R^9 独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 C_1 - C_6 烷基磺酰基，其中所述 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 C_1 - C_6 烷基磺酰基任选地被一个或多个 -OH 取代。

在上述技术方案的更优选的实施方案中，环 A 具有以下结构：



其中 R^9 独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 -OH 取代的 C_1 - C_6 烷基。

优选地，在该实施方案中，环 B 具有以下结构：



其中各 X^1 独立地选自 C、N、O 和 S 原子，各 X^2 和 X^3 独立地选自 C 和 N 原子，其中含有 X^1 、 X^2 和 X^3 的环任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代；

环 C 选自 C_5 - C_6 碳环基、5 至 6 元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_5 - C_6 杂芳基，其任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代；

==== 表示单键或双键；

R^8 独立地选自 H、卤素、氧代、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 卤代烷氧基；或者环上的两个 R^8 一起形成 $-(CH_2)_m-$ 、 $-NH(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-S(CH_2)_n-$ 、 $-SO(CH_2)_n-$ 、 $-SO_2(CH_2)_n-$ 、 $-CH_2NH(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2S(CH_2)_p-$ 、 $-CH_2SO(CH_2)_p-$ 或 $-CH_2SO_2(CH_2)_p-$ ；其中 $m=2$ 、3、4 或 5； $n=1$ 、2 或 3； $p=1$ 或 2。

在上述技术方案的更优选的实施方案中， X^1 为 C 原子。在上述技术方案的更优选的实施方案中， X^1 为 N 原子。在上述技术方案的更优选的实施方案中， X^1 为 O 原子。在上述技术方案的更优选的实施方案中， X^1 为 S 原子。

在上述技术方案的更优选的实施方案中， X^2 为 C 原子。在上述技术方案的更优选的实施方案中， X^2 为 N 原子。

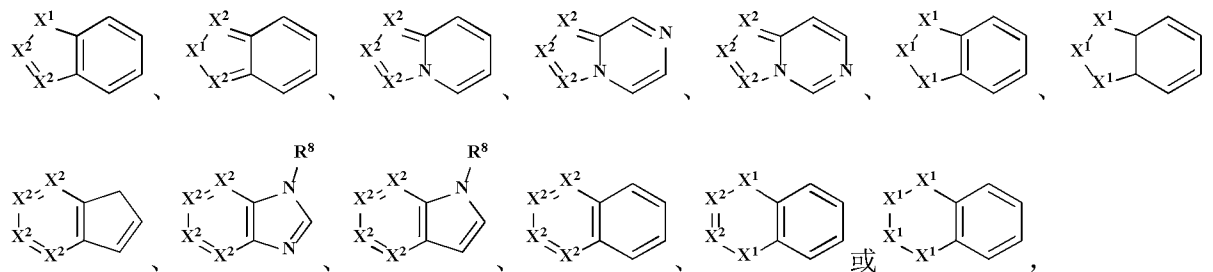
在上述技术方案的更优选的实施方案中， X^3 为 C 原子。在上述技术方案的更优选的实施方案中，

X^3 为 N 原子。

在上述技术方案的更优选的实施方案中, 环 C 选自 C_5 - C_6 碳环基、5 至 6 元杂环基、 C_6 芳基或 C_5 - C_6 杂芳基。在上述技术方案的更优选的实施方案中, 环 C 选自环戊二烯基、环己二烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、二氢吡嗪基。

在上述技术方案的更优选的实施方案中, R^8 独立地选自 H、F、氧代和 C_1 - C_6 烷基。在上述技术方案的更优选的实施方案中, 环上的两个 R^8 一起形成 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_2-$ 或 $-CH_2OCH_2-$ 。

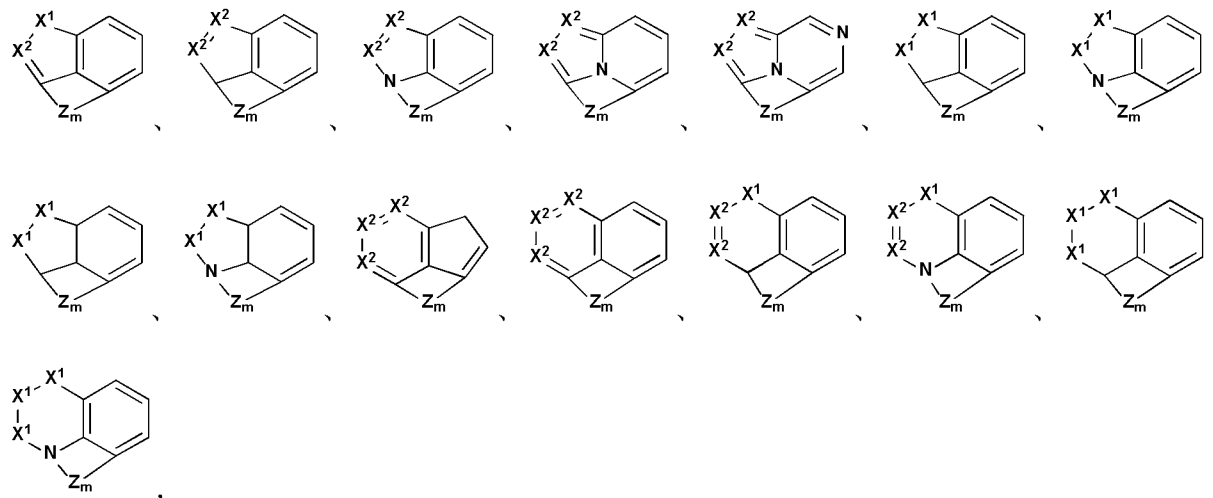
在上述技术方案的更优选的实施方案中, 环 B 具有以下结构:



其中各环任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代, 且 R^8 、 X^1 和 X^2 如上所定义。

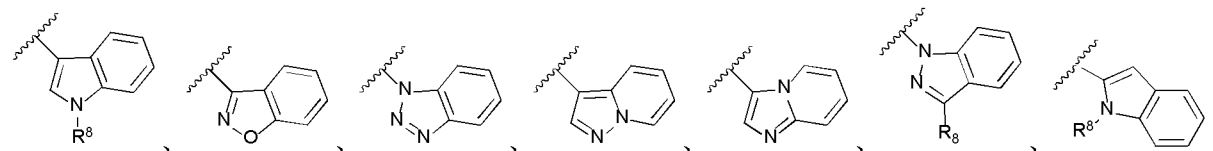
在上述技术方案的更优选的实施方案中, 同一个环上的两个 R^8 一起形成 $-Z_m-$ 。在上述技术方案的更优选的实施方案中, 不同环上的两个 R^8 一起形成 $-Z_m-$ 。

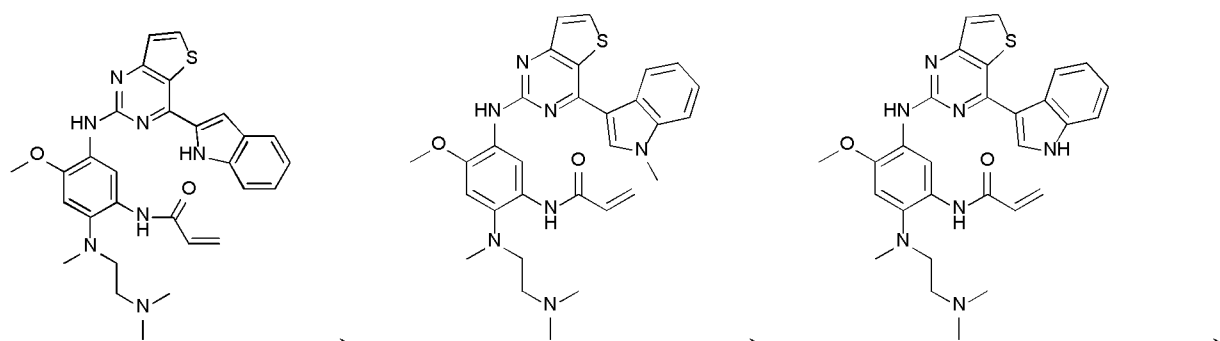
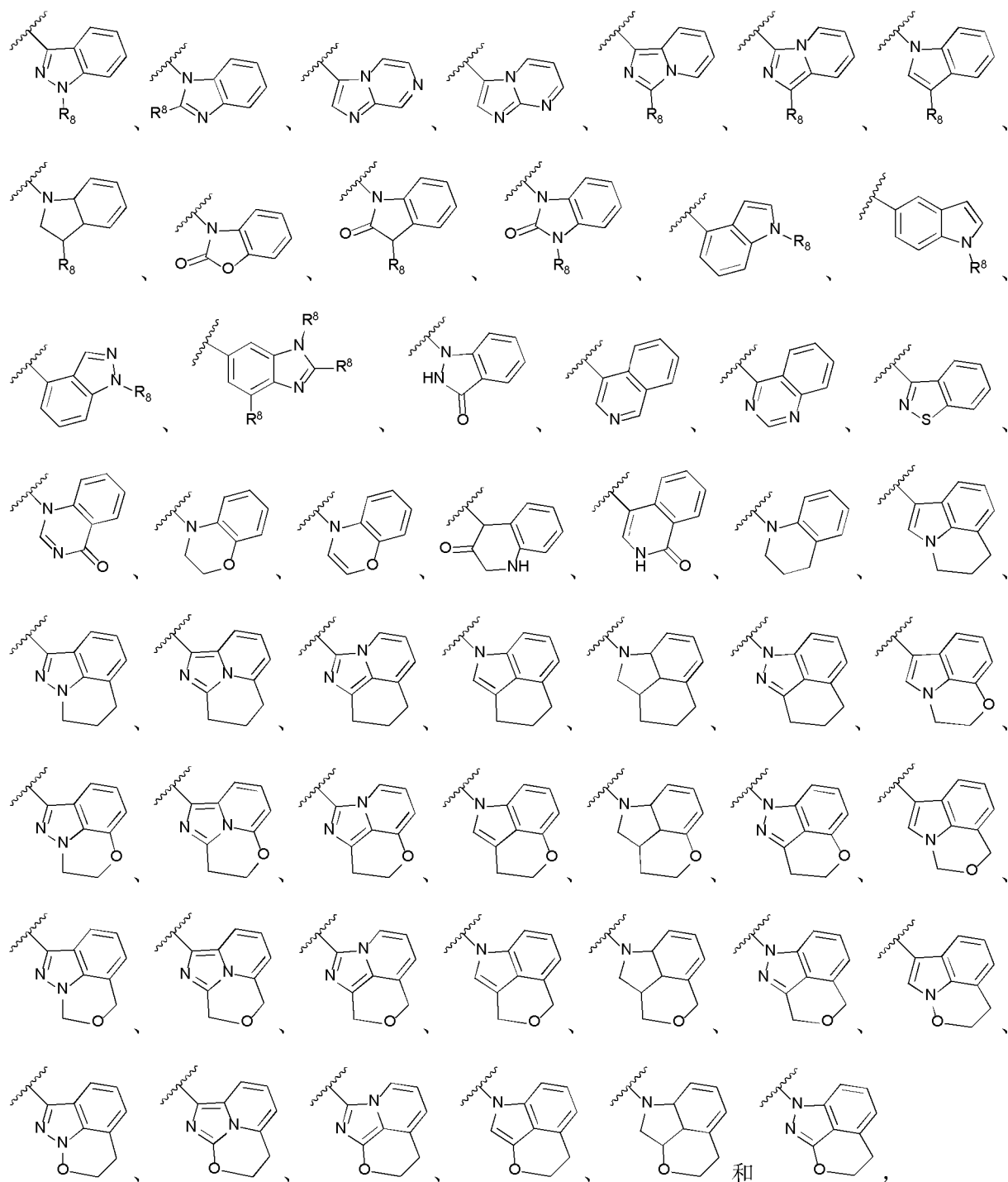
在上述技术方案的更优选的实施方案中, 环 B 具有以下结构:

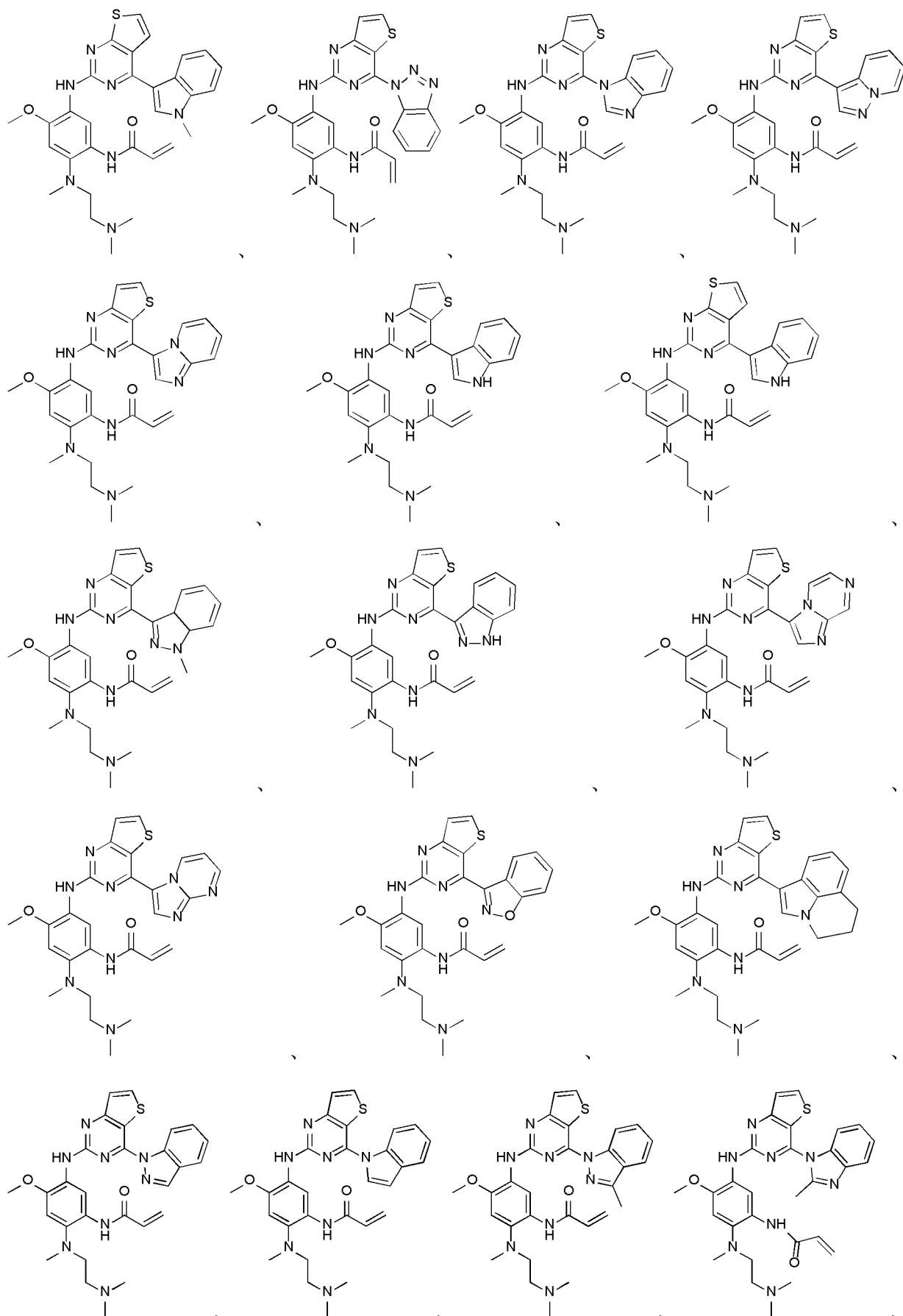


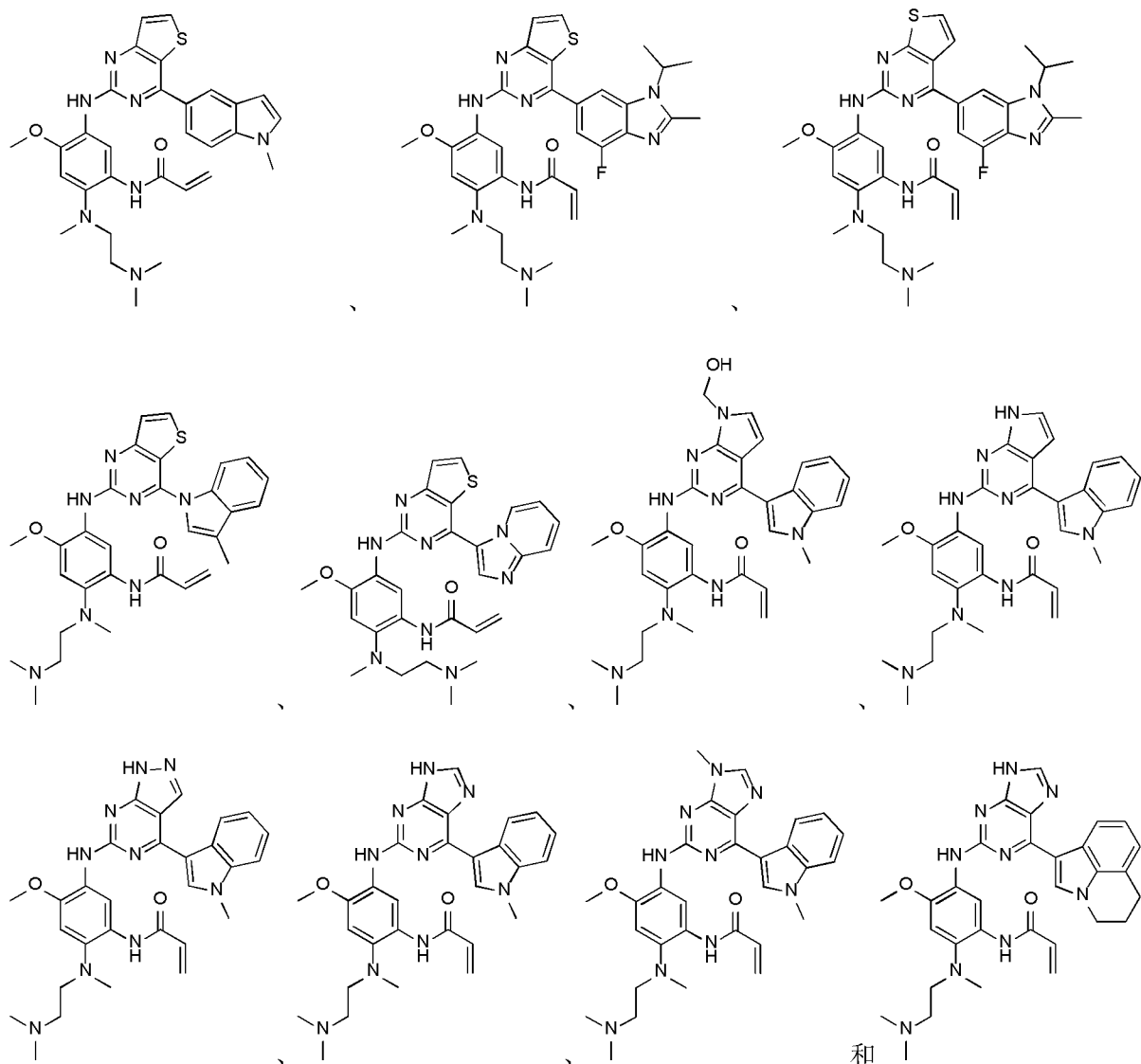
其中各环任选地被 1-2 个 R^8 取代基取代, 且 R^8 、 Z 、 m 、 X^1 和 X^2 如上所定义。

更优选地, 在一些实施方案中, 环 B 选自以下基团:









本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

本发明也包括本发明化合物的所有合适的同位素衍生物。本发明化合物的同位素衍生物的定义为其中至少一个原子被具有相同原子数但原子质量与自然界中通常发现的原子质量不同的原子代替。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素，例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 和 ^{36}Cl 。本发明化合物的一些同位素衍生物，例如其中掺入放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的那些，可用于药物和/或底物组织分布研究。氚化(即 ^3H)和碳-14 (即 ^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而为特别优选的。此外，用同位素(例如氘，即 ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而得到的一些治疗优点，例如增加的体内半衰期或减少的剂量需要，并且因此

在一些情况下可以是优选的。本发明化合物的同位素衍生物通常可以通过如下制备：常规程序例如通过说明性方法或通过下文实施例中描述的制备，其使用合适试剂的适当同位素衍生物。

本发明化合物或其药学上可接受的盐可以是无定形或结晶形式。此外，本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此，本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。

本领域技术人员将理解，许多有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

此外，前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的的前药描述于 T. Higuchi 和 V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series 的 Vol. 14, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及 D. Fleisher, S. Ramon 和 H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

前药为任何共价键合的载体，当将这种前药给予患者时，其在体内释放式(I)化合物。通常通过修饰官能团来制备前药，修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前药包括，例如，其中羟基、胺或巯基与任意基团键合的本发明化合物，当将其给予患者时，可以裂解形成羟基、胺或巯基。因此，前药的代表性实例包括(但不限于)式(I)化合物的醇、巯基和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。另外，在羧酸(-COOH)的情况下，可以使用酯，例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药学上可接受的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

药物组合物、制剂和试剂盒

在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中，所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中，所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

本发明还包括试剂盒(例如, 药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂, 以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如, 小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中, 提供的试剂盒还可以任选包括第三容器, 其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中, 提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

下列制剂实施例说明可根据本发明制备的代表性的药物组合物。然而, 本发明不限于下列药物组合物。

示例性的制剂 1-片剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约 1:2 的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为 0.3-30mg 片剂(每个片剂含有 0.1-10mg 活性化合物)。

示例性的制剂 2-片剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约 1:2 的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为 30-90mg 片剂(每个片剂含有 10-30mg 活性化合物)。

示例性的制剂 3-片剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约 1:2 的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为 90-150mg 片剂(每个片剂含有 30-50mg 活性化合物)。

示例性的制剂 4-片剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约 1:2 的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为 150-240mg 片剂(每个片剂含有 50-80mg 活性化合物)。

示例性的制剂 5-片剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约 1:2 的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为 240-270mg 片剂(每个片剂含有 80-90mg 活性化合物)。

示例性的制剂 6-片剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约 1:2 的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为 270-450mg 片剂(每个片剂含有 90-150mg 活性化合物)。

示例性的制剂 7-片剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与干燥的凝胶粘合剂以约 1:2 的重量比混合。加入较少量的硬脂酸镁作为润滑剂。使该混合物在压片机中成型为 450-900mg 片剂(每个片剂含有 150-300 mg 活性化合物)。

示例性的制剂 8-胶囊剂: 可以将干粉形式的本发明化合物与淀粉稀释剂以约 1:1 的重量比混合。将该混合物填充到 250mg 胶囊中(每个胶囊含有 125mg 活性化合物)。

示例性的制剂 9-液体: 可以将本发明化合物(125mg)与蔗糖(1.75g)和黄原胶(4mg)混合, 且可将得到的混合物共混, 通过 No. 10 筛目美国筛, 然后与预先制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(11:89,

50mg)的水溶液混合。将苯甲酸钠(10mg)、调味剂和着色剂用水稀释，并在搅拌下加入。然后，可以加入充足的水，得到 5mL 的总体积。

*示例性的制剂/10-注射剂:*可以将本发明化合物溶解或悬浮在缓冲无菌盐水可注射的水性介质中，达到约 5mg/mL 的浓度。

给药

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药，包括但不限于：口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如，本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

通常，给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况，包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度，等等，可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

当用于预防本发明所述病症时，给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物，典型地基于医生的建议并在医生监督下给药，剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者，通常包括具有所述病症的家族史的受试者，或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物，例如，3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等，或者可无限期地持续给药，例如，受试者的余生。在一些实施方案中，长期给药意欲在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平，例如，在治疗窗内。

可以使用各种给药方法，进一步递送本发明的药物组合物。例如，在一些实施方案中，可以推注给药药物组合物，例如，为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平，例如，肌内或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放，而直接递送至静脉的推注(例如，通过 IV 静脉滴注)能够更加快速地递送，使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中，可以以持续输液形式给予药物组合物，例如，通过 IV 静脉滴注，从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外，在其它实施方案中，可以首先给予推注剂量的药物组合物，而后持续输液。

口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而，更通常，为了便于精确地剂量给药，以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位，每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器，或者在固

体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中，所述化合物通常为较少的组分(约 0.1 至约 50 重量%，或优选约 1 至约 40 重量%)，剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

对于口服剂量，代表性的方案是，每天一个至五个口服剂量，尤其是两个至四个口服剂量，典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式，每个剂量提供大约 0.01 至大约 20 mg/kg 的本发明化合物，优选的剂量各自提供大约 0.1 至大约 10 mg/kg，尤其是大约 1 至大约 5 mg/kg。

为了提供与使用注射剂量类似的血液水平，或比使用注射剂量更低的血液水平，通常选择透皮剂量，数量为大约 0.01 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 20%重量，优选大约 0.1 至大约 10%重量，且更优选大约 0.5 至大约 15%重量。

从大约 1 至大约 120 小时，尤其是 24 至 96 小时，注射剂量水平在大约 0.1 mg/kg/小时至至少 10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平，还可以给予大约 0.1 mg/kg 至大约 10 mg/kg 或更多的预载推注。对于 40 至 80 kg 的人类患者来说，最大总剂量不能超过大约 2 g/天。

适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂，等等。固体形式可包括，例如，任何下列组份，或具有类似性质的化合物：粘合剂，例如，微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如，淀粉或乳糖，崩解剂，例如，褐藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂，例如，硬脂酸镁；助流剂，例如，胶体二氧化硅；甜味剂，例如，蔗糖或糖精；或调味剂，例如，薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水，或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述，在这种组合物中，活性化合物典型地为较少的组分，经常为约 0.05 至 10%重量，剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时，活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者，活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的，且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此，经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中，本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予，或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中，所述制剂包含水。在另

一个实施方案中，所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精，其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基，其包括但不限于：甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中，所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精，例如，磺丁基醚 β -环糊精，也称作 Captisol。参见，例如，U.S.5,376,645。在一些实施方案中，所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如，在水中，10-50%)。

组合

本发明化合物或其组合物可以与其它治疗剂组合给药，以治疗所述疾病。已知治疗剂的实例包括但不限于阿德力霉素(Adriamycin)、地塞米松(dexamethasone)、长春新碱(vincristine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、氟尿嘧啶(flourouracil)、拓朴替康(topotecan)、紫杉酚(taxol)、干扰素、铂衍生物、紫杉烷(taxane)(例如太平洋紫杉醇(paclitaxel))、长春花生物碱(例如长春碱(vinblastine))、蒽环霉素(anthracycline)(例如多柔比星(doxorubicin))、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)(例如依托泊苷(etoposide))、顺铂(cisplatin)、mTOR 抑制剂(例如雷帕霉素(rapamycin))、甲氨蝶呤(methotrexate)、放线菌素 D(actinomycin D)、海兔毒素 10 (dolastatin 10)、秋水仙碱(colchicine)、吐根素(emetine)、三甲曲沙(trimetrexate)、氯苯氨啉(metoprine)、环孢霉素(cyclosporine)、道诺霉素(daunorubicin)、替尼泊苷(teniposide)、两性霉素(amphotericin)、烷化剂(例如苯丁酸氮芥(chlorambucil))、5-氟尿嘧啶、喜树碱(camptothecin)、顺铂、甲硝哒唑(metronidazole)以及 GleevecTM。在其它实施例中，本发明化合物与如阿瓦斯汀(Avastin)或维克替比(VECTIBIX)等生物剂组合给药。

在一些实施方案中，本发明化合物或其组合物可以与选自以下中的任一种或一种以上的抗增殖剂或化学治疗剂组合给药：阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维甲酸(alitretinoin)、别嘌醇(allopurinol)、六甲蜜胺(altretamine)、氨磷汀(amifostine)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、BCG Live、贝伐单抗(bevacuzimab)、氟尿嘧啶、贝瑟罗汀(bexarotene)、博莱霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、二甲睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、喜树碱、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、塞内昔布(celecoxib)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、放线菌素 D、达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)、道诺霉素、地尼白介素(denileukin)、右雷佐生(dexrazoxane)、多烯紫杉醇(docetaxel)、多柔比星、盐酸多柔比星、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、表柔比星(epirubicin)、依泊汀 α (epoetin alfa)、埃罗替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦(exemestane)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟维司群(fulvestrant)、吉非替尼、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、乙酸组氨瑞林(histrelin acetate)、羟基脲(hydroxyurea)、替伊莫单抗(ibritumomab)、艾达霉素(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、

甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、伊立替康(irinotecan)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、6-MP、巯乙磺酸钠(mesna)、甲氨蝶呤、补骨脂素(methoxsalen)、丝裂霉素 C (mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、诺龙(nandrolone)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、帕利夫明(palifermin)、帕米膦酸盐(pamidronate)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷司他汀(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、沙格司亭(sargramostim)、索拉非尼(sorafenib)、链脲霉素(streptozocin)、顺丁烯二酸舒尼替尼(sunitinib maleate)、滑石、他莫西芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷、VM-26、睾内酯(testolactone)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、6-TG、噻替派(thiotepa)、拓朴替康、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)、ATRA、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、伐柔比星(valrubicin)、长春碱、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、唑来膦酸盐(zoledronate)或唑来膦酸(zoledronic acid)。

本发明化合物还可以组合的治疗剂的其它实例包括但不限于：用于阿尔茨海默氏病(Alzheimer's Disease)的治疗剂，如盐酸多奈哌齐(donepezil hydrochloride)和雷斯替明(rivastigmine)；用于帕金森氏病(Parkinson's Disease)的治疗剂，如 L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)以及三环癸胺(amantadine)；用于多发性硬化症(Multiple Sclerosis; MS)的治疗剂，如 β 干扰素、乙酸格拉默(glatiramer acetate)和米托蒽醌；用于哮喘的治疗剂，如舒喘宁(albuterol)和孟鲁司特；用于精神分裂症的治疗剂，如再普乐(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思瑞康(seroquel)以及氟哌啶醇(haloperidol)；消炎剂，如皮质类固醇、TNF 阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤(azathioprine)、环磷酰胺以及柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)；免疫调节剂和免疫抑制剂，如环孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素、霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤以及柳氮磺胺吡啶；神经营养因子，如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO 抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)以及抗帕金森氏病剂；用于心血管疾病的治疗剂，如 β 阻断剂、ACE 抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙离子通道阻断剂以及他汀类(statin)；用于肝病的治疗剂，如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素以及抗病毒剂；用于血液病症的治疗剂，如皮质类固醇、抗白血病剂以及生长因子；以及用于免疫缺陷病症的治疗剂，如 γ 球蛋白。

那些其它活性剂可以与含有本发明化合物的组合物分开给药，作为多次给药方案的一部分。或者，那些活性剂可以是单一剂型的一部分，与本发明化合物一起混合在单一组合物中。如果作为多次给药

方案的一部分给药,那么两种活性剂可以同时、依次或彼此间隔一段时间(通常彼此间隔在 5 小时以内)提供。

治疗

本发明提供了一种抑制蛋白酪氨酸激酶(如 EGFR 激酶)的方法或治疗疾病(如癌症、细胞增殖性疾病、炎症、感染、免疫性疾病、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病)的方法,它包括步骤:给需要治疗的受试者给药本发明化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物,或给药本发明所述的药物组合物。

本发明化合物可用于治疗 EGFR 导致的癌症。尤其是,所述化合物可用于治疗表达 EGFR 突变体的 EGFR 导致的癌症和用于治疗对 RTKI 疗法(例如,厄洛替尼或吉非替尼)难治的 EGFR 导致的癌症。

本发明化合物是 EGFR 的至少一种突变体的抑制剂并且因此适用于治疗与一种或一种以上 EGFR 突变体(例如缺失突变、活化突变、抗性突变或其组合,具体实例包括 T790M 突变、L858R 突变和 L858R/T790M 双突变)的活性相关的一种或一种以上病症。因此,在具体实施方案中,本发明提供一种治疗突变 EGFR 介导的病症的方法,其包含向有需要的患者给药本发明化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物,或给药本发明所述的药物组合物的步骤。

本发明化合物可治疗的癌症包括但不限于:非小细胞肺癌(NSCLS)、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌等过度增殖性疾病。此外,本发明化合物也可用于在需要此类治疗的患者中起到预防癌症复发的维持作用。

本发明化合物的有效量通常在平均日剂量为 0.01 mg 至 50 mg 化合物/千克患者体重,优选 0.1 mg 至 25 mg 化合物/千克患者体重,以单次或多次给药。通常,本发明化合物可向该有此治疗需要的患者以每位患者约 1 mg 至约 3500 mg 的日剂量范围给药,优选 10 mg 至 1000 mg。例如,每位患者的日剂量可为 10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350、400、500、600、700、800、900 或 1000 mg。可每天、每周(或间隔数天)或以间歇时间表,给药一次或多次。例如,可在每周的基础上(例如每周一),每天给予所述化合物一次或多次,不定地或持续几周,例如 4-10 周。或者,可每天给药持续几天(例如 2-10 天),然后几天(例如 1-30 天)不给药所述化合物,不定地重复该循环或重复给定的次数,例如 4-10 个循环。例如,本发明化合物可每天给药持续 5 天,然后间断 9 天,然后再每天给药持续 5 天,然后间断 9 天,以此类推,不定地重复该循环或共重复 4-10 次。

当 EGFR-TKI (例如,厄洛替尼或吉非替尼)与本发明化合物组合使用时,该组合疗法的各个成分可以以它们单一疗法的剂量水平和方案给药。例如,厄洛替尼,对于治疗非小细胞肺癌,已经以每天 150 mg 口服给药,对于胰腺癌,已经以每天 100 mg 口服给药。在另一实例中,吉非替尼对于治疗非

小细胞肺癌已经以每天 250 mg 口服给药。

优选地，当 EGFR-TKI (例如，厄洛替尼或吉非替尼)与本发明化合物组合使用，其一种或两种成分的剂量水平相比于单独使用时降低。

实施例

提供以下实施例以便为本领域技术人员提供如何进行、制备和评估本文请求保护的方法和化合物的完整公开和说明，旨在仅仅示例本发明而非限制本发明的范围。

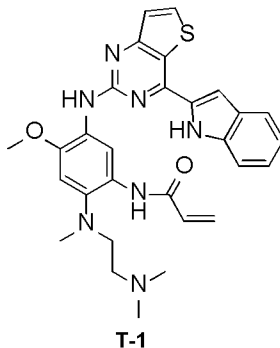
合成方法

本发明化合物可按照本领域常规方法，并使用合适的试剂、原料和本领域技术人员已知的纯化方法制备。

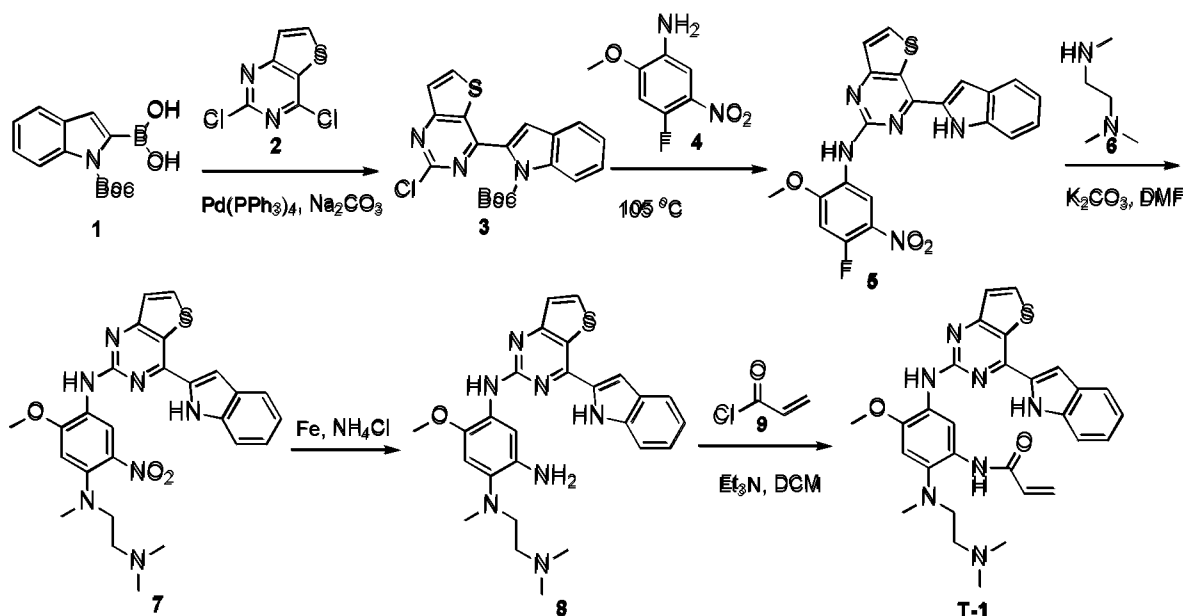
下面更具体地描述本发明式 I 结构化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

通常，在制备中，各反应通常在惰性溶剂中，在室温至回流温度(如 0 °C~100 °C，优选 0 °C~80 °C)进行。反应时间通常为 0.1 小时-60 小时，优选 0.5-24 小时。

实施例 1 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡唑-2-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-1)



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 3 的合成。

氮气氛围下，依次将 2,4-二氯噻吩并 [3,2-d] 嘧啶（化合物 2，393 mg, 1.9 mmol）， Na_2CO_3 （201 mg, 1.9 mmol）， $\text{Pd(PPh}_3)_4$ （44 mg, 0.038 mmol）加入至 1-叔丁氧羰基-1H-吡咯-2-硼酸（0.5 g, 1.9 mmol）的乙醇（7mL）溶液中，该反应液在 70°C 下搅拌 2 小时后，冷却至室温，移除溶剂，用柱色谱分离纯化得到白色固体产物 600 mg，收率为 96%。LC-MS(APCI): $m/z = 386.1(\text{M}+1)^+$, $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ (δ/ppm) 8.28-8.24(m, 1H), 8.13(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.67(m, 1H), 7.58(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.37-7.31(m, 1H), 7.25(s, 1H), 1.32(s, 9H)。

步骤 2 化合物 5 的合成。

依次将化合物 4（186 mg, 1.2 mmol）和对甲苯磺酸一水合物（228 mg, 1.44 mmol）加入至化合物 3（385 mg, 1.2 mmol）的 2-戊醇（6 mL）溶液中，加热至 105°C 并反应过夜后，反应液冷却至室温，过滤后用乙酸乙酯洗涤得到黄色固体产物 400 mg，收率为 92%。LC-MS(APCI): $m/z = 436.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 7 的合成。

氮气氛围下，依次将化合物 6（280 mg, 2.75 mmol）和碳酸钾（507 mg, 3.68 mmol）加入至化合物 5（400 mg, 0.92 mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺（DMF, 5 mL）溶液中，室温下搅拌 3 小时后过滤，用二氯甲烷萃取，收集有机相得到红色固体产物 426 mg，收率为 90%。LC-MS(APCI): $m/z = 518.1(\text{M}+1)^+$, $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ (δ/ppm) 9.94 (br s, 1H), 9.59(s, 1H), 7.94(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60(s, 1H), 7.46(d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.33(m, 2H), 7.18(t, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 6.67(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.32(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.94(s, 3H), 2.61(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.29(s, 6H)。

步骤 4 化合物 8 的合成。

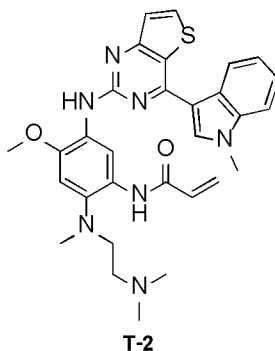
氮气氛围下，依次将铁粉（276 mg, 4.9 mmol）、氯化铵（66 mg, 1.23 mmol）加入至化合物 7（426mg, 0.82mmol）的乙醇（6 mL）和水（2 mL）溶液中，加热至 85°C 反应 2 小时后，冷却至室温，过滤减

压移除溶剂, 用 $\text{CH}_3\text{Cl}:\text{i-PrOH}$ (3:1) 萃取, 收集有机相得到棕色固体产物, 直接用于下一步。

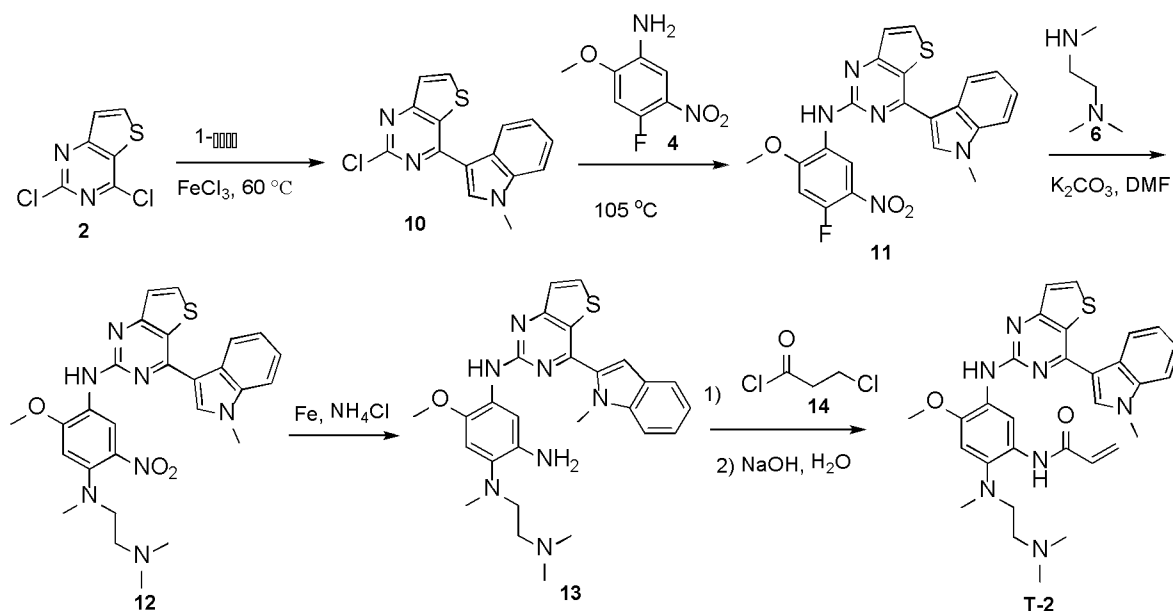
步骤 5 化合物 T-1 的合成。

将上一步反应产物溶于二氯甲烷 (25 mL), 加入三乙胺 (0.1 g, 1 mmol), 冷却至 -20°C , 加入丙烯酰氯 (化合物 9, 81 mg, 0.9 mmol) 的二氯甲烷溶液, 继续在该温度下反应 2 小时, 加水淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 通过柱色谱分离纯化得到白色固体产物 200 mg, 收率为 45%。
LC-MS(APCI): $m/z = 542.2(\text{M}+1)^+$, $^1\text{H NMR}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ (δ/ppm) 11.61 (br s, 1H), 10.45(br s, 1H), 10.01(s, 1H), 7.93-7.90(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.75(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 7.12(t, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 6.83(s, 1H), 6.70-6.64(m, 1H), 5.51-6.48(m, 1H), 5.86-5.82(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.92(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 2.75(s, 3H), 2.31-2.29(m, 8H)。

实施例 2 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1-甲基吡咯-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-2)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 10 的合成。

氮气氛围下, 向一个连续搅拌的三颈圆底烧瓶加入 2,4-二氯噻吩并[3, 2-d]嘧啶 (化合物 2, 1.0 g, 4.88 mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (13 mL), 加热至 60°C 后加入 FeCl_3 (0.78 g, 4.81 mmol), 继续向反应体

系滴加 1-甲基咪唑 (0.72 g, 5.49 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (3mL) 溶液, 滴加完成后于 60°C 反应过夜, 加入 20 mL 甲醇稀释, 过滤, 收集有机相, 加入乙酸乙酯搅拌 20 分钟, 依次用水, 乙酸乙酯, 二氯甲烷洗涤, 干燥得到棕色固体 950 mg, 收率为 65%。LC-MS(APCI): $m/z = 300(M+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm) 8.64(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.57(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 7.62-7.60(m, 2H), 7.36-7.32(m, 2H), 4.00(s, 3H)。

步骤 2 化合物 11 的合成。

依次将化合物 4 (186 mg, 1.2 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (205 mg, 1.2 mmol) 加入至化合物 10 (300 mg, 1.0 mmol) 的 2-戊醇 (6 mL) 溶液中, 加热至 105 °C 并反应过夜后, 反应液冷却至室温, 过滤后用乙酸乙酯洗涤得到棕色固体产物 420 mg, 收率为 98%。LC-MS(APCI): $m/z = 450(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 12 的合成。

氮气氛围下, 依次将化合物 6 (102 mg, 1.0 mmol) 和碳酸钾 (507 mg, 3.68 mmol) 加入至化合物 11 (385 mg, 0.78 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中, 室温下搅拌 3 小时后过滤, 滤饼溶于水, 过滤, 用水洗涤, 干燥后通过柱色谱分离纯化得黄色固体产物 371 mg, 收率为 89%。LC-MS(APCI): $m/z = 532(M+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 9.36 (s, 1H), 8.66(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.83(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.40-7.34(s, 4H), 6.70(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.27(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 2.57(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.27(s, 6H)。

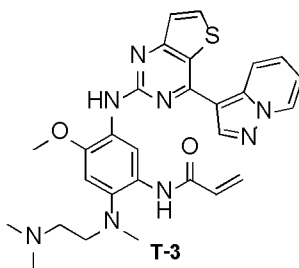
步骤 4 化合物 13 的合成。

氮气氛围下, 依次将铁粉 (235 mg, 4.2 mmol)、氯化铵 (37 mg, 0.7 mmol) 加入至化合物 12 (371 mg, 0.7 mmol) 的乙醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 溶液中, 加热至 85 °C 反应 2 小时后, 冷却至室温, 过滤减压移除溶剂, 加水, 二氯甲烷萃取、干燥后得到黄色固体产物 350 mg, 收率为 98%。LC-MS(APCI): $m/z = 502(M+1)^+$ 。

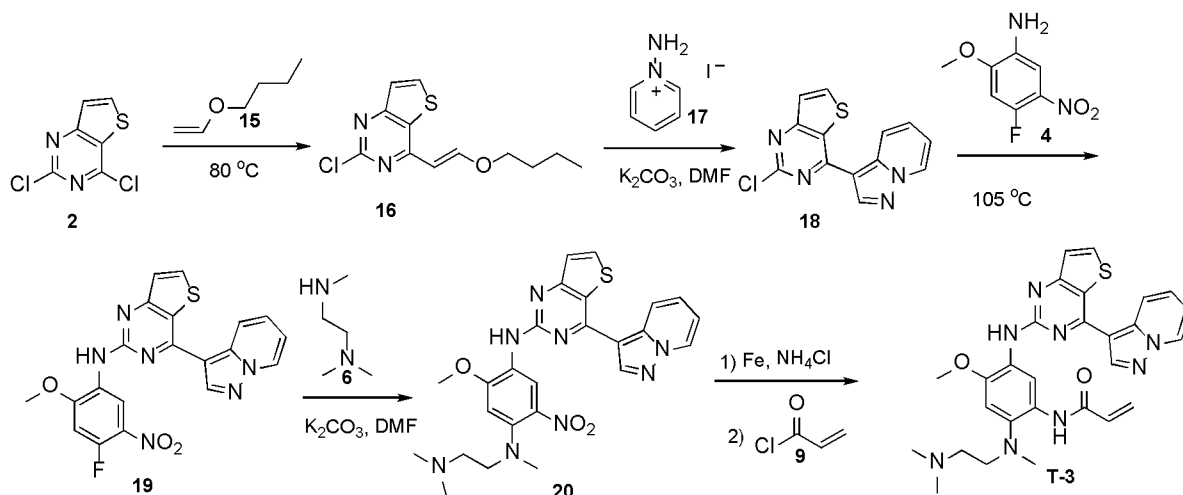
步骤 5 化合物 T-2 的合成。

在一个连续搅拌的三颈圆底烧瓶中依次加入化合物 13 (350 mg, 0.7mmol), 四氢呋喃 (10 mL), 水 (1 mL), 将反应液冷却至 0 °C, 加入化合物 14 (107 mg, 0.84 mmol), 室温下搅拌 15 分钟后, 加入氢氧化钠 (112 mg, 2.8 mmol), 加热至 65 °C 并反应 15 小时, 加水和乙酸乙酯萃取, 用水洗涤, 干燥后用柱色谱分离纯化得黄色固体产物 160 mg, 收率为 41%。LC-MS(APCI): $m/z = 556(M+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm) 10.09 (s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.50(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.26(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.53(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.11(t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.36-6.42(m, 1H), 6.19(dd, $J = 17.1$ Hz, 2.4Hz, 1H), 5.70-5.75(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.80(s, 3H), 2.92(s, 2H), 2.73(s, 3H), 2.37(s, 2H), 2.23(s, 6H)。

实施例 3 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]噻啶-2-基]氨基)苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-3)



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 16 的合成。

依次将 2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶（化合物 2，1.5 g, 7.32 mmol），乙烯基正丁醚（化合物 15，2.2 g, 21.95 mmol）和三乙胺（777 mg, 7.68 mmol）溶于 20 mL 聚乙二醇（PEG200）中，加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （82 mg, 366 μmol ）后将反应液加热至 80 °C，并在该温度下反应 16 小时，倒入水，用乙酸乙酯萃取后，收集有机相直接用于下一步。

步骤 2 化合物 18 的合成。

将化合物 16（1.9 g, 7.07 mmol），1-氨基吡啶碘化物（化合物 17，1.57g, 7.07mmol）和碳酸钾（2.44g, 17.67mmol）溶于 10 mL DMF 溶液中，加热至 110 °C，反应 2 小时后冷却至室温，过滤，水洗滤饼，抽干得到黄色固体产物 400 mg，收率为 20%。LC-MS(APCI): $m/z = 287.3(\text{M}+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) (δ/ppm) 8.89(d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 8.79(s, 1H), 8.63(d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.04(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.58-7.55(m, 2H), 7.12-7.06(m, 1H)。

步骤 3 化合物 19 的合成。

将化合物 18（400 mg, 1.4 mmol）和化合物 4（1.04 g, 5.58 mmol）的 3 mL 三氟乙酸溶液加热至 150 °C 并反应 4 小时，冷却至室温后过滤，收集滤液并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，干燥后得黄色固体产物 330 mg，收率为 50%。LC-MS(APCI): $m/z = 437.4(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 20 的合成。

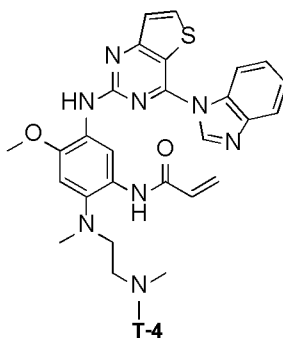
将化合物 6（140 mg, 1.37 mmol）、碳酸钾（285 mg, 2.06 mmol）和化合物 19（300 mg, 0.69 mmol）

的N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)溶液中, 室温下搅拌 16 小时后, 加水 and 二氯甲烷萃取收集有机相后, 用薄层色谱分离纯化得棕色固体 66 mg, 收率为 18%。LC-MS(APCI): $m/z = 519.3(M+1)^+$ 。

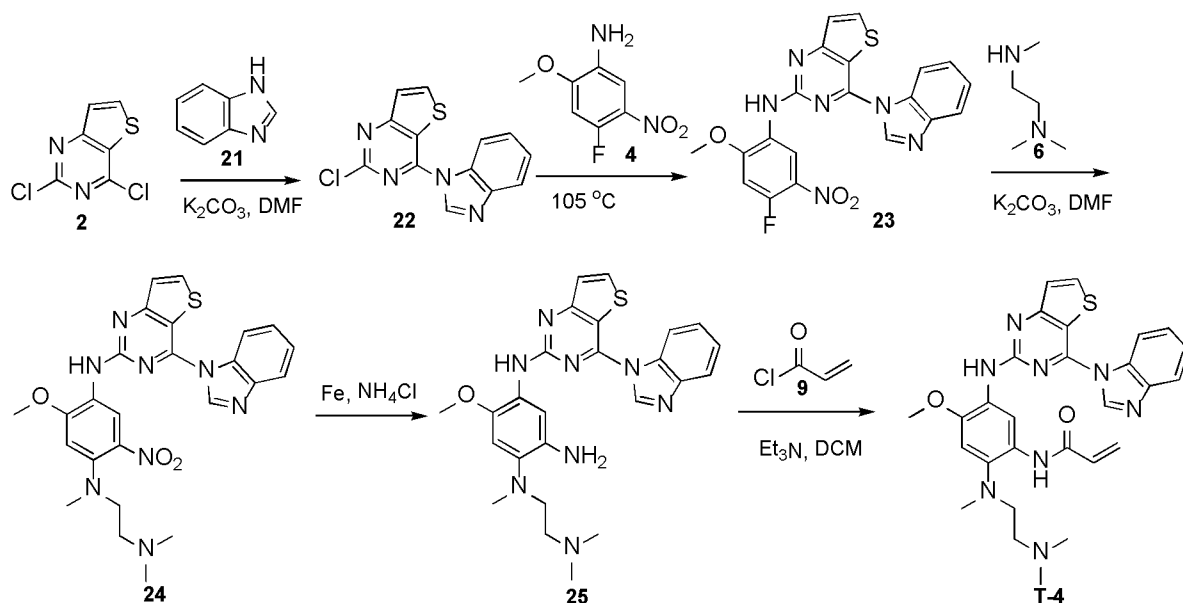
步骤 5 化合物 T-3 的合成。

氮气氛围下, 将铁粉(35 mg, 0.64 mmol)、氯化铵(41 mg, 0.7 mmol)和化合物 20(66 mg, 0.1 mmol)的乙醇(6 mL)和水(3 mL)溶液加热至 90 °C 并反应 2 小时后, 冷却至室温, 过滤减压移除溶剂, 加入二氯甲烷萃取后干燥得黄色固体。将此黄色固体与三乙胺(23 mg, 225 μ mol)溶于 10 mL 二氯甲烷溶液中, 冷却至 -15 °C 后加入丙烯酰氯(10 mg, 112 μ mol), 继续在 -10 °C 搅拌 15 分钟, 倒入 10 mL NaHCO₃ 溶液, 加入二氯甲烷萃取, 收集有机相, 用柱色谱分离纯化得黄色固体产物 32 mg, 收率为 52%。LC-MS(APCI): $m/z = 543.4(M+1)^+$, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (δ /ppm) 10.06(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.79-8.77(m, 2H), 5.58-8.56(m, 1H), 7.86-7.85(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.48(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.40-7.35(m, 1H), 6.97-6.94(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.38-6.34(m, 2H), 2.70-5.67(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.94-2.90(m, 2H), 2.70(s, 3H), 2.38-2.33(m, 2H), 2.29(s, 6H)。

实施例 4 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[4-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)噻吩并[3,2-d]噻啉-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-4)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 22 的合成。

氮气氛围下，依次将 1H-苯并[d]咪唑（0.56 g, 0.5 mmol）、碳酸钾（0.83 g, 0.6 mmol）加入至 2,4-二氯噻吩并[3, 2-d]嘧啶（化合物 2，1.0 g, 0.5 mmol）的 DMF（5 mL）溶液中，室温下搅拌过夜，倒入 80 mL 水，有白色固体生成，过滤，水洗得到目标产物 1.1 g，收率为 95%。LC-MS(APCI): $m/z = 287.0(M+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 8.86(s, 1H), 8.49-8.46(m, 1H), 8.18(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.92-7.89(m, 1H), 7.66(d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.52-7.46(m, 2H)。

步骤 2 化合物 23 的合成。

氮气保护下，将化合物 22（290 mg, 1.0 mmol）、化合物 4（223 mg, 1.2 mmol）、对甲苯磺酸（205 mg, 1.2 mmol）和 2-戊醇加入至一个连续搅拌的三颈圆底烧瓶中，加热至 105 °C 并在该温度下反应过夜，冷却至室温，过滤，干燥得棕色固体产物 410 mg，收率为 94%。LC-MS(APCI): $m/z = 437.0(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 24 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 23（350 mg, 0.78 mmol）、化合物 6（102 mg, 1 mmol）、碳酸钾（138 mg, 1 mmol）和 DMF（10 mL）加入至三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌过夜，加入 20 mL 水，过滤，水洗滤饼，干燥后通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物 371 mg，收率为 69%。LC-MS(APCI): $m/z = 519(M+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 9.20(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.30-8.27(m, 1H), 7.99(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.92-7.89(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.48-7.43(m, 3H), 6.71(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.30(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 2.59(t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.29(s, 6H)。

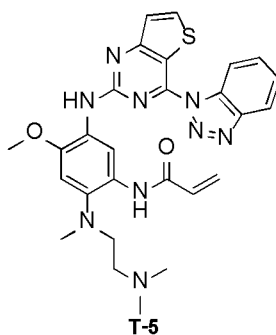
步骤 4 化合物 25 的合成。

氮气氛围下，将铁粉（235 mg, 4.2 mmol）、氯化铵（37 mg, 0.7 mmol）和化合物 24（371 mg, 0.7 mmol）的乙醇（10 mL）和水（3 mL）溶液加热至回流并反应 2 小时后，冷却至室温，过滤减压移除溶剂，加入二氯甲烷萃取后干燥得黄色固体 350 mg。LC-MS(APCI): $m/z = 489(M+1)^+$ 。

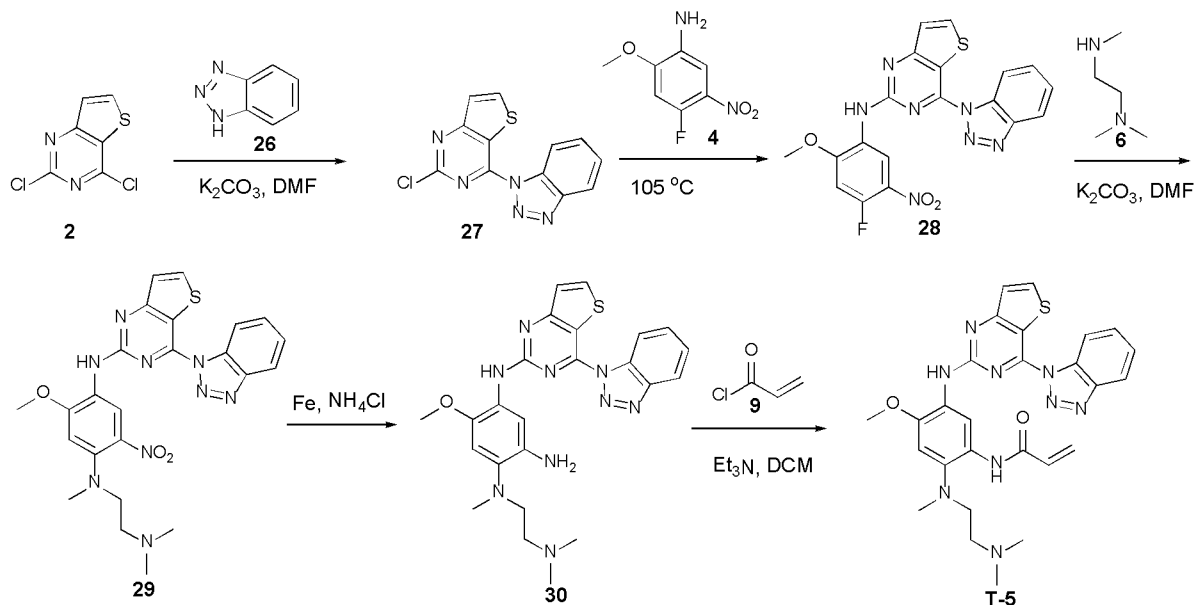
步骤 5 化合物 T-4 的合成。

氮气保护下，将化合物 25（342mg, 0.7mmol）溶于 50 mL 二氯甲烷中，逐滴滴加三乙胺（106mg, 1.05 mmol），滴加完成后将反应体系冷却至 -20 °C，在该温度下缓慢加入丙烯酰氯（76 mg, 0.84 mmol），搅拌 15 分钟，加水，分离有机相并依次用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤，收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物 156 mg，收率为 41%。LC-MS(APCI): $m/z = 543(M+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 9.97(br s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.26-8.23(m, 1H), 7.95(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.90-7.87(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.55(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.44(d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.70(t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 2.96(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.71(s, 3H), 2.44(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.35(s, 6H)。

实施例 5 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[4-(1H-苯并[d]三氮唑-1-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺（化合物 T-5）



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 27 的合成。

氮气保护下，依次将 1H-苯并[d]三氮唑（0.56 g, 0.5 mmol）和碳酸钾（0.83 g, 0.6 mmol）加入至 2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶（化合物 2, 1.0 g, 0.5 mmol）的 DMF（5 mL）溶液中， $60^\circ C$ 下搅拌过夜，倒入 80 mL 水，有白色固体生成，过滤，水洗得到目标产物 1.1 g，收率为 77%。LC-MS(APCI): $m/z = 288.1(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 28 的合成。

氮气保护下，将化合物 27（290 mg, 1.0 mmol）、化合物 4（223 mg, 1.2 mmol）、对甲苯磺酸（205 mg, 1.2 mmol）和 2-戊醇（6 mL）加入至一个连续搅拌的三颈圆底烧瓶中，加热至 $105^\circ C$ 并在该温度下反应过夜，冷却至室温，过滤，干燥得棕色固体产物 410 mg，收率为 94%。LC-MS(APCI): $m/z = 438(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 29 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 28（350 mg, 0.78 mmol）、化合物 6（102 mg, 1 mmol）、碳酸钾（138 mg, 1 mmol）和 DMF（10 mL）加入至三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌过夜，加入 20 mL 水，过滤，水洗滤饼，干燥后通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物 280 mg，收率为 69%。LC-MS(APCI): $m/z =$

520(M+1)⁺, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 9.09(s, 1H), 8.68(d, *J* = 8.1Hz, 1H), 8.18(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.72-7.66(m, 1H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.40(d, *J* = 5.4Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.32(t, *J* = 6.9Hz, 2H), 2.92(s, 3H), 2.30(s, 6H)。

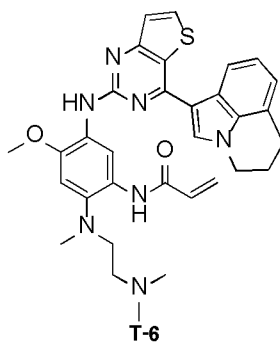
步骤4 化合物30的合成。

氮气氛围下, 将铁粉(170 mg, 3 mmol)、氯化铵(27 mg, 0.5 mmol)加入至化合物29(260 mg, 0.5 mmol)的乙醇(10 mL)和水(3 mL)溶液加热至回流并反应2小时后, 冷却至室温, 过滤减压移除溶剂, 加入二氯甲烷萃取后干燥得黄色固体245 mg, LC-MS(APCI): *m/z* = 490.2(M+1)⁺。

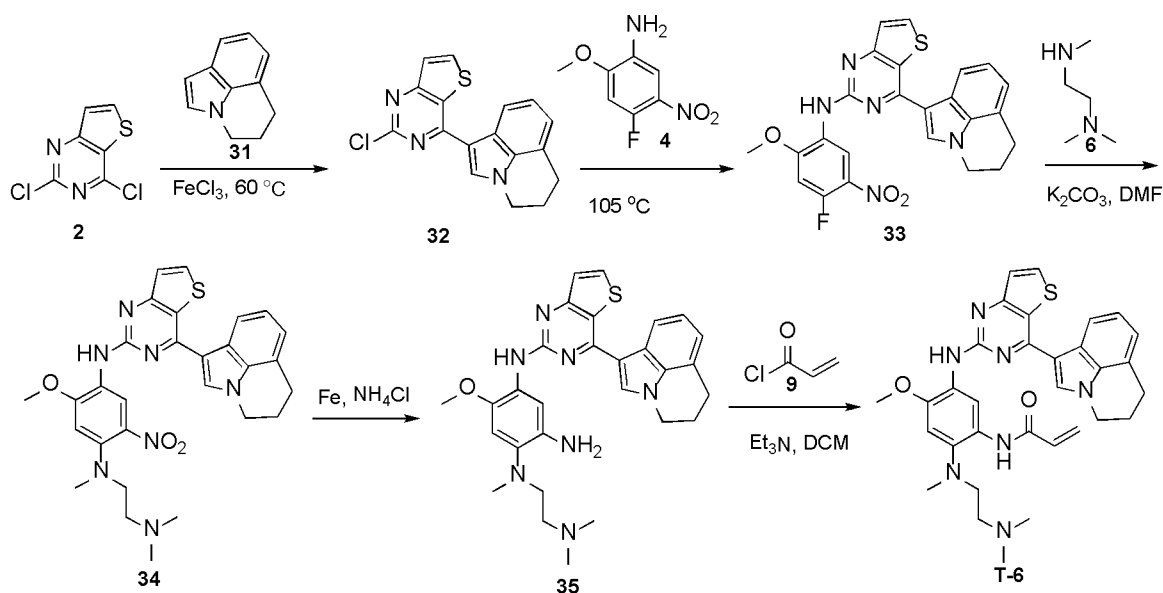
步骤5 化合物T-5的合成。

氮气保护下, 将化合物30(245 mg, 0.5 mmol)溶于100 mL二氯甲烷中, 逐滴滴加三乙胺(75 mg, 0.7 mmol), 滴加完成后将反应体系冷却至-20 °C, 在该温度下缓慢加入丙烯酰氯(54 mg, 0.6 mmol), 搅拌15分钟, 加水, 分离有机相并依次用水和饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物166 mg, 收率为61%。LC-MS(APCI): *m/z* = 544(M+1)⁺, ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) (δ/ppm) 10.08 (s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.55(s, 2H), 8.43(d, *J* = 5.1Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.36(d, *J* = 6.0Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 6.51(br s, 1H), 6.21-6.16(m, 1H), 5.74-5.70(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.02-2.97(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.55-2.53(m, 2H), 2.32(s, 6H)。

实施例6 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺(化合物T-6)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 32 的合成。

氮气保护下，依次将氯化铁（1.5 g, 9 mmol）和 5,6-二氢-4H 吡咯并[3,2,1-ij]喹啉（1 g, 6.4 mmol）加入至 2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶（化合物 2, 1.13 g, 6.97 mmol）的 1,2-二氯乙烷（20 mL）溶液中，加热至 60 °C 并搅拌过夜后冷却至室温，倒入 100 mL 水搅拌 30 分钟，有白色固体生成，过滤，水洗得到目标产物 1.5 g，收率为 74%。LC-MS(APCI): $m/z = 326.1(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 33 的合成。

氮气保护下，将化合物 4（230 mg, 1.2 mmol）、对甲苯磺酸（230 mg, 1.4 mmol）加入至化合物 32（400 mg, 1.2 mmol）的 2-戊醇（6 mL）溶液中，加热至 105 °C 并在该温度下反应过夜，冷却至室温，在石油醚与乙醇（1:1）的溶液中搅拌 15 分钟，过滤，干燥得绿色固体产物 350 mg，收率为 61%。LC-MS(APCI): $m/z = 476.2(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 34 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 6（300 mg, 3 mmol）和碳酸钾（550 mg, 4 mmol）加入至化合物 33（475 mg, 1.0 mmol）的 DMF（10 mL）溶液中，室温下搅拌 3 小时，加入 20 mL 水，过滤，水洗滤饼，干燥后通过柱色谱分离纯化得到红色固体产物 260 mg，收率为 47%。LC-MS(APCI): $m/z = 558.2(M+1)^+$, ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 9.39(s, 1H), 8.40(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.84(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.40(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.25(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 4.33(t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.33(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.07(t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 2.91(s, 3H), 2.66(t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.36-2.32(m, 8H)。

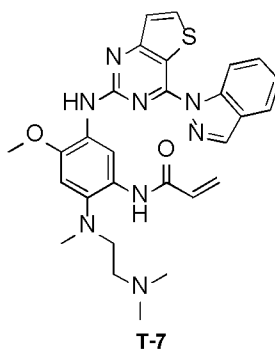
步骤 4 化合物 35 的合成。

氮气保护下，依次将铁粉（80 mg, 1.4 mmol）和氯化铵（23 mg, 0.44 mmol）加入至化合物 34（160 mg, 0.29 mmol）的乙醇（3 mL）和水（1 mL）溶液中，加热至 85 °C 并反应 2 小时，待反应液由红色变无色时，冷却至室温，减压移除乙醇，干燥得绿色固体产物，直接用于下一步。

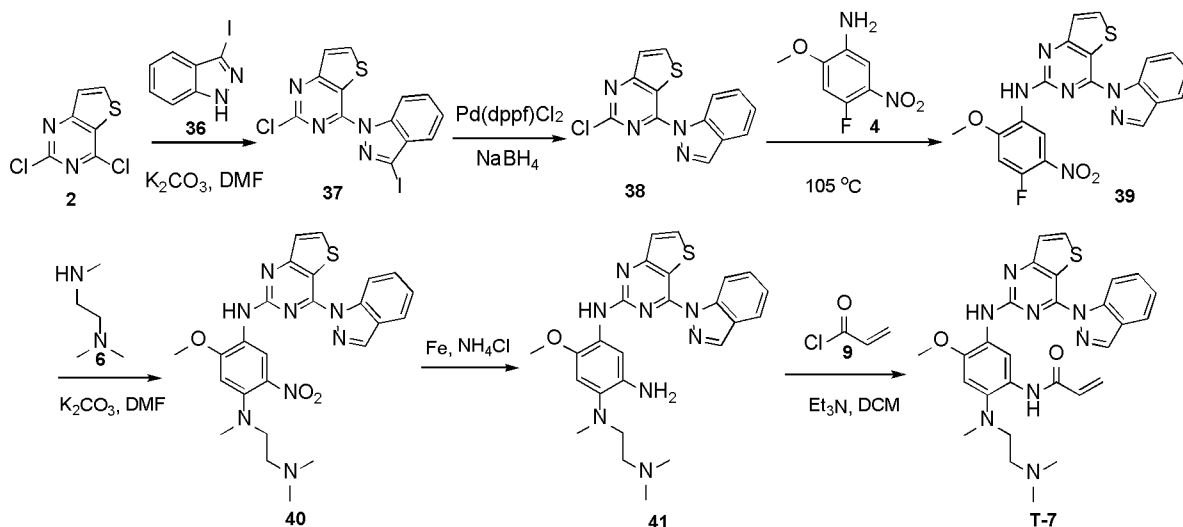
步骤 5 化合物 T-6 的合成。

将上一步反应所得的产物溶于二氯甲烷 (15 mL), 加入三乙胺 (40 mg, 1.3 eq), 冷却至 -20 °C, 在该温度下缓慢加入丙烯酰氯 (32 mg, 0.35 mmol), 并搅拌 1 小时, 加水淬灭反应, 分离有机相, 用二氯甲烷萃取后依次用水饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 收集有机相通过柱色谱纯化得白色固体产物 80 mg, 收率为 76%。LC-MS(APCI): $m/z = 582.2(M+1)^+$, ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3+MeOH-d_4$) (δ /ppm) 8.94(s, 1H), 8.27(d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.87(d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.33(d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.13(t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.98(d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.76(s, 1H), 6.68-6.63(m, 1H), 6.37-6.33(m, 1H), 5.77-4.75(m, 1H), 4.30 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.35-3.33(m, 2H), 3.17-3.14(m, 2H), 3.02(t, $J = 3.3$ Hz, 2H), 2.77(s, 6H), 2.68(s, 3H), 2.30-2.28(m, 2H)。

实施例 7 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(1H-吡唑-1-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基(苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-7)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 37 的合成。

在氮气保护下, 向一个连续搅拌的单颈圆底烧瓶中依次加入化合物 36(2.44 g, 10 mmol)、化合物 2(2.05 g, 10 mmol)、碳酸钾(1.66 g, 12 mmol)及 DMF(30 mL), 加料完成后室温下搅拌过夜, 向反应体系中加入 20 mL 水, 过滤后水洗滤饼, 干燥后得白色固体产物 3.2 g, 收率为 78%。LC-MS(APCI): $m/z = 413(M+1)^+$ 。

步骤2 化合物38的合成。

在氮气保护下, 向一个连续搅拌的单颈圆底烧瓶中依次加入化合物37(2.06 g, 5 mmol)、THF(50 mL)、四甲基乙二胺(2 g, 17 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (204.2 g, 0.25 mmol)和NaBH₄ (0.65 g, 17 mmol), 室温下搅拌2小时, 加入20 mL水, 过滤后水洗滤饼, 干燥后得到白色固体产物0.9 g, 收率为63%。LC-MS(APCI): m/z = 287(M+1)⁺。

步骤3 化合物39的合成。

氮气保护下, 依次将化合物38(900 mg, 3.15 mmol)、化合物4(700 mg, 3.78 mmol)、对甲基苯磺酸(651 mg, 3.78 mmol)和2-戊醇(6 mL)加入至一个单颈圆底烧瓶中并在105 °C下反应3小时后, 过滤并依次用2-戊醇、水洗涤滤饼, 干燥得棕色固体产物1 g, 收率为73%。LC-MS(APCI): m/z = 437(M+1)⁺。

步骤4 化合物40的合成。

氮气保护下, 依次将化合物39(436 mg, 1 mmol)、化合物6(120 mg, 1.2 mmol)、碳酸钾(200 mg, 1.5 mmol)和DMF(10 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中, 室温下搅拌3小时后, 加入20 mL水稀释, 过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后, 萃取, 收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物400 mg, 收率为77%。LC-MS(APCI): m/z = 519(M+1)⁺。 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 9.14(s, 1H), 8.83(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.94(d, J = 5.7Hz, 1H), 7.78(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.59-7.53(m, 1H), 7.45(s, 1H), 7.32-7.37(m, 2H), 6.97(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.30(t, J = 6.9Hz, 2H), 2.91(s, 3H), 2.59(t, J = 7.5Hz, 2H), 2.29(s, 6H)。

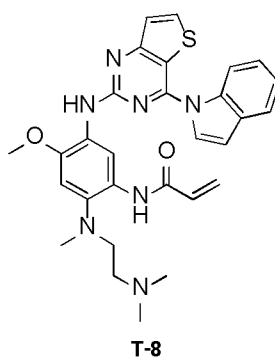
步骤5 化合物41的合成。

氮气氛围下, 依次将化合物40(371 mg, 0.7 mmol)、铁粉(235 mg, 4.2 mmol)和氯化铵(37 mg, 0.7 mmol)加入至水/乙醇(10 mL / 2 mL)的混合液中, 加热至回流并反应2小时后, 冷却至室温, 移除乙醇加入水, 用二氯甲烷萃取后收集有机相得到黄色固体产物230 mg, 收率为72%。LC-MS(APCI): m/z = 489(M+1)⁺。

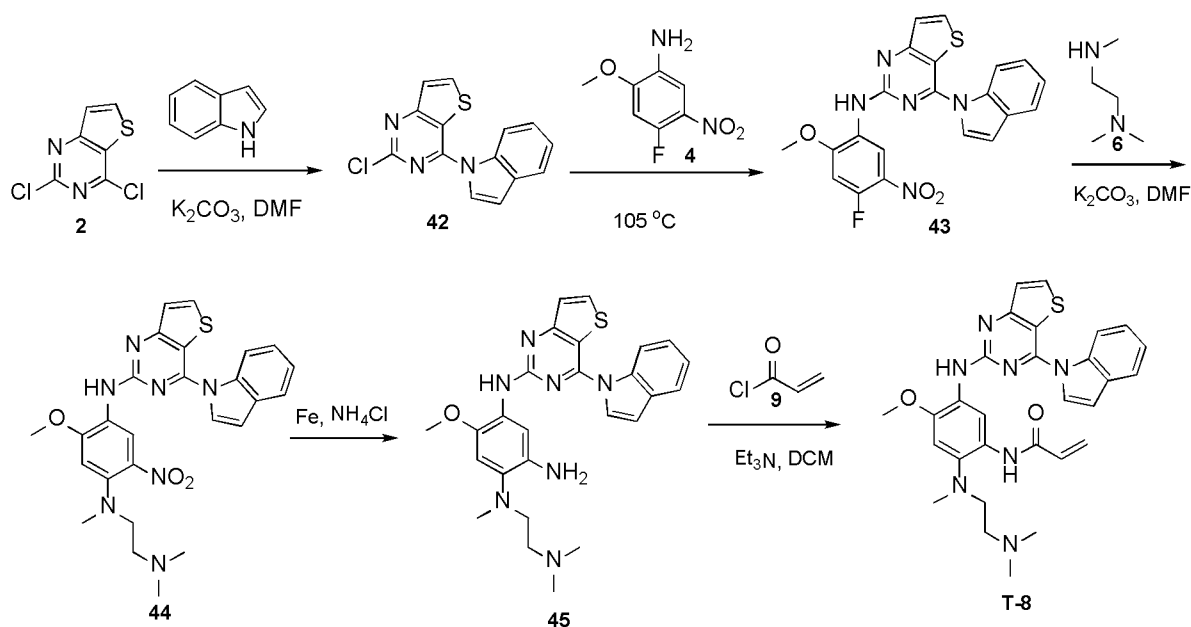
步骤6 化合物T-7的合成。

氮气保护下, 向一个装有50 mL二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物41(245 mg, 0.5 mmol), 待其完全溶解后, 逐滴加入三乙胺(75 mg, 0.75 mmol), 将反应体系冷却至-20 °C, 缓慢加入化合物9(54 mg, 0.6 mmol)后继续搅拌15分钟, 加水淬灭反应, 分离有机相, 并以此用水、饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物156 mg, 收率为57%。LC-MS(APCI): m/z = 543(M+1)⁺。 ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) (δ/ppm) 10.12(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.91(d, J = 8.4Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.93(d, J = 5.7Hz, 1H), 7.79(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.32(t, J = 7.8Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.33-6.36(m, 2H), 5.65-5.69(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.93(t, J = 6Hz, 2H), 2.75(s, 3H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.29(s, 6H)。

实施例8 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1H-吡唑-1-基)噻吩并[3,2-d]噻啶-2-

基[氨基]苯基)丙-2-烯酰胺(化合物 T-8)

具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 42 的合成。

在氮气保护下,向一个连续搅拌的单颈圆底烧瓶中依次加入吲哚(1.18 g, 10 mmol)、化合物 2(2 g, 10 mmol)、碳酸钾(1.5 g, 11 mmol)及 DMF(20 mL),加料完成后室温下搅拌 1 小时,向反应体系中加入 20 mL 水,过滤后水洗滤饼,干燥后得白色固体产物 2.0 g,收率为 70%。LC-MS(APCI): $m/z = 286(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 43 的合成。

氮气保护下,依次将化合物 42(900 mg, 3.15 mmol)、化合物 4(700 mg, 3.78 mmol)、对甲基苯磺酸(651 mg, 3.78 mmol)和 2-戊醇(6 mL)加入至一个单颈圆底烧瓶中并在 105 °C 下反应 3 小时后,过滤并依次用 2-戊醇、水洗涤滤饼,干燥得棕色固体产物 1 g,收率为 73%。LC-MS(APCI): $m/z = 436(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 44 的合成。

氮气保护下,依次将化合物 43(436 mg, 1 mmol)、化合物 6(120 mg, 1.2 mmol)、碳酸钾(200 mg, 1.5 mmol)和 DMF(10 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中,室温下搅拌 3 小时后,加入 20 mL 水稀释,过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后,萃取,收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物 400 mg,

收率为 77%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 9.24(s, 1H), 8.43(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.95(d, *J* = 2.4Hz, 1H), 7.89(d, *J* = 3.3Hz, 1H), 7.66(d, *J* = 4.8Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.39(d, *J* = 3Hz, 1H), 7.33-7.35(m, 1H), 7.26-7.29(m, 1H), 6.82(d, *J* = 2.1Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.28(t, *J* = 4.2Hz, 2H), 2.89(s, 3H), 2.57(t, *J* = 4.5Hz, 2H), 2.27(s, 6H)。LC-MS(APCI): *m/z* = 518(M+1)⁺。

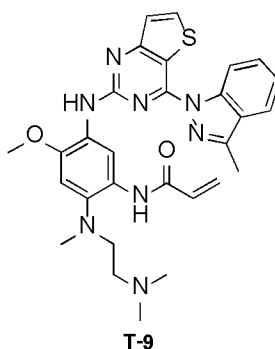
步骤 4 化合物 45 的合成。

氮气氛围下, 依次将化合物 44(371 mg, 0.7 mmol)、铁粉(235 mg, 4.2 mmol)和氯化铵(37 mg, 0.7 mmol)加入至水/乙醇(10 mL / 2 mL)的混合液中, 加热至回流并反应 2 小时后, 冷却至室温, 移除乙醇加入水, 用二氯甲烷萃取后收集有机相得到黄色固体产物 245 mg, 收率为 71%。LC-MS(APCI): *m/z* = 488(M+1)⁺。

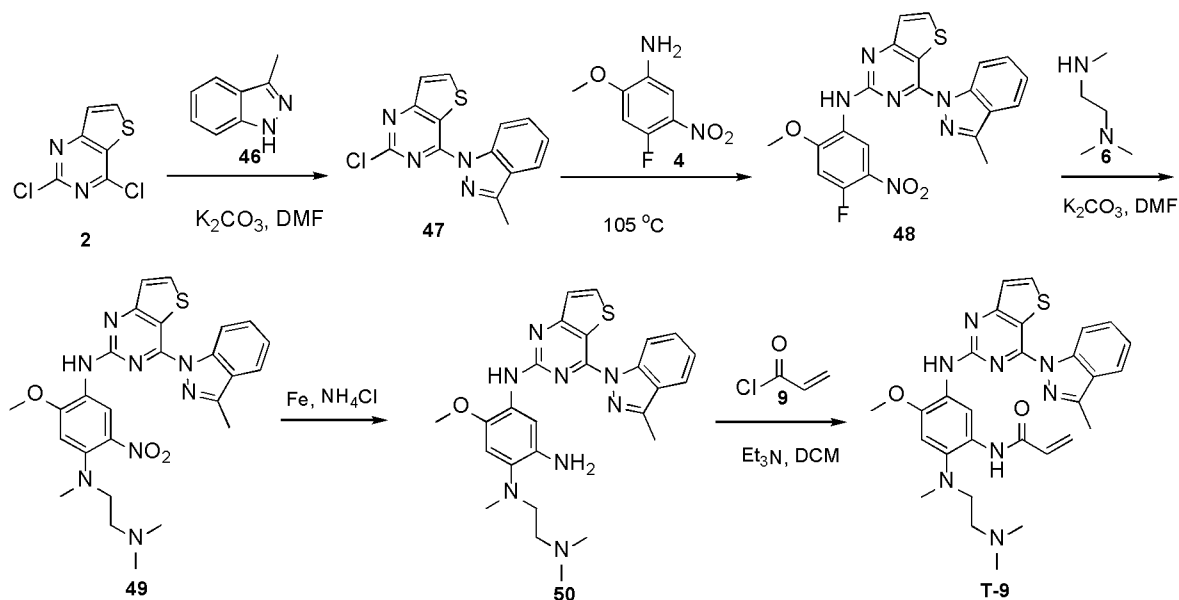
步骤 5 化合物 T-8 的合成。

氮气保护下, 向一个装有 50 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 45(245 mg, 0.5 mmol), 待其完全溶解后, 逐滴加入三乙胺(75 mg, 0.75 mmol), 将反应体系冷却至 -20 °C, 缓慢加入化合物 9(54 mg, 0.6 mmol)后继续搅拌 15 分钟, 加水淬灭反应, 分离有机相, 并以此用水、饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 166 mg, 收率为 61%。LC-MS(APCI): *m/z* = 542(M+1)⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) (δ/ppm) 10.08(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.44(d, *J* = 8.4Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 3.6Hz, 1H), 7.89(d, *J* = 5.4Hz, 1H), 7.65-7.68(m, 2H), 7.55(d, *J* = 5.4Hz, 1H), 7.25-7.35(m, 2H), 6.82(d, *J* = 4.2Hz, 2H), 6.40-6.42(m, 2H), 5.67-5.72(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.92(t, *J* = 5.1Hz, 2H), 2.73(s, 3H), 2.32-2.36(m, 2H), 2.30(s, 6H)。

实施例 9 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)噻吩并[3,2-d]噻啉-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-9)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 47 的合成。

在氮气保护下, 向一个连续搅拌的单颈圆底烧瓶中依次加入化合物 46(0.66 g, 5 mmol)、化合物 2(1 g, 5 mmol)、碳酸钾(0.83 g, 6 mmol)及 DMF(10 mL), 加料完成后室温下搅拌 1 小时, 向反应体系中加入 20 mL 水, 过滤后水洗滤饼, 干燥后得白色固体产物 1.2 g, 收率为 80%。LC-MS(APCI): $m/z = 301(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 48 的合成。

氮气保护下, 依次将化合物 47(1.2 g, 4 mmol)、化合物 4(700 mg, 3.78 mmol)、对甲基苯磺酸(827 mg, 4.8 mmol)和 2-戊醇(6 mL)加入至一个单颈圆底烧瓶中并在 $105\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 3 小时后, 过滤并依次用 2-戊醇、水洗涤滤饼, 干燥得棕色固体产物 1.1 g, 收率为 61%。LC-MS(APCI): $m/z = 451(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 49 的合成。

氮气保护下, 依次将化合物 48(450 mg, 1 mmol)、化合物 6(120 mg, 1.2 mmol)、碳酸钾(200 mg, 1.5 mmol)和 DMF(10 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中, 室温下搅拌 3 小时后, 加入 20 mL 水稀释, 过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后, 萃取, 收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物 300 mg, 收率为 56%。LC-MS(APCI): $m/z = 532(M+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 50 的合成。

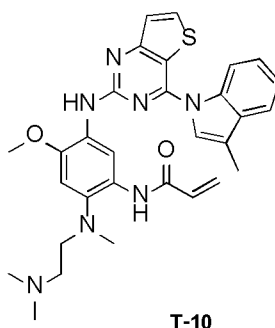
氮气氛围下, 依次将化合物 49(160 mg, 0.3 mmol)、铁粉(100 mg, 1.8 mmol)和氯化铵(16 mg, 0.3 mmol)加入至水/乙醇(10 mL / 2 mL)的混合液中, 加热至回流并反应 2 小时后, 冷却至室温, 移除乙醇加入水, 用二氯甲烷萃取后收集有机相得到黄色固体产物 150 mg, 收率为 98%。LC-MS(APCI): $m/z = 503(M+1)^+$ 。

步骤 5 化合物 T-9 的合成。

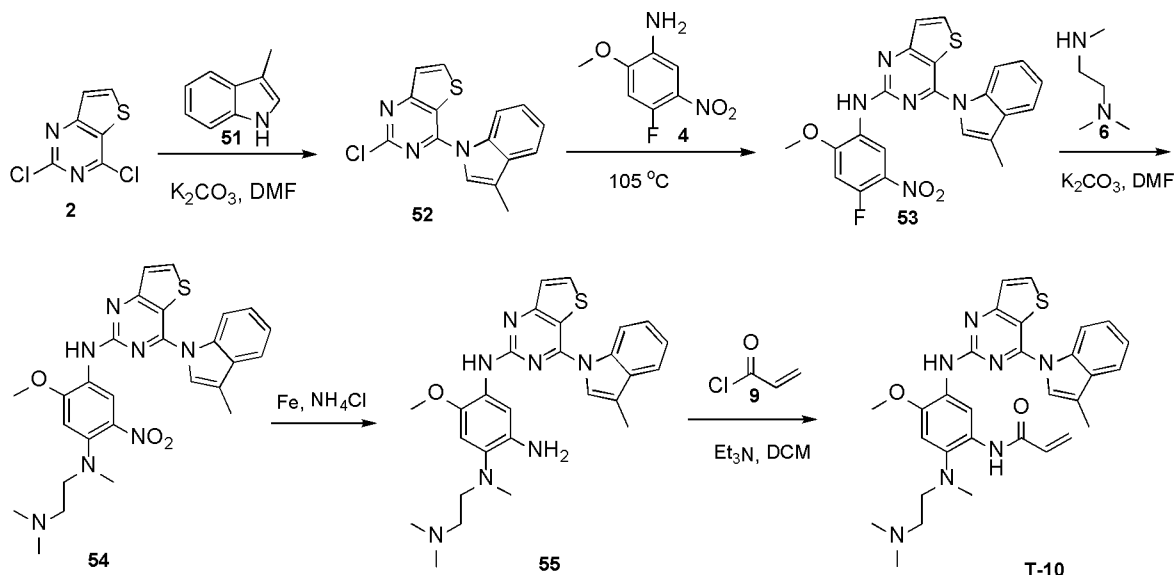
氮气保护下, 向一个装有 50 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 50(150 mg, 0.3 mmol),

待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺(50 mg, 0.45 mmol),将反应体系冷却至-20 °C,缓慢加入化合物 9(33 mg, 0.36 mmol)后继续搅拌 15 分钟,加水淬灭反应,分离有机相,并以此用水、饱和碳酸氢钠溶液洗涤,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 86 mg,收率为 52%。LC-MS(APCI): $m/z = 557(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) (δ /ppm) 10.05(s, 1H), 9.66(s, 1H), 8.85(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.48(m, 3H), 7.30(t, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.83(s, 1H), 6.36(d, $J = 3.3\text{Hz}$, 2H), 5.65-5.68(m, 1H), 3.91(s, 3H), 2.93(t, $J = 3.3\text{Hz}$, 2H), 2.74(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.36(s, 2H), 2.31(s, 6H)。

实施例 10 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[[4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)噻吩并[3,2-d]噻啉-2-基]氨基]苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-10)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 52 的合成。

在氮气保护下,向一个连续搅拌的单颈圆底烧瓶中依次加入化合物 51(1.28 g, 9.75 mmol)、化合物 2(2 g, 9.75 mmol)、碳酸钾(2.02 g, 14.63 mmol)及 DMF(20 mL),加料完成后室温下搅拌过夜,向反应体系中加入 20 mL 水,过滤后水洗滤饼,干燥后得黄色固体产物 2.2 g,收率为 75%。LC-MS(APCI): $m/z = 300(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 8.70(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.41(m, 1H), 7.37-7.32(m, 1H), 2.41(d, $J =$

1.2Hz, 3H)。

步骤2 化合物53的合成。

氮气保护下,依次将化合物52(966 mg, 3.2 mmol)、化合物4(500 mg, 2.7 mmol)、对甲基苯磺酸(555 mg, 3.2 mmol)和2-戊醇(6 mL)加入至一个单颈圆底烧瓶中并在105 °C下反应3小时后,过滤并依次用2-戊醇、水洗涤滤饼,干燥得棕色固体产物950 mg,收率为79%。LC-MS(APCI): $m/z = 450(M+1)^+$ 。

步骤3 化合物54的合成。

氮气保护下,依次将化合物53(500 mg, 1.1 mmol)、化合物6(170 mg, 1.7 mmol)、碳酸钾(461 mg, 3.3 mmol)和DMF(10 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中,室温下搅拌3小时后,加入20 mL水稀释,过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后,萃取,收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到黄色固体产物220 mg,收率为37%。LC-MS(APCI): $m/z = 532(M+1)^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) (δ/ppm) 9.26(s, 1H), 8.46(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.92(d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J = 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.61(d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.58(s, 1H), 7.41(d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.35(m, 1H), 7.32-7.30(m, 1H), 6.71(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.29(t, $J = 3.9\text{Hz}$, 2H), 2.90(s, 3H), 2.58(t, $J = 4.2\text{Hz}$, 2H), 2.42(d, $J = 0.9\text{Hz}$, 3H), 2.28(s, 6H)。

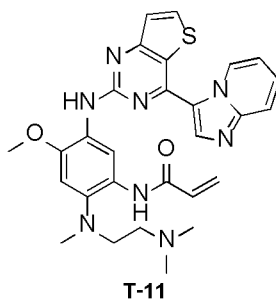
步骤4 化合物55的合成。

氮气氛围下,依次将化合物54(210 mg, 0.4 mmol)、铁粉(110 mg, 2.0 mmol)和氯化铵(42 mg, 0.8 mmol)加入至水/乙醇(10 mL / 2 mL)的混合液中,加热至回流并反应2小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物直接用于下一步。LC-MS(APCI): $m/z = 502(M+1)^+$ 。

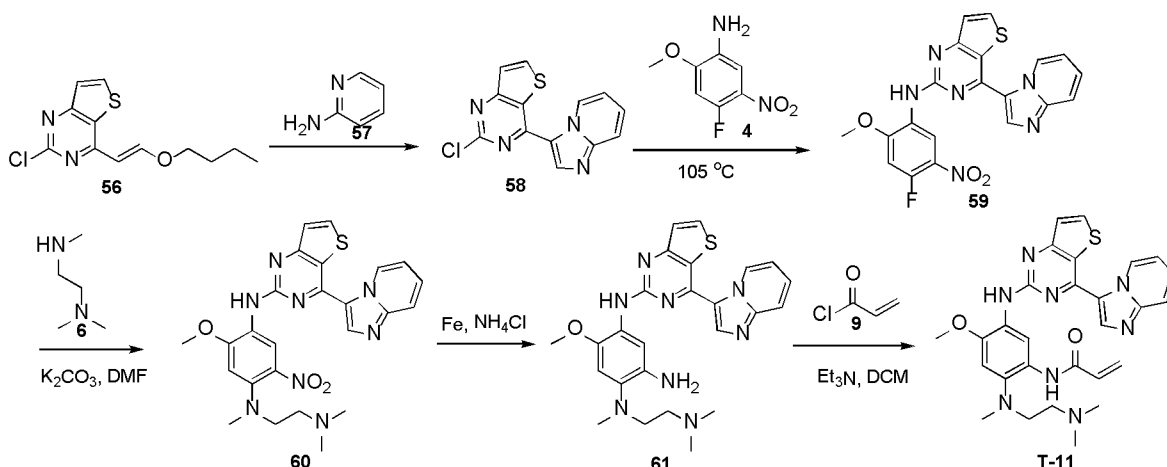
步骤5 化合物T-10的合成。

氮气保护下,向一个装有30 mL二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物55(198 mg, 0.4 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺(80 mg, 0.8 mmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物9(39 mg, 0.4 mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液后继续搅拌30分钟,加水淬灭反应,分离有机相,并以此用水、饱和碳酸氢钠溶液洗涤,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物85 mg,收率为39%。LC-MS(APCI): $m/z = 556(M+1)^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ/ppm) 10.13(s, 1H), 9.82(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.45(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.90(s, 1H), 7.59-7.58(m, 1H), 7.33(d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.19(m, 2H), 6.99(s, 1H), 6.23(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 10.5Hz, 1H), 5.71(dd, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.2Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 3.30(s, 2H), 2.68-2.61(m, 5H), 2.49(s, 6H), 2.35(s, 3H)。

实施例 11 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]噻啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺(化合物T-11)



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 58 的合成。

将化合物 56(400 mg, 1.49 mmol)和 N-溴代丁二酰亚胺(NBS, 318 mg, 1.79 mmol)的 1,4-二氧六环/水(5mL/1mL)的混合溶液在室温下搅拌 1 小时后，加入化合物 57(140 mg, 1.49 mmol)，加热至 85°C 并在该温度下反应 2 小时，冷却至室温后过滤，水洗滤饼后干燥得黄色固体产物 310 mg，收率为 73%。LC-MS(APCI): $m/z = 287.3(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) (δ /ppm) 8.89(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 8.79(s, 1H), 8.63(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 8.04(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.55(m, 2H), 7.12-7.06(m, 1H)。

步骤 2 化合物 59 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 58(308 mg, 1.1 mmol)、化合物 4(200 mg, 1.1 mmol)、对甲基苯磺酸(555 mg, 3.2 mmol)和 2-戊醇(10 mL)加入至一个单颈圆底烧瓶中并在 105 °C 下反应 16 小时后，冷却至室温后，加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液，搅拌 30 分钟后过滤并水洗涤滤饼，干燥得棕色固体产物 300 mg，收率为 64%。LC-MS(APCI): $m/z = 437(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 60 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 59(300 mg, 0.7 mmol)、化合物 6(84 mg, 0.8 mmol)、碳酸钾(285 mg, 2.1 mmol)和 DMF(10 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌 16 小时后，加入 20 mL 水稀释，过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后，萃取，收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 148 mg，收率为 42%。LC-MS(APCI): $m/z = 519(M+1)^+$ 。

步骤4 化合物61的合成。

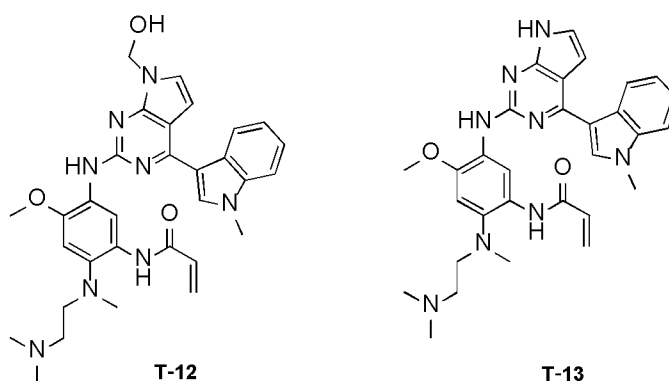
氮气氛围下,依次将化合物60(148 mg, 0.3 mmol)、铁粉(159 mg, 2.8 mmol)和氯化铵(76 mg, 1.4 mmol)加入至水/乙醇(6 mL / 3 mL)的混合液中,加热至回流并反应2小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 139 mg,收率为99%。LC-MS(APCI): $m/z = 488(M+1)^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) (δ/ppm) 9.91(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 9.10(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.93(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.79(d, $J = 9\text{Hz}$, 1H), 7.51(s, 1H), 7.48-7.41(m, 1H), 7.40(d, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.03(m, 1H), 6.73(s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.32(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.91(s, 3H), 2.62(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.31(s, 6H)。

步骤5 化合物T-11的合成。

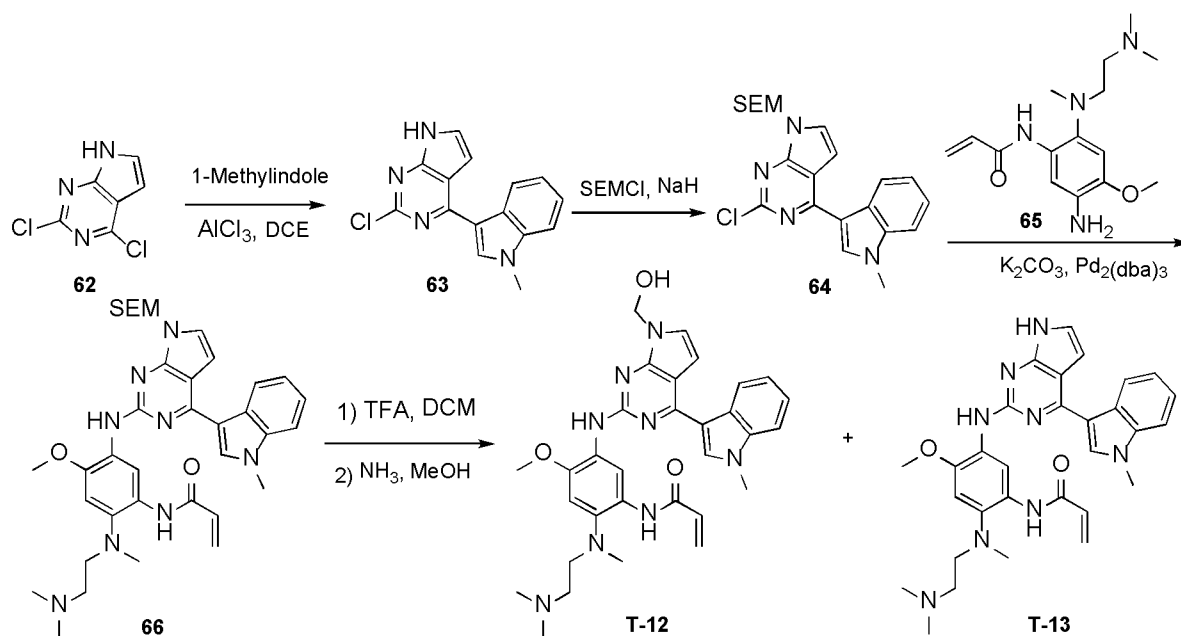
氮气保护下,向一个装有30 mL二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物61(139 mg, 0.3 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺(57 mg, 0.6 mmol),将反应体系冷却至 -10°C ,缓慢加入化合物9(31 mg, 0.3 mmol)继续搅拌15分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 75 mg,收率为49%。LC-MS(APCI): $m/z = 543(M+1)^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) (δ/ppm) 9.98(d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 8.49-8.47(m, 2H), 8.10(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 7.29(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.08(t, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 6.97(s, 1H), 6.62-6.53(m, 1H), 6.47-6.41(m, 1H), 5.87-5.83(m, 1H), 3.98(s, 3H), 3.44(t, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.19(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 2.81(s, 6H), 2.71(s, 3H)。

实施例12 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((7-(羟甲基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺(化合物T-12)

实施例13 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙-2-烯酰胺(化合物T-13)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 63 的合成。

室温下,将无水三氯化铝(4.0 g, 30.0 mmol)在氮气保护下分批加入到化合物 62(1.9 g, 10.0 mmol)和 1-甲基吲哚(2.6 g, 20.0 mmol)的无水 1,2-二氯乙烷(DCE, 100 mL)中。反应搅拌回流过夜,反应冷却至室温。加水淬灭反应,用固体碳酸氢钠调 pH 至碱性,减压除去 DCE,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品,用乙醇重结晶得到褐色固体 900 mg,收率为 32%。LC-MS(APCI): $m/z = 283 (\text{M}+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 64 的合成。

冰浴下将氢化钠(38 mg, 1.60 mmol)加到化合物 63(300 mg, 1.1 mmol)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)的溶液中,反应升温至室温搅拌反应 30 分钟。再在冰浴下,将 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(SEMCl, 211 mg, 1.3 mmol)滴加到反应液中,反应升温至室温搅拌反应 2 小时。加水(25 mL)萃取反应,乙酸乙酯萃取(30 mL x 3),合并有机相,用饱和食盐水洗涤(30 mL),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,除去溶剂,浓缩液进行柱分离得到白色固体 270 mg,收率为 62%。LC-MS(APCI): $m/z = 413 (\text{M}+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 66 的合成。

氮气保护下将无水叔丁醇(3 mL)加入到化合物 64(50 mg, 0.12 mmol)和化合物 65(45 mg, 0.15 mmol)、碳酸钾(50 mg, 0.36 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0.01 mmol)和 X-Phos(10 mg, 0.02 mmol)的混合物中,反应在氮气保护下,90 °C 搅拌反应过夜。冷却至室温,硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤滤饼,减压浓缩滤液,浓缩液进行柱分离得到淡黄色固体 45 mg,收率: 56.1%。LC-MS(APCI): $m/z = 669 (\text{M}+1)^+$ 。

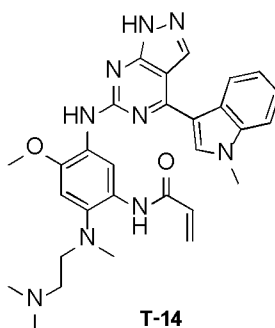
步骤 4 化合物 T-12 和 T-13 的合成。

将三氟乙酸(3 mL)加到化合物 66(160 mg, 0.24 mmol)的二氯甲烷(6 mL)溶液中,反应在

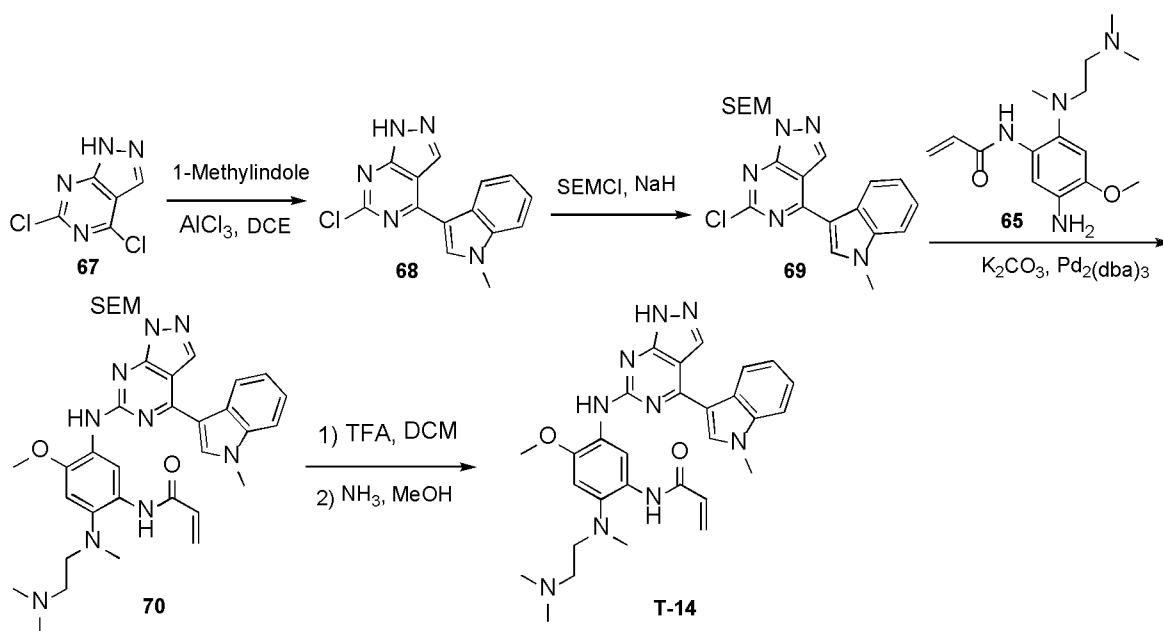
室温下反应 3 小时。减压浓缩反应液，残渣溶入四氢呋喃（3 mL），用 7 N 的氨的甲醇溶液（3 mL）至碱性，反应液在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应液，加水稀释（20 mL），二氯甲烷（30 mL x 3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤无水硫酸钠干燥，除去溶剂，浓缩液进行柱分离得到黄色固体混合物，进一步通过薄层色谱（DCM/ MeOH v/v = 15/1）纯化得到 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((7-(羟甲基)-4-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺（化合物 T-12）50 mg，收率为 37%。LC-MS(APCI): $m/z = 569 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm) 10.07 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.58 (br, 1H), 6.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.77 – 5.71 (m, 1H), 5.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.11 – 2.93 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.51 – 2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 6H)。

得到黄色固体混合物，进一步通过薄层色谱纯化得到（DCM/ MeOH v/v = 15/1）得到 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺（化合物 T-13）30 mg，收率为 23%。LC-MS(APCI): $m/z = 539 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm) 11.39 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.09 – 2.96 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.50 – 2.48 (m, 2H), 2.38 (s, 6H)。

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-甲基-1H-吡咯-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)氨基)苯基)丙-2-烯酰胺（化合物 T-14）



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 68 的合成。

室温下,将无水三氯化铝(4.00 g, 30.0 mmol)在氮气保护下分批加入到化合物 67(1.89 g, 10.0 mmol)和 1-甲基-1H-吲哚(1.38 g, 1.05 mmol)的无水 DCE(70 mL)中。反应搅拌回流过夜,反应冷却至室温。加水淬灭反应,用固体碳酸氢钠调 pH 至碱性,减压除去 DCE,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品,用乙醇重结晶得到褐色固体 900 mg,收率为 32%。LC-MS(APCI): $m/z = 284$ ($M+1$)⁺。

步骤 2 化合物 69 的合成。

冰浴下将氢化钠(101 mg, 4.20 mmol)加到化合物 68(900 mg, 2.8 mmol)的无水 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)的溶液中,反应升温至室温搅拌反应 1 小时。再在冰浴下,将 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(570 mg, 3.40 mmol)滴加到反应液中,反应升温至室温搅拌反应过夜。加水(25 mL)萃取反应,乙酸乙酯萃取(30 mL x 3),合并有机相,用饱和食盐水洗涤(30 mL),无水硫酸钠干燥,减压浓缩,除去溶剂,浓缩液进行柱分离得到白色固体 300 mg,收率为 26%。LC-MS(APCI): $m/z = 414$ ($M+1$)⁺。

步骤 3 化合物 70 的合成。

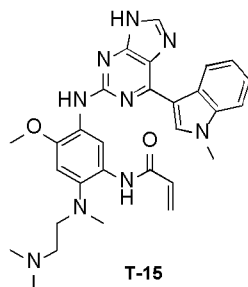
氮气保护下将无水叔丁醇(6 mL)加入到化合物 69(270 mg, 0.65 mmol)和化合物 65(210 mg, 0.78 mmol)、碳酸钾(278 mg, 2.00 mmol)、Pd₂(dba)₃(60 mg, 0.06 mmol)和 X-Phos(60 mg, 0.12 mmol)的混合物中,反应在氮气保护下,90 °C 搅拌反应过夜。冷却至室温,硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤滤饼,减压浓缩滤液,浓缩液进行柱分离(淋洗剂:二氯甲烷/甲醇)淡黄色固体得到 180 mg,收率为 41%。LC-MS(APCI): $m/z = 670.3$ ($M+1$)⁺。

步骤 4 化合物 T-14 的合成。

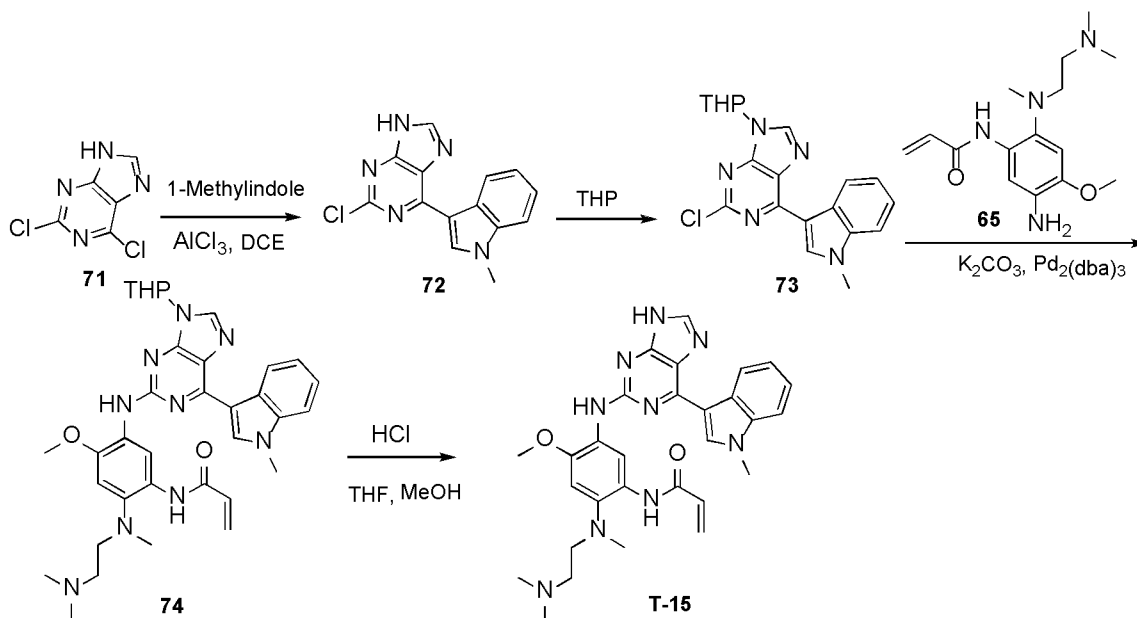
将三氟乙酸(3 mL)加到化合物 70(180 mg, 0.27 mmol)的二氯甲烷(6 mL)溶液中,反应在室温下反应 3 小时。减压浓缩反应液,残渣溶于四氢呋喃(3 mL),用 7 N 的氨的甲醇溶液(3 mL)

至碱性，反应液在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应液，加水稀释（20 mL），二氯甲烷（30 mL x 3）萃取，合并有机相，饱和食盐水（30 mL）洗涤无水硫酸钠干燥，除去溶剂，浓缩液进行柱分离得到白黄色固体 50 mg，收率为 34%，LC-MS(APCI): $m/z = 540(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) (δ /ppm) 13.12 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.72 – 8.58 (m, 2H), 8.55 – 8.37 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (br, 1H), 6.21 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.57 – 2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 6H)。

实施例 15 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((6-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-9H-嘌呤-2-基)氨基)苯基)丙-2-烯酰胺（化合物 T-15）



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 72 的合成。

室温下，将无水三氯化铝（4.00 g, 30.0 mmol）在氮气保护下分批加入到化合物 71（1.89 g, 10.0 mmol）和 1-甲基吡啶（1.57 g, 12.0 mmol）的无水 DCE（100 mL）中。反应搅拌回流过夜，反应冷却至室温。加水淬灭反应，用固体碳酸氢钠调 pH 至碱性，减压除去 DCE，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，用乙醇重结晶得到黄色固体 2.0g，收率为 71%。LC-MS(APCI): $m/z = 284.1 (M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 73 的合成。

室温下将 3,4-二氢-2H-吡喃（THP, 444 mg, 5.28 mmol）加到化合物 72（300 mg, 1.05 mmol）和

无水对甲基苯磺酸 (30 mg, 0.16 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 的溶液中, 反应在回流下搅拌反应过夜。减压浓缩, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离得到淡黄色固体 218 mg, 收率为 56%。LC-MS(APCI): $m/z = 368.1 (M+1)^+$ 。

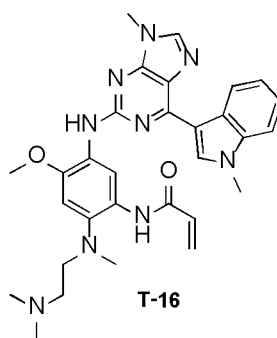
步骤3 化合物 74 的合成。

氮气保护下将无水叔丁醇 (10 mL) 加入到化合物 73 (210 mg, 0.57 mmol) 和化合物 65 (200 mg, 0.68 mmol)、碳酸钾 (190 mg, 1.4 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (55 mg, 0.06 mmol) 和 X-Phos (56 mg, 0.12 mmol) 的混合物中, 反应在氮气保护下, 90 °C 搅拌反应过夜。冷却至室温, 硅藻土过滤, 用二氯甲烷洗涤滤饼, 减压浓缩滤液, 浓缩液进行柱分离, 得到淡黄色固体 200 mg, 收率为 56%。LC-MS(APCI): $m/z = 624.3 (M+1)^+$ 。

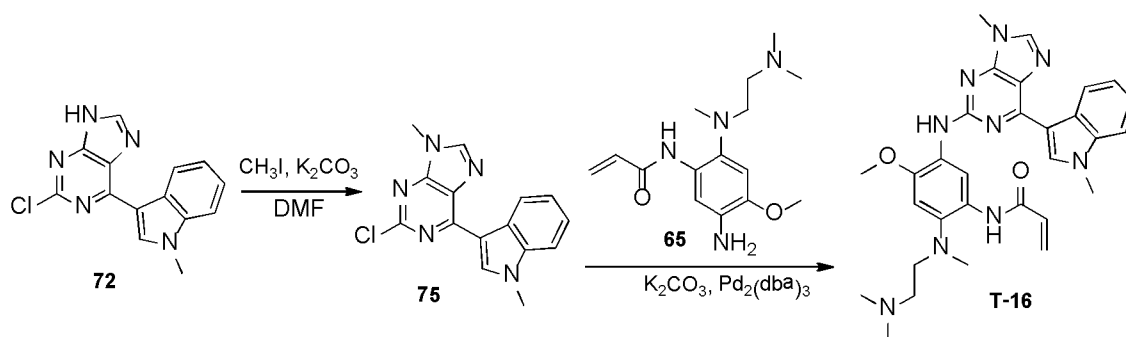
步骤4 化合物 T-15 的合成。

在 N_2 保护下, 将 4M 的氯化氢甲醇溶液 (2 mL) 加到化合物 74 (200 mg, 0.3 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 反应在室温下反应 1 小时。用饱和碳酸氢钠调 pH 至碱性, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离得到黄色固体 120 mg, 收率为 75%, LC-MS(APCI): $m/z = 540.3 (M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) (δ/ppm) 12.76 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.42 (dd, $J = 17.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 16.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 6H)。

实施例 16 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((9-甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)-9H-嘌呤-2-基)氨基)苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-16)



具体合成步骤如下:



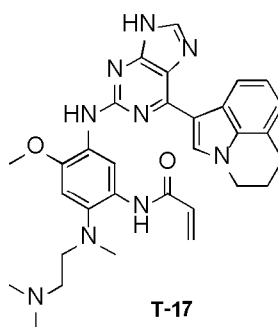
步骤 1 化合物 75 的合成。

冰浴下将碘甲烷 (960 mg, 6.76 mmol) 加到化合物 72 (300 mg, 1.06 mmol) 和碳酸钾 (30 mg, 0.16 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 的溶液中, 反应在冰浴下反应 3 小时。加水 (25 mL) 萃取反应, 乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3), 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离得到淡黄色固体 190 mg, 收率为 61%。LC-MS(APCI): $m/z = 98.1$ ($M+1$)⁺。

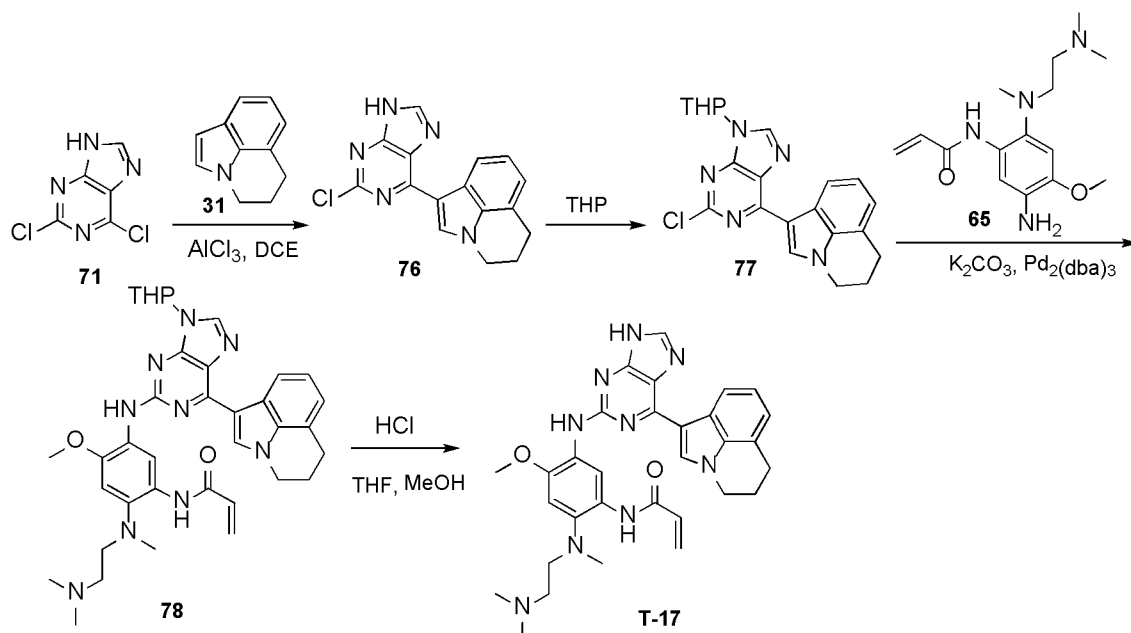
步骤 2 化合物 T-16 的合成。

氮气保护下将无水叔丁醇 (6 mL) 加入到化合物 75 (190 mg, 0.64 mmol) 和化合物 65 (210 mg, 0.7 mmol)、碳酸钾 (278 mg, 2.0 mmol)、Pd₂(dba)₃ (60 mg, 0.06 mmol) 和 X-Phos (0.12 mg, 0.12 mmol) 的混合物中, 反应在氮气保护下, 90 °C 搅拌反应过夜。冷却至室温, 硅藻土过滤, 用二氯甲烷洗涤滤饼, 减压浓缩滤液, 浓缩液进行柱分离得到淡黄色固体 120 mg, 收率为 35%。LC-MS(APCI): $m/z = 554.3$ ($M+1$)⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (δ/ppm) 9.95 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.84 – 6.63 (m, 1H), 6.28 – 6.10 (m, 1H), 5.76 – 5.67 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.15 – 2.99 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.54 – 2.46 (m, 8H)。

实施例 17 N-(5-((6-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-9H-嘌呤-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-17)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 76 的合成。

室温下,将无水三氯化铝(4.00 g, 30.0 mmol)在氮气保护下分批加入到化合物 71(1.89 g, 10.0 mmol)和 5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(1.65 g, 10.5 mmol)的无水 DCE(100 mL)中。反应搅拌回流过夜,反应冷却至室温。加水淬灭反应,用固体碳酸氢钠调 pH 至碱性,减压除去 DCE,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品,用乙醇重结晶得到黄色固体 1.7g,收率为 55%。LC-MS(APCI): $m/z = 310.1 (M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 77 的合成

室温下将 3,4-二氢-2H-吡喃(165 mg, 1.95 mmol)加到化合物 76(500 mg, 1.62 mmol)的四氢呋喃(10 mL)的溶液中,反应在回流下搅拌反应过夜。减压浓缩,除去溶剂,浓缩液进行柱分离得到淡黄色固体 255 mg,收率: 40%。LC-MS(APCI): $m/z = 394.2 (M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 78 的合成。

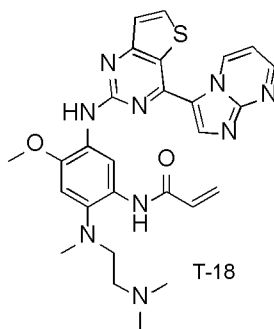
氮气保护下将无水叔丁醇(10 mL)加入到化合物 77(215 mg, 0.55 mmol)和化合物 65(180 mg, 0.62 mmol)、碳酸钾(230 mg, 1.65 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (50 mg, 0.05 mmol)和 X-Phos(52 mg, 0.11 mmol)的混合物中,反应在氮气保护下,90 °C 搅拌反应过夜。冷却至室温,硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤滤饼,减压浓缩滤液,浓缩液进行柱分离得到淡黄色固体 200 mg,收率为 56%。LC-MS(APCI): $m/z = 650.4 (M+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 T-17 的合成。

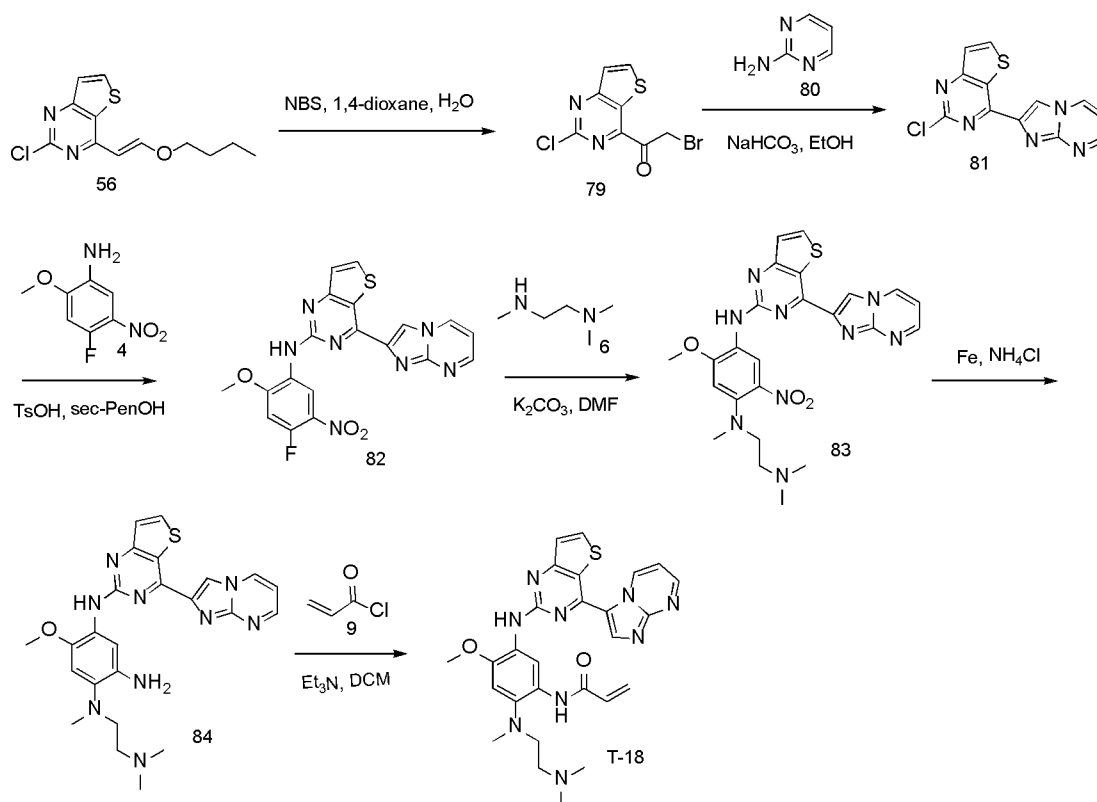
在 N_2 保护下,将 4M 的氯化氢甲醇溶液(2 mL)加到化合物 78(200 mg, 0.3 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中,反应在室温下反应 1 小时。用饱和碳酸氢钠调 pH 至碱性,二氯甲烷(30 mL x 3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液进行柱分离得到米黄色固体 120 mg,收率为 76%。LC-MS(APCI): $m/z = 566.4(M+1)^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) (δ /ppm) 12.74 (s, 1H), 10.12 (s,

1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 2H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.42 (dd, $J = 16.9, 10.1$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.44 – 4.22 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.02 – 2.84 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.20 – 2.11 (m, 2H)。

实施例 18 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-18)



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 81 的合成。

将化合物 56 (400 mg, 1.49 mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (NBS, 318 mg, 1.79 mmol) 的 1,4-二氧六环/水 (5 mL / 1 mL) 的混合溶液在室温下搅拌 1 小时后，加入化合物 80 (140 mg, 1.49 mmol)，加热至 85°C 并在该温度下反应 2 小时，冷却至室温后过滤，水洗滤饼后干燥得黄色固体产物 300 mg，收率为 70.1%。LC-MS(APCI): $m/z = 288.3(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 82 的合成。

氮气保护下,依次将化合物 81 (161mg, 559 μmol)、化合物 4 (104 mg, 559 μmol)、对甲基苯磺酸 (425 mg, 2.23 mmol) 和 2-戊醇 (5 mL) 加入至一个单颈圆底烧瓶中并在 105 °C 下反应 16 小时后,冷却至室温后,加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液,搅拌 30 分钟后过滤并水洗涤滤饼,干燥得棕色固体产物 100 mg, 收率为 40.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 438(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 83 的合成。

氮气保护下,依次将化合物 82 (100 mg, 0.229 mmol)、化合物 6 (70 mg, 0.686 mmol)、碳酸钾 (95 mg, 0.686 mmol) 和 DMF (3 mL) 加入至一个三颈圆底烧瓶中,室温下搅拌 16 小时后,加入 20 mL 水稀释,过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后,萃取,收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 40 mg, 收率为 33.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 520.4(\text{M}+1)^+$ 。

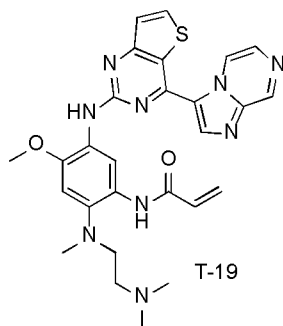
步骤 4 化合物 84 的合成。

氮气氛围下,依次将化合物 83 (40 mg, 0.077 mmol)、铁粉 (43 mg, 0.77 mmol)和氯化铵 (21 mg, 0.0385 mmol)加入至水/乙醇 (3 mL / 1 mL)的混合液中,加热至回流并反应 2 小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 31mg, 收率 82.2%。LC-MS(APCI): $m/z = 490.2(\text{M}+1)^+$ 。

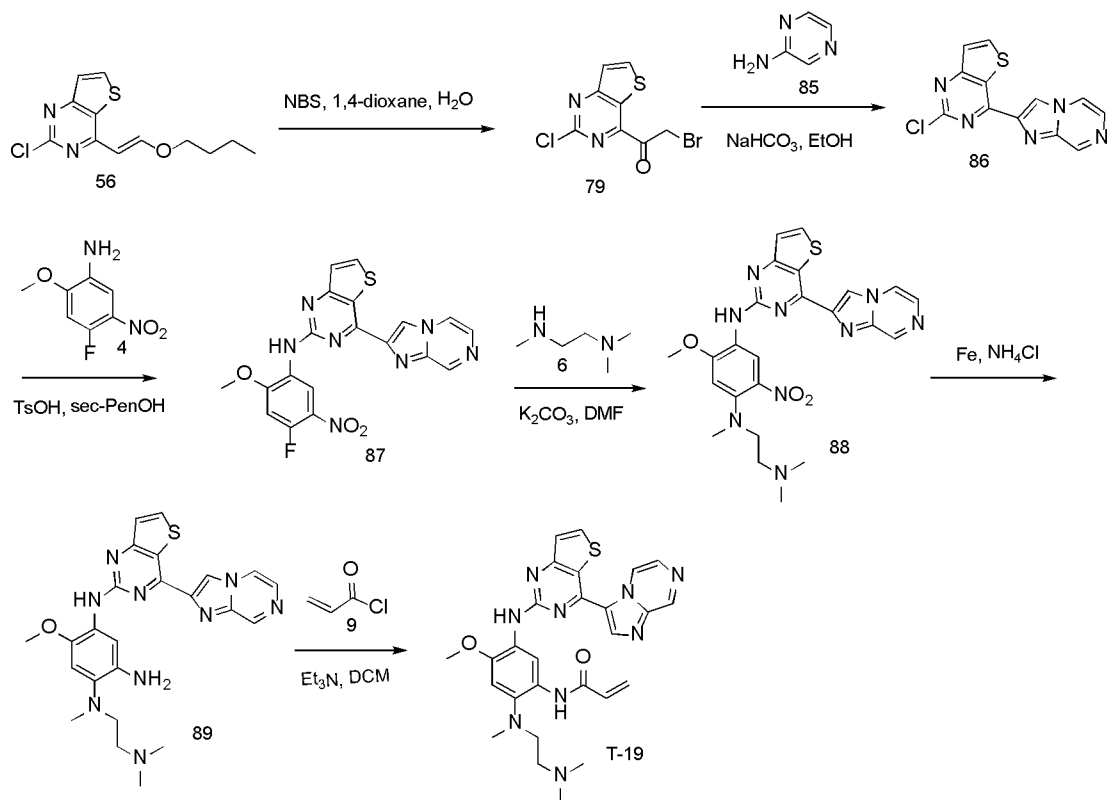
步骤 5 化合物 T-18 的合成。

氮气保护下,向一个装有 5 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 84 (31 mg, 0.063 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺 (9.6 mg, 0.095 mmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物 9 (7 mg, 0.076 mmol)继续搅拌 15 分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 11 mg, 收率为 32.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 544.2(\text{M}+1)^+$ 。¹H NMR (300MHz, MeOH-D₄) (δ /ppm) 9.14(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.69(dd, J=9.9Hz, J=0.9Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 7.14(d, J=3.3Hz, 1H), 7.20(d, J=3.3Hz, 1H), 7.04(d, J=4.2Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.57-6.51(m, 1H), 6.37(dd, J=13.6Hz, J=1.2Hz, 1H), 6.16(s, 1H), 5.79-5.77(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.23(t, J=3.3Hz, 2H), 2.90(t, J=3.3Hz, 2H), 2.72(s, 3H), 2.62(s, 6H)。

实施例 19 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-19)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 86 的合成。

将化合物 56 (400 mg, 1.49 mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (NBS, 318 mg, 1.79 mmol) 的 1,4-二氧六环/水 (5 mL / 1 mL) 的混合溶液在室温下搅拌 1 小时后, 加入化合物 85 (140 mg, 1.49 mmol), 加热至 85°C 并在该温度下反应 2 小时, 冷却至室温后过滤, 水洗滤饼后干燥得黄色固体产物 255 mg, 收率为 59.6%。LC-MS(APCI): $m/z = 288.3(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 87 的合成。

氮气保护下, 依次将化合物 86 (255 mg, 886 μ mol)、化合物 4 (150 mg, 806 μ mol)、对甲基苯磺酸 (28 mg, 3.3 mmol) 和 2-戊醇 (5 mL) 加入至一个单颈圆底烧瓶中并在 105 °C 下反应 16 小时后, 冷却至室温后, 加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 30 分钟后过滤并水洗涤滤饼, 干燥得棕色固体产物 100 mg, 收率为 28.4%。LC-MS(APCI): $m/z = 438(M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 88 的合成。

氮气保护下, 依次将化合物 82 (100 mg, 0.229 mmol)、化合物 6 (70 mg, 0.686 mmol)、碳酸钾 (95 mg, 0.686 mmol) 和 DMF (3 mL) 加入至一个三颈圆底烧瓶中, 室温下搅拌 16 小时后, 加入 20 mL 水稀释, 过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后, 萃取, 收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 40 mg, 收率为 33.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 520.4(M+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 89 的合成。

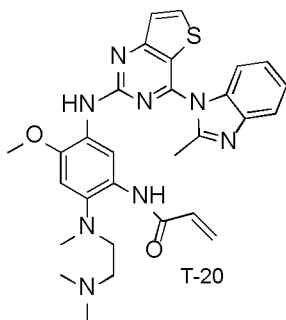
氮气氛围下, 依次将化合物 83 (40 mg, 0.077 mmol)、铁粉 (43 mg, 0.77 mmol) 和氯化铵 (21 mg,

0.0385 mmol)加入至水/乙醇 (3 mL / 1 mL)的混合液中, 加热至回流并反应 2 小时后, 冷却至室温, 移除乙醇加入水, 用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 31mg, 收率 82.2%。LC-MS(APCI): $m/z = 490.2(M+1)^+$ 。

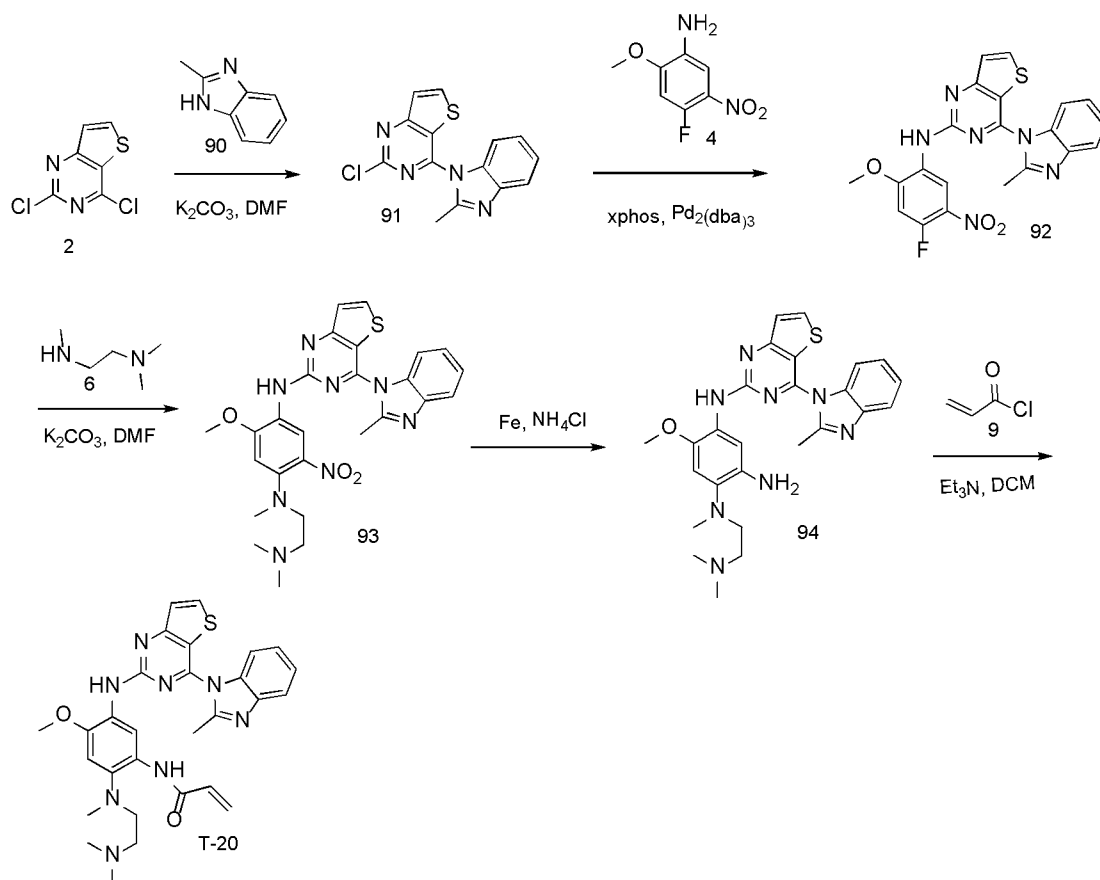
步骤 5 化合物 T-19 的合成。

氮气保护下, 向一个装有 5 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 84 (31 mg, 0.063 mmol), 待其完全溶解后, 逐滴加入三乙胺 (9.6 mg, 0.095 mmol), 将反应体系冷却至 -10 °C, 缓慢加入化合物 9 (7 mg, 0.076 mmol)继续搅拌 15 分钟, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 11 mg, 收率为 32.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 544.2(M+1)^+$ 。
 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOH-D_4) (δ/ppm) 9.76(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 9.07(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.05(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 6.96- 6.91(m, 1H), 6.60-6.55(m, 1H), 6.42-6.38(m, 1H), 5.85-5.82(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.32-3.28(m, 2H), 3.27-3.24(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.62(s, 6H)。

实施例 20 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(2-甲基-1-H-苯[d]-咪唑-1-)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 (化合物 T-20)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 91 的合成。

将碳酸钾 (2.7 g, 19.51 mmol)、化合物 2 (2.0 g, 9.75 mmol) 依次加入到化合物 90 (1.29 g, 9.75 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中, 氮气氛下室温搅拌反应过夜。倒入水 (200 mL) 中, 析出大量固体, 过滤, 真空干燥得白色固体 1.1 g, 收率为 37.5%。LC-MS(APCI): $m/z = 301.1(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 92 的合成。

氮气保护下, 依次将化合物 91 (614 mg, 2.04 mmol)、化合物 4 (380 mg, 2.04 mmol)、 CS_2CO_3 (798 mg, 2.45 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 $Pd_2(dba)_3$ (93 mg, 102 μ mol) 和 $xantphos$ (228 mg, 408 μ mol), 反应混合物液氮气氛下 100 $^{\circ}C$ 反应过夜。冷却到室温, 加入乙酸乙酯 (30 mL), 过滤, 滤饼水洗 (30 mL), 烘干得黄色固体 500 mg, 收率 54.4%。LC-MS(APCI): $m/z = 451.2(M+1)^+$, ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-D_6$) (δ/ppm) 9.00(s, 1H), 8.96(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.47(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.69(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.34-7.22(m, 4H), 3.99(s, 3H), 2.62(s, 3H)。

步骤 3 化合物 93 的合成。

氮气保护下, 依次将化合物 92 (500 mg, 1.11 mmol)、化合物 6 (170 mg, 1.67 mmol)、碳酸钾 (307 mg, 2.22 mmol) 和 DMF (5 mL) 加入至一个三颈圆底烧瓶中, 室温下搅拌 16 小时后, 加入 20 mL 水稀释, 过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后, 萃取, 收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 350 mg, 收率为 59.2%。LC-MS(APCI): $m/z = 533.4(M+1)^+$, ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (δ/ppm) 9.26(s, 1H), 7.98(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.80(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.50(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.36-7.32(m, 1H),

7.26-7.24(m, 2H), 6.70(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.29(t, J=6.8Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.57(t, J=5.6Hz, 2H), 2.27(s, 6H).

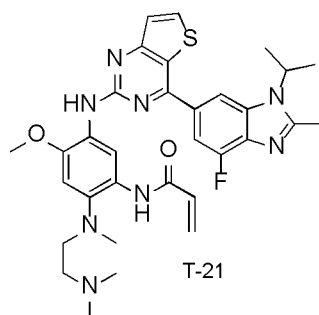
步骤4 化合物94的合成。

氮气氛围下,依次将化合物83 (350 mg, 657 μmol)、铁粉 (367 mg, 6.57 mmol)和氯化铵 (176 mg, 3.29 mmol) 加入至乙醇/水 (10 mL / 5 mL) 的混合液中,加热至回流并反应2小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物330 mg,收率99.9%。LC-MS(APCI): m/z = 503.3(M+1)⁺。

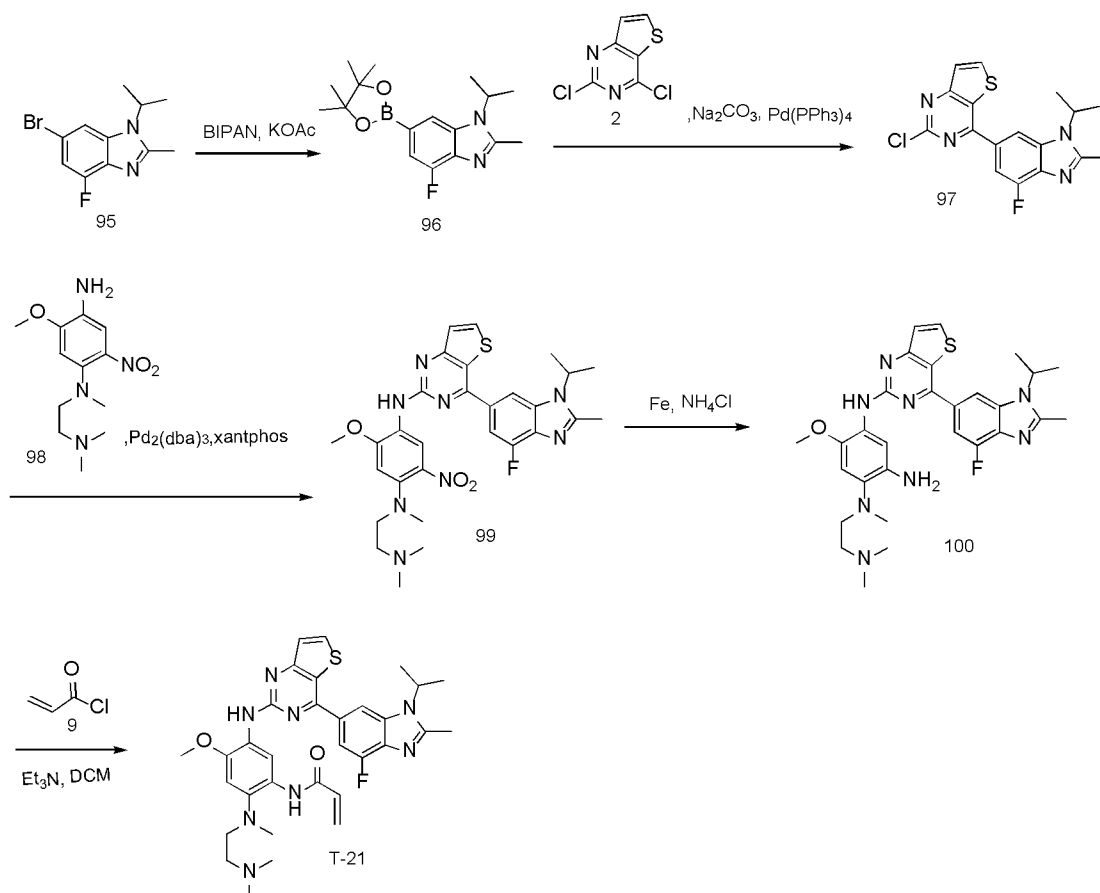
步骤5 化合物T-20的合成。

氮气保护下,向一个装有5 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物84 (330 mg, 656 μmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺 (100 mg, 985 μmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物9 (71mg, 788 μmol)继续搅拌30分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物160 mg,收率为43.8%。LC-MS(APCI): m/z = 557.2(M+1)⁺。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) (δ /ppm) 10.08 (br s, 1H), 9.72(s, 1H), 7.92(d, J=5.5Hz, 1H), 7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.57(d, J=6.0Hz, 1H), 7.33-7.30(m, 1H), 7.26-7.21(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.48-6.42(m, 1H), 6.38-6.32(m, 1H), 5.69(dd, J=10.0Hz, J=1.5Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 2.90(t, J=5.5Hz, 2H), 2.73(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.32(t, J=5.5Hz, 2H), 2.28(s, 6H)。

实施例21 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-5-(4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(T-21)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 96 的合成。

氮气氛下，依次向 DMSO (100 mL) 加入化合物 95 (5.5 g, 20.37 mmol)、偏喹醇硼酸酯 (10.3 g, 40.74 mmol)、醋酸钾 (6 g, 61.11 mmol)、醋酸钯 (457 mg, 2.04 mmol)、三环己基膦 (950 mg, 3.05 mmol)，升温到 100 °C，并控温搅拌反应 3 h。冷却到室温，倒入水 (300 mL) 中，乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3)，水洗 (200 mL x 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得淡黄色固体 5.4 g，收率 83.4%。LC-MS(APCI):m/z = 319.2(M+1)⁺。

步骤 2 化合物 97 的合成。

氮气氛下，依次向乙腈/水 (20 mL / 10 mL) 中加入化合物 96 (2 g, 6.29 mmol)、化合物 2 (1.3 g, 6.29 mmol)、碳酸钠 (2 g, 18.87 mmol)、四三苯基膦钯 (400 mg, 0.173 mmol)，升温到回流，并控温搅拌反应 3 h。冷却到室温，滤掉不溶性物质，旋掉乙腈，乙酸乙酯萃取 (600 mL x 3)，水洗 (40 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得淡黄色固体 1.7 g，收率 75.0%。LC-MS(APCI):m/z = 361.0(M+1)⁺。

步骤 3 化合物 99 的合成。

氮气保护下，依次向 DMF (20 mL) 中加入化合物 97 (322 mg, 0.896 mmol)、化合物 98 (200 mg, 0.746 mmol)、碳酸铯 (608 mg, 1.865 mmol)、Pd(OAc)₂ (18 mg, 0.075 mmol) 和 Xantphos (86 mg, 0.149 mmol)，升温到 105 °C 并保温搅拌反应过夜。冷却到室温，加入乙酸乙酯 (60 mL)，滤掉不溶性固体，浓缩，残留物过硅胶柱得黄色固体 200 mg，收率为 45%。LC-MS(APCI):m/z = 593.2(M+1)⁺。

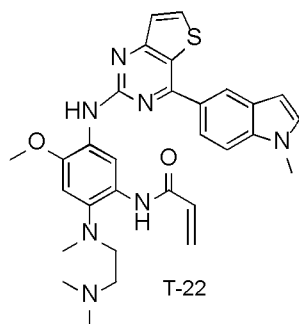
步骤4 化合物100的合成。

氮气氛围下,依次将化合物99 (200 mg, 0.338 mmol)、铁粉 (113 mg, 2.03 mmol) 和氯化铵 (35 mg, 0.67 mmol) 加入至乙醇 / 水 (6 mL / 2mL)的混合液中,加热至回流并反应2小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 189 mg,收率 99.0%。LC-MS(APCI): m/z = 563.2(M+1)⁺。

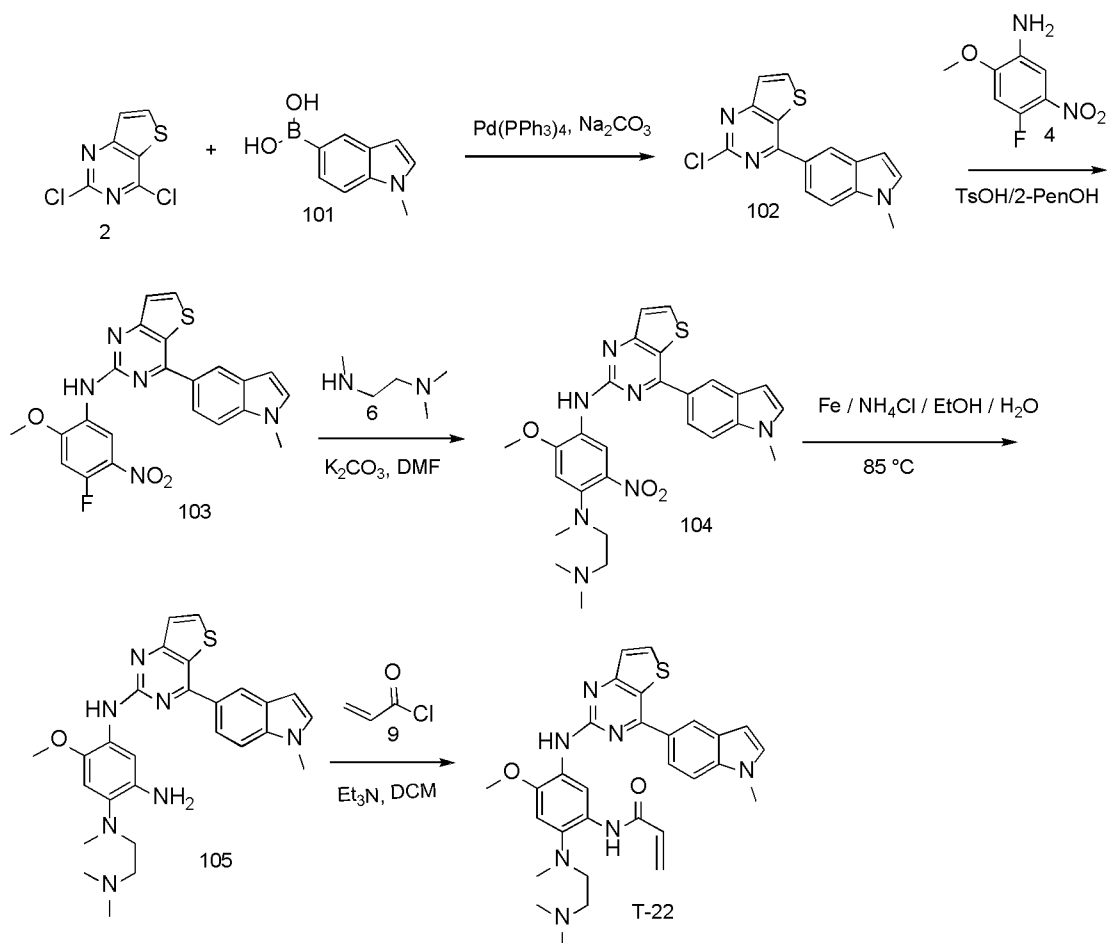
步骤5 化合物T-21的合成。

氮气保护下,向一个装有5 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物100 (189 mg, 0.338 mol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺 (69 mg, 686 μ mol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物9 (30 mg, 0.338 mmol)继续搅拌30分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 80 mg,收率为 38.4%。LC-MS(APCI): m/z = 617.2(M+1)⁺。1 HNMR(500MHz, CDCl₃) (δ /ppm): 9.79(s, 1H), 9.58(br s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96(d, J=11.5Hz, 1H), 7.91(d, J=5.5Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.49(d, J=5.5Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.48(dd, J=17.0Hz, J=1.5Hz, 1H), 5.71(d, J=10.0Hz, 1H), 4.78-4.74(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.16-3.09(m, 2H), 2.74-2.72(m, 2H), 2.71(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.56(s, 6H), 1.72(s, 3H), 1.70(s, 3H)。

实施例22 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-(4-(1-甲基-1H-吡咯-5-)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-氨基) 丙烯酰胺(T-22)



具体合成步骤如下:



步骤1 化合物 102 的合成。

氮气氛围下，依次向化合物 2 (1.9 g, 9.22 mmol) 和化合物 101 (1.5 g, 8.38 mmol) 的乙腈/水 (2/1) (45 mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (1.8 g, 16.76 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.484 g, 0.42 mmol)，加热到回流，并保温搅拌反应 3 h。冷却到室温，过滤，滤液浓缩，旋掉乙腈，乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 1.7 g，收率为 67.8%。LC-MS(APCI): $m/z=300.2(\text{M}+1)^+$ 。

步骤2 化合物 103 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 102 (1.0 g, 3.34 mmol)、化合物 4 (0.62 g, 3.34 mmol)、溶于 2-戊醇 (8 mL) 中，加入一水合对甲苯磺酸 (0.76 g, 4.0 mmol)，反应混合物液氮气氛围下 105°C 反应过夜。冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠水液 (20 mL)，二氯甲烷萃取 (40 mL x 4)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物二氯甲烷重结晶得黄色固体 800 mg，收率 53.3%。LC-MS(APCI): $m/z=450.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤3 化合物 104 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 103 (780 mg, 1.79 mmol)、化合物 6 (219 mg, 2.15 mmol)、碳酸钾 (495 mg, 3.58 mmol) 和 DMF (5 mL) 加入至一个三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌 16 小时后，加入 20 mL 水稀释，过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后，萃取，收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 560 mg，收率为 58.9%。LC-MS(APCI): $m/z=532.2(\text{M}+1)^+$ 。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ (δ/ppm) 9.60 (s, 1H), 8.22(dd, $J=8.4\text{Hz}$, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.93(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.71(s, 1H), 7.55(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.40(d,

J=1.6Hz, 1H), 7.15(d, J=3.2Hz, 1H), 6.71-6.69(m, 2H), 4.00(s, 3H), 3.88(s, 3H), 3.28(t, J=7.2Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 2.57(t, J=7.2Hz, 2H), 2.27(s, 6H).

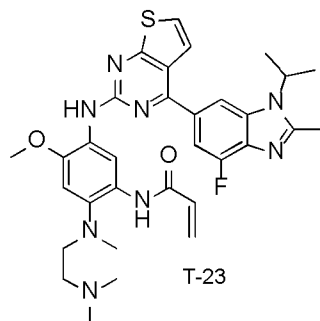
步骤4 化合物105的合成。

氮气氛围下,依次将化合物104 (560 mg, 1.06 mmol)、铁粉 (354 mg, 6.3 mmol)和氯化铵 (226 mg, 4.22 mmol) 加入至乙醇/水 (15 mL / 5mL)的混合液中,加热至回流并反应1小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 530 mg, 收率 99.9%。LC-MS(APCI): m/z = 502.1(M+1)⁺。

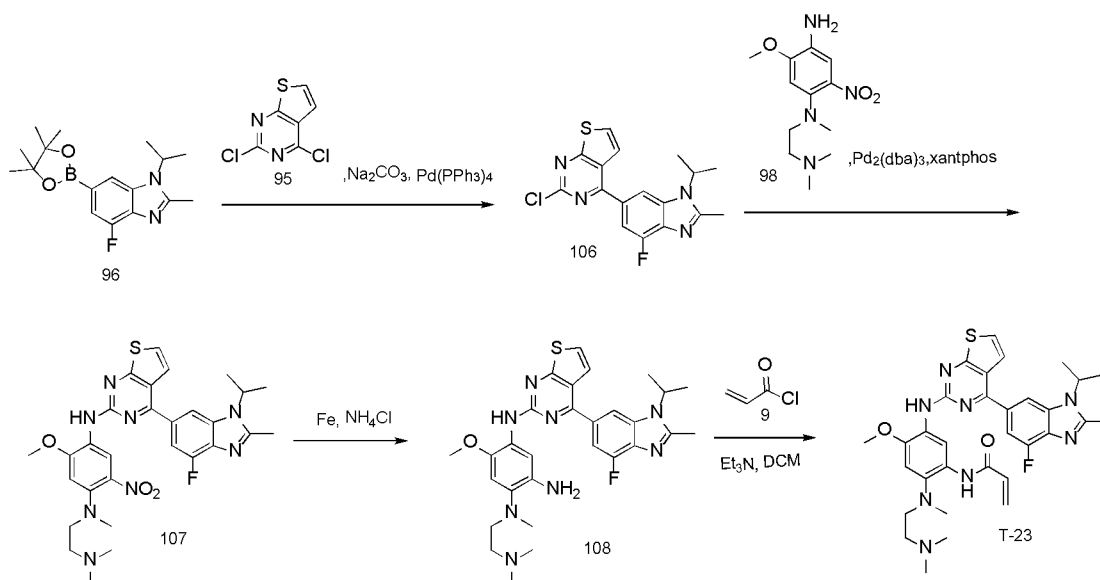
步骤5 化合物T-22的合成。

氮气保护下,向一个装有10 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物105 (530 mg, 1.06 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺 (120 mg, 1.16 mmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物9 (100 mg, 1.16 mol)继续搅拌30分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 200 mg, 收率为 34.0%。LC-MS(APCI): m/z = 556.2(M+1)⁺。1 HNMR(500MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 10.04 (br s, 1H), 9.91(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.25(d, J=7.5Hz, 1H), 7.88(d, J=5.0Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.49(t, J=7.0Hz, 2H), 7.12(d, J=3.0Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.68(dd, J=3.0Hz, J=1.0Hz, 1H), 6.52-6.48(m, 1H), 6.39-6.35(m, 1H), 5.70(dd, J=10.5Hz, J=1.5Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.90(t, J=5.5Hz, 2H), 2.71(s, 3H), 2.29(t, J=5.5Hz, 2H), 2.26(s, 6H).

实施例23 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-5-(4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H 苯并[d]咪唑-6-) 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-氨基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺(T-23)



具体合成步骤如下:



步骤1 化合物 106 的合成。

氮气氛下，依次向乙腈/水 (20 mL/10 mL)中加入化合物 96 (2 g, 6.29 mmol)、化合物 95 (1.3 g, 6.29 mmol)、碳酸钠 (2 g, 18.87 mmol)、四三苯基磷钯 (400 mg, 0.173 mmol)，升温到回流，并控温搅拌反应 3 h。冷却到室温，滤掉不溶性物质，旋掉乙腈，乙酸乙酯萃取 (600 mL x 3)，水洗 (40 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩并过硅胶柱得淡黄色固体 1.7 g，收率 75.0%。LC-MS(APCI):m/z = 361.0(M+1)⁺。

步骤3 化合物 107 的合成。

氮气保护下，依次向 DMF (20 mL)中加入化合物 97 (322 mg, 0.896 mmol)、化合物 98 (200 mg, 0.746 mmol)、碳酸铯 (608 mg, 1.865 mmol)、Pd(OAc)₂ (18 mg, 0.075 mmol) 和 Xantphos (86 mg, 0.149 mmol)，升温到 105 °C 并保温搅拌反应过夜。冷却到室温，加入乙酸乙酯 (60mL)，滤掉不溶性固体，浓缩，残留物过硅胶柱得黄色固体 200 mg，收率为 45%。LC-MS(APCI):m/z = 593.2(M+1)⁺。

步骤4 化合物 108 的合成。

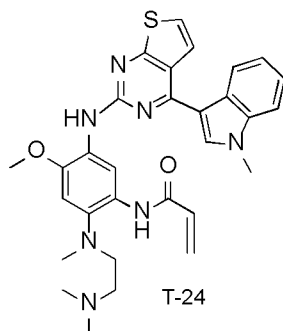
氮气氛围下，依次将化合物 99 (200 mg, 0.338 mmol)、铁粉 (113 mg, 2.03 mmol)和氯化铵 (35 mg, 0.67 mmol) 加入至乙醇/水 (6 mL / 2 mL) 的混合液中，加热至回流并反应 2 小时后，冷却至室温，移除乙醇加入水，用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 189 mg，收率 99.0%。LC-MS(APCI): m/z = 563.2(M+1)⁺。

步骤5 化合物 T-23 的合成。

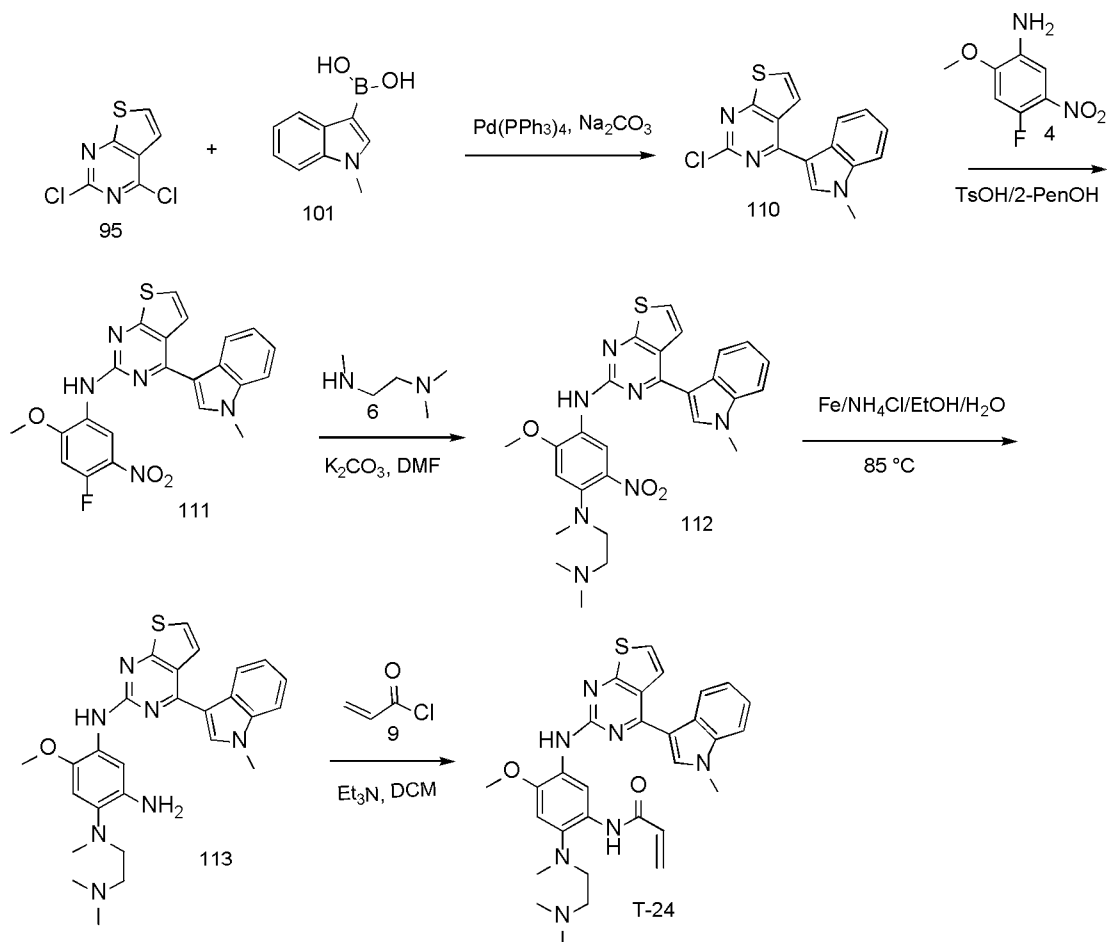
氮气保护下，向一个装有 5 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 100 (189 mg, 0.338 mol)，待其完全溶解后，逐滴加入三乙胺 (69 mg, 686 μmol)，将反应体系冷却至 -10 °C，缓慢加入化合物 9 (30 mg, 0.338 mmol)继续搅拌 30 分钟，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取，收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 80 mg，收率为 38.4%。LC-MS(APCI): m/z = 617.2(M+1)⁺。 ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) (δ/ppm) 10.08(br s, 1H), 9.76(s, 1H), 7.92(d, J=1.2Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.72(d,

J=11.8Hz, 1H), 7.42(d, J=6.0Hz, 1H), 7.19(d, J=6.0Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.52-6.45(m, 1H), 6.39-6.36(m, 1H), 5.73-5.69(m, 1H), 4.83-4.76(m, 1H), 3.90(s, 3H), 2.90(t, J=6.0Hz, 2H), 2.72(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.32(t, J=6.0Hz, 2H), 2.29(s, 6H), 1.70(s, 3H), 1.67(s, 3H).

实施例 24 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-(4-(1-甲基-1H-吡咯-5-))噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-氨基) 丙烯酰胺(T-24)



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 110 的合成。

氮气氛下，依次向化合物 95 (1.9 g, 9.22 mmol)和化合物 101 (1.5 g, 8.38 mmol)的乙腈/水 (2/1) (45 mL)溶液中加入 Na_2CO_3 (1.8 g, 16.76 mmol), $\text{Pd}(\text{pPh}_3)_4$ (0.484 g, 0.42 mmol) , 加热到回流, 并保温搅拌反应 3 h。冷却到室温, 过滤, 滤液浓缩, 旋掉乙腈, 乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3), 无水硫酸钠干燥,

过滤，浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 1.7 g，收率为 67.8%。LC-MS(APCI): $m/z = 300.2(M+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 111 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 110 (1.0 g, 3.34 mmol)、化合物 4 (0.62 g, 3.34 mmol)、溶于 2-戊醇 (8 mL) 中，加入一水合对甲苯磺酸 (0.76 g, 4.0 mmol)，反应混合物液氮气氛下 105 °C 反应过夜。冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠水液 (20 mL)，二氯甲烷萃取 (40 mL x 4)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物二氯甲烷重结晶得黄色固体 800 mg，收率 53.3%。LC-MS(APCI): $m/z = 450.1 (M+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 112 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 11 (780 mg, 1.79 mmol)、化合物 6 (219 mg, 2.15 mmol)、碳酸钾(495 mg, 3.58 mmol)和 DMF (5 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌 16 小时后，加入 20 mL 水稀释，过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后，萃取，收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 560 mg，收率为 58.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 532.2(M+1)^+$ 。

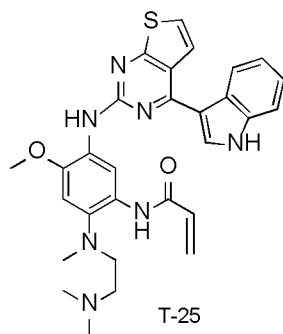
步骤 4 化合物 113 的合成。

氮气氛围下，依次将化合物 104 (560 mg, 1.06 mmol)、铁粉 (354 mg, 6.3 mmol)和氯化铵(226 mg, 4.22 mmol)加入至乙醇/水 (15 mL / 5mL)的混合液中，加热至回流并反应 1 小时后，冷却至室温，移除乙醇加入水，用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 530 mg，收率 99.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 502.1(M+1)^+$ 。

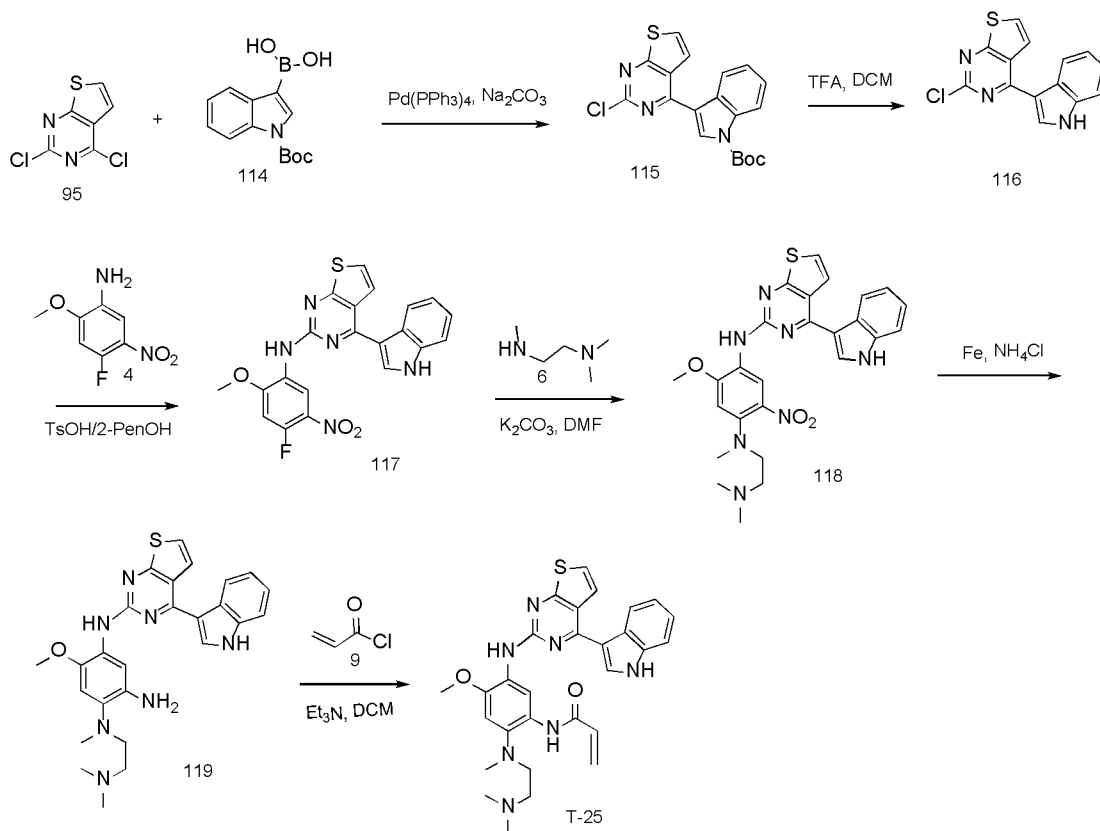
步骤 5 化合物 T-24 的合成。

氮气保护下，向一个装有 10 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 105(530 mg, 1.06 mmol)，待其完全溶解后，逐滴加入三乙胺 (120 mg, 1.16 mmol)，将反应体系冷却至-10 °C，缓慢加入化合物 9 (100 mg, 1.16 mol)继续搅拌 30 分钟，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取，收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 200 mg，收率为 34.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 556.2(M+1)^+$ 。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) (δ /ppm) 9.92(br s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.40(d, J=7.5Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.78(d, J=6.5Hz, 1H), 7.52(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44(d, J=6.5Hz, 1H), 7.24(t, J=7.0Hz, 1H), 7.11(t, J=7.0Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.78-6.67(m, 1H), 6.23(d, J=16.5Hz, 1H), 5.73(d, J=16.5Hz, 1H), 3.92(d, 3H), 2.83(s, 3H), 3.34-3.32(m, 2H), 3.21-3.18(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.52(s, 6H)。

实施例 25 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-(4-(1-H-吡啶)-5-) 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-氨基) 丙烯酰胺(T-25)



具体合成步骤如下：



步骤 1 化合物 115 的合成。

氮气氛围下，依次向化合物 95 (1.9 g, 9.22 mmol) 和化合物 114 (2.2 g, 8.38 mmol) 的乙腈/水 (2/1) (45 mL) 溶液中加入 Na₂CO₃ (1.8 g, 16.76 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.484 g, 0.42 mmol)，加热到回流，并保温搅拌反应 3 h。冷却到室温，过滤，滤液浓缩，旋掉乙腈，乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 2.4 g，收率为 74.3%。LC-MS(APCI):m/z = 386.1(M+1)⁺。

步骤 2 化合物 116 的合成。

磁力搅拌并冰水浴下，向化合物 116 (410 mg, 1.06 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中滴入三氟醋酸 (10 mL)，加完后室温搅拌反应 2 h。旋掉二氯甲烷及多余的三氟醋酸，加入乙酸乙酯 (30 mL)，搅拌半小时，生成的固体过滤，乙酸乙酯洗涤，烘干得黄色固体 265 mg，收率为 87.7%。LC-MS(APCI):m/z = 286.1 (M+1)⁺。

步骤 3 化合物 117 的合成。

氮气保护下,依次将化合物 116 (266 mg, 0.886 mmol)、化合物 4 (165 mg, 0.886 mmol)、溶于 2-戊醇 (5 mL) 中,加入一水合对甲苯磺酸 (381 g, 2.22 mmol),反应混合物液氮气氛下 105 °C 反应过夜。冷却到室温,加入饱和碳酸氢钠水液 (20 mL),二氯甲烷萃取 (40 mL x 4),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物二氯甲烷重结晶得黄色固体 230 mg,收率 59.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 436.2 (M+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 118 的合成。

氮气保护下,依次将化合物 117 (230 mg, 0.53 mmol)、化合物 6 (81 mg, 0.79 mmol)、碳酸钾 (109 mg, 0.79 mmol)和 DMF (3 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中,室温下搅拌 16 小时后,加入 20 mL 水稀释,过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后,萃取,收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 136 mg,收率为 19.6%。LC-MS(APCI): $m/z = 518.2(M+1)^+$ 。

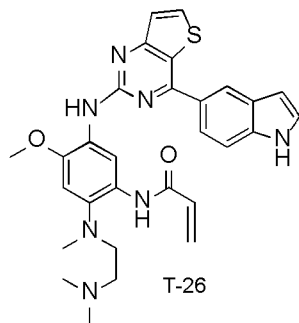
步骤 5 化合物 119 的合成。

氮气氛围下,依次将化合物 118 (136 mg, 0.263 mmol)、铁粉 (88 mg, 1.582 mmol)和氯化铵 (7 mg, 0.132 mmol)加入至乙醇/水(6 mL / 2mL)的混合液中,加热至回流并反应 1 小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 128 mg,收率 99.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 488.1(M+1)^+$ 。

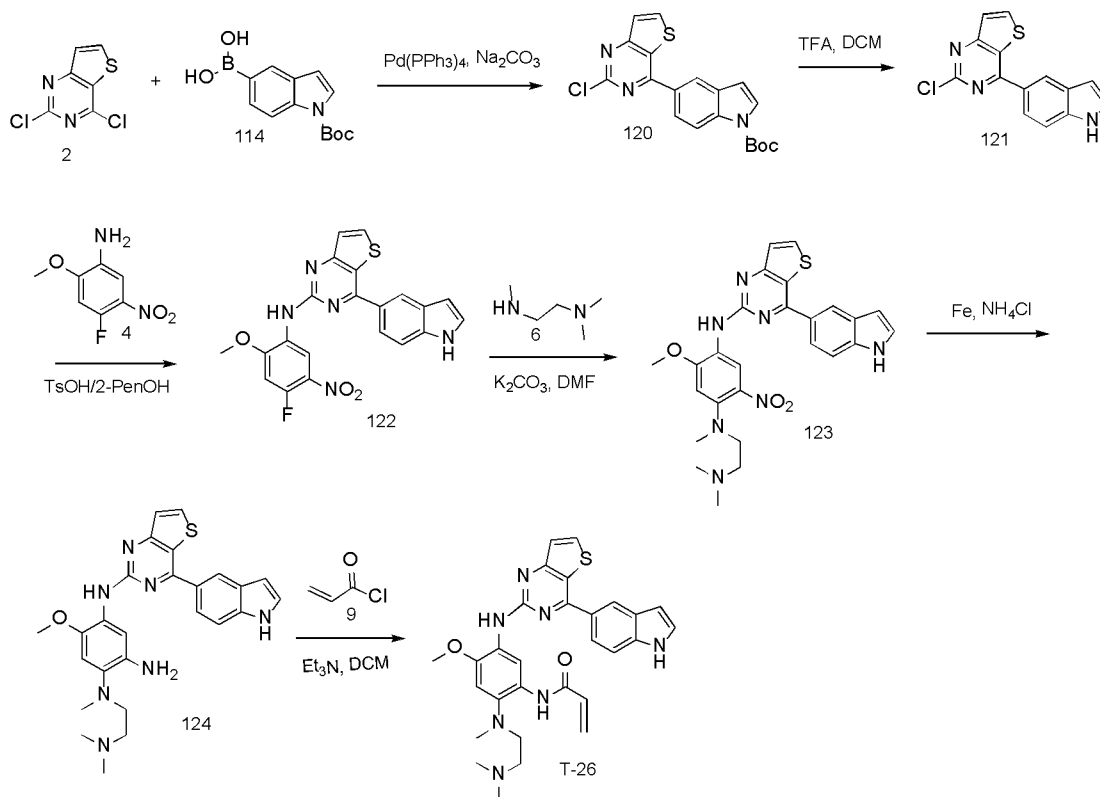
步骤 6 化合物 T-25 的合成。

氮气保护下,向一个装有 10 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 119 (128 mg, 0.263 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺 (30 mg, 0.29 mmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物 9 (23 mg, 0.263 mol)继续搅拌 30 分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 40 mg,收率为 28.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 542.2(M+1)^+$ 。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) (δ /ppm) 11.90(s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.36(d, J=2.5Hz, 1H), 8.35(d, J=8.0Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.73(d, J=6.0Hz, 1H), 7.44(d, J=7.5Hz, 1H), 7.90(d, J=5.5Hz, 1H), 7.15(t, J=8.0Hz, 1H), 7.03-7.01(m, 2H), 6.43-6.37(m, 1H), 6.21-6.16(m, 1H), 5.73-5.71(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.92-2.88(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.36-2.32(m, 2H), 2.22(s, 6H)。

实施例 26 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-(4-(1-H-吡咯)-5-)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-氨基)丙烯酰胺(T-26)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 120 的合成。

氮气氛围下，依次向化合物 2 (1.9 g, 9.22 mmol) 和化合物 114 (2.2 g, 8.38 mmol) 的乙腈/水 (2/1) (45 mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (1.8 g, 16.76 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.484 g, 0.42 mmol)，加热到回流，并保温搅拌反应 3 h。冷却到室温，过滤，滤液浓缩，旋掉乙腈，乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 2.4 g，收率为 74.3%。LC-MS(APCI): $m/z = 386.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 121 的合成。

磁力搅拌并冰水浴下，向化合物 120 (410 mg, 1.06 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中滴入三氟醋酸 (10 mL)，加完后室温搅拌反应 2 小时。旋掉二氯甲烷及多余的三氟醋酸，加入乙酸乙酯 (30 mL)，搅拌半小时，生成的固体过滤，乙酸乙酯洗涤，烘干得黄色固体 265 mg，收率为 87.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 286.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 122 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 121 (266 mg, 0.886 mmol)、化合物 4 (165 mg, 0.886 mmol)、溶于 2-戊醇 (5 mL) 中，加入一水合对甲苯磺酸 (381 g, 2.22 mmol)，反应混合物液氮气氛围下 105 °C 反应过夜。冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠水液 (20 mL)，二氯甲烷萃取 (40 mL x 4)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物二氯甲烷重结晶得黄色固体 230 mg，收率 59.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 436.2 (\text{M}+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 123 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 122 (230 mg, 0.53 mmol)、化合物 6 (81 mg, 0.79 mmol)、碳酸钾 (109 mg, 0.79 mmol) 和 DMF (3 mL) 加入至一个三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌 16 小时后，加入 20 mL 水稀释，

过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后,萃取,收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 136 mg, 收率为 19.6%。LC-MS(APCI): $m/z = 518.2(M+1)^+$ 。

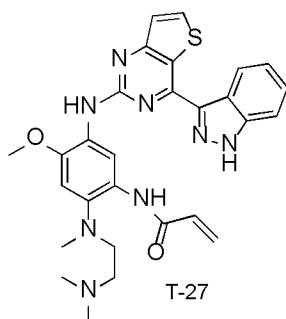
步骤 5 化合物 124 的合成。

氮气氛围下,依次将化合物 123 (136 mg, 0.263 mmol)、铁粉(88 mg, 1.582 mmol)和氯化铵(7 mg, 0.132 mmol)加入至乙醇/水 (6 mL / 2mL)的混合液中,加热至回流并反应 1 小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 128 mg, 收率 99.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 488.1(M+1)^+$ 。

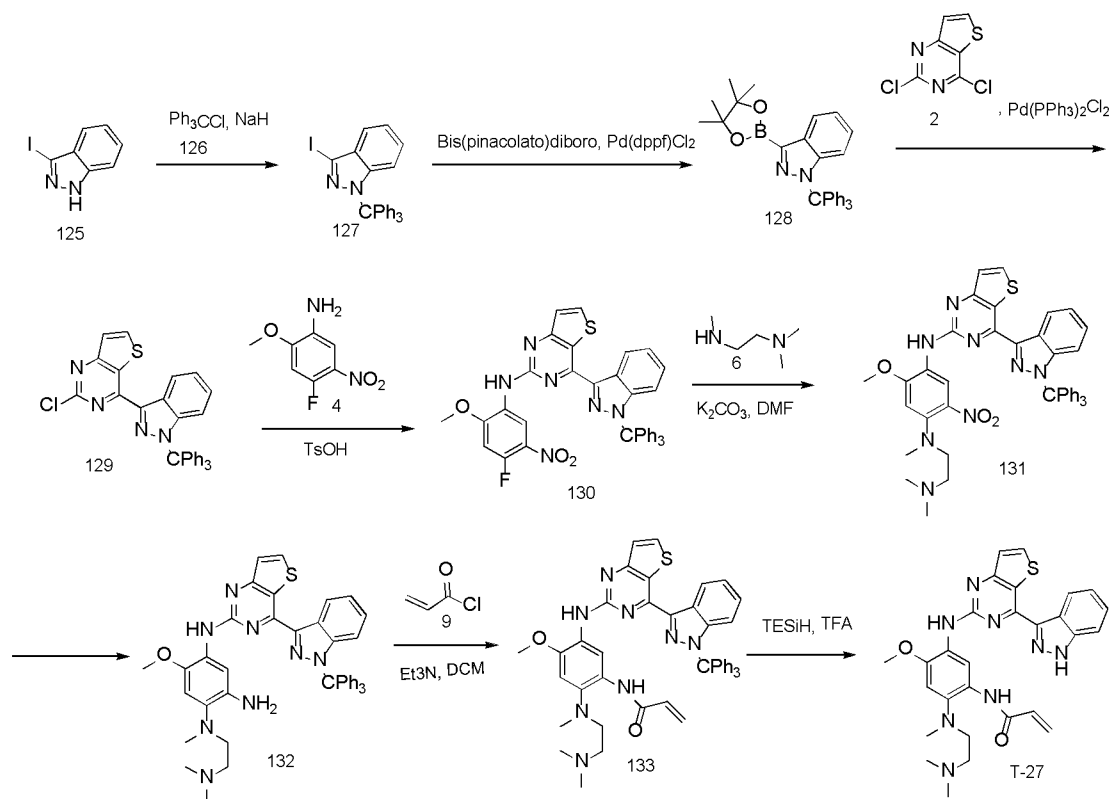
步骤 6 化合物 T-26 的合成。

氮气保护下,向一个装有 10 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 119 (128 mg, 0.263 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺(30 mg, 0.29 mmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物 9(23 mg, 0.263 mol)继续搅拌 30 分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 40 mg, 收率为 28.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 542.2(M+1)^+$ 。
 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) (δ /ppm): 9.91(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.25(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.88(d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 1H), 7.49(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.12(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.80(s, 1H), 6.68(dd, $J=3.0\text{Hz}$, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.52-6.48(m, 1H), 6.39-6.35(m, 1H), 5.70(dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 3H), 3.86(s, 3H), 2.90(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.71(s, 3H), 2.29(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.26(s, 6H)。

实施例 27 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-(4-(1-H-吡唑)-3-) 噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-氨基) 丙烯酰胺(T-27)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 127 的合成。

氮气氛下，化合物 125 (2.4 g, 10 mmol) 溶于无水 THF (30 mL) 中，冷却到 0°C，加入 NaH (60%，0.52 g, 13 mmol)，0 °C 下搅拌反应 20 分钟，缓慢滴加入三苯甲基氯 (2.78 g, 10 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液，室温搅拌反应过夜。加入乙酸乙酯 (60 mL)，生成的固体过滤，滤液浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 3.1 g，收率为 63.8%。LC-MS(APCI): $m/z = 487.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 128 的合成。

氮气氛下，依次向二氧六环 (5 mL) 加入化合物 127 (0.97 g, 2.0 mmol)、双联频哪醇硼酸酯 (1.03 g, 4.0 mmol)、醋酸钾 (0.588 g, 6.0 mmol) 和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{-DCM}$ (81 mg, 0.1 mmol)，升温到 100 °C，并控温搅拌反应过夜。冷却到室温，加入乙酸乙酯 (30 mL) 过滤，浓缩并过硅胶柱得淡黄色固体 0.6 g，收率 61.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 487.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 129 的合成。

氮气氛下，依次向化合物 128 (0.48 g, 1.0 mmol) 和化合物 2 (0.2 g, 1.0 mmol) 的乙腈/水 (2/1) (10 mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (0.2 g, 2 mmol)， $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (57 mg, 0.05 mmol)，加热到回流，并保温搅拌反应 3 h。冷却到室温，过滤，滤液浓缩，旋掉乙腈，乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 0.35 g，收率为 66.3%。LC-MS(APCI): $m/z = 529.2(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 130 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 19 (350 mg, 0.663 mmol)、化合物 4 (120 mg, 0.663 mmol)、溶于 2-戊醇 (5 mL) 中，加入一水合对甲苯磺酸 (250 mg, 1.3 mmol)，反应混合物液氮气氛下 105 °C 反应过夜。

冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠水液（20 mL），二氯甲烷萃取（40 mL x 4），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物二氯甲烷重结晶得黄色固体 300 mg，收率 67.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 679.2 (M+1)^+$ 。

步骤 5 化合物 131 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 122 (300 mg, 0.44 mmol)、化合物 6 (81 mg, 0.79 mmol)、碳酸钾(109 mg, 0.79 mmol)和 DMF (3 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌 16 小时后，加入 20 mL 水稀释，过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后，萃取，收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 240 mg，收率为 71.8%。LC-MS(APCI): $m/z = 761.3(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm) 9.27(s, 1H), 8.01(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.32-7.27(m, 17H), 7.10(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.75(s, 1H), 6.63(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.03(s, 3H), 3.31(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.92(s, 3H), 2.62(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.31(s, 6H).

步骤 6 化合物 132 的合成。

氮气氛围下，依次将化合物 131(240 mg, 0.316 mmol)、铁粉(114 mg, 1.89 mmol)和氯化铵(33 mg, 0.62 mmol)加入至乙醇/水(6 mL / 2 mL)的混合液中，加热至回流并反应 1 小时后，冷却至室温，移除乙醇加入水，用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 230 mg，收率 99.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 731.1(M+1)^+$ 。

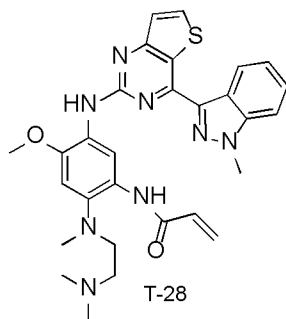
步骤 7 化合物 133 的合成。

氮气保护下，向一个装有 10 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 132 (230 mg, 0.316 mmol)，待其完全溶解后，逐滴加入三乙胺(33 mg, 0.32 mmol)，将反应体系冷却至-10 °C，缓慢加入化合物 9 (29 mg, 0.32 mol)继续搅拌 30 分钟，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用二氯甲烷萃取，收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 100 mg，收率为 40.40%。LC-MS(APCI): $m/z = 785.1(M+1)^+$ 。

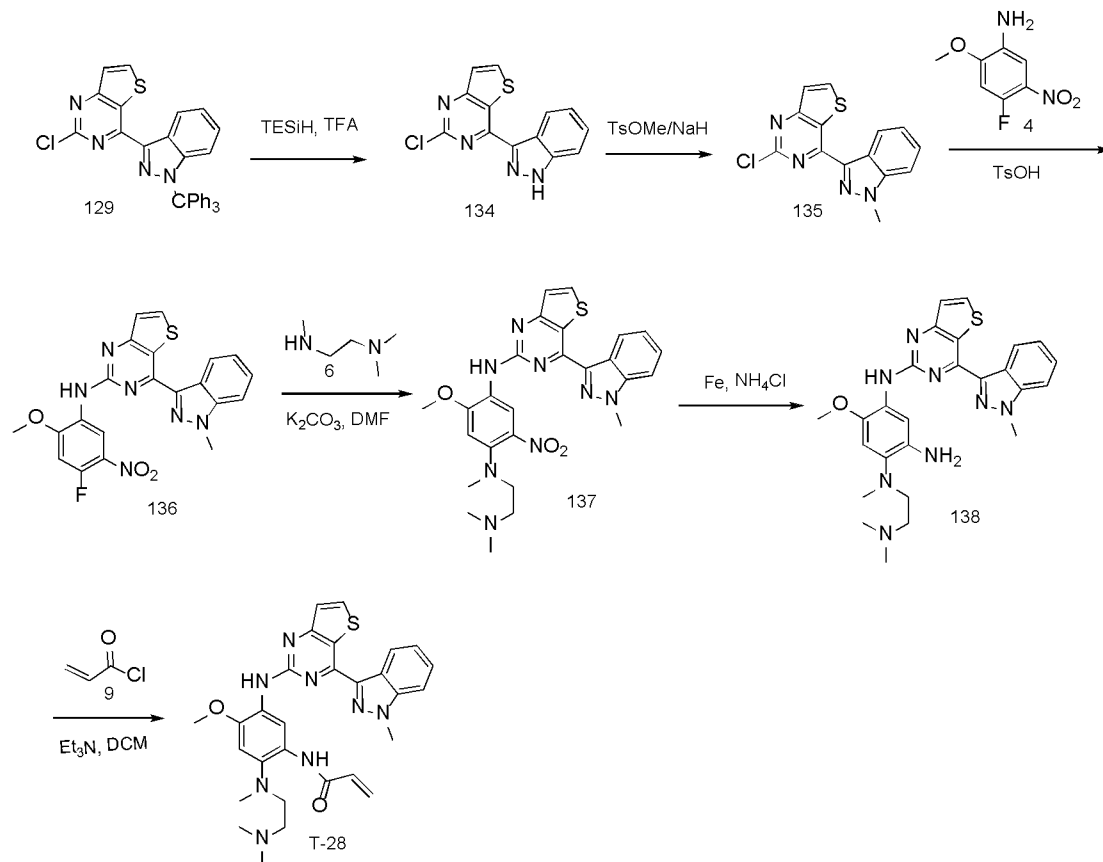
步骤 8 化合物 T-27 的合成。

氮气氛下，依次向化合物 133 (100 mg, 0.127 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中滴加入三乙基硅烷 (0.29 g, 2.54 mmol) 和三氟醋酸 (1.0 g, 8.89 mmol)，室温下搅拌反应 2h。加入饱和 $NaHCO_3$ (20 mL) 淬灭反应，二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 30mg，收率为 43.6%。LC-MS(APCI): $m/z = 543.2(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) (δ /ppm): 11.70 (s, 1H), 10.19(s, 1H), 9.76-9.71(m, 1H), 8.72(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.75-7.73(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.34-7.19(m, 4H), 6.85-6.84(m, 1H), 6.52-6.51(m, 1H), 5.80-5.77(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.31-3.29(m, 2H), 2.77(s, 3H), 2.57-2.55(m, 2H), 2.42(s, 6H).

实施例 28 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-(4-(1-甲基-1-H-吡唑)-3-) 噻吩并[3,2-d]噻啶-2-氨基) 丙烯酰胺(T-28)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 134 的合成。

氮气氛下,依次向化合物 129 (528 mg, 1.0 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中滴加入三乙基硅烷 (1.16 g, 10 mmol) 和三氟醋酸 (3.42 g, 30 mmol), 室温下搅拌反应 2 h。加入饱和 NaHCO_3 (20 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (30 mL x 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物过硅胶柱得白色固体 200 mg, 收率为 69.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 287.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 135 的合成。

氮气氛下, 化合物 134 (200 mg, 0.699 mmol) 溶于无水 THF(8 mL) 中, 冷却到 0°C , 加入 NaH (60%, 36 mg, 0.91 mmol), 0°C 下搅拌反应 20 分钟, 缓慢滴加入对甲苯磺酸甲酯 (0.17g, 0.91 mmol) 的 THF(1 mL) 溶液, 室温搅拌反应过夜。加入乙酸乙酯 (60 mL), 生成的固体过滤, 滤液浓缩, 残留物过硅胶柱得白色固体 180 mg, 收率为 85.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 301.1(\text{M}+1)^+$ 。

步骤3 化合物136的合成。

氮气保护下,依次将化合物135(180 mg, 0.60 mmol)、化合物4(120 mg, 0.663 mmol)、溶于2-戊醇(5 mL)中,加入一水合对甲苯磺酸(250 mg, 1.3 mmol),反应混合物液氮气氛下105 °C反应过夜。冷却到室温,加入饱和碳酸氢钠水液(20 mL),二氯甲烷萃取(40 mL x 4),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残留物二氯甲烷重结晶得黄色固体130 mg,收率48.1%。LC-MS(APCI): $m/z = 451.1(M+1)^+$ 。

步骤4 化合物137的合成。

氮气保护下,依次将化合物136(130 mg, 0.29 mmol)、化合物6(81 mg, 0.79 mmol)、碳酸钾(109 mg, 0.79 mmol)和DMF(3 mL)加入至一个三颈圆底烧瓶中,室温下搅拌16小时后,加入20 mL水稀释,过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后,萃取,收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物120 mg,收率为77.8%。LC-MS(APCI): $m/z = 533.2(M+1)^+$ 。

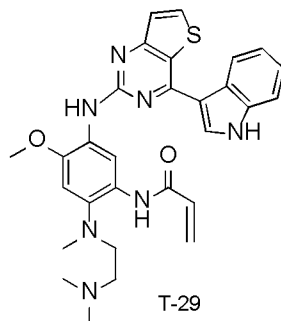
步骤5 化合物138的合成。

氮气氛围下,依次将化合物131(120 mg, 0.226 mmol)、铁粉(114 mg, 1.89 mmol)和氯化铵(33 mg, 0.62 mmol)加入至乙醇/水(6mL / 2mL)的混合液中,加热至回流并反应1小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物100 mg,收率88.1%。LC-MS(APCI): $m/z = 503.1(M+1)^+$ 。

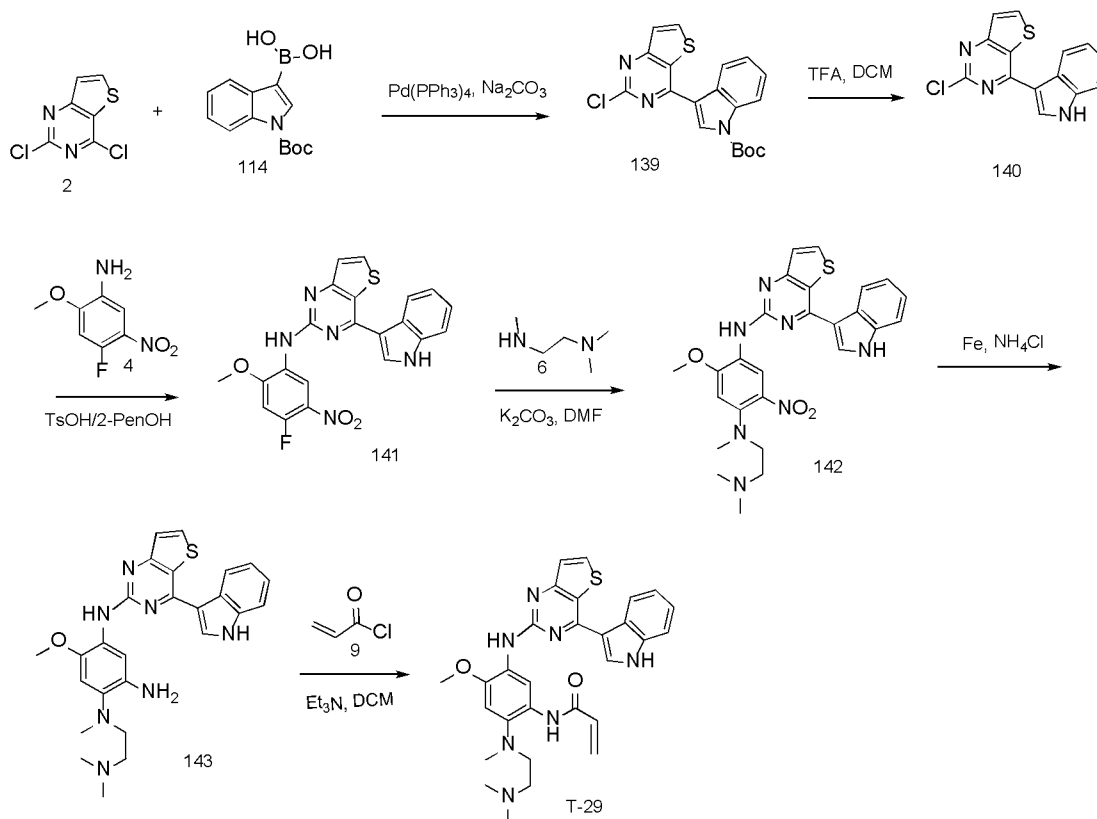
步骤6 化合物T-28的合成。

氮气保护下,向一个装有10 mL二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物138(100 mg, 0.20 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺(23 mg, 0.22 mmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物9(19 mg, 0.20 mol)继续搅拌30分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物40 mg,收率为36.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 557.1(M+1)^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6) (δ /ppm): 10.24(br s, 1H), 9.56(br s, 1H), 8.57-8.53(m, 2H), 8.39(s, 1H), 8.29(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.48(t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.26(m, 2H), 7.00(s, 1H), 6.22-6.18(m, 1H), 5.71-05.69(m, 1H), 4.23(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.33-3.31(m, 2H), 2.77(s, 3H), 2.57-2.55(m, 2H), 2.42(s, 6H)。

实施例29 N-(2-{2-二甲基氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-(4-(1-H-吡咯)-3-)噻吩并[2,2-d]嘧啶-2-氨基)丙烯酰胺(T-25)



具体合成步骤如下:



步骤 1 化合物 139 的合成。

氮气氛围下，依次向化合物 2 (1.9 g, 9.22 mmol) 和化合物 114 (2.2 g, 8.38 mmol) 的乙腈/水 (2/1) (45 mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (1.8 g, 16.76 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.484 g, 0.42 mmol)，加热到回流，并保温搅拌反应 3h。冷却到室温，过滤，滤液浓缩，旋掉乙腈，乙酸乙酯萃取 (30 mL x 3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物过硅胶柱得白色固体 2.4 g，收率为 74.3%。LC-MS(APCI): $m/z = 386.1 (\text{M}+1)^+$ 。

步骤 2 化合物 140 的合成。

磁力搅拌并冰水浴下，向化合物 139 (410 mg, 1.06 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中滴入三氟醋酸 (10 mL)，加完后室温搅拌反应 2 小时。旋掉二氯甲烷及多余的三氟醋酸，加入乙酸乙酯 (30 mL)，搅拌半小时，生成的固体过滤，乙酸乙酯洗涤，烘干得黄色固体 265 mg，收率为 87.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 286.1 (\text{M}+1)^+$ 。

步骤 3 化合物 141 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 140 (266 mg, 0.886 mmol)、化合物 4 (165 mg, 0.886 mmol)、溶于 2-戊醇 (5 mL) 中，加入一水合对甲苯磺酸 (381 g, 2.22 mmol)，反应混合物液氮气氛围下 105 °C 反应过夜。冷却到室温，加入饱和碳酸氢钠水液 (20 mL)，二氯甲烷萃取 (40 mL x 4)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物二氯甲烷重结晶得黄色固体 230 mg，收率 59.7%。LC-MS(APCI): $m/z = 436.2 (\text{M}+1)^+$ 。

步骤 4 化合物 142 的合成。

氮气保护下，依次将化合物 141 (230 mg, 0.53 mmol)、化合物 6 (81 mg, 0.79 mmol)、碳酸钾 (109 mg, 0.79 mmol) 和 DMF (3 mL) 加入至一个三颈圆底烧瓶中，室温下搅拌 16 小时后，加入 20 mL 水稀释，

过滤后水洗并将滤饼溶于二氯甲烷后,萃取,收集有机相并通过柱色谱分离纯化得到橙色固体产物 136 mg, 收率为 19.6%。LC-MS(APCI): $m/z = 518.2(M+1)^+$ 。

步骤 5 化合物 143 的合成。

氮气氛围下,依次将化合物 142 (136 mg, 0.263 mmol)、铁粉(88 mg, 1.582 mmol)和氯化铵 (7 mg, 0.132 mmol)加入至乙醇/水 (6 mL / 2mL)的混合液中,加热至回流并反应 1 小时后,冷却至室温,移除乙醇加入水,用二氯甲烷萃取后收集有机相得到固体产物 128 mg, 收率 99.9%。LC-MS(APCI): $m/z = 488.1(M+1)^+$ 。

步骤 6 化合物 T-29 的合成。

氮气保护下,向一个装有 10 mL 二氯甲烷的单颈圆底烧瓶依次加入化合物 143(128 mg, 0.263 mmol),待其完全溶解后,逐滴加入三乙胺(30 mg, 0.29 mmol),将反应体系冷却至-10 °C,缓慢加入化合物 9 (23 mg, 0.263 mol)继续搅拌 30 分钟,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,用二氯甲烷萃取,收集有机相后通过柱色谱纯化得到黄色固体产物 40 mg, 收率为 28.0%。LC-MS(APCI): $m/z = 542.2(M+1)^+$ 。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) (δ /ppm): 11.90(s, 1H), 10.08(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.47(d, J=2.5Hz, 1H), 8.29-8.23(m, 2H), 8.13(s, 1H), 7.48(d, J=6.0Hz, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.20-7.17(m, 1H), 7.12-7.08(m, 1H), 7.00(s, 1H), 6.67-6.61(m, 1H), 6.22-6.18(m, 1H), 5.73-5.69(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.92-2.88(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.36-2.32(m, 2H), 2.22(s, 6H)。

生物活性测试

(1) 激酶抑制实验

试剂和耗材:

WT EGFR (Carna, 目录号 08-115), EGFR[L858R] (Carna, 目录号 08-502) EGFR[L858R/T790M] (Carna, 目录号 08-510), ATP (Sigma, 目录号 A7699-1G), DMSO (Sigma, 目录号 D2650), 96 孔板 (Corning, 目录号 3365), 384 孔板(Greiner, 目录号 784076), HTRF Kinase TK 试剂盒(Cisbio, 目录号 62TK0PEJ), 厄洛替尼(Selleckchem, 目录号 S7787), EGFR[d746-750] (Life Technologies, 目录号 PV6178), 5 x 激酶缓冲液 A (Life Technologies, 目录号 PV3186), 激酶示踪剂 199 (Life Technologies, 目录号 PV5830), Lanthascreen® Eu-anti-GST 抗体(Life Technologies, 目录号 PV5594)。

具体实验方法:

化合物配制: 将受试化合物溶于 DMSO 配成 20 mM 母液。然后,在 DMSO 中等梯度 3 倍稀释,稀释十次。加药时再用缓冲液稀释 10 倍。

WT EGFR、EGFR[L858R]及 EGFR[L858R/T790M]激酶检测:在 5 x 激酶缓冲液 A 中,将 WT EGFR、EGFR[L858R]或 EGFR[L858R/T790M]激酶与预先稀释配制的不同浓度的化合物混合 10 分钟,每个浓度双复孔。加入试剂盒中对应的底物及 ATP,室温反应 20 分钟(其中设置阴阳性对照:阴性为空白对照,阳性为厄洛替尼)。反应完毕加入检测试剂(HTRF Kinase TK 试剂盒内的试剂),室温孵育 30 分钟

后, 通过 Evnvision 酶标仪检测, 测定在各浓度的本发明化合物存在下的酶活力, 并计算不同浓度的化合物对酶活力的抑制活性, 之后根据四参数方程, 根据 Graphpad 5.0 软件对不同浓度化合物下酶活力的抑制活性进行拟合, 计算出 IC_{50} 值, 其中 A 意指 $IC_{50} \leq 1$ nM, B 意指 IC_{50} 为 1-10 nM, C 意指 IC_{50} 是 10-50 nM, D 意指 IC_{50} 是 50-100 nM。

在上述激酶抑制实验中测试了本发明化合物, 发现本发明化合物对 EGFR[L858R] 和 EGFR[L858R/T790M] 具有强效的活性以及优于 WT EGFR 的优异选择性。实施例化合物的结果归纳于如下表 1 中。

表 1

实施例编号	WT EGFR IC_{50} (nM)	EGFR (L858R/T790M) IC_{50} (nM)	WT/突变体比率
T-1	B	A	0~10
T-2	B	A	>10
T-3	B	A	>10
T-4	C	A	>10
T-5	B	A	0~10
T-6	C	B	0~10
T-7	B	A	>10
T-8	C	B	>10
T-9	C	B	>10
T-10	C	B	>10
T-11	B	A	>10
T-12	D	B	>10
T-13	2.93	A	>10
T-14	A	A	0~10
T-15	A	A	0~10
T-16	> 300	> 300	-
T-17	B	A	0~10
T-18	>100	B	>10
T-19	C	B	>10
T-20	> 300	> 300	-
T-21	D	B	>10

T-22	C	B	0~10
T-23	>300	D	> 300
T-24	C	A	>10
T-25	C	A	>10
T-26	D	C	0~10
T-27	B	A	0~10
T-28	C	A	>10
T-29	B	A	0~10

(2) 细胞毒性实验

采用 MTS 方法检测了本发明化合物对体外培养的 3 株肿瘤细胞的体外抗增殖活性。实验结果表明本发明化合物对体外培养的癌细胞的体外增殖具有抑制作用；其中对肺癌细胞的体外增殖的抑制作用比皮肤癌细胞的体外增殖的抑制作用强。

细胞系：

皮肤癌细胞 A431 (购自美国标准生物品收藏中心(ATCC)); 肺癌细胞 NCI-H1975 (购自美国标准生物品收藏中心(ATCC)) 和 HCC827 (购自美国标准生物品收藏中心(ATCC)); 均用含 10%胎牛血清、100 U/ml 青霉素、100 μ g/ml 链霉素的 RPMI1640 培养基培养。

试剂和耗材：

RPMI-1640 (GIBCO, 目录号 A10491-01); 胎牛血清(GIBCO, 目录号 10099141); 0.25%胰蛋白酶-EDTA (GIBCO, 目录号 25200); 青霉素-链霉素, 液体(GIBCO, 目录号 15140-122); DMSO (Sigma, 目录号 D2650); MTS 测试试剂盒(Promega, 目录号 G3581), 96 孔板(Corning, 目录号 3365)。

具体实验方法：

化合物配制：受试化合物溶于 DMSO 配成 20 mM 母液，-20 $^{\circ}$ C 保存。使用时用 DMSO 等梯度 3 倍稀释，稀释 10 次。加药时再用细胞培养基 RPMI-1640 稀释 4 倍。

MTS 细胞活力检测：0.25%胰蛋白酶-EDTA 消化对数生长期细胞，按已优化的密度接种 150 μ l 于 96 孔板，24 小时后加入培养基 RPMI-1640 稀释 4 倍的化合物，50 μ l/孔(一般选择十个浓度：100、33.3、11.1、3.70、1.23、0.412、0.137、0.0457、0.0152、0.00508 μ M)。以加入同样体积的 0.5% DMSO 的孔作为对照。细胞继续培养 72 小时后，MTS 检测细胞活力。

具体操作：贴壁细胞，弃去培养基，每孔加入含 20 μ L MTS 和 100 μ L 培养基的混合液。放入培养箱继续培养 1-4 小时后检测 OD490，以 OD650 值作为参考。用 GraphPad Prism 软件制作量效曲线并计算 IC₅₀，其中 A 意指 IC₅₀ $\leq$ 100 nM，B 意指 IC₅₀ 为 100-500 nM，C 意指 IC₅₀ 为 500-1000 nM，并且 D 意指 IC₅₀ $\geq$ 1000 nM。

在上述细胞毒性实验中测试了本发明化合物，发现本发明化合物对肺癌细胞 NCI-H1975 和

HCC827 具有强效的活性以及优于皮肤癌细胞 A431 的优异选择性。实施例对癌细胞的体外增殖的抑制作用的结果归纳于下表 2 中。

表 2

实施例编号	A431 IC ₅₀ (nM)	HCC827 IC ₅₀ (nM)	NCI-H1975 IC ₅₀ (nM)	A431/ HCC827 或 NCI-H1975 比率
T-1	D	D	D	0~50
T-2	C	A	A	0~50
T-3	C	A	A	0~50
T-4	D	B	A	>50
T-5	B	A	A	0~50
T-6	C	B	A	0~50
T-7	D	A	A	0~50
T-8	D	A	A	>50
T-9	D	A	A	>50
T-10	D	B	A	>50
T-11	B	A	A	0~50
T-12	B	A	A	0~50
T-13	B	A	A	0~50
T-14	A	A	A	0~50
T-15	A	A	A	0~50
T-16	D	D	D	0~50
T-17	A	A	A	0~50
T-18	D	B	A	>50
T-19	C	A	A	0~50
T-20	D	D	D	0~50
T-21	C	B	B	0~50
T-22	D	B	C	0~50
T-23	D	D	D	0~50
T-24	D	B	C	0~50
T-25	D	A	A	0~50
T-26	D	C	C	0~50

T-27	C	A	A	0~50
T-28	D	A	B	0~50
T-29	B	A	B	0~50

(3) 代谢稳定性实验

微粒体实验：人肝微粒体：0.5mg/mL，BD Gentest；大鼠肝微粒体：0.5mg/mL，Xenotech；小鼠肝微粒体：0.5mg/mL，Xenotech；辅酶(NADPH/NADH)：1mM，Sigma Life Science；氯化镁：5mM，100 mM 磷酸盐缓冲剂（pH 为 7.4）。

储备液的配制：精密称取一定量的实施例化合物粉末，并用 DMSO 分别溶解至 5mM。

磷酸盐缓冲液（100mM，pH7.4）的配制：取预先配好的 0.5M 磷酸二氢钾 150mL 和 700mL 的 0.5M 磷酸氢二钾溶液混合，再用 0.5M 磷酸氢二钾溶液调节混合液 pH 值至 7.4，使用前用超纯水稀释 5 倍，加入氯化镁，得到磷酸盐缓冲液（100 mM），其中含 100 mM 磷酸钾，3.3 mM 氯化镁，pH 为 7.4。

配制 NADPH 再生系统溶液（含有 6.5mM NADP，16.5mM G-6-P，3U/mL G-6-P D，3.3mM 氯化镁），使用前置于湿冰上。

配制终止液：含有 50ng/mL 盐酸普萘洛尔和 200ng/mL 甲苯磺丁脲（内标）的乙腈溶液。取 25057.5 μ L 磷酸盐缓冲液(pH7.4)至 50 mL 离心管中，分别加入 812.5 μ L 人肝微粒体，混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。取 25057.5 μ L 磷酸盐缓冲液(pH7.4)至 50 mL 离心管中，分别加入 812.5 μ L 大鼠肝微粒体，混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。取 25057.5 μ L 磷酸盐缓冲液(pH7.4)至 50 mL 离心管中，分别加入 812.5 μ L 小鼠肝微粒体，混匀，得到蛋白浓度为 0.625 mg/mL 的肝微粒体稀释液。

样品的孵育：用含 70%乙腈的水溶液将相应化合物的储备液分别稀释至 0.25 mM，作为工作液，备用。分别取 398 μ L 的人肝微粒体或者大鼠肝微粒体或者小鼠肝微粒体稀释液加入 96 孔孵育板中（N=2），分别加入 2 μ L 0.25 mM 的工作液中，混匀。

代谢稳定性的测定：在 96 孔深孔板的每孔中加入 300 μ L 预冷的终止液，并置于冰上，作为终止板。将 96 孔孵育板和 NADPH 再生系统置于 37℃水浴箱中，100 转/分钟震荡，预孵 5 min。从孵育板每孔取出 80 μ L 孵育液加入终止板，混匀，补充 20 μ L NADPH 再生系统溶液，作为 0 min 样品。再向孵育板每孔加入 80 μ L 的 NADPH 再生系统溶液，启动反应，开始计时。相应化合物的反应浓度为 1 μ M，蛋白浓度为 0.5 mg/mL。分别于反应 10、30、90 min 时，各取 100 μ L 反应液，加入终止板中，涡旋 3 min 终止反应。将终止板于 5000 $\times$ g，4℃条件下离心 10 min。取 100 μ L 上清液至预先加入 100 μ L 蒸馏水的 96 孔板中，混匀，采用 LC-MS/MS 进行样品分析。

数据分析：通过 LC-MS/MS 系统检测相应化合物及内标的峰面积，计算化合物与内标峰面积比值。通过化合物剩余量的百分率的自然对数与时间作图测得斜率，并根据以下公式计算 $t_{1/2}$ 和 CL_{int} ，其中 V/M 即等于 1/蛋白浓度。

$$t_{1/2} = -\frac{0.693}{\text{峰面积}}, \quad CL_{\text{int}} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

在上述微粒体实验中测试了本发明化合物，发现本发明化合物具有优越的代谢稳定性。代表性的实施例的人肝微粒体实验和大鼠肝微粒体实验的结果归纳于下表 3 中。

表 3:

实施例编号	人肝微粒体实验		大鼠肝微粒体实验	
	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)
T-1	>150	<9.6	>150	<9.6
T-2	0~50	0~50	0~50	100~200
T-4	0~50	100~200	0~50	100~200
T-5	0~50	50~100	0~50	0~50
T-6	100~200	0~50	50~100	0~50
T-7	50~100	0~50	50~100	0~50
T-8	50~100	0~50	0~50	50~100
T-9	100~200	0~50	0~50	0~50
T-10	100~200	0~50	0~50	50~100
T-11	0~50	50~100	0~50	50~100
T-12	>150	<9.6	60.4	0~50
T-16	100~200	0~50	0~50	0~50
T-17	>150	<9.6	0~50	0~50
T-20	0~50	100~200	0~50	>200
T-21	0~50	50~100	0~50	50~100
T-22	100~200	0~50	0~50	100~200
T-23	50~100	0~50	0~50	0~50
T-24	0~50	0~50	0~50	100~200
T-25	50~100	0~50	0~50	50~100
T-26	50~100	0~50	0~50	50~100
T-27	0~50	100~200	0~50	100~200
T-28	0~50	0~50	0~50	100~200
T-29	0~50	50~100	0~50	0~50

(4) 大鼠的药代动力学实验

8 只雄性 Sprague-Dawley 大鼠，7-8 周龄，体重约 210g，分成 2 组，每组 4 只，单次口服给予 5mg/kg 剂量的(a)对照组：(R)-3-(4-(2-(2-甲基四唑-5-基)吡啶-5-基)-3-氟苯基)-5-羟甲基恶唑烷-2-酮；(b) 试验组：实施例化合物，比较其药代动力学差异。

大鼠采用标准饲料饲养，给予水。试验前 16 小时开始禁食。药物用 PEG400 和二甲亚砜溶解。眼眶采血，采血的时间点为给药后 0.083 小时，0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时和 24 小时。

大鼠吸入乙醚后短暂麻醉，眼眶采集 300 μ L 血样于试管。试管内有 30 μ L1% 肝素盐溶液。使用前，试管于 60 $^{\circ}$ C 烘干过夜。在随后一个时间点血样采集完成之后，大鼠乙醚麻醉后处死。

血样采集后，立即温和地颠倒试管至少 5 次，保证混合充分后放置于冰上。血样在 4 $^{\circ}$ C5000rpm 离心 5 分钟，将血浆与红细胞分离。用移液器吸出 100 μ L 血浆到干净的塑料离心管中，标明化合物的名称和时间点。血浆在进行分析前保存在-80 $^{\circ}$ C。用 LC-MS/MS 测定血浆中本发明化合物的浓度。药代动力学参数基于每只动物在不同时间点的血药浓度进行计算。

在上述大鼠的药代动力学实验中测试了本发明化合物，发现本发明化合物对动物体内具有一定的药代动力学性质。代表性实施例 2 和实施例 29 的大鼠的药代动力学实验的结果归纳于下表 4 中。

表 4:

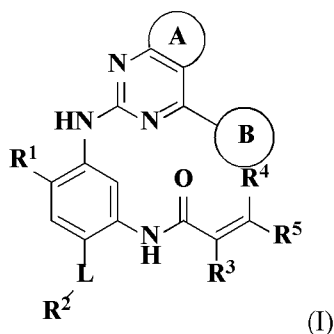
PK 参数	T-2		T-29	
	IV	PO	IV	PO
T _{max} (h)	0.08	4.00	0.08	5.33
C _{max} (h)	468.5	125.0	1268.5	8.5
AUC _{0-t} (h*ng/mL)	610.2	913.7	693.9	41.1
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)	629.4	1019.9	695.7	NA
MRT _{INF_pred} (h)	1.94	6.16	0.58	NA
T _{1/2} (h)	1.8	3.1	0.77	NA
F(%)	14.97		0.30	

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，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，否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权利要求书

1. 式(I)化合物:



其中,

R^1 选自 H、卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基;

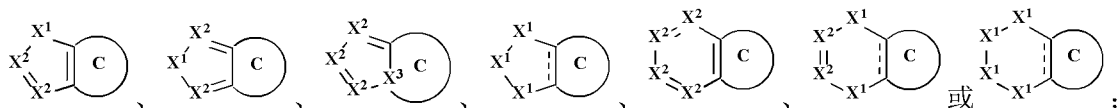
L 选自键、NR、O、CR₂ 或 S; 其中 R 独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基;

R^2 选自 C₁-C₆ 烷基或含有 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 3 至 6 元杂环基, 其中上述基团未被取代或者被 1-3 个以下取代基取代: 卤素、-OH、-CN、-NO₂、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、NR⁶R⁷; 其中 R^6 、 R^7 各自独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₃-C₆ 碳环基;

R^3 、 R^4 和 R^5 独立地选自 H、卤素、-CN、C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 卤代烷基;

环 A 选自 C₃-C₆ 碳环基、3 至 10 元杂环基、C₆-C₁₄ 芳基或 C₅-C₁₀ 杂芳基;

环 B 选自以下结构:



其中各 X^1 独立地选自 C、N、O 和 S 原子, 各 X^2 和 X^3 独立地选自 C 和 N 原子, 其中含有 X^1 、 X^2 和 X^3 的环任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代;

环 C 选自 C₃-C₆ 碳环基、3 至 10 元杂环基、C₆-C₁₄ 芳基或 C₅-C₁₀ 杂芳基, 其任选地被 1-3 个 R^8 取代基取代;

==== 表示单键或双键;

R^8 独立地选自 H、卤素、氧代、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基;

或者环上的两个 R^8 一起形成-Z_m-; 其中 Z 独立地选自 CH₂、NH、O、S、SO 或 SO₂; m=2、3、4 或 5;

或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 选自 -OH、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基, L 选自 NR、O 或 S, 其中 R 选自 C₁-C₆ 烷基, R^3 、 R^4 和 R^5 为 H。

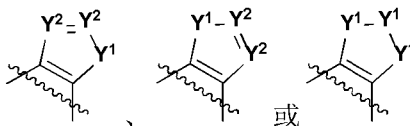
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 为甲氧基, L 为 NR, 其中 R 为甲基, R^3 、 R^4 和

R⁵ 为 H。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中 R² 为被 1-3 个取代基取代的 C₁-C₆ 烷基, 其中, 所述的取代基为 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、NR⁶R⁷; 更优选地, R² 为 CH₂CH₂N(CH₃)₂。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 其中环 A 选自 C₅-C₆ 碳环基、5 至 6 元杂环基、C₆ 芳基或 C₅-C₆ 杂芳基; 更优选地, 环 A 选自 5 至 6 元杂环基或 C₅-C₆ 杂芳基; 更优选地, 环 A 选自 C₅-C₆ 杂芳基; 最优选地, 环 A 选自 C₅ 杂芳基。

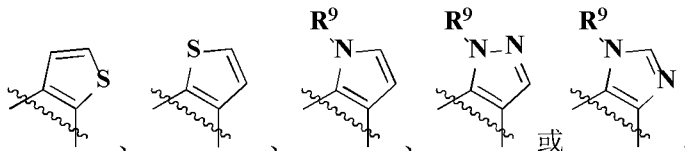
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 其中环 A 具有以下结构:



其中,

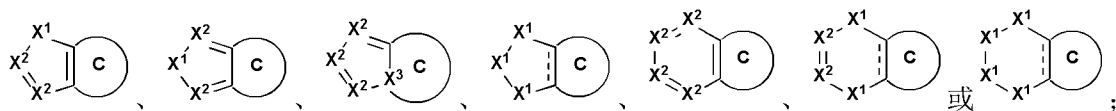
各 Y¹ 独立地选自 C、N、O 或 S 原子, 各 Y² 独立地选自 C 或 N 原子, Y¹ 和 Y² 任选被选自以下的 R⁹ 取代基取代: H、卤素、-CN、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基或 C₁-C₆ 烷基磺酰基, 其中所述 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基或 C₁-C₆ 烷基磺酰基任选地被一个或多个 -OH 取代。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其中环 A 具有以下结构:



其中 R⁹ 独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、被一个或多个 -OH 取代的 C₁-C₆ 烷基。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 其中环 B 具有以下结构:



其中各 X¹ 独立地选自 C、N、O 和 S 原子, 各 X² 和 X³ 独立地选自 C 和 N 原子, 其中含有 X¹、X² 和 X³ 的环任选地被 1-3 个 R⁸ 取代基取代;

环 C 选自 C₅-C₆ 碳环基、5 至 6 元杂环基、C₆-C₁₀ 芳基或 C₅-C₆ 杂芳基, 其任选地被 1-3 个 R⁸ 取代基取代;

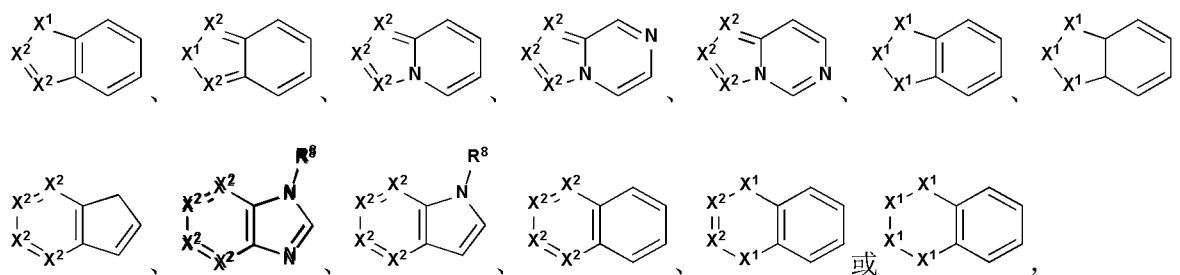
==== 表示单键或双键;

R⁸ 独立地选自 H、卤素、氧代、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 卤代烷氧基; 或者环上的两个 R⁸ 一起形成 -(CH₂)_m-、-NH(CH₂)_n-、-O(CH₂)_n-、-S(CH₂)_n-、-SO(CH₂)_n-、-SO₂(CH₂)_n-、-CH₂NH(CH₂)_p-、-CH₂O(CH₂)_p-、-CH₂S(CH₂)_p-、-CH₂SO(CH₂)_p- 或 -CH₂SO₂(CH₂)_p-; 其中 m=2、3、4 或 5; n=1、2 或 3; p=1 或 2。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中环 C 选自 C₅-C₆ 碳环基、5 至 6 元杂环基、C₆ 芳基或 C₅-C₆ 杂芳基; 更优选地, 环 C 选自环戊二烯基、环己二烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、二氢吡啶基、噻啶基、吡嗪基、二氢吡嗪基。

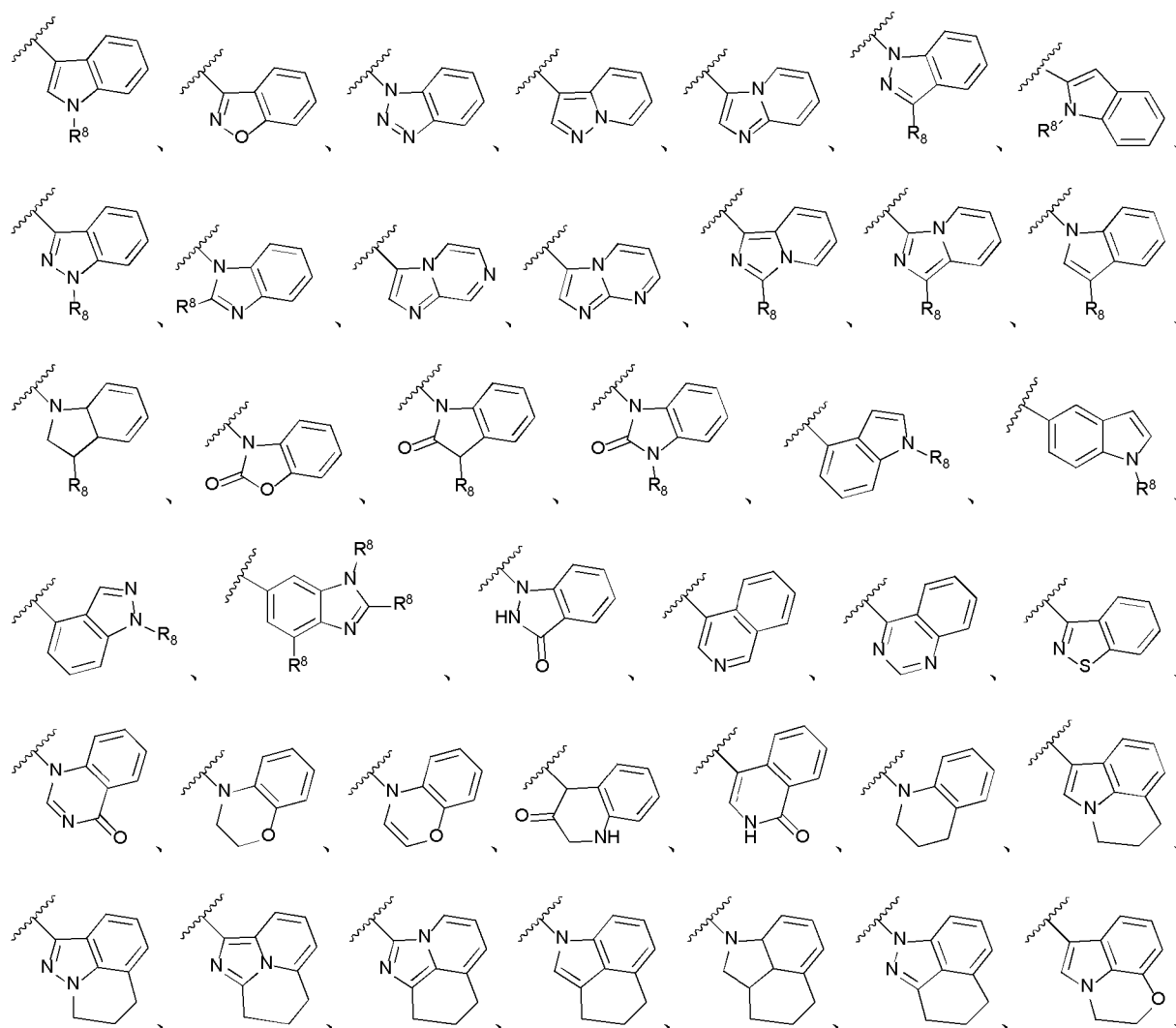
10. 根据权利要求 8 或 9 中任一项所述的化合物, 其中 R⁸ 独立地选自 H、F、氧代和 C₁-C₆ 烷基; 或者环上的两个 R⁸ 一起形成 -(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-OCH₂-、-O(CH₂)₂-或-CH₂OCH₂-。

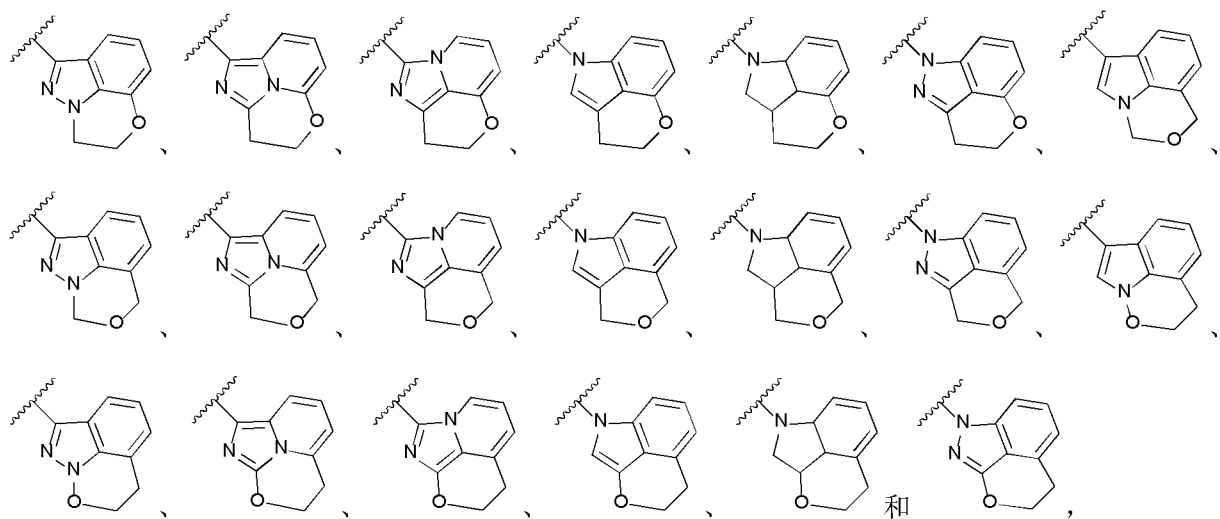
11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物, 其中环 B 具有以下结构:



其中各环任选地被 1-3 个 R⁸ 取代基取代, 且 R⁸、X¹ 和 X² 如权利要求 1-10 中任一项所定义。

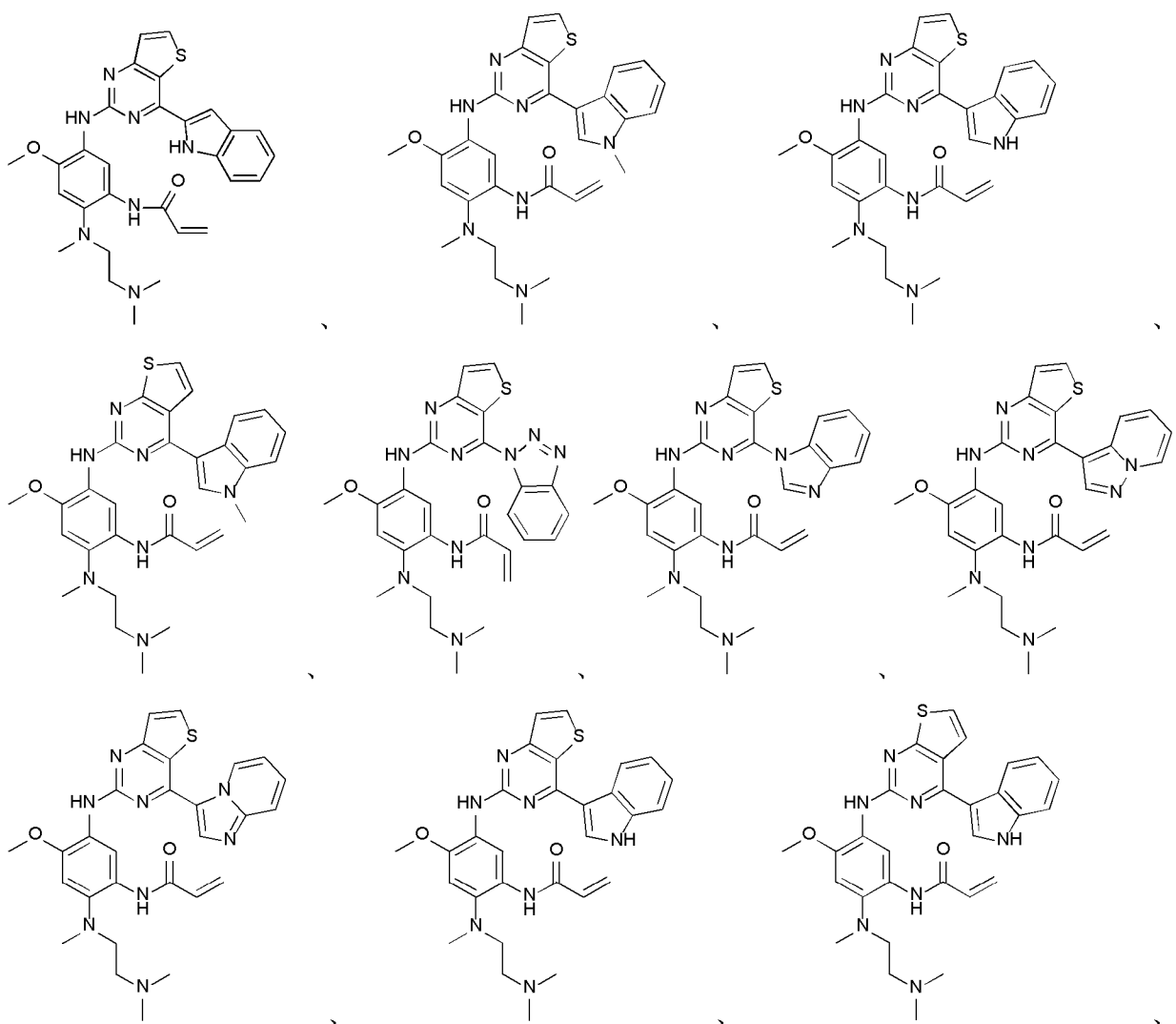
12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中环 B 选自以下基团:

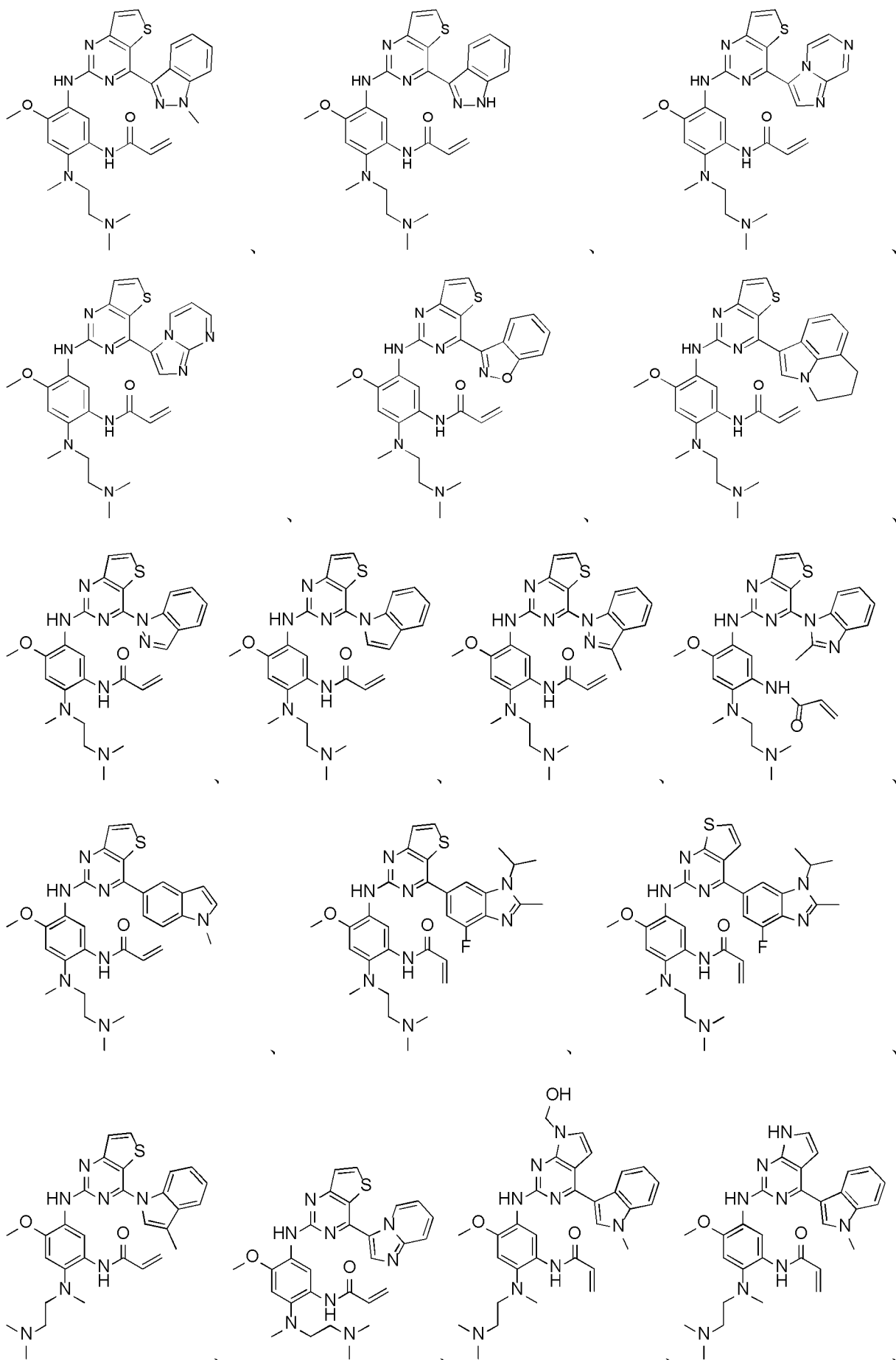


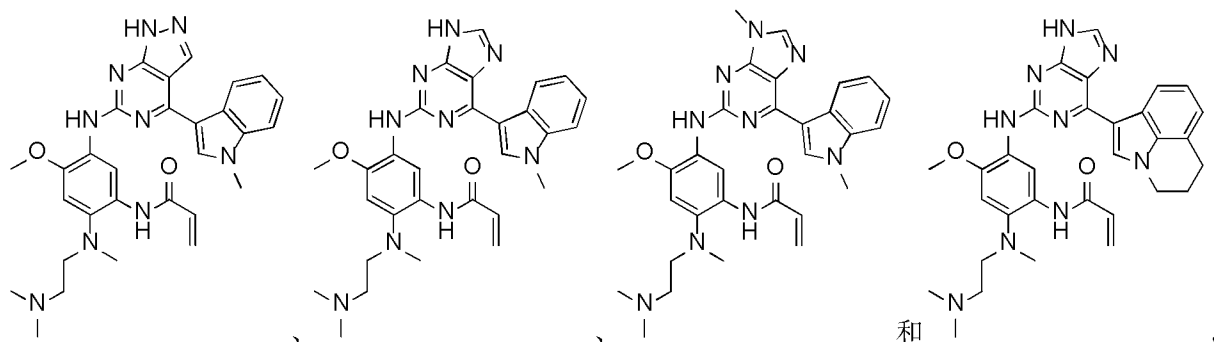


其中 R⁸ 如权利要求 1-10 中任一项所定义。

13. 根据权利要求 1 所述化合物, 其可选自下式化合物:







14. 药物组合物，其含有权利要求 1-13 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物，和药学上可接受的赋形剂。

15. 权利要求 14 的药物组合物，其还含有其它治疗剂。

16. 试剂盒，其包括

第一容器，其中含有权利要求 1-13 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物；和

任选地，第二容器，其中含有其它治疗剂；和

任选地，第三容器，其中含有用于稀释或悬浮所述化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。

17. 权利要求 1-13 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物在制备用于治疗 EGFR 导致的癌症的药物中的用途。

18. 一种在受试者中治疗 EGFR 导致的癌症的方法，所述方法包括向所述受试者给药权利要求 1-13 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物、水合物、晶型、前药或同位素衍生物，或者权利要求 14-15 中任一项的药物组合物。

19. 权利要求 17 的用途或 18 的方法，其中所述 EGFR 导致的癌症选自：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、胃肠间质瘤、白血病、组织细胞性淋巴瘤、鼻咽癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/082682

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/04 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/517 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i;
A61P 35/00 (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)

C07D403/-; C07D471/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-

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, ISI Web of Knowledge, STN (CAPLUS, REGISTRY, MARPAT):SHENZHEN TAJIRUI BIO PHARMACEUTICAL CO., LTD.;benzene, tyrosine, kinase, epidermal growth factor, proliferation, immune, EGFR, protein?, inhibitor?, cancer, tumor?, pyrimidin+, +amide? phenyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106496196 A (NANJING LEIKEXING BIOTECHNOLOGY CO., LTD.), 15 March 2017 (15.03.2017), claims 1-10, and embodiments1-10	1-19
PX	WO 2016133935 A1 (NEUPHARMA, INC.), 25 August 2016 (25.08.2016), description, paragraphs [0005]-[0042], [0220] and [0221]	1-19
X	WO 2013169401 A1 (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.et al.), 14 November 2013 (14.11.2013), description, pages 1-23 and39-41, and embodiments1-186	1-19

☐ 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 29 June 2017 (29.06.2017)	Date of mailing of the international search report 21 July 2017 (21.07.2017)
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, Yao Telephone No.:(86-10) 01082246759

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/082682

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:18-19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1]claims 18 and 19 relate to a method for treatment of the living human body or animal body. However, the examiner carried out a search based on a pharmaceutical use of the claimed compound or pharmaceutical composition in the present application.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/082682

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106496196 A	15 March 2017	None	
WO 2016133935 A1	25 August 2016	US 2016304471 A1	20 October 2016
WO 2013169401 A1	14 November 2013	JP 2015518490 A	02 July 2015
		AU 2013204563 A1	21 November 2013
		US 2016244469 A1	25 August 2016
		AU 2013204563 B2	19 May 2016
		US 2015166591 A1	18 June 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/082682

A. 主题的分类

C07D 403/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(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)

C07D403/-; C07D471/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/-

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, ISI Web of Knowledge, STN(CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司, 嘧啶, 酰胺, 苯, 蛋白, 酪氨酸, 激酶, 表皮生长因子, 癌, 瘤, 增殖, 免疫, EGFR, protein?, inhibitor?, cancer, tumor?, pyrimidin+, +amide, phenyl

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
PX	CN 106496196 A (南京雷科星生物技术有限公司) 2017年 3月 15日 (2017 - 03 - 15) 权利要求1-10, 实施例1-10	1-19
PX	WO 2016133935 A1 (NEUPHARMA, INC.) 2016年 8月 25日 (2016 - 08 - 25) 说明书第[005]-[042]段、第[0220]-[0221]段	1-19
X	WO 2013169401 A1 (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC. ET AL.) 2013年 11月 14日 (2013 - 11 - 14) 说明书第1-23、39-41页, 实施例1-186	1-19

☐ 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

2017年 6月 29日

国际检索报告邮寄日期

2017年 7月 21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)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

张瑶

电话号码 (86-10)01082246759

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 18-19
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求18-19涉及对有生命的人或动物体实施的治疗方法，但审查员基于本申请所要求保护的化合物或药物组合物的制药用途进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/082682

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	106496196	A	2017年 3月 15日	无			
WO	2016133935	A1	2016年 8月 25日	US	2016304471	A1	2016年 10月 20日
WO	2013169401	A1	2013年 11月 14日	JP	2015518490	A	2015年 7月 2日
				AU	2013204563	A1	2013年 11月 21日
				US	2016244469	A1	2016年 8月 25日
				AU	2013204563	B2	2016年 5月 19日
				US	2015166591	A1	2015年 6月 18日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)