

(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
2016 年 7 月 28 日 (28.07.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/115869 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/086318
- (22) 国际申请日: 2015 年 8 月 7 日 (07.08.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510028177.7 2015 年 1 月 21 日 (21.01.2015) CN
201510130223.4 2015 年 3 月 25 日 (25.03.2015) CN
- (71) 申请人: 中国科学院合肥物质科学研究院 (HEFEI INSTITUTES OF PHYSICAL SCIENCE, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。合肥合源药业有限公司 (HEFEI COSOURCE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国安徽省合肥市甘泉路 358 号, Anhui 230031 (CN)。
- (72) 发明人: 刘静 (LIU, Jing); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。刘青松 (LIU, Qingsong); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。李希祥 (LI, Xixiang); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。王

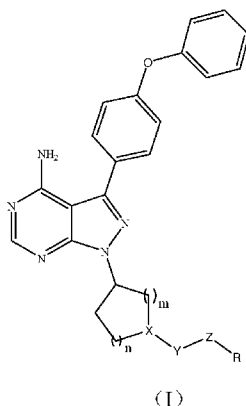
傲莉 (WANG, Aoli); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。吴宏 (WU, Hong); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。陈程 (CHEN, Cheng); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。王文超 (WANG, Wen-chao); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。胡晨 (HU, Chen); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。赵铮 (ZHAO, Zheng); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。吴佳昕 (WU, Jiaxin); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。刘娟 (LIU, Juan); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。余凯琳 (YU, Kailin); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。王伟 (WANG, Wei); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。王黎 (WANG, Li); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。王蓓蓓 (WANG, Beilei); 中国安徽省合肥市蜀山湖路 350 号, Anhui 230031 (CN)。

- (74) 代理人: 北京尚诚知识产权代理有限公司 (SHANGCHENG & PARTNERS); 中国北京市平安里西大街 28 号光大国际中心 18 层 1801, Beijing 100034 (CN)。

[见续页]

(54) Title: NOVEL INHIBITOR OF FLT3 KINASE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: FLT3 激酶的新型抑制剂及其用途



(57) Abstract: Provided in the present invention is a novel inhibitor of FLT3 kinase, comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, isomer, ester, acid, metabolite or prodrug thereof. Also provided in the present invention are a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) and a use and method for preventing or treating cell proliferative conditions and/or FLT3-related conditions, in particular for conditions responding to the inhibition of FLT3 kinase (especially FLT3/ITD mutant kinases).

(57) 摘要: 本发明提供了一种新型激酶抑制剂, 其包括式(I)的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物、或前药。本发明还提供包括式(I)化合物的药物组合物及其用于预防或治疗细胞增殖性病症和/或 FLT3 相关病症的用途和方法, 特别是响应于 FLT3 激酶(尤其是 FLT3/ITD 突变型激酶)抑制的病症。



WO 2016/115869 A1



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

(84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,

NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

FLT3 激酶的新型抑制剂及其用途

技术领域

5 本发明涉及一种新型 FLT3 激酶抑制剂化合物、包括该化合物的药物组合物、以及使用这些化合物和组合物来降低或抑制细胞或受试者的 FLT3 激酶和/或突变型 FLT3 激酶活性以及在受试者中预防或治疗细胞增殖性病症和/或 FLT3 相关病症的用途和方法。

背景技术

10 蛋白激酶是信号转导途径的酶组分，其催化 ATP 的末端磷酸酯转移到蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸残基的羟基。在哺乳动物中正常或突变的蛋白激酶的超量表达或不当表达已经成为广泛研究的主题，并且已经证明在许多疾病的发展中起到重要作用，所述疾病包括糖尿病、血管生成、银屑病、再狭窄、眼病、精神分裂症、类风湿性
15 关节炎、动脉粥样硬化、心血管疾病和癌症。总之，蛋白激酶的抑制剂在治疗人类和动物疾病中有特殊的应用。

FLT3(Fms-like tyrosine kinase 3)即 FMS 样酪氨酸激酶 3，与 c-Kit、c-FMS 和 PDGFR 同属于 III 型受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase III, RTK III) 家族成员，其蛋白结构包括 5 个
20 免疫球蛋白(Ig)样结构域组成的胞外区，1 个跨膜区，1 个近膜区(JM)，以及胞内由激酶插入区分隔而成的 2 个酪氨酸激酶(TK)区(S.D. Lyman 等, *Oncogene*, 1993, 8, 815-822)。1996 年首先在 AML 细胞中发现了 FLT3 突变，其突变类型是内部串联重复(FLT3/ITD)。近年来，许多研究已经证实 FLT3 的激活突变在 AML 的发生及疾病的进展中起
25 到十分重要的病理作用。具有 FLT3/ITD 激活突变的 AML 患者通常具有外周血白细胞计数高，临床预后较差，易复发等独特的临床特征，并且由于 FLT3 激活突变的检测方法简单易行，故越来越多的研究者致力于将 FLT3 发展成为 AML 的常规检测手段用来指导 AML 患者的治疗和预后的判断以及作为微小残留白血病的检测手段，并将其作为白
30 血病患者化疗药物的又一新的靶点。

血液学恶性肿瘤是身体的血液形成和免疫系统、骨髓和淋巴组织的癌症。尽管在正常的骨髓中，FLT3 表达只限于早期祖细胞，但在血

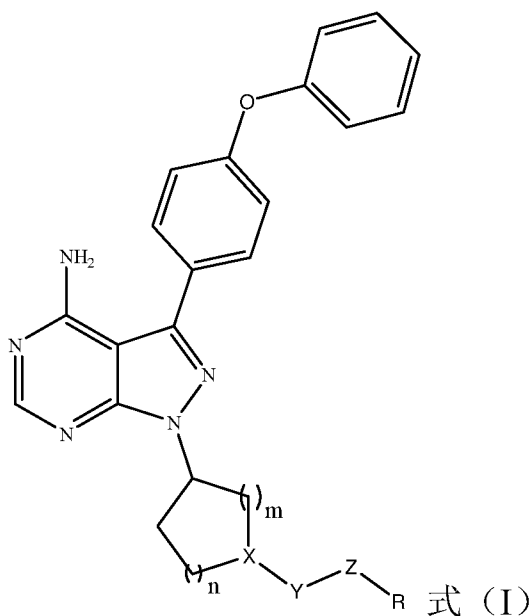
液学恶性肿瘤中，FLT3 以高水平表达或者 FLT3 突变引起不受控制的 FLT3 受体和下游分子通道诱导、可能的 RAS 活化。血液学恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤（非霍奇金淋巴瘤）、霍奇金病（也称为霍奇金淋巴瘤）和骨髓瘤——例如，急性淋巴细胞白血病（ALL）、急性粒细胞白血病或急性髓性白血病（AML）、急性早幼粒细胞白血病（APL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、慢性粒细胞白血病（CML）、慢性嗜中性粒细胞白血病（CNL）、急性未分化细胞白血病（AUL）、退行发育性大细胞性淋巴瘤（ALCL）、成人 T 细胞 ALL、伴有三谱系（trilineage）骨髓发育不良的 AML（AML/TMDS）、混合型谱系白血病（MLL）、骨髓发育不良综合征（MDSs）、骨髓增生异常（MPD）、多发性骨髓瘤（MM）和脊髓肉瘤（Kottaridis, P. D., R. E. Gale 等人, FLT3 mutations and leukaemia, British Journal of Haematology, 2003, 122(4):523-38; Ansari-Lari, Ali 等人, FLT3 mutations in myeloid sarcoma, British Journal of Haematology, 2004, 126(6):785-91.）。

现已证实 FLT3 的激活突变主要有两种：内部串联重复（internal tandem duplication, ITD）和活化环中的点突变（point mutation in the activation loop, TKD 点突变）。FLT3 的这两种激活突变均能引起 FLT3 发生自动磷酸化进而导致 FLT3 发生配体非依赖性的组成性激活，进一步激活其下游异常的信号转导，从而起到促进增殖和抑制凋亡的作用，使得具有此突变表型的白血病患者临床预后较差。

目前对 FLT3 及突变型 FLT3 的靶向抑制成为研究热点，主要为开发小分子酪氨酸激酶抑制剂，通过与 FLT3 酪氨酸激酶竞争 ATP 结合位点而抑制其活性。目前已经进入临床的抑制 FLT3 的激酶抑制剂有 AC220 等。

发明内容

本发明提供了一种新型 FLT3 激酶抑制剂，其包括式（I）的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物、或前药：



其中:

m 为选自 1 或 2 的整数;

n 为选自 0-4 的整数;

- 5 X 为 N 或 CH, 且当 X 为 N 时, Y 为化学键, 当 X 为 CH 时, Y 为 NH;

Z 选自 CH_2 、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、和 $\text{C}(=\text{S})$;

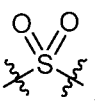
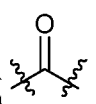
- R 选自氨基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C8 环烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 卤代烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子
10 任选被 R2 取代的 C1-C8 氨基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 氰基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 羟基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷氧基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3
15 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C3-C8 杂环烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的芳基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的杂芳基、氨基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8
20 烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C8 环烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂

原子任选被 R2 取代的 C3-C8 杂环烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的芳基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基氨基(C1-C8)烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 环烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C6 环烷基(C1-C8 烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 杂环烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C3-C6 杂环烷基(C1-C8 烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基(芳基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(杂芳基)、以及未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 氨基烷基(氨基甲酰基);

R1 选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C8 烷氧基、芳基、杂原子任选被 R2 取代的杂芳基、C1-C8 烷氧基羰基、杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(杂芳基)、和杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 杂环烷基);

R2 选自氨基保护基、C1-C8 烷基、和 C1-C8 烷氧基羰基。氨基保护基独立地选自叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴甲氧羰基(FMOC)、苄基(Bn)和对甲氧苯基(PMP)。

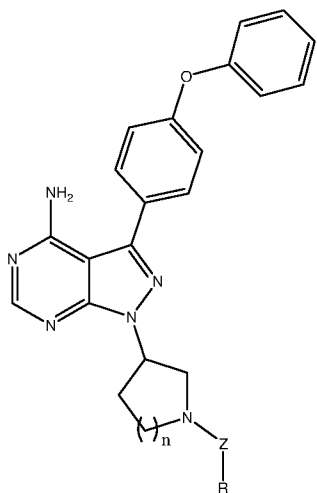
在一些实施例中, n 优选为 1 或 2。

在一些实施例中, Z 优选为  或 .

在一些实施例中, R 优选选自取代的或未取代的 C1-C6 烷基 (如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、和新戊基等)、C1-C4 卤代烷基 (如氯代甲基、三氟甲基、三氯甲基、氯代乙基、溴代乙基、三氟乙基、三氟乙基、氯代丙基、溴代丙基、氯代丁基、和溴代丁基等)、C3-C6 环烷基 (如环丙基、环丁基、环戊基、和环己基等)、氨基、氨基甲酰基、C1-C6 氨基烷基 (如任一碳原子被氨基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、和戊基等, 且 N 任选被 R2 例如 C1-4 烷基和氨基保护基取代)、杂芳基 (如吡啶基、嘧啶基、异噁唑基、和苯并二噁茂基等, 且碳原子任选被氨基取代)、C3-C6

- 杂环烷基(如哌嗪基、和哌啶基等、且N原子任选被C1-C4烷基和C1-C4烷氧基羰基取代)、芳基(如苯基,且碳原子任选被C1-C4烷氧基羰基、对甲基(哌嗪基)甲基取代)、C1-C4氰基烷基(例如氰基甲基、氰基乙基、氰基丙基、和氰基丁基等)、二(C1-C4烷基)-N-(C1-C4)烷基(如二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、二甲氨基乙基、二乙氨基乙基、二甲氨基丙基、和二甲氨基丁基等)、C1-C6羟基烷基(如任一碳原子被羟基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、和戊基等,且碳原子任选被氨基取代)、C1-C4烷基(C3-C6杂环烷基)(如吗啉基甲基、哌嗪基甲基、和哌嗪基乙基等,且N原子任选被C1-C4烷基取代)、C1-C4烷基(C3-C6环烷基)(如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环丙基丙基、和环丙基丁基等)、C1-C4氨基烷基(氨基甲酰基)(如任一碳原子被氨基取代的乙基(氨基甲酰基)、和丙基(氨基甲酰基)等)、C1-C4烷基(杂芳基)(如碳原子任选被氨基取代的咪唑乙基、吡啶乙基、咪唑丙基、和吡啶丙基等)、和C1-C4烷基(芳基)(如碳原子任选被氨基、羟基取代的苯甲基、苯乙基、和苯丙基等)。

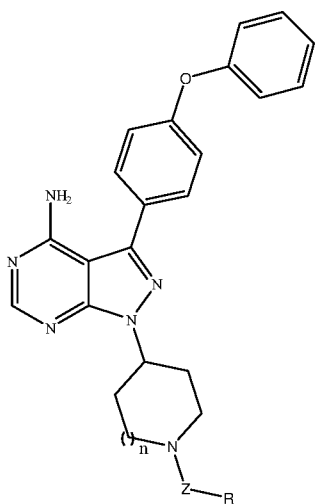
在一些实施方式中, m 为 1, 且 X 为 N, Y 为化学键, 本发明的化合物由式 (II) 表示:



式 (II)

其中, n 、 Z 和 R 如上文所定义。

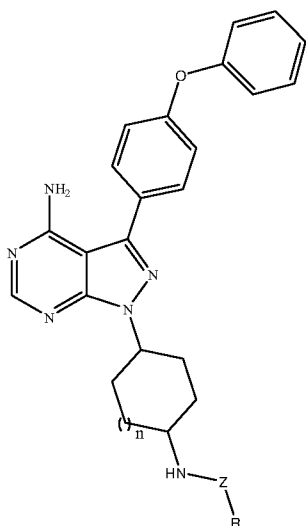
- 在又一实施方式中, m 为 2, 且 X 为 N, Y 为化学键, 本发明的化合物由式 (III) 表示:



式 (III)

其中, n、Z 和 R 如上文所定义。在该实施方式中, n 优选为 1。

在另一实施方式中, m 为 2, 且 X 为 CH, Y 为 NH, 本发明的化合物由式 (IV) 表示:



式 (IV)

其中, n、Z 和 R 如上文所定义。在该实施方式中, n 优选为 1。

在另一方面, 本发明提供一种药物组合物, 其包括治疗有效量的至少一种本文提供的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 以及药学可接受的载体或赋形剂, 以及任选的其它治疗剂。

在又一方面, 本发明提供一种本发明的式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药的制备方法。

在又一方面, 本发明涉及式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药在体

内或体外降低或抑制FLT3 激酶和/或突变型FLT3 激酶活性的用途。

在又一方面，本发明涉及式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药、或包括式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物的药物组合物在制备用于治疗细胞增殖性病症和/或FLT3 相关病症的药物中的用途。

特别地，所病病症响应于 FLT3 或突变型 FLT3 激酶抑制。FLT3 突变包括 ITD 突变和 TKD 点突变，尤其是 FLT3/ITD 突变。

附图说明

图 1a 至 1f 分别示出化合物 22、化合物 77 及化合物 84 在 MV 4-11 及 MOLM-14 细胞中对 FLT3 相对密切相关的蛋白及相关信号通路的影响。

图 2a 至 2c 分别示出本发明的化合物对 FLT3、FLT3/ITD 及 BTK 蛋白激酶的体外抑制活性（酶活）检测结果。

图 3a 至 3b 示出化合物 22 和化合物 84 分别对 MV4-11、MOLM-13 细胞株的细胞凋亡的影响。

图 4a 至 4b 示出化合物 22 和化合物 84 对 MV4-11 细胞株的细胞周期分布的影响。

图 5a 至 5b 示出化合物 22 和化合物 77 在 MOLM-14 细胞肿瘤移植小鼠模型中的肿瘤抑制效果。

具体实施方式

术语

除非另外定义，所有本文使用的科技术语都具有与要求保护的主体所属领域的技术人员一般理解相同的含义。

除非另有说明，本发明采用本领域技术范围内的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学等常规方法。除非提供具体的定义，否则与本文描述的分析化学、合成有机化学、以及医学和药物化学等化学上相关的命名和实验室操作和技术，是本领域技术人员已知的。一般而言，前述技术和步骤可以通过本领域众所周知的和在各种一般文献和更具体文献中描述的常规方法来实施，

这些文献在本说明书中被引用和讨论。

“烷基”是指脂肪族烃基团，可以是支链或直链的烷基。根据结构，烷基可以是单价基团或双价基团(即亚烷基)。在本发明中，烷基优选是具有 1-6 个碳原子的“低级烷基”。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

“烷氧基”是指-O-烷基，其中烷基如本文中定义。典型的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

“烷氧基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷氧基取代。

本文使用的术语“氰基”是指式-CN 基团。

术语“氨基”是指基团-NH₂。

术语“烷基氨基”是指进一步被一个或两个烷基取代的氨基取代基，具体是指基团-NRR'，其中 R 和 R'各自独立地选自氢或低级烷基，条件是-NRR'不是-NH₂。本文的术语“芳烷基氨基”是指其中 R 是低级芳烷基且 R'是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基的基团-NRR'。术语“氨基烷基”是指进一步被一个或多个氨基取代的烷基取代基。术语“羟烷基”或“羟基烷基”是指进一步被一个或多个羟基取代的烷基取代基。术语“氰基烷基”是指进一步被一个或多个氰基取代的烷基取代基。术语“烷基羰基”是指进一步被一个烷基取代的羰基。术语“烷基羰基烷基”是指进一步被一个烷基羰基取代的烷基。术语“烷氧基羰基”是指进一步被一个烷氧基取代的羰基。烷基氨基、氨基烷基、羟基烷基、氰基烷基、烷基羰基、烷基羰基烷基、以及烷氧基羰基中的烷基或芳基部分可以任选地被一个或多个取代基取代。

“烷基氨基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷基氨基取代。

术语“芳香基”是指平面环具有离域的 π 电子系统并且含有 $4n+2$ 个 π 电子，其中 n 是整数。芳香基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳香基可以是任选取代的。术语“芳香基”包括碳环芳基(例如苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳香基”)基团(例如吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即共用相邻的碳原子对的环)基团。

本文使用的术语“芳基”是指芳香基环中每一个构成环的原子都是碳原子。芳基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。

芳基可以是任选取代的。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基和茛基。根据结构，芳基可以是单价基团或双价基团(即亚芳基)。

“烷基(芳基)”或“芳烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的芳基取代。非限制性的烷基(芳基)包括苄基、苯乙基等。

术语“环烷基”是指单环或多环基，其仅含有碳和氢。环烷基包括具有 3-8 个环原子的基团。根据结构，环烷基可以是单价基团或双价基团(例如亚环烷基)。在本发明中，环烷基优选是具有 3-8 个碳原子的环烷基，更优选具有 3-6 个碳原子的“低级环烷基”。

“烷基(环烷基)”或“环烷基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的环境基取代。非限制性的烷基(环烷基)包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等。

本文使用的术语“杂烷基”是指本文定义的烷基中的一个或多个骨架链原子是杂原子，例如氧、氮、硫、硅、磷或它们的组合。所述杂原子(一个或多个)可以位于杂烷基内部的任意位置或在杂烷基与分子的其余部分相连的位置。

术语“杂芳基”是指芳基中包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子。含 N “杂芳基”部分是指芳香基中环上至少有一个骨架原子是氮原子。根据结构，杂芳基可以是单价基团或双价基团(即亚杂芳基)。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、茶啶基和呋喃并吡啶基等。

本文使用的术语“杂环烷基”是指非芳香基环中一个或多个构成环的原子是选自氮、氧和硫的杂原子。杂环烷基环可以由三、四、五、六、七、八、九或多于九个原子构成。杂环烷基环可以是任选取代的。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-

氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H- 1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、咪唑烷，吡咯烷酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷和 1,3-氧硫杂环戊烷。根据结构，杂环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚杂环烷基)。

术语“烷基(杂芳基)”或“杂芳基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的杂芳基取代。

术语“烷基(杂环烷基)”或“杂环烷基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的杂环烷基取代。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“卤代烷基”、“卤取代的烷氧基”和“卤取代的杂烷基”包括烷基、烷氧基或杂烷基的结构，其中至少一个氢被卤原子置换。在某些实施方式中，如果两个或更多氢原子被卤原子置换，所述卤原子彼此相同或不同。

术语“酰基”是指有机或无机含氧酸去掉羟基后剩下的一价原子团，通式为 R-M(O)-，其中 M 通常为 C。

术语“羰基”是由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团 (C=O)。

术语“取代的”是指所提及的基团可以被一个或多个额外的基团取代，所述额外的基团各自并且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、酰胺基、硝基、卤代烷基、氨基、烷氧基羰基、烷基(杂芳基)、烷基(杂环烷基)等。

本文使用的术语激酶的“抑制”、“抑制的”或“抑制剂”，是指磷酸转移酶活性被抑制。

本文公开的化合物的“代谢物”是当该化合物被代谢时形成的化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当该化合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。本文使用的术语“被代谢”，是指特定物质被生物体改变的过程总和(包括但不限于水解反应和由酶催化的反应，

例如氧化反应)。因此，酶可以产生特定的结构转变为化合物。例如，细胞色素 P450 催化各种氧化和还原反应，同时二磷酸葡萄糖甘酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子至芳香醇、脂肪族醇、羧酸、胺和游离的巯基的转化。新陈代谢的进一步的信息可以从《The Pharmacological Basis of Therapeutics》，第九版，McGraw-Hill (1996) 获得。本文公开的化合物的代谢物可以通过将化合物给予宿主并分析来自该宿主的组织样品、或通过将化合物与肝细胞在体外孵育并且分析所得化合物来鉴别。这两种方法都是本领域已知的。在一些实施方式中，化合物的代谢物是通过氧化过程形成并与相应的含羟基化合物对应。在一些实施方式中，化合物被代谢为药物活性代谢物。本文使用的术语“调节”，是指直接或间接与靶标相互作用，以改变靶标的活性，仅仅举例来说，包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或者延长靶标的活性。

术语“前药”包括具有可以在体内代谢的部分的化合物。通常，前药通过酯酶或通过其它机理在体内代谢成活性药物。前药及其用途的例子在本领域内公知（参见例如 Berge 等人（1977）“Pharmaceutical Salts”, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19）。可以在化合物最终分离和纯化期间原位制备前药，或者通过单独地使纯化的化合物以其游离酸形式或羟基与合适的酯化剂反应来制备。羟基可以经羧酸处理而转换成酯。前药部分的实例包括取代和未被取代的、支链或无支链的低级烷基酯部分（例如丙酸酯）、低级烯基酯、二-低级烷基-氨基低级烷基酯（例如二甲基氨基乙基酯）、酰基氨基低级烷基酯（例如乙酰氧基甲基酯）、酰氧基低级烷基酯（例如新戊酰氧基甲基酯）、芳基酯（苯基酯）、芳基低级烷基酯（例如苄基酯）、取代的（例如被甲基、卤素或甲氧基取代基取代的）芳基和芳基低级烷基酯、酰胺、低级烷基酰胺、二低级烷基酰胺和羟基酰胺。优选的前药部分为丙酸酯和酰基酯。也包括在体内通过其它机理转化成活性形式的前药。在一些方面，本发明的化合物是任意本文通式的前药。

术语“异构体”是指化学组成相同但是原子或基团在空间排列上不同的化合物，意在包括非对映异构体、对映异构体、区域异构体（regioisomers）、结构异构体、旋转异构体、互变异构体等。对于含有

一个或多个立体中心 (stereogenic center) 的化合物, 例如手性化合物, 可以使用对映异构富集化合物、外消旋体、或非对映异构体混合物来实施本发明的方法。

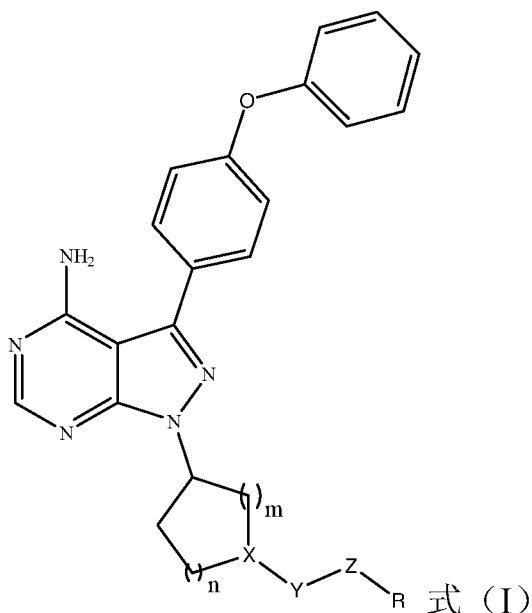
本文使用的术语“靶蛋白”是指能被选择性结合化合物所结合的蛋白质分子或部分蛋白质。在某些实施方式中, 靶蛋白是 FLT3。

本文使用的 IC_{50} 是指在测量这样的效应的分析中获得最大效应的 50% 抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

本文使用的 EC_{50} 是指测定化合物的剂量、浓度或量, 其引起特定测定化合物诱导、刺激或加强的特定反应的 50% 的最大表达的剂量依赖反应。

本发明新型的激酶抑制剂

本发明提供了一种新型 FLT3 激酶抑制剂, 其包括式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物、或前药:



其中:

m 为选自 1 或 2 的整数;

n 为选自 0-4 的整数;

X 为 N 或 CH, 且当 X 为 N 时, Y 为化学键, 当 X 为 CH 时, Y 为 NH;

Z 选自 CH_2 、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、和 S ;

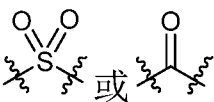
R 选自氨基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C8 环烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 卤代烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子
5 任选被 R2 取代的 C1-C8 氨基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 氰基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 羟基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷氧基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C3-C8 杂环烷基、未取代
10 的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的芳基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的杂芳基、氨基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C8 环烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂
15 原子任选被 R2 取代的 C3-C8 杂环烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的芳基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基氨基(C1-C8)烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 环烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C6 环烷基(C1-C8
20 烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 杂环烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C3-C6 杂环烷基(C1-C8 烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基(芳基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代
25 或杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(杂芳基)、以及未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 氨基烷基(氨基甲酰基)；

R1 选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C8 烷氧基、芳基、杂原子任选被 R2 取代的杂芳基、C1-C8 烷氧基羰基、杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(杂芳基)、和杂原子
30 任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 杂环烷基)；

R2 选自氨基保护基、C1-C8 烷基、和 C1-C8 烷氧基羰基。氨基保

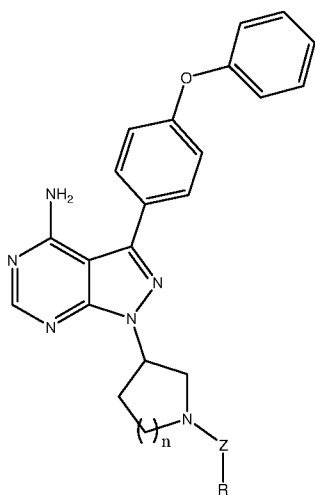
护基独立地选自叔丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴甲氧羰基(FMOC)、苄基(Bn)和对甲氧苯基(PMP)。

在一些实施例中, n 优选为 1 或 2。

在一些实施例中, Z 优选为  。

- 5 在一些实施例中, R 优选选自取代的或未取代的 C1-C6 烷基 (如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、和新戊基等)、C1-C4 卤代烷基 (如氯代甲基、三氟甲基、三氯甲基、氯代乙基、溴代乙基、三氟乙基、三氟乙基、氯代丙基、溴代丙基、氯代丁基、和溴代丁基等)、C3-C6 环烷基 (如环丙基、环丁基、环戊基、和环己基等)、氨基、氨基甲酰基、C1-C6 氨基烷基 (如任一碳原子被氨基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、和戊基等, 且 N 任选被 R2 例如 C1-4 烷基和氨基保护基取代)、杂芳基 (如吡啶基、嘧啶基、异噁唑基、和苯并二噁茂基等, 且碳原子任选被氨基取代)、C3-C6 杂环烷基 (如哌嗪基、和哌啶基等、且 N 原子任选被 C1-C4 烷基和 C1-C4 烷氧基羰基取代)、芳基 (如苯基, 且碳原子任选被 C1-C4 烷氧基羰基、对甲基(哌嗪基)甲基取代)、C1-C4 氰基烷基 (例如氰基甲基、氰基乙基、氰基丙基、和氰基丁基等)、二(C1-C4 烷基)-N-(C1-C4)烷基 (如二甲氨基甲基、二乙氨基甲基、二甲氨基乙基、二乙氨基乙基、二甲氨基丙基、和二甲氨基丁基等)、C1-C6 羟基烷基 (如任一碳原子被羟基取代的甲基、乙基、丙基、丁基、和戊基等, 且碳原子任选被氨基取代)、C1-C4 烷基(C3-C6 杂环烷基) (如吗啉基甲基、哌嗪基甲基、和哌嗪基乙基等, 且 N 原子任选被 C1-C4 烷基取代)、C1-C4 烷基(C3-C6 环烷基) (如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环丙基丙基、和环丙基丁基等)、C1-C4 氨基烷基(氨基甲酰基) (如任一碳原子被氨基取代的乙基(氨基甲酰基)、和丙基(氨基甲酰基)等)、C1-C4 烷基(杂芳基) (如碳原子任选被氨基取代的咪唑乙基、吡啶乙基、咪唑丙基、和吡啶丙基等)、和 C1-C4 烷基(芳基) (如碳原子任选被氨基、羟基取代的苯甲基、苯乙基、和苯丙基等)。
- 15 20 25

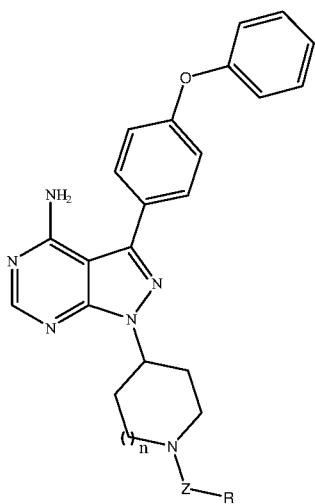
在一些实施方式中, m 为 1, 且 X 为 N, Y 为化学键, 本发明的
30 化合物由式 (II) 表示:



式 (II)

其中， n 、 Z 和 R 如上文所定义。在该实施方式中， n 优选为 1 或 2。

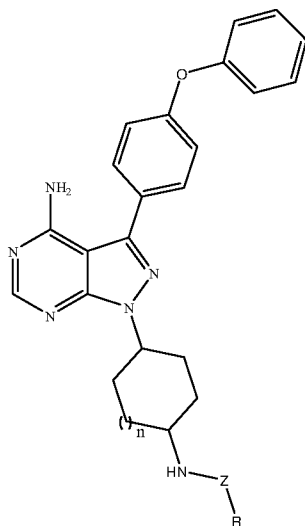
在又一实施方式中， m 为 2，且 X 为 N ， Y 为化学键，本发明的
5 化合物由式 (III) 表示：



式 (III)

其中， n 、 Z 和 R 如上文所定义。在该实施方式中， n 优选为 1。

在另一实施方式中， m 为 2，且 X 为 CH ， Y 为 NH ，本发明的化
合物由式 (IV) 表示：



式 (IV)

其中， n 、 Z 和 R 如上文所定义。在该实施方式中， n 优选为 1。

本发明所涉及带有手性的化合物，其构型可以是任意构型或者混合的外消旋体。

5 一方面，本文优选提供选下列的化合物，这些优选化合物的结构如表 1 所示。

对于各个变量，上述基团的任意组合也在本文考虑之中。可以理解的是：本文所提供的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域技术人员进行选择，以便提供化学上稳定的且可以使用本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

本文描述的是新型的激酶抑制剂。本文也描述了此化合物的药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、药物活性代谢物和前药。

在另外的或进一步的实施方式中，将本文描述的化合物给予有需要的生物体后在其体内代谢产生代谢物，所产生的代谢物然后用于产生期望的效果，包括期望的治疗效果。

本文描述的化合物可以被制成和/或被用作药学可接受的盐。药学可接受的盐的类型包括但不限于：(1)酸加成盐，通过将化合物的游离碱形式与药学可接受的无机酸反应形成，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等；或与有机酸反应形成，所述有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、苹果酸、柠檬酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、4-甲基双

环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、2-萘磺酸、叔丁基乙酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、水杨酸、羟基萘酸、硬脂酸、粘康酸等；(2)碱加成盐，其在母体化合物中的酸性质子被金属离子置换时形成，例如碱金属离子(例如锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如镁或钙)或铝离子；
5 或与有机碱配位。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡萄糖胺，等等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

药学可接受的盐的相应的平衡离子可以使用各种方法分析和鉴定，所述方法包括但不限于离子交换色谱、离子色谱、毛细管电泳、
10 电感耦合等离子体、原子吸收光谱、质谱或它们的任何组合。

使用以下技术的至少一种回收所述盐：过滤、用非溶剂沉淀接着过滤、溶剂蒸发，或水溶液的情况下使用冻干法。

筛选和表征药学可接受的盐、多晶型和/或溶剂化物可以使用多种技术完成，所述技术包括但不限于热分析、X 射线衍射、光谱、显微镜方法、元素分析。使用的各种光谱技术包括但不限于 Raman、FTIR、
15 UVIS 和 NMR(液体和固体状态)。各种显微镜技术包括但不限于 IR 显微镜检术和拉曼(Raman)显微镜检术。

本发明的药物组合物及其用途

20 本发明也涉及药物组合物，它们包含式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药作为活性成分，以及药学可接受的载体或赋形剂，以及任选的其它治疗剂。

式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物或其药学可接受的盐、溶剂
25 化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药以及包括其的药物组合物在下文中又称为“本发明的物质”。

本发明的物质可用于治疗或预防细胞增殖性病症和/或 FLT3 相关病症，特别是响应于蛋白酪氨酸激酶抑制、尤其 FLT3 或突变型 FLT3 激酶抑制的疾病。FLT3 突变包括 ITD 突变和 TKD 点突变，尤其是 ITD
30 突变。本发明的“治疗”可以是治疗性的（如对症治疗）和/或预防性的。本发明的物质优选可治疗或预防与 FLT3 相关的病症，特别优选治

疗或预防与突变型 FLT3/ITD 相关的病症。

具体而言，本发明的物质可用于治疗或预防细胞增殖性病症，选自良性或恶性肿瘤，包括但不限于：实体肿瘤的存在或发展、B细胞淋巴瘤、肉瘤、淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴瘤细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenström acroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma)、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、白血病、淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺导管癌、小叶癌、腺癌、黑色素瘤、B细胞增生性疾病、脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、淋巴瘤、胃癌、胃肿瘤、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、膜腺癌、甲状腺癌、颈癌、CNS的癌症、恶性胶质瘤、骨髓增生病、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、结肠直肠癌、头颈肿瘤、脑瘤、表皮过度增生、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、淋巴瘤、乳腺癌或白血病、或类似疾病、或其组合。

本发明的物质还可用于治疗或预防FLT3 相关病症，尤其是突变型 FLT3/ITD相关病症，包括但不限于：血液学恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤（非霍奇金淋巴瘤）、霍奇金病（也称为霍奇金淋巴瘤）和骨髓瘤——例如，急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性粒细胞白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性粒细胞白血病 (CML)、慢性嗜中性细胞白血病 (CNL)、急性未分化细胞白血病 (AUL)、退行发育性大细胞性淋巴瘤 (ALCL)、成人T细胞 ALL、伴有三谱系 (trilineage) 脊髓发育不良的 AML (AML/TMDS)、混合型谱系白血病 (MLL)、脊髓发育不良综合征 (MDSs)、骨髓增生异常 (MPD)、多发性骨髓瘤 (MM) 和脊髓肉瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma)、纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性

淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma)、或类似疾病、或其组合。

优选对温血动物、尤其人类肠内给药如鼻、口腔、直肠或尤其口服给药的组合物和肠胃外给药如静脉内、肌内或皮下给药的组合物。

5 活性成分的剂量依赖于所要治疗的疾病和品种、其年龄、体重与个体条件、个体药动力学数据和给药方式。

所述药物组合物可以任选地与已知治疗方法联合使用，例如激素或放射的施用。所述其它治疗剂包括，例如，细胞抑制剂、其他抗增殖剂。

10 这类抗增殖剂包括但不限于芳构化酶抑制剂、抗雌激素、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、烷基化剂、组蛋白去乙酰酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、COX-2 抑制剂、MMP 抑制剂、mTOR 抑制剂、抗瘤形成性抗代谢物、铂化合物、降低蛋白激酶活性的化合物与进一步的抗血管生成化合物、促性腺激素释放因子激动剂、抗雄激素、bengamide、双膦酸类化合物、类固醇、抗增殖性抗体、17-(烯丙基)-17-去甲氧基格尔德霉素 (17-AAG) 和替莫唑胺 (TMEMODAL)。

20 本文所用术语“芳构化酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生、也就是底物雄烯二酮和雌二酮转化的化合物。该术语包括但不限于类固醇，尤其依西美坦和福美坦，以及特别是非类固醇，尤其氨鲁米特、伏罗唑、法倔唑、阿那曲唑，非常尤其是来曲唑。依西美坦例如可以以其市售形式给药，例如商标为 AROMASINTM。福美坦例如可以以其市售形式给药，例如商标为 LENTARONTM。法倔唑例如可以以其市售形式给药，例如商标为 AFEMATM。氨鲁米特例如可以以其市售形式给药，例如商标为 ORIMETENTM。

25 包含芳构化酶抑制剂作为抗瘤形式剂的本发明组合物特别可用于治疗激素受体阳性乳腺肿瘤。

30 本文所用的术语“抗雌激素”涉及在雌激素受体水平上拮抗雌激素效应的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬、fulvestrant、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬例如可以以其市售形式给药，例如商标为 NOLVADEXTM。盐酸雷洛昔芬例如可以以其市售形式给药，例如商标为 EVISTATM。Fulvestrant 可以如 US4659516 所述配制，或者例如可

以以其市售形式给药，例如商标为 FASLODEX™。

本文所用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括但不限于拓扑替康、伊立替康、9-硝基喜树碱缀合物 PNU-166148 (WO99/17804 中的化合物 A1)。伊立替康例如可以以其市售形式给药，例如商标为
5 CAMPTOSAR™。拓扑替康例如可以以其市售形式给药，例如商标为 HYCAMTIN™。

本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于蒽环素类 (anthracycline) 阿霉素 (包括脂质体制剂，例如 CAELYX™)、表柔比星、伊达比星和奈莫比星 (nemorubin)，蒽醌类米托蒽醌和洛素蒽醌，
10 和鬼臼毒素类依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷例如可以以其市售形式给药，例如商标 ETOPOPHOS™。替尼泊苷例如可以以其市售形式给药，例如商标为 VM 26-BRISTOL™。阿霉素例如可以以其市售形式给药，例如商标为 ADRIBLASTIN™。伊达比星例如可以以其市售形式给药，例如商标为 ZAVEDOS™。米托蒽醌例如可以以其市售形式给药，例如
15 商标为 NOVANTRON™。

术语“微管活性剂”涉及微管稳定化剂，包括但不限于紫杉烷毒素 (paclitaxel) 和多西他赛 (docetaxel)，长春花属生物碱，例如长春碱，尤其硫酸长春碱，海绵内酯 (discodermolide) 和埃坡霉素 (epothilone)，例如埃坡霉素 B 和 D。多西他赛例如可以以其市售形式
20 给药，例如商标为 TAXOTERETM。硫酸长春碱可以以其市售形式给药，例如商标为 VINBLASTIN R. P.™。硫酸长春新碱例如可以以其市售形式给药，例如商标为 FARMISTION™。海绵内酯例如可以如 US 5010099 所述得到。

本文所用的术语“烷基化剂”包括但不限于环磷胺、异环磷酰胺
25 和美法仑。环磷酰胺例如可以以其市售形式给药，例如商标为 CYCLOSTIN™。异环磷酰胺例如可以以其市售形式给药，例如商标为 HOLOXAN™。

术语“组蛋白去乙酰酶抑制剂”涉及抑制组蛋白去乙酰酶并且具备抗增殖活性的化合物。这包括 WO 02/22577 所公开化合物，尤其 N-羟基-3-[[[2-羟基乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙
30 烯酰胺、N-羟基-3-[[[2-羟基乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯

基]-2E-2-丙烯酰胺和其药学上可接受的盐。进一步尤其包括辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)。

术语“法尼基转移酶抑制剂”涉及抑制法尼基转移酶并且具备抗增殖活性的化合物。

- 5 术语“COX-2 抑制剂”涉及抑制环加氧酶 2 型酶 (COX-2) 并且具备抗增殖活性的化合物, 例如塞来昔布 (Celebrex)、洛芬昔布 (Vioxx) 和鲁米拉考昔 (COX189)。

术语“MMP 抑制剂”涉及抑制基质金属蛋白酶 (MMP) 并且具备抗增殖活性的化合物。

- 10 术语“mTOR 抑制剂”涉及抑制哺乳动物雷帕霉素靶 (mTOR) 并且具备抗增殖活性的化合物, 例如西罗莫司 (Rapamune)、everolimus (CerticanTM)、CCI-779 和 ABT578。

- 术语“抗瘤形成性抗代谢物”包括但不限于 5-氟尿嘧啶、替加氟、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、磷酸氟达拉滨、氟脲苷 (fluorouridine)、
15 吉西他滨、6-巯基嘌呤、羟基脲、甲氨喋呤、依达曲沙和这类化合物的盐, 此外还有 ZD1694 (RALTITREXEDTM)、LY231514 (ALIMTATM)、LY264618 (LOMOTREXOLTM) 和 OGT719。

本文所用的术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂和奥沙利铂。卡铂例如可以以其市售形式给药, 例如商标为 CARBOPLATTM。

- 20 奥沙利铂例如可以以其市售形式给药, 例如商标为 ELOXATINTM。

- 本文所用的术语“降低蛋白激酶活性的化合物与进一步的抗血管生成化合物”包括但不限于降低下列活性的化合物, 例如血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF)、c-Src、蛋白激酶 C、血小板衍生生长因子 (PDGF)、Bcr-Abl、c-Kit、FLT3、胰岛素样生长因子 I
25 受体 (IGF-IR) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK), 具有不同于降低蛋白激酶活性的作用机理的抗血管生成化合物。

降低 VEGF 活性的化合物尤其是抑制 VEGF 受体、尤其 VEGF 受体的酪氨酸激酶活性的化合物和与 VEGF 结合的化合物, 特别是在下列文献中一般和具体公开的那些化合物、蛋白质和单克隆抗体:

- 30 WQ98/35958 (描述式 I 化合物)、WO00/09495、WO00/27820、WO00/59509、WO98/11223、WO00/27819、WO01/55114、WO01/58899

和 EP0769947; M. Prewett 等人在 Cancer Research 59 (1999) 5209-5218 中、Z. Zhu 等人在 Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214 中和 J. Mordenti 等人在 Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, 14-21, 1999 中所述的那些; WO00/37502 和 WO94/10202; AngiostatinTM, 如 M. S. O'Reilly 等人,
5 Cell 79, 1994, 315-328 所述。

降低 EGF 活性的化合物尤其是抑制 EGF 结合的化合物, 特别是在下列文献中一般与具体公开的那些化合物: WO97/02266 (描述式 IV 化合物)、EP0564409、WO99/03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、WO98/10767、WO97/30034、WO97/49688、
10 WOWO97/38983 和尤其 WO96/33980。

降低 c-Src 活性的化合物包括但不限于如下所定义的抑制 c-Src 蛋白酪氨酸激酶活性的化合物和 SH2 相互作用抑制剂, 例如公开在 WO97/07131 和 WO97/08193 中的那些。

抑制 c-Src 蛋白酪氨酸激酶活性的化合物包括但不限于属于下列结构种类的化合物: 吡咯并嘧啶类、尤其吡咯并[2,3-d]嘧啶; 嘌呤类; 吡唑并嘧啶类、尤其吡咯并[3,4-d]嘧啶; 吡唑并嘧啶类、尤其吡唑并吡咯并[3,4-d]嘧啶和吡啶并嘧啶类、尤其吡啶并吡咯并[2,3-d]嘧啶。优选地, 该术语涉及公开在 WO96/10028、WO97/28161、WO97/32879 和 WO97/49706 中的那些化合物。

20 降低 IGF-IR 活性的化合物尤其是公开在 WO02/92599 中的那些化合物。

降低蛋白激酶活性并且也可以与本发明化合物联合使用的进一步具体化合物有 Imatinib (Gleevec/Glivec)、PKC412、IressacTM (ZD1839)、AEE788 和其药学可接受盐 (另见 WO03/13541)、PTK787 和其药学上可接受的盐 (另见 WO98/35958)、ZD6474、GW2016、CHIR-200131、CEP-7055/CEP-5214、CP-547632、KRN-633 和 SU5416。

具有不同于降低蛋白激酶活性的作用机理的抗血管生成化合物包括但不限于例如沙利度胺 (THALOMID)、塞来昔布 (Celebrex) 和 ZD6126。

30 本文所用的术语“促性腺激素释放因子激动剂”包括但不限于 abarelix、性瑞林和乙酸性瑞林。性瑞林公开在 US4100274 中, 例如可

以其市售形式给药，例如商标为 ZOLADEX™。Abarelix 例如可以如 US5843901 所述配制。

本文所用的术语“抗雄激素”包括但不限于比卡鲁胺 (CASODEX™)，它例如可以如 US4636505 所述配制。

5 术语“bengamide”涉及 bengamide 和其具有抗增殖性质的衍生物。

本文所用的术语“双膦酸类化合物”包括但不限于依曲膦酸 (pamidronic acid)、阿仑膦酸 (alendronic acid)。依曲膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 DIDRINEL™。氯膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 BONEFOS™。替鲁膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 SKELID™。帕米膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 AREDIA™。阿仑膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 FOSAMAX™。伊班膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 BONDRANAT™。利塞膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 ACTONEL™。唑来膦酸例如可以以其市售形式给药，例如商标为 ZOMETA™。

术语“类固醇”包括氢化可的松、地塞米松 (Decadron)、甲基氢化波尼松龙和波尼松龙。

本文所用的术语“抗增殖性抗体”包括但不限于司徒曼布 (Trastuzumab) (Herceptin™)、司徒曼布-DM1、erlotinib (Terceva™)、
20 bevacizumab (Avastin™)、利妥希玛 (Rituxan)、PRO64553 (抗-CD40) 和 2C4 抗体。

就急性随性白血病 AML 的治疗而言，式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物可以与标准白血病疗法联合使用，尤其用于治疗 AML 的疗法。确切而言，式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物可以与例如法尼基转移酶抑制剂和/或其他可用于治疗 AML 的药物联合给药，例如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和 PKC412。

由代码、通用名称或商品名称所确定的活性成分的结构可以来自标准著作“默克索引”的现行版本或者来自数据库，例如 Patents
30 International (例如 IMS World Publications)。

上述可以与式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 化合物联合使用的化合

物可以如本领域例如上面引用的文献所述制备和给药。

在本发明的实施方式中，在根据本发明对患者进行治疗时，给定药物的量取决于诸多因素，如具体的给药方案、疾病或病症类型及其严重性、需要治疗的受治疗者或宿主的独特性（例如体重），但是，根据特定的周围情况，包括例如已采用的具体药物、给药途径、治疗的病症、以及治疗的受治疗者或宿主，施用剂量可由本领域已知的方法常规决定。通常，就成人治疗使用的剂量而言，施用剂量典型地在0.02-5000 mg/天，例如约 1-1500 mg/天的范围。该所需剂量可以方便地被表现为一剂、或同时给药的（或在短时间内）或在适当的间隔的分剂量，例如每天二、三、四剂或更多分剂。本领域技术人员可以理解的是，尽管给出了上述剂量范围，但具体的有效量可根据患者的情况并结合医师诊断而适当调节。

化合物的制备

使用本领域技术人员已知的标准合成技术或使用本领域已知的方法与本文描述的方法组合，可以合成式（I）、（II）、（III）或（IV）的化合物。另外，本文给出的溶剂、温度和其它反应条件可以根据本领域技术而改变。

在某些实施方式中，本文提供的是本文描述的激酶抑制剂化合物的制备方法及其使用方法。在某些实施方式中，本文描述的化合物可以使用以下合成的方案合成。可以使用与下述类似的方法，通过使用适当的可选的起始原料，合成化合物。

用于合成本文描述的化合物的起始原料可以被合成或可以从商业来源获得。本文描述的化合物和其它相关具有不同取代基的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术和原料合成。制备本文公开的化合物的反应可以通过由本领域技术人员所认为适当的试剂和条件修改，以引入本文提供的分子中的各种部分。

如果需要，反应产物可以使用常规技术分离和纯化，包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等方法。这些产物可以使用常规方法表征，包括物理常数和图谱数据。

使用本文描述的合成方法，以好的收率和纯度获得本文公开的化合物。按照本文公开的方法制备的化合物通过本领域已知的常规方法

纯化，例如过滤、重结晶、色谱、蒸馏及其组合。

在式 (I)、(II)、(III) 或 (IV) 的化合物的芳香环部分上的位点，可以易于发生各种代谢反应，因此适当的取代基被引入至芳香环结构上，例如，仅仅举例说明，卤素能还原、减小或消除这种代谢途径。

5

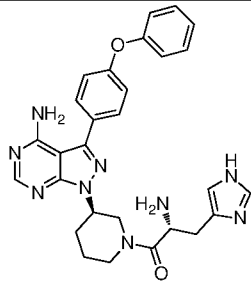
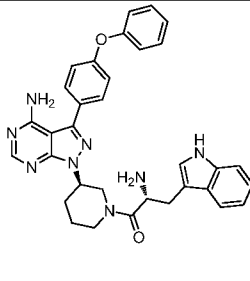
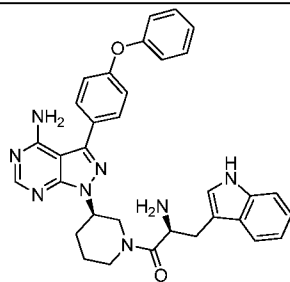
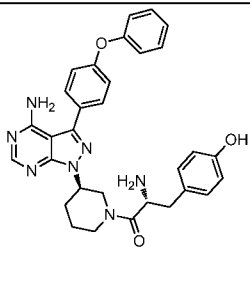
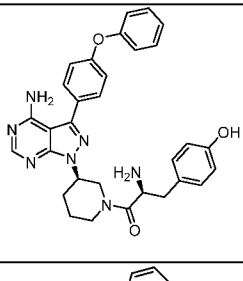
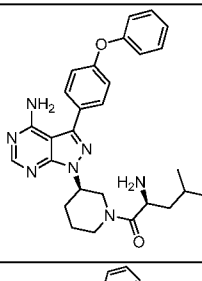
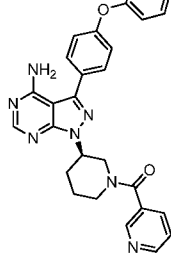
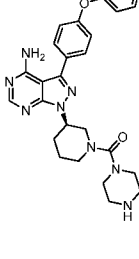
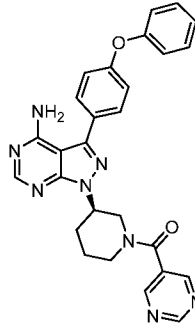
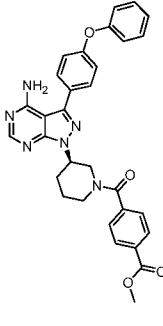
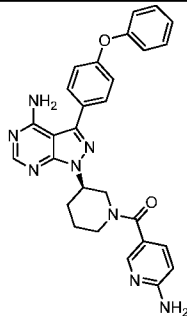
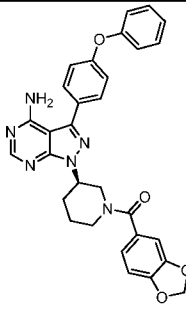
实施例

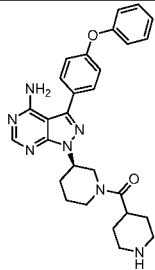
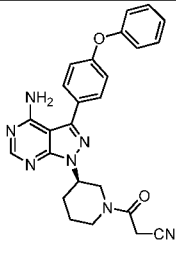
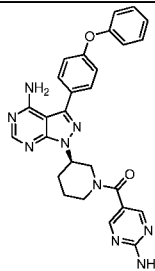
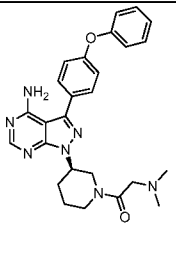
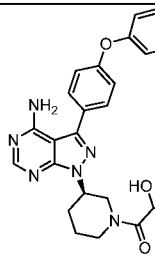
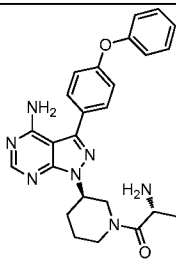
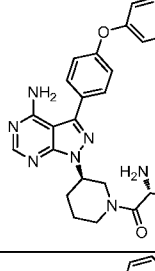
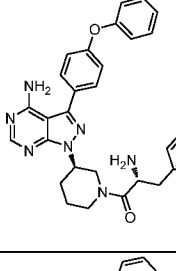
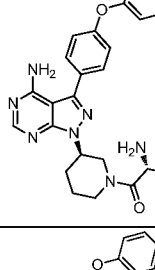
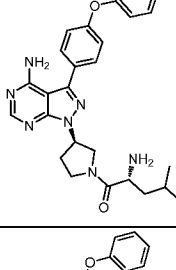
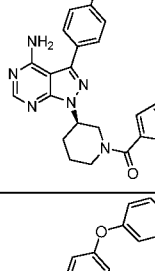
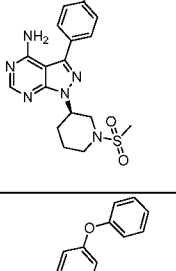
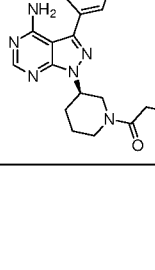
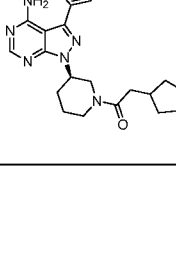
以下具体的非限制性实施例将被解释为仅仅是说明性的，并不以任何方式限制本公开。虽然无需进一步详细描述，但是可以相信本领域技术人员能基于本文的描述，完全利用本公开。

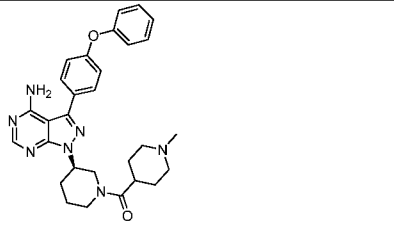
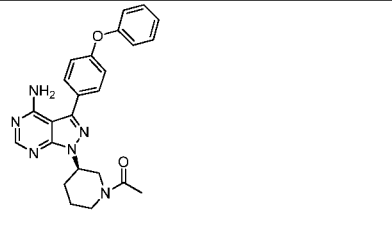
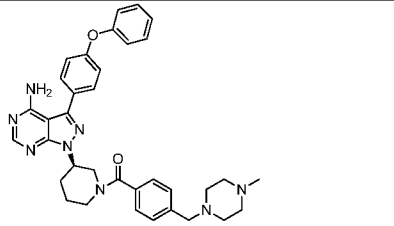
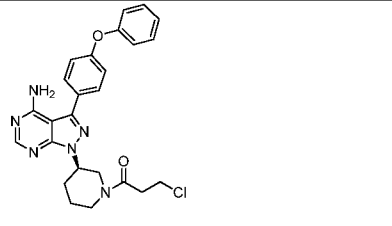
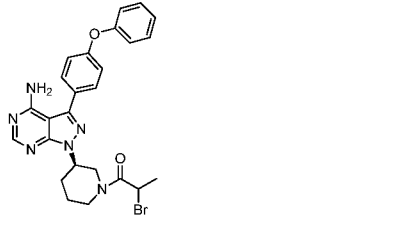
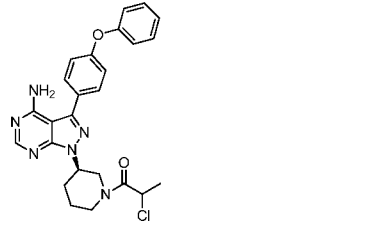
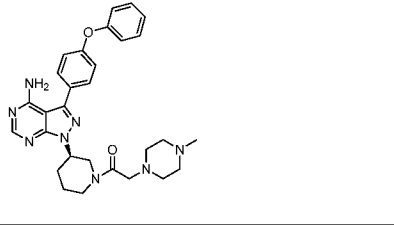
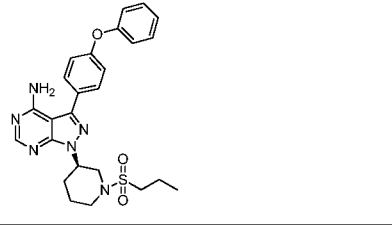
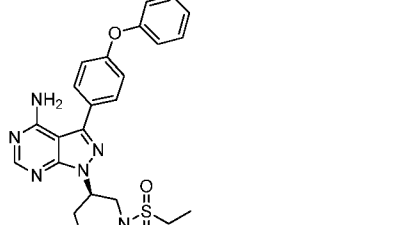
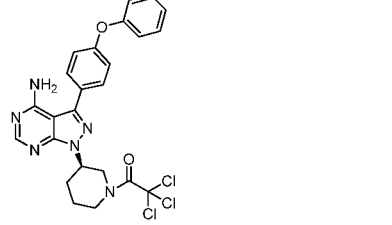
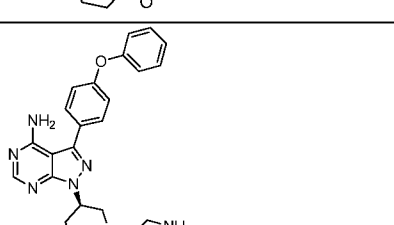
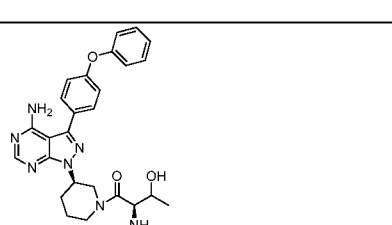
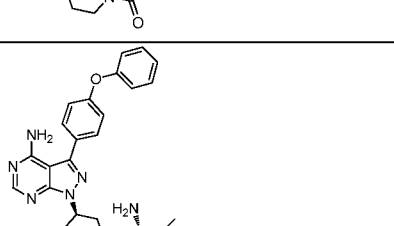
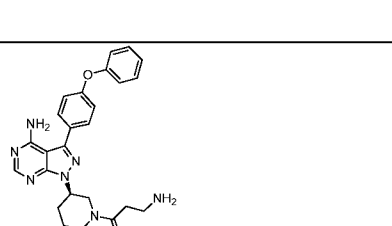
10 实施例化合物参见表 1。制备式 (II) 的化合物的合成方案的非限制性实施例参见方案 I。制备式 (III) 的化合物的合成方案的非限制性实施例参见方案 II。制备式 (IV) 的化合物的合成方案的非限制性实施例参见方案 III。

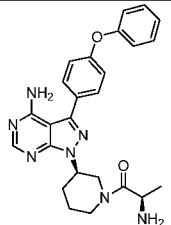
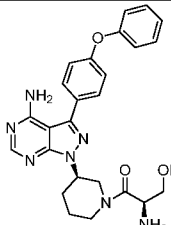
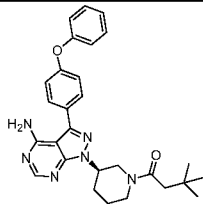
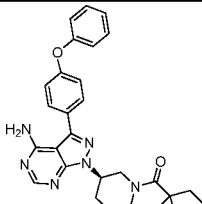
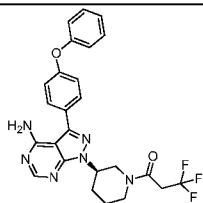
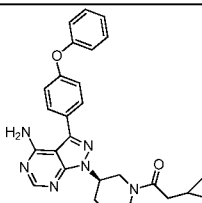
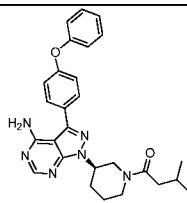
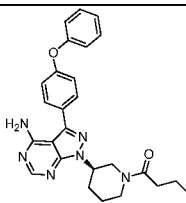
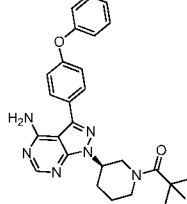
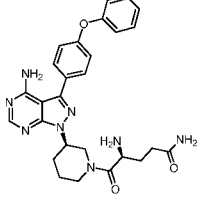
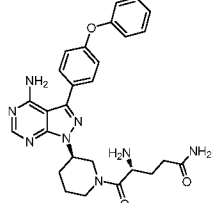
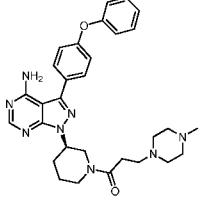
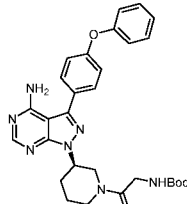
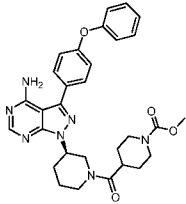
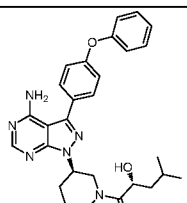
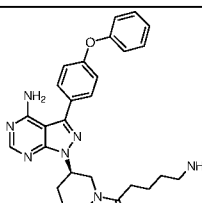
15 表 1 实施例化合物结构

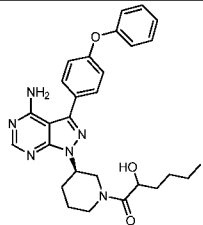
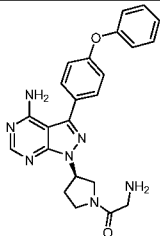
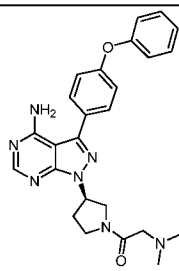
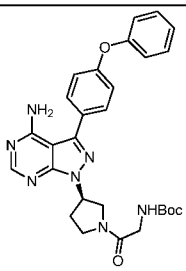
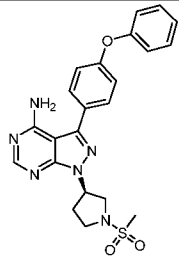
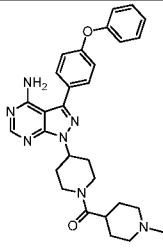
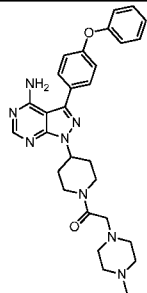
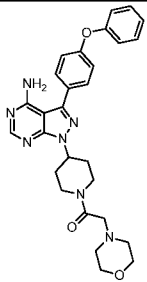
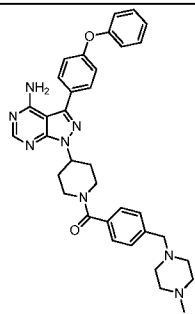
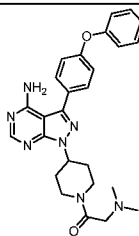
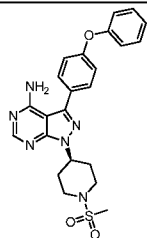
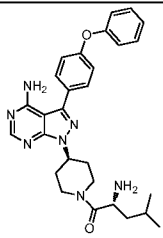
实施例 化合物	化合物结构	实施例 化合物	化合物结构
化合物 1		化合物 2	
化合物 3		化合物 4	
化合物 5		化合物 6	

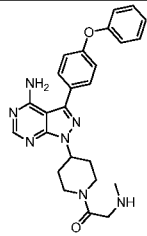
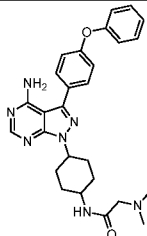
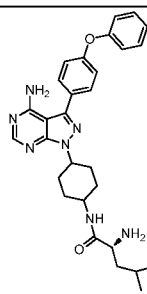
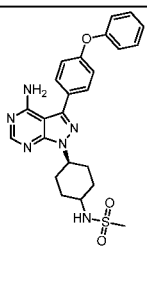
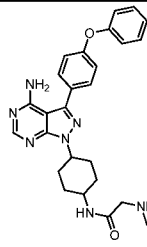
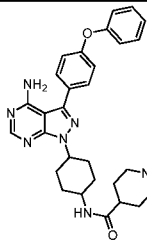
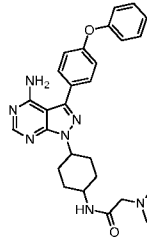
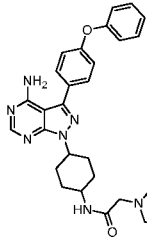
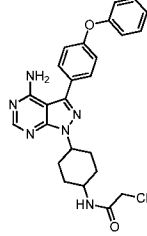
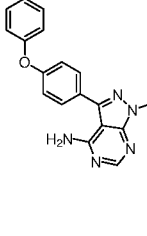
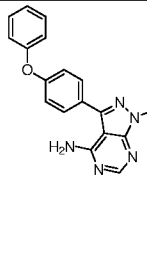
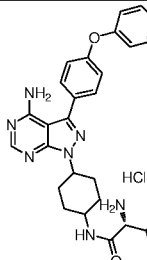
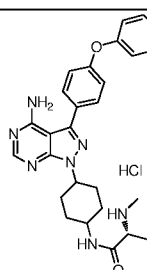
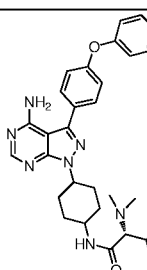
化合物 7		化合物 8	
化合物 9		化合物 10	
化合物 11		化合物 12	
化合物 13		化合物 14	
化合物 15		化合物 16	
化合物 17		化合物 18	

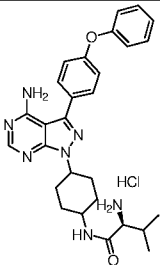
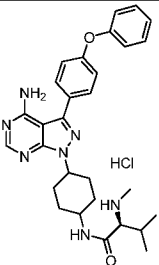
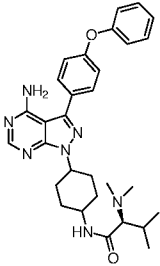
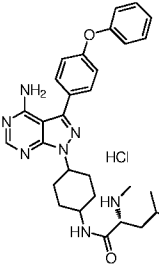
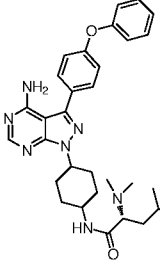
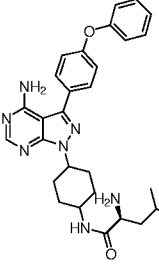
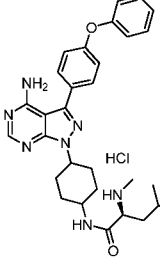
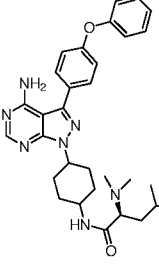
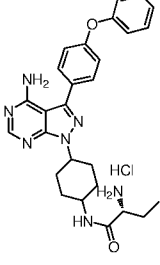
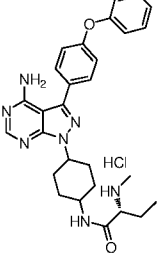
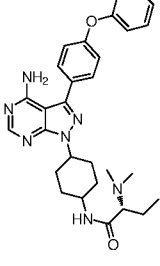
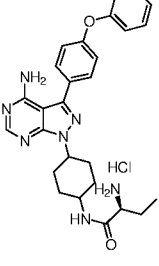
化合物 19		化合物 20	
化合物 21		化合物 22	
化合物 23		化合物 24	
化合物 25		化合物 26	
化合物 27		化合物 28	
化合物 29		化合物 30	
化合物 31		化合物 32	

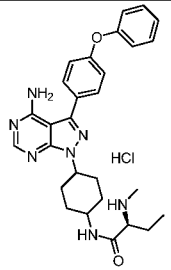
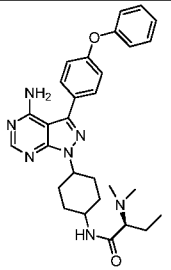
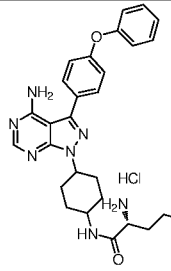
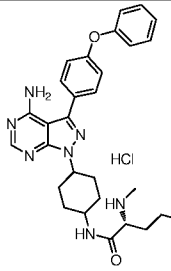
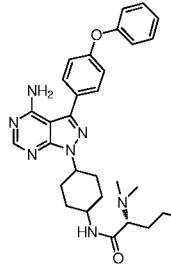
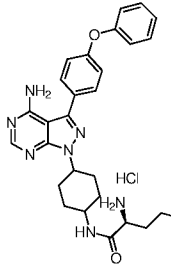
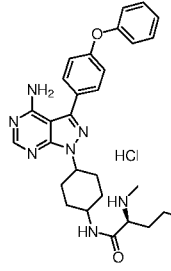
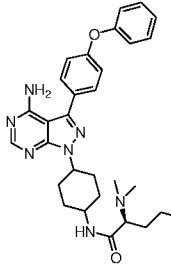
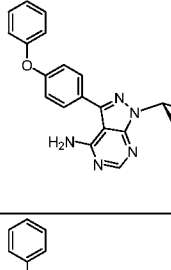
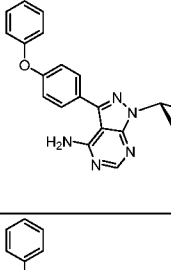
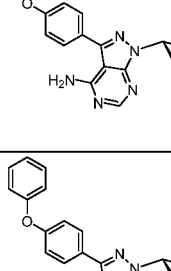
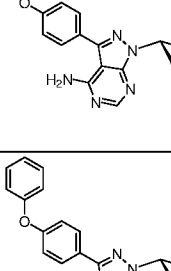
化合物 33		化合物 34	
化合物 35		化合物 36	
化合物 37		化合物 38	
化合物 39		化合物 40	
化合物 41		化合物 42	
化合物 43		化合物 44	
化合物 45		化合物 46	

化合物 47		化合物 48	
化合物 49		化合物 50	
化合物 51		化合物 52	
化合物 53		化合物 54	
化合物 55		化合物 56	
化合物 57		化合物 58	
化合物 59		化合物 60	
化合物 61		化合物 62	

化合物 63		化合物 64	
化合物 65		化合物 66	
化合物 67		化合物 68	
化合物 69		化合物 70	
化合物 71		化合物 72	
化合物 73		化合物 74	

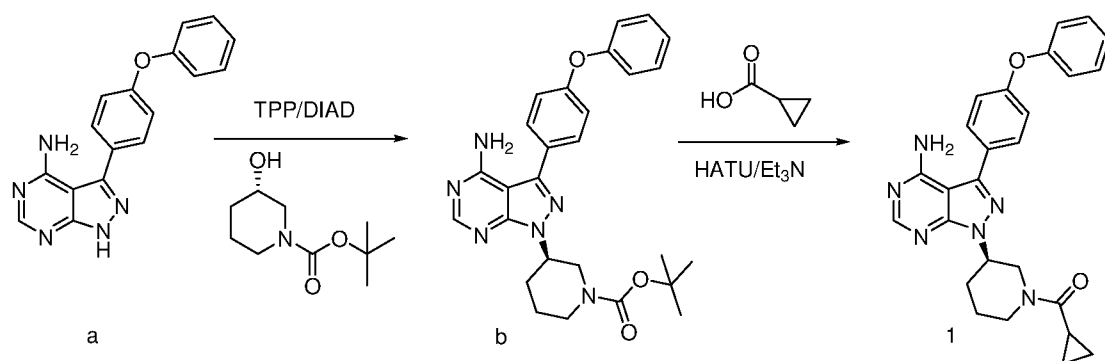
化合物 75		化合物 76	
化合物 77		化合物 78	
化合物 79		化合物 80	
化合物 81		化合物 82	
化合物 83		化合物 84	
化合物 85		化合物 86	
化合物 87		化合物 88	

化合物 89		化合物 90	
化合物 91		化合物 92	
化合物 93		化合物 94	
化合物 95		化合物 96	
化合物 97		化合物 98	
化合物 99	 99	化合物 100	

化合物 101		化合物 102	
化合物 103		化合物 104	
化合物 105		化合物 106	
化合物 107		化合物 108	
化合物 109		化合物 110	
化合物 111		化合物 112	
化合物 113		化合物 114	

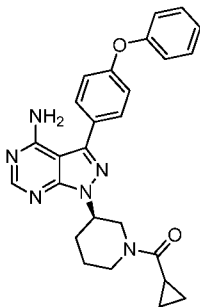
化合物 115		化合物 116	
化合物 117		化合物 118	
化合物 119		化合物 120	
化合物 121		化合物 122	
化合物 123		化合物 124	
化合物 125		化合物 126	

方案 I



实施例 1

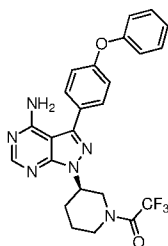
(R)-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮化合物 1 的合成



- 5 如方案 I 所示, 使用 a 合成 b, 其中 a 可通过本领域已知的方法制备或市售可得。在 a 合成 b 时, 用(S)-N-叔丁氧羰基-3-哌啶醇, 得到 R 构型的中间体 b。中间体 b(0.1g)用 4N HCl 的二氧六环溶液(1ml)处理, 室温搅拌 1 小时, 然后浓缩至干燥产品 0.08g, 溶于 4 ml 二氯甲烷中, 依次加入二异丙基乙胺(0.2mL)、环丙甲酸(0.03g)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 HATU(0.15g), 于室温搅拌 30 分钟, 后加入 20 ml 二氯甲烷稀释, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空旋干。残余物经柱层析提纯, 得到化合物 1 (0.03g), Exact Mass(计算值):454.21; MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 455.22。

实施例 2

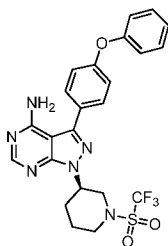
- 15 (R)-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2,2-三氟乙烷酮化合物 2 的合成



化合物 2 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):482.17; MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 483.1722。

实施例 3

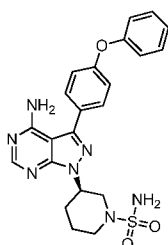
20 (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物 3 的合成



化合物3的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):518.13; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 519.1315。

实施例4

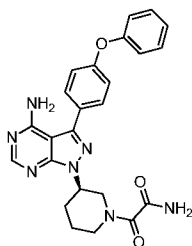
- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-磺酰胺化合物4的合成



化合物4的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):465.16; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 466.1615。

- 10 实施例5

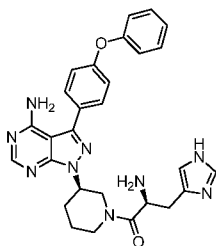
(R)-2-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-草酰胺化合物5的合成



- 15 化合物5的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):457.19; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 458.1915。

实施例6

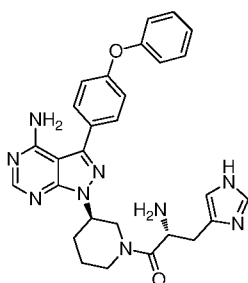
(S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙-1-酮化合物6的合成



化合物6的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):523.24; MS(EI) $m/z(M+1)^+$: 524.2413。

实施例 7

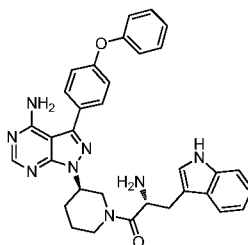
- 5 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙-1-酮化合物 7 的合成



化合物7的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):523.23; MS(EI) $m/z(M+1)^+$: 524.2314。

- 10 实施例 8

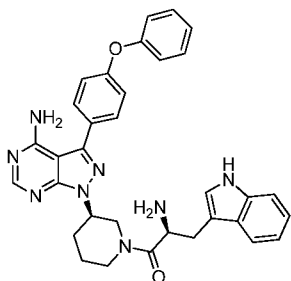
(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-酮化合物 8 的合成



- 15 化合物8的合成通过使用类似于实施例1中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):572.26; MS(EI) $m/z(M+1)^+$: 573.2615。

实施例 9

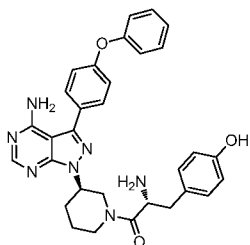
(S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-酮化合物 9 的合成



化合物 9 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):572.26; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 573.2614。

实施例 10

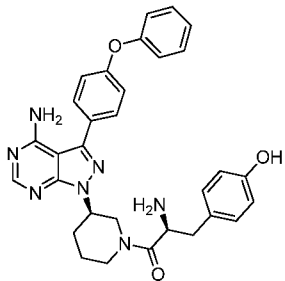
- 5 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-羟基苯基)丙-1-酮化合物 10 的合成



化合物 10 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):549.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 550.2514。

- 10 实施例 11

(S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-羟基苯基)丙-1-酮化合物 11 的合成

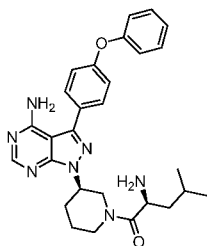


化合物 11 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):549.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 550.2516。

实施例 12

(S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1-酮化合物 12 的合成

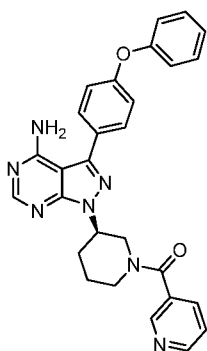


化合物 12 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):499.27; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2716。

实施例 13

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(吡啶-3-基)甲酮化合物 13 的合成

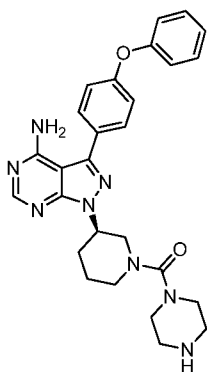


化合物 13 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):491.21; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 492.2121。

- 10 实施例 14

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(哌嗪-1-基)甲酮化合物 14 的合成



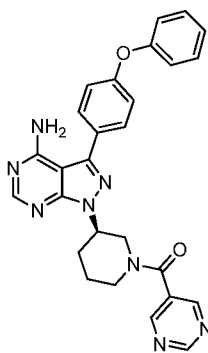
化合物 14 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):498.58; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 499.5821。

实施例 15

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶

-1-基)(嘧啶-5-基)甲酮化合物 15 的合成

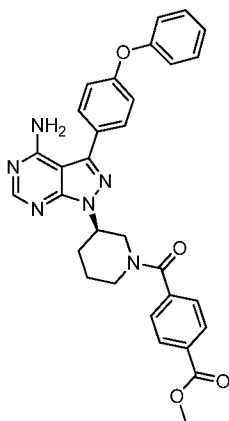


化合物 15 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):492.20; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 493.2021。

5 实施例 16

(R)-4-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酸甲酯化合物 16 的合成

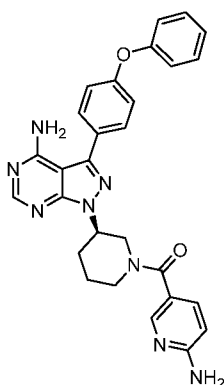


化合物 16 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

10 Exact Mass(计算值):548.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 549.2221。

实施例 17

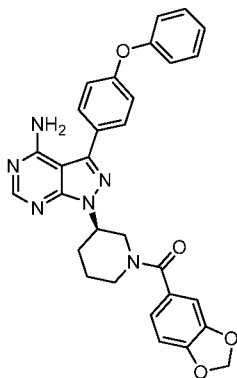
(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)(6-氨基吡啶-3-基)甲酮化合物 17 的合成



化合物 17 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。
Exact Mass(计算值):506.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 507.2221。

实施例 18

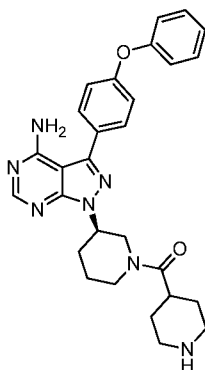
(R)-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3,4-亚甲二氧基苯甲酮化合物 18 的合成



化合物 18 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。
Exact Mass(计算值):534.20; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 535.2021。

实施例 19

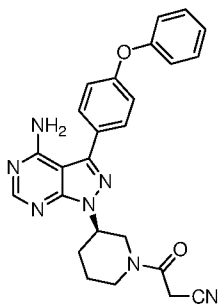
(R)-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-哌啶甲酮化合物 19 的合成



化合物 19 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。
Exact Mass(计算值):497.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 498.2521。

实施例 20

(R)-3-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3 丙腈酮化合物 20 的合成

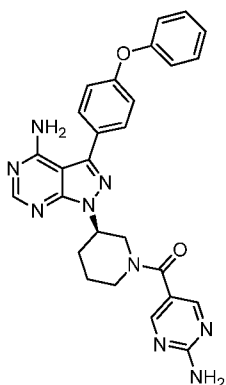


化合物 20 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):453.19; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 454.1922。

实施例 21

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(2-氨基嘧啶-5-基)甲酮化合物 21 的合成

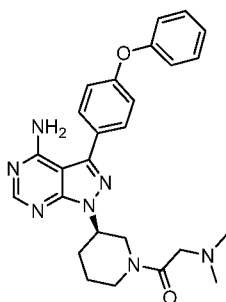


化合物 21 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):507.21; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 508.2134。

- 10 实施例 22

(R)-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮化合物 22 的合成



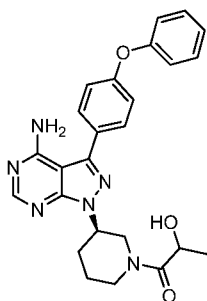
化合物 22 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):471.24; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 472.2431。

实施例 23

1 -((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶

-1-基)-2-羟基丙-1-酮化合物 23 的合成

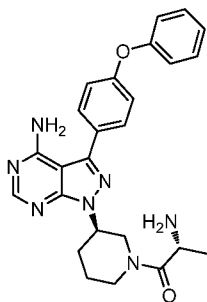


化合物 23 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):458.21; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 458.2124。

5 实施例 24

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-1 酮化合物 24 的合成

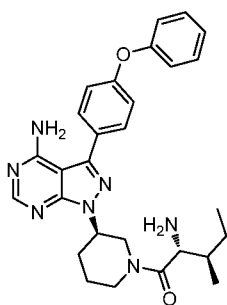


化合物 24 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

10 Exact Mass(计算值):457.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 458.2234。

实施例 25

(2R,3R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-甲基戊-1-酮化合物 25 的合成



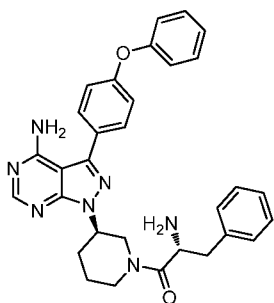
15 化合物 25 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):499.27; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2731。

实施例 26

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)哌啶-1-基)-3-苯基丙-1-酮化合物 26 的合成

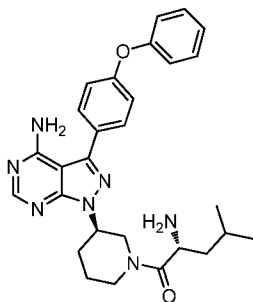


化合物 26 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):533.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 534.2541。

5 实施例 27

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1-酮化合物 27 的合成

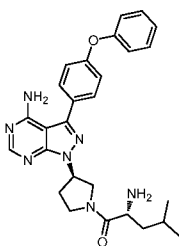


化合物 27 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

10 Exact Mass(计算值):499.27; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2733。

实施例 28

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-4-甲基戊-1-酮化合物 28 的合成

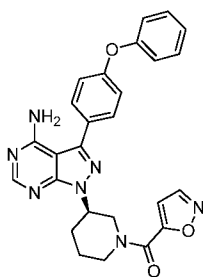


15 化合物 28 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):485.58; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 486.5833。

实施例 29

(R)-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(异噁唑-5-基)甲酮化合物 29 的合成

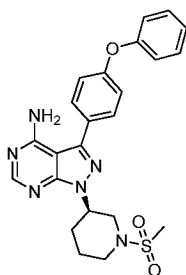


化合物 29 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):481.19; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 482.1921。

实施例 30

- 5 (R)-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物 30 的合成

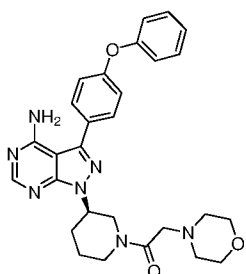


化合物 30 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):464.16; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 465.1622。

10 实施例 31

- (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-吗啉乙酮化合物 31 的合成

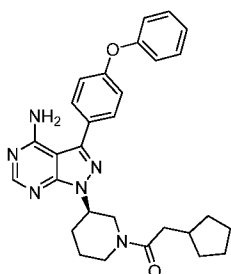


化合物 31 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):513.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2531。

实施例 32

- (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(环戊-2-基)乙酮化合物 32 的合成

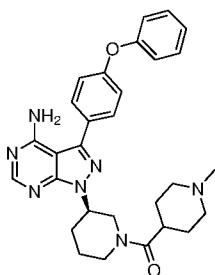


化合物 32 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):496.26; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 496.2631。

实施例 33

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮化合物 33 的合成

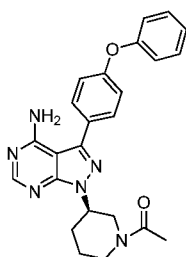


化合物 33 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):511.27; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 512.2731。

- 10 实施例 34

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮化合物 34 的合成

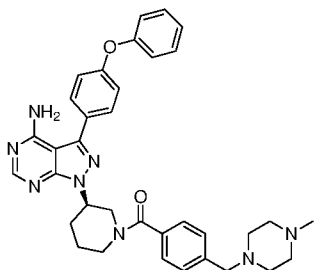


化合物 34 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):428.20; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 429.2031。

实施例 35

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲酮化合物 35 的合成

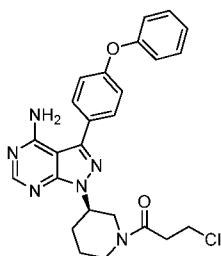


化合物 35 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):602.31; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 602.3123。

实施例 36

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-氯丙酮化合物 36 的合成

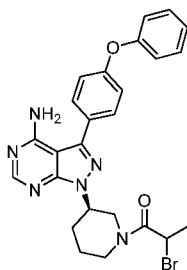


化合物 36 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):476.17; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 477.1723。

- 10 实施例 37

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-溴丙酮化合物 37 的合成

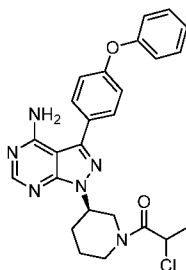


化合物 37 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):520.12; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 522.1217。

实施例 38

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氯丙酮化合物 38 的合成

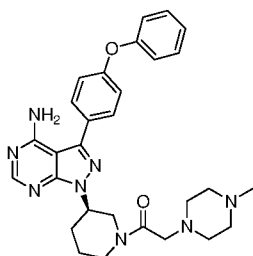


化合物 38 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):476.17; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 477.1725。

实施例 39

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮化合物 39 的合成

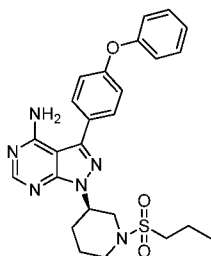


化合物 39 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值): 526.28; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 527.2826。

- 10 实施例 40

(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(丙磺基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物 40 的合成

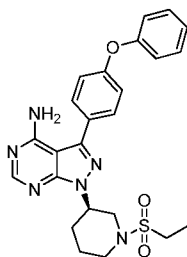


化合物 40 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):492.19; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 493.1921。

实施例 41

(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(乙磺基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物 41 的合成

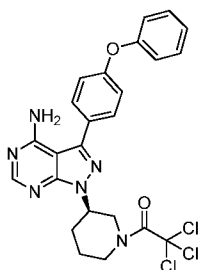


化合物 41 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):478.18; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 479.1821。

实施例 42

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)三氯乙酮化合物 42 的合成

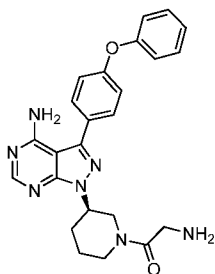


化合物 42 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):478.18; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 479.1821。

10 实施例 43

- (R)-2-氨基-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮化合物 43 的合成

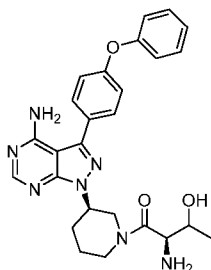


化合物 43 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):443.21; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 444.2118。

实施例 44

- (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁酮化合物 44 的合成

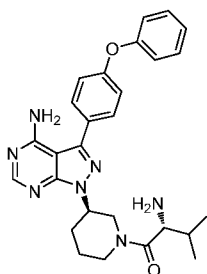


化合物 44 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):487.23; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 488.2321。

实施例 45

- 5 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁酮化合物 45 的合成

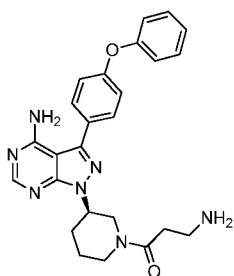


化合物 45 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):485.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 486.2531。

- 10 实施例 46

(R)-3-氨基-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙酮化合物 46 的合成

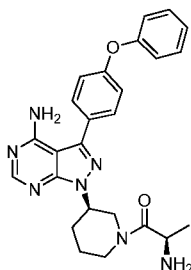


化合物 46 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):457.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 457.2221。

实施例 47

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙酮化合物 47 的合成

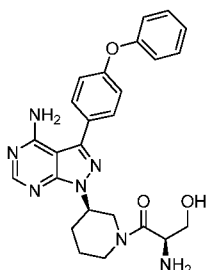


化合物 47 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):457.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 458.2226。

实施例 48

- 5 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙酮化合物 48 的合成

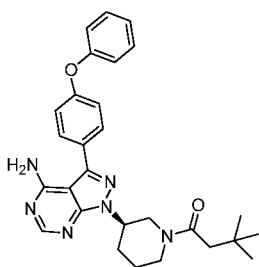


化合物 48 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):473.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 474.2225。

- 10 实施例 49

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3,3-二甲基丁酮化合物 49 的合成

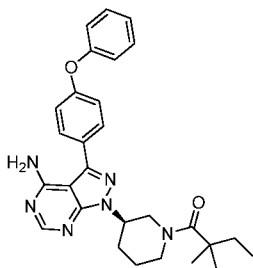


化合物 49 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):473.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 474.2225。

实施例 50

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丁酮化合物 50 的合成

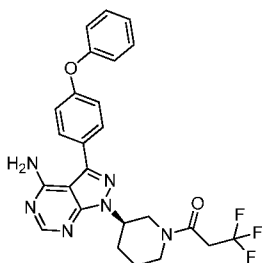


化合物 50 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):473.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 474.2226。

实施例 51

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙酮化合物 51 的合成

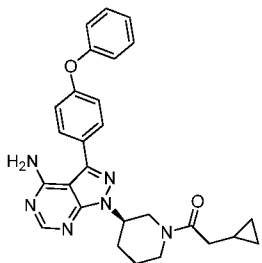


化合物 51 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):496.18; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 497.1824。

- 10 实施例 52

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-环丙基乙酮化合物 52 的合成

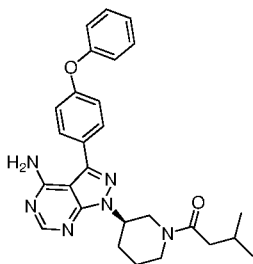


化合物 52 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):468.23; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 469.2327。

实施例 53

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁酮化合物 53 的合成

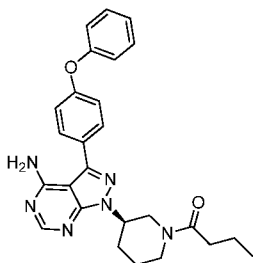


化合物 53 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):470.24; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 471.2427。

实施例 54

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丁酮化合物 54 的合成

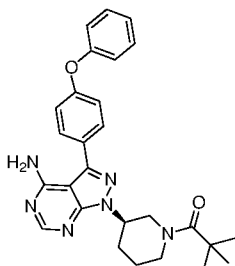


化合物 54 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):456.23; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 457.2327。

- 10 实施例 55

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙酮化合物 55 的合成

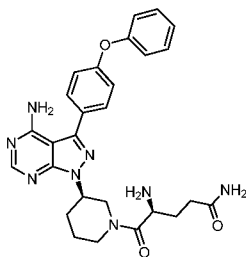


化合物 55 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):470.24; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 471.2426。

实施例 56

(S)-4-氨基-5-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-5-羰基戊酰胺化合物 56 的合成

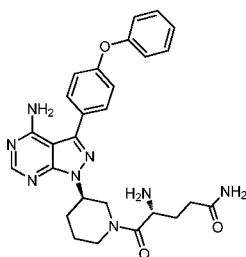


化合物 56 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):514.24; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 515.2428。

实施例 57

- 5 (R)-4-氨基-5-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-5-羰基戊酰胺化合物 57 的合成

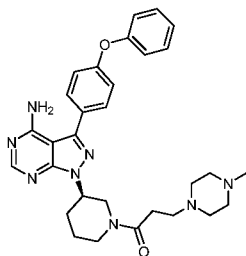


化合物 57 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):514.24; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 515.2427。

- 10 实施例 58

(R)-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酮化合物 58 的合成

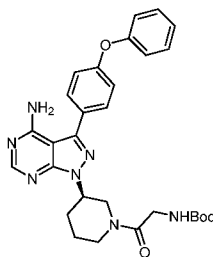


化合物 58 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):540.31; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 541.3135。

实施例 59

(R)-(2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-羰基)乙基氨基甲酸叔丁酯 59 的合成

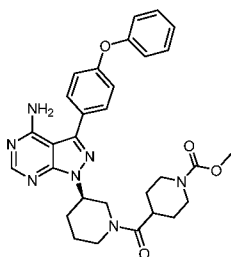


化合物 59 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):543.26; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 544.2627。

实施例 60

- 5 (R)-4-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸甲酯化合物 60 的合成

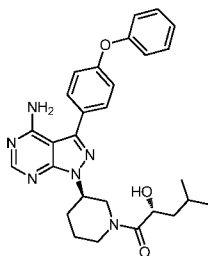


化合物 60 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):555.26; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 556.2627。

- 10 实施例 61

(R)-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-羟基-4-甲基戊-1-酮化合物 61 的合成

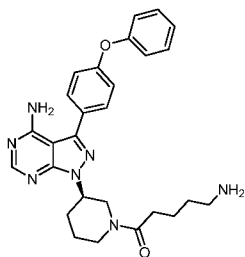


化合物 61 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):500.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 501.2527。

实施例 62

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-5-氨基戊酮化合物 62 的合成

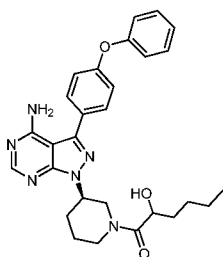


化合物 62 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):485.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 486.2526。

实施例 63

- 5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-羟基己-1-酮化合物 63 的合成

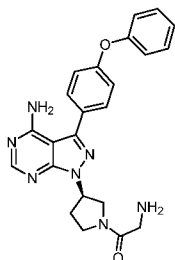


化合物 63 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):500.25; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 501.2528。

- 10 实施例 64

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氨基乙酮化合物 64 的合成

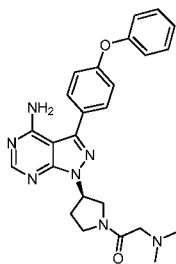


化合物 64 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):429.19; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 430.1928。

实施例 65

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮化合物 65 的合成

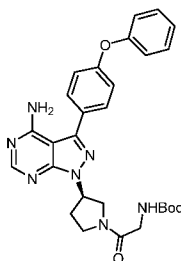


化合物 65 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):457.22; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 458.2225。

实施例 66

- 5 (R)-2-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-2-羰基)乙基氨基甲酸叔丁酯化合物 66 的合成

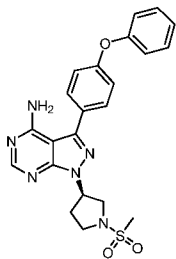


化合物 66 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):529.24; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 530.2427。

10 实施例 67

- (R)-1-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物 67 的合成

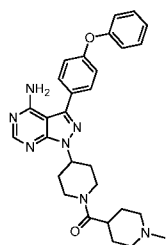


化合物 67 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

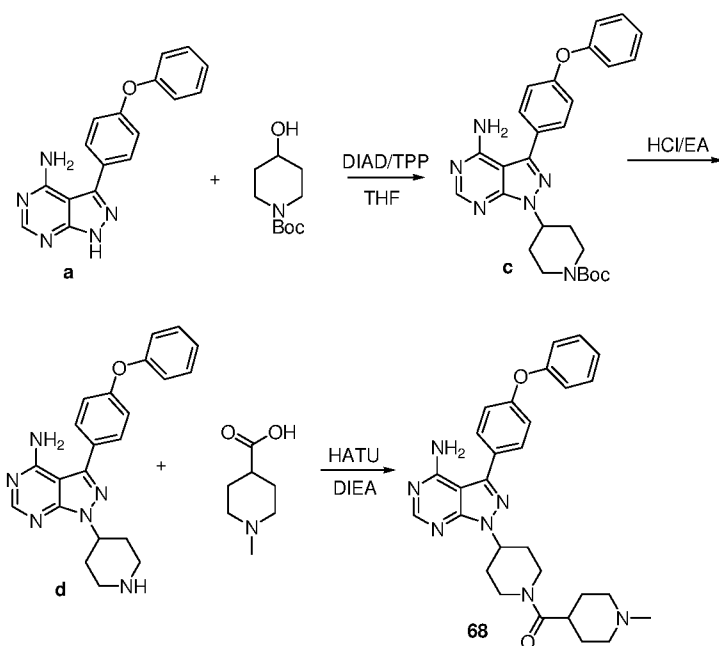
- 15 Exact Mass(计算值):450.15; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 451.1527。

实施例 68

- (4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮化合物 68 的合成



方案 II

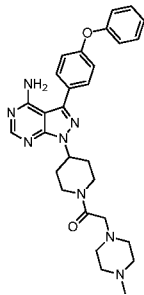


5

如方案 II 所示, 化合物 68 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的方法由 a 合成 c, 只不过将原料由(S)-N-叔丁氧羰基-3-哌啶醇替换为 N-叔丁氧羰基-4-哌啶醇。将化合物 c 溶于二氯甲烷中, 加入三氟乙酸, 室温搅拌 2 小时, 后浓缩, 残渣加入乙酸乙酯和水溶性的碳酸钾, 有机相干燥, 过滤浓缩, 搅拌下加入 4.0 M HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 固体收集并用乙酸乙酯洗, 后固体溶于乙酸乙酯和碳酸钾的溶液中, 有机相干燥浓缩得中间体 d。将化合物 d (20 mg, 0.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中, 加入 1-甲基哌啶-4-甲酸 (7.4mg, 0.05mmol), 二异丙基乙基胺 (7.4mg, 0.05 mmol), HATU(21.6mg, 0.05mmol), 混合物室温下搅拌 0.5 小时, 后加乙酸乙酯稀释, 水洗, 干燥, 浓缩柱层析得 12mg 白色固体化合物 68。Exact Mass(计算值):511.62; MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 512.6227。

实施例 69

1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮化合物 69 的合成

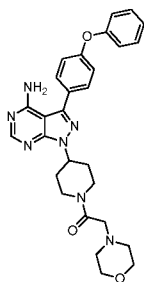


化合物 69 的合成通过使用类似于实施例 68 中所述的步骤完成。

5 Exact Mass(计算值):526.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 527.6329。

实施例 70

1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-吗啉乙酮化合物 70 的合成

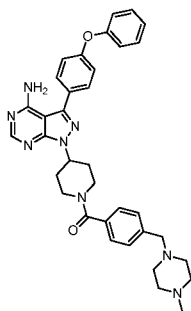


10 化合物 70 的合成通过使用类似于实施例 68 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):513.59; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.5917。

实施例 71

(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲酮化合物 71 的合成



15

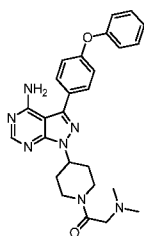
化合物 71 的合成通过使用类似于实施例 68 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):602.73; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 603.7325。

实施例 72

1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-

基)-2-(二甲基氨基)乙酮化合物 72 的合成

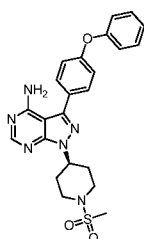


化合物 72 的合成通过使用类似于实施例 68 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):471.55; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 472.5532。

5 实施例 73

1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺化合物 73 的合成

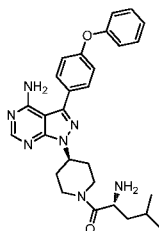


化合物 73 的合成通过使用类似于实施例 68 中所述的步骤完成。

10 Exact Mass(计算值):464.54; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 465.5423。

实施例 74

(R)-2-氨基-1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮化合物 74 的合成

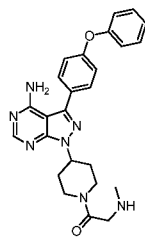


15 化合物 74 的合成通过使用类似于实施例 68 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):499.61; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.6128。

实施例 75

1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙酮化合物 75 的合成

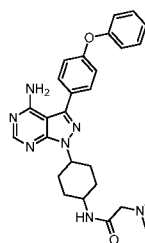


化合物 75 的合成通过使用类似于实施例 68 中所述的步骤完成。

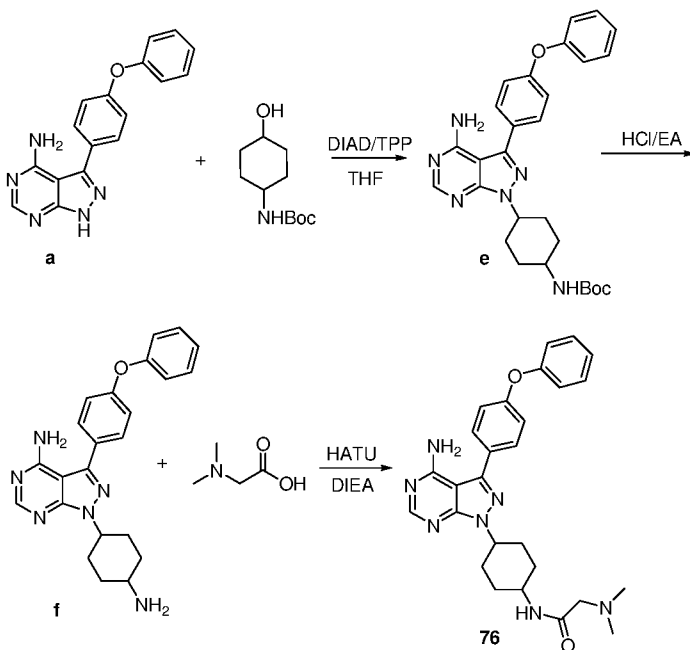
Exact Mass(计算值):457.53; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 458.5316。

实施例 76

- 5 N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H 吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)乙酰胺化合物 76 的合成



方案 III



10

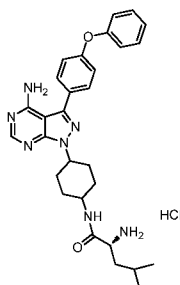
如方案 II 所示, 化合物 76 的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的方法由 a 合成 e, 只不过将原料由(S)-N-叔丁氧羰基-3-哌啶醇替换为 N-Boc-4-氨基环己醇。将化合物 e 溶于二氯甲烷中, 加入三氟乙酸, 室温搅拌 2 小时, 后浓缩, 残渣加入乙酸乙酯和水溶性的碳酸钾, 有机相干燥, 过滤浓缩, 搅拌下加入 4.0 M HCl 的 1,4-二氧六环溶液, 固体

15

收集并用乙酸乙酯洗，后固体溶于乙酸乙酯和碳酸钾的溶液中，有机相干燥浓缩得中间体 f。将化合物 f (20 mg, 0.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中，加入 2-(二甲基氨基)乙酸 (5.1mg, 0.05mmol)，二异丙基乙基胺(7.4mg, 0.05 mmol)，HATU(21.6mg, 0.05mmol)，混合物室温下搅拌 0.5 小时，后加乙酸乙酯稀释，水洗，干燥，浓缩柱层析得 16mg 白色固体化合物 76。Exact Mass(计算值):485.58; MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 486.5816。

实施例 77

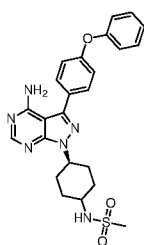
(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐化合物 77 的合成



化合物 77 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):513.64; MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 514.6423。

实施例 78

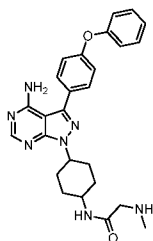
N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)甲基磺酰胺化合物 78 的合成



化合物 78 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。Exact Mass(计算值):478.57; MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 479.5717。

实施例 79

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲基氨基)乙酰胺化合物 79 的合成

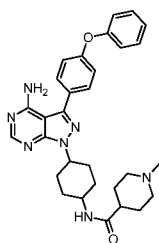


化合物 79 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):471.55; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 472.5521。

实施例 80

- 5 N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1-甲基氨基哌啶-4-甲酰胺化合物 80 的合成

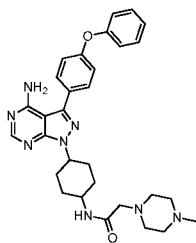


化合物 80 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):525.64; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 526.6422。

- 10 实施例 81

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺化合物 81 的合成

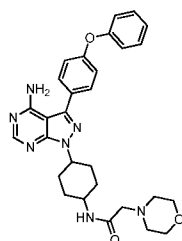


化合物 81 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):540.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 541.6625。

实施例 82

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-吗啉乙酰胺化合物 82 的合成

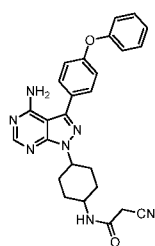


化合物 82 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):527.62; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.6223。

实施例 83

- 5 N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基乙酰胺化合物 83 的合成

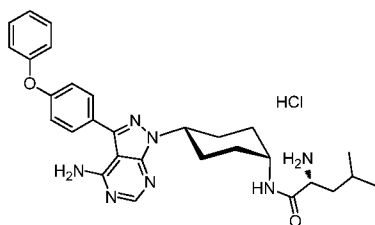


化合物 83 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):467.52; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 468.5218。

- 10 实施例 84

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐化合物 84 的合成



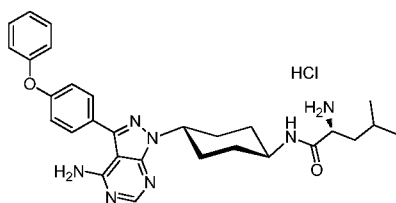
化合物 84 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，

- 15 只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。

Exact Mass(计算值):513.64; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.6424。

实施例 85

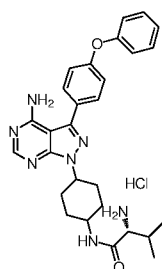
(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐化合物 85 的合成



化合物 85 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):513.64; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.6425。

5 实施例 86

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基丁酰胺盐酸盐化合物 86 的合成

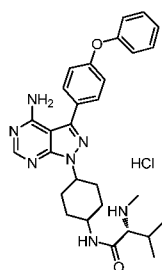


化合物 86 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

10 Exact Mass(计算值):499.61; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2785。

实施例 87

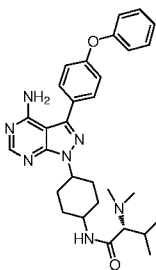
(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐 87 的合成



15 化合物 87 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。
Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2985。

实施例 88

(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-3-甲基丁酰胺化合物 88 的合成

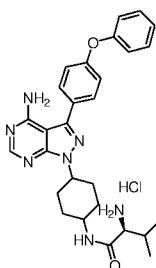


化合物 88 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值): 527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3065。

实施例 89

- 5 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基丁酰胺盐酸盐化合物 89 的合成

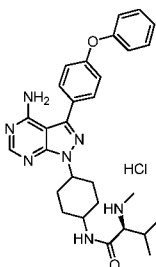


化合物 89 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值): 499.61; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2787。

10 实施例 90

- (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐 90 的合成

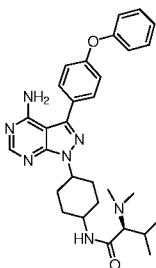


化合物 90 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值): 513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2986。

实施例 91

- (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-3-甲基丁酰胺化合物 91 的合成

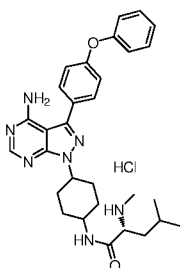


化合物 91 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3067。

实施例 92

- 5 (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 92 的合成

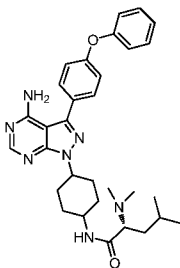


化合物 92 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3063。

- 10 实施例 93

(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-4-甲基戊酰胺 93 的合成

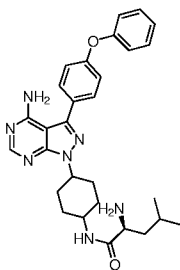


化合物 93 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):541.69; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 542.3263。

实施例 94

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基戊酰胺 94 的合成

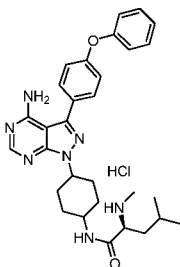


化合物 94 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2963。

实施例 95

- 5 (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 95 的合成

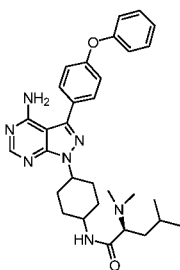


化合物 95 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值): 527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3065。

- 10 实施例 96

(S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-4-甲基戊酰胺 96 的合成

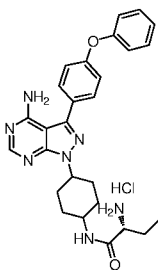


- 15 化合物 96 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):541.69; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 542.3266。

实施例 97

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-丁酰胺盐酸盐化合物 97 的合成

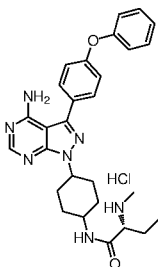


化合物 97 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):485.58; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 486.2666。

实施例 98

- 5 (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)-丁酰胺盐酸盐 98 的合成

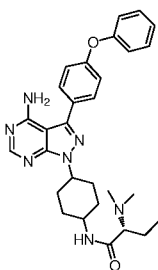


化合物 98 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):499.61; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2766。

- 10 实施例 99

(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)丁酰胺化合物 99 的合成

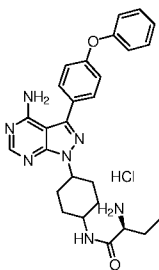


- 15 化合物 99 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2966。

实施例 100

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-丁酰胺盐酸盐化合物 100 的合成

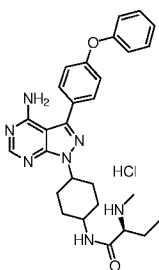


化合物 100 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):485.58; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 486.2669。

实施例 101

- 5 (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)丁酰胺盐酸盐 101 的合成

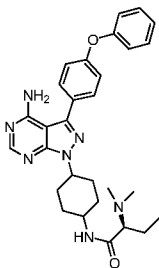


化合物 101 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

- 10 Exact Mass(计算值):499.61; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2769。

实施例 102

- (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)丁酰胺化合物 102 的合成

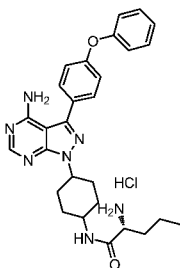


- 15 化合物 102 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2963。

实施例 103

- (R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-戊酰胺盐酸盐化合物 103 的合成

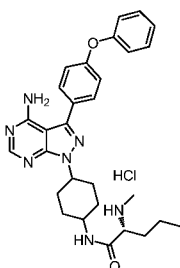


化合物 103 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):499.61; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2763。

实施例 104

- 5 (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)-戊酰胺盐酸盐 104 的合成

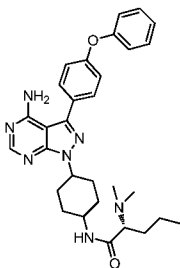


化合物 104 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

- 10 Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2963。

实施例 105

- (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-戊酰胺 105 的合成

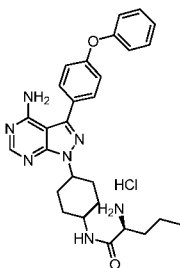


- 15 化合物 105 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3063。

实施例 106

- (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-戊酰胺盐酸盐化合物 106 的合成

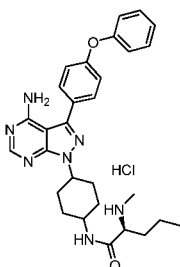


化合物 106 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):499.61; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.2769。

实施例 107

- 5 (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)-戊酰胺盐酸盐 107 的合成

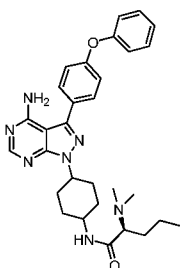


化合物 107 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2971。

10 实施例 108

- (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-戊酰胺 108 的合成

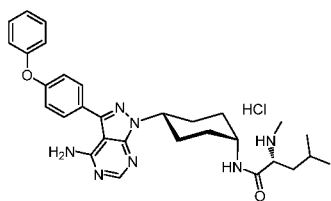


化合物 108 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成。

- 15 Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3068。

实施例 109

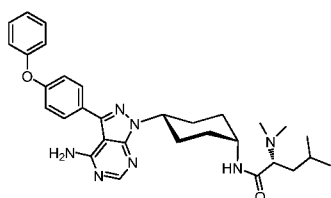
- (R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐化合物 109 的合成



化合物 109 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3074。

5 实施例 110

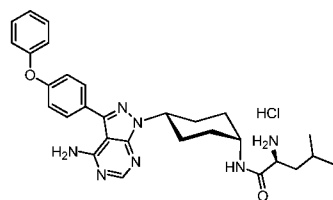
(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺化合物 110 的合成



10 化合物 110 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):541.69; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 542.3274。

实施例 111

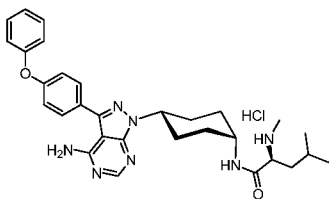
15 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐化合物 111 的合成



化合物 111 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2974。

20 实施例 112

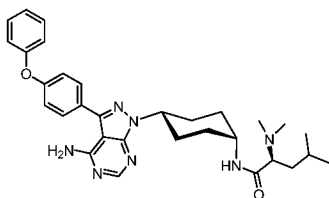
(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐化合物 112 的合成



化合物 112 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3074。

5 实施例 113

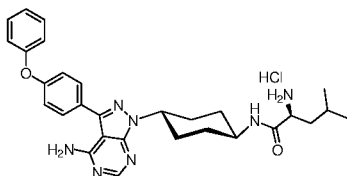
(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺化合物 113 的合成



化合物 113 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，
10 只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):541.69; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 542.3277。

实施例 114

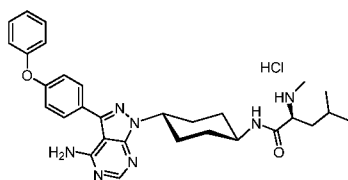
(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐化合物 114 的合成



化合物 114 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，
15 只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):513.63; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.2976。

实施例 115

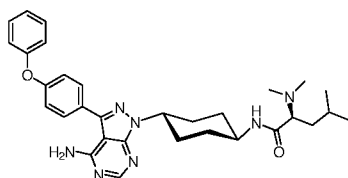
20 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐化合物 115 的合成



化合物 115 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3077。

5 实施例 116

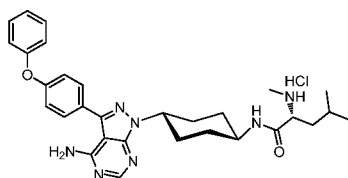
(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺化合物 116 的合成



化合物 116 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):541.69; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 542.3280。

实施例 117

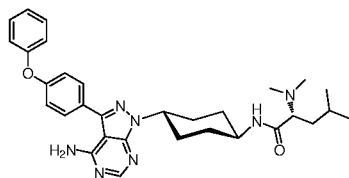
(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐化合物 117 的合成



化合物 117 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):527.66; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 528.3082。

20 实施例 118

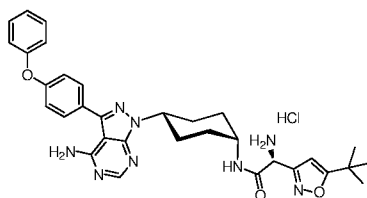
(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺化合物 118 的合成



化合物 118 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):541.69; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 542.3283。

5 实施例 119

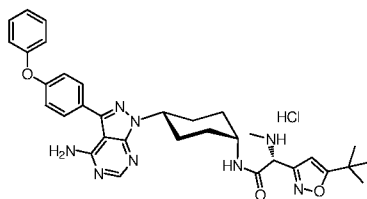
(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺盐酸盐 119 的合成



10 化合物 119 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):580.68; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 581.2983。

实施例 120

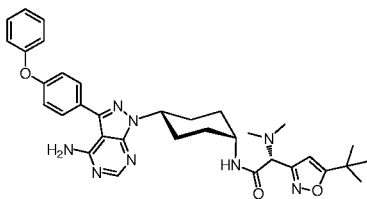
15 (R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺盐酸盐 120 的合成



20 化合物 120 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):594.71; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 595.3183。

实施例 121

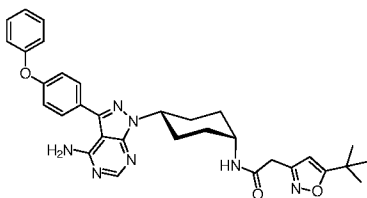
(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 121 的合成



化合物 121 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):608.73; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 609.3383。

5 实施例 122

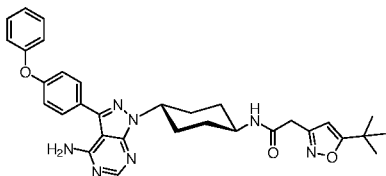
N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺 122 的合成



化合物 122 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，
10 只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为反-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):565.67; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 566.2883。

实施例 123

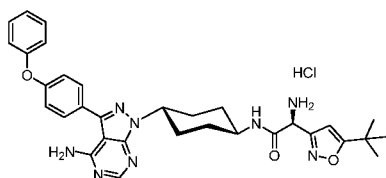
N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺 123 的合成



化合物 123 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，
15 只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):565.67; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 566.2886。

实施例 124

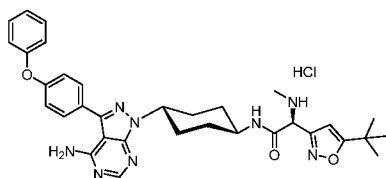
20 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺盐酸盐 124 的合成



化合物 124 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):580.68; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 581.2988。

5 实施例 125

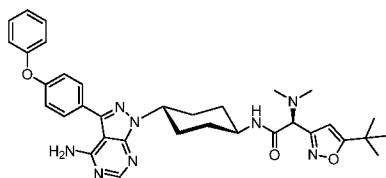
(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺盐酸盐 125 的合成



10 化合物 125 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):594.71; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 595.3187。

实施例 126

15 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯酚)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 126 的合成



20 化合物 126 的合成通过使用类似于实施例 76 中所述的步骤完成，只不过将原料由 N-Boc-4-氨基环己醇替换为顺-4-Boc-氨基环己醇。
Exact Mass(计算值):608.73; MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 609.3390。

实施例 127: 对癌细胞增殖的影响

25 通过测试本发明的化合物对癌细胞生长的影响 (表 2)，进一步评估文中化合物对癌细胞增殖的抑制作用，及其对抑制癌细胞增殖的选择性。本实施例中选用了人急性单核细胞性白血病细胞株 MV4-11 (表达 FLT3/ITD 突变型基因)、人急性髓性白血病细胞株 MOLM-13 (表达

FLT3/ITD 突变型基因及野生型 FLT3 基因)、人急性髓性白血病细胞株 MOLM-14 (表达 FLT3/ITD 突变型基因及野生型 FLT3 基因)、人急性髓性白血病细胞株 OCI-AML-3 (表达 FLT3 A680V 突变型基因)、人急性髓性白血病细胞株 U937 (表达野生型 FLT3 基因)、小鼠原 B 细胞 BaF3, 以上细胞均购自 ATCC。还选用了小鼠 TEL-BaF3-FLT3/ITD (稳定表达 FLT3/ITD 突变的活化激酶)、小鼠 TEL-BaF3-FLT3-D835Y (稳定表达 FLT3 D835Y 突变的活化激酶)、小鼠 TEL-BaF3-BMX (稳定表达 BMX 激酶)、小鼠 TEL-FLT3-BaF3 (稳定表达 FLT3 激酶)、小鼠 BaF3-FLT3-ITD-D835Y (稳定表达 FLT3/ITD D835Y 突变的活化激酶)、
10 小鼠 BaF3-FLT3-ITD-F691L (稳定表达 FLT3/ITD F691L 突变的活化激酶)、小鼠 TEL-cKIT-BaF3 (稳定表达 cKIT 激酶)、小鼠 BaF3-tel-cKit-N882K (稳定表达 cKIT N882K 突变的活化激酶)、小鼠 BaF3-tel-cKit-D816V (稳定表达 cKIT D816V 突变的活化激酶)、小鼠 BaF3-tel-cKit-T670I (稳定表达 cKIT T670I 突变的活化激酶)、小鼠
15 TPR-MET-BaF3 (稳定表达 MET 激酶)、小鼠 TEL-BaF3-EGFR (稳定表达 EGFR 激酶)、小鼠 BaF3-FL-EGFR-L858R (稳定表达 EGFR L858R 突变的活化激酶)、小鼠 TEL-BaF3-BLK (稳定表达 BLK 激酶)、小鼠 TEL-JAK1-BaF3 (稳定表达 JAK1 激酶)。上述细胞株均由本实验室构建, 构建方法为: PCR 分别扩增人类 FLT3/ITD、FLT3 D835Y、BMX、FLT3、FLT3/ITD D835Y、FLT3/ITD F691L、cKIT、cKIT N882K、cKIT D816V、cKIT T670I、MET、EGFR、EGFR L858R、BLK、JAK1 激酶区序列, 并分别插入到带有 N 端 TEL 或者 TPR 片段的 MSCV-Puro 载体 (Clontech), 通过逆转录病毒方法, 稳定转入小鼠 BaF3 细胞, 并且撤除 IL-3 生长因子, 最终得到依赖 FLT3/ITD、FLT3 D835Y、BMX、
20 FLT3、FLT3/ITD D835Y、FLT3/ITD F691L、cKIT、cKIT N882K、cKIT D816V、cKIT T670I、MET、EGFR、EGFR L858R、BLK、JAK1 转入蛋白的细胞系。

在实施例中将不同浓度 (0.000508 μM 、0.00152 μM 、0.00457 μM 、0.0137 μM 、0.0411 μM 、0.123 μM 、0.370 μM 、1.11 μM 、3.33 μM 、10 μM 于 DMSO 中) 的上述化合物分别加入到上述细胞中, 并孵育 72 小
30 时, 用 Cell Titer-Glo® (Promega, 美国) 化学自发光法细胞活力检测

试剂盒，通过对活细胞中的 ATP 进行定量测定来检测活细胞数目。实验结果见表 2。

表 2 对细胞增殖的影响

化合物	MV4-11 IC50[μM]	MOLM-13 IC50[μM]	MOLM-14 IC50[μM]	TEL-BaF3-FLT3/ITD IC50[μM]	TEL-FLT3- BaF3 IC50[μM]	TEL-BaF3-FLT 3-D835Y IC50[μM]	BaF3-FLT3-I TD-D835Y IC50[μM]
化合物 92	<0.0003		<0.0003	<0.0003		<0.0003	
化合物 86	0.02	0.001	0.005		0.004		0.006
化合物 85	0.51			0.082			
化合物 84	0.01		0.002	小于 0.0003	0.013	0.002	0.28
化合物 40	0.76			0.16			
化合物 38	0.97			0.12			
化合物 39	0.23			0.093			
化合物 37	0.23			0.15			
化合物 36	0.67			0.15			
化合物 35	0.28			0.07			
化合物 34	0.35			0.07			
化合物 33	0.16	0.16	0.22	0.077		0.14	0.63
化合物 32							
化合物 31							
化合物 30	0.17	0.13	0.26	0.048		0.65	2.5
化合物 29							
化合物 13				0.45			
化合物 14	0.049	0.06	0.12	0.088		0.24	0.25
化合物 15				0.2			
化合物 16				6			
化合物 17				0.88			
化合物 18				1.8			
化合物 19				0.79			
化合物 20	0.2	0.16	0.41	0.12		0.15	
化合物 21				0.33			
化合物 22	0.022	0.021	0.042	0.011		0.033	0.17
化合物 23	0.32	0.29	0.63	0.091		0.43	
化合物 24				0.67			
化合物 25	0.12	0.12	0.19	0.088		0.18	
化合物 26	0.28	0.2	0.29	0.16		0.36	
化合物 27	0.032	0.014	0.023	0.005		0.018	0.2
化合物 5	0.12	0.085	0.21	0.51		0.034	0.32
化合物 6				1.1			

化合物 7	0.01	0.0012	0.023	0.009		0.3	0.11
化合物 8	0.27	0.18	0.31	0.27		0.089	
化合物 9				1.1			
化合物 10	0.061	0.064	0.11	0.11		0.064	
化合物 11	0.022	0.012	0.046	0.048		0.02	0.28
化合物 12	0.064	0.046	0.077	0.045		0.048	
化合物 2	0.3	0.29	0.72	0.12		0.13	
化合物 3				1.8			
化合物 4	0.3	0.23	0.68			0.16	
化合物 57	0.06	0.76		0.12			
化合物 56	0.24	0.71		0.49			
化合物 58	0.058	0.19		0.094			
化合物 59	0.429	0.775		0.18			
化合物 61	0.948	2.12		0.48			
化合物 60	0.52	1.36		0.3			
化合物 63	0.35	0.72		0.15			
化合物 62	0.38	1.2		0.41			
化合物 66	0.73	1.6		0.16			
化合物 64	0.175	0.48		0.08			
化合物 65	0.083	0.23		0.041			
化合物 67	0.42	1.46		0.13			
化合物 28	0.12	1.9		0.041			
化合物 72				0.075			
化合物 73				0.19			
化合物 74				0.075			
化合物 76	0.027	0.016	0.036	0.0067	0.042	0.023	0.13
化合物 77	0.0016	0.0027	0.0084	<0.0003	0.0081	0.021	0.073
化合物 78	0.018	0.019	0.11	0.0044	0.044	0.0076	0.053
化合物 1	6.5			1.4			
化合物 55	>10			1.8			
化合物 54	1.2			0.45			
化合物 53	3.4			0.77			
化合物 52	0.41			0.082			
化合物 51	0.61			0.15			
化合物 50	2.4			0.26			
化合物 49	2.4			0.46			
化合物 48	0.061	0.052	0.079	0.046			
化合物 47	0.054	0.034	0.048	0.022			
化合物 46	0.75			0.39			
化合物 45	0.027	0.025	0.031	0.017			0.31

化合物 44	0.064	0.072	0.059	0.022			
化合物 43	0.022	0.02	0.028	0.007			0.41
化合物 42	1.9			0.39			
化合物 41	0.57			0.14			

续表 2

化合物	BaF3-FLT3-ITD-F691L IC50[μM]	BaF3 IC50[μM]	U937 IC50[μM]	OCI-AML3 IC50[μM]	TEL-BaF3-BMX IC50[μM]	TEL-cKIT-BaF3 IC50[μM]	BaF3-tcl-cKit-N882K IC50[μM]
化合物 92		1.9					
化合物 86	0.15		1.4		<0.0003	0.27	
化合物 85		0.95					
化合物 84	0.43	0.75	3.3		0.063	6.1	
化合物 40			4.45	6.61			
化合物 38			7.93	6.51			
化合物 39			5.87	4.91			
化合物 37			>10	1.09			
化合物 36			8.96	>10			
化合物 35			1.06	0.62			
化合物 34			>10	3.56			
化合物 33	0.28	5	>10	5.3	0.07	2.01	
化合物 32							
化合物 31							
化合物 30	5.3	>10	>10	>10	0.14	4.35	
化合物 29							
化合物 13			>10				
化合物 14	0.37	9.8	4.14		0.43	4.9	
化合物 15			>10				
化合物 16			>10				
化合物 17			>10				
化合物 18			>10				
化合物 19			>10				
化合物 20		>10	>10		0.047	3.3	
化合物 21			>10				
化合物 22	0.22	4.9	9.7		0.28	1.9	1.2
化合物 23		>10	4.3		0.088	4.8	
化合物 24			7.8				
化合物 25		1.7	1.9		0.51	3.1	
化合物 26		1.5	2.4		1.3	3.5	
化合物 27	0.28	1.3	4.1		0.34	1.6	

化合物 5	0.37	>10	6.4		0.2	2.2	
化合物 6			>10				
化合物 7	0.25	0.44	0.54		0.33	0.35	
化合物 8		0.62	1		0.55	0.75	
化合物 9			>10				
化合物 10		1.2	3.4		0.84	1.1	
化合物 11	0.26	0.96	3.4		0.44	0.83	
化合物 12		1.2	1.6		0.6	1	
化合物 2		2	>10		0.082	1.9	
化合物 3			>10				
化合物 4		>10			0.82	4.9	
化合物 57		8.43			2.3	3.4	
化合物 56		>10					
化合物 58		3.72			0.27	7.4	
化合物 59		9.29					
化合物 61		7.21					
化合物 60		4.37					
化合物 63		4.69					
化合物 62		8.46					
化合物 66		6.34					
化合物 64		7.59			0.09	2.5	
化合物 65		8.42			1.2	3.5	
化合物 67		>10					
化合物 28		2.15			0.39	5.3	
化合物 72		3.65					
化合物 73		>10					
化合物 74		0.59					
化合物 76	0.18	4.2	>10		0.12	0.43	
化合物 77	0.067	2.2	3.4		0.052	0.24	
化合物 78	0.27	6	3.6		0.038	0.32	
化合物 1			>10	>10			
化合物 55			>10	>10			
化合物 54			>10	>10			
化合物 53			>10	>10			
化合物 52			>10	7.89			
化合物 51			>10	>10			
化合物 50			>10	>10			
化合物 49			>10	>10			
化合物 48		6.5	>10	4.36	0.122		
化合物 47		3.8	>10	2.7	0.056		

化合物 46			5.68	8.61			
化合物 45	0.37	1.4	>10	4.2	0.092		
化合物 44		3.9	>10	3.76	0.119		
化合物 43	1.1	3.8	7.21	5.98	0.022		
化合物 42			>10	>10			
化合物 41			5.84	4.85			

续表 2

化合物	BaF3-tel-cKit-D 816V IC50[μM]	BaF3-tel-cKit-T 670I IC50[μM]	TPR-MET- BaF3 IC50[μM]	TEL-BaF3- EGFR IC50[μM]	BaF3-FL-EGFR-L 858R IC50[μM]	TEL-BaF3- BLK IC50[μM]	TEL-JAK1-B aF3 IC50[μM]
化合物 92							
化合物 86			3.3	1.3		0.001	
化合物 85							
化合物 84			2.9			0.003	
化合物 40							
化合物 38							
化合物 39							
化合物 37							
化合物 36							
化合物 35							
化合物 34							
化合物 33			1.45			0.61	
化合物 32							
化合物 31							
化合物 30			9.27			3.5	
化合物 29							
化合物 13							
化合物 14			3	1.6		1	7.7
化合物 15							
化合物 16							
化合物 17							
化合物 18							
化合物 19							
化合物 20			>10	4.7		0.52	>10
化合物 21							
化合物 22	1	3.6	2.2	1.8		0.94	3.8
化合物 23			>10	6.5		2.8	>10
化合物 24							
化合物 25			1.7	0.89		1.1	3.3

化合物 26			2	1.3		2.9	2
化合物 27			1.5	0.99		0.21	2.2
化合物 5			5.7	>10		0.97	4
化合物 6							
化合物 7			0.53	1		0.051	0.37
化合物 8			1.1	1.4		0.56	0.27
化合物 9							
化合物 10			1.4	3.7		1	0.4
化合物 11			1.4	2.2		0.09	0.34
化合物 12			1.5	1.2		0.96	0.52
化合物 2			4.7	6.1		0.63	1.4
化合物 3							
化合物 4			>10	>10		1.4	>10
化合物 57						0.54	4.71
化合物 56							
化合物 58						0.15	
化合物 59							
化合物 61							
化合物 60							0.77
化合物 63							
化合物 62							
化合物 66							
化合物 64						0.0098	1.3
化合物 65						0.36	0.89
化合物 67							
化合物 28						0.083	0.91
化合物 72							
化合物 73							
化合物 74							
化合物 76						0.03	
化合物 77						0.0026	
化合物 78						0.004	
化合物 1							
化合物 55							
化合物 54							
化合物 53							
化合物 52							
化合物 51							
化合物 50							
化合物 49							

化合物 48			3.52			1.1	
化合物 47			2.46			0.68	
化合物 46							
化合物 45			1.38			0.096	
化合物 44			2.76			1	
化合物 43			2.77			0.12	
化合物 42							
化合物 41							

实施例 128: 化合物 22、化合物 77 和化合物 84 在细胞中对 FLT3 上下游信号通路的影响

在携带 FLT3 基因和/或 FLT3/ITD 突变型基因的人急性髓性白血病细胞 MV4-11（表达 FLT3/ITD 突变型基因）细胞株及人急性髓性白血病细胞株 MOLM-14（表达 FLT3/ITD 突变型基因及野生型 FLT3 基因）细胞株中，通过测定许多细胞生物化学终点和功能性终点，测试了化合物 22、化合物 77、化合物 84 及对照化合物 FLT3 激酶抑制剂 AC220（AC220 购自 Hao Yuan Chemexpress 公司，上海）对细胞中的 FLT3 和/或 FLT3/ITD 蛋白激酶的磷酸化及其密切相关的信号通路下游 STAT5 蛋白磷酸化的影响以及其它相关的蛋白激酶 ERK、AKT 磷酸化的影响，同时我们还检测了蛋白 C-Myc 以及转录因子 NF- κ B 亚单位 p65 磷酸化的影响（图 1）。用不同浓度 0 μ M、0.03 μ M、0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M（于 DMSO 中）的化合物 22、化合物 77，不同浓度 0 μ M、0.003 μ M、0.01 μ M、0.03 μ M、0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M（于 DMSO 中）的化合物 84 及 0.1 μ M（于 DMSO 中）的 FLT3 激酶抑制剂 AC220 分别处理携带 FLT3 和/或 FLT3/ITD 基因的急性髓性白血病细胞 MV 4-11、MOLM-14 细胞株 4 小时，收集样品。测定化合物对细胞中的 STAT5、C-Myc、ERK、NF- κ B p65、AKT 等蛋白磷酸化的影响（图 1）。

实验结果如图 1 所示：在 MV 4-11 及 MOLM-14 细胞系中，化合物 22、化合物 77 及化合物 84 均能够强烈地抑制蛋白激酶 FLT3 的磷酸化。此外，在携带 FLT3 和/或 FLT3/ITD 基因的急性髓性白血病细胞 MV4-11 及 MOLM-14 细胞株中，化合物 22、化合物 77 及化合物 84 均对细胞中 FLT3/ITD 下游蛋白 STAT5 的磷酸化也具有非常强烈的抑制作用，且对与 FLT3 蛋白激酶密切相关的蛋白 C-Myc 有特别明显的

降解作用。同样的实验中，对照化合物 FLT3 激酶抑制剂 AC220 能够强烈地抑制蛋白激酶 FLT3 及与 FLT3/ITD 密切相关的蛋白 STAT5 以及蛋白 C-Myc 的磷酸化。通过实验结果对比，我们还可以看出，本发明的化合物 77、化合物 84 比对照化合物 FLT3 激酶抑制剂 AC220 药效更好。

实施例 128 表明化合物 22、化合物 77、化合物 84 均能够强烈的抑制蛋白激酶 FLT3 的磷酸化，影响细胞中蛋白激酶 FLT3 的信号通路下游蛋白 STAT5 的磷酸化，进而抑制携带 FLT3 和/或 FLT3/ITD 基因的急性髓性白血病细胞株的细胞增殖。

实施例 129：体外抑制活性（酶活）检测

在体外酶活实验中测定化合物 33、化合物 30、化合物 14、化合物 20、化合物 22、化合物 23、化合物 25、化合物 26、化合物 27、化合物 5、化合物 6、化合物 7、化合物 8、化合物 9、化合物 10、化合物 11、化合物 12、化合物 2、化合物 3、化合物 4、化合物 76、化合物 77、化合物 78、化合物 48、化合物 47、化合物 45、化合物 44、化合物 43 及 AC220 对蛋白激酶 FLT3、FLT3/ITD 及 BTK 的 IC₅₀ 值。将蛋白激酶 FLT3、FLT3/ITD 及 BTK 的胞内段区域克隆到昆虫表达载体 pAcG2T 中，利用昆虫表达体系 BaculoGold™ Baculovirus Expression System (BD Pharmingen) 进行蛋白表达，并带有 GST 标签。将构建好的载体转染至 SF9 包装病毒，用病毒感染 SF9 表达蛋白。

取纯化的 FLT3 及 BTK 蛋白激酶 9 μL (6 ng/μL) 分别与三倍梯度稀释的上述化合物 1 μL 室温反应 4 小时 (药物终浓度为 10 μM、3 μM、1 μM、0.3 μM、0.1 μM、0.03 μM、0.01 μM、0.003 μM)；

加入 2 μL ATP 和 3 μL 底物 Poly(4:1 Glu, Tyr)Peptide (Promega, 美国) (终浓度分别为 10 μM 和 0.2 μg/μL)，37℃ 反应 1 小时；

取 5 μL 反应后的激酶溶液，加入 5 μL ADP-Glo™ (Promega, 美国) 试剂室温反应 40 min 以终止激酶反应并消耗完剩余的 ATP；

加入 10 μL 激酶检测试剂将 ADP 转化成 ATP，使用偶联的萤光素酶/萤光素反应检测新合成的 ATP，利用 Envision 读数后作图，计算 IC₅₀ 值 (表 3)。

实验结果如图 2 所示：本发明的上述示例性化合物对 FLT3、FLT3/ITD 及 BTK 蛋白激酶具有强烈的抑制作用。这些结果说明本发明化合物是 FLT3 激酶的抑制剂，同时对 FLT3/ITD 及 BTK 激酶也有抑制作用。

5

表 3 体外抑制活性（酶活）测试结果

化合物	FLT3 蛋白激酶 IC50[μM]	FLT3-ITD 蛋白激酶 IC50[μM]	BTK 蛋白激酶 IC50[μM]
化合物 33	0.02		0.421
化合物 30	0.122		1.83
化合物 14	0.186		0.063
化合物 20	0.718		0.114
化合物 22	0.047	0.33	0.19
化合物 23	1.577		0.204
化合物 25	0.58		0.216
化合物 26	0.12		0.098
化合物 27	0.144		0.688
化合物 5	0.404		0.04
化合物 6	0.343		0.128
化合物 7	0.399		0.027
化合物 8	1.906		0.254
化合物 9	1.062		0.049
化合物 10	0.168		0.128
化合物 11	0.1		
化合物 12	0.012		0.349
化合物 2	0.572		
化合物 3	5.556		
化合物 4	2.078		
化合物 76	0.016	0.478	0.388
化合物 77	0.018	0.024	0.128
化合物 78	0.042	0.455	0.343
化合物 48	0.121		0.028
化合物 47	0.076		0.027
化合物 45	0.032		0.26

化合物 44			0.053
化合物 43	0.037		0.028
AC220	0.0159		

实施例 130: 化合物 22 和化合物 84 在细胞上对细胞凋亡的影响

为了证明用药以后细胞的死亡是通过凋亡还是坏死，在携带 FLT3 基因和/或 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞 MOLM-13、MV4-11 细胞株中，检测了化合物 22 和化合物 84 在细胞中对与细胞凋亡密切相关的 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 蛋白剪切的影响。用不同浓度 0 μM 、0.03 μM 、0.1 μM 、0.3 μM 、1 μM （于 DMSO 中）的化合物 22、0 μM 、0.03 μM 、0.1 μM 、0.3 μM 、1 μM （于 DMSO 中）的化合物 84、0.1 μM （于 DMSO 中）的 FLT3 激酶抑制剂 AC220 分别处理 MOLM-13、MV 4-11 细胞株，然后分别在 12 小时、24 小时、48 小时后收集细胞。用 Western Blot 检测不同浓度的药在不同时间段对 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 的剪切蛋白的影响（图 3）。

实验结果如图 3 所示：对于携带 FLT3 基因和/或 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞株 MOLM-13，当化合物 22 的用药浓度为 0.1 μM 时，作用 12 小时后就能够看到非常明显的 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP 的剪切，以及特别明显的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 的剪切；化合物 84 的用药浓度为 0.1 μM 时，作用 24 小时后能够看到特别明显的 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP 的剪切及特别明显的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 的剪切，同样地使用 0.1 μM 的对照化合物 FLT3 激酶抑制剂 AC220 也能观测到同样的现象。对于携带 FLT3 基因和/或 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞 MV 4-11，当化合物 22 的用药浓度为 0.1 μM 时，分别作用 24 和 48 小时后，能够看到明显的 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP 的剪切，也能看见很明显的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 的剪切。化合物 84 的用药浓度为 0.03 μM 时，作用 24 小时后，能够观测到较为明显的 DNA 修复酶聚腺苷二

磷酸-核糖聚合酶 PARP 的剪切，也能看见含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 的剪切。实施例 130 证明了化合物 22 和化合物 84 能够引起携带 FLT3 基因和/或 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞的凋亡。

5

实施例 131：化合物 22 和化合物 84 在细胞上对细胞周期的影响

为了研究用药后细胞被阻止在哪个生长周期，在携带 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞 MV4-11 细胞株中，测试了化合物 22 和化合物 84 对这些细胞株的细胞周期分布的影响。用不同浓度的 0 μM 、0.03 μM 、0.1 μM 、0.3 μM （于 DMSO 中）的化合物 22，0.1 μM 或 0.01 μM （于 DMSO 中）的 FLT3 激酶抑制剂 AC220 作用于携带 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞 MV4-11 细胞株中，作用 24 小时后，收集细胞，1XPBS 缓冲液洗涤两次，75%的乙醇于-20°C 固定 24 小时，1XPBS 缓冲液再洗涤两次，加 0.5 mL 1XPBS 缓冲液和 0.5 mL 的 PI 染色液（购自美国 BD Bioscience）到细胞中并将细胞放置于黑暗避光 37°C 染色 15 分钟，用流式细胞仪（BD FACS Calibur）检测细胞周期分布（图 4）。

实验结果如图 4 所示：在携带 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞株 MV4-11 细胞株中，随着化合物 22、化合物 84 的药物浓度从 0 μM 增加到 0.1 μM ，捕获的 G0-G1 期的细胞也从 66.99%、58.98% 分别增加到 95.78%、89.92%；选择性较强的 FLT3 激酶抑制剂 AC220 在 0.1 μM 或 0.01 μM 时捕获的 G0-G1 期的细胞分别为 96.53%、90.49%；

实施例 131 证明了化合物 22 和化合物 84 能够将携带 FLT3/ITD 突变型基因的急性髓性白血病细胞 MV4-11 细胞阻止在 G0-G1 期，并且对细胞周期的分布有很强影响（图 4）。

实施例 132：使用化合物 22 和化合物 77 治疗急性髓性白血病

为了检测化合物 22 和化合物 77 在体内对肿瘤的抑制效果，引入了裸鼠皮下荷瘤模型。给 30 余只 5 周大的小鼠（Balb/c-nu 雌性小鼠，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司）皮下接种 MOLM-14 细胞 1×10^7 个/只，每日记录小鼠的体重变化及肿瘤体积（肿瘤体积 = 肿瘤

长 $\times$ 肿瘤宽²/2)。10天后,待小鼠肿瘤体积达到200-400 mm³,将小鼠随机分成3组,每组6-10只,分别进行如下治疗:第一组每天口服灌胃溶媒(vehicle),即甲基纤维素基水混悬液(购自国药集团化学试剂有限公司);第二组每天口服灌胃12.5 mg/kg的化合物22和/或化合物77的甲基纤维素基水混悬液制剂;第三组每天口服灌胃25 mg/kg的化合物22和/或化合物77的甲基纤维素基水混悬液制剂;第四组每天口服灌胃50 mg/kg的化合物22和/或化合物77的甲基纤维素基水混悬液制剂;第一次给药当天记为第0天,连续给药观察2至3周(图5)。

实验结果如图5所示,用化合物22给小鼠进行治疗后,小鼠的肿瘤生长明显受到抑制,小鼠肿瘤体积增长显著减缓(图5a);用化合物77给小鼠进行治疗后,小鼠的肿瘤生长强烈受到抑制(图5b),25 mg/kg/天组的小鼠肿瘤体积增长显著减缓,50.0 mg/kg/天组小鼠肿瘤几乎不增长。本实施例中肿瘤移植小鼠模型的数据证明化合物22和化合物77在小鼠体内能起到非常强的抑制急性髓性白血病(AML)肿瘤生长的作用。

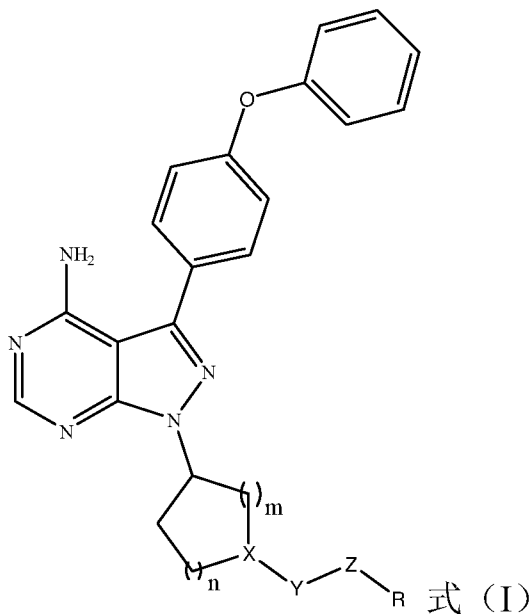
工业应用性

本发明提供一种新型FLT3激酶抑制剂化合物,其可以用于降低或抑制细胞或受试者的FLT3激酶和/或突变型FLT3激酶活性,并且/或者在受试者中预防或治疗细胞增殖性病症和/或FLT3相关病症。因而,可将其制成相应的药物,适于工业应用。

尽管本文对本发明作了详细说明,但本发明不限于此,本技术领域的技术人员可以根据本发明的原理进行修改,因此,凡按照本发明的原理进行的各种修改都应当理解为落入本发明的保护范围。

权利要求书

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 其具有以下结构:



其中:

m 为选自 1 或 2 的整数;

n 为选自 0-4 的整数;

X 为 N 或 CH, 且当 X 为 N 时, Y 为化学键, 当 X 为 CH 时, Y 为 NH;

Z 选自 CH_2 、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、和 S ;

R 选自氨基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C8 环烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 卤代烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 氨基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 氰基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 羟基烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷氧基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C3-C8 杂环烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的芳基、未取代的或碳原子

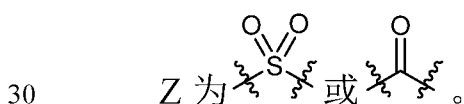
任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的杂芳基、氨基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C8 环烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子
 5 任选被 R2 取代的 C3-C8 杂环烷基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的芳基甲酰基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基氨基(C1-C8)烷基、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 环烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C3-C6 环烷基(C1-C8 烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任
 10 选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 杂环烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代或杂原子任选被 R2 取代的 C3-C6 杂环烷基(C1-C8 烷基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 烷基(芳基)、未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代
 15 或杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(杂芳基)、以及未取代的或碳原子任选被 1 至 3 个独立的 R1 取代的 C1-C8 氨基烷基(氨基甲酰基);

R1 选自卤素、氨基、硝基、氰基、羟基、C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基、C1-C8 烷氧基、芳基、杂原子任选被 R2 取代的杂芳基、C1-C8 烷氧基羰基、杂原子任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(杂芳基)、和杂原子
 20 任选被 R2 取代的 C1-C8 烷基(C3-C6 杂环烷基);

R2 选自氨基保护基、C1-C8 烷基、和 C1-C8 烷氧基羰基。氨基保护基独立地选自叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-苄甲氧羰基、苄基和对甲氧苯基。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 其中 n 为 1 或 2。

3. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 其中



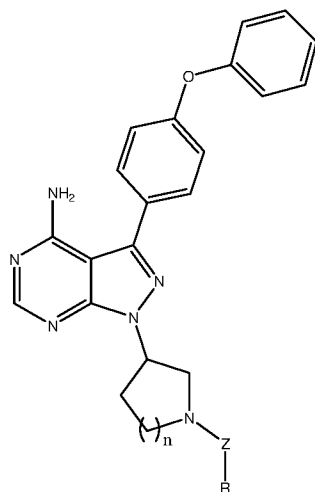
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 其中

- R 选自取代的或未取代的 C1-C6 烷基、C1-C4 卤代烷基、C3-C6 环烷基、氨基、氨基甲酰基、C1-C6 氨基烷基、杂芳基、C3-C6 杂环烷基、芳基、C1-C4 氰基烷基、二(C1-C4 烷基)-N-(C1-C4)烷基、C1-C6 羟基烷基、C1-C4 烷基(C3-C6 杂环烷基)、C1-C4 烷基(C3-C6 环烷基)、C1-C4 氨基烷基(氨基甲酰基)、C1-C4 烷基(杂芳基)、和 C1-C4 烷基(芳基)。

10

5. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 其中

m 为 1, 且 X 为 N, Y 为化学键, 所述化合物由式 (II) 表示:

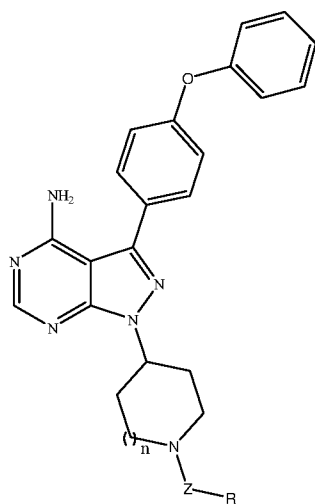


式 (II)。

15

6. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 其中

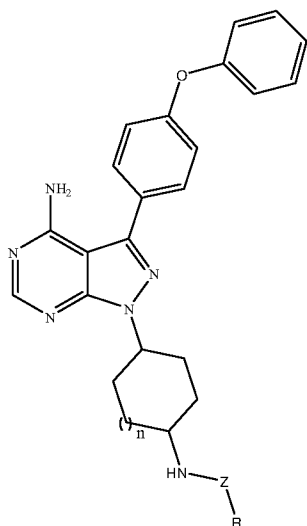
m 为 2, 且 X 为 N, Y 为化学键, 所述化合物由式 (III) 表示:



式 (III)。

7. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 其中

5 m 为 2, 且 X 为 CH , Y 为 NH , 所述化合物由式 (IV) 表示:



式 (IV)。

8. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药, 选自:

10 (R)-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(环丙基)甲酮 (1);

(R)-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2,2-三氟乙烷酮 (2);

15 (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (3);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-磺酰胺 (4);

(R)-2-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-草酰胺 (5);

5 (S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙-1-酮 (6);

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙-1-酮 (7);

10 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-酮 (8);

(S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-酮 (9);

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-羟基苯基)丙-1-酮 (10);

15 (S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-羟基苯基)丙-1-酮 (11);

(S)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1-酮 (12);

20 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(吡啶-3-基)甲酮 (13);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(哌嗪-1-基)甲酮 (14);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(嘧啶-5-基)甲酮 (15);

25 (R)-4-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酸甲酯 (16);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(6-氨基吡啶-3-基)甲酮 (17);

30 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3,4-亚甲二氧基苯甲酮 (18);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-

基)-4-哌啶甲酮 (19);

(R)-3-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3 丙腈酮 (20);

5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(2-氨基嘧啶-5-基)甲酮 (21);

(R)-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮 (22);

1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮 (23);

10 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-1-酮 (24);

(2R,3R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-甲基戊-1-酮 (25);

15 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-苯基丙-1-酮 (26);

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊-1-酮 (27);

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-4-甲基戊-1-酮 (28);

20 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(异噁唑-5-基)甲酮 (29);

(R)-1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (30);

25 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-吗啉乙酮 (31);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(环戊-2-基)乙酮 (32);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮 (33);

30 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮 (34);

(R)-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲酮 (35);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-氯丙酮 (36);

5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-溴丙酮 (37);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-氯丙酮 (38);

10 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮 (39);

(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(丙磺基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (40);

(R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(1-(乙磺基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (41);

15 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)三氯乙酮 (42);

(R)-2-氨基-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)乙酮 (43);

20 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丁酮 (44);

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁酮 (45);

(R)-3-氨基-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙酮 (46);

25 (R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙酮 (47);

(R)-2-氨基-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-羟基丙酮 (48);

30 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3,3-二甲基丁酮 (49);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-

基)-2,2-二甲基丁酮 (50);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3,3,3-三氟丙酮 (51);

5 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-环丙基乙酮 (52);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-甲基丁酮 (53);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丁酮 (54);

10 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2,2-二甲基丙酮 (55);

(S)-4-氨基-5-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-5-羰基戊酰胺 (56);

15 (R)-4-氨基-5-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-5-羰基戊酰胺 (57);

(R)-1-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙酮 (58);

(R)-(2-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-羰基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (59);

20 (R)-4-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-羰基)哌啶-1-甲酸甲酯 (60);

(R)-1-((R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-羟基-4-甲基戊-1-酮 (61);

25 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-5-氨基戊酮 (62);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-羟基己-1-酮 (63);

(R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-2-氨基乙酮 (64);

30 (R)-3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮 (65);

(R)-(2-(3-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)-2-羰基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (66);

(R)-1-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (67);

5 (4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(1-甲基哌啶-4-基)甲酮 (68);

1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮 (69);

10 1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-吗啉乙酮 (70);

(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲酮 (71);

1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙酮 (72);

15 1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺 (73);

(R)-2-氨基-1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-甲基戊烷-1-酮 (74);

20 1-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-2-(甲基氨基)乙酮 (75);

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 (76);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐 (77);

25 N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)甲基磺酰胺 (78);

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲基氨基)乙酰胺 (79);

30 N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-1-甲基氨基哌啶-4-甲酰胺 (80);

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己

基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰胺 (81);

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-吗啉乙酰胺 (82);

5 N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-氰基乙酰胺 (83);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐 (84);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐 (85);

10 (R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基丁酰胺盐酸盐 (86);

(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐 (87);

15 (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-3-甲基丁酰胺 (88);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基丁酰胺盐酸盐 (89);

(S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-3-甲基-2-(甲基氨基)丁酰胺盐酸盐 (90);

20 (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-3-甲基丁酰胺 (91);

(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 (92);

25 (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-4-甲基戊酰胺 (93);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基戊酰胺 (94);

(S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 (95);

30 (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-4-甲基戊酰胺 (96);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-丁酰胺盐酸盐 (97);

(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)-丁酰胺盐酸盐 (98);

5 (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)丁酰胺 (99);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-丁酰胺盐酸盐 (100);

10 (S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)丁酰胺盐酸盐 (101);

(S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)丁酰胺 (102);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-戊酰胺盐酸盐 (103);

15 (R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)-戊酰胺盐酸盐 (104);

(R)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-戊酰胺 (105);

20 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-戊酰胺盐酸盐 (106);

(S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(甲氨基)-戊酰胺盐酸盐 (107);

(S)-N-(4-(4-氨基-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)-2-(二甲氨基)-戊酰胺 (108);

25 (R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 (109);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺 (110);

30 (S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐 (111);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 (112);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)顺-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺 (113);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

5 -1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基戊酰胺盐酸盐 (114);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 (115);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺 (116);

10 (R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(甲氨基)戊酰胺盐酸盐 (117);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)反-1,4-环己基)-4-甲基-2-(二甲氨基)戊酰胺 (118);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

15 -1-基)顺-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺盐酸盐 (119);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)顺-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺盐酸
盐 (120);

(R)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

20 -1-基)顺-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺
(121);

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)顺-1,4-
环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (122);

N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)反-1,4-

25 环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺 (123);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)反-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)乙酰胺盐酸盐 (124);

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)反-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噁唑-3-基)-2-(甲氨基)乙酰胺盐酸
30 盐 (125); 和

(S)-2-氨基-N-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

-1-基)反-1,4-环己基)-2-(5-(叔丁基)异噻唑-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 (126)。

9. 一种药物组合物，包括根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药、
5 药学上可接受的载体或赋形剂、以及任选的其它治疗剂。

10. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物在制备用于治疗增殖性病症和/或FLT3 相关病症的药物中的用途。

10

11. 根据权利要求 10 所述的用途，其中所述病症响应于FLT3 激酶或突变型FLT3 激酶抑制。

12. 根据权利要求 11 所述的用途，其中所述突变型 FLT3 激酶是
15 FLT3/ITD 突变型激酶。

13. 根据权利要求 10 所述的用途，其中所述增殖性病症选自：实体肿瘤的存在或发展、B细胞淋巴瘤、肉瘤、淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、
20 B细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、白血病、淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺导管癌、小叶癌、腺癌、
25 黑色素瘤、B细胞增生性疾病、脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、淋巴瘤、胃癌、胃肿瘤、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、膜腺癌、甲状腺癌、颈癌、CNS的癌症、恶性胶质瘤、骨髓增生病、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、结肠直肠癌、头颈肿瘤、脑瘤、表皮过度增生、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、淋巴瘤、乳腺癌或白血病、及其组合。
30

14. 根据权利要求 10 所述的用途，其中所述FLT3 相关病症选自：
白血病、淋巴瘤、霍奇金病、骨髓瘤、急性淋巴细胞白血病、急性粒
细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒
细胞白血病、慢性嗜中性细胞白血病、急性未分化细胞白血病、退行
发育性大细胞性淋巴瘤、成人T细胞ALL、伴有三谱系脊髓发育不良的
AML、混合型谱系白血病、脊髓发育不良综合征、骨髓增生异常、多
发性骨髓瘤和脊髓肉瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、
滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大B
细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋
巴瘤、及其组合。

15. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物在制备用于降低或抑
制细胞或受试者的FLT3 激酶和/或突变型FLT3 激酶活性的药物中的用
途。

16. 一种降低或抑制细胞或受试者的FLT3 激酶和/或突变型FLT3
激酶活性的方法，包括对细胞或受试者施用有效量的权利要求 1-8 中任
一项所述的化合物或权利要求 9 所述的药物组合物。

17. 一种治疗增殖性病症和/或FLT3 相关病症的方法，包括对需要
所述治疗的患者施用治疗有效量的权利要求 1-8 中任一项所述的化合
物或权利要求 9 所述的药物组合物。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其中所述病症响应于FLT3 激酶或
突变型FLT3 激酶抑制。

19. 根据权利要求 18 所述的用途，其中所述突变型FLT3 激酶是
FLT3/ITD突变型激酶。

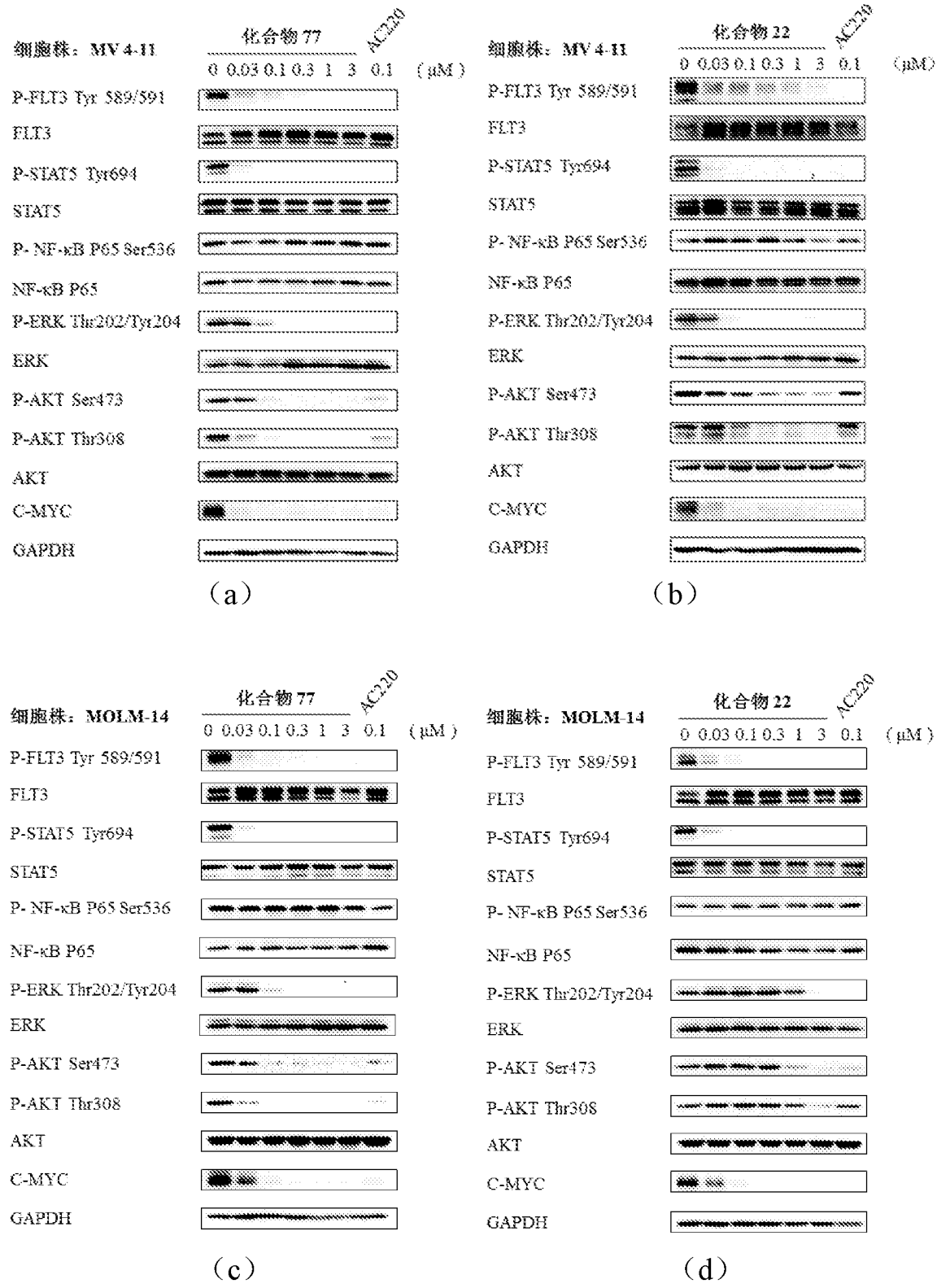
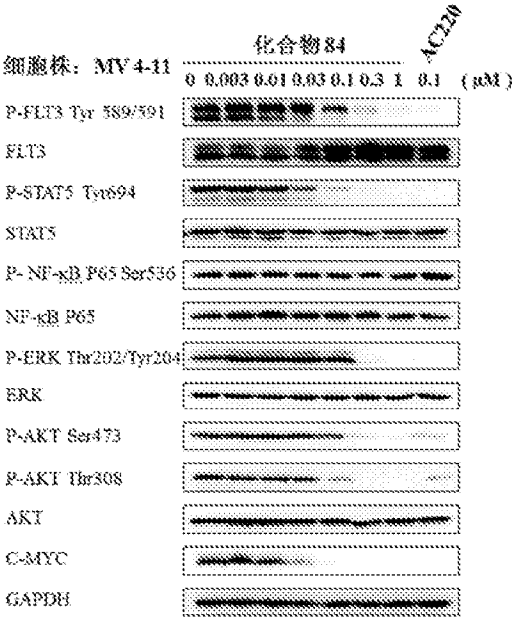
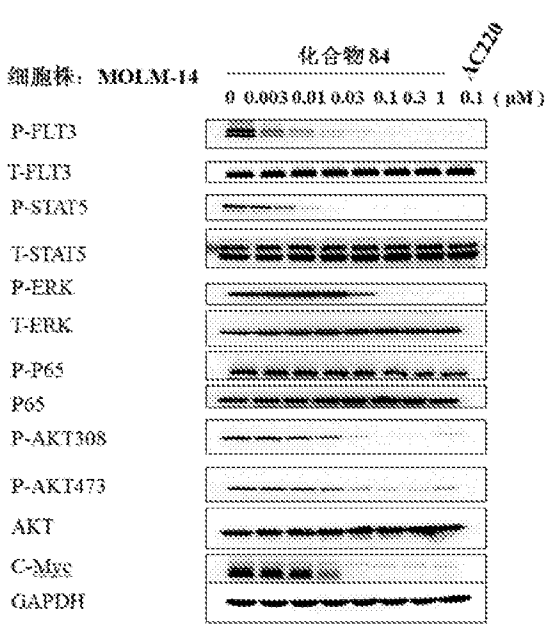


图 1



(e)



(f)

图 1 (续)

FLT3

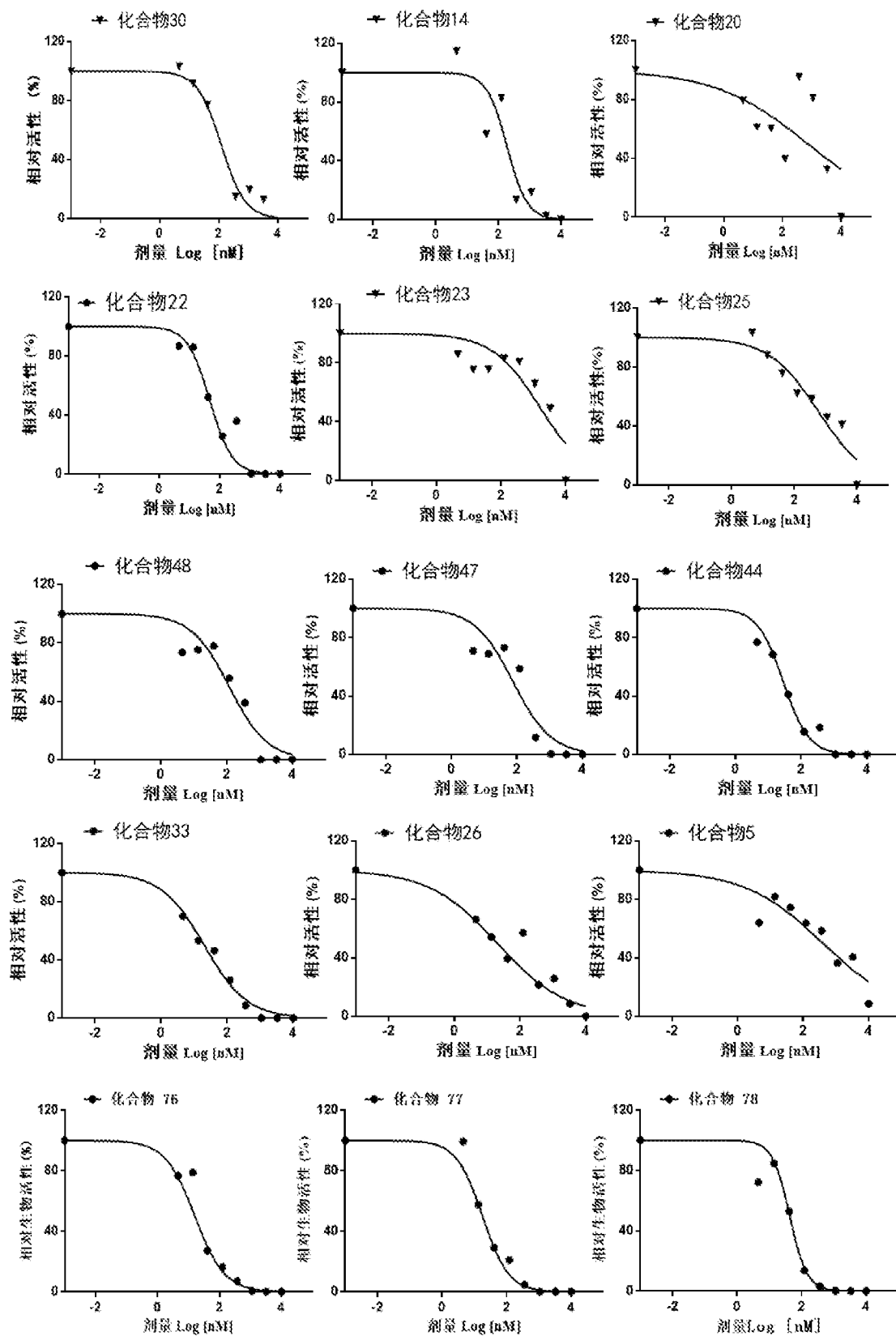


图 2a

FLT3/ITD

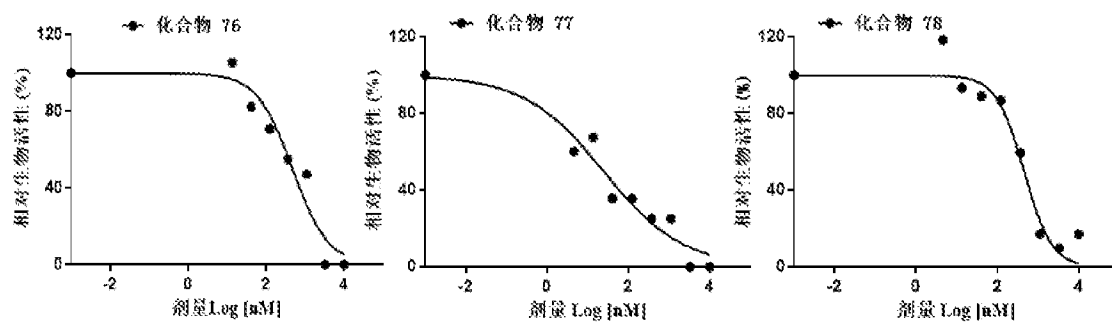


图 2b

BTK

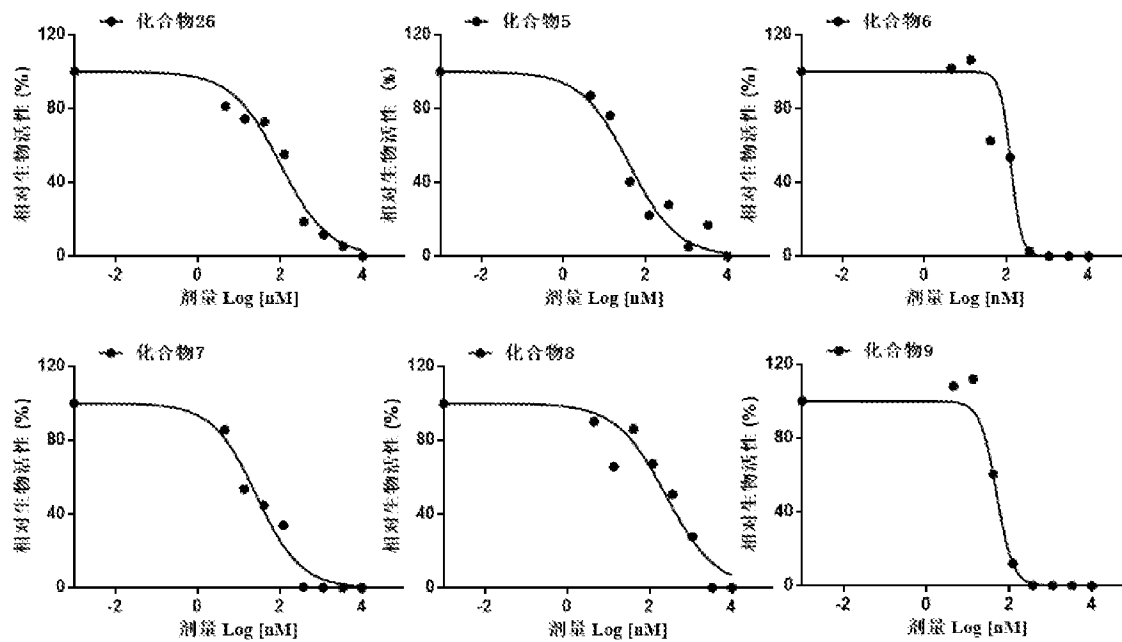


图 2c

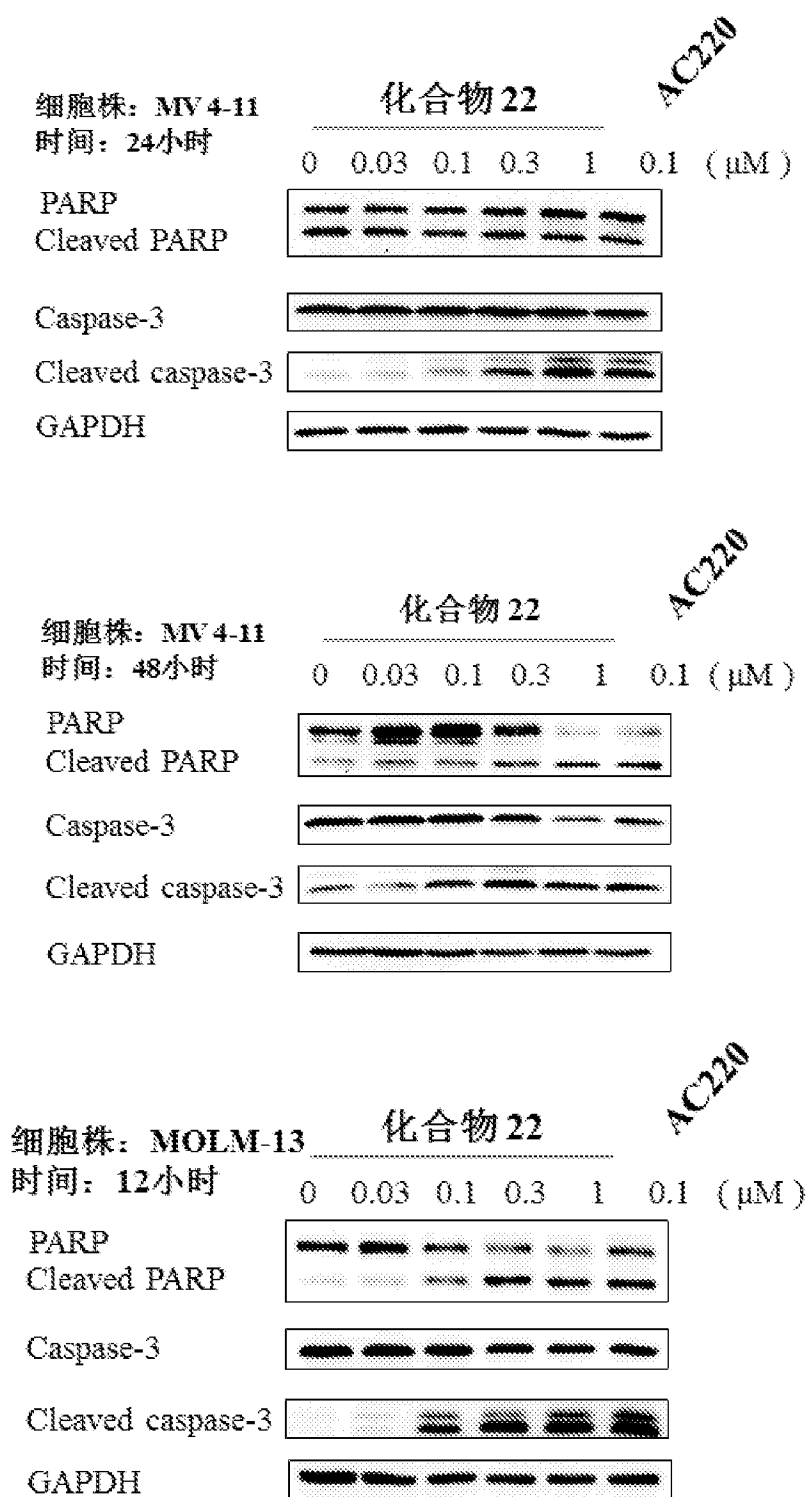


图 3a

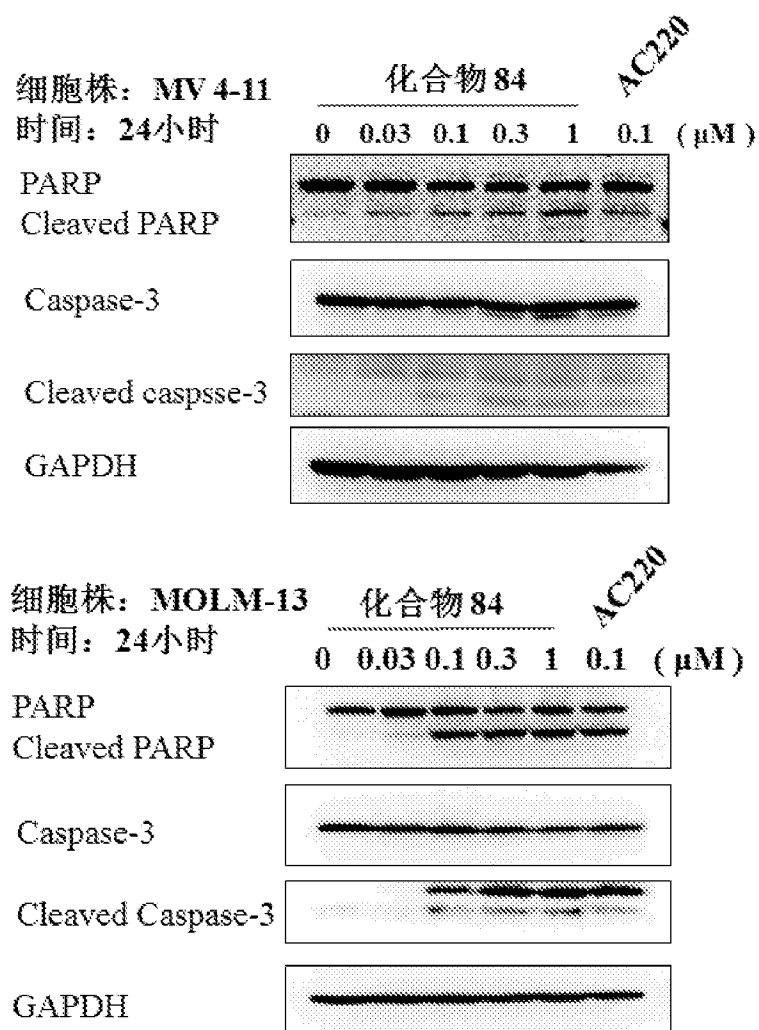


图 3b

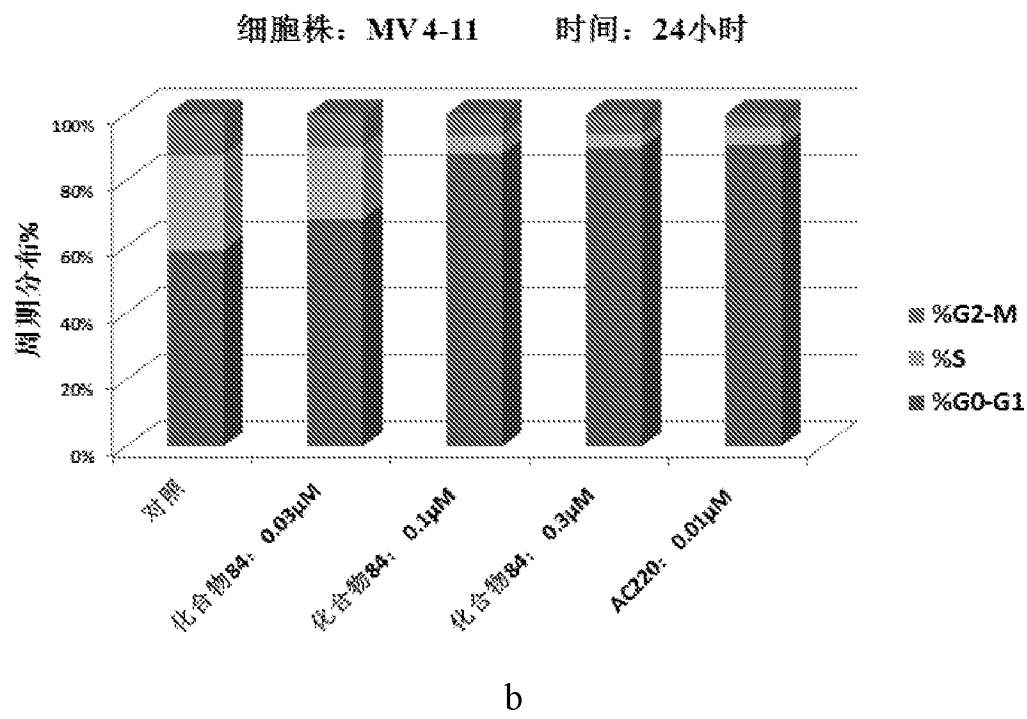
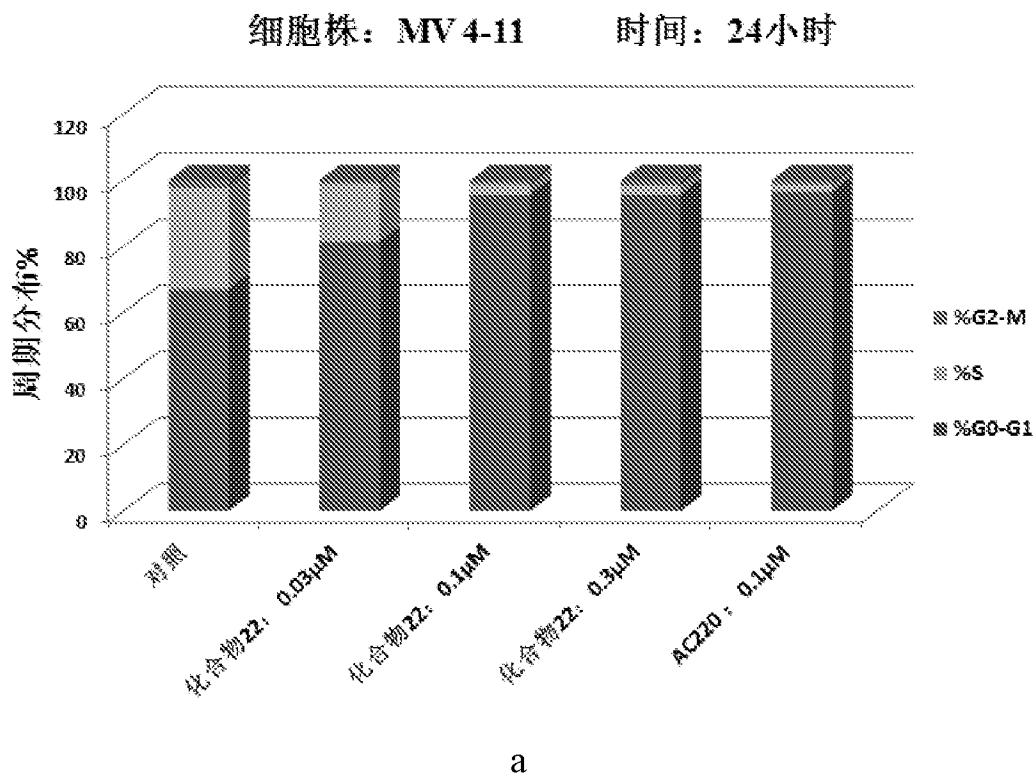
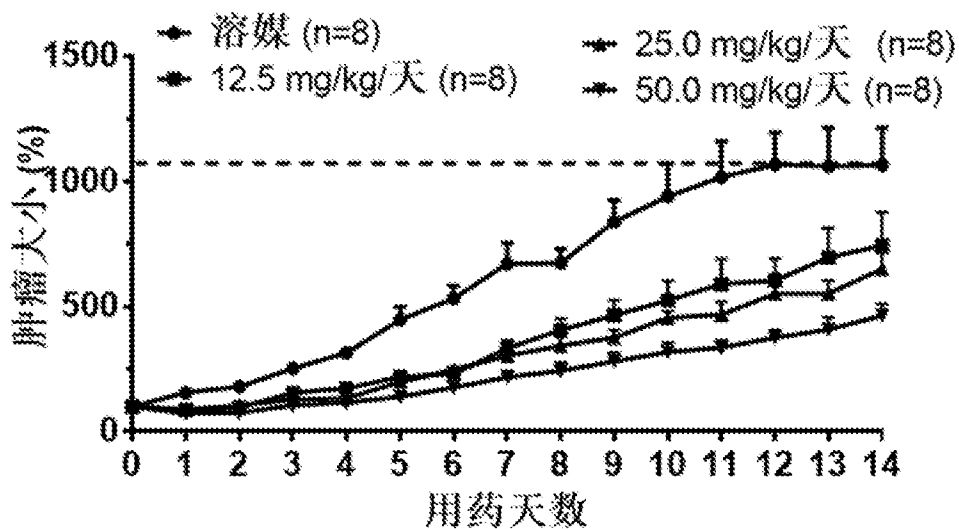


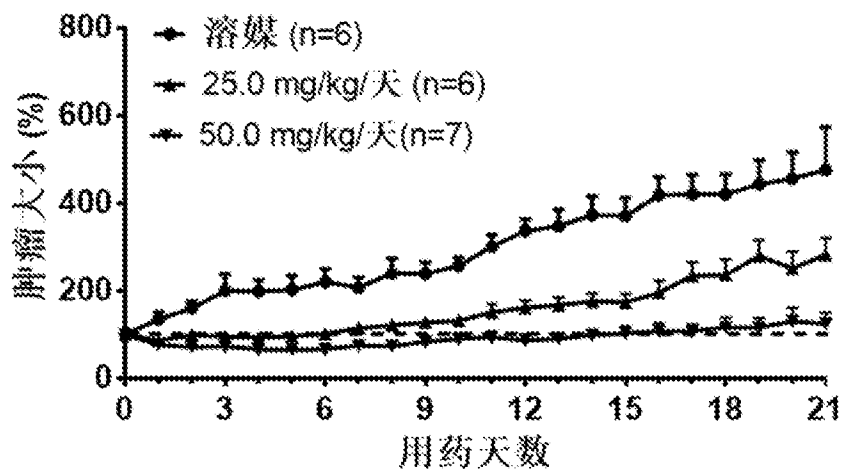
图 4

化合物22



a

化合物77



b

图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/086318

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.: 16-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 16-19 are directed to a method of treatment (Rule 39. 1 (iv) PCT). The search has been carried out based on the use of the compounds or compositions.
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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/086318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i, A61K 31/519 (2006.01) i, A61P 35/00 (2006.01) i, A61P 35/02 (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)

C07D 487/04; A61K 31/519; C07D 487/+

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)

Data Bases: WPI, EPODOC, CNABS, CNKI, REG, CAPLUS Search Terms: pyrazole (in Chinese words), pyrimidine (in Chinese words), phenoxyphenyl (in Chinese words), tyrosine (in Chinese words), kinase (in Chinese words), protein (in Chinese words), piperidine (in Chinese words), pyrrole (in Chinese words), pyrazolo, pyrimidine, phenoxyphenyl, piperidine, FMS, FLT3, kinase, tyrosine, structure search according to formula (I)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014017659 A1 (RIKEN) 30 January 2014 (30.01.2014) the whole document, especially description, paragraphs [0011], [0012], embodiments 20, 22-23, and claims 1, 13	1-19
X	WO 02080926 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG) 17 October 2002 (17.10.2002) the whole document, especially description, page 49, embodiments, and claim 1	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 03 November 2015	Date of mailing of the international search report 25 November 2015
---	--

Name and mailing address of the ISA 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 FU, Wei Telephone No. (86-10) 62086335
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/086318

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014303161 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC.) 09 October 2014 (09.10.2014) the whole document, especially description, paragraphs [0786], and [0788]	1-5
X	Anon., A process for preparing (S)-1-(3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-2-en-1-ol, IP.com Journal, vol.14, no.9A, 19 August 2014 (19.08.2014), page 1	1-5
X	WO 2014139970 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 18 September 2014 (18.09.2014) the whole document, especially description, pages 2, and 23	1-5
X	Anon., Solid state forms of (S)-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amine, IP.com Journal, vol. 14, no. 8B, 13 August 2014 (13.08.2014), page 2	1-5
X	WO 2013003629 A2 (PHARMACYCLICS INC.) 03 January 2013 (03.01.2013) the whole document, especially description, page 123	1-5, 9, 13, 14
X	WO 2012158843 A2 (UNIV CALIFORNIA et al.) 22 November 2012 (22.11.2012) the whole document, especially description, pages 131, 134, 135, and 137	1-6
X	WO 2011046964 A2 (PHARMACYCLICS INC.) 21 April 2011 (21.04.2011) the whole document, especially description, pages 137, 138, embodiments 2-4, and claim 59	1-6, 9, 13, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/086318

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014017659 A1	30 January 2014	US 2015210698 A1	30 July 2015
		EP 2878601 A1	03 June 2015
WO 02080926 A1	17 October 2002	KR 20030088115 A	17 November 2003
		JP 2004531513 A	14 October 2004
		UY 27226 A1	31 October 2002
		BR 0205889 A	09 November 2004
		NO 20034176 D0	19 September 2003
		AR 035790 A1	14 July 2004
		US 6921763 B2	26 July 2005
		IL 157642 D0	28 March 2004
		BG 108269 A	30 December 2004
		EP 1385524 A1	04 February 2004
		ZA 200306886 A	16 July 2004
		PL 363740 A1	29 November 2004
		CN 1520298 A	11 August 2004
		MXPA 03008561 A	30 June 2004
		NO 20034176 A	21 November 2003
		CZ 20032858 A3	12 May 2004
		EP 1385524 A4	01 February 2006
		ECSP 034774 A	24 December 2003
		CA 2440724 A1	17 October 2002
		PE 09672002 A1	30 October 2002
		CO 5550444 A2	31 August 2005
		US 2002156081 A1	24 October 2002
		SK 13082003 A3	07 July 2004
US 2014303161 A1	09 October 2014	US 2014309223 A1	16 October 2014
		US 8759358 B1	24 June 2014
		US9090621B2	28 July 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/086318

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2014139970 A1	18 September 2014	US 8962635 B2	24 February 2015
		US 8957080 B2	17 February 2015
		US 8673925 B1	18 March 2014
		US 8946241 B2	03 February 2015
		US 2014336382 A1	13 November 2014
		US 2014303190 A1	09 October 2014
WO 2013003629 A2	03 January 2013	CA 2901510 A1	18 September 2014
		AU 2014230935 A1	03 September 2015
		AU 2012275275 A1	23 January 2014
		WO 2013003629 A3	11 April 2013
		EP 2726077 A2	07 May 2014
		CA 2840413 A1	03 January 2013
WO 2012158843 A2	22 November 2012	EP 2726077 A4	10 December 2014
		US 2013178483 A1	11 July 2013
		MX 2014000130 A	01 May 2014
		MX 2013013415 A	09 July 2014
		WO 2012158843 A3	11 April 2013
		CN 103717602 A	09 April 2014
WO 2011046964 A2	21 April 2011	JP 2014513729 A	05 June 2014
		KR 20140059169 A	15 May 2014
		AU 2012255759 A1	16 January 2014
		EP 2710007 A2	26 March 2014
		CA 2836449 A1	22 November 2012
		EP 2710007 A4	01 April 2015
		US 2014323464 A1	30 October 2014
		IL 219076 D0	28 June 2012
		EP 2393816 A2	14 December 2011
		JP5717109B2	13 May 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/086318

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU 2010306921 B2	13 August 2015
		EA 021715 B1	31 August 2015
		EP 2393816 A4	14 December 2011
		MX 2012004258 A	29 May 2012
		WO 2011046964 A3	25 August 2011
		US 2014080844 A1	20 March 2014
		JP 2013507448 A	04 March 2013
		CR 20120244 A	03 January 2013
		US 9012463 B2	21 April 2015
		US 2011086866 A1	14 April 2011
		CA 2776543 A1	21 April 2011
		KR 20120097376 A	03 September 2012
		JP 2015134802 A	27 July 2015
		US 7718662 B1	18 May 2010
		US 7741330 B1	22 June 2010
		AU 2010306921 A1	10 May 2012
		CN 102656173 A	05 September 2012
		EP 2650294 A1	16 October 2013
		NZ 599396 A	28 March 2014
		EA 201270553 A1	28 September 2012
		CO 6531429 A2	28 September 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/086318

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(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)

C07D 487/04; A61K 31/519; C07D 487/+

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))

数据库: WPI, EPDOC, CNABS, CNKI, REG, CAPLUS 检索词: 吡唑, 嘧啶, 苯氧基苯基, 酪氨酸, 激酶, 蛋白, 哌啶, 吡咯, pyrazolo, pyrimidine, phenoxyphenyl, piperidine, FMS, FLT3, kinase, tyrosine, 根据式(I)的结构进行的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2014017659 A1 (RIKEN) 2014年 1月 30日 (2014 - 01 - 30) 参见全文, 特别是说明书第11-12段, 实施例20, 22-23, 权利要求1, 13	1-19
X	WO 02080926 A1 (ABBOTT GMBH & CO KG) 2002年 10月 17日 (2002 - 10 - 17) 参见全文, 特别是说明书第49页, 实施例, 权利要求1	1-19
X	US 2014303161 A1 (PRINCIPIA BIOPHARMA INC) 2014年 10月 9日 (2014 - 10 - 09) 参见全文, 特别是说明书说明书第786, 788段	1-5
X	Anon. "A process for preparing (S)-1-(3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3, 4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on" IP.com Journal, 第14卷, 第9A期, 2014年 8月 19日 (2014 - 08 - 19), 第1页	1-5
X	WO 2014139970 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 参见全文, 特别是说明书第2, 23页	1-5

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 11月 3日

国际检索报告邮寄日期

2015年 11月 25日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

授权官员

付伟

电话号码 (86-10)62086335

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	Anon. "Solid state forms of (S)-3-(4-phenoxyphenyl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3, 4-d]pyrimidin-4-amine" IP.com Journal, 第14卷, 第8B期, 2014年 8月 13日 (2014 - 08 - 13), 第2页	1-5
X	WO 2013003629 A2 (PHARMACYCLICS INC) 2013年 1月 3日 (2013 - 01 - 03) 参见全文, 特别是说明书第123页	1-5, 9, 13-14
X	WO 2012158843 A2 (UNIV CALIFORNIA等) 2012年 11月 22日 (2012 - 11 - 22) 参见全文, 特别是说明书第131, 134-135, 137页	1-6
X	WO 2011046964 A2 (PHARMACYCLICS INC) 2011年 4月 21日 (2011 - 04 - 21) 参见全文, 特别是说明书第137-138页, 实施例2-4, 权利要求59	1-6, 9, 13-14

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： 16-19
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16-19涉及对人体或动物体实施的治疗方法（细则39.1(iv) PCT），基于所述化合物或组合物所声称的效果进行了检索。
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/CN2015/086318

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)
WO	2014017659	A1	2014年 1月 30日	US	2015210698	A1	2015年 7月 30日
				EP	2878601	A1	2015年 6月 3日
WO	02080926	A1	2002年 10月 17日	KR	20030088115	A	2003年 11月 17日
				JP	2004531513	A	2004年 10月 14日
				UY	27226	A1	2002年 10月 31日
				BR	0205889	A	2004年 11月 9日
				NO	20034176	D0	2003年 9月 19日
				AR	035790	A1	2004年 7月 14日
				US	6921763	B2	2005年 7月 26日
				IL	157642	D0	2004年 3月 28日
				BG	108269	A	2004年 12月 30日
				EP	1385524	A1	2004年 2月 4日
				ZA	200306886	A	2004年 7月 16日
				PL	363740	A1	2004年 11月 29日
				CN	1520298	A	2004年 8月 11日
				MX	PA03008561	A	2004年 6月 30日
				NO	20034176	A	2003年 11月 21日
				CZ	20032858	A3	2004年 5月 12日
				EP	1385524	A4	2006年 2月 1日
				EC	SP034774	A	2003年 12月 24日
				CA	2440724	A1	2002年 10月 17日
				PE	09672002	A1	2002年 10月 30日
				CO	5550444	A2	2005年 8月 31日
				US	2002156081	A1	2002年 10月 24日
				SK	13082003	A3	2004年 7月 7日
US	2014303161	A1	2014年 10月 9日	US	2014309223	A1	2014年 10月 16日
				US	8759358	B1	2014年 6月 24日
				US	9090621	B2	2015年 7月 28日
				US	8962635	B2	2015年 2月 24日
				US	8957080	B2	2015年 2月 17日
				US	8673925	B1	2014年 3月 18日
				US	8946241	B2	2015年 2月 3日
				US	2014336382	A1	2014年 11月 13日
				US	2014303190	A1	2014年 10月 9日
WO	2014139970	A1	2014年 9月 18日	CA	2901510	A1	2014年 9月 18日
				AU	2014230935	A1	2015年 9月 3日
WO	2013003629	A2	2013年 1月 3日	AU	2012275275	A1	2014年 1月 23日
				WO	2013003629	A3	2013年 4月 11日
				EP	2726077	A2	2014年 5月 7日
				CA	2840413	A1	2013年 1月 3日
				EP	2726077	A4	2014年 12月 10日
				US	2013178483	A1	2013年 7月 11日
				MX	2014000130	A	2014年 5月 1日
WO	2012158843	A2	2012年 11月 22日	MX	2013013415	A	2014年 7月 9日
				WO	2012158843	A3	2013年 4月 11日
				CN	103717602	A	2014年 4月 9日
				JP	2014513729	A	2014年 6月 5日
				KR	20140059169	A	2014年 5月 15日
				AU	2012255759	A1	2014年 1月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/086318

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)
WO 2011046964 A2 2011年 4月 21日		EP 2710007 A2	2014年 3月 26日
		CA 2836449 A1	2012年 11月 22日
		EP 2710007 A4	2015年 4月 1日
		US 2014323464 A1	2014年 10月 30日
		IL 219076 D0	2012年 6月 28日
		EP 2393816 A2	2011年 12月 14日
		JP 5717109 B2	2015年 5月 13日
		AU 2010306921 B2	2015年 8月 13日
		EA 021715 B1	2015年 8月 31日
		EP 2393816 A4	2011年 12月 14日
		MX 2012004258 A	2012年 5月 29日
		WO 2011046964 A3	2011年 8月 25日
		US 2014080844 A1	2014年 3月 20日
		JP 2013507448 A	2013年 3月 4日
		CR 20120244 A	2013年 1月 3日
		US 9012463 B2	2015年 4月 21日
		US 2011086866 A1	2011年 4月 14日
		CA 2776543 A1	2011年 4月 21日
		KR 20120097376 A	2012年 9月 3日
		JP 2015134802 A	2015年 7月 27日
		US 7718662 B1	2010年 5月 18日
		US 7741330 B1	2010年 6月 22日
		AU 2010306921 A1	2012年 5月 10日
		CN 102656173 A	2012年 9月 5日
		EP 2650294 A1	2013年 10月 16日
		NZ 599396 A	2014年 3月 28日
		EA 201270553 A1	2012年 9月 28日
		CO 6531429 A2	2012年 9月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)