



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105377835 B

(45)授权公告日 2018.08.17

(21)申请号 201480039578.6

(72)发明人 胡邵京 刘湘永 白金龙 龙伟

(22)申请日 2014.07.11

(51)Int.Cl.

(65)同一申请的已公布的文献号

C07D 401/12(2006.01)

申请公布号 CN 105377835 A

C07D 405/12(2006.01)

(43)申请公布日 2016.03.02

C07D 239/48(2006.01)

(66)本国优先权数据

C07D 401/14(2006.01)

PCT/CN2013/079232 2013.07.11 CN

A61K 31/506(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 37/00(2006.01)

2016.01.11

A61P 29/00(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/CN2014/082084 2014.07.11

CN 102083800 A,2011.06.01,

(87)PCT国际申请的公布数据

CN 101421250 A,2009.04.29,

W02015/003658 EN 2015.01.15

CN 102740847 A,2012.10.17,

审查员 李帅

(73)专利权人 贝达药业股份有限公司

地址 311100 浙江省杭州市余杭经济技术
开发区红丰路589号

权利要求书9页 说明书64页

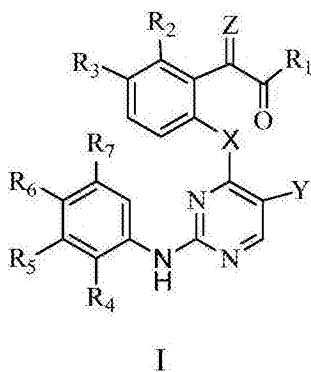
(54)发明名称

酪氨酸蛋白激酶调节剂及其应用方法

(57)摘要

本发明公开了具有调节突变的表皮生长因子受体(EGFR)激酶及ALK激酶活性的杂环嘧啶类化合物。更具体地,本发明中公开的杂环嘧啶类化合物可以抑制、调节或调整激酶受体,尤其是能够选择性地调节各种不同EGFR突变体活性或ALK激酶的活性。本发明还公开了含有所述杂环嘧啶衍生物的药物组合物,以及通过施用该杂环嘧啶衍生物治疗与蛋白激酶活性尤其是EGFR或ALK激酶活性相关疾病的方法,包括非小细胞肺癌。

1. 式I所示的化合物或者其药学上可接受的盐，



其中，

X选自NR₁₆；其中R₁₆选自H；

Y选自卤素、甲基或卤素取代的甲基；

Z选自O；

R₁选自N(R₈) (R₉)；每个R₈和R₉分别独立地选自H、OH或C₁₋₆烷基；

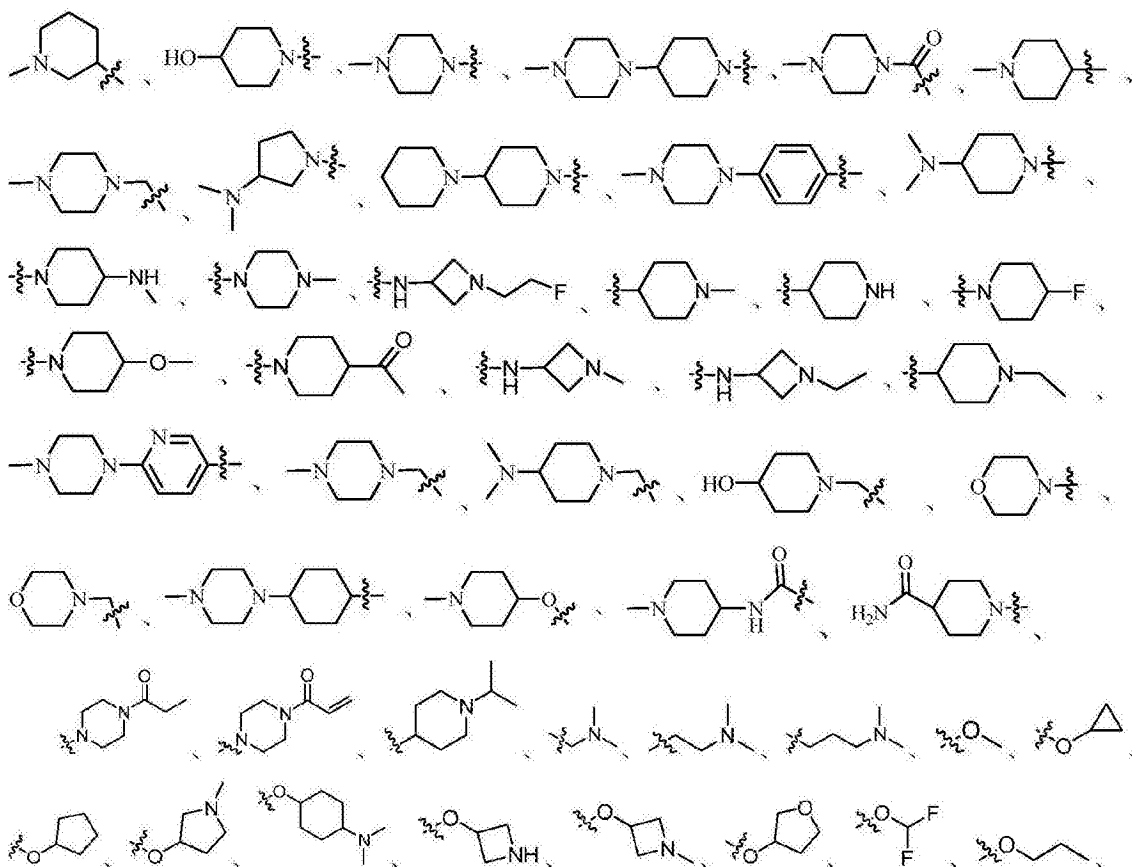
R₂选自H；

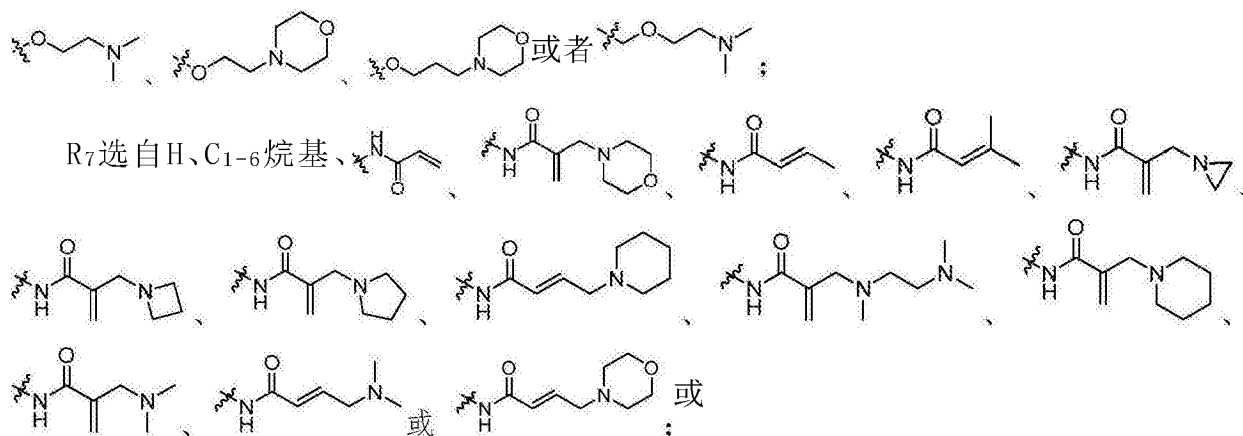
R₃选自H；

R₄选自H、C₁₋₆烷氧基或卤素；

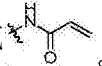
R₅选自H、C₁₋₆烷基、卤代烷基或C₁₋₆烷氧基；

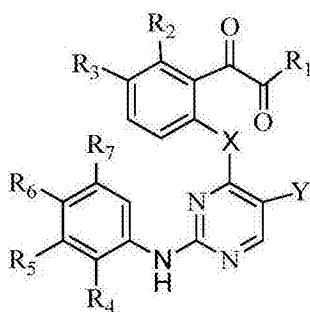
R₆选自-H、卤素、-OH、-OEt、-NH₂、-NHCH₃、-NCH₃CH₃、





R₆和R₇共同形成6元杂环,所述杂环未取代或者被-C(O)R₁₂取代,其中R₁₂独立地选自H、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₃₋₆)环烷基或(C₃₋₆)杂环基。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, Y选自Cl或CF₃。
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, Y是CH₃。
4. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₁₂选自(C₂₋₆) 烯基。
5. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₆选自.
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₆选自-H或-F。
7. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₈和R₉选自甲基。
8. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₁分别独立地选自-NHOH、-NH₂、-NHCH₃或-NCH₃CH₃。
9. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₁选自.
10. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₂、R₃和R₅均是H。
11. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₄选自H、-OCH₃、-OEt或.
12. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₄选自卤素。
13. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₄选自H、F、-OCH₃或.
14. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₅选自H、卤素取代的甲基或甲氧基。
15. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, R₇选自H、C₁₋₆烷基或.
16. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物如式II所示:



式 II

17. 根据权利要求16所述的化合物,其特征在于,X是NH。

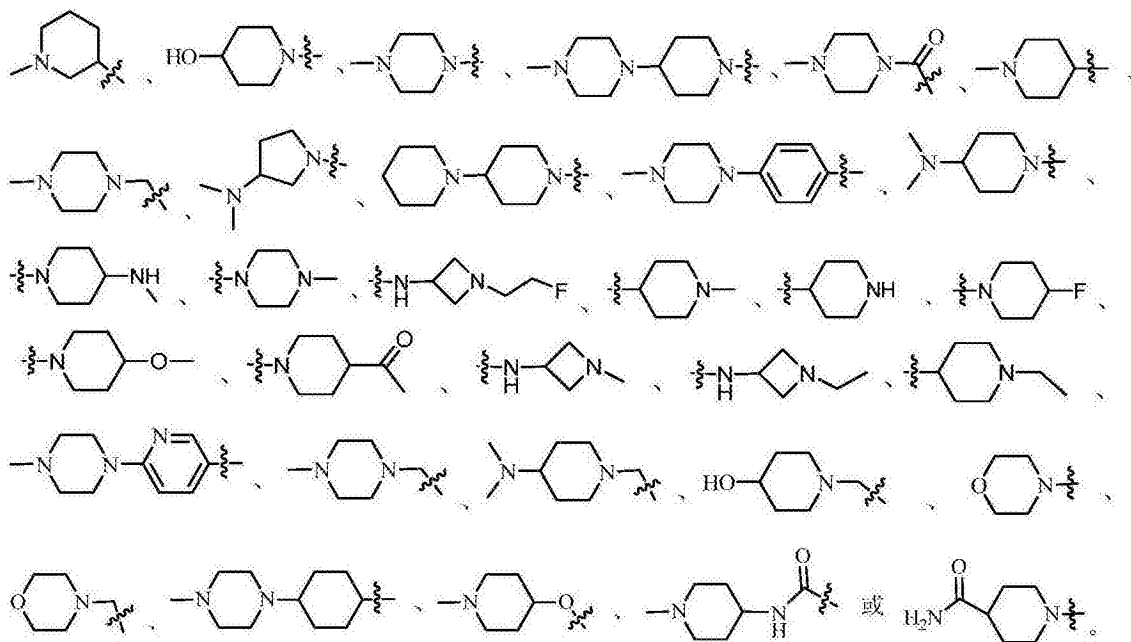
18. 根据权利要求16所述的化合物,其特征在于,Y选自Cl或CF₃。

19. 根据权利要求16所述的化合物,其特征在于,R₁选自-NHCH₃或-NCH₃CH₃。

20. 根据权利要求16所述的化合物,其特征在于,R₂、R₃和R₅均是H。

21. 根据权利要求16所述的化合物,其特征在于,R₄选自H、F、-OCH₃或.

22. 根据权利要求16所述的化合物,其特征在于,每个R₆分别独立地选自-OH、-OEt、-NHOH、-NH₂、-NHCH₃、-NCH₃CH₃、



23. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自:

1) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-羟基-2-氧代乙酰胺;

2) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

3) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

4) 2-(2-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

5) 2-(2-((5-氯-2-((2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

6) 2-(2-((5-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

7) 2-(2-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

8) 2-(2-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

9) 2-(2-((2-((2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-

4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

10) 2-(2-((2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

11) 2-(2-((2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

12) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;

13) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

14) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸;

15) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-(吗啉基甲基)丙烯酸;

16) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

17) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;

18) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

19) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

20) 2-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

21) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;

22) N-(3-((4-(2-(2-氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸;

23) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;

24) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

25) 2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

26) 2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;

27) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酸;

28) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酸;

29) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

30) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

31) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-甲基氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

32) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

33) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丁-2-烯酰胺;

34) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-烯酰胺;

35) (E)-N-(3-(5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺;

36) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺;

37) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

38) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-甲基氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

39) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺;

40) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-4-吗啉基丁-2-烯酰胺;

41) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺;

42) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

43) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

44) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-吗啉基丙氧基)苯基)丙烯酰胺;

45) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-甲基氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-吗啉基丙氧基)苯基)丙烯酰胺;

46) 2-(2-((2-((4-丙烯酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

47) 2-(2-((2-(4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

48) 2-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)

苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

49) 2-((氮杂环丙烷-1-基)甲基)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

50) 2-((氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

51) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)丙烯酰胺;

52) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)丙烯酰胺;

53) N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

54) N-(3-((4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺;

55) N-(5-((4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

56) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)-3-甲氧基丙酰胺;

57) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙氧基苯基)丙烯酰胺;

58) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(环戊氧基)苯基)丙烯酰胺;

59) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧代)苯基)丙烯酰胺;

60) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲氨基)环己基氧代)苯基)丙烯酰胺;

61) N-(2-((氮杂环丁烷-3-基)氧代)-5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

62) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧代)苯基)丙烯酰胺;

63) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-吗啉基苯基)丙烯酰胺;

64) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

65) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2-(吗啉基甲基)丙烯酰胺;

66) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺;

67) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺;

68) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺;

69) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酰胺;

70) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

71) 2-(2-((5-氯-2-(4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

72) 2-(2-((5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

73) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)丙酰胺;

74) (E)-N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-3-(二甲氨基)丙烯酰胺;

75) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-丙氧基苯基)丙烯酰胺;

76) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)-3-吗啉基丙酰胺;

77) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)丙烯酰胺;

78) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2-(((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)甲基)丙烯酰胺;

79) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-(((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)甲基)丙烯酰胺;

80) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺;

81) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-吗啉基苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺;

82) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二乙基-2-氧代乙酰胺;

83) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二乙基氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

84) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二乙基氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

85) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺;

86) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙氧基)甲基)苯基)丙烯酰胺;

87) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-

((2-(二甲氨基)乙氧基)甲基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

88) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((二甲氨基)甲基)苯基)丙烯酰胺;

89) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((二甲氨基)甲基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

90) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)丙烯酰胺;

91) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)丙烯酰胺;

92) N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)丙烯酰胺;

93) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)丙烯酰胺;

94) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

95) 2-(2-((2-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

96) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙基)苯基)丙烯酰胺;

97) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)丙基)苯基)丙烯酰胺;

98) 2-(2-((5-氯-2-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

99) 2-(2-((5-氯-2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺。

24. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的权利要求1-23任一项所述的化合物和药学上可接受的辅料。

25. 权利要求24所述的药物组合物, 其特征在于, 所述化合物与所述辅料的重量比为0.0001~10。

26. 权利要求24或25所述的药物组合物或权利要求1-23任一项所述的化合物用于制备给治疗对象治疗、预防、延迟或阻止癌症、癌转移、心血管疾病、免疫学疾病或眼部病症的发生或进展的药物的用途。

27. 根据权利要求26所述的用途, 其特征在于, 所述药物用作激酶抑制剂。

28. 根据权利要求27所述的用途, 其特征在于, 所述激酶包括EGFR、ALK或ALK融合蛋白。

29. 根据权利要求28所述的用途, 其特征在于, 所述的EGFR是发生突变的EGFR; 所述癌症是EGFR诱导的癌症, 所述EGFR诱导的癌症的特征是选自以下一个或多个突变: (i) L858R, (ii) T790M, (iii) L858R和T790M, (iv) delE746_A750, 或(v) delE746_A750和T790M。

30. 根据权利要求29所述的用途, 其特征在于, 所述的EGFR诱导的癌症是指非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、胰腺癌、头颈部癌、乳腺癌、大肠癌、上皮癌、卵巢癌、前列腺癌或腺癌。

31. 根据权利要求30所述的用途,其特征在于,所述头颈部癌是头颈鳞状细胞癌。

32. 根据权利要求28所述的用途,其特征在于,所述的ALK融合蛋白是EML4-ALK或NPM-ALK激酶。

33. 根据权利要求26-32任一项所述的用途,其特征在于,所述的治疗对象为人类。

34. 权利要求1-23任一项所述的化合物或权利要求24或25所述的药物组合物制备用于给治疗对象治疗由于激酶调节紊乱导致的疾病的药物的用途,其特征在于,所述激酶包括EGFR、ALK或ALK融合蛋白。

35. 根据权利要求34所述的用途,其特征在于,所述的疾病是EGFR诱导的癌症,该EGFR诱导的癌症的特征是选自以下一个或多个突变:(i) L858R, (ii) T790M, (iii) L858R和T790M, (iv) delE746_A750, 或 (v) delE746_A750和T790M。

36. 根据权利要求35所述的用途,其特征在于,所述的EGFR诱导的癌症是指非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、胰腺癌、头颈部癌症、乳腺癌、大肠癌、上皮癌、卵巢癌、前列腺癌或腺癌。

37. 根据权利要求36所述的用途,其特征在于,所述头颈部癌是头颈鳞状细胞癌。

38. 根据权利要求37所述的用途,其特征在于,所述的ALK融合蛋白是EML4-ALK或NPM-ALK激酶。

39. 根据权利要求34-38任一项所述的用途,其特征在于,所述的治疗对象为人类。

酪氨酸蛋白激酶调节剂及其应用方法

技术领域

[0001] 本发明涉及具有调节选择性突变的表皮生长因子受体 (EGFR) 激酶活性的杂环嘧啶化合物,其通过调节增殖、分化、程序性细胞死亡、迁移和化学侵袭等细胞活动发挥作用。更具体地,本发明提供的嘧啶化合物能够选择性地抑制、调节和/或调整激酶受体,特别是调节与上述的细胞活动中的变化相关的各种EGFR突变体的活性。本发明还涉及含有嘧啶衍生物的药物组合物,以及治疗与蛋白激酶活性相关疾病的方法,特别是包括施用所述的嘧啶衍生物治疗与EGFR激酶活性相关的疾病如非小细胞肺癌的方法。

背景技术

[0002] 表皮生长因子受体 (EGFR, Erb-B1) 是蛋白质家族的一员,参与正常细胞和恶性肿瘤细胞的增殖 (Arteaga, C.L. J. Clin Oncol 19, 2001, 32-40)。至少70%的人类癌症中存在表皮生长因子受体 (EGFR) 的过度表达 (Seymour, L.K., Curr Drug Targets 2, 2001, 117-133), 例如非小细胞肺癌 (NSCLC)、乳腺癌、神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌及前列腺癌等 (Raymond et al., Drugs 60Suppl 1, 2000, discussion 41-2; Salomon et al., Crit Rev Oncol Hematol 19, 1995, 183-232; Voldborg et al., Ann Oncol 8, 1997, 1197-1206)。因此,开发和设计以表皮生长因子受体酪氨酸激酶 (EGFR-TK) 作为靶点的化合物被广泛认为是非常有吸引力的,开发的该目标化合物能够特异性地和酪氨酸激酶结合并抑制其活性,阻断其在癌症细胞中的信号转导通路,从而作为诊断剂或治疗剂。例如,EGFR酪氨酸激酶 (EGFR-TK) 的可逆抑制剂特罗凯 (TARCEVATM), 已被美国FDA批准用于治疗NSCLC和晚期胰腺癌。其他抗EGFR靶点的小分子药物,包括拉帕替尼 (LAPATINIBTM) 和易瑞沙 (IRESSATM) 也已被批准。

[0003] 厄洛替尼和吉非替尼在治疗各种肺癌患者时疗效有限。当厄洛替尼或吉非替尼用于治疗各种肺癌患者 (没有挑选存在/不存在激活的 (突变体) EGFR) 时,肿瘤的缩小机率 (应答率) 仅为8%-10%,中位肿瘤进展时间约为2个月 (Shepherd et al NEJM 2004, Thatcher et al. Lancet 2005)。2004年发现厄洛替尼和吉非替尼被用于治疗含有EGFR体细胞突变的肺癌具有非常好的临床疗效 (Paez et al. Science 2004; Lynch et al. NEJM 2004; Pao et al PNAS 2004)。迄今为止确定的体细胞突变包括点突变,即在表达的蛋白质中单个氨基酸残基发生改变 (例如L858R, G719S, G719C, G719A, L861Q), 以及第19外显子小片段的表达框架缺失或第20外显子插入。10-15%的白人和30-40%的亚洲人非小细胞癌患者中都存在EGFR体细胞突变。EGFR突变更多见于非吸烟者、女性、腺癌患者以及东亚种族的患者中 (Shigematsu et al JNCI 2005)。这些患者群与之前临床认为最有可能受益于厄洛替尼或吉非替尼药物的患者群相同 (Fukuoka et al. JCO 2003; Kris et al JAMA 2003 and Shepherd et al NEJM 2004)。迄今为止,在用厄洛替尼或吉非替尼治疗EGFR突变的肿瘤患者中,已经有六例成功的临床治疗案例 (Inoue et al JCO 2006, Tamura et al Br. J. Cancer 2008; Asahina et al., Br. J. Cancer 2006; Sequist et al., JCO 2008)。目前此项研究已经累积诊断和治疗了超过200例EGFR突变的癌症患者。使用吉非替尼和厄洛替尼治

疗的患者中,影像学反应率为60-82%,中位进展时间为9.4到13.3个月。在晚期非小细胞肺癌患者中的治疗效果是铂类抗肿瘤药物(影像学反应率为20-30%,中位进展时间为3-4个月)化疗疗效的3-4倍(Schiller,et al JCO 2002)。最近完成的III期临床试验结果显示,用吉非替尼治疗EGFR突变的非小细胞肺癌患者时,其无进展生存期(PFS)(危险比=0.48(95%置信区间,0.36-0.64); $p<0.0001$)和肿瘤治疗反应率(71.3%对比47.2%; $P=0.0001$)较常规化疗显著延长(Mok et al.ESMO meeting 2008)。相反地,用吉非替尼治疗EGFR野生型的NSCLC患者时效果不如最初的用于晚期NSCLC的常规化疗(Mok et al ESMO meeting 2008)。因此,EGFR突变为NSCLC患者的治疗(EGFR TKIs)提供了一个比常规系统化疗更有效的重要的选择方法。很多临床中心已经将EGFR突变作为诊断NSCLC患者的常规指标。

[0004] 尽管吉非替尼/厄洛替尼在治疗EGFR突变的NSCLC患者时具有初期临床优势,但是在接受这些药剂治疗期间,大多数患者最终会发展为进行性癌症。初步研究表明,癌症复发患者发生了二次EGFR突变,例如T790M,主要由于吉非替尼和厄洛替尼不是EGFR T790M激酶活性的有效抑制剂(Kobayashi et al NEJM 2005and Pao et al PLOS Medicien2005)。进一步研究表明,对吉非替尼或厄洛替尼产生获得性耐药的患者的肿瘤中,约50%(24/48)发生了EGFR的T790M突变(Kosaka et al CCR 2006;Balak et al CCR 2006and Engelman et al Science 2007)。这种二次基因突变主要发生在“看门”(gatekeeper)氨基酸残基以及以激酶抑制剂治疗的疾病中的其它继发性耐药的等位基因的类似位置处(例如,在伊马替尼耐药的慢性粒细胞性白血病(CML)患者的ABL T315I突变)。

[0005] EGFR T790M的初步识别也表明,即使其包括T790M突变,不可逆的EGFR抑制剂CL-387,785仍然可以抑制EGFR。进一步的研究表明,其它不可逆EGFR抑制剂EKB-569和HKI-272也可以抑制EGFR T790M的磷酸化和含有T790M突变的EGFR突变型NSCLC细胞系的生长(Kwak et al PNAS 2005;Kobayashi et al NEJM 2005)。这些不可逆的EGFR抑制剂在结构上与可逆的EGFR抑制剂吉非替尼和厄洛替尼相似,不同的是它们有一个能在Cys 797处和EGFR共价结合的Michael受体。T790M突变不妨碍EGFR和不可逆抑制剂的结合,相反,其能在一定程度上通过增加和ATP酶的亲和性来对可逆抑制剂产生耐药性,至少在L858R/T790M突变的EGFR中是这样的(Yun et al.,PNAS 2008)。不可逆抑制剂克服这一耐药机理的原因是,一旦它们发生共价结合,它们就不能再和ATP竞争。这些发现促进了不可逆EGFR抑制剂的临床研发,用以治疗对吉非替尼或厄洛替尼产生获得性耐药的患者。目前有三种不可逆EGFR抑制剂(HKI-272,BIBW2992和PF00299804)正处于临床研发阶段。然而,到目前为止,临床前实验结果显示这些药物不能有效抑制含有T790M突变的EGFR。

[0006] 最近在EGFR L858R/T790M介导的肺癌小鼠模型中的研究显示,患支气管瘤的这些小鼠对单独应用HKI-272不敏感(Li et al Cancer Cell 2007)。所以即使在这个单一的EGFR驱动模型中,单独应用HKI-272不能使肿瘤缩小。与之形成鲜明对比的是,单独的厄洛替尼在治疗仅由EGFR突变引起的肺癌小鼠模型时具有显著的效果(Ji et al Cancer Cell2006),同时表明,HKI-272可能在用于治疗EGFR T790M的NSCLC患者时无效。关于BIBW2992也报道了同样的问题(Li et al.Oncogene 2008)。此外,抑制第19外显子的不同碱基缺失引起的EGFR T790M突变的Ba/F3细胞生长所需的HKI-272的IC50范围为200-800nM,而其一期临床试验的平均Cmax大约只有200nM(Yuza et al Cancer Biol

Ther2007;Wong et al CCR 2009in press)。因此继续开发出能够有效抑制EGFR T790M的EGFR靶点药物非常必要。

[0007] 目前所有EGFR抑制剂主要的缺陷是其对正常组织也有毒性。因为EGFR T790M的ATP亲和力和野生型EGFR相近,抑制EGFR T790M所需的不可逆EGFR抑制剂的浓度,同时也有效地抑制野生型EGFR。目前EGFR激酶抑制剂的明确的毒性,皮疹和腹泻正是非癌细胞组织中野生型EGFR被抑制的结果。这种抑制野生型EGFR引发的毒性作用使该抑制剂的剂量无法加大到有效的抑制EGFR T790M的血浆水平。目前希望研发出能够识别EGFR的特异性突变的抑制剂,但对野生型EGFR的作用很小。这样的药物在临床上将更加有效,并且作为治疗剂对癌症患者的顺应性更好。

[0008] 间变性淋巴瘤激酶(ALK)属于蛋白激酶的受体酪氨酸激酶(RTK)超家族。正常成人组织中的ALK表达限制在内皮细胞、周细胞和少量神经细胞。致癌的组成型活性的ALK融合蛋白在间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)和炎性肌纤维母细胞瘤(IMT)中表达。ALK近来已被认为是小部分非小细胞肺癌和成神经细胞瘤中的致癌基因(Choi et al,Cancer Res2008;68:(13);Webb et al,Expert Rev.Anticancer Ther.9(3),331-356,2009)。

[0009] 间变性大细胞淋巴瘤(ALCLs)是高度非霍奇金淋巴瘤家族的亚型,具有确切的形态、免疫表型和预后。假定ALCLs源自T细胞,在少量病例中,也可以表现出B细胞表型。此外,有40%的病例不知道细胞起源,从而被分类为“null”。基于CD30(Ki-1)的表达,首次被Stein等人描述为组织学实体,ALCL表现为影响皮肤、骨骼、软组织和其它器官,包括或不包括淋巴结的全身性疾病。ALCL可以被划分为至少两种亚型,特征在于存在或不存在间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因位点与多种融合伴侣例如核磷蛋白(NPM)之间的染色体重排。约50-60%的ALCL病例与t(2;5)(p23;q35)染色体易位相关,其产生一个由与NPM并置的ALK酪氨酸激酶受体的胞内结构域构成的杂合基因。得到的融合蛋白NPM-ALK具有组成型的酪氨酸激酶活性,并且显示其在体外转化多种造血细胞类型并在体内支持肿瘤形成。

[0010] NPM-ALK是间变性淋巴瘤激酶的致癌融合蛋白变体,该变体由染色体异位产生,与人类间变性大细胞淋巴瘤的发病机理有关(Pulford K,Morris SW,Turturro F.Anaplastic lymphoma kinase proteins in growth control and cancer.J Cell Physiol 2004;199:330-58)。组成型活性ALK嵌合蛋白的异常表达在ALCL发病机理中的作用已得到很好确定(Weihua Wan,et.al.Anaplastic lymphoma kinase activity is essential for the proliferation and survival of anaplastic large cell lymphoma cells.Blood First Edition Paper,prepublished online October 27,2005;DOI 10.1182/blood-2005-08-3254)。NPM-ALK与ALCL中淋巴瘤细胞的细胞增殖和凋亡的异常密切相关(Pulford et al,2004)。

[0011] 其他频率较低的ALK融合配偶,例如原肌球蛋白-3和网格蛋白重链,也在ALCL和CD30-阴性弥漫性大细胞淋巴瘤中被鉴定出来。尽管在信号传导和一些生物学功能上存在微小差异,但似乎所有融合转化为成纤维细胞和造血细胞。动物模型中NPM-ALK的致白血病潜力的大量分析已经进一步证实NPM-ALK和其他ALK重排在ALK-阳性ALCL和其他疾病的发展中的重要性。

[0012] 还在代表出多种其他肿瘤包括炎性肌纤维母细胞瘤(IMT)、神经外胚层瘤、成胶质细胞瘤、黑色素瘤、横纹肌肉瘤和食管鳞状细胞癌的细胞系和/或最初样品中检测到ALK融

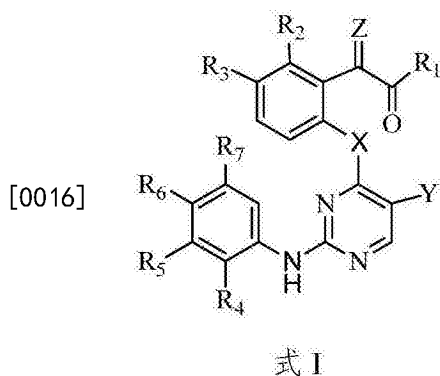
合蛋白(参见Webb TR,Slavish J等人Anaplastic lymphoma kinase:role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy.Expert Rev Anticancer Ther.2009;9 (3) :331-356的综述)。近来,在小比例的乳腺癌、结肠直肠癌和非小细胞肺癌中也与ALK有关(Lin E,Li L等人Exon Array Profiling Detects EML4-ALK Fusion in Breast,Colorectal,and Non-Small Cell Lung Cancers.Mol Cancer Res 2009;7 (9) :1466-76)。

[0013] 大约3-7%的肺癌中存在ALK融合,且很多报道证实了在NSCLC中存在多种不同的ALK重组。大多数的ALK融合变体包括部分棘皮动物微管相关蛋白样4 (EML4) 基因与ALK基因。在NSCLC中已经发现了至少9种不同的EML4-ALK融合变体(Takeuchi et al.Multiplex reverse transcription-PCR screening for EML4-ALK fusion transcripts.Clin Cancer Res.2008,15 (9) :3143-9)。此外,非-EML4融合伴侣也被发现,包括KIF5B-ALK (Takeuchi et al.KIF5B-ALK,a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer.2009,15 (9) :3143-9) 和TFG-ALK(Rikova et al.Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer.Cell2007,131 (6) :1190-203)。

[0014] 多种N-端融合伴侣促进二聚作用和组成型激酶活性。ALK融合体的下游信号导致细胞生长与增殖的细胞通路的活化。(Mosse et al.Inhibition of ALK signaling for cancer therapy.Clin Cancer Res.2009,15 (18) :5609-14)。

发明内容

[0015] 本发明涉及作为EGFR或ALK抑制剂的杂环嘧啶类化合物,及其在治疗由EGFR或ALK介导的疾病中的应用。本发明所述化合物具有如式I所示的通式结构或其药学上可接受的盐:



[0017] 其中,

[0018] X选自不存在、O、S或NR₁₆;其中R₁₆选自H或C₁₋₆烷基;

[0019] Y选自卤素、OH、NH₂、CN、N₃、NO₂或取代或未取代的C₁₋₆烷基;

[0020] Z选自O、S、NR₂₀或CR₂₀R₂₁;其中每个R₂₀和R₂₁分别独立地选自H、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基,或取代或未取代的C₁₋₆烷氧基;

[0021] R₁选自OH、N(R₈)(R₉)、N(R₈)(CH₂)N(R₈)(R₉)、N(R₈)(R₉)CO(R₉)、N(R₈)CO(R₉)、C(O)R₈、C(O)OR₈、C(O)NH₂、C(O)NH(R₈)、C(O)N(R₈)(R₉)、烷基、卤代烷基、芳基、芳基烷基、烷氧基、

杂芳基、杂环基或环烷基,且每一个任意地取代或不取代;每个R₈和R₉分别独立地选自H、OH、烷基、烯基、乙烯基、杂环基、环烷基或环烷基,且每一个任意地取代或不取代;

[0022] R₂选自H、F或C₁₋₄烷基;或

[0023] R₂和R₁以及与它们连接的原子共同形成5-7元杂环,其中所述杂环含有1-3个分别独立地选自P、N、O或S的杂原子,所述杂环可以是取代或未取代的;

[0024] R₃选自H、卤素或含有1或2个N原子的5元或6元杂环,所述杂环可以是取代或未取代的;或

[0025] R₂和R₃共同形成5-12元的取代或未取代的杂环,所述杂环含有1、2、3或4个分别独立地选自N或O的杂原子;

[0026] R₄选自H、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆烯氧基、C₃₋₆环烷氧基、卤素、-O-杂环基、杂环基或-NR₂₄(CH₂)_pNR₂₄R₂₅,且每一个任意地取代或不取代;P选自0、1、2或3,且每个R₂₄和R₂₅分别独立地选自H、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆烷氧基;

[0027] R₅选自H、F、C₁₋₆烷基、卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、环烷氧基、

[0028] -NR₁₅C(O)(CH₂)_nCR₁₇=CR₁₈R₁₉、-NR₁₅C(O)(CH₂)_nOCHR₁₇R₁₈、

[0029] -NR₁₅C(O)(CH₂)_nCR₁₇(CH₂)_mCHR₁₈R₁₉、-NR₁₅C(O)(CH₂)_nCR₁₇=CH(CH₂)_mNR₁₈R₁₉、

[0030] -NR₁₅C(O)CR₁₇(CH₂)_mNR₁₈(CH₂)_nNR₁₈R₁₉、-NR₁₅C(O)(CH₂)_nCHR₁₇R₁₈、

[0031] -NR₁₅C(O)(CH₂)_nCR₁₇(CH₂)_mCHR₁₈R₁₉、或
$$-NR_{15}C(O)(CH_2)_n\overset{R_{17}}{\overset{\parallel}{C}}(CH_2)_mCHR_{18}R_{19}$$
,且每一个任

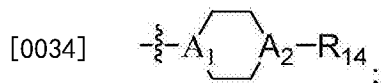
意地取代或不取代;或R₅是含有1、2或3个分别独立地选自N或O杂原子的5元或6元杂环,所述杂环可以是取代或未取代的;每个R₁₅、R₁₇、R₁₈和R₁₉分别独立地选自不存在、-H、-OH、-NH₂、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂烷基、杂环基、连接键或杂芳基,且每一个任意地取代或不取代;所述m和n分别独立地选自0、1、2或3;

[0032] R₇选自H、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆烯氧基、C₃₋₆环烷氧基、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-NR₁₀C(O)OR₁₁、-NR₂₂C(O)CR₂₃=CR₁₀R₁₁、-NR₂₂C(O)CR₂₃(CH₂)_sCHR₁₀R₁₁、

$$NR_{15}C(O)(CH_2)_n\overset{R_{23}}{\overset{\parallel}{C}}(CH_2)_mCHR_{18}R_{19}$$
、-NR₂₂C(O)CR₂₃=CR₁₀(CH₂)_sR₁₁、-NR₂₂C(O)CR₂₃(CH₂)_sNR₁₀(CH₂)

_tNR₁₀R₁₁、或-NR₂₂C(O)(CH₂)_sCR₂₃=CH(CH₂)_tNR₁₀R₁₁,且每一个任意地取代或不取代;或是含有1、2或3个分别独立地选自N或O杂原子的5元或6元杂环,所述杂环可以是取代或未取代的;每个R₁₀、R₁₁、R₂₂和R₂₃分别独立地选自H、烷基、烯基、炔基、杂环基、环烷基、环烷氧基、杂烷基或连接键,且每一个任意地取代或不取代;或R₁₀和R₁₁以及与它们连接的原子共同形成3元、4元、5元或6元杂环,所述杂环可以是取代或未取代的;每个s和t分别独立地选自0、1、2或3;

[0033] R₆可以和R₇共同形成6元杂环,或R₆选自H、卤素、-CN、-NO₂、环烷基、杂烷基、杂环基、杂环-CO-烷基、杂环-CO-烯基、杂芳基、-R₁₂、-OR₁₃、-O-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂-NR₁₂R₁₃、-NR₁₂-OR₁₃、-C(O)GR₁₃、-OC(O)GR₁₃、-NR₁₂C(O)GR₁₃、-SC(O)GR₁₃、-NR₁₂C(=S)GR₁₃、-OC(=S)GR₁₃、-C(=S)GR₁₃、-YC(=NR₁₂)GR₁₃、-GC(=N-OR₁₂)GR₁₃、-GC(=N-NR₁₂R₁₃)GR₁₃、-GP(=O)(GR₁₂)(GR₁₃)、-NR₁₂SO₂R₁₃、-S(O)_rR₁₃、-SO₂NR₁₂R₁₃、-NR¹SO₂NR₁₂R₁₃、-O(CH₂)_rR₁₃、-O(CH₂)_rNR₁₂R₁₃、-NR₁₂(CH₂)_rNR₁₂R₁₃、-NR₁₂(CH₂)_rR₁₃、-(CH₂)_rNR₁₂R₁₃或-CH₂O(CH₂)_rNR₁₂R₁₃,且每一个任意地取代或不取代;或



[0035] 每个G分别独立地选自连接键、-O-、-S-或-NR₁₅；其中每个R₁₂、R₁₃和R₁₅分别独立地选自H、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂烷基、杂环基或杂芳基，且每一个任意地取代或不取代；

[0036] r选自0、1、2或3；

[0037] 每个A₁和A₂分别独立地选自CH或N；R₁₄选自烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂烷基、杂环基或杂芳基，且每一个任意地取代或不取代。

[0038] 关于式(I)所示化合物，本发明进一步提供了一些优选的技术方案。

[0039] 一些实施方式中，式(I)中的Y选自卤素或取代或未取代的C₁₋₆烷基。

[0040] 一些实施方式中，式(I)中的Y选自卤素、甲基或卤素取代的甲基。

[0041] 一些实施方式中，式(I)中的Y选自Cl或CF₃。

[0042] 一些实施方式中，式(I)中的Y是CH₃。

[0043] 一些实施方式中，式(I)中的X是NR₁₆。

[0044] 一些实施方式中，式(I)中的R₁₆是H。

[0045] 一些实施方式中，式(I)中的Z选自O或CH₂。

[0046] 一些实施方式中，式(I)中的Z是O。

[0047] 一些实施方式中，式(I)中的r选自0、1或2。

[0048] 一些实施方式中，式(I)中的r是3。

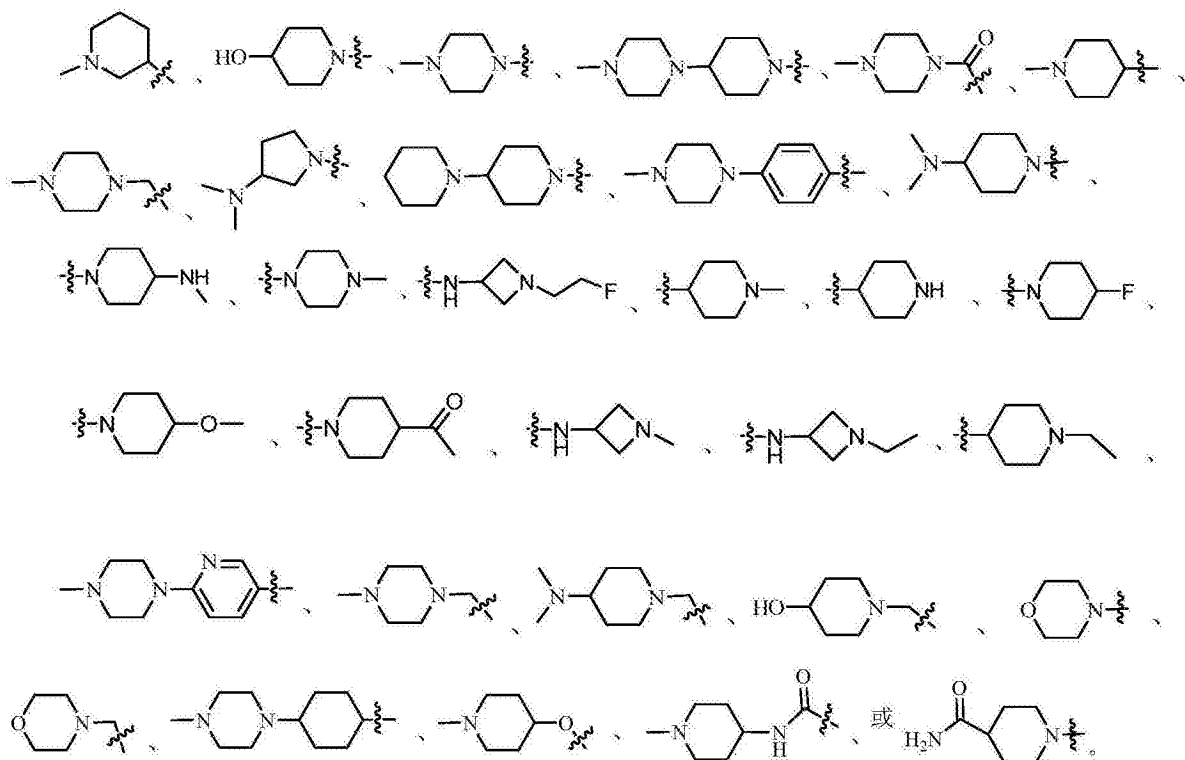
[0049] 一些实施方式中，式(I)中的每个R₆分别独立地选自H、卤素、-R₁₂、-OR₁₃或-NR₁₂R₁₃，且每一个任意地取代或不取代。

[0050] 一些实施方式中，式(I)中的每个R₆和R₇共同形成6元杂环，所述杂环可选择性的被H、OH、烷基、烯基、杂环基、环烷基、-OR₁₃、-C(O)R₁₂、-NR₁₂R₁₃或环烷基取代；或R₆选自-O(CH₂)_rR₁₃、-O(CH₂)_rNR₁₂R₁₃、-NR₁₂(CH₂)_rNR₁₂R₁₃、-NR₁₂(CH₂)_rR₁₃、-(CH₂)_rNR₁₂R₁₃、或-CH₂O(CH₂)_rNR₁₂R₁₃，且每一个任意地取代或不取代，所述取代基选自取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未被取代的C₂₋₆烯基、取代或未被取代的C₂₋₆炔基、卤代烷基、卤素、取代或未被取代的烷氧基、-NH₂、-NCH₃CH₃或-NHCH₃。

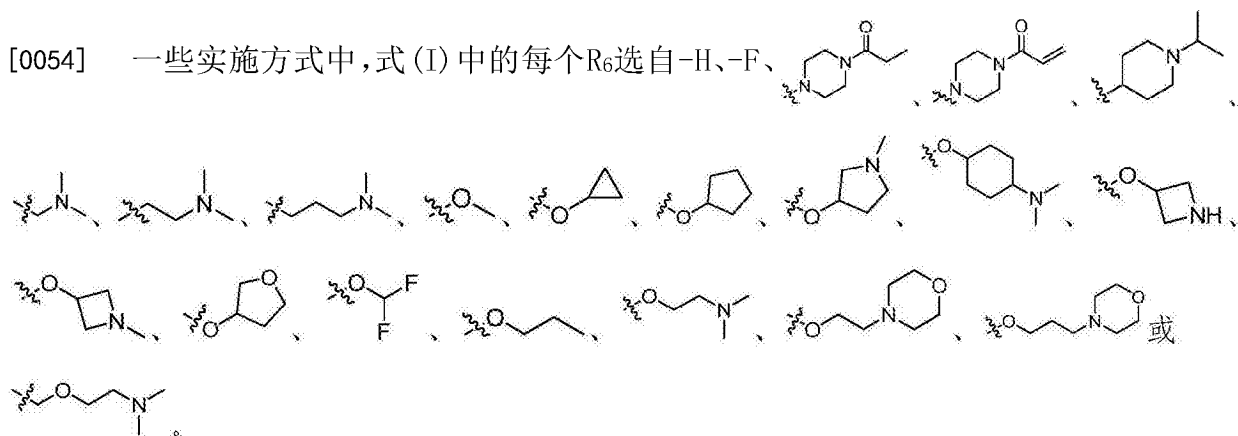
[0051] 一些实施方式中，式(I)中的每个R₁₂、R₁₃或R₁₅分别独立地选自H、(C₁₋₆)烷基、(C₂₋₆)烯基、(C₃₋₆)环烷基或(C₃₋₆)杂环基，且每一个任意地取代或不取代。

[0052] 一些实施方式中，式(I)中的每个R₆选自-OH、-OEt、-NH₂、-NHCH₃、-NCH₃CH₃、

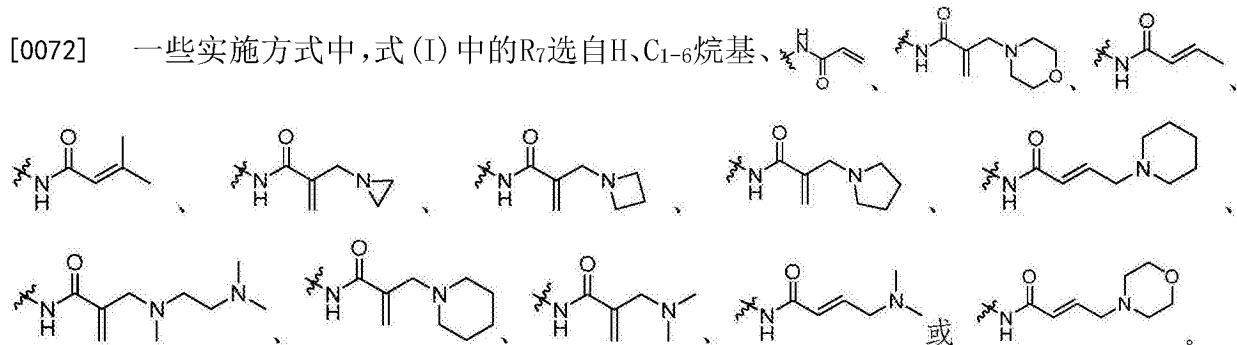
[0053]



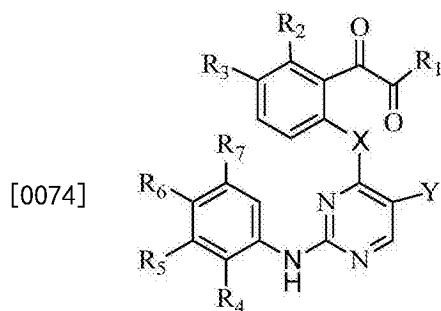
[0054]

一些实施方式中,式(I)中的每个R₆选自-H、-F、[0055] 一些实施方式中,式(I)中的每个R₂和R₃分别独立地选自H或卤素。[0056] 一些实施方式中,式(I)中的R₂和R₃均是H。[0057] 一些实施方式中,式(I)中的R₁选自OH、N(R₈)(R₉)、烷基、烷氧基或卤代烷基,且每一个任意地取代或不取代。[0058] 一些实施方式中,式(I)中的每个R₈和R₉分别独立地选自H、OH、C₁₋₆烷基或C₂₋₆烯基。[0059] 一些实施方式中,式(I)中的每个R₈和R₉分别独立地选自选自甲基或乙烯基。[0060] 一些实施方式中,式(I)中的每个R₈和R₉分别独立地选自杂环基、环烷基或环烯基,且每一个任意地取代或不取代。[0061] 一些实施方式中,式(I)中的每个R₁分别独立地选自-OH、-OEt、-NH₂、-NHCH₃、-NCH₃CH₃、-NHCH₂CH₂NCH₃CH₃、-NHCH₂CH₂OH、

$\text{CR}_{23}(\text{CH}_2)_s\text{CHR}_{10}\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(0)\text{CR}_{23}=\text{CR}_{10}(\text{CH}_2)_s\text{R}_{11}$ 、 $-\text{NR}_{22}\text{C}(0)\text{CR}_{23}(\text{CH}_2)_s\text{NR}_{10}(\text{CH}_2)_t\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ 或 $-\text{NR}_{22}\text{C}(0)(\text{CH}_2)_s\text{CR}_{23}=\text{CH}(\text{CH}_2)_t\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$,且每一个任意地取代或不取代;每个 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{22} 和 R_{23} 分别独立地选自H、烷基、烯基、杂环基、环烷基、环烷氧基、杂烷基或连接键,且每一个任意地由取代基取代或不取代,所述取代基为 C_{1-6} 烷基、烷氧基、杂环基、环烷基、环烷氧基、杂烷基或连接键;每个s和t分别独立地选自0、1或2。



[0073] 一些实施方式中,式(I)所示化合物即式(II)所示化合物:



式 II

[0075] 本发明进一步提供了一些式(II)更优选的技术方案。

[0076] 一些实施方式中,式(II)中的X是NH。

[0077] 一些实施方式中,式(II)中的Y选自卤素或卤代烷基。

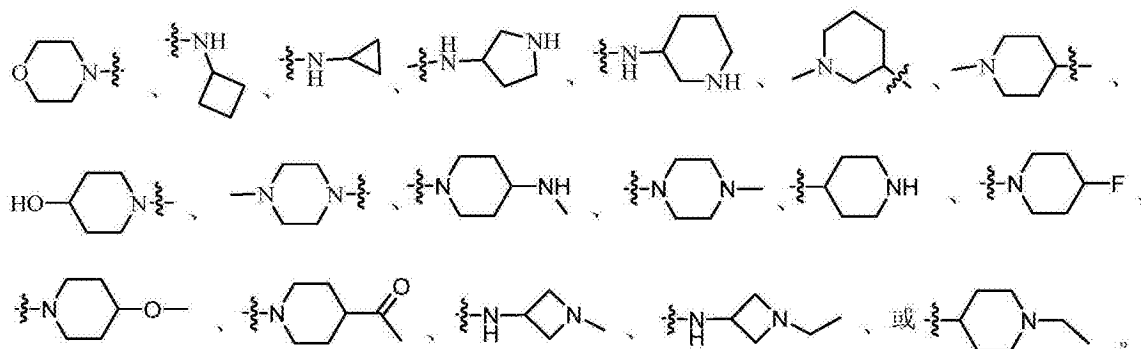
[0078] 一些实施方式中,式(II)中的Y选自Cl或 CF_3 。

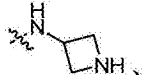
[0079] 一些实施方式中,式(II)中的Y是 C_{1-6} 烷基。

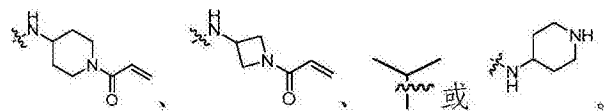
[0080] 一些实施方式中,式(II)中的Y是 CH_3 。

[0081] 一些实施方式中,式(II)中的每个 R_1 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OEt}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、

[0082]

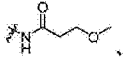


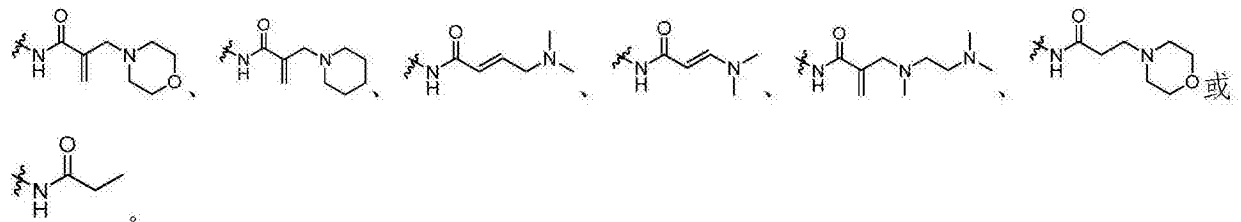
[0083] 一些实施方式中,式(II)中的每个R₁分别独立地选自-CH₂CH₃、、、



[0084] 一些实施方式中,式(II)中的R₂、R₃、R₅和R₇均是H。

[0085] 一些实施方式中,式(II)中的R₂、R₃和R₅均是H。

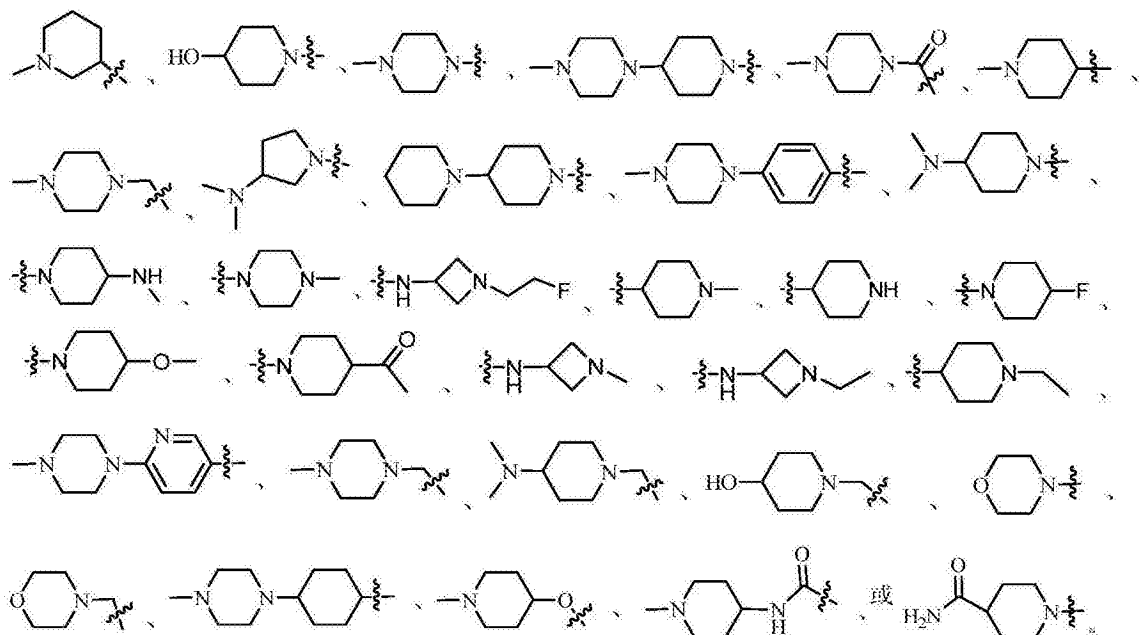
[0086] 一些实施方式中,式(II)中的R₅选自H、卤素取代的甲基、甲氧基、、、

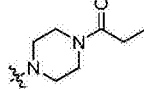
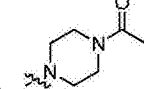


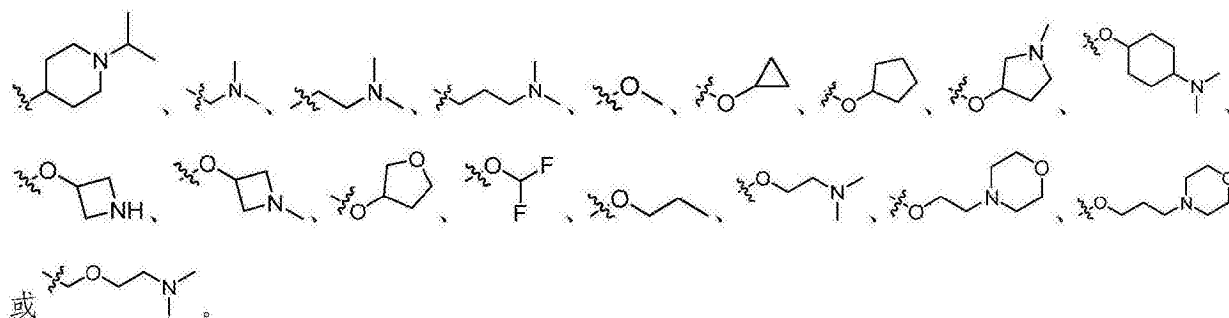
[0087] 一些实施方式中,式(II)中的R₄选自H、F、-OCH₃、、、 或 。

[0088] 一些实施方式中,式(II)中的每个R₆独立地选自-OH、-OEt、-NHOH、-NH₂、-NHCH₃、-NCH₂CH₃、

[0089]



[0090] 一些实施方式中,式(II)中的每个R₆独立地选自-H、-F、、、



[0091] 本发明进一步提供了一些关于式(I)或式(II)所示化合物的特别优选的技术方案,所述化合物是指:

[0092] 1) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酸乙酯;

[0093] 2) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酸;

[0094] 3) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-羟基-2-氧代乙酰胺;

[0095] 4) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0096] 5) 2-(2-(5-氯-2-(4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯;

[0097] 6) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0098] 7) 2-(2-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0099] 8) 2-(2-((5-氯-2-((2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0100] 9) 2-(2-((5-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0101] 10) 2-(2-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0102] 11) 2-(2-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0103] 12) 2-(2-((2-((2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0104] 13) 2-(2-((2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0105] 14) 2-(2-((2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

[0106] 15) 2-(2-((2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酸;

- [0107] 16) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;
- [0108] 17) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;
- [0109] 18) 1-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮;
- [0110] 19) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(2-二甲氨基乙基)-2-氧代乙酰胺;
- [0111] 20) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(2-羟乙基)-2-氧代乙酰胺;
- [0112] 21) 1-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-3-甲基丁烷-1,2-二酮;
- [0113] 22) 1-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烷-1,2-二酮;
- [0114] 23) 1-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-3-(二甲氨基)丙烷-1,2-二酮;
- [0115] 24) N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;
- [0116] 25) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺;
- [0117] 26) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0118] 27) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧-N-(哌啶-4-基)乙酰胺;
- [0119] 28) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0120] 29) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸;
- [0121] 30) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0122] 31) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸;
- [0123] 32) 2-(2-((5-氯-2-((4-((1-(2-氟代乙烷基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0124] 33) 2-(2-((5-氯-2-((4-((1-(2-氟代乙烷基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸;
- [0125] 34) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0126] 35) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)

基) 苯基) 丙烯酸;

[0127] 36) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基) 苯基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 丙烯酸;

[0128] 37) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基) 苯基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 丙烯酸;

[0129] 38) 2-(2-((5-氯-2-((4-(4-氟代哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 丙烯酸;

[0130] 39) 2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲氧基哌啶-1-基) 苯基) 氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 丙烯酸;

[0131] 40) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酸;

[0132] 41) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基) -4-甲氧基苯基)-2-(吗啉基甲基) 丙烯酸;

[0133] 42) 1-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮;

[0134] 43) 1-(2-((2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基) 苯基氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮;

[0135] 44) 1-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮;

[0136] 45) 1-(2-((2-(4-(4-(二甲氨基) 哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮;

[0137] 46) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0138] 47) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;

[0139] 48) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0140] 49) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌啶-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺;

[0141] 50) 2-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺;

[0142] 51) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺;

[0143] 52) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-丙酰基哌啶-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0144] 53) 2-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0145] 54) 2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-丙酰基哌啶-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;

- [0146] 55) N-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;
- [0147] 56) N-(1-丙烯酰哌啶-4-基)-2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;
- [0148] 57) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0149] 58) N-(3-((4-(2-(2-氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0150] 59) N-(1-丙烯酰哌啶-4-基)-2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺;
- [0151] 60) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;
- [0152] 61) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;
- [0153] 62) 2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;
- [0154] 63) 2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺;
- [0155] 64) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0156] 65) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0157] 66) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0158] 67) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0159] 68) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0160] 69) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0161] 70) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丁-2-烯酰胺;
- [0162] 71) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基丁-2-烯酰胺;
- [0163] 72) (E)-N-(3-(5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺;
- [0164] 73) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺;
- [0165] 74) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基

基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

[0166] 75) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-甲基氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;

[0167] 76) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(2-(二甲氨基)乙基氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0168] 77) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(2-(二甲氨基)乙基氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0169] 78) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺;

[0170] 79) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-4-吗啉基丁-2-烯酰胺;

[0171] 80) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺;

[0172] 81) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0173] 82) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0174] 83) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-吗啉基丙氧基)苯基)丙烯酰胺;

[0175] 84) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-甲基氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-吗啉基丙氧基)苯基)丙烯酰胺;

[0176] 85) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-吗啉基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0177] 86) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(2-(二甲氨基)乙基氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0178] 87) 2-(2-((2-((4-丙烯酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0179] 88) 2-(2-((2-(4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0180] 89) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0181] 90) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-吗啉基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0182] 91) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0183] 92) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-吗啉基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0184] 93) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

- [0185] 94) 2-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;
- [0186] 95) 2-((氮杂环丙烷-1-基)甲基)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0187] 96) 2-((氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0188] 97) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)丙烯酰胺;
- [0189] 98) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)丙烯酰胺;
- [0190] 99) N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0191] 100) N-(3-((4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺;
- [0192] 101) N-(5-((4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0193] 102) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0194] 103) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)-3-甲氧基丙酰胺;
- [0195] 104) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙氧基苯基)丙烯酰胺;
- [0196] 105) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(环戊氧基)苯基)丙烯酰胺;
- [0197] 106) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-甲基吡咯烷-3-基)氧代)苯基)丙烯酰胺;
- [0198] 107) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲氨基)环己基氧代)苯基)丙烯酰胺;
- [0199] 108) N-(2-((氮杂环丁烷-3-基)氧代)-5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;
- [0200] 109) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧代)苯基)丙烯酰胺;
- [0201] 110) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-吗啉基苯基)丙烯酰胺;
- [0202] 111) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺;
- [0203] 112) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2-(吗啉基甲基)丙烯酰胺;
- [0204] 113) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)

基) 苯基)-2-((哌啶-1-基) 甲基) 丙烯酰胺;

[0205] 114) (E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基)-4-(二甲氨基) 丁-2-烯酰胺;

[0206] 115) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-(2-(二甲氨基) 乙氧基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0207] 116) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-(二氟甲氧基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0208] 117) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0209] 118) 2-(2-((5-氯-2-(4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0210] 119) 2-(2-((5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0211] 120) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-(2-(二甲氨基) 乙氧基) 苯基) 丙酰胺;

[0212] 121) (E)-N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基)-3-(二甲氨基) 丙烯酰胺;

[0213] 122) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-丙氧基苯基) 丙烯酰胺;

[0214] 123) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-氟苯基)-3-吗啉基丙酰胺;

[0215] 124) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-((四氢呋喃-3-基) 氧基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0216] 125) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基)-2-(((2-(二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) 甲基) 丙烯酰胺;

[0217] 126) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-4-甲氧基苯基)-2-(((2-(二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) 甲基) 丙烯酰胺;

[0218] 127) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-((2-二甲氨基乙基) (甲基) 氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺;

[0219] 128) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基)-2-((哌啶-1-基) 甲基) 丙烯酰胺;

[0220] 129) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-吗啉基苯基)-2-((哌啶-1-基) 甲基) 丙烯酰胺;

[0221] 130) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二乙基-2-氧代乙酰胺;

[0222] 131) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二乙基氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺;

[0223] 132) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二乙基氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-甲氧基苯基) 丙烯酰胺;

[0224] 133) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-5-(三氟甲基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0225] 134) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-4-((2-(二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0226] 135) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0227] 136) N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基氨基)-4-((四氢呋喃-3-基) 氧代) 苯基) 丙烯酰胺;

[0228] 137) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-((2-(二甲氨基) 乙氧基) 甲基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0229] 138) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-((2-(二甲氨基) 乙氧基) 甲基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺;

[0230] 139) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-((二甲氨基) 甲基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0231] 140) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-((二甲氨基) 甲基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺;

[0232] 141) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0233] 142) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-4-甲氧基-2-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0234] 143) N-(5-(5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0235] 144) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0236] 145) 2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0237] 146) 2-(2-((2-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0238] 147) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-(2-(二甲氨基) 乙基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0239] 148) N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基) 苯基氨基) 嘧啶-2-基) 氨基)-2-(3-(二甲氨基) 丙基) 苯基) 丙烯酰胺;

[0240] 149) 2-(2-((5-氯-2-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0241] 150) 2-(2-((5-氯-2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基) 苯基氨基) 嘧啶-4-基) 氨基) 苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺;

[0242] 本发明还提供了一种药物组合物, 包含治疗有效量的至少一种上述化合物和药学上可接受的辅料, 例如羟丙基甲基纤维素。在一些组合物中, 所述化合物与所述辅料的重量比大约为0.0001~10。

[0243] 此外,本发明还提供了上述式(I)或式(II)的药物组合物用于制备药物的用途。

[0244] 本发明进一步提供了所述用途的优选技术方案。

[0245] 一些实施方式中,所述药物用于治疗、预防、延迟或阻止癌症、癌转移、心血管疾病、免疫学疾病或眼部病症的发生或进展。

[0246] 一些实施方式中,所述药物用作激酶抑制剂。

[0247] 一些实施方式中,所述激酶包括EGFR、ALK、ALK融合蛋白、Flt3、Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2 (ErbB2)、HER4 (ErbB4)、Itk、Tec或Txk。

[0248] 一些实施方式中,所述的EGFR是发生突变的EGFR;所述癌症是EGFR诱导的癌症,所述EGFR诱导的癌症的特征是发生了一个或多个选自以下的突变:(i) L858R, (ii) T790M, (iii) L858R和T790M, (iv) delE746_A750,或(v) delE746_A750和T790M。

[0249] 一些实施方式中,所述的EGFR诱导的癌症是指非小细胞肺癌(NSCLS)、胶质母细胞瘤、胰腺癌、头部和颈部癌症(如鳞状细胞癌)、乳腺癌、大肠癌、上皮癌、卵巢癌、前列腺癌或腺癌。

[0250] 一些实施方式中,所述ALK融合蛋白是MEL4-ALK或NPM-ALK激酶。

[0251] 一些实施方式中,所述治疗对象为人类。

[0252] 本发明还提供了施用式(I)或式(II)化合物或上述药物组合物用于抑制治疗对象体内激酶活性的方法。

[0253] 本发明进一步提供了上述方法的优选技术方案。

[0254] 一些实施方式中,所述的激酶包括EGFR、ALK、ALK融合蛋白、Flt3、Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2 (ErbB2)、HER4 (ErbB4)、Itk、Tec或Txk。

[0255] 一些实施方式中,所述的EGFR是突变的EGFR,所述的ALK融合蛋白是MEL4-ALK或NPM-ALK激酶。

[0256] 此外,本发明还提供了给治疗对象治疗疾病的方法,该方法包括向治疗对象施用式(I)或式(II)化合物或上述药物组合物。

[0257] 本发明进一步提供了上述方法的优选技术方案。

[0258] 一些实施方式中,所述的疾病是由激酶调控紊乱导致的,所述激酶包括EGFR、ALK、ALK融合蛋白、Flt3、Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2 (ErbB2)、HER4 (ErbB4)、Itk、Tec或Txk。

[0259] 一些实施方式中,所述疾病是EGFR诱导的癌症,所述EGFR诱导癌症的特征是有一个或多个选自以下的突变:(i) L858R, (ii) T790M, (iii) L858R和T790M, (iv) delE746_A750,或(v) delE746_A750和T790M。

[0260] 一些实施方式中,所述的EGFR诱导的癌症选自非小细胞肺癌(NSCLS)、胶质母细胞瘤、胰腺癌、头部和颈部癌症(如鳞状细胞癌)、乳腺癌、大肠癌、上皮癌、卵巢癌、前列腺癌或腺癌。

[0261] 一些实施方式中,所述的ALK融合蛋白是MEL4-ALK或NPM-ALK激酶。

[0262] 一些实施方式中,所述的治疗对象为人类。

[0263] 术语“EGFR诱导的癌症”是指由EGFR基因中的突变改变EGFR核酸分子或多肽的生物学活性而导致的癌症,包括本发明中所提到的特异性突变。EGFR诱导的癌症可发生在任何组织,包括脑、血液、结缔组织、肝、口腔、肌肉、脾、胃、睾丸和气管。EGFR诱导的癌症包括:非小细胞性肺癌(NSCLS),包括一种或多种鳞状细胞癌、腺癌、细支气管肺泡癌(BAC)、局部

浸润性BAC、具有BAC特征的腺癌及大细胞癌；神经瘤，例如胶质母细胞瘤；胰腺癌；头颈癌（例如鳞状细胞癌）；乳腺癌；大肠癌；上皮癌，包括鳞状细胞癌；卵巢癌；前列腺癌；腺癌；以及由EGFR介导的其他癌症。

[0264] 术语“EGFR突变”或“突变”是指在EGFR蛋白的氨基酸或核苷酸序列或EGFR编码序列中的一个或多个缺失、替换或插入。EGFR突变还包括一个或多个片段的缺失、替换或插入，只要与野生型EGFR相比突变保持或升高酪氨酸激酶活性。在特定的EGFR突变中，激酶或磷酸化活性较野生型EGFR会有升高（例如，至少能够提高5%、10%、15%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或者甚至100%）。本发明所述的特定的EGFR突变，是指在人类EGFR中的氨基酸的相关位置发生突变，如NCBI GenBank参考序列：NP_005219.2所述。

[0265] 在本文中，术语“抑制表达EGFR突变的细胞增殖”是指可测定的体内或体外表达EGFR的细胞的生长速率的变缓、停滞或逆转。在理想状态下，通过合适的实验方法检测细胞生长速率（如在本发明所述的细胞生长实验），能够使细胞生长速率至少降低10%、20%、30%、50%或甚至70%。EGFR突变可以是本发明中所述的任一EGFR突变。

[0266] 此外，本发明还提供了上述至少一种化合物在治疗癌症、预防癌症转移、治疗心血管疾病、免疫学疾病或眼部病症中的应用。

[0267] 本发明还提供一种治疗患有蛋白激酶活性介导的病症的患者的方法，所述方法包括对患者施用有效治疗剂量的上述至少一种本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐。所述蛋白激酶的例子包括突变的EGFR、KDR、Tie-2、Flt3、FGFR3、AbI、Aurora A、c-Src、IGF-IR、ALK、c-MET、RON、PAK1、PAK2和TAK1。

[0268] 在一些实施方式中，所述由蛋白激酶活性介导的病症是癌症。

[0269] 所述癌症的例子包括实体瘤、肉瘤、纤维肉瘤、骨瘤、黑素瘤、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、畸胎瘤、造血系统恶性肿瘤或恶性腹水。

[0270] 本发明还提供了上述至少一种化合物或其药学上可接受的盐作为药物的应用。

[0271] 本发明进一步提供了至少一种上述化合物或其药学上可接受的盐在治疗癌症中的应用。

[0272] 此外，本发明还提供了一种治疗癌症的方法，所述癌症选自哺乳动物的肺癌、乳腺癌、大肠癌、肾细胞癌、胰腺癌、头颈癌、遗传性乳头状肾细胞癌、儿童肝细胞癌和胃癌，所述方法包括向需要这种治疗的哺乳动物施用有效治疗剂量的本发明提供的上述至少一种化合物或其药学上可接受的盐。

[0273] 本发明中，除另有说明，术语“卤素” (halogen) 是指氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团是指氟、氯和溴。

[0274] 本发明中，除另有说明，术语“烷基”包括直链、支链或环状的饱和单价烃基。例如，烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、环戊基、正己基、2-己基、2-甲基戊基和环己基。类似的，C₁₋₈烷基中的“C₁₋₈”是指含有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子以直链或支链形式排列的基团。

[0275] 烯基和炔基包括含直链、支链或环状的烯烃和炔烃。同样地，“C₂₋₈烯基”和“C₂₋₈炔基”是指含有2、3、4、5、6、7或8个碳原子以直链或支链形式排列的烯基或炔基。

[0276] 烷氧基是指由上述的直链、支链或环状烷基所形成的氧醚。

[0277] 本发明中,除另有说明,术语“芳基”是指取代或未取代含有碳原子的单环或多环环系。优选的芳基为6到10元的单环或双环芳环系。优选的芳基为苯基和萘基。最优选的芳基为苯基。

[0278] 本发明中,除另有说明,术语“杂环烷基”(heterocyclyl)是指取代或未取代的稳定的3到8元单环饱和环系,其由C原子及1到3个选自N、O或S的杂原子组成,并且其中N或S杂原子可选择性的被氧化,N杂原子也可以任意地被季铵化。杂环烷基可以与任何能够产生稳定结构的杂原子或碳原子连接。此类杂环烷基的实例包括但不限于,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、氧代哌啶基、氧代氮杂卓基、氮杂卓基、四氢呋喃基、二氧戊烷基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢恶唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉亚砷基、硫代吗啉砷基和噁二唑基。

[0279] 本发明中,除非另有说明,术语“杂环芳基”,是指未取代或取代的稳定的5元或6元单芳环系,或未取代或取代的9元或10元苯并稠合杂芳环系或双杂芳环系,所述苯并稠合杂芳环系或双杂芳环系由碳原子及1到4个选自N、O或S的杂原子组成,其中N或S杂原子可任意地被氧化,N杂原子可以被任意地季铵化。杂环芳基可以与任何能够产生稳定结构的杂原子或碳原子连接。杂环芳基的实例包括但不限于,噻吩基、呋喃基、咪唑基、异恶唑基、恶唑基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噁二唑基、三唑基、吡啶基、哒嗪基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并异恶唑基、苯并恶唑基、苯并吡唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、腺嘌呤基、喹啉基或异喹啉基。

[0280] 术语“羰基”是指C(O)基团。

[0281] 术语“烷氧基羰基”是指含有指定的碳原子个数(例如,C₁₋₆烷氧基羰基),或在此范围内任意碳原子数(例如,甲氧基羰基(MeOCO-)、乙氧基羰基或丁氧基羰基)的本发明的羧酸衍生物的直接链或支链酯。

[0282] 无论何时,术语“烷基”或“芳基”或者其前缀词根出现在取代基名称中(例如,芳烷基或二烷基氨基),均应按前述的包括那些限定的“烷基”和“芳基”对取代基进行解释。碳原子的指定数量(如C₁₋₆)应独立地指在一个烷基部分的碳原子的数量或一个更大的取代基中的烷基部分(其中烷基作为其前缀词根)。

[0283] 术语“烷基亚磺酰基”是指含有指定的碳原子个数(例如,C₁₋₆烷基亚磺酰基),或在此范围内任意碳原子数(例如,甲基亚磺酰基(MeSO-)、乙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基)的直接链或支链的烷基亚砷化合物。

[0284] 术语“烷基磺酰基”是指含有指定的碳原子个数(例如,C₁₋₆烷基磺酰基),或在此范围内任意碳原子数(例如,甲基磺酰基(MeSO₂-)、乙基磺酰基、异丙基磺酰基等)的直接链或支链的烷基砷化合物。

[0285] 术语“烷基硫基”是指含有指定的碳原子个数(例如,C₁₋₆烷基硫基),或在此范围内任意碳原子数(例如,甲硫基(MeS-)、乙硫基、异丙基硫基等)的直接链或支链的烷基硫醚化合物。

[0286] 术语“烯氧基”是指-O-烯基,其中烯基定义同前。

[0287] 术语“炔氧基”是指-O-炔基,其中炔基定义同前。

[0288] 本发明中术语“组合物”旨在包括含有特定数量的特定组分的产品,也包括任何由特定数量的特定组分直接或间接得到的产品。因此,包含本发明中的化合物作为活性组分

的药物组合物和制备该化合物的方法也是本发明的内容。而且,一些化合物的晶型可以多晶型形式存在,这些也包括在本发明中。此外,一些化合物与水(如水合物)或普通有机溶剂形成溶剂化物,这些溶剂化物也包含在本发明中。

[0289] 本发明提供的化合物也可以以药学上可接受的盐的形式存在。药物应用方面,本发明提供的化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。药学上可接受的盐的形式包括药学上可接受的酸/阴离子盐或碱/阳离子盐。药学上可接受的酸/阴离子盐一般以被无机酸或有机酸质子化的碱性氮形式存在。典型的有机或无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、高氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羟乙基磺酸、苯磺酸、草酸、扑酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己氨磺酸、水杨酸、糖精酸或三氟乙酸。药学上可接受的碱/阳离子盐,包括但不限于,铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。

[0290] 本发明化合物的药物前体包含在本发明的保护范围内。通常,所述药物前体是指很容易在体内转化成所需要的化合物的功能性衍生物。因此,本发明提供的治疗方法中的术语“给药”包括施用本发明公开的化合物,或虽未明确公开但对受试者给药后能够在体内转化为本发明公开的化合物治疗所述的各种疾病。有关选择和制备合适药物前体衍生物的常规方法,已记载在例如《药物前体设计》(Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985)这类书中。

[0291] 显然的,一个分子中任何取代基或特定位置的变量的定义是独立于分子中其他位置的。很容易理解,本领域普通技术人员可以通过现有技术手段及本发明中所述的方法,选择本发明中的化合物的取代基或取代形式,以提供化学上稳定且容易合成的化合物。

[0292] 本发明所述化合物可能含有一个或多个不对称中心,并可能由此产生非对映异构体和光学异构体。本发明包括所有可能的非对映异构体及其外消旋混合物、其基本上纯的拆分为对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。

[0293] 上述式(I)没有确切定义该化合物某一位置的立体结构。本发明包括式(I)所示化合物的所有立体异构体及其药学上可接受的盐。进一步地,立体异构体的混合物及分离出的特定的立体异构体也包括在本发明中。制备此类化合物的合成过程中,或使用本领域普通技术人员公知的外消旋化或差向异构化方法的过程中,制得的产品可以是立体异构体的混合物。

[0294] 当式(I)所示化合物存在互变异构体时,除非特别声明,本发明包括任何可能的互变异构体和其药学上可接受的盐,及它们的混合物。

[0295] 当式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐为溶剂化物或多晶型的形式时,本发明包括任何可能的溶剂化物和多晶型。形成溶剂化物的溶剂类型没有特别的限定,只要该溶剂是药理学上可以接受的。例如,水、乙醇、丙醇、丙酮等类似的溶剂都可以采用。

[0296] 术语“药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒的碱或酸制备的盐。当本发明提供的化合物是酸时,可以从药学上可接受的无毒的碱,包括无机碱和有机碱,方便地制得其相应的盐。从无机碱衍生的盐包括铝、铵、钙、铜(高价和低价)、三价铁、亚铁、锂、镁、锰(高价和低价)、钾、钠、锌之类的盐。特别优选铵、钙、镁、钾和钠的盐。能够衍生成药学上可接受的盐的无毒有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺,也包括环胺及含有取代基的胺,如天然存在的和合成的含取代基的胺。能够成盐的其他药学上可接受的无毒有机碱,包括离子交换树

脂以及精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N',N'-二苄乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、还原葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸,甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0297] 当本发明提供的化合物是碱时,可以从药理学上可接受的无毒的酸,包括无机酸和有机酸,方便制得其相应的盐。这样的酸包括,如,醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸等。较优地,柠檬酸、氢溴酸、甲酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。更优地,甲酸和盐酸。由于式(I)所示化合物将作为药物应用,所以优选使用基本上纯的形式,例如,至少60%纯度,更适当地至少75%的纯度,特别地至少98%的纯度(%是重量比)。

[0298] 本发明提供的药物组合物包括作为活性组分的式(I)所示化合物(或其药理学上可接受的盐)、一种药理学上可接受的赋形剂及其他可选的治疗组分或辅料。尽管任何给定的情况下,最适合的活性组分给药方式取决于接受给药的特定的主体、主体性质和病情严重程度,但是本发明的药物组合物包括适于口腔、直肠、局部和不经肠道(包括皮下给药、肌肉注射、静脉给药)给药的药物组合物。本发明的药物组合物可以方便地以本领域公知的单位剂型存在和药理学领域公知的任何制备方法制备。

[0299] 实际上,根据常规的药物混合技术,本发明式(I)所示化合物,或药物前体,或代谢物,或药理学上可接受的盐,可以作为活性组分,与药物载体混合成药物组合物。所述药物载体可以采取各种各样的形式,这取决于期望采用的给药方式,例如,口服或注射(包括静脉注射)。因此,本发明的药物组合物可以采用适于口服给药的独立单位的形式,如包含预定剂量的活性组分的胶囊剂、扁囊剂或片剂。进一步地,本发明的药物组合物可采用粉末、颗粒、溶液、水性悬浮液、非水液体、水包油型乳液,或油包水型乳液形式。另外,除了上述提到的常见的剂型,式(I)所示化合物或其药理学上可接受的盐,也可以通过控释的方式和/或输送装置给药。本发明的药物组合物可以采用任何制药学上的方法制备。一般情况下,这种方法包括使活性组分和组成一个或多个必要成分的载体缔合的步骤。一般情况下,所述药物组合物经由活性组分与液体载体或精细分割的固体载体或两者的混合物经过均匀的密切的混合制得。然后,该产品可以方便地制备成所需要的外观。

[0300] 因此,本发明的药物组合物包括药理学上可接受的载体和式(I)所示化合物或其药理学上可接受的盐。式(I)所示化合物或其药理学上可接受的盐,与其他一种或多种具有治疗活性的化合物也包括在本发明的药物组合物中。

[0301] 本发明采用的药物载体可以是,例如,固体载体、液体载体或气体载体。固体载体,包括乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸。液体载体,包括糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体,包括二氧化碳和氮气。制备药物口服制剂时,可以使用任何方便的制药学上的介质。例如,水、乙二醇、油类、醇类、增味剂、防腐剂、着色剂等可用于口服的液体制剂如悬浮剂、酏剂和溶液剂;而载体,如淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可用于口服的固体制剂如散剂、胶囊剂和片剂。考虑到易于施用,口服制剂首选片剂和胶囊,在此应用固体药学载体。可选地,片剂包衣可使用标准的水制剂或非水制剂技术。

[0302] 含有本发明化合物或药物组合物的片剂可通过,任选一种或多种辅助组分或辅药一起压制或成型制备。活性组分以自由流动的形式如粉末或颗粒,与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合,在适当的机器中,通过压制可以制得压制片剂。用一种惰性液体稀释剂浸湿粉末状的化合物或药物组合物,然后在适当的机器中,通过成型可以制得模制片。较优地,每个片剂含有大约0.05mg到5g的活性组分,每个扁囊剂或胶囊剂含有大约0.05mg到5g的活性组分。例如,拟用于人类口服给药的剂型包含约0.5mg到约5g的活性组分,与合适且方便计量的辅助材料复合,该辅助材料约占药物组合物总量的5%至95%。单位剂型一般包含约1mg到约2g的活性组分,典型的是25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、800mg或1000mg。

[0303] 本发明提供的适用于胃肠外给药的药物组合物可将活性组分加入水中制备成水溶液或悬浮液。可以包含适当的表面活性剂如羟丙基纤维素。在甘油、液态聚乙二醇,及其在油中的混合物,也可以制得分散体系。进一步地,防腐剂也可以包含在本发明的药物组合物中用于防止有害的微生物生长。

[0304] 本发明提供适用于注射的药物组合物,包括无菌水溶液或分散体系。进一步地,上述药物组合物可以制备成可用于即时配制无菌注射液或分散液的无菌粉末的形式。无论如何,最终的注射形式必须是无菌的,且为了易于注射,必须是易于流动的。此外,所述药物组合物在制备和储存过程中必须稳定。因此,优选抗微生物如细菌和真菌污染的保存。载体可以是溶剂或分散介质,例如,水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、液态聚乙二醇)、植物油及其适当的混合物。

[0305] 本发明提供的药物组合物,可以是适于局部用药的形式,例如,气溶胶、乳剂、软膏、洗液、撒粉或其他类似的剂型。进一步地,本发明提供的药物组合物可以采用适于经皮给药装置使用的形式。利用本发明式(I)所示化合物,或其药学上可接受的盐,通过常规的加工方法,可以制备这些制剂。作为一个例子,乳剂或软膏剂的制备是通过在约5wt%到10wt%的上述化合物中加入亲水性材料和水,制得具有预期一致性的乳剂或软膏。

[0306] 本发明提供的药物组合物,可以制成以固体为载体,适用于直肠给药的形式。优选的剂型为混合物形成单位剂量的栓剂。适当的辅料包括本领域常用的可可脂和其他材料。栓剂可以方便地制备,首先药物组合物与软化或熔化的辅料混合,然后冷却和模具成型而制得。

[0307] 除了上述提到的载体组分外,上述药制剂还可以包括,适当的,一种或多种附加的辅料组分,如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂和防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外,其他的辅药还可以包括调节药物与血液等渗透压的促渗剂。包含式(I)所示化合物,或其药学上可接受的盐的药物组合物,也可以制备成粉剂或浓缩液的形式。

[0308] 一般情况下,治疗上述所示的状况或不适,药物的剂量水平约为每天0.01mg/kg体重到150mg/kg体重,或者每个病人每天0.5mg到7g。例如,炎症、癌症、牛皮癣、过敏/哮喘、免疫系统的疾病和不适、中枢神经系统(CNS)的疾病和不适,有效治疗的药物剂量水平为每天0.01mg/kg体重到50mg/kg体重,或者每个病人每天0.5mg到3.5g。

[0309] 但是,可以理解,任何特定病人的具体剂量水平将取决于多种因素,包括年龄、体重、综合健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄率、药物联用的情况和接受治疗的特定疾病的严重程度。

[0310] 为了使上述内容更清楚、明确,下面将进一步阐述本发明。

具体实施方式

[0311] 以下实施例用以更好地理解本发明。除另有说明,所有的部分和百分数均以重量计算,所有的温度均为摄氏度。实施例中使用了下列缩略语:

[0312] ATP:三磷酸腺苷;

[0313] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;

[0314] DMF:N,N-二甲基甲酰胺;

[0315] DMA:N,N-二甲基乙酰胺;

[0316] DMAP:4-N,N-二甲氨基吡啶;

[0317] DMSO:二甲基亚砷;

[0318] DEAD:偶氮二甲酸二乙酯;

[0319] HATU:O-(7-偶氮苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯;

[0320] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;

[0321] EDC:1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺;

[0322] TBAB:四丁基溴化铵;

[0323] TEA:三乙胺;

[0324] EtOAc:乙酸乙酯;

[0325] GSR:谷胱甘肽-S-转移酶;

[0326] Crk:CT10(鸡肿瘤逆转录病毒10);

[0327] min:分钟;

[0328] h或hr:小时;

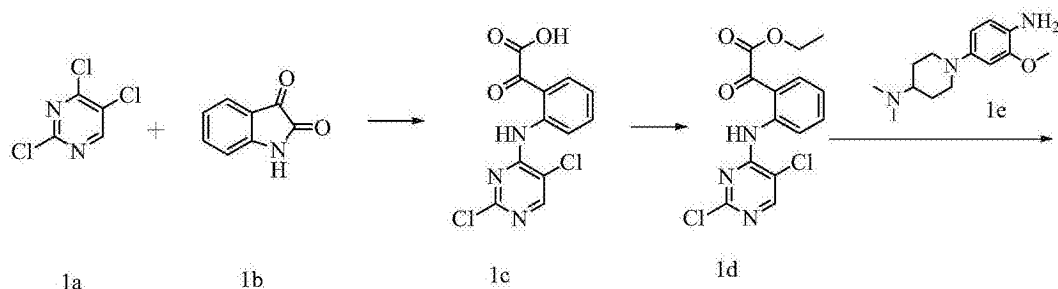
[0329] rt或RT:室温;

[0330] SDS:十二烷基硫酸钠;

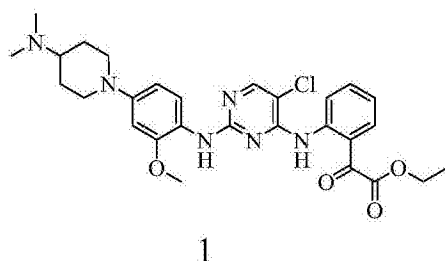
[0331] SDS-PAGE:十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺电泳凝胶;

[0332] TLC:薄层色谱;

[0333] 实施例1化合物1的合成



[0334]

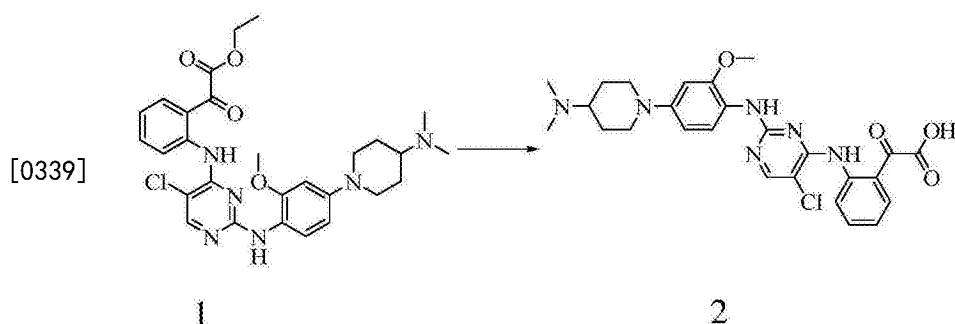


[0335] 化合物1a (25g, 0.11mol)、化合物1b (20g, 0.11mol) 和 K_2CO_3 (37.5g, 0.22mol) 溶解于DMF (200ml), 混合物在70℃下搅拌3小时。然后在该混合物中加入水 (300ml), 用EA萃取 (200ml $\times$ 3), 水相加入HCl (1mol/L) 调节pH至3-4, 过滤, 收集沉淀并用甲醇 (5ml) 洗涤。空气中干燥5小时后得到23g化合物1c。

[0336] 氮气保护下, 冰浴中将 $(COCl)_2$ (7.2ml) 溶于10ml DCM加入含有化合物1c (5.0g) 和2滴DMF的DCM溶液中, 搅拌3.5小时后除去溶剂, 剩余物溶解于DCM, 然后加入10ml乙醇。搅拌1小时后, 反应混合物用水淬灭。分离有机相, 干燥并浓缩。残余物用色谱法纯化得到4.7g黄色固体, 即化合物1d。

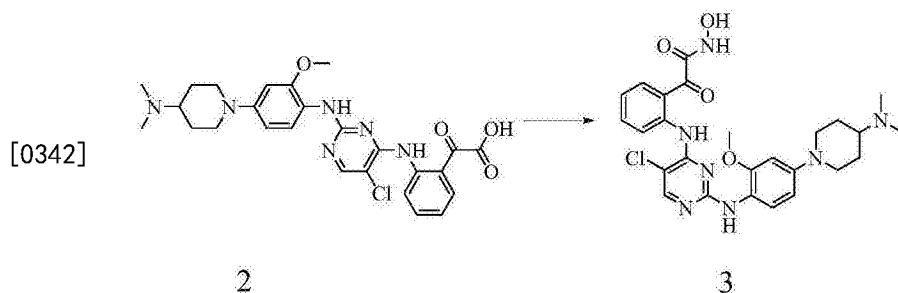
[0337] 化合物1d (200mg) 和化合物1e的混合物在密封于封管中, 于130℃下搅拌1小时。除去溶剂后纯化得到化合物1。MS: 552.2 (M+H)⁺。

[0338] 实施例2化合物2的合成



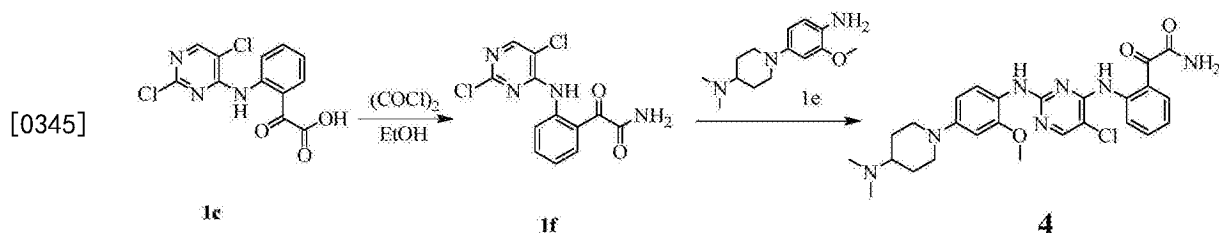
[0340] 化合物1和NaOH (0.5ml, 2mol/L) 的甲醇溶液室温下搅拌1小时。然后加入HCl调节溶液至pH大约为5。过滤, 干燥固体, 得到化合物2 (37mg)。MS: 524.2 (M+H)⁺。

[0341] 实施例3化合物3的合成



[0343] 化合物2 (140mg) 和NH₂OH (72mg) 的混合物,PyBOP (180mg) 溶解于10ml DMF中,于45℃下搅拌3小时。反应溶液通过制备型HPLC纯化得到30mg固体,即为化合物3。MS:539.2 (M+H)⁺。

[0344] 实施例4化合物4的合成



[0346] 氮气保护下,冰浴冷却搅拌下将(COCl)₂ (7.2ml) (COCl)₂溶解于10ml DCM) 加入50ml 含有化合物1c (5.0g) 和2滴DMF的DCM溶液中。3.5小时后除去溶剂。剩余物溶解于DCM中,并向溶液中加入氨水。搅拌1小时,过滤,收集沉淀,得到6.0g白色固体,即化合物1f。

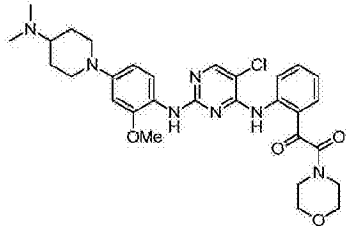
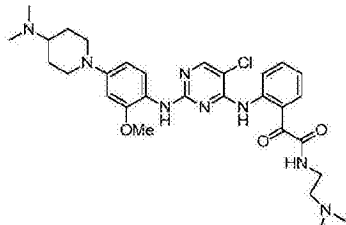
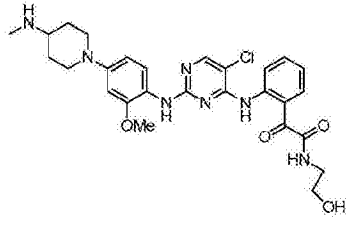
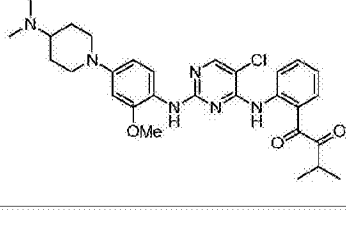
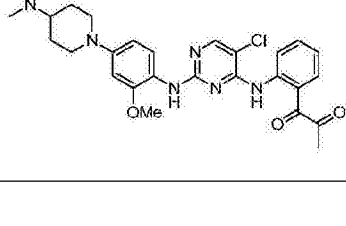
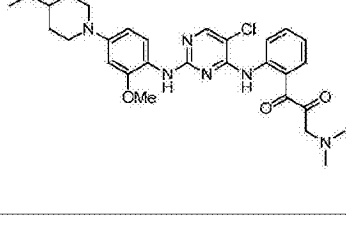
[0347] 采用与实施例1类似的方法,通过将化合物1f代替1d和化合物1e反应可得到化合物4。MS:523.2 (M+H)⁺。

[0348]

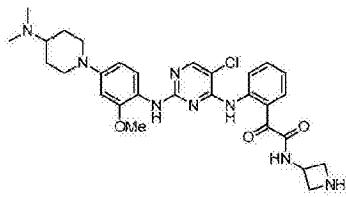
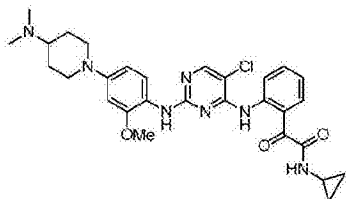
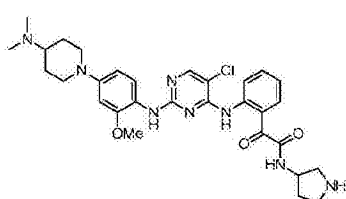
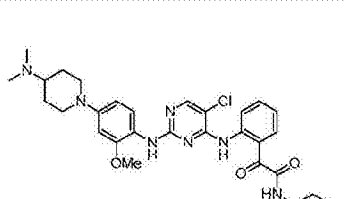
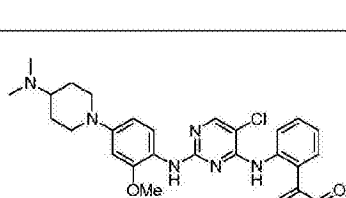
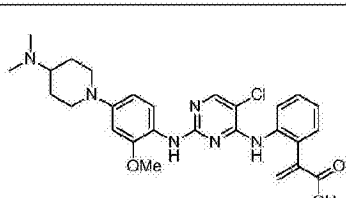
实施例号	化学名称	结构	物理数据(MS) (M+H) ⁺
5	2-(2-(5-氯-2-(4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸乙酯		552
6	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		496
7	2-(2-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		524
8	2-(2-((5-氯-2-((2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		523
9	2-(2-((5-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		514
10	2-(2-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		530

[0349]	11	2-(2-((2-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		558
	12	2-(2-((2-((2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		557
	13	2-(2-((2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		548
	14	2-(2-((2-((4-(4-二甲氨基哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		558
	15	2-(2-((2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酸		559
	16	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺		538
	17	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		552

[0350]

18	1-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮		594
19	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-2-氧代乙酰胺		595
20	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-(甲氨基)哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-(2-羟乙基)-2-氧代乙酰胺		554
21	1-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-3-甲基丁烷-1,2-二酮		551
22	1-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烷-1,2-二酮		523
23	1-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-3-(二甲氨基)丙烷-1,2-二酮		566

[0351]

24	N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		578
25	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺		564
26	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧-N-(吡咯烷-3-基)乙酰胺		592
27	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧-N-(哌啶-4-基)乙酰胺		607
28	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		522
29	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		523

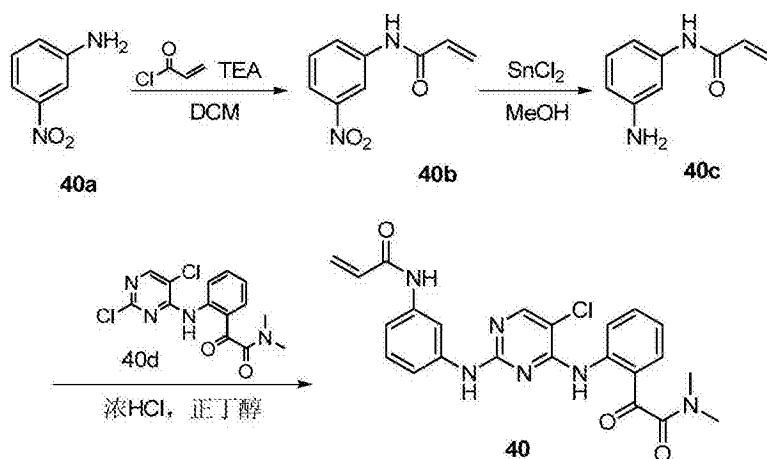
[0352]

30	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		494
31	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		495
32	2-(2-((5-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		512
33	2-(2-((5-氯-2-((4-((1-(2-氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		513
34	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		493
35	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		494
36	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		479

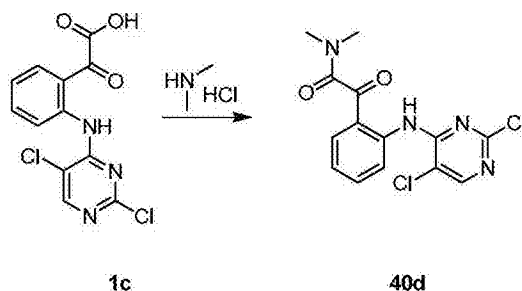
[0353]

37	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酸		480
38	2-(2-((5-氯-2-((4-(4-氟代哌啶-1-基)-2-甲氧苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		497
39	2-(2-((5-氯-2-((2-甲氧基-4-(4-甲氧基哌啶-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		509

[0354] 实施例40化合物40的合成



[0355]



[0356] 配备机械搅拌器、加料漏斗和温度计的三颈圆底烧瓶中加入化合物40a (10.0g)、TEA (12ml) 和DCM (30ml)。反应混合物冷却至 -10°C 后滴加烯丙酰氯 (5.9g) 的DCM (20ml) 溶液 (通过加料漏斗)。反应混合物在 -10°C 搅拌直至TLC (PE:EA=3:1) 监测反应完成。然后加入水 (30ml) 淬灭反应, 过滤得到粗品化合物40b (8.5g), 直接用于下一步反应。

[0357] 配备机械搅拌器、加料漏斗和温度计的三颈圆底烧瓶中加入化合物40b (2.0g)、 SnCl_2 (14.1g) 和甲醇 (60ml)。然后, 反应混合物在 80°C 搅拌至TLC (DCM:MeOH=10:1) 监测反

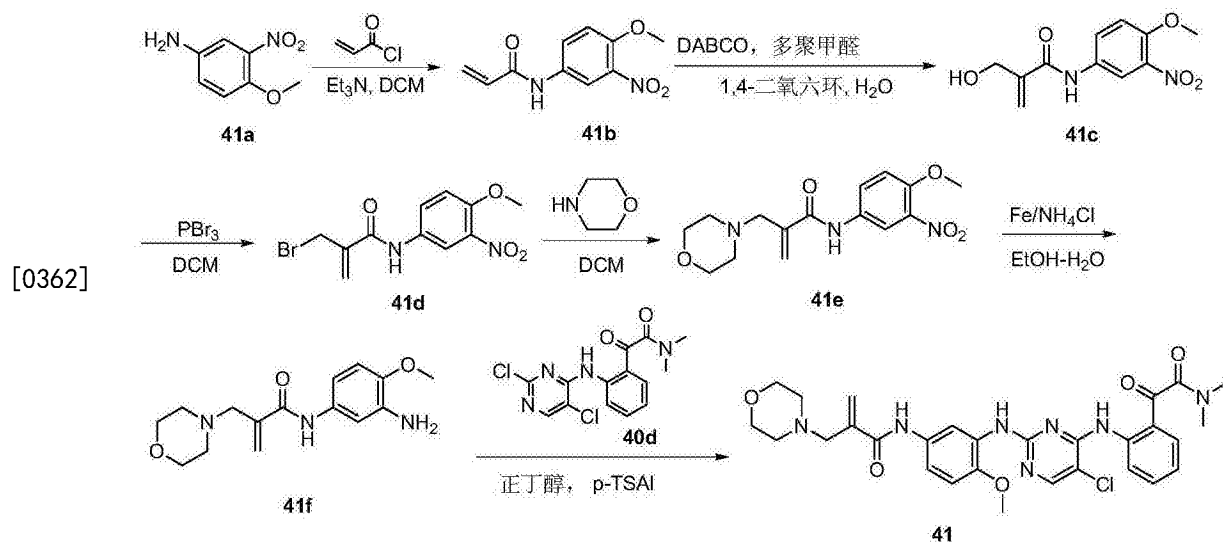
应完成。反应混合物减压浓缩加入乙酸乙酯(50ml)和 K_2CO_3 水溶液,过滤,收集有机相,水洗,无水 Na_2SO_4 干燥,蒸发除去溶剂得到1.5g黄色固体,即化合物40c。

[0358] 化合物1c(1.03g)、二甲胺盐酸盐(0.54g)、HATU(1.51g)和TEA(1.00g)溶于DCM(20ml),混合物在25℃搅拌6小时。反应混合物减压浓缩,层析法纯化得到0.64g黄色固体,即化合物40d。

[0359] 化合物40d(200mg)、化合物40c(96mg)、con-HCl(3d)和n-BuOH(60ml)在封管中130℃下搅拌,至TLC(DCM:MeOH=10:1)监测反应完成。反应混合物用水洗,减压浓缩,柱层析纯化残余物得到500mg黄色固体,即化合物40。MS:464.1(M+H)⁺。H-NMR(DMSO-d₆,400MHz):10.25(s,1H),9.12(s,1H),8.34(s,1H),7.98(s,1H),7.39-7.33(m,2H),7.24-7.19(m,2H),6.54-6.51(m,2H),6.49-6.47(m,1H),6.54-6.47(m,1H),6.25-6.21(dd,1H),5.74-5.71(dd,1H),3.00(s,3H),2.90(s,3H)。

[0360] 实施例41化合物41的合成

[0361] 方法1.



[0363] 4-甲氧基-3-硝基苯胺(1.52g,9.04mmol),三乙胺(1.37g,13.54mmol)和DCM(60ml)的混合物冷却至0℃,滴加丙烯酰氯(0.90g,9.94mmol)的DCM(20ml)溶液,混合物在0-5℃下搅拌反应20分钟。TLC监测反应进程。加入水(50ml)淬灭反应,DCM(30ml×2)萃取水溶液,合并有机相,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩得到1.52g黄色固体,即化合物41b。

[0364] 化合物41b(1.50g,6.75mmol)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(2.27g,20.25mmol)、多聚甲醛(1.01g,33.75mmol)、1,4-二氧六环(100ml)和水(60ml)的混合物升温至80℃反应15小时。加入水(100ml),EA(100ml×2)萃取,合并有机相,盐水(100ml)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,残余物柱层析纯化得到1.25g黄色固体,即化合物41c。

[0365] 化合物41c(1.20g,4.76mmol)溶解于DCM(130ml)的混合物冷却至0℃,滴加三溴化磷(1.54g,5.71mmol)溶于DCM(20ml)制得的溶液,反应15分钟后,加入水(50ml)淬灭反应,DCM(30ml×2)萃取水溶液,合并有机相,盐水(50ml×2)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩得到残余物(化合物41d),无需纯化直接用于下一步。

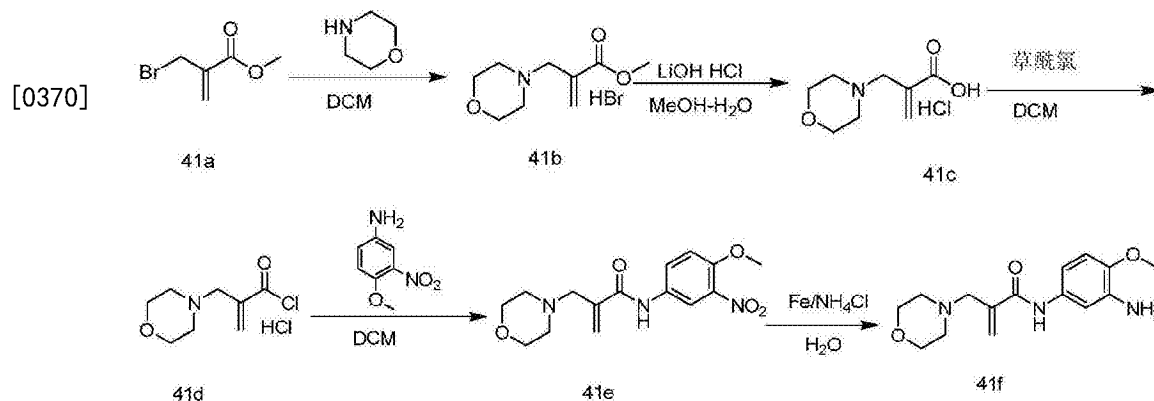
[0366] 化合物41d(1.35g)溶于DCM(100ml),向此溶液中滴加吗啉(1.86g,21.40mmol)。得到的混合物室温下搅拌15分钟。加入水(50ml),有机相用盐水(30ml)洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,

减压浓缩得到1.28g棕色固体,即化合物41e。

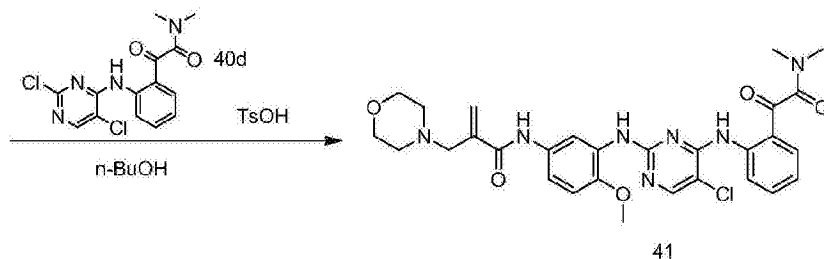
[0367] 化合物41e (1.25g, 3.89mmol)、Fe粉 (4.34g, 77.80mmol)、乙醇 (50ml) 和饱和的 NH_4Cl 水溶液 (20ml) 的混合物升温至 65°C 反应30分钟,冷却后过滤混合物,加入盐水 (20ml),乙酸乙酯 (50ml $\times$ 3) 萃取。合并有机相,盐水 (50ml) 洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩得到0.94g棕色固体,即化合物41f。

[0368] 化合物41f (508mg, 1.74mmol)、化合物40d (705mg, 2.09mmol)、对甲苯磺酸 (449mg, 2.61mmol) 和 *n*-BuOH (100ml) 的混合物升温至 100°C 反应14小时。混合物冷却后减压浓缩,残余物用碳酸钠水溶液 (50ml) 碱化,EA (50ml, 30ml $\times$ 2) 萃取,合并有机相,盐水 (50ml $\times$ 2) 洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩,残余物柱层析纯化得到198mg黄色固体,即化合物41。MS: 593.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。HNMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 11.36 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54–7.56 (m, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (s, 4H), 3.24 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.35 (s, 4H)。

[0369] 方法2



[0371]



[0372] 在 0°C 搅拌下向化合物41a (2.0g) 的DCM (25ml) 溶液中滴加溶于DCM (5ml) 的吗啉 (0.6g),反应混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 下再搅拌反应3小时。反应混合物减压浓缩得到1.5g白色固体,即化合物41b,直接用于下一步反应。

[0373] 化合物41b (1.45g)、LiOH (0.46g)、MeOH (10ml) 和水 (5ml) 混合,反应混合物在室温下反应1小时,减压除去大部分溶剂后加入浓HCl调节pH为1-2,出现固体,过滤,滤饼干燥,得到1.5g化合物41c。

[0374] 配备机械搅拌器、加料漏斗和温度计的三颈圆底烧瓶中加入化合物41c (1.2g) 和 DCM (25ml),冷却至 0°C 滴加 (通过加料漏斗) 草酰氯 (1.1g) 溶于DCM (15ml) 的溶液,并控制反应体系内温度为 $0-5^\circ\text{C}$ 。滴加完毕,反应混合物升温至 15°C 继续反应至TLC (DCM:MeOH=10:1) 监测反应完成。减压除去反应溶剂得到1.3g化合物41d,可直接用于下一步反应。

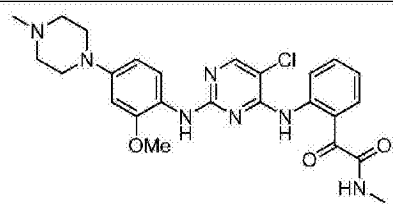
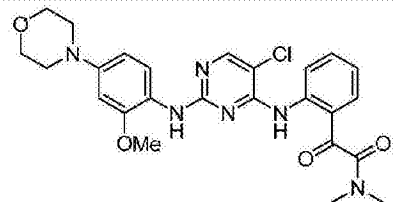
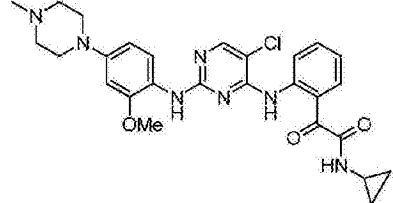
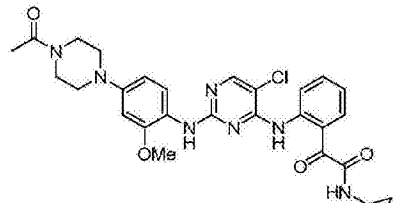
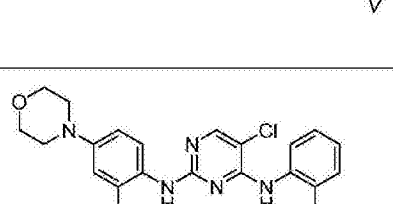
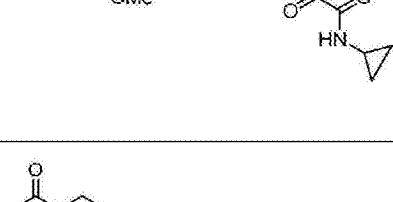
[0375] 配备机械搅拌器、加料漏斗和温度计的三颈圆底烧瓶中加入4-甲氧基-3-硝基苯胺(0.8g)和DCM(25ml),冷却至0℃滴加化合物41d(1.3g)溶于DCM(15ml)的溶液,保持反应体系内温度为0-5℃。滴加完毕,反应混合物自然升温继续反应至TLC(DCM:MeOH=10:1)监测反应完成。反应混合物水洗,收集有机相减压浓缩得到残余物,残余物柱层析纯化得到0.8g化合物41e。

[0376] 配备机械搅拌器、加料漏斗和温度计的三颈圆底烧瓶中加入化合物41e(98mg)、Fe粉(347mg)和饱和的NH₄Cl溶液(15ml),反应混合物升温至80℃搅拌至TLC(DCM:MeOH=10:1)监测反应完成。减压除去大部分反应溶剂得到残余物,残余物在乙酸乙酯(20ml)和水(10ml)之间分液3次,收集有机相,盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥得到62mg化合物41f。

[0377] 化合物40d(74mg)、化合物41f(60mg)、TsOH(36mg)和n-BuOH(15ml)在封管中90℃下搅拌反应,至TLC(DCM:MeOH=10:1)监测反应完成。反应混合物用水洗,有机相减压浓缩,残余物柱层析纯化得到8mg黄色固体,即化合物41。MS:593.2(M+H)⁺。

实施 例号	化学名称	结构	物理数据 (MS) (M+H) ⁺
42	1-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮		595.0
43	1-(2-((2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮		600.5
[0378] 44	1-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮		567.0
45	1-(2-((2-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-甲氧苯基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-吗啉基乙烷-1,2-二酮		628.6
46	2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		524.8

[0379]

47	2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺		510.9
48	2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		511.8
49	2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺		536.9
50	2-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺		564.8
51	2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-环丙基-2-氧代乙酰胺		523.7
52	2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		567

[0380]

53	2-(2-((2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		552.8
54	2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-丙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺		552.9
55	N-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		606.1
56	N-(1-丙烯酰哌啶-4-基)-2-(2-((5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		634
57	N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		451.7
58	N-(3-((4-(2-(2-氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		471.3
59	N-(1-丙烯酰哌啶-4-基)-2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-2-氧代乙酰胺		553.9

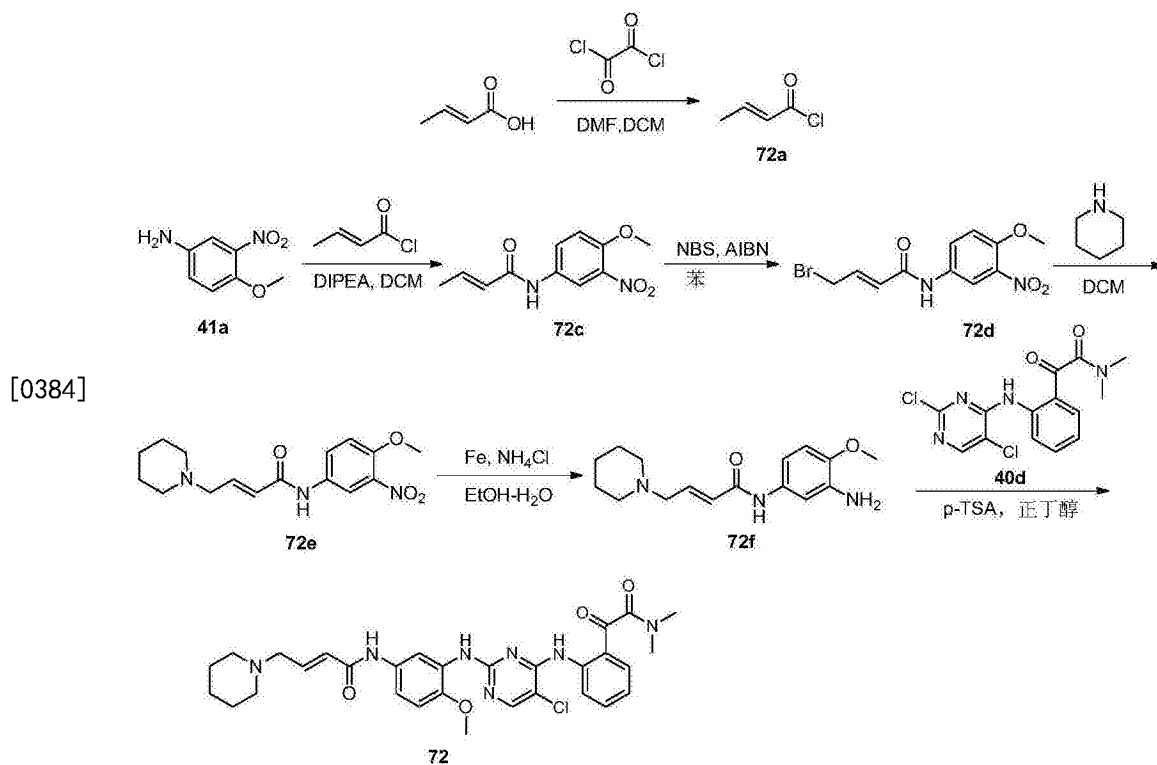
[0381]

60	2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺		510.8
61	2-(2-((5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		524.9
62	2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		444.7
63	2-(2-((5-氯-2-(4-氟-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺		430.6
64	N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺		481.7
65	N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺		495.8
66	N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺		513.9

[0382]

67	N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		495.7
68	N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-2-甲氧苯基)丙烯酰胺		499.8
69	N-(5-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-氟-2-甲氧苯基)丙烯酰胺		513.8
70	(E)-N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丁-2-烯酰胺		509.9
71	N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)-3-甲基丁-2-烯酰胺		523.8

[0383] 实施例72化合物72的合成



[0385] 向巴豆酸 (5.05g, 58.65mmol) 和一滴DMF的DCM (80ml) 溶液中滴加草酰氯 (11.12g, 87.98mmol), 滴加完毕, 反应混合物在15℃搅拌30分钟, 减压浓缩, 得到残余物A (化合物72a) 无需进一步纯化直接用于下一步。

[0386] 化合物72b (4.92g, 29.33mmol) 和DIPEA (3.80g, 29.33mmol) 溶解于DCM (100ml), 在0℃下滴加A的DCM (30ml) 溶液, 得到的混合物在0-5℃搅拌反应30分钟, 加入50ml水淬灭反应。有机相减压浓缩, 残余物柱层析纯化得到4.21g黄色固体, 即化合物72c。

[0387] 化合物72c (402mg, 1.72mmol)、NBS (334mg, 1.88mmol)、AIBN (40mg, 0.26mmol) 溶解于苯 (70ml) 中的混合物升温至80℃反应5小时。混合物减压浓缩, 得到残余物即为72d, 无需进一步纯化直接用于下一步。

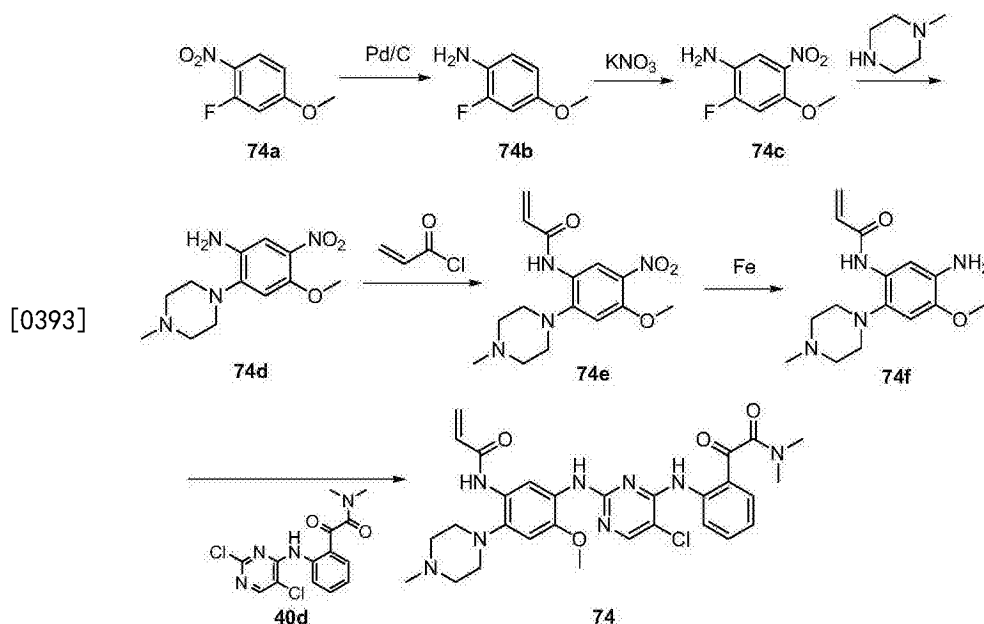
[0388] 化合物72d溶解于DCM (30ml), 加入哌啶 (1ml), 得到的混合物在室温下搅拌2分钟, 减压浓缩, 残余物柱层析纯化得到380mg浅黄色固体, 即化合物72e。

[0389] 化合物72e (205mg, 0.64mmol), 铁粉 (715mg, 12.80mmol) 溶于EtOH (20ml), 加入饱和的氯化铵溶液 (5ml), 混合物升温至65℃反应30分钟。冷却后, 加入水过滤, EA (50ml, 30ml) 萃取滤液, 合并有机相, 盐水 (30ml) 洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩得到108mg棕色固体, 即化合物72f。

[0390] 化合物72f (105mg, 0.36mmol)、化合物40d (145mg, 0.43mmol) 和对甲苯磺酸 (93mg, 0.54mmol) 溶于正丁醇 (20ml) 的混合物升温至100℃反应13小时。冷却后减压浓缩, 残余物用碳酸钠水溶液碱化, EA (50ml, 30ml) 二次萃取, 合并有机相, 盐水 (30ml) 洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 残余物柱层析纯化得到38mg黄色固体, 即化合物72。MS: 591.2 (M+H)⁺。

实施例号	化学名称	结构	物理数据 (MS) (M+H) ⁺
[0391] 73	N-(3-((5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺		592.9

[0392] 实施例74化合物74的合成



[0394] H₂保护下,化合物74a (50g) 和Pd/C (10g) 溶于甲醇溶液 (100ml) 中,室温下溶液搅拌反应4小时,过滤,滤液减压浓缩得到41g化合物74b。

[0395] 化合物74b (8.05g) 溶解于浓H₂SO₄ (40ml) 中,冰浴下加入KNO₃ (5.77g) 并搅拌2小时。反应混合物倒入NaOH溶液中,析出固体,过滤,得到8.5g黄色固体,即化合物74c。

[0396] 化合物74c (19.7g), 1-甲基哌嗪 (15.9g) 和K₂CO₃ (21.94g) 溶解于DMF中,80℃下搅拌8小时。向反应混合物中加入水,并用EA萃取,有机相用盐水洗,无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩得到10.2g黄色固体,即化合物74d。

[0397] 化合物74d (1.02g) 和TEA (0.5g) 溶于DCM (20ml),冰浴下滴加丙烯酰氯 (0.38g) 后搅拌反应1小时。混合物中加入水淬灭反应,分离出有机相,干燥,减压浓缩得到0.98g固体,即化合物74e。

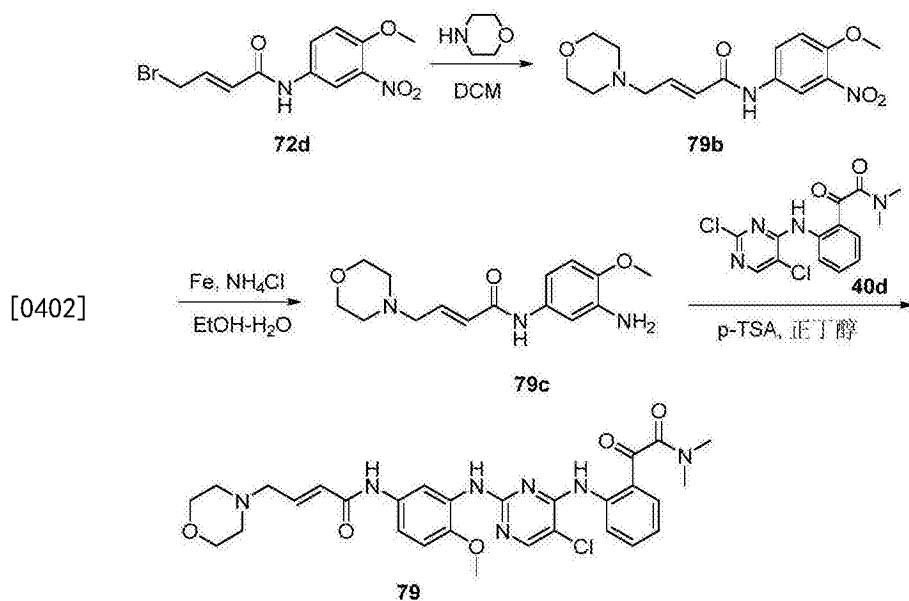
[0398] 化合物74e (0.98g)、铁粉 (0.85g) 和NH₄Cl (0.82g) 溶解于乙醇和水的混合溶剂中,50℃下搅拌反应2小时。过滤,滤液用EA萃取,无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩得到0.58g固体,即化合物74f。

[0399] 化合物74f (16.5g)、化合物40d (23.2g) 和对甲苯磺酸 (11.75g) 溶解于丁醇 (250ml),70℃下搅拌反应8小时。除去溶剂,残余物柱层析纯化得到11.3g浅黄色固体,即化合物74。MS:592.2 (M+H)⁺。HNMR (DMSO-d₆,400Mz):8.84-8.82 (d,J=7.76Hz,1H),8.24 (s,1H),8.09-8.07 (d,J=6Hz,1H),7.63-7.61 (d,J=8Hz,1H),7.53 (s,1H),7.16-7.12 (t,J=7.6Hz,1H),6.87 (s,1H),6.63-6.56 (dd,J=10Hz,J=17.2Hz,1H),6.18-6.13 (d,J=

16.8Hz, 1H), 5.71–5.68 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.55–2.50 (m, 5H), 2.25–2.25 (m, 3H).

实施例号	化学名称	结构	物理数据 (MS) (M+H) ⁺
75	N-(5-((5-氯-4-(2-(2-甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺		579.8
76	N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(2-(二甲氨基)乙氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		508.7
77	N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(2-(二甲氨基)乙氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基)苯基)丙烯酰胺		538.9
78	N-(3-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基)-2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺		552.8

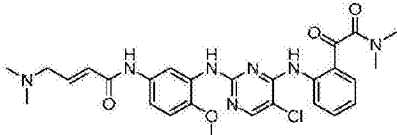
[0401] 实施例79化合物79的合成



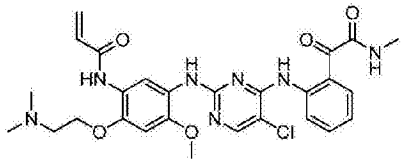
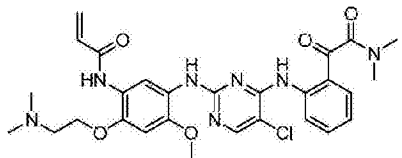
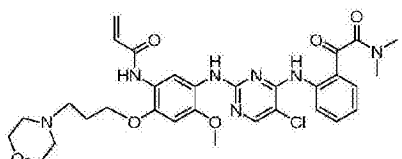
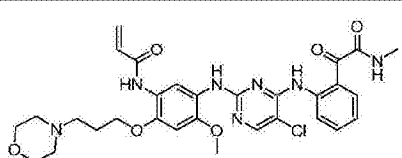
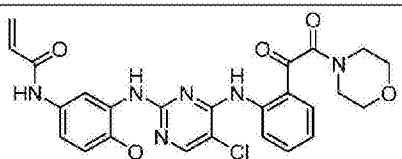
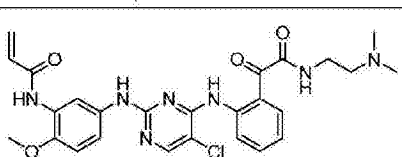
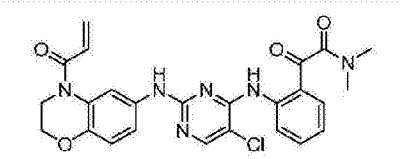
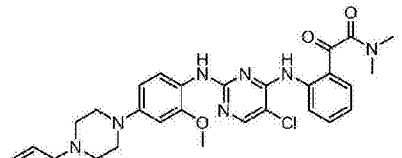
[0403] 化合物72d (0.5g) 和DCM (50ml) 的混合物中滴加吗啉 (1ml), 室温下搅拌反应5分钟, 蒸发干燥, 残余物柱层析纯化得到350mg浅黄色固体, 即化合物79b。

[0404] 化合物79b (152mg, 0.47mmol)、铁粉 (525mg, 9.40mmol)、乙醇 (20ml) 和饱和的 NH_4Cl 溶液 (10ml) 的混合物升温至 65°C 反应15分钟, 冷却后过滤, 加入盐水 (30ml), 产物用 EA (50ml, 30ml) 萃取, 合并有机相, 盐水 (30ml) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩得到102mg 棕色固体, 即化合物79c。

[0405] 化合物79c (102mg, 0.34mmol)、化合物40d (138mg, 0.41mmol)、对甲苯磺酸 (87mg, 0.51mmol) 和正丁醇 (15ml) 的混合物升温至 105°C 反应7小时。冷却后真空浓缩, 加入碳酸钠溶液 (20ml) 碱化, EA (50ml, 30ml) 萃取, 合并有机相, 盐水 (30ml) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 残余物柱层析纯化得到92mg 黄色固体, 即化合物79。MS: 594.9 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。HNMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 11.35 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.65–6.68 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 4H), 3.11 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.38 (s, 4H)。

实施 例号	化学名称	结构	物理数 据(MS) $(\text{M}+\text{H})^+$
[0406] 80	(E)-N-(3-(5-氯-4-(2-(2-二甲氨基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺		552.9

[0407]

81	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		568.8
82	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		583.1
83	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-吗啉基丙氧基)苯基)丙烯酰胺		638.9
84	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(3-吗啉基丙氧基)苯基)丙烯酰胺		625.0
85	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-吗啉基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		537.9
86	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(2-(二甲氨基)乙氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧苯基)丙烯酰胺		538.8
87	2-(2-(2-((4-丙烯酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		506.1
88	2-(2-(2-(4-(4-丙烯酰哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		564.9

[0408]

89	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		550.8
90	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-吗啉基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		507.7
91	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		520.9
92	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-吗啉基-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧苯基)丙烯酰胺		537.8
93	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧苯基)丙烯酰胺		550.9
94	2-(2-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-3-甲氧苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		551.2
95	2-((氮杂环丙烷-1-基)甲基)-N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		549.2
96	2-((氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		563.2
97	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)-2-((吡咯烷-1-基)甲基)丙烯酰胺		577.2

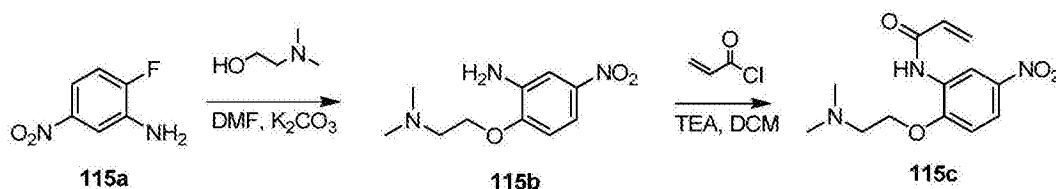
[0409]

98	N-(5-((5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-吗啉基乙氧基)苯基)丙烯酰胺		623.2
99	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺		564.2
100	N-(3-(4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-((二甲氨基)甲基)丙烯酰胺		531.3
101	N-(5-(4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺		474.2
102	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基苯基)丙烯酰胺		551.2
103	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)-3-甲氧基丙酰胺		583.2
104	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-环丙氧基苯基)丙烯酰胺		520.2
105	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(环戊氧基)苯基)丙烯酰胺		548.2

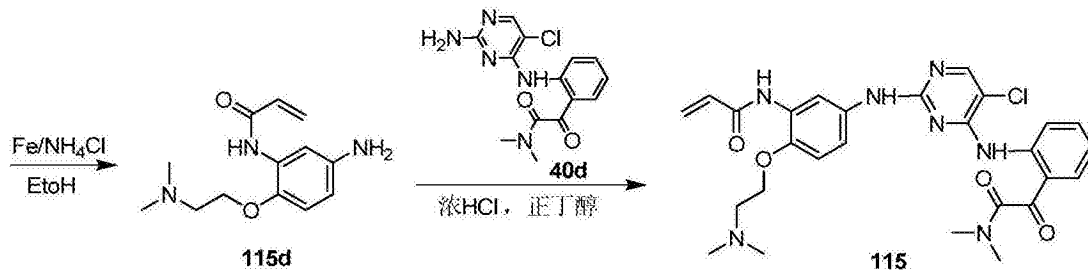
[0410]

106	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(1-甲基吡咯烷-3-基)氧代)苯基)丙烯酰胺		563.2
107	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-(二甲氨基)环己基氧代)苯基)丙烯酰胺		605.3
108	N-(2-(氮杂环丁烷-3-基)氧代)-5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺		535.2
109	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氧代)苯基)丙烯酰胺		549.2
110	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(吗啉基苯基)丙烯酰胺		549.2
111	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺		562.2
112	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2-(吗啉基甲基)丙烯酰胺		563.2
113	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2-(哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺		561.2
114	(E)-N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺		521.2

[0411] 实施例115化合物115的合成



[0412]



[0413] 0℃下向搅拌的N,N-二甲基乙醇胺(8.58g,96mmol)的DMF溶液(80ml)缓慢加入NaH(1.54g,64mmol),0-5℃下混合物继续搅拌30分钟后,滴加化合物115a(5.01g,32mmol)于DMF溶液中。然后自然升温至室温继续搅拌反应4小时,TLC(PE:EA=1:1)监测反应完成。加入水(80ml)淬灭过量的NaH,乙酸乙酯(80ml×2)萃取混合物,合并有机相,盐水(80ml)洗涤,无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩得到6.49g化合物115b。

[0414] 化合物115b(6.49g,28.81,mmol)和三乙胺(4.8ml,34.58mmol)溶于DCM(55ml),0℃下搅拌,滴加丙烯酰氯(2.3ml,31.68mmol)溶于DCM(10ml)的溶液。反应混合物在0℃搅拌反应30分钟。水(60ml)洗反应体系,有机相减压浓缩得到7.32g化合物115c。

[0415] 化合物115c(7.32g,25.93mmol)溶于乙醇(15ml),铁粉(8.84g,155.57mmol)和氯化铵(2.77g,51.86mmol)溶于水(70ml)混合后升温至90℃反应30分钟。过滤,滤液用乙酸乙酯(80ml×2)萃取反应溶液,合并有机相,盐水(80ml)洗涤,无水Na₂SO₄干燥,减压浓缩得到2.31g化合物115d。

[0416] 化合物115d(2.30g,9.23mmol),化合物40d(3.13g,9.23mmol)和浓盐酸(0.3ml)溶解于正丁醇(30ml)的混合物升温至110℃反应6小时。TLC监测反应(DCM:MeOH=10:1)。反应完毕,降温至室温,减压浓缩得到粗品,粗品经柱层析纯化得到1.71g黄色固体,即化合物115。MS:551.2(M+H)⁺。H-NMR(DMSO-d₆,400MHz):8.35(s,1H),8.29(s,1H),7.88-7.82(m,1H),7.47(s,1H),7.32-7.15(m,4H),7.05-7.02(m,1H),6.25-6.21(m,1H),5.70-5.67(m,1H),4.33-4.32(t,3H),3.60-3.55(t,3H),3.00(s,6H),2.90(s,6H)。

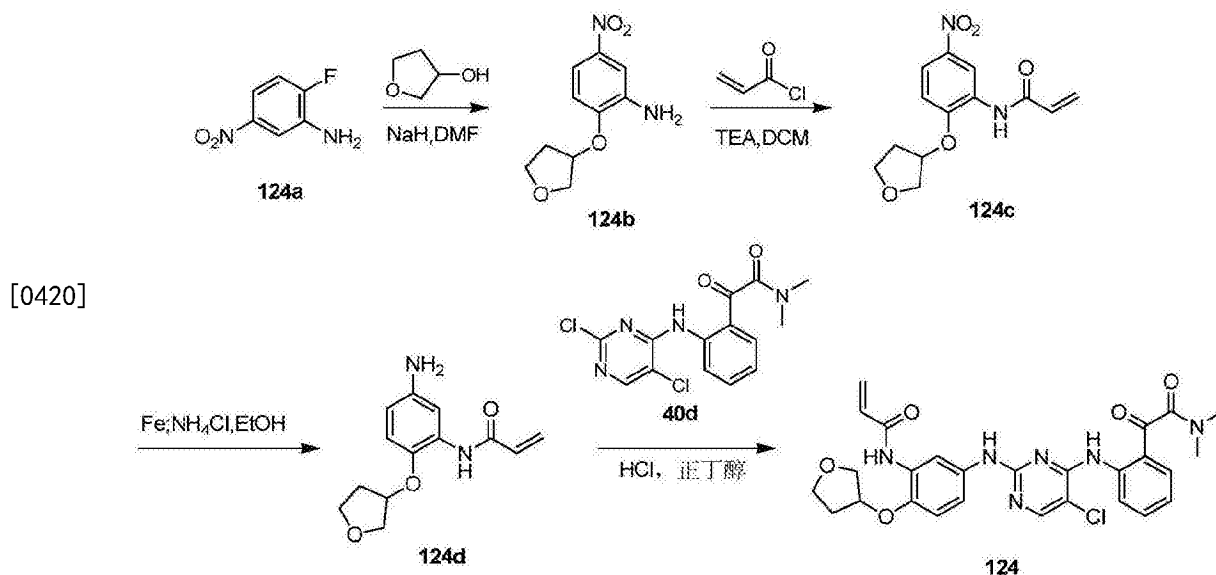
[0417]

实施 例号	化学名称	结构	物理数据 (MS)

[0418]

			(M+H) ⁺
116	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(二氟甲氧基)苯基)丙烯酰胺		530.1
117	2-(2-(5-氯-2-(3-甲氧基-4-吗啉基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		510.2
118	2-(2-(5-氯-2-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		551.2
119	2-(2-(5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		493.2
120	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)苯基)丙酰胺		553.2
121	(E)-N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-3-(二甲氨基)丙烯酰胺		605.3
122	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-丙氧基苯基)丙烯酰胺		522.2
123	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)-3-吗啉基丙酰胺		569.2

[0419] 实施例124化合物124的合成



[0421] 3-羟基四氢呋喃 (203mg) 溶于DMF (10ml), 0℃搅拌下缓慢加入NaH (92mg)。混合物在0-5℃搅拌30分钟, 滴加化合物124a (300mg) 的DMF溶液, 滴毕, 缓慢回复到室温。4小时后 TLC (PE:EA=1:1) 监测反应完成。加入15ml水。EA (15ml×2) 萃取混合物, 合并有机相, 盐水洗, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩得到粗品化合物124b。粗品化合物通过柱层析纯化得到226mg化合物124b。

[0422] 化合物124b (220mg) 和TEA (0.2ml) 溶于DCM (15ml), 0℃搅拌下将丙烯酰氯 (0.1ml) 的DCM (2ml) 溶液滴加至反应混合物中, 0℃下搅拌反应30分钟。TLC (PE:EA=1:1) 监测反应完成。反应溶液用水 (20ml) 洗涤, 有机相减压浓缩得到220mg化合物124c。

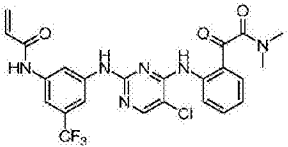
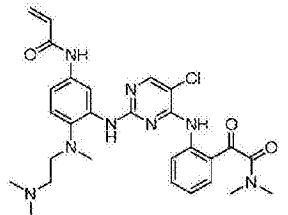
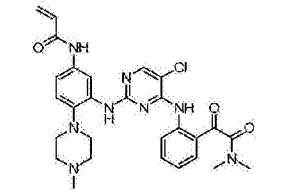
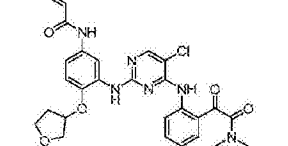
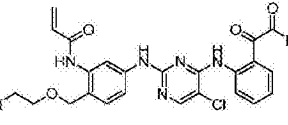
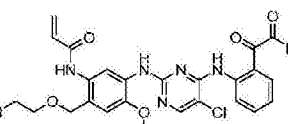
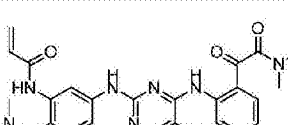
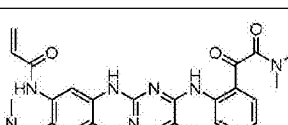
[0423] 向化合物124c (220mg) 的乙醇 (5ml) 溶液中, 边搅拌边加入铁粉 (500mg) 和饱和的NH₄Cl溶液 (15ml)。搅拌溶液升温至90℃反应, 直至TLC (DCM:MeOH=10:1) 监测反应完成。过滤反应液, 用乙酸乙酯 (20ml) 和水 (10ml) 分液萃取两次, 合并有机相, NaCl水溶液洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩得到160mg化合物124d。

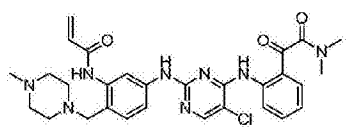
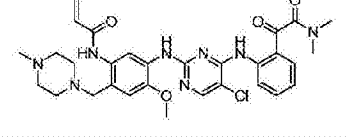
[0424] 化合物124d (150mg)、化合物40d (205mg) 和浓HCl (0.05ml) 溶于正丁醇的混合物溶液加热至85℃搅拌3小时。TLC (DCM:MeOH=10:1) 监测反应完成。冷却至20℃, 过滤, 滤饼干燥得到115mg化合物124。MS: 550.2 (M+H)⁺。H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.38 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.23-7.27 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.64-6.71 (dd, 1H), 6.18-6.22 (dd, 1H), 5.71-5.74 (dd, 1H), 5.02 (d, 1H), 3.87-3.94 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H)。

[0425]

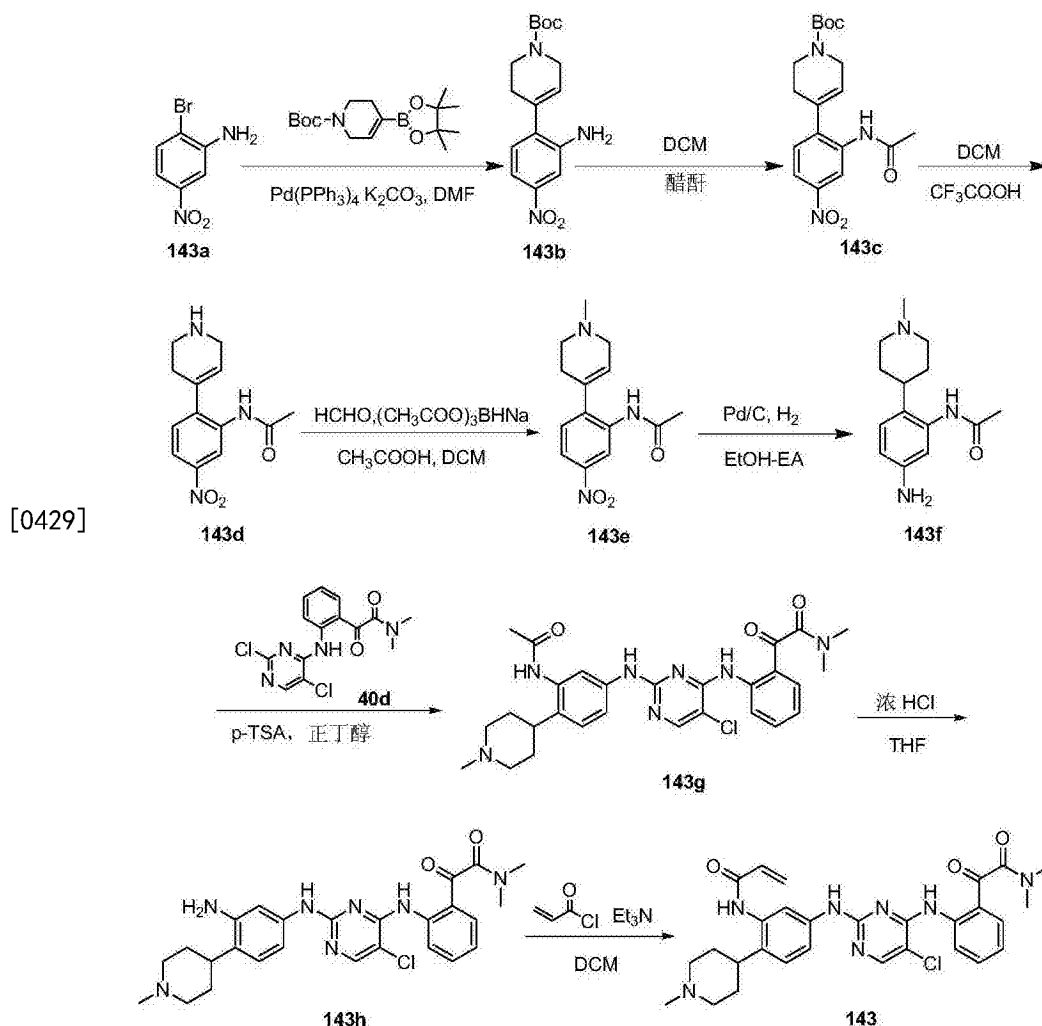
实施 例号	化学名称	结构	物理数据 (MS) (M+H) ⁺
125	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-2-(((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)甲基)丙烯酰胺		578.3
126	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)-2-(((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)甲基)丙烯酰胺		608.3
127	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		551.2
128	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺		659.3
129	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-吗啉基苯基)-2-((哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺		646.3
130	2-(2-(5-氯-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二乙基-2-氧代乙酰胺		551.2
131	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-二乙氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺		522.2
132	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-((2-乙基氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧苯基)丙烯酰胺		522.2

[0426]

133	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺		532.1
134	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺		564.2
135	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺		562.2
136	N-(3-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-(四氢呋喃-3-基)氧代)苯基)丙烯酰胺		550.2
137	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙氧基)甲基)苯基)丙烯酰胺		565.2
138	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙氧基)甲基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺		595.2
139	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((二甲氨基)甲基)苯基)丙烯酰胺		521.2
140	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((二甲氨基)甲基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺		551.2

[0427]	141 N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)丙烯酰胺		576.2
	142 N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)丙烯酰胺		606.2

[0428] 实施例143化合物143的合成



[0430] 真空或氮气保护下,化合物143a (5.12g, 23.59mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)甲酸叔丁酯 (7.30g, 23.59mmol)、四(三苯基磷)钯(0) (1.36g, 1.18mmol) 和 K_2CO_3 (8.15g, 58.98mmol) 溶解于 DMF (200ml)。混合物升温至 80°C 反应 16.5 小时。冷却至 10°C , 加入水 (300ml), 所得混合物用乙酸乙酯萃取 (300mL, $150\text{mL} \times 2$), 合并有机相, 盐水 ($200\text{mL} \times 2$) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 残余物柱层析法纯化得到 4.82g 黄色固体, 即化合物 143b。

[0431] 化合物 143b (4.81g, 15.08mmol) 和无水醋酐 (5ml, 52.89mmol) 溶解于 DCM (300ml), 25°C 下搅拌 20 小时。减压浓缩, 残余物溶解于饱和碳酸氢钠水溶液 (200ml) 中, 室温搅拌 12

小时。过滤收集固体得到5.28g化合物143c。

[0432] 化合物143c (5.27g, 14.58mmol) 和三氟乙酸 (13ml, 175mmol) 溶解于DCM中, 40℃下混合物搅拌2小时。TLC监测反应进程。反应完成后, 减压浓缩, 残余物 (化合物143d) 无需纯化可直接用于下一步。

[0433] 化合物143d (3.80g, 14.54mmol)、甲醛溶液 (5ml, 178.90mmol)、乙酸 (1ml, 17.48mmol)、三乙酰硼氢化钠 (9.25g, 43.65mmol) 和DCM (150ml) 的混合物室温下搅拌20分钟。加入饱和的K₂CO₃溶液 (100ml) 得到混合物, 用DCM萃取 (100ml × 2), 合并有机相, 盐水 (100ml) 洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 得到的残余物 (化合物143e), 无需纯化可直接用于下一步。

[0434] 化合物143e (3.81g, 13.84mmol) 溶于EA (100ml) 和EtOH (100ml), 加入10% 钯碳 (1.05g), 反应混合物在室温, 搅拌下, 通入氢气反应2小时。反应完毕, 过滤, 滤液浓缩得到3.21g化合物143f。

[0435] 化合物143f (3.21g, 12.99mmol)、化合物40d (4.40g, 12.99mmol)、对甲苯磺酸 (2.68g, 15.59mmol) 和正丁醇 (150ml) 的混合物升温至100℃搅拌反应7小时, 冷却后减压浓缩, 残余物柱层析纯化得到5.02g浅黄色固体, 即化合物143g。

[0436] 化合物143g (1.98g, 3.60mmol) 溶于THF (50ml), 搅拌下加入浓盐酸 (15ml), 所得混合物在65℃搅拌反应17小时。TLC监测反应。反应完毕, 冷却至0-5℃, 加入饱和的K₂CO₃溶液调节pH为9-10, DCM萃取 (100ml × 2), 合并有机相, 盐水 (100ml) 洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 粗品柱层析纯化得到0.28g浅黄色固体, 即化合物143h。

[0437] 向化合物143h (255mg, 0.5mmol) 和三乙胺 (100mg, 1.0mmol) 的DCM (100ml) 溶液中, 滴加丙烯酰氯 (69mg, 0.75mmol), 所得混合物在0-5℃搅拌反应。加入饱和的K₂CO₃溶液 (200ml) 淬灭反应, DCM萃取 (100ml × 3), 合并有机相, 盐水 (100ml × 2) 洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 减压浓缩, 残余物用制备-TLC纯化得到138mg黄色固体, 即化合物143。MS: 561.2 (M+H)⁺。HNMR (DMSO-d₆, 400MHz): 11.32 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.63-7.80 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 2H), 6.46-6.53 (m, 1H), 6.19-6.23 (dd, 1H), 5.72-5.75 (dd, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 4H)。

[0438]

实施例号	化学名称	结构	物理数据 (MS) (M+H) ⁺
144	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)丙烯酰胺		591.2
145	2-(2-(5-氯-2-(3-甲氧基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		522.2
146	2-(2-(2-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)-5-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		550.2
147	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲氨基)乙基)苯基)丙烯酰胺		535.2
148	N-(5-(5-氯-4-(2-(2-(二甲氨基)-2-氧代乙酰基)苯基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲氨基)丙基)苯基)丙烯酰胺		549.2
149	2-(2-(5-氯-2-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲氧基苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		550.3
150	2-(2-(5-氯-2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)-N,N-二甲基-2-氧代乙酰胺		550.3

[0439] 药理实验

[0440] 实验例A激酶实验(单剂量抑制实验)

[0441] 体外激酶检测靶点包括EGFR WT、L858R、T790M、L858R/T790M和ALK。检测条件为100nM待测化合物与10μM ATP参与反应。

[0442] 检测步骤:

[0443] 所有的反应均通过加入MgATP混合物启动反应。室温下孵育40分钟后,加入3%的磷酸溶液终止反应。然后,将10μL的反应物点在P30过滤膜(filtermat)上,在75mM磷酸中洗3次,每次持续5分钟,在干燥、闪烁计数前再用甲醇洗1次。试验由Millipore公司完成。上述试验均为平行复孔实验。将对照样品(DMSO)组的测量值设置为100%,待测化合物样品的测量值采用与对照样品的相对活性来表述。

[0444] 激酶特异性检测条件:

[0445] ALK(h) 与8mM丙磺酸(MOPS) pH7.0、0.2mM乙二胺四乙酸(EDTA)、250 μ M KKKSPGEYVNIEFG、10mM醋酸镁、[γ -³³P-ATP] (放射性比活度约500cpm/pmol, 根据需要浓缩) 和0.1 μ M待测化合物共孵育。

[0446] EGFR(h) 和EGFR(L858R) 与8mM丙磺酸(MOPS) pH7.0、0.2mM乙二胺四乙酸(EDTA)、10mM MnCl₂、0.1mg/mL poly(Glu, Tyr) 4:1、10mM醋酸镁、[γ -³³P-ATP] (放射性比活度约500cpm/pmol, 根据需要浓缩) 和0.1 μ M待测化合物共孵育。

[0447] EGFR(T790M)(h) 和EGFR(T790M,L858R) 与8mM丙磺酸(MOPS) pH7.0、0.2mM乙二胺四乙酸(EDTA)、250 μ M GGMEDIYFEFMGGKKK、10mM醋酸镁、[γ -³³P-ATP] (放射性比活度约500cpm/pmol, 根据需要浓缩) 和0.1 μ M待测化合物共孵育。

[0448] 表1

[0449]

实施例	活性 (对比) %				
	ALK(h)	EGFR(h)	EGFR (L858R)(h)	EGFR (T790M)(h)	EGFR (T790M,L858R)(h)
CO-1686 @0.1 μ M	49	92	97	21	7
4 @0.1 μ M	8	65	8	4	2
40 @0.1 μ M	28	106	103	79	24
53 @0.1 μ M	5	109	60	21	4
61 @0.1 μ M	5	101	70	54	13

[0450]

64 @0.1μM	47	106	100	79	39
65 @0.1μM	19	118	102	80	25
66 @0.1μM	35	107	104	66	24
67 @0.1μM	13	105	85	50	9
41 @0.1μM	21	76	39	2	3
72 @0.1μM	14	102	28	54	9
73 @0.1μM	17	67	37	3	3
74 @0.1μM	9	110	73	62	12
78 @0.1μM	36	68	37	2	3
79 @0.1μM	7	92	25	16	2
80 @0.1μM	10	101	43	42	7
102 @0.1μM	5	98	57	40	5
87 @0.1μM	5	88	44	8	1
89 @0.1μM	8	67	10	5	1
94 @0.1μM	6	100	84	45	9
97 @0.1μM	23	74	46	2	6
101 @0.1μM	35	110	94	83	41
123 @0.1μM	17	115	94	84	31
111 @0.1μM	8	109	76	59	11
112 @0.1μM	21	85	66	14	1
113 @0.1μM	19	88	78	16	3
114 @0.1μM	10	91	52	47	8
115 @0.1μM	6	73	45	12	3
117 @0.1μM	8	113	88	65	14
118 @0.1μM	3	82	29	18	2
120 @0.1μM	8	115	76	62	14
124 @0.1μM	16	109	100	78	20
125 @0.1μM	20	106	54	18	2
126 @0.1μM	19	93	47	5	2

[0451]

129 @0.1μM	8	104	75	24	3
130 @0.1μM	13	113	98	84	22
131 @0.1μM	9	104	104	82	27
132 @0.1μM	16	103	114	77	30
135 @0.1μM	80	106	103	96	95
136 @0.1μM	29	99	104	92	54

[0452] 实验例B激酶实验 (IC₅₀)

[0453] 体外激酶抑制曲线的检测靶点包括EGFR WT、L858R、T790M、L858R/T790M和ALK, 反应使用Km ATP浓度, 设定1μM (EGFR L858R、T790M、L858R/T790M和ALK) 或10μM (EGFR WT) 为最高浓度(两次重复) 进行10个浓度数据点曲线测定。

[0454] 激酶实验步骤:

[0455] 带条形码的康宁低容量NBS黑色384孔板 (Corning Cat, #4514);

[0456] 1. 2.5μL-4X待测化合物, 或100nL 100X待测化合物与2.4μL激酶缓冲液的混合物;

[0457] 2. 5μL-2X肽/激酶混合物;

[0458] 3. 2.5μL-4X ATP溶液;

[0459] 4. 30秒孔板混合;

[0460] 5. 室温下激酶反应孵育60分钟;

[0461] 6. 5μL-显色剂溶液;

[0462] 7. 30秒孔板混合;

[0463] 8. 室温下延展反应孵育60分钟;

[0464] 9. 在荧光读板仪上读取并分析数据。

[0465] 激酶特异性检测条件:

[0466] ALK

[0467] 在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA中制得2X ALK/Tyr 01混合物。最终的10μL激酶反应体系为50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA溶液中含有4.25-96ng ALK和2μM Tyr 01, 1小时激酶反应孵育后, 加入5μL以1:256比例稀释后的显色剂B。

[0468] EGFR (ErbB1)

[0469] 在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、4mM MnCl₂、1mM EGTA、2mM DTT中制得2X EGFR (ErbB1)/Tyr 04混合物。最终的10μL激酶反应体系为50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、1mM EGTA、1mM DTT溶液中含有1.1-8ng EGFR (ErbB1) 和2μM Tyr 04, 1小时激酶反应孵育后, 加入5μL以1:64比例稀释后的显色剂B。

[0470] EGFR (ErbB1) L858R

[0471] 在50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、4mM MnCl₂、1mM EGTA、2mM DTT中制得2X EGFR (ErbB1) L858R/Tyr 04混合物。最终的10μL激酶反应体系为50mM HEPES pH 7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、2mM MnCl₂、1mM EGTA、1mM DTT溶液中含有0.2-3.36ng

EGFR (ErbB1) L858R和2 μ M Tyr 04,1小时激酶反应孵育后,加入5 μ L以1:64比例稀释后的显色剂B。

[0472] EGFR (ErbB1) T790M

[0473] 在50mM HEPES pH 6.5,0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02%NaN₃中制得2X EGFR (ErbB1) T790M/Tyr 04混合物。最终的10 μ L激酶反应体系为50mM HEPES pH 7.0,0.01%BRIJ-35,10mM MgCl₂,1mM EGTA,0.01%NaN₃溶液中含有3.9-34.8ng EGFR (ErbB1) T790M和2 μ M Tyr 04,1小时激酶反应孵育后,加入5 μ L以1:64比例稀释后的显色剂B。

[0474] EGFR (ErbB1) T790M L858R

[0475] 在50mM HEPES pH 6.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02%NaN₃中2X EGFR (ErbB1) T790M L858R/Tyr 04混合物。最终的10 μ L激酶反应体系为50mM HEPES pH 7.0,0.01%BRIJ-35,10mM MgCl₂,1mM EGTA,0.01%NaN₃溶液中含有0.36-2.96ng EGFR (ErbB1) T790M L858R和2 μ M Tyr 04,1小时激酶反应孵育后,加入5 μ L以1:64比例稀释后的显色剂B。

[0476] 式(I)所示化合物是在激酶实验中EGFR突变体的有效抑制剂。例如,之前已知的抑制剂吉非替尼、埃克替尼以及CO-1686对耐药突变体EGFR L858R/T790M的IC₅₀值约为16.6nM到>1 μ M,而式(I)所示的许多化合物的IC₅₀则大概在4.08到22.8nM。因此,式(I)所示化合物对EGFR导致的癌症具有抑制作用。

[0477] 表2

[0478]

实施例	IC ₅₀ /nm				
	ALK	EGFR (ErbB1) L858R	EGFR (ErbB1) T790M L858R	EGFR (ErbB1) T790M	EGFR (ErbB1)
Icotinib		2.02	>1000	>1000	1.23
Gefitinib		0.458	412	179	<0.508
CO-1686	145	108	16.6	13.7	101
4	27.9	44.3	4.08	7.52	45.1
61	12.2	>1000	22.8	38.2	756
67	17.3	500	15.4	18.9	273
74	9.33	422	15.5	15.8	513
87	15.1	225	14.7	21.3	354
115	8.62	547	11.7	18.7	397
118	10.8	158	5.13	4.92	77.6

[0479] 实验例C细胞增殖实验

[0480] 使用NSCLC细胞系来检测式(I)所示化合物对3种常见EGFR的作用,即:野生型EGFR(自然存在的形式,WT)、激活突变型EGFR(de1E746_A750[De1],这种类型对第一代EGFR抑制

剂敏感)、及同时具有激活突变及T790M耐药突变的EGFR (L858R/T790M, T790M二次突变导致其对第一代EGFR抑制剂具有抗药性)。

[0481] 被测化合物对体外增殖的影响可通过MTS细胞活力实验测定。

[0482] 细胞培养

[0483] H1975 (EGFR L858R/T790M), HCC827 (EGFR De1), A549 (EGFR WT) 和A431 (EGFR WT) NSCLC细胞系均来自ATCC。

[0484] H1975和HCC827细胞均在RPMI1640 (Gibco) 培养基中培养, 并辅以10%FBS、100单位/mL青霉素、100单位/mL链霉素和2mM谷氨酰胺。

[0485] A549细胞在Ham's F12K (Gibco) 培养基中培养, 并辅以10%FBS、100单位/mL青霉素、100单位/mL链霉素和2mM谷氨酰胺。

[0486] A431细胞在DMEM (Gibco) 培养基中培养, 并辅以10%FBS、100单位/mL青霉素、100单位/mL链霉素和2mM谷氨酰胺。

[0487] MTS细胞活力实验:

[0488] 1. 以 2×10^3 个/孔的细胞密度接种细胞于96孔板, 培养24小时;

[0489] 2. 制备培养基为终体积200 μ l含有待测化合物的培养基;

[0490] 3. 持续暴露培养3天;

[0491] 4. 按照细胞增殖测定试剂盒 (Promega) 的说明准备试剂;

[0492] 5. 更换为无血清培养基且每孔终体积为100 μ l, 准备另一孔板用于消除背景影响;

[0493] 6. 每孔加入20 μ l含有PMS的MTS溶液 (MTS的终浓度为0.33mg/ml);

[0494] 7. 将上述96孔板在37 $^{\circ}$ C, 潮湿的, 5%CO₂的细胞培养箱中孵育1-4小时;

[0495] 8. 采用Victor X5微孔板分光光度计 (PerkinElmer), 在490nm读取吸光度值。

[0496] 所有实验点设定三个孔, 所有的实验重复至少三次。

[0497] 实施例40、65、66、67、74、112和118在体外细胞实验对含有敏感突变的和含有T790M耐药突变的EGFR均具有抑制作用。比如, 在一次独立试验中, 对表达EGFR De1的HCC827细胞的体外增殖, 实施例67和118的半抑制浓度GI₅₀分别为20nM; 对表达EGFR-L858R/T790M的H1975细胞的体外增殖, 实施例67和118的半抑制浓度GI₅₀分别为20nM和10nM, 与HCC827细胞系相似。

[0498] 相反的, 实施例67和118对表达EGFR WT的细胞的体外增殖则没有明显的抑制活性, 比如, 在A549 (EGFR WT) 细胞系中对增殖的半抑制浓度均为GI₅₀>1500nM, 说明其对EGFR WT和突变型有突出的选择性。但是, 第二代EGFR TKI抑制剂阿法替尼对HCC827 (EGFR De1) 细胞增殖和A431 (EGFR WT) 细胞增殖却具有相似的抑制作用。

[0499] 表3

[0500]

实施例	IC ₅₀ (H1975) / μ M	IC ₅₀ (HCC827) / μ M	IC ₅₀ (A549) / μ M	IC ₅₀ (A431)/ μ M
CO-1686	0.08	0.09	2.00	0.45
WZ4002	0.15	0.03	>3	NA
24	>3	>3	NA	NA
18	2.86	>3	NA	NA
3	0.84	0.94	>3	NA
17	0.86	1.23	>3	0.26
16	1.13	0.90	>3	NA
1	>3	>3	NA	NA
2	>3	>3	NA	NA
4	>3	2.63	>3	NA

[0501]

15	>3	>3	NA	NA
10	>3	>3	NA	NA
42	>3	>3	>3	NA
43	>3	>3	>3	NA
44	1.23	2.36	>3	NA
45	>3	>3	>3	NA
46	0.81	1.63	>3	NA
47	>3	>3	>3	NA
48	1.95	1.94	NA	NA
25	>3	>3	NA	NA
49	>3	>3	NA	NA
53	0.21	0.54	>3	0.05
40	0.01	0.07	0.64	NA
54	>3	>3	NA	NA
55	>3	>3	NA	NA
56	>3	>3	NA	NA
57	0.10	0.27	>3	NA
58	0.98	0.53	0.37	NA
59	0.19	>3	>3	NA
60	0.15	0.87	2.08	NA
61	0.01	0.17	0.74	0.01
62	>3	2.33	>3	NA
63	0.64	>3	>3	NA
64	0.09	0.45	>3	NA
65	0.02	0.12	>3	NA
66	0.05	0.12	>3	NA
67	0.02	0.02	1.58	0.11
68	0.65	1.20	>3	NA
69	0.31	1.20	>3	NA
70	0.31	1.05	1.37	NA
71	0.99	0.78	1.19	NA
74	0.05	0.03	0.62	0.05
87	0.01	0.02	0.05	0.06
118	0.01	0.02	1.89	0.01
112	0.01	0.03	0.04	0.10
126	0.01	0.02	NA	0.21
131	0.01	0.05	NA	0.75

[0502] 本发明提供的化合物优选为具有多种给药方式的药物组合物。最优选,所述药物组合物为口服给药。这种药物组合物和其制备过程在本领域中是公知技术,例如,雷明顿(REMINGTON):《药学科学和实践》(THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY,A.Gennaro, et al,eds.,19th ed.,Mack Publishing Co.,1995)。式(I)所示化合物在比较宽的剂量范围内均有效。

[0503] 例如,日剂量正常范围通常为日总剂量约1毫克到约200毫克(每日总剂量),优选地,日总剂量为1毫克至150毫克,更优选地,日总剂量为1毫克至50毫克。在某些情况下,剂量水平低于上述范围的下限可能也是足够的,而在其他一些情况下,大剂量仍然是可用的。上述剂量范围不会以任何方式限制本发明的保护范围。这是可以理解的,本发明提供的化合物的实际给药剂量将由医生根据相关情况决定,包括治疗的条件、给药途径的选择、实际给药的化合物和复合物、年龄、体重、个别病人的反应以及病人症状的严重程度等。