



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111686110 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 16

(21) 申请号 202010422259.0

(22) 申请日 2015.10.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111686110 A

(43) 申请公布日 2020.09.22

(30) 优先权数据
62/063,394 2014.10.13 US

(62) 分案原申请数据
201580055717.9 2015.10.13

(73) 专利权人 株式会社柳韩洋行
地址 韩国首尔

(72) 发明人 徐炳铁
帕雷什·德维达·萨尔冈卡
李载揆 高锺声 宋虎骏 李仁溶
李载相 丁东植 金重虎 金世源

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 郑斌 尹玉峰

(51) Int.Cl.
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2010029610 A1, 2010.02.04
WO 2011060295 A1, 2011.05.19
WO 2013014448 A1, 2013.01.31

审查员 霍春芳

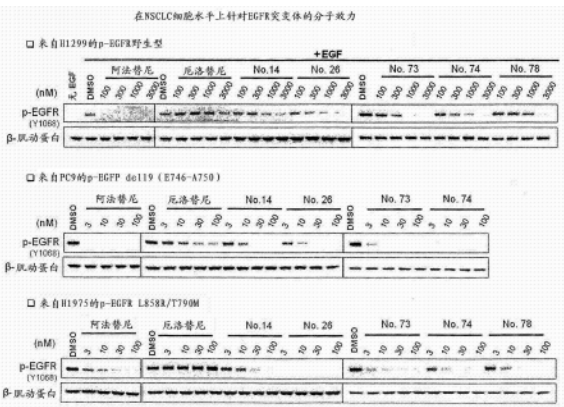
权利要求书6页 说明书89页 附图1页

(54) 发明名称

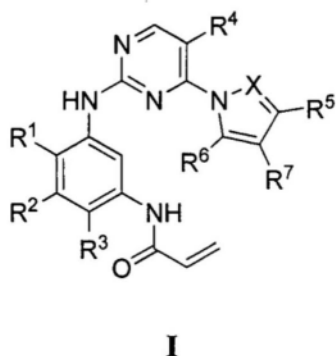
用于调节EGFR突变体激酶活性的化合物和组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于调节EGFR突变体激酶活性的化合物和组合物。本发明提供了一组新的蛋白激酶抑制剂,氨基嘧啶衍生物及其可药用盐,其可用于治疗细胞增殖性疾病和病症如癌症和免疫疾病。本发明提供了合成和施用所述蛋白激酶抑制剂化合物的方法。本发明还提供了包含至少一种所述蛋白激酶抑制剂化合物以及其可药用载体、稀释剂或赋形剂的药物制剂。本发明还提供了在合成氨基嘧啶衍生物期间所产生的有用的中间体。



1. 包含式(I)的化合物或其可药用盐作为活性成分的药物组合物用于制造用于治疗非小细胞肺癌的药物的用途:



其中:

X是CH或N;

R¹是H、R⁸或-OR⁸;

R²是氢、C₁₋₆烷基、6-10元单环或二环芳基、或包含1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被R⁸取代;

R³是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧代取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、NR⁹R¹⁰、NR¹¹R¹²或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被R⁸取代;

R⁴是氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₅环烷基、F、Cl、Br、CN或CF₃;

R⁵是氢、CF₃、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R⁷是氢、-CH₂OH、-CH₂OR⁸、C₁₋₃烷基、(CH₂)_nNR⁹R¹⁰、(CH₂)_nNR¹¹R¹²、C(O)NR⁹R¹⁰或C(O)NR¹¹R¹²,其中每个n独立地为1或2;

R⁸选自C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基;

R⁹选自C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基、环丙基甲基或环丁基甲基,其中所述C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基任选被卤素或-OR⁸取代,并且其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被-R⁸、-C(O)R⁸、-C(O)OR⁸或C(O)NHR⁸取代;

R¹⁰是C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、(CH₂)_nNR⁹R⁹、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、N-甲基氮杂环丁烯基或甲氧基乙基,其中每个n独立地为1或2;

每次出现时R¹¹和R¹²与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

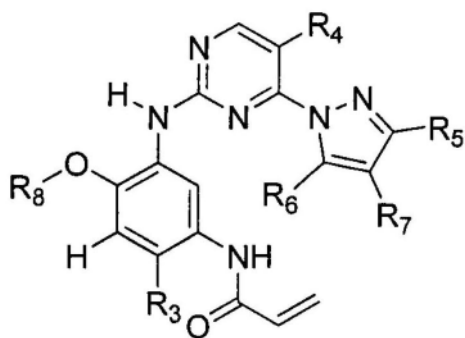
i) 除了R¹¹和R¹²所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰或-NR¹¹R¹²取代;或者

ii) 除了R¹¹和R¹²所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱

和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个杂原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8_2$ 取代;并且

R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物包含式(II)的化合物或其可药用盐作为活性成分:



II

其中:

R^3 是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧代取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 NR^9R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基、环丙基甲基或环丁基甲基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^9$ 、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、N-甲基氮杂环丁烯基或甲氧基乙基,其中每个n独立地为1或2;

每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

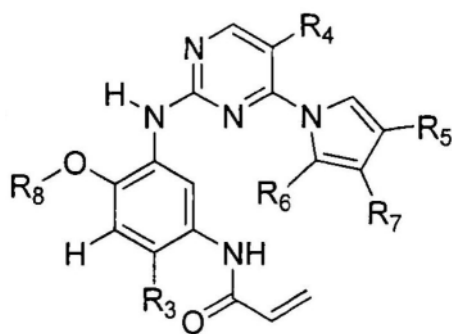
i) 除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

ii) 除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱

和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个杂原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8_2$ 取代;并且

R^{13} 选自卤素、 CN 、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

3. 权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物包含式(III)的化合物或其可药用盐作为活性成分:



III

其中:

R^3 是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 NR^9R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基、环丙基甲基或环丁基甲基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^9$ 、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷甲基、N-甲基氮杂环丁烯基或甲氧基乙基,其中每个n独立地为1或2;

每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

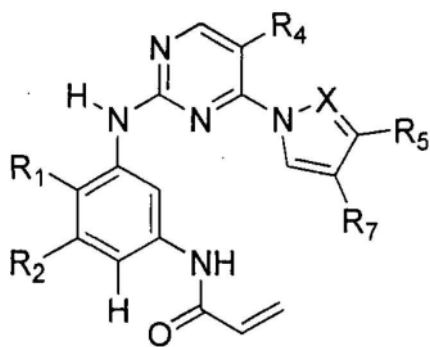
i) 除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

ii) 除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱

和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个杂原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子处任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8_2$ 取代;并且

R^{13} 选自卤素、 CN 、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

4. 权利要求1所述的用途,其中所述药物组合物包含式(IV)的化合物或其可药用盐作为活性成分:



IV

其中:

X是CH或N;

R^1 是H、 R^8 或 $-OR^8$;

R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基、6-10元单环或二环芳基、或包含1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基、环丙基甲基或环丁基甲基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^9$ 、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷甲基、N-甲基氮杂环丁烯基或甲氧基乙基,其中每个n独立地为1或2;

每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

i) 除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个杂原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或更多个碳原子或氮原子处任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8_2$ 取代;并且

R^{13} 选自卤素、 CN 、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

5. 权利要求1至3中任一项所述的用途,其中 R^1 是 $-OCH_3$; R^4 是 H 、 $-CH_3$ 、 F 或 Cl ; R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 N -甲基吡咯烷基、 N -甲基吡唑基或苯基; R^8 是甲基;并且 n 为1。

6. 权利要求4所述的用途,其中 R^1 是 H ; R^2 是呋喃基、噻吩基、 N -甲基吡唑基或苯基; R^4 是 H 、 $-CH_3$ 、 F 或 Cl ; R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、 N -甲基吡咯基、 N -甲基吡唑基或苯基;并且 n 为1。

7. 权利要求5所述的用途,其中 R^2 是 H ; R^6 是 H ; R^3 是吗啉代、 N -甲基哌嗪基、哌啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、4-乙酰基哌啶基、 N,N -二甲基氨基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基或4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基;并且 R^7 是 $-(CH_2)NR^9R^{10}$ 或 $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$ 。

8. 权利要求6所述的用途,其中 R^7 是 $-(CH_2)NR^9R^{10}$ 或 $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$ 。

9. 权利要求7或8所述的用途,其中 R^9 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基或环丁基甲基;并且 R^{10} 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷甲基、 N -甲基氮杂环丁烯基、 N,N -二甲基乙基或甲氧基乙基;并且 $NR^{11}R^{12}$ 是氮杂环丁烷基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、吡咯烷基、(S)-3-羟基吡咯烷基、(R)-3-羟基吡咯烷基、(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷基、(3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、 N -甲基哌嗪基、氮杂吗啉基、 N -甲基氮杂哌嗪基、 N -乙酰基哌嗪基或硫代吗啉基。

10. 权利要求5或6所述的用途,其中 R^5 是氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、2-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-吡啶基、4-吡啶基或苯基。

11. 选自以下的化合物或其可药用盐用于制造用于治疗非小细胞肺癌的药物的用途:

N -(2-(二甲基氨基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

N -(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

N -(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

N -(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

N -(5-(4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

N -(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

N -(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

N -(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基

基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺。

12. 根据权利要求11所述的用途, 其中所述化合物是N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺或其可药用盐。

13. 根据权利要求1所述的用途, 其中所述药物组合物包含权利要求11或12中的化合物。

用于调节EGFR突变体激酶活性的化合物和组合物

[0001] 本申请是申请号为201580055717.9的中国专利申请的分案申请,原申请是2015年10月13日提交的PCT国际申请PCT/KR2015/010784于2017年4月13日进入中国国家阶段的申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及对某些突变形式的EGFR显示抑制活性的新化合物及其可药用组合物。

背景技术

[0003] 蛋白激酶催化末端磷酸从ATP或GTP转移到蛋白质的酪氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸残基的羟基处。蛋白激酶根据它们磷酸化底物分类为家族,例如蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase,PTK)和蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶。经由蛋白激酶的磷酸化通过改变酶活性、细胞定位或与其他蛋白质的缔合导致靶蛋白(底物)的功能性变化。蛋白激酶在多种细胞过程中起关键作用:细胞增殖、细胞存活、代谢、碳水化合物利用、蛋白质合成、血管生成、细胞生长和免疫应答。

[0004] 蛋白激酶的失调已涉及许多疾病和病症,例如中枢神经系统疾病(例如阿尔茨海默病)、炎性和自身免疫性疾病(例如,哮喘、类风湿性关节炎、克罗恩病、炎性肠综合征和银屑病)、骨疾病(例如骨质疏松症)、代谢紊乱(例如糖尿病)、血管增生性疾病、眼部疾病、心血管疾病、癌症、再狭窄、疼痛感、移植排斥反应和感染性疾病。

[0005] 其中,EGFR的过表达和失调通常在乳腺、肺、胰腺、头颈以及膀胱肿瘤中发现。EGFR是erbB受体家族的跨膜蛋白酪氨酸激酶成员。在生长因子配体如表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)结合后,该受体可以与EGFR或另一家族成员例如erbB2(HER2)、erbB3(HER3)和erbB4(HER4)二聚化。erbB受体的二聚化导致细胞内结构域中关键酪氨酸残基的磷酸化,并继而刺激参与细胞增殖和存活的许多细胞内信号转导途径。erbB家族信号转导的失调促进增殖、侵袭、转移、血管生成和肿瘤存活,并已在许多人类癌症如肺癌和乳腺癌中有所描述。

[0006] 因此,erbB家族是抗癌药物开发的理想靶标,并且目前靶向EGFR和erbB2的多种化合物临床可用,包括第一代抑制剂吉非替尼(IRESSATM)和厄洛替尼(TARCEVATM)。据报道,最常见的EGFR激活性突变L858R和del E746-A750对吉非替尼或厄洛替尼的治疗敏感,但是最终获得主要由卡口(gatekeeper)残基T790M的突变产生的吉非替尼或厄洛替尼治疗抗性,其在大约一半的临床耐药患者中检测到,这导致双突变体L858R/T790M和del E746-A750/T790M。

[0007] EGFR突变体的生物学和临床重要性在该领域得到了认可,并且例如BIBW2992(阿法替尼)、HKI-272和PF0299804的几种第二代药物正在开发中并且其有效针对T790M抗性突变,但同时表现出对野生型(wildtype,WT)EGFR强烈的抑制,这导致严重的不良作用。因此,对于有效抑制EGFR单突变和双突变体并且对WT EGFR具有选择性的化合物仍然存在着强烈的需求,从而为与EGFR突变体相关或由其介导的疾病提供有效且安全的临床疗法。

[0008] 另一个涉及许多疾病和病症的蛋白激酶失调的实例是Janus激酶(JAK)3。与Janus家族成员JAK1、JAK2和Tyk2相对普遍存在的表达相反,JAK3主要在造血谱系中表达,如NK细胞、T细胞和B细胞以及肠上皮细胞。靶向JAK3可能是产生一类新型免疫抑制药物的有用策略。由于主要在造血细胞中表达,因此高度选择性的JAK3抑制剂应该具有针对免疫细胞的精确作用和最小的多效缺陷。JAK3抑制剂的选择性也优于目前广泛使用的具有丰富靶标和多种副作用的免疫抑制药物。JAK3抑制剂可用于治疗自身免疫病,以及JAK3介导的白血病和淋巴瘤。

[0009] 例如,在唐氏综合征儿童和非唐氏综合征成人两者中的少数急性巨核细胞白血病(AMKL)患者中,以及在急性淋巴细胞白血病患者中,也鉴定到了JAK3的体细胞突变。此外,在几种淋巴增殖性疾病中鉴定到了JAK3激活,所述疾病包括套细胞(mantle cell)淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、人T细胞白血病/淋巴瘤、病毒1诱导的成人T细胞淋巴瘤/白血病、和间变性大细胞淋巴瘤。已经显示JAK3/STAT途径的组成型激活在白血病和淋巴瘤细胞生长和存活以及侵袭性表型中具有主要作用。因此,可由JAK3激活性突变引起的JAK3的组成型激活是几种白血病和淋巴瘤的常见特征,因而对JAK3的选择性抑制可以成为治疗靶标。

[0010] 因此,对于选择性并有效抑制JAK3野生型和突变体并且对其他JAK家族成员有选择性的化合物存在着强烈的需求,从而为与JAK3相关或由其介导的疾病提供有效且安全的临床疗法。

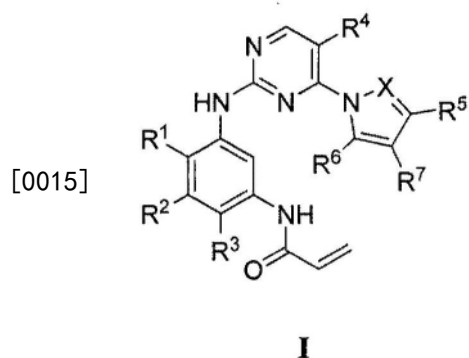
[0011] 还对用于向有此需要的患者或对象施用这些化合物、药物制剂和药物的方法存在着需求。

发明内容

[0012] 本发明涉及对某些突变形式的EGFR显示抑制活性的新型化合物及其可药用组合物。

[0013] 本发明提供由式(I)表示的嘧啶衍生物及其用于治疗或预防与一种或更多种EGFR突变相关的许多不同癌症的用途。

[0014] 这样的化合物具有通式(I)以及其可药用盐、非对映异构体、对映异构体、外消旋体、水合物或溶剂合物,



[0016] 其中:

[0017] X是CH或N;

[0018] R¹是H、R⁸或-OR⁸;

[0019] R²是氢、C₁₋₆烷基、6-10元单环或二环芳基、或包含1-4个选自N、O和S的杂原子的5-

10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基在一个或更多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或更多个氮原子的所述杂芳基在一个或更多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[0020] R^3 是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧代(oxo)取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 NR^9R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或更多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或更多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或更多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[0021] R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

[0022] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或更多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

[0023] R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0024] R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

[0025] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0026] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,并且其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

[0027] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(CH_2)_nNR^9R^9$,其中每个n独立地为1或2;

[0028] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[0029] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或更多个碳处(例如,在一个、两个或三个碳原子处)任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

[0030] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或更多个碳原子或氮原子处(例如,在一个、两个或三个碳或氮原子处)任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8$ 取代;并且

[0031] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基,

[0032] 或其可药用盐。

[0033] 本发明还涉及包含这些化合物的组合物、制备这些化合物的方法、通过使用这些化合物来抑制酶活性(特别是一种或更多种EGFR突变体和JAK3激酶活性)的方法,以及特别是在抑制激酶活性可影响疾病结果的情况下治疗哺乳动物疾病或疾病症状的方法。

附图说明

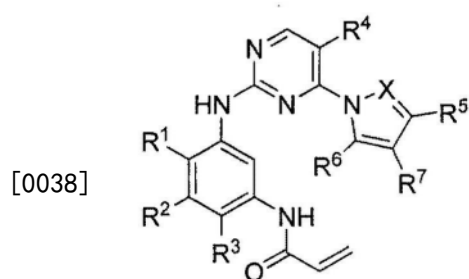
[0034] 图1示出了显示与野生型EGFR相比对突变EGFR磷酸化水平之抑制结果的Western印迹展示。

具体实施方式

[0035] 本发明提供了一组氨基嘧啶衍生物及其可药用盐,其可用于抑制一种或更多种蛋白激酶并用于治疗由所述蛋白激酶介导的疾病和病症,例如细胞增殖性疾病和病症如癌症、自身免疫病、感染、心血管疾病以及神经退行性疾病和病症。本发明还提供了合成和施用所述氨基嘧啶衍生物的方法。本发明还提供了包含至少一种式(I)化合物及其可药用载体、稀释剂或赋形剂的药物制剂。本发明还提供了在合成氨基嘧啶衍生物化合物期间产生的有用的中间体。

[0036] 本发明提供了调节表皮生长因子受体(EGFR)突变体和/或Janus激酶3(JAK3)的活性的组合物和方法。在一个方面,本发明提供了作为EGFR突变体或JAK3抑制剂起作用的化合物。

[0037] 在第一个实施方案中,本文提供了式(I)的化合物、各自的立体异构体或异构体的混合物、或其可药用盐。



I

[0039] 其中:

[0040] X是CH或N;

[0041] R¹是H、R⁸或-OR⁸;

[0042] R²是氢、C₁₋₆烷基、6-10元单环或二环芳基、或包含1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被R⁸取代;

[0043] R³是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧代取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、NR⁹R¹⁰、NR¹¹R¹²或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被R⁸取代;

[0044] R⁴是氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₅环烷基、F、Cl、Br、CN或CF₃;

[0045] R⁵是氢、CF₃、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;

[0046] R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

[0047] R⁷是氢、-CH₂OH、-CH₂OR⁸、C₁₋₃烷基、(CH₂)_nNR⁹R¹⁰、(CH₂)_nNR¹¹R¹²、C(O)NR⁹R¹⁰或C(O)NR¹¹R¹²,其中每个n独立地为1或2;

[0048] R⁸选自C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基;

[0049] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,并且其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

[0050] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(CH_2)_nNR^9R^9$,其中每个n独立地为1或2;

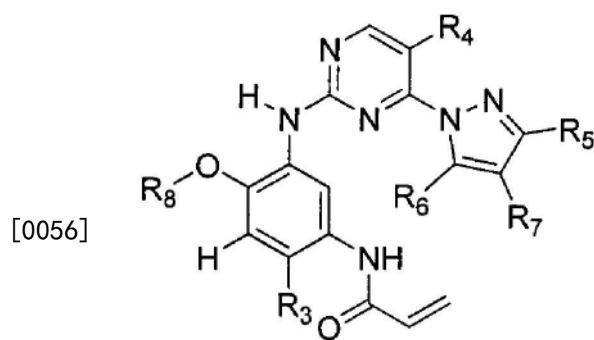
[0051] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[0052] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处(例如,在一个、两个或三个碳原子处)任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

[0053] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处(例如,在一个、两个或三个碳原子或氮原子处)任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8$ 取代;并且

[0054] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[0055] 在第二个实施方案中,本文提供了式(II)的化合物或其可药用盐;



II

[0057] 其中:

[0058] R^3 是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧代取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 NR^9R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[0059] R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

[0060] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

[0061] R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0062] R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

[0063] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0064] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,并且其中具有一个氮原子的4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

[0065] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(CH_2)_nNR^9R^9$,其中每个n独立地为1或2;

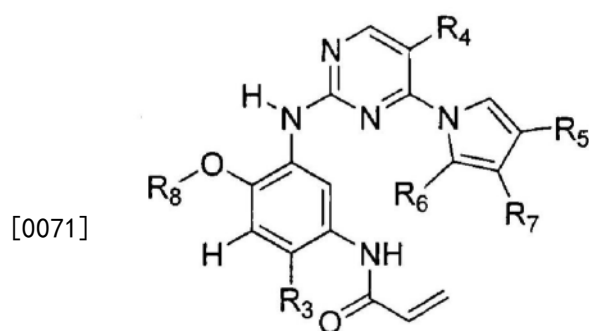
[0066] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[0067] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处(例如,在一个、两个或三个碳原子处)任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

[0068] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处(例如,在一个、两个或三个碳原子或氮原子处)任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8$ 取代;并且

[0069] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[0070] 在第三个实施方案中,本文提供了式(III)的化合物或其可药用盐:



III

[0072] 其中:

[0073] R^3 是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 NR^9R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[0074] R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

[0075] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

[0076] R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[0077] R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

[0078] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0079] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,并且其中具有一个氮原子的4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)NHR^8$ 取代;

[0080] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(CH_2)_nNR^9R^9$,其中每个n独立地为1或2;

[0081] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[0082] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处(例如,在一个、两个或三个碳原子处)任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

[0083] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处(例如,在一个、两个或三个碳原子或氮原子处)任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8$ 取代;并且

[0084] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[0085] 在式(I)、(II)或(III)化合物的某些实施方案中, R^1 是 $-OCH_3$; R^4 是H、 $-CH_3$ 、F或Cl; R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、吡啶基、噻吩基(thiophenyl)、呋喃基、N-甲基吡咯烷基(N-methyl pyrrolidinyl)、N-甲基吡啶基或苯基; R^8 是甲基;并且n为1。

[0086] 在某些其他的实施方案中, R^2 是H; R^6 是H; R^3 是吗啉代、N-甲基哌嗪基、哌啶基、氮杂环丁烷基(azetidiny1)、吡咯烷基(pyrrodi1ny1)、4-乙酰基哌啶基、N,N-二甲基氨基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基(1,4-oxazepan-4-yl),或4-甲基-1,4,-二氮杂环庚烷-1-基;并且 R^7 是 $-(CH_2)NR^9R^{10}$ 或 $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$ 。

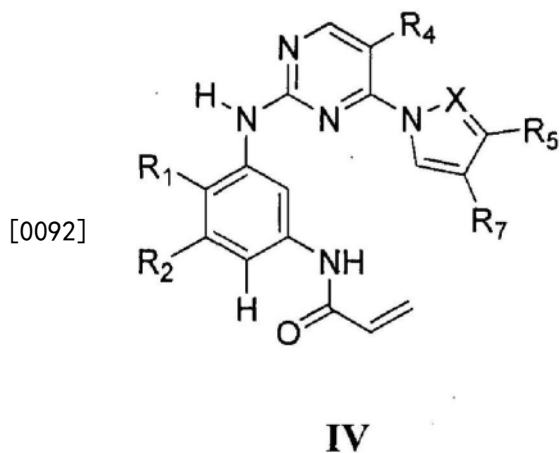
[0087] 在另一些实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基或环丁基甲基;并且 R^{10} 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷基(oxetany1)、氧杂环丁烷甲基(oxethanemethyl)、N-甲基氮杂环丁烯基、N,N-二甲基乙基或甲氧基乙基;并且 $NR^{11}R^{12}$ 是氮杂环丁烷基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、吡咯烷基、(S)-3-羟基吡咯烷基、(R)-3-羟基吡咯烷基、(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷基、(3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、氮杂玛琳基(azamorpholiny1)、N-甲基氮杂哌嗪基、N-乙酰基哌嗪基或硫代吗啉基。

[0088] 在某些其他的实施方案中, R^5 是氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、2-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-吡啶基、4-吡啶基或苯基。

[0089] 在式(I)、(II)或(III)化合物的某些实施方案中, R^7 是 $-(CH_2)NR^9R^{10}$ 或 $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$ 。

[0090] 在某些其他的实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基或环丁基甲基;并且 R^{10} 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷甲基、N-甲基氮杂环丁烯基、N,N-二甲基乙基或甲氧基乙基;且 $NR^{11}R^{12}$ 是氮杂环丁烷基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、吡咯烷基、(S)-3-羟基吡咯烷基、(R)-3-羟基吡咯烷基、(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷基、(3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷基、哌啶基吗啉基、N-甲基哌嗪基、氮杂吗啉基、N-甲基氮杂哌嗪基、N-乙酰基哌嗪基或硫代吗啉基。

[0091] 在第四个实施方案中,本文提供了式(IV)化合物或其可药用盐:



[0093] 其中:

[0094] X是CH或N;

[0095] R^1 是H、 R^8 或 $-OR^8$;

[0096] R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基、6-10元单环或二环芳基、或包含1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂芳基,其中所述芳基或杂芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[0097] R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

[0098] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

[0099] R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

[0100] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0101] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,并且其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

[0102] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(CH_2)_nNR^9R^9$,其中每个n独立地为1或2;

[0103] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[0104] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处(例如,在一个、两个或三个碳原子处)任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

[0105] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8$ 取代;并且

[0106] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[0107] 在式(IV)化合物的某些实施方案中, R^1 是H; R^2 是呋喃基、噻吩基、N-甲基吡啶基或苯基; R^4 是H、 $-CH_3$ 、F或Cl; R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、N-甲基吡咯基、N-甲基吡啶基或苯基;并且n为1。

[0108] 在某些其他的实施方案中, R^5 是氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、2-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-吡啶基、4-吡啶基或苯基。

[0109] 在某些其他的实施方案中, R^7 是 $-(CH_2)_9NR^{10}$ 或 $-(CH_2)NR^{11}R^{12}$ 。

[0110] 在另一些实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基或环丁基甲基;并且 R^{10} 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷甲基、N-甲基氮杂环丁烯基、N,N-二甲基乙基或甲氧基乙基;并且 $NR^{11}R^{12}$ 是氮杂环丁烷基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、吡咯烷基、(S)-3-羟基吡咯烷基、(R)-3-羟基吡咯烷基、(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷基、(3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷基、哌啶基吗啉基、N-甲基哌嗪基、氮杂吗啉基、N-甲基氮杂哌嗪基、N-乙酰基哌嗪基或硫代吗啉基。

[0111] 在式(IV)化合物的某些实施方案中, R^5 是氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、2-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-吡啶基、4-吡啶基或苯基。

[0112] 在第五个实施方案中,本文提供了式(I)、式(II)或式(III)的化合物或其可药用盐,其中 R^1 是 $-OCH_3$;并且n为1。

[0113] 在第六个实施方案中,本文提供了式(IV)的化合物或其可药用盐,其中 R^1 是H;并且n为1。

[0114] 在某些实施方案中,化合物是本文所述的化合物或其可药用盐。

[0115] 在另一个方面,本发明提供了在有此需要的对象中治疗蛋白激酶介导的疾病的方法,其包括向所述对象施用治疗有效量的本发明的化合物(例如式(I)的化合物)或其可药用盐,其有效治疗异常细胞生长和免疫疾病。

[0116] 在另一个方面,本发明提供了与野生型EGFR相比,在生物样品或患者中选择性地抑制至少一种EGFR突变体的方法,其包括使所述生物样品与根据本发明的化合物或其组合物(例如包含本发明化合物和可药用载体的药物组合物)接触或者向所述患者施用所述化合物或其组合物。在某些实施方案中,所述至少一种突变体是De1 E746-A750、L858R或T790M。在某些实施方案中,所述至少一种突变体是选自De1 E746-A750/T790M或L858R/T790M的至少一种双突变体。

[0117] 在另一个方面,本发明提供了与其他激酶相比,在生物样品或患者中选择性抑制Janus激酶3(JAK3)的方法,其包括使所述生物样品与本发明的化合物或其组合物接触或者向所述患者施用所述化合物或其组合物,其有效治疗包括白血病和淋巴瘤(B细胞和T细胞)的异常细胞生长以及包括关节炎、类风湿性关节炎和自身免疫病的免疫疾病。

[0118] 在另一个方面,本发明提供了本发明的化合物(例如式(I)的化合物)或其可药用盐用于制造用于治疗蛋白激酶介导的疾病之药物的用途。此外,本发明提供了本发明的化合物或其可药用盐用于制造用于与野生型EGFR相比选择性抑制至少一种EGFR突变体之药物的用途。

[0119] 在另一个方面,本发明提供了用于治疗蛋白激酶介导的疾病的药物组合物,其包含本发明的化合物(例如式(I)的化合物)或其可药用盐作为活性成分。此外,本发明提供了与野生型EGFR相比,选择性地抑制至少一种EGFR突变体的药物组合物,其包含本发明的

化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0120] 术语“烷基”单独使用或作为较大部分(如“芳基烷基”或“环烷基”)的一部分时,是指具有1至15个碳原子或1-8个碳原子的直链或支链烃基(除非另有说明),包括例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基等。烷基可以是未取代的或被一个或更多个合适的取代基取代。

[0121] 术语“环烷基”是指单环或多环烃环基团,并且包括例如环丙基、环庚基、环辛基、环癸基、环丁基、金刚烷基、降蒎基(norpinanyl)、十氢萘基(decalinyl)、降冰片基(norbornyl)、环己基、环戊基等。环烷基可以是未取代的或被一个或更多个合适的取代基取代。

[0122] 术语“杂”是指用至少一个杂原子如氮、硫和氧替代环系统中的至少一个碳原子成员。

[0123] 术语“杂环烷基”意指包含碳和氢原子和至少一个杂原子(优选1至4个选自氮、硫、氧、砷或亚砷的杂原子)的非芳族单环或多环环。杂环烷基可以在环基团中具有一个或更多个碳-碳双键或碳-杂原子双键,只要环基团不因其存而芳族化即可。

[0124] 杂环烷基的实例包括氮杂环丁烷基、吡丙啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉代、硫代吗啉代、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基等。杂环烷基可以是未取代的或被一个或更多个合适的取代基取代。

[0125] 如本文所用,术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0126] 如本文所用,术语“烷氧基”是指通过氧结合的上述烷基,其实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基等。此外,烷氧基还指聚醚如 $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ 等。烷氧基可以是未取代的或被一个或更多个合适的取代基取代。

[0127] 如本文所用,术语“芳基”是指未取代或经取代的芳族单环或多环基团,包括例如苯基和萘基。术语“芳基”还包括与非芳族碳环或杂环环稠合的苯环。术语“芳基”可以与“芳环”、“芳族基团”和“芳族环”互换使用。杂芳基具有4至14个原子,其中1至9个独立地选自氧、硫和氮。杂芳基在5-8元芳族基团中具有1-3个杂原子。芳基或杂芳基可以是单环或二环芳基。典型的芳基和杂芳基包括例如苯基、喹啉基、吡啶基、咪唑基、二氢苯并二氧杂环己烯基(dihydrobenzodioxynyl)、3-氯苯基、2,6-二溴苯基、吡啶基、嘧啶基、3-甲基吡啶基、苯并噻吩基、2,4,6-三溴苯基、4-乙基苯并噻吩基、呋喃基、3,4-二乙基呋喃基、萘基、4,7-二氯萘基、吡咯、吡啶、咪唑、噻唑等。芳基或杂芳基可以是未取代的或被一个或更多个合适的取代基取代。

[0128] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指具有被卤素原子取代的一个或更多个氢原子的任何烷基。卤代烷基的实例包括 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 等。

[0129] 如本文所用,术语“羟基”是指 $-OH$ 。

[0130] 如本文所用,术语“氨基”是指 $-NH_2$ 。

[0131] 如本文所用,术语“羟基烷基”是指烷基的任何羟基衍生物。术语“羟基烷基”包括具有被羟基取代的一个或更多个氢原子的任何烷基。

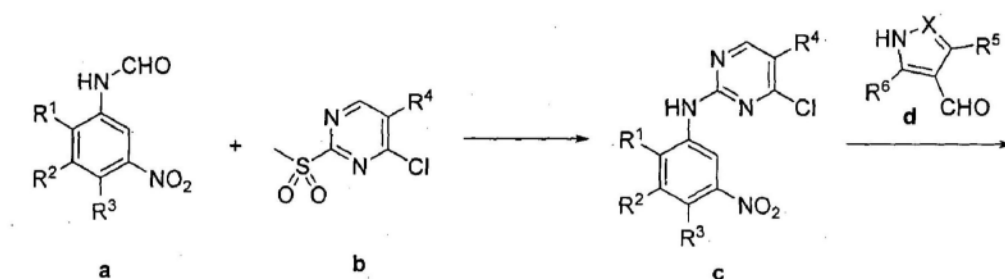
[0132] 本文所用的“取代基”是指共价键合目的分子内的原子的分子部分。例如,环取代基可以是与作为环成员的原子(优选碳原子或氮原子)共价键合的部分,例如卤素、烷基、卤代烷基或其他基团。芳族基团的取代基通常共价键合到环碳原子。术语“取代”是指用取代

基代替分子结构中的氢原子,以使得不超过指定原子上的化合价,并且使得由取代产生化学稳定的化合物(即可以分离、表征和测试生物活性的化合物)。

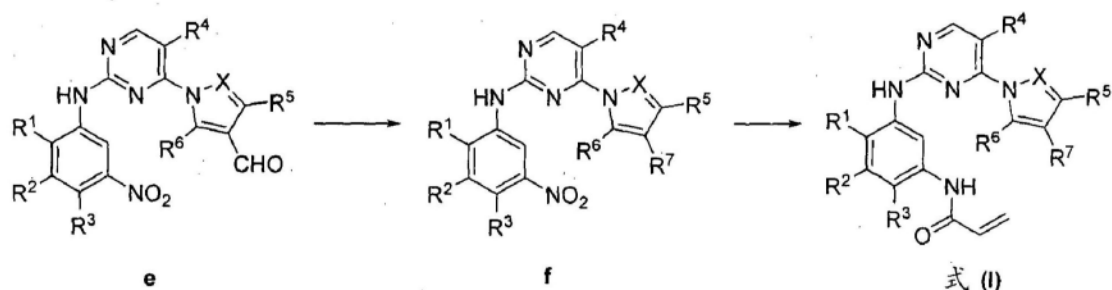
[0133] 如上所述,某些基团可以是未取代的或者可以被一个或更多个合适的基团(其可以相同或不同)在一个或更多个可用位置(通常为1、2、3、4或5个位置)处由一个或更多个除氢之外的合适取代基取代。当取代时,某些基团被1、2、3或4个独立选择的取代基取代。合适的取代基包括卤素、烷基、卤代烷基、芳基、羟基、烷氧基、羟基烷基、氨基等。

[0134] 在某些方面,本发明还提供了(i)通过在第一有机溶剂中的第一碱的存在下使式(a)的化合物与式(b)的化合物反应来制备式(c)的化合物的方法(见方案1);(ii)通过在第二有机溶剂中的第二碱的存在下使式(c)的化合物与杂芳基中间体(d)反应来制备式(e)的化合物的方法(见方案1);(iii)通过使用在第三溶剂中的还原剂使式(e)化合物和胺衍生物还原胺化来制备式(f)的化合物的方法(见方案1);(iv)通过使用在第四溶剂中的还原剂来还原式(f)的化合物,然后在第五溶剂中的第三碱丙烯酰氯的存在下进行酰胺形成以制备式(I)的化合物的方法(见方案1)。本发明还提供了根据方案1制备式(I)化合物的方法。

[0135] 方案1

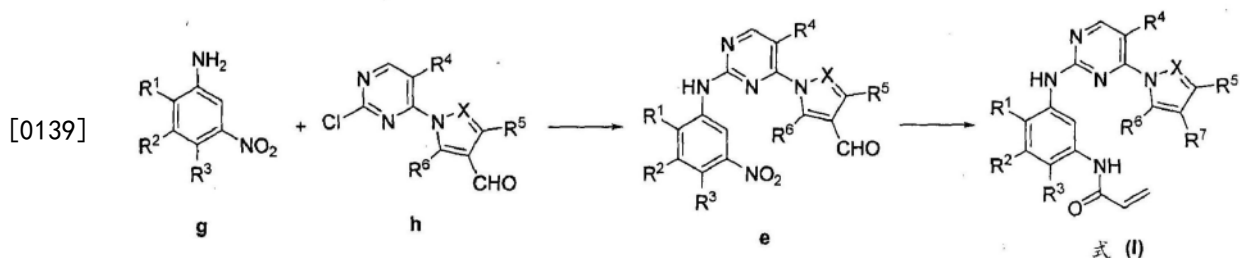


[0136]



[0137] 在某些方面,本发明还提供通过在第一溶剂中的第四碱、配体、第一有机溶剂中的钯催化剂存在下使式(h)的化合物与苯胺中间体(g)反应来制备式(e)的化合物的方法(见方案2)。本发明还提供了根据方案2制备式(I)的化合物的方法。

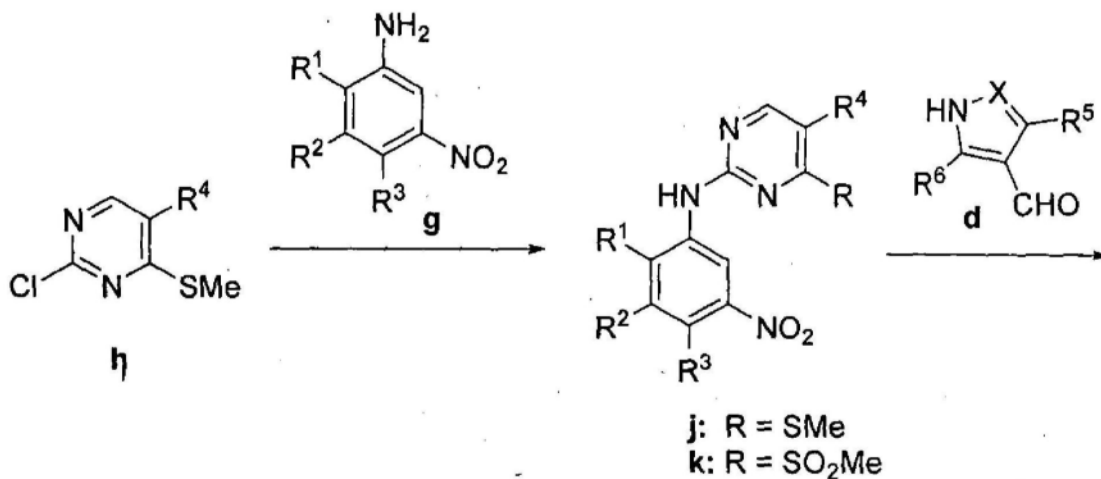
[0138] 方案2



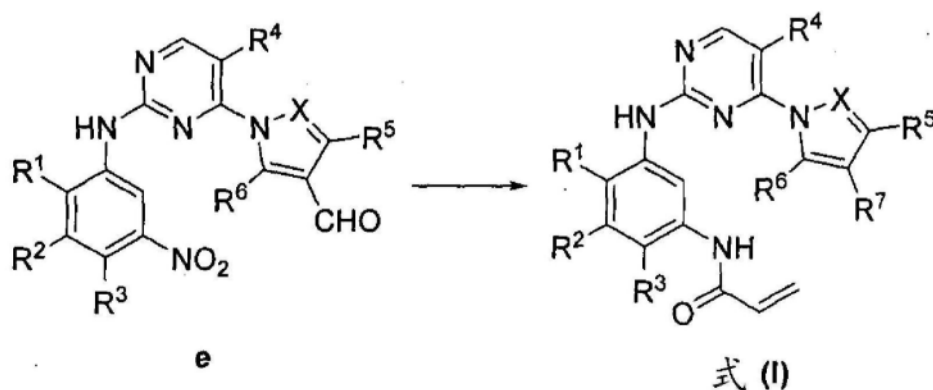
[0140] 在某些方面,本发明还提供了(i)由式(i)的化合物与苯胺中间体(g)以W0 2013/109882A1中所述的过程制备式(j)的化合物的方法;(ii)通过如W0 2013/109882A1中所述

用mCPBA或Oxone[®]氧化从式(j)的化合物制备式(k)的化合物的方法；(iii)通过在第二有机溶剂中的第二碱存在下与式(d)的化合物反应从式(k)的化合物制备式(e)的化合物的方法(见方案3)。本发明还提供根据方案3制备式(I)的化合物的方法。

[0141] 方案3



[0142]



[0143] 参考方案1-3,本领域普通技术人员可以选择合适的反应溶剂,第一有机溶剂通常选自相对极性的非质子溶剂如丙酮、四氢呋喃、N,N-二-甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二氯甲烷、二氯乙烷或乙腈;第二有机溶剂通常选自非质子溶剂如甲苯、二噁烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基吗啉;第三有机溶剂通常选自相对极性的溶剂如四氢呋喃、甲醇、乙醇、二氯甲烷、二氯乙烷、N,N-二甲基乙酰胺或N,N-二甲基甲酰胺;第四溶剂通常选自相对极性的质子溶剂如甲醇、乙醇、叔丁醇或水;并且第五溶剂通常选自这样的溶剂,如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或水。

[0144] 参考方案1-3,虽然本领域普通技术人员可以选择碱和其他反应物,第一和第二碱基通常选自这样的碱,如K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaOH、KOH、NaH、叔-BuOK、叔-BuONa、三乙胺或二异丙基乙胺;第三碱通常选自这样的碱,如三乙胺、二异丙基乙胺、NaH、NaHCO₃、叔-BuOK、叔-BuONa、Cs₂CO₃或K₂CO₃;第四碱通常选自这样的碱,如NaH、n-BuLi、Cs₂CO₃、三乙胺或二异丙基乙胺;钯催化剂通常选自Pd(OAc)₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄或Pd(dppf)Cl₂;配体通常选自BINAP、Xantphos或S-Phos;氧化剂选自这样的氧化剂,如间氯过氧苯甲酸(mCPBA)或

Oxone[®]; 并且还原剂通常选自 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_4 或 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ 。

[0145] 式(I)的代表性化合物如下所列:

[0146] N-(3-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0147] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0148] N-(3-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0149] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0150] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺,

[0151] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0152] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0153] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0154] N-(4-甲氧基-3-(4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0155] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺,

[0156] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0157] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0158] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0159] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0160] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0161] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0162] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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,

[0163] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[0164] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

- [0165] N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0166] N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0167] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0168] N-(4-甲氧基-5-(5-甲基-4-(4-((甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0169] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0170] N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0171] N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0172] (R)-N-(5-(4-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0173] (S)-N-(5-(4-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0174] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0175] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0176] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [0177] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0178] N-(4-甲氧基-5-(5-甲基-4-(4-(吗啉代甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0179] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0180] (S)-N-(5-(4-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0181] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0182] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [0183] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [0184] (R)-N-(5-(4-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-

基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0185] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)丙烯酰胺,

[0186] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[0187] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0188] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(4-((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0189] N-(4-甲氧基-5-(4-(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0190] N-(5-(4-(4-((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0191] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0192] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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,

[0193] N-(5-(4-(3-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0194] N-(5-(5-氯-4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0195] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-氯嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0196] N-(5-(5-氯-4-(4-((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0197] N-(5-(5-氯-4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0198] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[0199] N-(5-(5-氯-4-(4-((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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,

[0200] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0201] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0202] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙烯酰胺,

[0203] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙烯酰胺,

- [0204] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0205] N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0206] N-(5-(5-氟-4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0207] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0208] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-异丙氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0209] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0210] N-(4-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-甲氧基联苯-2-基)丙烯酰胺,
- [0211] N-(5-(4-(4-(羟基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0212] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0213] N-(4-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2',5-二甲氧基联苯-2-基)丙烯酰胺,
- [0214] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [0215] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0216] N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [0217] N-(5-(4-(4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0218] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0219] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0220] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0221] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0222] N-(5-(5-氯-4-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [0223] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-

4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0224] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0225] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0226] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0227] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0228] N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0229] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0230] N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0231] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0232] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0233] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0234] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(2,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0235] N-(4-甲氧基-2-吗啉代-5-(4-(3-苯基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0236] N-(5-(4-(4-(羟基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0237] N-(5-(4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0238] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0239] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0240] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0241] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0242] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

- [0243] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0244] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0245] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0246] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0247] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0248] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0249] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0250] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0251] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0252] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0253] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0254] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0255] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0256] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0257] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0258] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0259] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0260] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [0261] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [0262] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[0263] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0264] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0265] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0266] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0267] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0268] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0269] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0270] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0271] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(乙基(2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0272] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0273] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0274] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0275] N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-(呋喃-3-基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0276] N-(5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(呋喃-3-基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0277] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[0278] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0279] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0280] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0281] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(3-环丙基-4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0282] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0283] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0284] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0285] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0286] N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0287] N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0288] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[0289] N-(5-(4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[0290] 或其可药用盐。

[0291] 如本文所用,术语“癌症”是指以不受控制的方式增殖并且在一些情况下转移的细胞的异常生长。癌症的类型包括但不限于实体瘤,如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑素瘤)或血液肿瘤(如白血病)的那些。

[0292] 如本文所用,术语“EGFR突变”是指T790M(抗性或致癌性)、L858R(激活)、del E746-A750(激活)、或其组合的突变。

[0293] 在某些实施方案中,本发明选择性地抑制一个激活性突变和一个点突变。在一些实施方案中,至少一个激活性突变是缺失突变,del E746-A750。在一些实施方案中,至少一个激活性突变是点突变L858R。在一些实施方案中,至少一个抗性突变是点突变T790M。在一些实施方案中,EGFR的至少一个突变是L858R和/或T790M。

[0294] 如本文所用,与野生型(WT)EGFR的抑制相对比使用的术语“突变体选择性抑制”是指在本文所述的至少一种测定中(例如生化或细胞)本发明抑制至少一种EGFR突变(即至少一个缺失突变,至少一个激活性突变,至少一个抗性突变,或至少一个缺失突变和至少一个点突变的组合)的状态。

[0295] 如本文所用,与其他激酶的抑制相对比使用的术语“选择性抑制”是指本发明不良地抑制至少一个激酶组。

[0296] 如本文所用,术语“EGFR野生型选择性”是指如上和本文所定义和描述的至少一种EGFR突变的选择性抑制剂将EGFR抑制在如本文所述的至少一种测定(例如如表1和表2所详细描述)的细胞测定的检测上限处。在一些实施方案中,术语“EGFR野生型选择性”意指本发明以至少200-1000nM或>1000nM的IC₅₀抑制WT EGFR。

[0297] 如本文所用,术语“抑制剂”是指抑制本文所述的一种或更多种激酶的化合物。例如,术语“EGFR突变体抑制剂”是指抑制EGFR突变体受体或降低信号转导效应的化合物。

[0298] 如本文所用,术语“可药用”是指不消除本文所述化合物的生物活性或性质的材料,例如载体或稀释剂。这种材料被施用于个体,而不引起不希望的生物效应,并且不会与其所含的组合物的任何组分以有害的方式相互作用。

[0299] 如本文所用,术语“可药用盐”是指对其所施用的生物体不引起显著刺激,并且不会消除本文所述的化合物之生物活性和性质的化合物制剂。

[0300] 如本文所用,术语“药物组合”意指由多于一种活性成分的混合或组合所产生的产物。

[0301] 如本文所用,术语“药物组合物”是指本文所述的化合物与其他化学组分(例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂)的混合物。

[0302] 如本文所用,术语“前药”是指在体内转化为母药(parent drug)的药剂。前药通常是有用的,因为在某些情况下,它们可能比母药更易于施用。通过经口施用,前药是生物可用的,而母药则不然。相比于母药,前药提高了在药物组合物中的溶解度。本文所述化合物的前药的非限制性实例是本文所述的这样的化合物,其以酯的形式施用,然后其一旦进入细胞内则代谢水解成羧酸(活性实体)。前药的另一个实例是与酸基团键合的短肽,其中肽被代谢以暴露活性部分。

[0303] 如本文所用,术语“蛋白激酶介导的疾病”或“由不适当的蛋白激酶活性介导的紊乱或疾病或病症”是指由本文所述的蛋白激酶介导或调节的任何疾病状态。这种疾病状态包括但不限于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。

[0304] 如本文所用,术语“EGFR突变体介导的疾病”或“由不适当的EGFR活性介导的紊乱或疾病或病症”是指由EGFR突变体激酶机制介导或调节的任何疾病状态。这种疾病状态包括但不限于NSCLC、转移性脑癌和其他实体癌。

[0305] 如本文所用,术语“JAK3介导的疾病”或“由不适当的JAK3活性介导的紊乱或疾病或病症”是指由JAK3激酶机制介导或调节的任何疾病状态。这样的疾病状态包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病和器官移植排斥反应以及一些实体癌。

[0306] 本文所用的术语“治疗”是指以下方法:缓解、减轻或改善疾病或病症的症状;预防其他症状;改善或预防症状的潜在代谢原因;抑制疾病或病症;阻止疾病或病症的发展;缓解疾病或病症;导致疾病或病症消退;缓解疾病或病症引起的病症;或者经由预防和/或治疗来停止疾病或病症的症状。

[0307] 如本文所用,术语“溶剂合物”是指由溶质(在本发明中是式(I)的化合物或其可药用盐)和溶剂形成的可变化学计量的复合物。用于本发明目的的这种溶剂可能不干扰溶质的生物活性。合适溶剂的非限制性实例包括水、丙酮、甲醇、乙醇和乙酸。优选使用的溶剂是可药用溶剂。合适的可药用溶剂的非限制性实例包括水、乙醇和乙酸。

[0308] 如本文所用,术语“对象”或“患者”涵盖哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于人、黑猩猩、猿猴、牛、马、绵羊、山羊、猪、兔、狗、猫、大鼠、小鼠、豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类,鱼类等。

[0309] 本文所用的术语“给药”或“施用”对象化合物是指向有治疗需要的对象提供本发明的化合物和/或其前药。

[0310] 如本文所用,术语“载体”是指促进将本文所述的化合物引入细胞或组织中的化合物或试剂。

[0311] 如本文所用,本文所用的术语“共同施用”或“组合施用”等意在包括将所选择的治疗剂施用于单个患者,并且旨在包括这样的治疗方案,其中药剂不一定以相同的施用途径或同时施用。

[0312] 如本文所用,本文所用的关于制剂、组合物或成分的术语“可用的”意指对所治疗对象的总体健康没有持续性的不利影响。

[0313] 如本文所用,术语“稀释剂”是指用于在递送之前稀释本文所述化合物的化合物。稀释剂也可用于稳定本文所述的化合物。

[0314] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的本文所述化合物的足够的量,这将在一定程度上减轻所治疗的疾病或病症的一种或更多种症状。结果可以是减少和/或减轻疾病的病征、症状或原因,或者生物系统的任何其他所需的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是包含本文所公开之化合物的组合物为提供疾病症状的临床显著降低所需的量。任何单个病例中适当的“有效”量可以使用诸如剂量递增研究的技术来确定。仅作为举例,本发明化合物的治疗有效量可以是例如约0.01mg/kg/天至约100mg/kg/天,或约0.1mg/kg/天至约10mg/kg/天。

[0315] 人蛋白激酶

[0316] 针对激酶组(野生型和/或其突变)筛选本发明化合物并抑制激酶组中至少一种激酶的活性。激酶的实例包括但不限于EGFR和JAK3(JH1结构域-催化)激酶、及其突变形式。因此,本发明的化合物和组合物可用于治疗这样的疾病或病症,其中这种激酶促使了与这种激酶相关或由其介导的疾病或病症的病理学和/或症状学。

[0317] 许多疾病与由蛋白激酶介导的事件所触发的异常细胞响应相关。这些疾病包括但不限于自身免疫病、炎症性疾病、骨病、代谢疾病、神经性和神经退行性疾病、癌症、心血管疾病、呼吸系统疾病、变态反应和哮喘、阿尔茨海默病和激素相关疾病。

[0318] 磷酸化调节多种细胞过程,如增殖、生长、分化、代谢、凋亡、运动、转录、翻译和其他信号转导过程。在许多疾病状态下观察到异常或过度的PTK活性,例如良性和恶性增殖性疾病、由免疫系统的不适当激活引起的疾病和由神经系统的不适当激活引起的疾病。具体的疾病或病症包括但不限于:同种异体移植排斥反应、移植物抗宿主病、糖尿病性视网膜病、由年龄相关性黄斑变性引起的脉络膜新血管形成、银屑病、关节炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、关节炎滑膜血管翳侵入(synovial pannus invasion in arthritis)、多发性硬化症、重症肌无力、糖尿病、糖尿病性血管病、早产儿视网膜病、婴幼儿血管瘤、非小细胞肺、膀胱和头颈癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌和胰腺癌、银屑病、纤维化、动脉粥样硬化、再狭窄、自身免疫病、变态反应、呼吸系统疾病、哮喘、移植排斥反应、炎症、血栓形成、视网膜血管增生、炎症肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、骨病、移植或骨髓移植排斥反应、狼疮、慢性胰腺炎、恶病质、败血性休克、纤维增生和分化性皮肤病疾病或病症、中枢神经系统疾病、神经变性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、与脑或脊髓损伤后的神经损伤和轴突变性相关的疾病或病症、急性或慢性癌症、眼病、病毒感染、心脏病、肺或肺部疾病、或肾或肾脏疾病、和支气管炎。

[0319] 表皮生长因子受体(EGFR)

[0320] 表皮生长因子受体(EGFR;ErbB-1;人的HER1)是胞外蛋白质配体的表皮生长因子家族(EGF-家族)成员的细胞表面受体。表皮生长因子受体是ErbB受体家族的成员,其是四

个相关受体酪氨酸激酶的亚家族:EGFR (ErbB-1)、HER2/c-neu (ErbB-2)、Her3 (ErbB-3) 和 Her4 (ErbB-4)。影响EGFR表达或活性的突变可能导致癌症。

[0321] EGFR存在于细胞表面上,并通过其特异性配体(包括表皮生长因子和转化生长因子 α (TGF α))的结合而激活。在被其生长因子配体激活后,EGFR经历从非活性单体形式向活性同源二聚体的转变。除了在配体结合之后形成同源二聚体,EGFR可以与ErbB受体家族的另一个成员(例如ErbB2/Her2/neu)配对以产生激活的异源二聚体。ErbB2没有已知的直接激活配体,并且可以处于组成型激活状态或与其他家族成员(例如EGFR)异源二聚化而具有活性。

[0322] EGFR的二聚化刺激其固有的细胞内蛋白质-酪氨酸激酶活性。结果,在EGFR的C末端结构域中发生若干酪氨酸(Y)残基的自磷酸化。这些包括胞质结构域中的Y992、Y1045、Y1068、Y1148和Y1173。这种自磷酸化通过几种其他蛋白质引发下游激活和信号转导,所述蛋白质经由其自身的磷酸化酪氨酸结合SH2结构域与磷酸化酪氨酸缔合。这些下游信号转导蛋白启动几个信号转导级联(主要是MAPK、Akt和JNK途径),从而导致DNA合成和细胞增殖。这种蛋白质调节这样的表型,如细胞迁移、粘附和增殖。受体的激活对于人皮肤中的先天免疫应答是重要的。EGFR的激酶结构域也可以交叉磷酸化与其聚集的其他受体的酪氨酸残基,并且可以以这种方式激活自身。

[0323] 导致EGFR过表达(称为上调)或过度活性的突变已经与许多癌症相关联,包括肺癌、肛门癌和多形性胶质母细胞瘤。这些涉及EGFR的体细胞突变导致其持续的激活,这产生不受控制的细胞分裂。在胶质母细胞瘤中,经常观察到或多或少的EGFR特异性突变,称为EGFRvIII。EGFR或家族成员的突变、扩增或失调涉及全部上皮癌的约30%。

[0324] 肺癌的最常见形式是非小细胞肺癌(NSCLC),并且在这些患者的亚组中,肺肿瘤生长是由表皮生长因子受体(EGFR)中的激活性突变所引起的。最常见的激活性突变(占有EGFR突变的85-90%)是外显子19中的框内缺失(De1E746-A750)和外显子21中的L858R点突变。EGFR突变存在于10-15%的高加索血统NSCLC患者和30-35%的东亚血统NSCLC患者中。可能与EGFR突变相关的临床特征是非吸烟者和东亚人种。

[0325] 众所周知,最常见的EGFR激活性突变L858R和del E746-A750对吉非替尼或厄洛替尼的治疗敏感,它们与剂量限制性毒性(如腹泻和皮疹/痤疮)相关,分别响应于肠和皮肤中野生型EGFR的抑制。最终获得的针对吉非替尼或厄洛替尼治疗的抗性主要是通过卡口残基T790M的突变产生,其在近一半的临床抗性患者中被检测到,产生了双突变体L858R/T790M或del E746-A750/T790M。

[0326] 脑转移癌是最常见的颅内肿瘤,发生在8-10%的癌症患者中,是全世界癌症相关发病率和死亡率的重要原因。脑转移癌会在约30%的非小细胞肺癌(NSCLC)患者中发生。在NSCLC的多种组织学中,腺癌和大细胞癌患者的脑转移癌相对频率远高于鳞状细胞癌患者。

[0327] 本文所述的化合物是EGFR突变体激酶活性的抑制剂,并且在治疗与不适当的EGFR突变体活性相关的疾病中具有治疗益处,特别是在治疗和预防由EGFR突变体介导的疾病状态中具有治疗益处。这种疾病状态包括NSCLC、乳腺癌、转移性脑癌和其他实体癌。

[0328] 此外,本发明的化合物、组合物和方法提供了调节(特别是抑制)其中EGFR突变体起作用的信号转导级联的方法。该方法一般涉及将EGFR突变体依赖性受体或表达EGFR突变体依赖性受体的细胞与一定量的本文所述的化合物或本文所述的化合物的前药,或其可用

的盐、水合物、溶剂合物、N-氧化物和/或组合物相接触,有效调节或抑制信号转导级联。该方法用于通过激活特定的EGFR突变体依赖性信号转导级联来引起下游过程或细胞响应的调节(特别是抑制)。实施该方法以调节任何其中EGFR突变体未知或之后发现其起作用的信号转导级联。该方法在体外条件下或在体内条件下作为治疗或预防这样的疾病的治疗方法而得以实施:所述疾病以EGFR突变体依赖性信号转导级联的激活为特征、由其引起或与其相关。

[0329] Janus激酶3(JAK3)

[0330] Janus激酶3(JAK3)是属于Janus激酶家族的酪氨酸激酶。Janus家族的其他成员包括JAK1、JAK2和TYK2。它们是与细胞因子受体特异性缔合的胞质酪氨酸激酶。由于细胞因子受体蛋白缺乏酶促活性,因此它们依赖于JAK以当与其配体(例如细胞因子)结合时启动信号转导。细胞因子受体可以根据其不同的结构域和激活基序分为五个主要亚组。JAK3是使用通用 γ 链(γc)的I型受体信号转导所需的。

[0331] 与JAK1、JAK2和Tyk2相对普遍存在的表达相反,JAK3主要在造血谱系中表达,如NK细胞、T细胞和B细胞以及肠上皮细胞。JAK3在信号转导中起作用,并与STAT(信号转导和转录激活子)家族的成员相互作用。JAK3参与使用I型细胞因子受体家族(例如IL-2R、IL-4R、IL-7R、IL-9R、IL-15R和IL-21R)的通用 γ 链(γc)的受体的信号转导。JAK3的突变导致严重的联合免疫缺陷(SCID)。不表达JAK3的小鼠具有对许多细胞因子响应失效的T细胞和B细胞。

[0332] 由于JAK3是免疫细胞发育所需的,因此靶向JAK3可能是产生新型免疫抑制药物的有用策略。此外,与其他JAK不同,JAK3主要在造血细胞中表达,因此高度特异性的JAK3抑制剂应对免疫细胞具有精确的作用并具有最小的多效缺陷。JAK3抑制剂的选择性也优于目前广泛使用的具有丰富靶标和多种副作用的免疫抑制药物。JAK3抑制剂可用于治疗自身免疫病,特别是其中特定细胞因子受体对疾病发病机理具有直接作用的疾病。例如,已知在发生类风湿性关节炎中通过IL-15受体的信号转导是重要的,并且IL-4和IL-9的受体在变态响应中发挥作用。

[0333] 结外鼻型自然杀伤(NK)/T细胞淋巴瘤(NKCL)是一种预后不良的侵袭性恶性肿瘤,其中信号转导物和转录激活因子3(STAT3)通常被组成型激活并致癌。已经证明,STAT3激活主要由酪氨酸980上的组成型Janus激酶3(JAK3)磷酸化所引起,这在四个经测试的NKCL细胞系中的三个和23个NKCL肿瘤样品中的20个中观察到。在一个细胞系和19个NKCL原发肿瘤样品中的4个样品中,组成型JAK3激活与JAK3假激酶结构域中的获得性突变(A573V或V722I)相关。此外,示出JAK3/STAT3途径的组成型激活在NKCL细胞生长和存活以及侵袭性表型中具有主要作用。实际上,通过用化学抑制剂或小干扰RNA靶向JAK3,体外减缓了NKCL细胞生长。在人NKCL异种移植小鼠模型中,JAK3抑制剂显著延缓了肿瘤生长。因此,可以由JAK3激活性突变引起的JAK3组成型激活是NKCL的常见特征,因此其可以成为治疗靶标。

[0334] 本文所述的化合物是JAK3激酶活性的抑制剂,并且在治疗与不适当的JAK3活性相关的疾病中,特别是在治疗和预防JAK3介导的疾病状态中具有治疗益处。这种疾病状态包括类风湿性关节炎、银屑病和器官移植排斥反应、淋巴瘤以及一些实体癌。

[0335] 药物组合物、制剂和施用

[0336] 对于本文提供的化合物(包括式(I)化合物或其可药用盐、溶剂合物、N-氧化物、前

药或异构体)的治疗用途,这些化合物单独或作为药物组合物的一部分以治疗有效量施用。因此,本文提供了这样的药物组合物,其包含至少一种本文提供的化合物,包括至少一种式(I)的化合物、其可药用盐和/或溶剂合物,以及一种或更多种可药用载体、稀释剂、助剂或赋形剂。此外,这些化合物和组合物单独施用或与一种或更多种另外的治疗剂组合施用。这些化合物和组合物的施用方法包括但不限于:静脉内施用、吸入、经口施用、直肠施用、肠胃外、玻璃体内施用、皮下施用、肌肉施用、鼻内施用、皮肤施用、表面施用、经眼施用、口腔施用、气管施用、支气管施用、舌下施用或眼施用(optic administration)。本文提供的化合物通过已知的药物制剂方式施用,包括用于经口施用的片剂、胶囊或酞剂,用于直肠给药的栓剂,用于肠胃外或肌肉施用的无菌溶液或混悬剂,用于表面施用的洗剂、凝胶剂、软膏剂或霜剂,等。

[0337] 治疗有效量将特别根据所指定的疾病、疾病的严重程度、对象的年龄和相对健康、所施用化合物的效力、施用方式和所需治疗而变化。所需的剂量也将根据施用方式、待治疗的具体病症和所需效果而变化。

[0338] 可药用的盐形式包括可药用的酸性/阴离子或碱性/阳离子盐。可药用的酸性/阴离子盐包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、甘油酸盐(glyceptate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟基乙酰氨基苯磺酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟基萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclate)、甲苯磺酸盐和三乙基碘盐。可药用的碱性/阳离子盐包括钠、钾、钙、镁、二乙醇胺、N-甲基-D-葡糖胺、L-赖氨酸、L-精氨酸、铵、乙醇胺、哌嗪和三乙醇胺盐。

[0339] 通过游离碱形式的式(I)化合物与合适的无机或有机酸反应形成可药用酸式盐,所述合适的无机或有机酸包括但不限于:氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、马来酸、甲酸、乙酸、丙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、苯甲酸、水杨酸、谷氨酸、天冬氨酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸(如2-萘磺酸)或己酸。式(I)化合物的可药用酸加成盐可包括或为例如:氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、萘磺酸盐(如2-萘磺酸盐)或己酸盐。

[0340] 本发明化合物的游离酸或游离碱形式可以分别由相应的碱加成盐或酸加成盐形式制备。例如,酸加成盐形式的本发明化合物可以通过用合适的碱(例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理而转化为相应的游离碱形式。碱加成盐形式的本发明化合物可以通过用合适的酸(例如盐酸等)处理而转化为相应的游离酸。

[0341] 本发明化合物的前药衍生物可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备(例如,其他详细描述参见Saulnier等,Bioorg.Med.Chem.Letters,1994,4,1985;其完整教导通过引用并入本文)。

[0342] 本发明化合物的受保护衍生物可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备。适用于创建保护基团及其去除的技术的详细描述可以在T.W.Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 第3版, John Wiley and Sons, Inc., 1999中找到, 其完整教导通过引用并入本文。本发明的化合物可以通过将化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应形成非对映异构化合物对、分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体而制备成其各自的立体异构体。对映异构体的拆分可以使用本发明化合物的共价非对映异构衍生物或通过使用可解离复合物(例如结晶的非对映异构盐)进行。非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等), 并且可以通过利用这些差别而容易地分离。非对映体可以通过色谱法分离, 或通过基于溶解度差异的分离/拆分技术分离。然后通过不会导致外消旋化的任何实施方法, 与拆分剂一起回收光学纯对映异构体。适用于从其外消旋混合物拆分化合物的立体异构体的技术之更详细的描述可以在Jean Jacques, Andre Collet和Samuel H.Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley And Sons, Inc., 1981中找到, 其完整教导通过引用并入本文。

[0343] 用于本发明药物组合物中的合适的可药用载体、稀释剂、助剂或赋形剂包括由例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖所制成的片剂(包衣片剂), 胶囊(明胶), 溶液(水溶液或乙醇水溶液), 含有活性物质的糖浆, (多种糖类如乳糖或葡萄糖、盐和这些赋形剂彼此之间的混合物的)乳液或可吸入粉末, 和气溶胶(含或不含推进剂的吸入溶液)。

[0344] 可以使用的赋形剂包括例如水, 可药用有机溶剂如石蜡(例如石油级分)、植物油(例如花生油或芝麻油)、单官能或多官能醇(例如乙醇或甘油), 载体如天然矿物粉末(例如高岭土、粘土、滑石、白垩)、合成矿物粉末(例如高度分散的硅酸和硅酸盐)、糖(例如蔗糖、乳糖和葡萄糖)、乳化剂(例如木质素、用过的亚硫酸盐液、甲基纤维素、淀粉和聚乙烯吡咯烷酮), 和润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石、硬脂酸和十二烷基硫酸钠)。

[0345] 式(I)化合物可以根据多种方法制备, 其中一些是本领域已知的。例如, 可以用PCT公开W02011/060295中公开的方法(通过引用并入本文)进行适当的修改来制备根据本发明的化合物。本文描述了制备本发明化合物的示例性方法, 其包括在实施例中。

[0346] 在某些实施方案中, 式(I)的化合物通过以下方法制备: (a) 任选地将本发明的化合物转化为可药用盐; (b) 任选地将本发明化合物的盐形式转化为非盐形式; (c) 任选地将本发明化合物的未氧化形式转化为可药用的N-氧化物; (d) 任选地从异构体的混合物中拆分本发明化合物的单一异构体; (e) 任选地将本发明的非衍生物转化为可药用的前药衍生物; 和(f) 任选地将本发明化合物的前药衍生物转化为其非衍生形式。

[0347] 本文引用的所有专利、公开的申请和参考文献的教导通过引用以其整体并入本文。

[0348] 实施例

[0349] 通过以下说明了根据本发明式(I)化合物之制备的实施例来进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明性目的, 并不旨在, 也不应被解释为以任何方式限制本发明。本领域技术人员将理解, 在不改变本发明范围的情况下可以进行变化和修改。

[0350] 针对在下文实施例中所述和本文所述的化合物所获得的核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和质谱(mass spectrometry, MS)谱与本文中各式的化合物一

致。

[0351] 液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)方法:

[0352] 1.将样品在Agilent Technologies 6120MSD系统上,用Zorbax Eclipse XDB-C18 (3.5 μ m)反相柱(4.6x50mm)在室温下以1.5mL/分钟的流量运行。

[0353] 2.流动相使用溶剂A(水/0.1%甲酸)和溶剂B(乙腈/0.1%甲酸):95%/5%至0%/100% (A/B)持续5分钟。

[0354] 3.使用电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)记录质谱(m/z)。

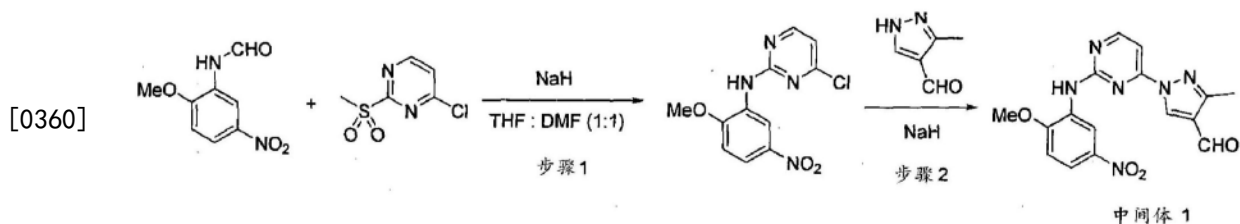
[0355] 4.将电离数据舍入为最接近的整数。

[0356] 质子NMR谱:

[0357] 除非另有说明,否则所有¹H NMR谱均在Varian系列Mercury 300MHz或Bruker 500MHz上运行。所有观察到的质子以四甲基硅烷低场的百万分率(parts-per-million, ppm)报告,使用常规缩写表示主要峰:例如s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)和br(宽峰)。

[0358] 中间体1:1-(2-(2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲
醛

[0359] 方法A



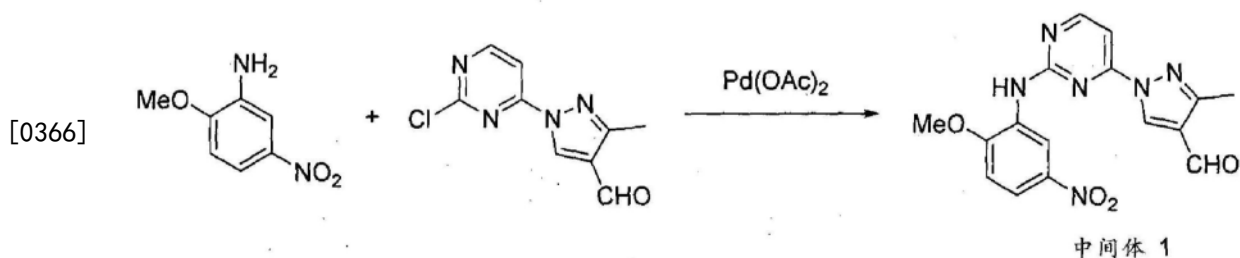
[0361] 步骤1

[0362] 在0℃下向在4mL THF和DMF混合物(1:1)中的N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)甲酰胺(0.30g, 1.53mmol)溶液添加122.4mg NaH(60%, 3.06mmol)。通过PCT国际申请2006102642中所述的已知方法由2-甲氧基-5-硝基苯胺与甲酸制备N-甲酰胺。将所得浆液温热至室温并搅拌30分钟并再次冷却至0℃。向所得混合物添加在2mL THF和DMF混合物(1:1)中的4-氯-2-(甲基磺酰基)嘧啶(0.35g, 1.84mmol)溶液。2-(甲基磺酰基)嘧啶通过PCT国际申请2007117465和PCT国际申请2007023105中所述的已知方法分别用mCPBA或Oxone[®]合成。将混合物在0℃下搅拌30分钟。添加冷水和3mL的1N NaOH水溶液以形成固体。将混合物在室温下搅拌30分钟。通过过滤收集所得固体,用水润洗,然后真空干燥,得到为黄色固体的4-氯-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(0.40g, 88%);MS (ESI) m/z 281[M+H]⁺。

[0363] 步骤2

[0364] 在0℃下向在2mL DMF中的3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(59.0mg, 0.53mmol)溶液添加28.6mg NaH(60%, 0.72mmol)。将所得浆液在室温下搅拌30分钟,然后冷却至0℃。向所得混合物添加在DMF(1mL)中的上述中间体(0.10g, 0.36mmol)溶液。将混合物在60℃下加热30分钟,并用MeOH淬灭。真空除去溶剂。添加冷水,过滤固体沉淀,得到为黄色固体的所需中间体1(0.11g, 87%);MS (ESI) m/z 355.2[M+H]⁺。

[0365] 方法B



[0367] 将1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛(130mg, 0.59mmol)添加至在10mL 1,4-二噁烷(使用前脱气20分钟)中的2-甲氧基-5-硝基苯胺(88.6mg, 0.53mmol)、Pd(OAc)₂ (6.5mmol, 0.029mmol)、(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘(BINAP, 36.5mg, 0.059mmol)、K₂CO₃ (161.8mg, 1.17mmol)的混合物。1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛通过W0 2013/109882A1中所述的已知方法制备。将所得混合物在100℃下搅拌5小时, 然后真空浓缩。添加冷水, 通过过滤收集沉淀的固体, 用DCM(5mL)洗涤, 干燥, 得到为黄色固体的所需中间体1(0.13g, 65%); MS (ESI) m/z 355.4 [M+H]⁺。

[0368] 中间体2: 3-甲基-1-(2-(3-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0369] 使用N-(3-硝基苯基)甲酰胺, 按照方法A中所述制备中间体2; MS (ESI) m/z 325.2 [M+H]⁺。

[0370] 中间体3: 3-甲基-1-(2-(3-甲基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0371] 使用N-(3-甲基-5-硝基苯基)甲酰胺, 按照方法A中所述制备中间体3; MS (ESI) m/z 339.1 [M+H]⁺。

[0372] 中间体4: 3-异丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0373] 使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)甲酰胺和3-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法A中所述制备中间体4; MS (ESI) m/z 482. [M+H]⁺。

[0374] 中间体5: 1-(2-(2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0375] 使用2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法B中所述制备中间体5; MS (ESI) m/z 369.1 [M+H]⁺。

[0376] 中间体6: N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-胺

[0377] 使用3-甲基-1H-吡唑, 按照方法A中所述制备中间体6; MS (ESI) m/z 327.1 [M+H]⁺。

[0378] 中间体7: 3-甲基-1-(5-甲基-2-(3-甲基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0379] 使用3-甲基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法B中所述制备中间体7; MS (ESI) m/z 353.1 [M+H]⁺。

[0380] 中间体8: 1-(2-(2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0381] 使用2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法B中所述制备中间体8; MS (ESI) m/z 355.1 [M+H]⁺。

[0382] 中间体9: 1-(2-(4-氟-3-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0383] 使用4-氟-3-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法

B中所述制备中间体9;MS (ESI)m/z 343.1[M+H]⁺。

[0384] 中间体10:3-甲基-1-(2-(4-吗啉代-3-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0385] 向在DMAA (10mL) 中的中间体9 (200mg, 0.59mmol)、DIPEA (0.20mL, 1.17mmol) 溶液添加吗啉 (0.076mL, 0.88mmol)。将反应混合物加热至80℃持续2小时。真空除去溶剂, 将混合物用DCM萃取。将粗混合物通过柱色谱法 (在DCM中的0至5%的MeOH) 纯化, 得到为红色固体的所需中间体 (220.2mg, 92%); MS (ESI)m/z 410.2[M+H]⁺。

[0386] 中间体11:1-(2-(4-(4-乙酰哌嗪-1-基)-3-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0387] 使用1-(哌嗪-1-基) 乙酮, 按照制备中间体10所述制备中间体11; MS (ESI) m/z 451.2[M+H]⁺。

[0388] 中间体12:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0389] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法B中所述制备中间体12; MS (ESI)m/z 373.1[M+H]⁺。

[0390] 中间体13:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0391] 使用中间体12, 按照制备中间体10所述制备中间体13; MS (ESI)m/z 440.2[M+H]⁺。

[0392] 中间体14:1-(2-(4-((2-(二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0393] 使用中间体12, 按照制备中间体10所述制备中间体14; MS (ESI)m/z 455.2[M+H]⁺。

[0394] 中间体15:1-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0395] 使用中间体12, 按照制备中间体10所述制备中间体15; MS (ESI)m/z 453.2[M+H]⁺。

[0396] 中间体16:1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(哌啶-1-基) 苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0397] 使用中间体12, 按照制备中间体10所述制备中间体16; MS (ESI)m/z 438.2[M+H]⁺。

[0398] 中间体17:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0399] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法B中所述制备中间体17; MS (ESI)m/z 373.1[M+H]⁺。

[0400] 中间体18:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0401] 使用中间体17, 按照制备中间体10所述制备中间体18; MS (ESI)m/z 440.2[M+H]⁺。

[0402] 中间体19:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0403] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛, 按照方法B中所述制备中间体19; MS (ESI)m/z 387.1[M+H]⁺。

[0404] 中间体20:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-

甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0405] 使用中间体19,按照制备中间体10所述制备中间体20;MS (ESI)m/z 454.2[M+H]⁺。

中间体21:1-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0407] 使用中间体19,按照制备中间体10所述制备中间体21;MS (ESI)m/z 467.2[M+H]⁺。

中间体22:1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(哌啶-1-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0409] 使用中间体19,按照制备中间体10所述制备中间体22;MS (ESI)m/z 452.2[M+H]⁺。

中间体23:1-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0411] 使用中间体19,按照制备中间体10所述制备中间体23;MS (ESI)m/z 469.2[M+H]⁺。

中间体24:1-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0413] 使用中间体17,按照制备中间体10所述制备中间体24;MS (ESI)m/z 453.2[M+H]⁺。

中间体25:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0415] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体25;MS (ESI)m/z 359.1[M+H]⁺。

中间体26:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0417] 使用中间体25,按照制备中间体10所述制备中间体26;MS (ESI)m/z 426.1[M+H]⁺。

中间体27:1-(2-(4-(4-乙酰哌嗪-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0419] 使用中间体17,按照制备中间体10所述制备中间体27;MS (ESI)m/z 481.2[M+H]⁺。

中间体28:1-(2-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0421] 使用中间体25,按照制备中间体10所述制备中间体28;MS (ESI)m/z 384.1[M+H]⁺。

中间体29:1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0423] 使用中间体17,按照制备中间体10所述制备中间体29;MS (ESI)m/z 454.2[M+H]⁺。

中间体30:1-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0425] 使用中间体17,按照制备中间体10所述制备中间体30;MS (ESI)m/z 467.2[M+H]⁺。

中间体31:1-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0427] 使用中间体17,按照制备中间体10所述制备中间体31;MS (ESI)m/z 455.2[M+H]⁺。

中间体32:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛

[0429] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛,按照方法B中所述制备中间体32;MS (ESI)m/z 386.1[M+H]⁺。

[0430] 中间体33:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛

[0431] 使用中间体32,按照制备中间体10所述制备中间体33;MS (ESI)m/z 455.2[M+H]⁺。

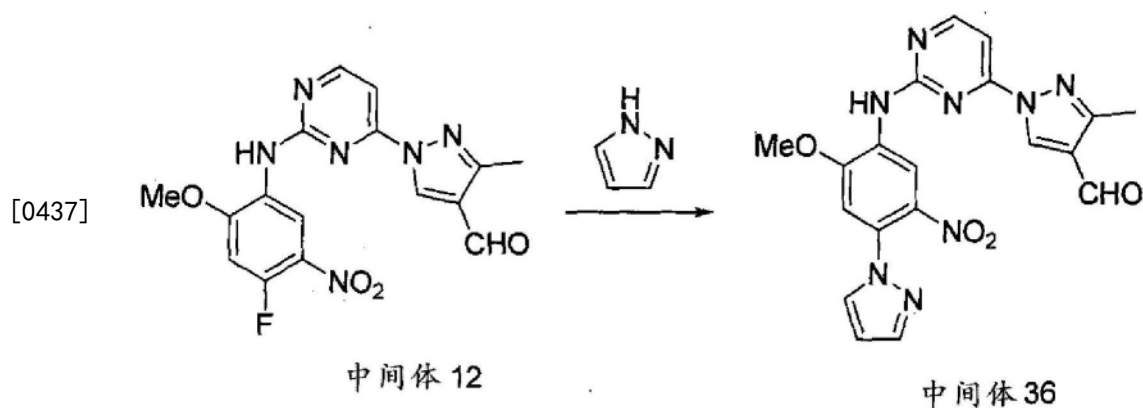
[0432] 中间体34:1-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0433] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体34;MS (ESI)m/z 407.1[M+H]⁺。

[0434] 中间体35:1-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0435] 使用中间体34,按照制备中间体10所述制备中间体35;MS (ESI)m/z 474.1[M+H]⁺。

[0436] 中间体36:1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(1H-吡唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛



[0438] 向在DMAA (10mL) 中的中间体12 (350mg, 0.94mmol)、吡唑 (96.0mg, 1.41mmol) 溶液添加碳酸铯 (612.5mg, 1.88mmol)。将反应混合物在80℃加热16小时。真空除去溶剂,用DCM萃取混合物。将粗混合物通过柱色谱法 (DCM中的0至5%MeOH) 纯化,得到为红色固体的中间体36 (315.9mg, 80%);MS (ESI)m/z 421.1[M+H]⁺。

[0439] 中间体37:1-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0440] 使用中间体34,按照制备中间体10所述制备中间体37;MS (ESI)m/z 487.2[M+H]⁺。

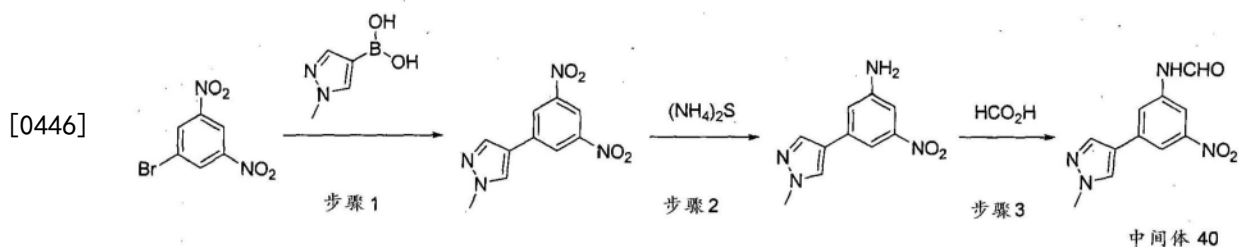
[0441] 中间体38:3-环丙基-1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0442] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-环丙基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体38;MS (ESI)m/z 399.1[M+H]⁺。

[0443] 中间体39:3-环丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0444] 使用中间体38,按照制备中间体10所述制备中间体39;MS (ESI)m/z 466.2[M+H]⁺。

[0445] 中间体40:N-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯基)甲酰胺



[0447] 步骤1:

[0448] 向10mL二甲氧基乙烷中的5-溴-1,3-二硝基苯(0.25g,1.01mmol)溶液添加1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(0.14g,1.11mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(41mg,0.05mmol)和1M Na₂CO₃(2.5mL)。将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和NaHCO₃溶液、盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥,真空浓缩,然后通过柱色谱法(己烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化,得到0.16g为黄色固体的标题化合物;MS(ESI)m/z 249.1[M+H]⁺。

[0449] 步骤2:

[0450] 向在乙醇(3mL)中的上述二硝基化合物(0.16g,0.65mmol)混合物添加硫化铵(0.5mL)。将反应物在90℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,然后添加水。将沉淀的固体过滤,用乙醇和水洗涤,然后干燥,得到0.13g氨基化合物;MS(ESI)m/z 219.1[M+H]⁺。

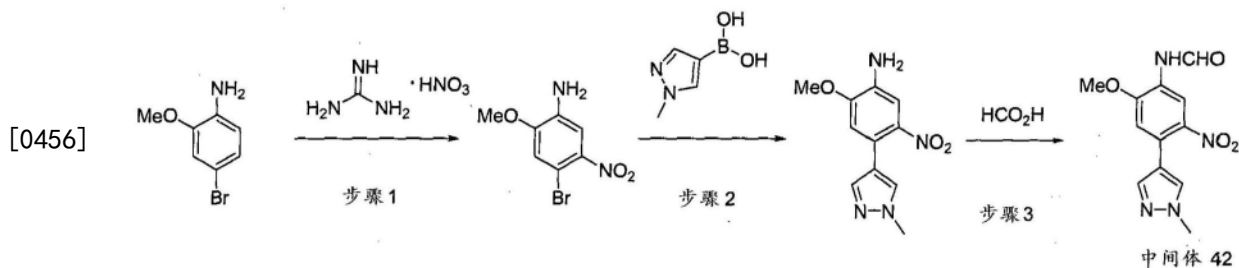
[0451] 步骤3:

[0452] 向在乙腈(10mL)中的氨基化合物(60mg,0.27mmol)溶液添加甲酸(0.2mL)。将反应混合物在80℃下加热过夜。将反应混合物真空浓缩,将残余物用水稀释。过滤沉淀的固体(40mg),直接用于下一步骤;MS(ESI)m/z 247.1[M+H]⁺。

[0453] 中间体41:3-甲基-1-(2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0454] 使用中间体40,按照方法A中所述制备中间体41;MS(ESI)m/z 405.1[M+H]⁺。

[0455] 中间体42:N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯基)甲酰胺



[0457] 步骤1:

[0458] 将硝酸胍(1.22g,10.00mmol)逐份添加至85%硫酸(15.68mL,250.00mmol)中冷却的4-溴-2-甲氧基苯胺(2.02g,10.00mmol)的混合物。将所得蓝色混合物在0℃下搅拌45分钟并缓慢倒入1N NaOH(40mL)和冰(120g)的经充分搅拌的混合物上。将水层用乙酸乙酯萃取,真空浓缩有机层。通过柱色谱法(己烷中的0-40%乙酸乙酯)纯化,得到1.20g 4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺;MS(ESI)m/z 247.0[M+H]⁺。

[0459] 步骤2:

[0460] 向在10mL 1,4-二噁烷中的4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺(0.25g,1.01mmol)的溶

液添加1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸(0.14g, 1.11mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(41mg, 0.05mmol)和1M Na_2CO_3 (2.5mL)。将反应混合物在80℃下加热16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和 NaHCO_3 溶液、盐水洗涤,通过 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,然后通过柱色谱法(己烷中的0-50%乙酸乙酯)纯化,得到标题化合物;MS (ESI)m/z 259.1[M+H]⁺。

[0461] 步骤3:

[0462] 向在乙腈(16mL)中的4-吡唑并氨基化合物(0.16g, 0.65mmol)溶液添加甲酸(0.7mL)。将反应混合物加热至80℃持续16小时。将反应混合物真空浓缩,所得残留物用水稀释。过滤沉淀的固体(0.14g),直接用于下一步骤;MS (ESI)m/z 277.1[M+H]⁺。

[0463] 中间体43:1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0464] 使用中间体42,按照方法A中所述制备中间体43;MS (ESI)m/z 435.2[M+H]⁺。

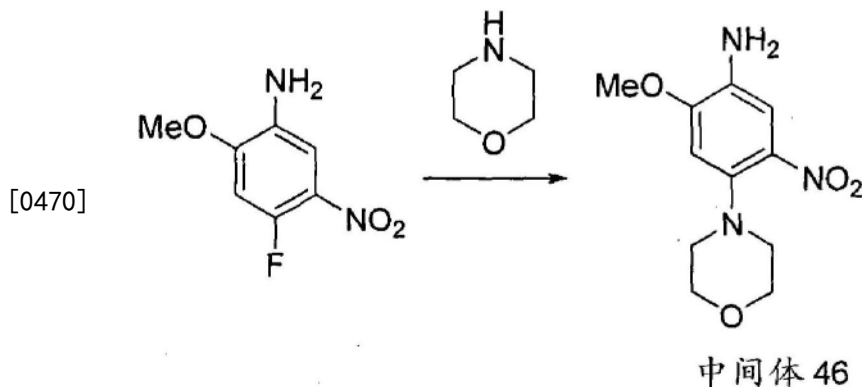
[0465] 中间体44:N-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-硝基苯基)甲酰胺

[0466] 使用1-(叔丁氧基羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基硼酸,按照制备中间体42所述制备中间体44;MS (ESI)m/z 292.1[M+H]⁺。

[0467] 中间体45:1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0468] 使用中间体44,按照方法A中所述制备中间体45;MS (ESI)m/z 450.2[M+H]⁺。

[0469] 中间体46:2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯胺



[0471] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺,按照制备中间体10所述制备中间体46;MS (ESI)m/z 254.1[M+H]⁺。

[0472] 中间体47:1-(5-氟-2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛

[0473] 使用1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛和中间体46,按照方法B中所述制备中间体47;MS (ESI)m/z 457.2[M+H]⁺。

[0474] 中间体48:1-(5-氟-2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0475] 使用1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛和中间体46,按照方法B中所述制备中间体48;MS (ESI)m/z 458.2[M+H]⁺。

[0476] 中间体49:1-(2-(4-氟-2-异丙氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡

唑-4-甲醛

[0477] 使用4-氟-2-异丙氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体49;MS (ESI)m/z 401.1[M+H]⁺。

[0478] 中间体50:1-(2-(2-异丙氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0479] 使用中间体49,按照制备中间体10所述制备中间体50;MS (ESI)m/z 468.2[M+H]⁺。

[0480] 中间体51:1-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0481] 使用中间体44,按照方法A中所述制备中间体51;MS (ESI)m/z 450.2[M+H]⁺。

[0482] 中间体52:5-甲氧基-2-硝基联苯-4-胺

[0483] 使用苯硼酸和4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺,按照制备中间体42所述制备中间体52;MS (ESI)m/z 245.1[M+H]⁺。

[0484] 中间体53:1-(2-(5-甲氧基-2-硝基联苯-4-基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0485] 使用中间体52,按照方法B中所述制备中间体53;MS (ESI)m/z 431.1[M+H]⁺。

[0486] 中间体54:(1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇

[0487] 使用中间体46和(1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇,按照方法B中所述制备中间体54;MS (ESI)m/z 442.2[M+H]⁺。

[0488] 中间体55:3-叔丁基-1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0489] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和3-叔丁基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体55;MS (ESI)m/z 429.2[M+H]⁺。

[0490] 中间体56:2',5-二甲氧基-2-硝基联苯-4-胺

[0491] 使用2-甲氧基苯基硼酸和4-溴-2-甲氧基-5-硝基苯胺,按照中间体42中所述制备中间体56;MS (ESI)m/z 275.1[M+H]⁺。

[0492] 中间体57:1-(2-(2',5-二甲氧基-2-硝基联苯-4-基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0493] 使用中间体56,按照方法B中所述制备中间体57;MS (ESI)m/z 461.2[M+H]⁺。

[0494] 中间体58:4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯胺

[0495] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和4,4-二氟哌啶,按照制备中间体10所述制备中间体58;MS (ESI)m/z 288.1[M+H]⁺。

[0496] 中间体59:1-(2-(4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0497] 使用中间体58,按照方法B中所述制备中间体59;MS (ESI)m/z 474.2[M+H]⁺。

[0498] 中间体60:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0499] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体60;MS (ESI)m/z 387.1[M+H]⁺。

[0500] 中间体61:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0501] 使用中间体60,按照制备中间体10所述制备中间体61;MS (ESI)m/z 454.2[M+H]⁺。

[0502] 中间体62:1-(2-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0503] 使用中间体12,按照制备中间体10所述制备中间体62;MS (ESI)m/z 398.2[M+H]⁺。

[0504] 中间体63:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0505] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体63;MS (ESI)m/z 435.1[M+H]⁺。

[0506] 中间体64:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0507] 使用中间体63,按照制备中间体10所述制备中间体64;MS (ESI)m/z 502.2[M+H]⁺。

[0508] 中间体65:1-(5-氯-2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0509] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体65;MS (ESI)m/z 393.0[M+H]⁺。

[0510] 中间体66:1-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0511] 使用中间体65,按照制备中间体10所述制备中间体66;MS (ESI)m/z 460.1[M+H]⁺。

[0512] 中间体67:1-(2-(4-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

[0513] 使用中间体12和1-(2-氟乙基)哌嗪盐酸盐,按照制备中间体10所述制备中间体67;MS (ESI)m/z 485.2[M+H]⁺。

[0514] 中间体68:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0515] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体68;MS (ESI)m/z 449.1[M+H]⁺。

[0516] 中间体69:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0517] 使用中间体68,按照制备中间体10所述制备中间体69;MS (ESI)m/z 516.2[M+H]⁺。

[0518] 中间体70:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0519] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体70;MS (ESI)m/z 453.1[M+H]⁺。

[0520] 中间体71:3-(4-氟苯基)-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0521] 使用中间体70,按照制备中间体10所述制备中间体71;MS (ESI)m/z 520.2[M+H]⁺。

[0522] 中间体72:3-叔丁基-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-

4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0523] 使用中间体55,按照制备中间体10所述制备中间体72;MS (ESI)m/z 496.2[M+H]⁺。

[0524] 中间体73:1-(2-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0525] 使用中间体63,按照制备中间体10所述制备中间体73;MS (ESI)m/z 460.2[M+H]⁺。

[0526] 中间体74:1-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0527] 使用中间体63,按照制备中间体10所述制备中间体74;MS (ESI)m/z 472.2[M+H]⁺。

[0528] 中间体75:2-氯-4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶

[0529] 使用2,4-二氯嘧啶和4-3-苯基-1H-吡唑,按照WO 2013/109882中所述制备中间体75;MS (ESI)m/z 257.1[M+H]⁺。

[0530] 中间体76:2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯胺

[0531] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺,按照制备中间体10所述制备中间体76;MS (ESI)m/z 267.1[M+H]⁺。

[0532] 中间体77:N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)-4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-胺

[0533] 使用中间体75和中间体76,按照方法B中所述制备中间体77;MS (ESI)m/z 487.2[M+H]⁺。

[0534] 中间体78:3-叔丁基-1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0535] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和3-叔丁基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体78;MS (ESI)m/z 415.2[M+H]⁺。

[0536] 中间体79:3-叔丁基-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0537] 使用中间体78,按照制备中间体10所述制备中间体79;MS (ESI)m/z 482.2[M+H]⁺。

[0538] 中间体80:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0539] 使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)甲酰胺和3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法A中所述制备中间体80;MS (ESI)m/z 508.1[M+H]⁺。

[0540] 中间体81:3-(2,5-二甲基苯基)-1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0541] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(2,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体81;MS (ESI)m/z 447.2[M+H]⁺。

[0542] 中间体82:3-(2,5-二甲基苯基)-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0543] 使用中间体81,按照制备中间体10所述制备中间体82;MS (ESI)m/z 530.2[M+H]⁺。

[0544] 中间体83:(1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲醇

[0545] 在0℃下向在THF (5mL)中的中间体64 (0.2g, 0.40mmol)溶液添加4.0mL DIBAL (甲

苯中的1M溶液)。将反应混合物在50℃下加热16小时。将冰水添加至反应物。真空除去溶剂,所得混合物用DCM萃取,通过Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法(DCM中的0-20%MeOH)纯化所需的中间体,得到0.16g黄色固体;MS (ESI)m/z 474.2[M+H]⁺。

[0546] 中间体84:3-异丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0547] 使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)甲酰胺和3-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法A中所述制备中间体84;MS (ESI)m/z 468.2[M+H]⁺。

[0548] 中间体85:1-(2-(2-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0549] 使用中间体63,按照制备中间体10所述制备中间体85;MS (ESI)m/z 504.2[M+H]⁺。

[0550] 中间体86:1-(2-(2-甲氧基-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0551] 使用中间体63,按照制备中间体10所述制备中间体86;MS (ESI)m/z 502.2[M+H]⁺。

[0552] 中间体87:1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(吡咯烷-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0553] 使用中间体63,按照制备中间体10所述制备中间体87;MS (ESI)m/z 486.2[M+H]⁺。

[0554] 中间体88:3-叔丁基-1-(2-(2-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0555] 使用中间体78,按照制备中间体10所述制备中间体88;MS (ESI)m/z 484.2[M+H]⁺。

[0556] 中间体89:3-叔丁基-1-(2-(2-甲氧基-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0557] 使用中间体78,按照制备中间体10所述制备中间体89;MS (ESI)m/z 482.2[M+H]⁺。

[0558] 中间体90:3-叔丁基-1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(吡咯烷-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0559] 使用中间体78,按照制备中间体10所述制备中间体90;MS (ESI)m/z 466.2[M+H]⁺。

[0560] 中间体91:3-环丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0561] 使用中间体38,按照制备中间体10所述制备中间体91;MS (ESI)m/z 468.2[M+H]⁺。

[0562] 中间体92:3-环丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0563] 使用中间体38,按照制备中间体10所述制备中间体92;MS (ESI)m/z 466.2[M+H]⁺。

[0564] 中间体93:3-环丙基-1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(吡咯烷-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0565] 使用中间体38,按照制备中间体10所述制备中间体93;MS (ESI)m/z 450.2[M+H]⁺。

[0566] 中间体94:3-异丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0567] 使用N-(2-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-5-硝基苯基)甲酰胺和3-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法A中所述制备中间体94;MS (ESI)m/z 470.2[M+H]⁺。

[0568] 中间体95:3-异丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)-5-硝基

苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0569] 使用N-(2-甲氧基-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)-5-硝基苯基)甲酰胺和3-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法A中所述制备中间体95;MS (ESI)m/z 468.2[M+H]⁺。

[0570] 中间体96:3-异丙基-1-(2-(2-甲氧基-5-硝基-4-(吡咯烷-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0571] 使用N-(2-甲氧基-5-硝基-4-(吡咯烷-1-基)苯基)甲酰胺和3-异丙基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法A中所述制备中间体96;MS (ESI)m/z 452.2[M+H]⁺。

[0572] 中间体97:1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0573] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体97;MS (ESI)m/z 449.1[M+H]⁺。

[0574] 中间体98:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛

[0575] 使用中间体97,按照制备中间体10所述制备中间体98;MS (ESI)m/z 516.2[M+H]⁺。

[0576] 中间体99:3-环丙基-1-(2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0577] 使用4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺和1-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3-环丙基-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法B中所述制备中间体99;MS (ESI)m/z 413.1[M+H]⁺。

[0578] 中间体100:3-环丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0579] 使用中间体99,按照制备中间体10所述制备中间体100;MS (ESI)m/z 480.2[M+H]⁺。

[0580] 中间体101:3-叔丁基-1-(2-(4-(乙基(2-甲氧基乙基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0581] 使用中间体78,按照制备中间体10所述制备中间体101;MS (ESI)m/z 498.2[M+H]⁺。

[0582] 中间体102:3-(呋喃-3-基)-1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0583] 使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)甲酰胺和3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛,按照方法A中所述制备中间体102;MS (ESI)m/z 492.2[M+H]⁺。

[0584] 中间体103:1-(2-((2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-甲醛

[0585] 使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)甲酰胺和4-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲醛,按照方法A中所述制备中间体103;MS (ESI)m/z 503.2[M+H]⁺。

[0586] 中间体104:1-(2-(4-(4-乙酰哌嗪-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-环丙基-1H-吡唑-4-甲醛

[0587] 使用中间体38,按照制备中间体10所述制备中间体104;MS (ESI)m/z 507.2[M+H]⁺。

[0588] 中间体105:1-(5-氟-2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-4-

(呋喃-3-基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0589] 使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)甲酰胺和4-(呋喃-3-基)-1H-吡咯-3-甲醛,按照方法A中所述制备中间体105;MS (ESI) m/z 509.2[M+H]⁺。

[0590] 中间体106:3-环丙基-1-(2-(2-甲氧基-4-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)-5-硝基苯基氨基)-5-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醛

[0591] 使用中间体99,按照制备中间体10所述制备中间体106;MS (ESI) m/z 480.2[M+H]⁺。

[0592] 中间体107:1-(2-(4-(4-乙酰哌嗪-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-苯基-1H-吡啶-4-甲醛

[0593] 使用中间体63,按照制备中间体10所述制备中间体107;MS (ESI) m/z 543.2[M+H]⁺。

[0594] 中间体108:1-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醛

[0595] 使用N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)甲酰胺和3-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-甲醛,按照方法A中所述制备中间体108;MS (ESI) m/z 503.2[M+H]⁺。

[0596] 中间体109:1-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-环丙基-1H-吡啶-4-甲醛

[0597] 使用中间体38,按照制备中间体10所述制备中间体109;MS (ESI) m/z 436.2[M+H]⁺。

[0598] 中间体110:1-(2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛

[0599] 使用1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛和4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯胺,按照方法B中所述制备中间体110;MS (ESI) m/z 427.2[M+H]⁺。

[0600] 中间体111:1-(2-(4-(二甲基氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛

[0601] 使用1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-甲基-1H-吡咯-3-甲醛和5-甲氧基-N¹,N¹-二甲基-2-硝基苯-1,4-二胺,按照方法B中所述制备中间体111;MS (ESI) m/z 415.2[M+H]⁺。

[0602] 中间体112:1-(5-氟-2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-3-甲醛

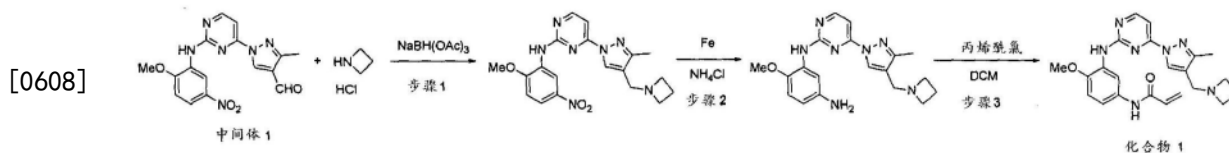
[0603] 使用1-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-3-甲醛和4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺,按照方法B中所述制备中间体112;MS (ESI) m/z 444.1[M+H]⁺。

[0604] 中间体113:1-(2-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-3-甲醛

[0605] 使用中间体112,按照制备中间体10所述制备中间体113;MS (ESI) m/z 523.2[M+H]⁺。

[0606] 实施例1

[0607] 化合物1:N-(3-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡啶-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺



[0609] 步骤1:

[0610] 在室温下向在二甲基乙酰胺(DMAA, 2mL)中的中间体1(35.0mg, 0.10mmol)、二异丙基乙胺(DIPEA, 50μL, 0.30mmol)溶液添加18.5mg的氮杂环丁烷盐酸盐(0.20mmol)。搅拌20分钟后,向混合物中添加62.8mg三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 0.30mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16小时。真空蒸发溶剂,将混合物通过柱色谱法(DCM中的0至10%MeOH)纯化,得到为红色固体的4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-N-(2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(32.0mg, 82%); MS (ESI) m/z 396.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0611] 步骤2:

[0612] 向在3mL乙醇和水的混合物(5:1)中的上述硝基化合物(56.0mg, 0.14mmol)溶液添加78.2mg铁(1.42mmol)和氯化铵(38.0mg, 0.71mmol)。将混合物加热至80℃持续2小时。添加2M的MeOH(2mL)中的氨溶液, 所得混合物通过硅藻土过滤。浓缩滤液。将所得残余物用DCM萃取, 用饱和NaHCO₃溶液、盐水洗涤, 通过无水Na₂SO₄干燥。将粗油状物通过柱色谱法(在DCM中的0至20% MeOH, 含0.1% NH₃)纯化, 得到为灰白色固体的N-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(38.0mg, 69%); MS (ESI) m/z 366.2 [M+H]⁺。

[0613] 步骤3:

[0614] 在-20℃下向在DCM(2mL)中的上述苯胺(36.0mg, 0.10mmol)和DIPEA(18.8μL, 0.11mmol)溶液添加在DCM(0.2mL)中的丙烯酰氯(8.01μL, 0.10mmol)溶液。将混合物搅拌1小时, 并通过添加饱和NaHCO₃溶液淬灭。将混合物用DCM萃取, 并通过无水Na₂SO₄干燥。将粗混合物通过柱色谱法(在DCM中的0至10% MeOH, 含0.1% NH₃)纯化, 得到为灰白色固体的标题化合物(26.9mg, 65%); MS (ESI) m/z 420.2 [M+H]⁺。

[0615] 实施例2

[0616] 化合物2:N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0617] 使用中间体1和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 436.2 $[M+H]^+$ 。

[0618] 实施例3

[0619] 化合物3:N-(3-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺

[0620] 使用中间体2和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 390.2[M+H]⁺。

[0621] 实施例4

[0622] 化合物4:N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺

[0623] 使用中间体2和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物:MS

(ESI)m/z 406.2[M+H]⁺。

[0624] 实施例5

[0625] 化合物5:N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺

[0626] 使用中间体3和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 420.2[M+H]⁺。

[0627] 实施例6

[0628] 化合物6:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0629] 使用中间体71和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 573.3[M+H]⁺。

[0630] 实施例7

[0631] 化合物7:N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0632] 使用中间体72和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 549.3[M+H]⁺。

[0633] 实施例8

[0634] 化合物8:N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0635] 使用中间体5和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 450.2[M+H]⁺。

[0636] 实施例9

[0637] 化合物9:N-(4-甲氧基-3-(4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺

[0638] 使用中间体6,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 351.2[M+H]⁺。

[0639] 实施例10

[0640] 化合物10:N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺

[0641] 使用中间体7和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 434.2[M+H]⁺。

[0642] 实施例11

[0643] 化合物11:N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0644] 使用中间体8和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 436.2[M+H]⁺。

[0645] 实施例12

[0646] 化合物12:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0647] 使用中间体10和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)

m/z 475.3[M+H]⁺。

[0648] 实施例13

[0649] 化合物13:N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺

[0650] 使用中间体11和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 516.3[M+H]⁺。

[0651] 实施例14

[0652] 化合物14:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0653] 使用中间体13和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 505.3[M+H]⁺。

[0654] 实施例15

[0655] 化合物15:N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0656] 使用中间体13和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 521.3[M+H]⁺。

[0657] 实施例16

[0658] 化合物16:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0659] 使用中间体14和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 520.3[M+H]⁺。

[0660] 实施例17

[0661] 化合物17:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺使用中间体15和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 518.3[M+H]⁺。

[0662] 实施例18

[0663] 化合物18:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0664] 使用中间体16和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 503.3[M+H]⁺。

[0665] 实施例19

[0666] 化合物19:N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0667] 使用中间体18和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 521.3[M+H]⁺。

[0668] 实施例20

[0669] 化合物20:N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0670] 使用中间体18和(3R,4S)-吡咯烷-3,4-二醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化

合物;MS (ESI)m/z 551.3[M+H]⁺。

[0671] 实施例21

[0672] 化合物21:N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0673] 使用中间体18和(3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 565.3[M+H]⁺。

[0674] 实施例22

[0675] 化合物22:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0676] 使用中间体18和二甲基胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 493.3[M+H]⁺。

[0677] 实施例23

[0678] 化合物23:N-(4-甲氧基-5-(5-甲基-4-(4-((甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0679] 使用中间体18和N,1-二甲基氮杂环丁烷-3-胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 548.3[M+H]⁺。

[0680] 实施例24

[0681] 化合物24:N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0682] 使用中间体20和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 535.3[M+H]⁺。

[0683] 实施例25

[0684] 化合物25:N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0685] 使用中间体20和(3R,4S)-吡咯烷-3,4-二醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 565.3[M+H]⁺。

[0686] 实施例26

[0687] 化合物26:N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0688] 使用中间体20和(3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 579.3[M+H]⁺。

[0689] 实施例27

[0690] 化合物27:(R)-N-(5-(4-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0691] 使用中间体20和(R)-吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 549.3[M+H]⁺。

[0692] 实施例28

[0693] 化合物28:(S)-N-(5-(4-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0694] 使用中间体20和(S)-吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 549.3[M+H]⁺。

[0695] 实施例29

[0696] 化合物29:N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0697] 使用中间体21和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 548.3[M+H]⁺。

[0698] 实施例30

[0699] 化合物30:N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0700] 使用中间体22和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 533.3[M+H]⁺。

[0701] 实施例31

[0702] 化合物31:N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0703] 使用中间体23和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 550.3[M+H]⁺。

[0704] 实施例32

[0705] 化合物32:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0706] 使用中间体18和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 505.3[M+H]⁺。

[0707] 实施例33

[0708] 化合物33:N-(4-甲氧基-5-(5-甲基-4-(4-(吗啉代甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0709] 使用中间体24和吗啉,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 548.3[M+H]⁺。

[0710] 实施例34

[0711] 化合物34:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0712] 使用中间体26和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 491.2[M+H]⁺。

[0713] 实施例35

[0714] 化合物35:(S)-N-(5-(4-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0715] 使用中间体26和(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 548.3[M+H]⁺。

[0716] 实施例36

[0717] 化合物36:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0718] 使用中间体24和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 518.3[M+H]⁺。

[0719] 实施例37

[0720] 化合物37:N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0721] 使用中间体27和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 546.3[M+H]⁺。

[0722] 实施例38

[0723] 化合物38:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0724] 使用中间体28和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 449.2[M+H]⁺。

[0725] 实施例39

[0726] 化合物39:(R)-N-(5-(4-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0727] 使用中间体26和(R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 548.3[M+H]⁺。

[0728] 实施例40

[0729] 化合物40:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)丙烯酰胺

[0730] 使用中间体29和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 519.3[M+H]⁺。

[0731] 实施例41

[0732] 化合物41:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0733] 使用中间体30和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 532.3[M+H]⁺。

[0734] 实施例42

[0735] 化合物42:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0736] 使用中间体31和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 520.3[M+H]⁺。

[0737] 实施例43

[0738] 化合物43:N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0739] 使用中间体31和(3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标

题化合物;MS (ESI)m/z 580.3[M+H]⁺。

[0740] 实施例44

[0741] 化合物44:N-(4-甲氧基-5-(4-(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0742] 使用中间体13和3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 535.3[M+H]⁺。

[0743] 实施例45

[0744] 化合物45:N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0745] 使用中间体13和(3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 565.3[M+H]⁺。

[0746] 实施例46

[0747] 化合物46:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0748] 使用中间体13和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 493.3[M+H]⁺。

[0749] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 2.13ppm(6H,s), 2.26ppm(3H,s), 2.83~2.86ppm(4H,t), 3.80~3.81ppm(4H,t), 3.90ppm(3H,s), 5.80ppm(1H,d), 6.34~6.39ppm(1H,d), 6.67~6.76ppm(1H,q), 6.94(1H,s), 7.17ppm(1H,d), 8.09ppm(1H,s), 8.45ppm(1H,d), 8.91ppm(1H,s), 9.01ppm(1H,s), 9.12ppm(1H,s)

[0750] 实施例47

[0751] 化合物47:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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

[0752] 使用中间体15和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 506.3[M+H]⁺。

[0753] 实施例48

[0754] 化合物48:N-(5-(4-(3-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0755] 使用中间体33和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 534.3[M+H]⁺。

[0756] 实施例49

[0757] 化合物49:N-(5-(5-氯-4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0758] 使用中间体35和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 555.2[M+H]⁺。

[0759] 实施例50

[0760] 化合物50:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-氯嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0761] 使用中间体35和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)

m/z 539.2[M+H]⁺。

[0762] 实施例51

[0763] 化合物51:N-(5-(5-氯-4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0764] 使用中间体35和(3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 599.2[M+H]⁺。

[0765] 实施例52

[0766] 化合物52:N-(5-(5-氯-4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0767] 使用中间体35和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 527-2[M+H]⁺。

[0768] 实施例53

[0769] 化合物53:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0770] 使用中间体36和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 539.2[M+H]⁺。

[0771] 实施例54

[0772] 化合物54:N-(5-(5-氯-4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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

[0773] 使用中间体37和(3R,4S)-吡咯烷-3,4-二醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 598.3[M+H]⁺。

[0774] 实施例55

[0775] 化合物55:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0776] 使用中间体39和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 531.3[M+H]⁺。

[0777] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 0.90~0.95ppm (4H,m), 1.92~2.03ppm (3H,m), 2.84~2.85ppm (4H,m), 3.14ppm (4H,t), 3.53ppm (2H,s), 3.80~3.82ppm (4H,m), 3.89ppm (3H,s),

[0778] 5.82ppm (1H,d), 6.39~6.44 (1H,d), 6.69~6.78ppm (1H,q), 6.93ppm (1H,s), 7.09ppm (1H,d), 8.09ppm (1H,s), 8.43ppm (1H,d), 8.85ppm (1H,s), 8.98ppm (1H,s), 9.14ppm (1H,s)

[0779] 实施例56

[0780] 化合物56:N-(5-(4-(3-环丙基-4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0781] 使用中间体39和(3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 591.3[M+H]⁺。

[0782] 实施例57

[0783] 化合物57:N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙烯酰胺

[0784] 使用中间体41和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 486.2[M+H]⁺。

[0785] 实施例58

[0786] 化合物58:N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙烯酰胺

[0787] 使用中间体43和氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 516.2[M+H]⁺。

[0788] 实施例59

[0789] 化合物59:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)丙烯酰胺

[0790] 使用中间体45和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 515.3[M+H]⁺。

[0791] 实施例60

[0792] 化合物60:N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0793] 使用中间体47和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 522.3[M+H]⁺。

[0794] 实施例61

[0795] 化合物61:N-(5-(5-氟-4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0796] 使用中间体48和(3S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-3-醇盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 583.3[M+H]⁺。

[0797] 实施例62

[0798] 化合物62:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0799] 使用中间体48和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 523.3[M+H]⁺。

[0800] 实施例63

[0801] 化合物63:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-异丙氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0802] 使用中间体50和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 533.3[M+H]⁺。

[0803] 实施例64

[0804] 化合物64:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)丙烯酰胺

[0805] 使用中间体51和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 515.3[M+H]⁺。

[0806] 实施例65

[0807] 化合物65:N-(4-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-

基氨基)-5-甲氧基联苯-2-基)丙烯酸胺

[0808] 使用中间体53和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 496.2[M+H]⁺。

[0809] 实施例66

[0810] 化合物66:N-(5-(4-(4-(羟基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酸胺

[0811] 使用中间体54,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 466.2[M+H]⁺。

[0812] 实施例67

[0813] 化合物67:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-唑啉-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酸胺

[0814] 使用中间体72和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 561.3[M+H]⁺。

[0815] 实施例68

[0816] 化合物68:N-(4-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2',5-二甲氧基联苯-2-基)丙烯酸胺

[0817] 使用中间体57和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 526.3[M+H]⁺。

[0818] 实施例69

[0819] 化合物69:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸胺

[0820] 使用中间体59和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 539.3[M+H]⁺。

[0821] 实施例70

[0822] 化合物70:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酸胺

[0823] 使用中间体61和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 519.3[M+H]⁺。

[0824] 实施例71

[0825] 化合物71:N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸胺

[0826] 使用中间体62和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 451.3[M+H]⁺。

[0827] 实施例72

[0828] 化合物72:N-(5-(4-(4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酸胺

[0829] 使用中间体13和3-氟氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 523.3[M+H]⁺。

[0830] 实施例73

[0831] 化合物73:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基

氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0832] 使用中间体64和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 555.3[M+H]⁺。

[0833] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆) ,2.21ppm(6H,s) ,2.85~2.86ppm(4H,t) ,3.46ppm(2H,s) ,3.81~3.83ppm(4H,t) ,3.91ppm(3H,s) ,5.82~6.43ppm(2H,dd) ,6.72~6.76ppm(1H,dd) ,6.96ppm(1H,s) ,7.34~7.35(1H,d) ,7.41~7.43ppm(1H,t) ,7.47~7.50ppm(2H,t) ,8.04~8.05ppm(2H,d) ,8.18ppm(1H,s) ,8.53~8.54ppm(1H,d) ,9.07ppm(1H,s) ,9.15ppm(2H,s)

[0834] 实施例74

[0835] 化合物74:N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0836] 使用中间体39和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 519.3[M+H]⁺。

[0837] ¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δppm 0.92-0.95(m,4H) ,2.00-2.06(m,1H) ,2.19(br s,4H) ,3.18(br s,4H) ,3.44(s,2H) ,3.82(d,J=4.5Hz,4H) ,3.91(s,3H) ,5.80(dd,J=1.5Hz,10Hz,1H) ,6.37(dd,J=2.0Hz,17Hz,1H) ,6.45-6.68(m,1H) ,6.96(s,1H) ,7.13(d,J=5.0Hz,1H) ,8.00(s,1H) ,8.44(d,J=5.0Hz,1H) ,8.86(s,1H) ,9.05(br d,J=7.0Hz,1H)

[0838] 实施例75

[0839] 化合物75:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0840] 使用中间体20和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 507.3[M+H]⁺。

[0841] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆) ,2.12ppm(6H,s) ,2.26ppm(3H,s) ,2.82~2.84ppm(4H,t) ,3.79~3.81ppm(4H,t) ,3.90ppm(3H,s) ,5.79ppm(1H,d) ,6.31~6.36ppm(1H,d) ,6.66~6.75ppm(1H,q) ,6.93(1H,s) ,7.96ppm(1H,d) ,8.37ppm(1H,s) ,8.83ppm(1H,d) ,8.89ppm(1H,s) ,9.11ppm(1H,s)

[0842] 实施例76

[0843] 化合物76:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0844] 使用中间体20和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 519.3[M+H]⁺。

[0845] 实施例77

[0846] 化合物77:N-(5-(5-氯-4-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0847] 使用中间体66和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 513.2[M+H]⁺。

[0848] 实施例78

[0849] 化合物78:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0850] 使用中间体64和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)

m/z 567.3[M+H]⁺。

[0851] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.01-1.96 (m, 2H), 2.89-2.87 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 4H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 5.85 (d, J=10Hz, 1H), 6.46 (d, J=17Hz, 1H), 6.73 (dd, J=17.0, 10.0Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.35 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.51 (t, J=8.0Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.0Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.08 (b rs, 1H)。

[0852] 实施例79

[0853] 化合物79:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0854] 使用中间体67和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 538.3[M+H]⁺。

[0855] 实施例80

[0856] 化合物80:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0857] 使用中间体69和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 569.3[M+H]⁺。

[0858] 实施例81

[0859] 化合物81:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0860] 使用中间体71和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 585.3[M+H]⁺。

[0861] 实施例82

[0862] 化合物82:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0863] 使用中间体69和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 581.3[M+H]⁺。

[0864] ¹H NMR: δ (DMSO-d₆), 1.08~1.23ppm (4H, m), 1.96ppm (2H, t), 2.37ppm (4H, s), 2.85~2.86ppm (5H, m), 3.18ppm (4H, t), 3.57ppm (3H, s), 3.81~3.83ppm (5H, m), 3.91ppm (3H, s), 5.86ppm (1H, d), 6.45~6.50ppm (1H, d), 6.72~6.81ppm (1H, q), 6.96 (1H, s), 7.28~7.32ppm (3H, m), 7.90ppm (2H, d), 8.19ppm (1H, s), 8.52ppm (1H, d), 9.07ppm (2H, d), 9.17ppm (1H, s)

[0865] 实施例83

[0866] 化合物83:N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0867] 使用中间体73和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 513.3[M+H]⁺。

[0868] ¹H NMR: δ (DMSO-d₆), 2.21ppm (6H, s), 2.66ppm (6H, s), 3.46ppm (2H, s), 3.91ppm (3H, s), 5.77~5.81ppm (1H, dd), 6.37~6.43ppm (1H, d), 6.75~6.84ppm (1H, q), 6.91 (1H, s), 7.33ppm (1H, d), 7.40~7.51ppm (3H, m), 8.04ppm (2H, d), 8.16ppm (1H, s), 8.52ppm (1H,

d), 8.98ppm(1H, br), 9.11ppm(1H, s), 9.28ppm(1H, s)

[0869] 实施例84

[0870] 化合物84:N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0871] 使用中间体74和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 525.3[M+H]⁺。

[0872] 实施例85

[0873] 化合物85:N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺

[0874] 使用中间体77,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 511.3[M+H]⁺。

[0875] 实施例86

[0876] 化合物86:N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0877] 使用中间体79和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 535.3[M+H]⁺。

[0878] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 1.39ppm (9H, s), 2.15ppm (6H, s), 2.83~2.85ppm (4H, t), 3.40ppm (2H, s), 3.81ppm (4H, t), 3.90ppm (3H, s), 5.86ppm (1H, d), 6.35~6.41ppm (1H, d), 6.68~6.77ppm (1H, q), 6.94 (1H, s), 7.18ppm (1H, d), 8.09ppm (1H, s), 8.46ppm (1H, d), 8.88ppm (1H, s), 9.01ppm (1H, s), 9.12ppm (1H, s)

[0879] 实施例87

[0880] 化合物87:N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[0881] 使用中间体74和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 537.3[M+H]⁺。

[0882] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 1.05~1.30ppm (4H, m), 1.97ppm (2H, t), 2.20~2.27ppm (3H, m), 3.15ppm (4H, t), 3.57ppm (2H, s), 3.83~3.86ppm (10H, m), 5.77ppm (1H, d), 6.24ppm (1H, s), 6.33~6.38 (1H, d), 6.51~6.60ppm (1H, q), 7.22ppm (1H, d), 7.42~7.52ppm (3H, m), 7.93~8.00ppm (3H, m), 8.18ppm (1H, s), 8.46ppm (1H, d), 8.73ppm (1H, s), 9.32ppm (1H, s)

[0883] 实施例88

[0884] 化合物88:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[0885] 使用中间体80和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 561.2[M+H]⁺。

[0886] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 2.22ppm (6H, s), 2.84ppm (4H, t), 3.51ppm (2H, s), 3.81ppm (4H, t), 3.91ppm (3H, s), 5.82~5.86ppm (1H, dd), 6.39~6.45ppm (1H, d), 6.70~6.79ppm (1H, q), 6.96 (1H, s), 7.19ppm (1H, t), 7.27ppm (1H, d), 7.62ppm (1H, d), 7.78ppm (1H, d), 8.18ppm (1H, s), 8.53ppm (1H, d), 9.06ppm (1H, s), 9.15ppm (2H, s)

[0887] 实施例89

[0888] 化合物89:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(2,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-1-

基) 嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0889] 使用中间体82和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 583.3 [M+H]⁺。

[0890] 实施例90

[0891] 化合物90:N-(4-甲氧基-2-吗啉代-5-(4-(3-苯基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基) 丙烯酰胺

[0892] 使用中间体64和吡咯烷,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 581.3 [M+H]⁺。

[0893] ¹H NMR: δ (DMSO-d₆), 1.65~1.75ppm (4H, m), 2.85ppm (4H, s), 3.66ppm (2H, s), 3.81ppm (4H, t), 3.91ppm (3H, s), 5.79~5.83ppm (1H, d), 6.35~6.40ppm (1H, d), 6.69~6.78ppm (1H, q), 6.96 (1H, s), 7.34ppm (1H, d), 7.42~7.52ppm (3H, m), 8.04ppm (2H, d), 8.19ppm (1H, s), 8.53ppm (1H, d), 9.04ppm (1H, s), 9.12ppm (2H, d)

[0894] 实施例91

[0895] 化合物91:N-(5-(4-(4-(羟基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0896] 使用中间体83,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 528.2 [M+H]⁺。

[0897] 实施例92

[0898] 化合物92:N-(5-(4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0899] 使用中间体64和N-乙基甲基胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 569.3 [M+H]⁺。

[0900] ¹H NMR: δ (DMSO-d₆), 1.04ppm (3H, t), 2.17ppm (6H, s), 2.84~2.86ppm (4H, t), 3.53ppm (2H, s), 3.81~3.82ppm (4H, t), 3.91ppm (3H, s), 5.81ppm (1H, d), 6.36~6.42ppm (1H, d), 6.69~6.78ppm (1H, q), 6.96 (1H, s), 7.34ppm (1H, d), 7.36~7.51ppm (3H, m), 8.07ppm (2H, d), 8.19ppm (1H, s), 8.54ppm (1H, d), 9.06ppm (1H, s), 9.14ppm (2H, d)

[0901] 实施例93

[0902] 化合物93:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0903] 使用中间体84和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 521.3 [M+H]⁺。

[0904] 实施例94

[0905] 化合物94:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基) 丙烯酰胺

[0906] 使用中间体85和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 557.3 [M+H]⁺。

[0907] 实施例95

[0908] 化合物95:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基) 丙烯酰胺

[0909] 使用中间体85和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)

m/z 569.3[M+H]⁺。

[0910] 实施例96

[0911] 化合物96:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0912] 使用中间体86和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 555.3[M+H]⁺。

[0913] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 2.22ppm (6H, s), 3.47ppm (2H, s), 3.87ppm (3H, s), 4.42~4.49ppm (3H, m), 4.61~4.65ppm (2H, t), 5.83ppm (1H, d), 6.40~6.46ppm (1H, dd), 6.73ppm (1H, s), 6.78~6.87ppm (1H, q), 7.35ppm (1H, d), 7.40~7.52ppm (3H, m), 8.05ppm (2H, d), 8.18ppm (1H, s), 8.54ppm (1H, d), 9.12ppm (2H, d), 9.30ppm (1H, s)

[0914] 实施例97

[0915] 化合物97:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0916] 使用中间体86和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 567.3[M+H]⁺。

[0917] 实施例98

[0918] 化合物98:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0919] 使用中间体87和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 539.3[M+H]⁺。

[0920] 实施例99

[0921] 化合物99:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0922] 使用中间体87和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 551.3[M+H]⁺。

[0923] 实施例100

[0924] 化合物100:N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0925] 使用中间体88和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 537.3[M+H]⁺。

[0926] 实施例101

[0927] 化合物101:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0928] 使用中间体88和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 549.3[M+H]⁺。

[0929] 实施例102

[0930] 化合物102:N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0931] 使用中间体89和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI)m/z 535.3[M

+H]⁺。

[0932] 实施例103

[0933] 化合物103:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0934] 使用中间体89和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 547.3[M+H]⁺。

[0935] 实施例104

[0936] 化合物104:N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0937] 使用中间体90和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 519.3[M+H]⁺。

[0938] 实施例105

[0939] 化合物105:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0940] 使用中间体90和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 531.3[M+H]⁺。

[0941] 实施例106

[0942] 化合物106:N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0943] 使用中间体91和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 521.3[M+H]⁺。

[0944] 实施例107

[0945] 化合物107:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0946] 使用中间体91和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 533.3[M+H]⁺。

[0947] 实施例108

[0948] 化合物108:N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0949] 使用中间体92和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 519.3[M+H]⁺。

[0950] 实施例109

[0951] 化合物109:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0952] 使用中间体92和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 531.3[M+H]⁺。

[0953] 实施例110

[0954] 化合物110:N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0955] 使用中间体93和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 503.3 $[M+H]^+$ 。

[0956] 实施例111

[0957] 化合物111:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0958] 使用中间体93和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 515.3 $[M+H]^+$ 。

[0959] 实施例112

[0960] 化合物112:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0961] 使用中间体94和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 523.3 $[M+H]^+$ 。

[0962] 实施例113

[0963] 化合物113:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0964] 使用中间体94和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 535.3 $[M+H]^+$ 。

[0965] 实施例114

[0966] 化合物114:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0967] 使用中间体95和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 521.3 $[M+H]^+$ 。

[0968] 实施例115

[0969] 化合物115:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0970] 使用中间体95和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 533.3 $[M+H]^+$ 。

[0971] 实施例116

[0972] 化合物116:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0973] 使用中间体96和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 505.3 $[M+H]^+$ 。

[0974] 实施例117

[0975] 化合物117:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0976] 使用中间体96和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 517.3 $[M+H]^+$ 。

[0977] 实施例118

[0978] 化合物118:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-1-

基) 嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0979] 使用中间体80和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 573.2[M+H]⁺。

[0980] 实施例119

[0981] 化合物119:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0982] 使用中间体84和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 533.3[M+H]⁺。

[0983] 实施例120

[0984] 化合物120:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0985] 使用中间体98和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 569.3[M+H]⁺。

[0986] 实施例121

[0987] 化合物121:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0988] 使用中间体98和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 581.3[M+H]⁺。

[0989] 实施例122

[0990] 化合物122:N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0991] 使用中间体100和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 533.3[M+H]⁺。

[0992] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89-0.96(m, 4H), 2.05-2.09(m, 1H), 2.30(br s, 4H), 2.46(s, 3H), 2.85-2.87(m, 4H), 3.18(br s, 4H), 3.82(t, J=4.5Hz, 4H), 3.90(s, 3H), 5.79(dd, J=1.5, 10.0Hz, 1H), 6.33(dd, J=1.5, 17Hz, 1H), 6.64-6.69(m, 1H), 6.95(s, 1H), 7.88(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.90(s, 1H), 9.03(s, 1H)。

[0993] 实施例123

[0994] 化合物123:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0995] 使用中间体100和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 545.3[M+H]⁺。

[0996] 实施例124

[0997] 化合物124:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基) 丙烯酰胺

[0998] 使用中间体4和二甲胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 535.3[M+H]⁺。

[0999] 实施例125

[1000] 化合物125:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-

甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1001] 使用中间体4和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 547.3 [M+H]⁺。

[1002] 实施例126

[1003] 化合物126:N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(乙基(2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[1004] 使用中间体101和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 551.3 [M+H]⁺。

[1005] 实施例127

[1006] 化合物127:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1007] 使用中间体102和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 545.3 [M+H]⁺。

[1008] 实施例128

[1009] 化合物128:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1010] 使用中间体103和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 556.3 [M+H]⁺。

[1011] 实施例129

[1012] 化合物129:N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[1013] 使用中间体104和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 560.3 [M+H]⁺。

[1014] 实施例130

[1015] 化合物130:N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-(呋喃-3-基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1016] 使用中间体105和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 574.3 [M+H]⁺。

[1017] 实施例131

[1018] 化合物131:N-(5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(呋喃-3-基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1019] 使用中间体105和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 562.3 [M+H]⁺。

[1020] 实施例132

[1021] 化合物132:N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[1022] 使用中间体106和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 533.3 [M+H]⁺。

[1023] ¹H NMR: δ (DMSO-d₆) , 0.88~0.93ppm (5H, m) , 2.05~2.06ppm (2H, m) , 2.15ppm (6H,

s), 2.44ppm (6H, s), 3.43ppm (2H, s), 3.84ppm (3H, t), 4.37~4.46 (3H, m), 4.59~4.63 (2H, m), 5.80ppm (1H, d), 6.33~6.39ppm (1H, dd), 6.68ppm (1H, s), 6.69~6.83ppm (1H, q), 7.94ppm (1H, s), 8.34ppm (1H, s), 8.79ppm (1H, s), 8.94ppm (1H, s), 9.25ppm (1H, s)

[1024] 实施例134

[1025] 化合物134:N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[1026] 使用中间体107和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 608.3[M+H]⁺。

[1027] 实施例135

[1028] 化合物135:N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[1029] 使用中间体107和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 596.3[M+H]⁺。

[1030] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 2.06ppm (3H, s), 2.22ppm (6H, s), 2.81~2.85ppm (5H, m), 3.47ppm (2H, s), 3.67ppm (4H, t), 3.90ppm (3H, s), 5.82~5.85ppm (1H, dd), 6.40~6.45ppm (1H, d), 6.72~6.84ppm (1H, q), 6.97 (1H, s), 7.35ppm (1H, d), 7.42~7.52ppm (4H, m), 8.05ppm (1H, d), 8.18ppm (1H, s), 8.54ppm (1H, d), 9.13~9.18ppm (3H, m)

[1031] 实施例136

[1032] 化合物136:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1033] 使用中间体108和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 556.3[M+H]⁺。

[1034] 实施例137

[1035] 化合物137:N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(3-环丙基-4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[1036] 使用中间体104和N-甲基乙胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 574.3[M+H]⁺。

[1037] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 0.91~0.95ppm (5H, m), 1.04ppm (3H, t), 2.05ppm (6H, s), 2.17ppm (3H, s), 2.80~2.84ppm (5H, m), 3.55~3.57ppm (2H, m), 3.66ppm (4H, t), 3.88ppm (3H, s), 5.80ppm (1H, d), 6.33~6.39ppm (1H, dd), 6.69~6.78ppm (1H, q), 6.94 (1H, s), 7.11ppm (1H, d), 8.09ppm (1H, s), 8.44ppm (1H, d), 8.91ppm (1H, s), 9.05ppm (1H, s), 9.14ppm (1H, s)

[1038] 实施例138

[1039] 化合物138:N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[1040] 使用中间体106和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 572.3[M+H]⁺。

[1041] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 0.81~0.95ppm (5H, m), 1.93ppm (3H, t), 2.06ppm (3H, s), 2.80~2.84ppm (5H, m), 3.11ppm (4H, t), 3.51ppm (3H, s), 3.61~3.72ppm (6H, m), 3.82~3.92ppm

(5H,m), 5.84ppm (1H,d), 6.41~6.46ppm (1H,d), 6.72~6.81ppm (1H,q), 6.94 (1H,s), 7.10ppm (1H,d), 8.09ppm (1H,s), 8.43ppm (1H,d), 8.86ppm (1H,s), 9.05ppm (1H,s), 9.16ppm (1H,s)

[1042] 实施例139

[1043] 化合物139:N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺

[1044] 使用中间体109和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 501.3[M+H]⁺。

[1045] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 0.88~0.93ppm (5H,m), 1.92~1.99ppm (3H,m), 2.21ppm (3H,t), 3.11ppm (4H,t), 3.48ppm (2H,s), 3.80~3.88ppm (9H,m), 5.73ppm (1H,d), 6.22ppm (1H,s), 6.29~6.34ppm (1H,d), 6.49~6.52ppm (1H,q), 6.99 (1H,d), 7.90ppm (1H,s), 8.06ppm (1H,s), 8.36ppm (1H,d), 8.48ppm (1H,s), 9.29ppm (1H,s)

[1046] 实施例140

[1047] 化合物140:N-(5-(4-(3-环丙基-4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酸酰胺

[1048] 使用中间体39和N-乙基甲基胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 533.3[M+H]⁺。

[1049] ¹H NMR:δ (DMSO-d₆), 0.91~0.94ppm (4H,m), 1.03ppm (3H,t), 2.07~2.14ppm (4H,m), 2.83~2.85ppm (4H,t), 3.50ppm (2H,s), 3.79~3.81ppm (4H,t), 3.89ppm (3H,s), 5.76~5.82ppm (1H,dd), 6.32~6.38ppm (1H,dd), 6.67~6.76ppm (1H,q), 6.93 (1H,s), 7.11ppm (1H,d), 8.08ppm (1H,s), 8.43ppm (1H,d), 8.88ppm (1H,s), 8.99ppm (1H,s), 9.12ppm (1H,s)

[1050] 实施例141

[1051] 化合物141:N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺

[1052] 使用中间体110和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 492.2[M+H]⁺。

[1053] 实施例142

[1054] 化合物142:N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2-(三甲基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺

[1055] 使用中间体111和氮杂环丁烷盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 480.4[M+H]⁺。

[1056] 实施例143

[1057] 化合物143:N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺

[1058] 使用中间体111和二胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 468.2[M+H]⁺。

[1059] 实施例144

[1060] 化合物144:N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酸酰胺

[1061] 使用中间体113和二甲胺盐酸盐,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 578.3 $[M+H]^+$ 。

[1062] 实施例145

[1063] 化合物145:N-(5-(4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺

[1064] 使用中间体13和N-乙基甲基胺,如实施例1中所述制备标题化合物;MS (ESI) m/z 507.4 $[M+H]^+$ 。

[1065] 比较实施例1

[1066] 化合物146:4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-N-(3,5-二甲基苯基)嘧啶-2-胺

[1067] 如US 8626132B2中所述制备化合物146;MS (ESI) m/z 356.4 $[M+H]^+$ 。

[1068] 比较实施例2

[1069] 化合物147:1-((1-(2-(3,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-醇

[1070] 如US 8626132B2中所述制备化合物147;MS (ESI) m/z 365.3 $[M+H]^+$ 。

[1071] 比较实施例3

[1072] 化合物148:(R)-1-((1-(2-(3,5-二甲基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇

[1073] 如US 8626132B2中所述制备化合物148;MS (ESI) m/z 492.5 $[M+H]^+$ 。

[1074] 比较实施例4

[1075] 化合物149:1-((1-(2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基)-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-醇

[1076] 如US 8626132B2中所述制备化合物149;MS (ESI) m/z 425.4 $[M+H]^+$ 。

[1077] 比较实施例5

[1078] 化合物150:1-((4-甲基-1-(2-(2-甲基联苯-4-基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡咯-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-醇

[1079] 如US 8626132B2中所述制备化合物150;MS (ESI) m/z 426.3 $[M+H]^+$ 。

[1080] 比较实施例6

[1081] 化合物151:1-((3-环丙基-1-(2-(4-(2-羟基乙氧基)-3,5-二甲基苯基氨基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-醇

[1082] 如US 8626132B2中所述制备化合物151;MS (ESI) m/z 451.5 $[M+H]^+$ 。

[1083] 比较实施例7

[1084] 化合物152:4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-N-(2-甲氧基-4-吗啉代-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺

[1085] 使用中间体64,按照实施例1的制备中所述制备化合物152;MS (ESI) m/z 531.2 $[M+H]^+$ 。

[1086] 比较实施例8

[1087] 化合物153:N1-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基)-6-甲氧基-4-吗啉代苯-1,3-二胺

- [1088] 使用化合物152,按照实施例1的制备中所述制备化合物153;MS (ESI)m/z 501.4[M+H]⁺。
- [1089] 比较实施例9
- [1090] 化合物154:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丁-3-烯酰胺
- [1091] 使用化合物153,按照实施例1的制备中所述制备化合物154;MS (ESI)m/z 569.3[M+H]⁺。
- [1092] 比较实施例10
- [1093] 化合物155:(E)-N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)戊-2-烯酰胺
- [1094] 使用化合物153,按照实施例1的制备中所述制备化合物155;MS (ESI)m/z 583.3[M+H]⁺。
- [1095] 比较实施例11
- [1096] 化合物156:(Z)-N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)己-3-烯酰胺
- [1097] 使用化合物153,按照实施例1的制备中所述制备化合物157;MS (ESI)m/z 597.3[M+H]⁺。
- [1098] 比较实施例12
- [1099] 化合物157:N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙酰胺
- [1100] 使用化合物153,按照实施例1的制备中所述制备化合物157;MS (ESI)m/z 557.7[M+H]⁺。
- [1101] 比较实施例13
- [1102] 化合物158:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙酰胺
- [1103] 使用化合物153,按照实施例1的制备中所述制备化合物158;MS (ESI)m/z 569.7[M+H]⁺。
- [1104] 比较实施例14
- [1105] 化合物159:N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)-2-氟丙烯酰胺
- [1106] 使用化合物153,按照实施例1的制备中所述制备化合物159;MS (ESI)m/z 585.6[M+H]⁺。
- [1107] 生物学测定
- [1108] 1. 激酶抑制测定
- [1109] 测定了本发明化合物以测量其抑制包括SYK、KDR、JAK3和EGFR突变体的激酶组的能力。
- [1110] 方法:抑制SYK、KDR、JAK3和EGFR突变体激酶的酶促活性
- [1111] 首先将本发明的化合物在100%DMSO中稀释至10mM以用于储存,并制成激酶缓冲溶液以得到1uM至10uM的化合物浓度。将本发明化合物的系列稀释液分别以6μL分配到96孔

板(Greiner Biosciences™)中。使用第一代可逆抑制剂厄洛替尼和不可逆抑制剂阿法替尼作为参照化合物。将纯化的人全长SYK、KDR和截短的人JAK3、EGFR突变体如del E746-A750、L858R、L858R/T790M和del E746-A750/T790M(Carna Biosciences™)在激酶缓冲液中稀释,并添加至化合物溶液,并在室温下预孵育30分钟(EGFR突变体为2小时)。随后,将近似ATP浓度(EGFR突变体为1mM)的ATP(Teknova™)和底物溶液(用于SYK的Ulight™-TK肽,用于KDR和JAK3的Ulight™-Jak1和用于EGFR突变体的Ulight™-PolyGT(PerkinElmer™))添加至含有化合物溶液和酶的孔(各12μL),并孵育1小时。孵育后,向反应混合物添加由EDTA、水和兰斯检测缓冲液(PerkinElmer™)制成的终止溶液(各12μL)以停止磷酸化。添加终止溶液并振荡5分钟后,将含有钨标记抗体、水和兰斯检测缓冲液的检测溶液(各12μL)添加至反应混合物,再次孵育50分钟。底物磷酸化是在添加检测溶液并孵育50分钟后测量的665nm发射值的函数。

[1112] 将化合物的效力归类为 $IC_{50} < 20nM$, IC_{50} 为21至200nM, IC_{50} 为201至1000nM, 和 $IC_{50} > 1000nM$ 。通过GraphPad Prism 5测定 IC_{50} 值。

[1113] 结果

[1114] 式(I)的化合物显示出有用的药理学性质。如本文所用,半数最大抑制浓度(IC_{50})表示通过式(I)的化合物将给定的激酶活性抑制50%(例如,无抑制剂处理的对照为0%抑制)。式(I)的化合物对组中的给定蛋白激酶显示出多种水平的抑制。某些化合物显示出对所有测试EGFR突变体的有效抑制和相对于其他激酶KDR和SYK的良好选择性,如表1至5所示。

[1115] 例如,式(I)的化合物73(即N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺)显示有效地抑制1mM ATP浓度下的JAK3和所有四种EGFR突变体的激酶活性($IC_{50} < 20nM$),但是在近似ATP K_m 浓度下,对于SYK和KDR的激酶活性则抑制不良(参见表1至5)。

[1116] 参照化合物厄洛替尼对EGFR Del E746-A750突变体和EGFRL858R突变体示出中等抑制(IC_{50} 为20-200nM),但对其他EGFR突变体、SYK、KDR和JAK3没有或几乎没有抑制($IC_{50} > 1000nM$)。不可逆抑制剂阿法替尼示出对所有EGFR突变体和JAK3的有效抑制($IC_{50} < 20nM$),但对SYK和KDR没有或几乎没有抑制($IC_{50} > 1000nM$)。因此,一些式(I)的化合物示出与化合物73相似的强效力和激酶选择性,并且在针对所有测试的EGFR突变体的效力方面其与不可逆抑制剂阿法替尼等同相似。然而,与抑制EGFR突变体和野生型两者的阿法替尼不同,包括化合物73的式(I)中的一些示出对EGFR野生型没有或几乎没有抑制(参见表1、表2和图1),表明它们对EGFR野生型具有选择性。此外,一些式(I)化合物对JAK3的有效和选择性抑制($< 20nM$)表明它们对于治疗JAK3介导的疾病(如类风湿性关节炎、免疫疾病、白血病、淋巴瘤和转移性癌症)具有治疗价值。

[1117] 表1. 式(I)代表性化合物的EGFR突变体(T790M)激酶效力

[1118] 生化效力: $< 20nM$ 、20-200nM、201-1000nM和 $> 1000nM$

[1119]

化合物 No	EGFR 突变体	化合物 No	EGFR 突变体	化合物 No	EGFR 突变体
	T790M		T790M		T790M
阿法替尼	<20	56	<20	108	<20
厄洛替尼	20-200	58	20-200	109	<20
6	20-200	59	<20	111	20-200

[1120]

7	<20	60	20-200	112	<20
9	20-200	61	<20	113	<20
11	<20	62	<20	114	<20
14	<20	63	20-200	115	<20
15	<20	64	<20	116	<20
16	20-200	65	201-1000	117	<20
17	<20	66	20-200	118	<20
18	<20	67	20-200	119	<20
19	<20	71	<20	120	<20
20	<20	72	20-200	121	<20
21	<20	73	<20	122	<20
22	<20	74	<20	123	<20
23	201-1000	75	<20	124	<20
24	<20	76	<20	125	<20
25	<20	77	<20	126	20-200
26	<20	78	<20	127	<20
27	<20	79	<20	128	<20
28	<20	80	<20	129	<20
29	<20	81	201-1000	130	<20
30	<20	83	<20	131	<20
31	<20	84	<20	132	<20
32	<20	85	<20	134	<20
33	<20	86	20-200	135	<20
34	<20	87	<20	136	<20
36	<20	88	<20	137	<20
37	<20	89	20-200	138	<20
38	<20	91	201-1000	139	<20
40	<20	92	<20	140	<20
41	<20	93	<20	141	<20
42	<20	94	<20	143	<20
43	<20	95	<20	144	<20
44	201-1000	96	20-200	145	20-200

[1121]

45	20-200	97	20-200	146	>1000
46	<20	98	20-200	147	>1000
47	<20	99	20-200	148	>1000
48	<20	100	20-200	149	>1000
49	<20	101	<20	150	>1000
50	<20	102	<20	151	>1000
51	<20	103	<20	152	>1000
52	<20	104	<20	153	>1000
53	20-200	105	20-200	157	>1000
54	<20	106	<20	158	>1000
55	<20	107	<20	159	>1000

[1122] 表2. 式(I)代表性化合物的EGFR突变体激酶效力

[1123] 生化效力: <20nM、20-200nM、201-1000nM和>1000nM

[1124]

化合物 No	EGFR 突变体			
	Del19 (E746-A750)	L858R	L858R/T790M	Del19/T790M
阿法替尼	<20	<20	<20	<20
厄洛替尼	20-200	20-200	>1000	>1000
6	20-200	20-200	<20	<20
7	<20	<20	<20	<20
14	<20	<20	<20	<20
15	<20	<20	<20	<20
17	<20	<20	<20	<20
19	<20	<20	<20	<20
21	<20	20-200	<20	<20
22	<20	20-200	<20	<20
23	201-1000		201-1000	201-1000
25	<20	<20	<20	<20
26	<20	<20	<20	<20
28	<20	<20	<20	<20
29	<20	<20	<20	<20

[1125]

30	<20	<20	<20	<20
31	<20	<20	<20	<20
32	<20	<20	<20	<20
33	20-200	20-200	20-200	<20
34	<20	20-200	<20	<20
35	201-1000	201-1000	201-1000	20-200
36	<20	<20	<20	<20
37	<20	<20	<20	<20
38	<20	<20	<20	20-200
39	201-1000	201-1000	201-1000	20-200
40	<20	20-200	<20	<20
41	<20	<20	<20	<20
42	<20	20-200	<20	<20
43	<20	<20	<20	<20
44	20-200	20-200	20-200	20-200
45	<20	20-200	<20	<20
46	<20	<20	<20	<20
47	<20	<20	<20	<20
48	<20	20-200	<20	<20
49	<20	<20	<20	<20
50	<20	20-200	<20	<20
51	20-200	20-200	<20	<20
52	<20	<20	<20	<20
53		20-200	20-200	
54	<20	20-200	<20	<20
55	<20	<20	<20	<20
56	<20	<20	<20	<20
59	<20	<20	<20	<20
60	<20	20-200	<20	<20
61	20-200	20-200	20-200	
62	<20	<20	<20	<20
63	20-200	201-1000	20-200	

[1126]

64	<20	20-200	<20	<20
65	<20	20-200	<20	<20
66	<20	20-200	<20	
67	<20	<20	<20	<20
68	20-200	201-1000	20-200	20-200
69	<20	20-200	20-200	<20
70	20-200	20-200	20-200	20-200
71	<20	<20	<20	<20
73	<20	<20	<20	<20
74	<20	<20	<20	<20
75	<20	<20	<20	<20
76	<20	<20	<20	<20
77	<20	<20	<20	<20
78	<20	<20	<20	<20
79	<20	<20	<20	<20
80	<20	<20	<20	<20
81	20-200	20-200	20-200	20-200
82	<20	20-200	<20	<20
83	<20	<20	<20	<20
84	<20	<20	<20	<20
85	<20	20-200	20-200	<20
86	<20	<20	<20	<20
87	<20	<20	<20	<20
88	<20	<20	<20	<20
89	20-200	20-200	<20	<20
90	<20	20-200	<20	<20
91	<20	20-200	20-200	<20
92	<20	<20	<20	<20
93	<20	<20	<20	<20
94	<20	<20	<20	<20
95	<20	<20	<20	<20
96	<20	<20	<20	<20

[1127]

97	20-200	<20	<20	<20
98	<20	20-200	20-200	
99	<20	20-200	20-200	
100	<20	<20	<20	<20
101	<20	<20	<20	
102	<20	<20	<20	
103	<20	<20	<20	
106	<20	<20	<20	<20
107	<20	<20	<20	<20
108	<20	<20	<20	<20
109	<20	<20	<20	<20
112	<20	<20	<20	<20
113	<20	<20	<20	<20
114	<20	<20	<20	<20
115	<20	<20	<20	<20
118	<20	<20	<20	<20
119	<20	<20	<20	<20
120	<20	<20	<20	<20
121	<20	<20	<20	<20
122	<20	<20	<20	<20
123	<20	<20	<20	<20
124	<20	<20	<20	<20
125	<20	<20	<20	<20
126	<20	<20	<20	<20
127	<20	<20	<20	<20
128	<20	<20	<20	<20
129	<20	<20	<20	<20
130	<20	<20	<20	<20
131	<20	<20	<20	<20
132	<20	<20	<20	<20
134	<20	<20	<20	<20
135	<20	<20	<20	<20

[1128]

136	<20	<20	<20	<20
137	<20	<20	<20	<20
138	<20	<20	<20	<20
139	<20	<20	<20	<20
140	<20	<20	<20	<20
141	<20	<20	<20	<20
142	<20	<20	<20	<20
145	<20	<20	<20	<20
146	>1000	>1000	201-1000	201-1000
147	>1000	>1000	201-1000	>1000
148	>1000	>1000	201-1000	201-1000
149	>1000	>1000	201-1000	>1000
150	>1000	>1000	201-1000	>1000
151	>1000	20-200	20-200	201-1000
152	>1000	>1000	>1000	>1000
153	>1000	>1000	>1000	>1000
156	>1000	>1000	201-1000	20-200
157	>1000	>1000	>1000	>1000
158	>1000	>1000	>1000	>1000
159	>1000	>1000	20-200	20-200

[1129] 表3. 式(I)代表性化合物的JAK3激酶效力

[1130] 生化效力:<20nM、20-200nM、201-1000nM和>1000nM

[1131]

化合物 No	JAK3	化合物 No	JAK3	化合物 No	JAK3
阿法替尼	>1000	40	<20	71	<20
厄洛替尼	201-1000	42	<20	73	<20
14	<20	46	<20	74	<20
17	<20	47	<20	75	<20
19	<20	48	<20	76	<20
25	<20	49	<20	78	20-200
26	<20	50	<20	79	<20

[1132]

29	<20	54	<20	122	<20
32	<20	55	<20	123	<20
34	20-200	62	<20	124	<20
36	<20	65	20-200		

[1133] 表4:式(I)代表性化合物的SYK激酶效力

[1134] 生化效力:<20nM、20-200nM、201-1000nM和>1000nM

[1135]

化合物 No	Syk	化合物 No	Syk	化合物 No	Syk
阿法替尼	>1000	51	>1000	102	>1000
厄洛替尼	>1000	52	201-1000	104	>1000
6	>1000	53	>1000	105	>1000
7	>1000	54	>1000	106	20-200
9	>1000	55	>1000	107	20-200
11	20-200	56	>1000	108	20-200
14	201-1000	58	201-1000	109	>1000
15	201-1000	59	>1000	111	>1000
16	>1000	60	>1000	114	201-1000
17	201-1000	61	>1000	115	>1000
18	>1000	62	>1000	116	>1000
19	20-200	63	>1000	117	>1000
20	201-1000	64	>1000	118	20-200
21	201-1000	65	>1000	119	201-1000
22	20-200	66	>1000	120	20-200
23	>1000	67	>1000	122	20-200
24	201-1000	68	>1000	123	201-1000
25	201-1000	69	>1000	124	20-200
26	201-1000	71	201-1000	127	201-1000
27	>1000	73	201-1000	129	201-1000
28	201-1000	74	20-200	130	201-1000
29	20-200	75	20-200	131	201-1000
30	20-200	76	201-1000	134	201-1000

[1136]

31	20-200	77	201-1000	135	>1000
32	201-1000	78	>1000	138	>1000
33	>1000	79	201-1000	139	>1000
34	201-1000	80	>1000	140	>1000
35	>1000	81	>1000	141	201-1000
36	>1000	82	>1000	142	201-1000
37	201-1000	83	>1000	143	201-1000
38	>1000	84	>1000	146	20-200
39	>1000	86	>1000	147	20-200
40	>1000	87	>1000	148	201-1000
41	201-1000	88	201-1000	149	>1000
42	>1000	90	>1000	150	>1000
43	>1000	92	>1000	151	201-1000
44	>1000	93	>1000	152	>1000
45	>1000	94	>1000	153	>1000
46	201-1000	95	>1000	156	>1000
47	201-1000	96	>1000	157	>1000
48	201-1000	97	>1000	158	>1000
49	201-1000	100	>1000	159	>1000
50	>1000	101	>1000		

[1137] 表5. 式(I)代表性化合物的KDR激酶效力

[1138] 生化效力: <20nM、20-200nM、201-1000nM和>1000nM

[1139]

化合物 No	KDR	化合物 No	KDR	化合物 No	KDR
阿法替尼	>1000	40	>1000	71	>1000
厄洛替尼	201-1000	42	>1000	73	>1000
14	>1000	46	>1000	74	>1000
17	201-1000	47	>1000	75	>1000
19	201-1000	48	>1000	76	>1000
25	>1000	49	>1000	78	>1000
26	>1000	50	>1000	79	>1000

[1140]

29	>1000	54	>1000	82	>1000
32	>1000	55	>1000	122	>1000
34	>1000	62	>1000	123	>1000
36	>1000	65	>1000	124	>1000

[1141] 2.细胞生存力测定

[1142] 测试了本发明的化合物对NSCLC细胞系的作用,以举例说明本发明在细胞水平上的功效。EGFR突变体的误调控(特别是过度激活)与NSCLC系的增殖增加有关。在这些细胞系中,NSCLC PC9的细胞生存力取决于EGFR del E746-A750突变体的激活,如H1975细胞的生存力取决于EGFR L858R/T790M突变体激活那样。并且H2073的细胞生存力取决于EGFR野生型。

[1143] 因此,式(I)化合物的PC9生存力代表了测试化合物对EGFR del E746-A750突变体的细胞效力,而H1975生存力代表针对EGFR L858R/T790M突变体的细胞效力。H2073的生存力则代表NSCLC系中的EGFR野生型效力。

[1144] 方法

[1145] 针对获自美国典型培养物保藏中心(ATCC, Manassas, VA)的H2073、PC9和H1975测试本发明的和参照化合物。用含有10%胎牛血清(FBS; GIBCO™)和0.05mM 2-巯基乙醇的Roswell Park Memorial Institute(RPMI)培养基(GIBCO™)维持该细胞系。将细胞以 3×10^3 细胞/100μL/孔接种到96孔培养板中,然后添加连续稀释的化合物。将第一代可逆抑制剂厄洛替尼和不可逆抑制剂阿法替尼用作参照抑制剂。在37℃孵育72小时后,对细胞进行ATPLite(Promega)测定以确定化合物的细胞毒性作用。

[1146] 化合物的效力归类为 $IC_{50} < 20\text{nM}$ 、 IC_{50} 为21至200nM、 IC_{50} 为201至1000nM、 $IC_{50} > 1000\text{nM}$ 。通过GraphPad Prism 5测定 IC_{50} 值。

[1147] 结果

[1148] 如本文所用,半数最大抑制浓度(IC_{50})表示式(I)化合物对给定细胞生存力的50%抑制。

[1149] 表6示出与野生型EGFR表达细胞相比,突变体EGFR表达细胞的细胞生存力,并为每种测试化合物提供野生型EGFR表达细胞相对于突变体表达细胞的选择性比率。式(I)化合物在PC9细胞中以及在H1975细胞中示出有效的抑制范围($IC_{50} < 20\text{nM}$),而在H1975细胞中厄洛替尼未显示任何有效抑制作用。例如,式(I)化合物73(即N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺)在PC9和H1975细胞两者中均示出有效的抑制,但在H2073中未示出有效的抑制,而阿法替尼在H2073、PC9和H1975中均示出有效的抑制。与阿法替尼不同,本发明中的一些化合物在细胞水平上表现出极高的EGFR野生型选择性(例如,表6中示出,化合物73在细胞效力方面具有>200倍的选择性)。

[1150] 表6. 所选择的式(I)化合物对H2073、PC9和H1975的抗增殖活性

[1151] 细胞效力: <20nM、20-200nM、201-1000nM和>1000nM

[1152] 倍数比较(选择性): <20倍、20-100倍、101-200倍和>200倍

[1153]

化合物 No	EGFR 野生型	EGFR 突变体		对于野生型的选择性	
				野生型对突变体	
	H2073 (nM)	PC9 (nM)	H1975 (nM)	H2073/PC9 (倍)	H2073/H1975 (倍)
阿法替尼	20-200	<20	20-200	<20	<20
厄洛替尼	>1000	20-200	>1000	20-100	<20
14	>1000	<20	20-200	>200	20-100
19	>1000	<20	20-200	100-200	20-100
25	>1000	<20	<20	>200	101-200
26	>1000	20-200	20-200	20-100	101-200
29	>1000	20-200	20-200	<20	<20
32	>1000	201-1000	20-200	20-100	20-100
36	>1000	20-200	20-200	20-100	20-100
42	>1000	201-1000	20-200	20-100	>200
46	>1000	<20	20-200	>200	101-200
48	>1000	201-1000	201-1000	<20	<20
50	>1000	20-200	20-200	101-200	>200
54	>1000	20-200	201-1000	20-100	<20
55	>1000	<20	20-200	>200	101-200
62	>1000	20-200	20-200	>200	>200
71	>1000	<20	<20	>200	>200
73	>1000	<20	<20	>200	>200

[1154]

74	>1000	<20	<20	>200	>200
75	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
76	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
78	>1000	<20	<20	>200	>200
79	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
82	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
84	20-200	<20	<20	<20	<20
86	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
92	>1000	<20	<20	>200	>200
93	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
100	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
106	>1000	20-200	20-200	101-200	101-200
118	201-1000	<20	<20	20-200	20-200
122	>1000	<20	<20	>200	>200
123	>1000	<20	<20	>200	>200
124	>1000	<20	<20	>200	>200
146	>1000	>1000	>1000	<20	<20
147	>1000	>1000	>1000	<20	<20
148	>1000	>1000	>1000	<20	<20
149	>1000	>1000	>1000	<20	<20
151	>1000	>1000	>1000	<20	<20
154	>1000	20-200	201-1000	<20	<20
155	>1000	201-1000	201-1000	<20	<20
156	>1000	>1000	>1000	<20	<20
157	>1000	>1000	>1000	<20	<20
158	>1000	20-200	201-1000	<20	<20
159	>1000	>1000	>1000	<20	<20

[1155] 3. Western分析

[1156] 测试了本发明化合物和参照化合物对NSCLC细胞系的作用,以测量针对野生型和突变体EGFR的磷酸化水平的分子效力,并举例说明其对p-野生型EGFR的选择性。应该说明在NSCLC系PC9和H1975中对突变体EGFR磷酸化的抑制水平,以了解其是否与化合物的激酶酶效力和细胞效力相关。基于这些结果,化合物对EGFR突变体相对于EGFR野生型的选择性可以在生理相关分子水平上得到确定。

[1157] 方法

[1158] 将NSCLC系H1299、PC9和H1975用指定浓度的化合物处理4小时。第一代可逆抑制剂厄洛替尼和不可逆抑制剂阿法替尼用作参照抑制剂。对于野生型EGFR激活实验,添加3nM EGF配体来同时处理H1299细胞系。将细胞在含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物(Thermo

Scientific)的RIPA缓冲液(25mM Tris • HCl pH 7.6,150mM NaCl,1%NP-40,1%脱氧胆酸钠,0.1%SDS)中裂解。通过NuPAGE 4-12%Bis-Tris凝胶系统(Invitrogen™)对等量的蛋白质进行分离,然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。用抗磷酸化-Y1067 EGFR抗体(Cell Signaling Technology™)对膜进行探测,然后用Restore Western印迹剥离缓冲液(Thermo Scientific™)剥离。再次用抗EGFR或抗肌动蛋白抗体(Cell Signaling Technology™)对膜进行探测以用于评估上样对照。通过增强的化学发光来对膜进行显示。

[1159] 为了计算对p-EGFR野生型、p-EGFR del E746-A750和p-EGFRL858R/T790M的磷酸化水平的抑制,通过密度计测量由指定浓度的抑制剂处理的每个条带的强度以转化为数值,并将每个强度的数值与指定浓度下的每个肌动蛋白对照的数值进行比较。通过GraphPad Prism 5测定IC₅₀值。

[1160] 结果

[1161] 如本文所用,半数最大抑制浓度(IC₅₀)表示式(I)化合物对于每种EGFR蛋白(例如p-EGFR野生型、p-EGFR del E746-A750和p-EGFR L858R/T790M)在Y1068处的给定磷酸化水平的50%抑制。

[1162] 表7示出与野生型EGFR相比对突变体EGFR的磷酸化水平的抑制,并且为每种测试化合物提供了野生型相对于突变体的选择性比率。所选择的式(I)化合物如化合物26和73示出对p-EGFR del E746-A750和p-EGFR L858R/T790M而非p-EGFR野生型的有效抑制(图1和表7所示),而阿法替尼对p-EGFR野生型、p-EGFR del E746-A750和p-EGFRL858R/T790M均有有效抑制。虽然阿法替尼在p-EGFR del19/p-EGFR野生型中显示28.7倍的选择性,并在p-EGFR L858R,T790M/p-EGFR野生型中显示9.6倍的选择性,但化合物26分别显示572.4倍和1440.3倍的选择性。因此,本发明的一些化合物在分子效力水平上示出比阿法替尼更好的EGFR野生型选择性。

[1163] 表7.式(I)的代表性化合物的EGFR野生型和突变体的磷酸化水平的效力

[1164] 分子效力:<20nM、20-200nM、201-1000nM和>1000nM

[1165] 倍数比较(选择性):<20倍、20-100倍、101-200倍和>200倍

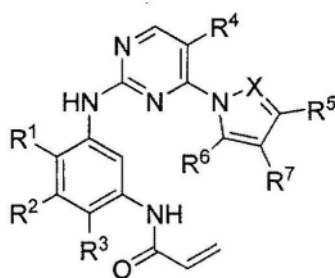
[1166]

化合物 No	H1299	PC9	H1975	对于野生型的选择性	
	p-EGFR 野生型	p-EGFR del 19 (E746-A750)	p-EGFR L858R, T790M	p-野生型 对于 p-EGFR del19	p-野生型 对于 p-EGFR L858R, T790M
厄洛替尼	>1000	<20	>1000	20-100	n.d.
阿法替尼	20-200	<20	<20	20-100	<20
14	>1000	<20	<20	>200	20-100
26	>1000	<20	<20	>200	>200
46	20-200	<20	<20	20-100	20-100
73	201-1000	<20	<20	20-100	20-100
74	201-1000	<20	<20	101-200	20-100
78	>1000	<20	<20	>200	101-200
122	201-1000	<20	<20	20-100	20-100

[1167] 以下内容对应于母案申请中的原始权利要求书,现作为说明书的一部分并入此处:

[1168] 1. 式(I)的化合物或其可药用盐:

[1169]



I

[1170] 其中:

[1171] X是CH或N;

[1172] R¹是H、R⁸或-OR⁸;

[1173] R²是氢、C₁₋₆烷基、6-10元单环或二环芳基、或包含1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被R⁸取代;

[1174] R³是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、NR⁹R¹⁰、NR¹¹R¹²或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被R¹³取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被R⁸取代;

[1175] R⁴是氢、C₁₋₄烷基、C₃₋₅环烷基、F、Cl、Br、CN或CF₃;

[1176] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

[1177] R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[1178] R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

[1179] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[1180] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,并且其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

[1181] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(CH_2)_nNR^9R^9$,其中每个n独立地为1或2;

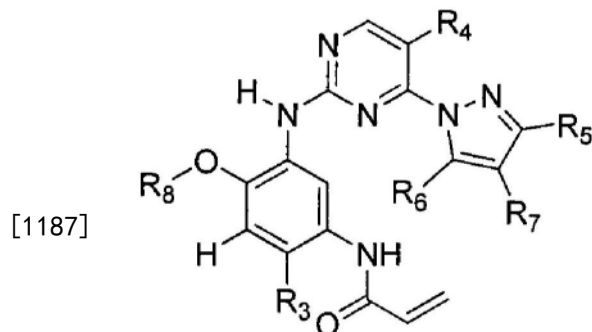
[1182] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[1183] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

[1184] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8_2$ 取代;并且

[1185] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[1186] 2.项1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物由式(II)表示:



II

[1188] 其中:

[1189] R^3 是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 NR^9R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[1190] R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

[1191] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地

被 R^{13} 取代;

[1192] R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[1193] R^7 是氢、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(CH_2)_nNR^9R^{10}$ 、 $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

[1194] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[1195] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-OR^8$ 取代,其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $C(O)NHR^8$ 取代;

[1196] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(CH_2)_nNR^9R^9$,其中每个n独立地为1或2;

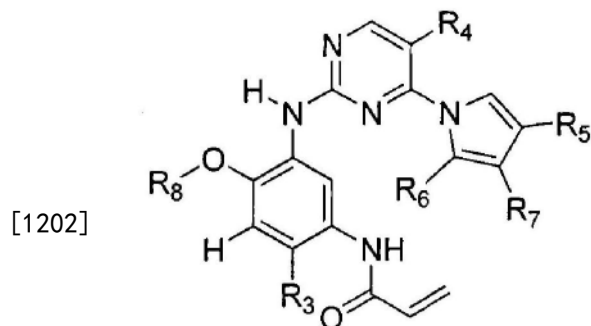
[1197] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[1198] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^{11}R^{12}$ 取代;或者

[1199] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处任选被 $-R^8$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NHR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2NH_2$ 或 $-SO_2NR^8_2$ 取代;并且

[1200] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-OR^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[1201] 3.项1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物由式(III)表示:



III

[1203] 其中:

[1204] R^3 是氢、包含1-2个选自N、O和S的杂原子并且任选地被氧取代的4-7元单环杂环基、包含1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、 NR^9R^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ 或苯基,其中所述杂芳基或苯基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂环基或杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[1205] R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

[1206] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

[1207] R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

[1208] R^7 是氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,其中每个n独立地为1或2;

[1209] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[1210] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基,其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-\text{OR}^8$ 取代,其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 取代;

[1211] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^9$,其中每个n独立地为1或2;

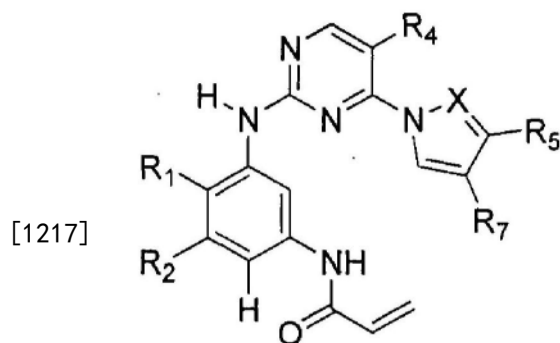
[1212] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[1213] i)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 取代;或者

[1214] ii)除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团,其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷,其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处任选被 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^8_2$ 取代;并且

[1215] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-\text{OR}^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[1216] 4. 项1所述的化合物或其可药用盐,其中所述化合物由式(IV)表示:



IV

[1218] 其中:

[1219] X是CH或N;

[1220] R^1 是H、 R^8 或 $-\text{OR}^8$;

[1221] R^2 是氢、 C_{1-6} 烷基、6-10元单环或二环芳基、或包含1-4个选自N、O和S的杂原子的5-10元杂芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;并且其中具有一个或多个氮原子的所述杂芳基在一个或多个氮原子处任选且独立地被 R^8 取代;

[1222] R^4 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、F、Cl、Br、CN或 CF_3 ;

[1223] R^5 是氢、 CF_3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、含有1-3个选自N、O和S的杂原子的5-6元杂芳基、或6-10元单环或二环芳基,其中所述杂芳基或芳基在一个或多个碳原子处任选且独立地被 R^{13} 取代;

[1224] R^7 是氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 C_{1-3} 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $\text{C}(\text{O})$

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中每个n独立地为1或2;

[1225] R^8 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[1226] R^9 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或包含1-2个选自N、O和S的杂原子的4-7元杂环基, 其中 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基任选被卤素或 $-\text{OR}^8$ 取代, 其中具有一个氮原子的所述4-7元杂环基任选且独立地被 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 取代;

[1227] R^{10} 是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^9\text{R}^9$, 其中每个n独立地为1或2;

[1228] 每次出现时 R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起独立地形成:

[1229] i) 除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外不具有其他杂原子的3-8元饱和或部分饱和的单环基团, 其中所述3-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳处任选且独立地被卤素、羟基、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 取代; 或者

[1230] ii) 除了 R^{11} 和 R^{12} 所键合的所述氮原子以外还具有1或2个杂原子的5-8元饱和或部分饱和的单环基团, 其中所述杂原子独立地选自氮、氧、硫、砷或亚砷, 其中具有1或2个氮原子的所述5-8元饱和或部分饱和的单环基团在一个或多个碳原子或氮原子处任选被 $-\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{NR}^8_2$ 取代; 并且

[1231] R^{13} 选自卤素、CN、 CF_3 、 R^8 、 $-\text{OR}^8$ 或 C_{2-4} 烯基。

[1232] 5. 项1至3中任一项所述的化合物, 其中 R^1 是 $-\text{OCH}_3$; R^4 是H、 $-\text{CH}_3$ 、F或Cl; R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、N-甲基吡咯烷基、N-甲基吡唑基或苯基; R^8 是甲基; 并且n为1。

[1233] 6. 项4所述的化合物, 其中 R^1 是H; R^2 是呋喃基、噻吩基、N-甲基吡唑基或苯基; R^4 是H、 $-\text{CH}_3$ 、F或Cl; R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、N-甲基吡咯基、N-甲基吡唑基或苯基; 并且n为1。

[1234] 7. 项5所述的化合物, 其中 R^2 是H; R^6 是H; R^3 是吗啉代、N-甲基哌嗪基、哌啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、4-乙酰基哌啶基、N,N-二甲基氨基、1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基或4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基; 并且 R^7 是 $-(\text{CH}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-(\text{CH}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[1235] 8. 项6所述的化合物, 其中 R^7 是 $-(\text{CH}_2)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-(\text{CH}_2)\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 。

[1236] 9. 项7所述的化合物, 其中 R^9 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基或环丁基甲基; 并且 R^{10} 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷甲基、N-甲基氮杂环丁烯基、N,N-二甲基乙基或甲氧基乙基; 并且 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 是氮杂环丁烷基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、吡咯烷基、(S)-3-羟基吡咯烷基、(R)-3-羟基吡咯烷基、(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷基、(3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、氮杂吗啉基、N-甲基氮杂哌嗪基、N-乙酰基哌嗪基或硫代吗啉基。

[1237] 10. 项8所述的化合物, 其中 R^9 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基或环丁基甲基; 并且 R^{10} 是甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷基、氧杂环丁烷甲基、N-甲基氮杂环丁烯基、N,N-二甲基乙基或甲氧基乙基; 并且 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 是氮杂环丁烷基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-甲氧基氮杂环丁烷基、吡咯烷基、(S)-3-羟基吡咯烷基、(R)-3-羟基吡咯烷基、(3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷基、(3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、N-甲基哌嗪基、氮杂吗啉基、N-甲基氮杂哌嗪基、N-乙酰基哌嗪基或硫代吗啉基。

[1238] 11. 项5或6所述的化合物, 其中 R^5 是氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、2-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、3-吡啶基、4-吡啶基或苯基。

[1239] 12. 项1所述的化合物,其选自:

[1240] N-(3-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1241] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1242] N-(3-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1243] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1244] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺,

[1245] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1246] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1247] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1248] N-(4-甲氧基-3-(4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1249] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺,

[1250] N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1251] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1252] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1253] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1254] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1255] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1256] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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,

[1257] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1258] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1259] N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基

嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1260] N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1261] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1262] N-(4-甲氧基-5-(5-甲基-4-(4-((甲基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1263] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1264] N-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1265] N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1266] (R)-N-(5-(4-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1267] (S)-N-(5-(4-(4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1268] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1269] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(哌啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1270] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1271] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1272] N-(4-甲氧基-5-(5-甲基-4-(4-(吗啉代甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1273] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1274] (S)-N-(5-(4-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1275] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1276] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1277] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1278] (R)-N-(5-(4-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

- [1279] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)苯基)丙烯酰胺,
- [1280] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [1281] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1282] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1283] N-(4-甲氧基-5-(4-(4-((3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1284] N-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1285] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1286] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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,
- [1287] N-(5-(4-(3-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1288] N-(5-(5-氯-4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1289] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-氯嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1290] N-(5-(5-氯-4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1291] N-(5-(5-氯-4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1292] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1H-吡唑-1-基)苯基)丙烯酰胺,
- [1293] N-(5-(5-氯-4-(4-(((3R,4S)-3,4-二羟基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-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,
- [1294] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1295] N-(5-(4-(3-环丙基-4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,N-(3-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙烯酰胺,
- [1296] N-(5-(4-(4-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)丙烯酰胺,
- [1297] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-

4-甲氧基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)丙烯酰胺,

[1298] N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1299] N-(5-(5-氟-4-(4-(((3S,4R)-3-羟基-4-甲氧基吡咯烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1300] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1301] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-异丙氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1302] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)丙烯酰胺,

[1303] N-(4-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-5-甲氧基联苯-2-基)丙烯酰胺,

[1304] N-(5-(4-(4-(羟基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1305] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1306] N-(4-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2',5-二甲氧基联苯-2-基)丙烯酰胺,

[1307] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1308] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1309] N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1310] N-(5-(4-(4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1311] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1312] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1313] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1314] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1315] N-(5-(5-氯-4-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1316] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

- [1317] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(4-(2-氟乙基)哌嗪-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1318] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1319] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1320] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-对甲苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1321] N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1322] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1323] N-(4-甲氧基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [1324] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1325] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1326] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1327] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(2,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1328] N-(4-甲氧基-2-吗啉代-5-(4-(3-苯基-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [1329] N-(5-(4-(4-(羟基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1330] N-(5-(4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1331] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1332] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [1333] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [1334] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [1335] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [1336] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲

氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1337] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1338] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1339] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1340] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1341] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1342] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1343] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-叔丁基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1344] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1345] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1346] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1347] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1348] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1349] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1350] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1351] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1352] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1353] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,

[1354] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

[1355] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,

- [1356] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-(噻吩-2-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1357] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1358] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1359] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1360] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1361] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1362] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1363] N-(5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-异丙基-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1364] N-(5-(4-(3-叔丁基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-2-(乙基(2-甲氧基乙基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1365] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(呋喃-3-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1366] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1367] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1368] N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-(呋喃-3-基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1369] N-(5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(呋喃-3-基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1370] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺,
- [1371] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1372] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1373] N-(5-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,
- [1374] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(3-环丙基-4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,
- [1375] N-(2-(4-乙酰哌嗪-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡

唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1376] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(4-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1377] N-(5-(4-(3-环丙基-4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1378] N-(2-(氮杂环丁烷-1-基)-5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1379] N-(5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1380] N-(2-(二甲基氨基)-5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-甲基-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1381] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-(4-(3-((二甲基氨基)甲基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-1-基)-5-氟嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺,

[1382] N-(5-(4-(4-((乙基(甲基)氨基)甲基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)嘧啶-2-基氨基)-4-甲氧基-2-吗啉代苯基)丙烯酰胺,

[1383] 或其可药用盐。

[1384] 13. 在有此需要的对象中治疗蛋白激酶介导的疾病的方法,其包括向所述对象施用治疗有效量的项1至12中任一项的化合物或其可药用盐,其有效治疗异常细胞生长和免疫疾病。

[1385] 14. 与野生型EGFR相比,在生物样品或患者中选择性地抑制至少一种EGFR突变体的方法,其包括使所述生物样品与根据项1至12中任一项所述的化合物或其组合物接触或者向所述患者施用所述化合物或其组合物。

[1386] 15. 根据项14所述的方法,其中所述至少一种突变体是De1 E746-A750、L858R或T790M。

[1387] 16. 根据项14所述的方法,其中所述至少一种突变体是选自De1 E746-A750/T790M或L858R/T790M的至少一种双突变体。

[1388] 17. 项1-12中任一项的化合物用于制造用于治疗蛋白激酶介导的疾病之药物的用途。

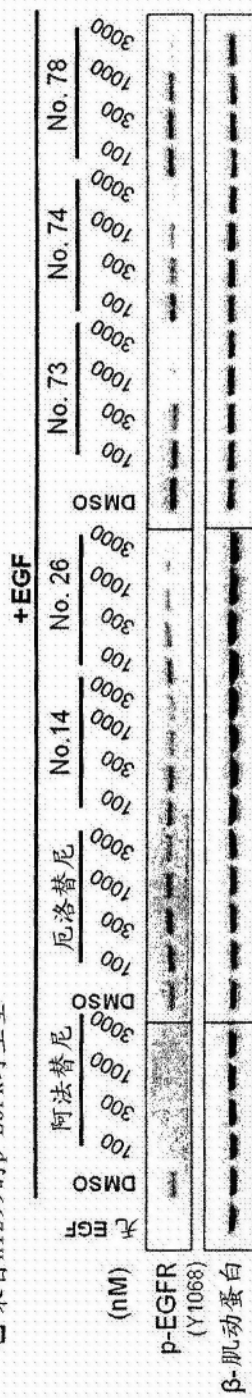
[1389] 18. 项1至12中任一项的化合物用于制造用于与野生型EGFR相比选择性抑制至少一种EGFR突变体之药物的用途。

[1390] 19. 用于治疗蛋白激酶介导的疾病的药物组合物,其包含项1-12中任一项的化合物作为活性成分。

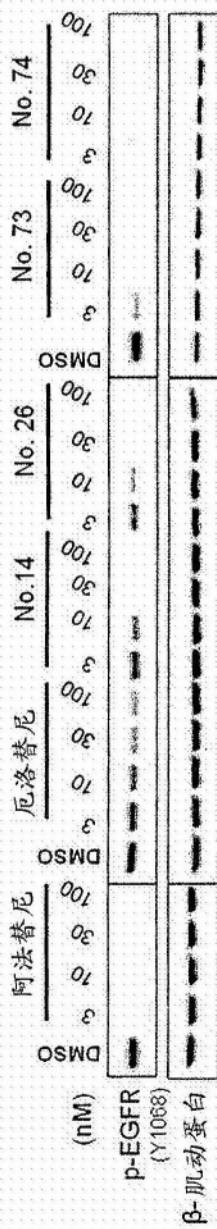
[1391] 20. 药物组合物,其用于与野生型EGFR相比选择性地抑制至少一种EGFR突变体,其包含项1-12中任一项的化合物作为活性成分。

在NSCLC细胞水平上针对EGFR突变体的分子效力

□ 来自H1299的p-EGFR野生型



□ 来自PC9的p-EGFR del19 (E746-A750)



□ 来自H1975的p-EGFR L858R/T790M

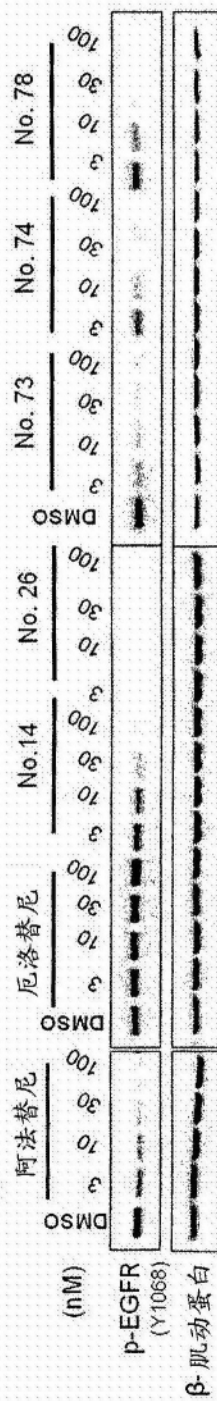


图1