# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2012 年 10 月 18 日 (18.10.2012)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/139499 A1

(51) 国际专利分类号:
*C07D 239/42* (2006.01) *C07D 413/12* (2006.01)
*C07D 239/48* (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
*C07D 401/12* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
*C07D 417/12* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/073817

(22) 国际申请日: 2012 年 4 月 11 日 (11.04.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201110095565.9 2011 年 4 月 15 日 (15.04.2011) CN



(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **上海医药工业研究院 (SHANGHAI INSITITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY)** [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **张庆文 (ZHANG, Qingwen)** [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。 **周后元 (ZHOU, Houyuan)** [CN/CN]; 中国上海市静安区北京西路 1320 号, Shanghai 200040 (CN)。

(74) 代理人: **上海智信专利代理有限公司 (SHANGHAI ZHI XIN PATENT AGENT LTD.)**; 中国上海市斜土路 1223 号之俊大厦 26 楼, Shanghai 200032 (CN)。



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

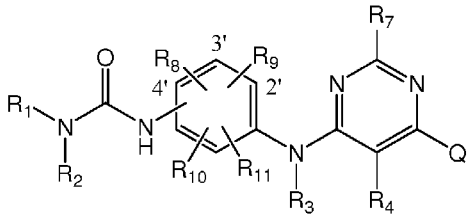
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

**根据细则 4.17 的声明**:
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
— 发明人资格(细则 4.17(iv))

**本国际公布**:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。


(54) **Title**: UREA COMPOUNDS AS WELL AS PREPARATION METHODS, INTERMEDIATES AND USES THEREOF

(54) **发明名称** : 一种脲类化合物、其制备方法、其中间体及其应用



(I)


(57) **Abstract**: Disclosed are urea compounds represented by formula I or pharmaceutically acceptable salts, polymorphic forms, solvates or stereoisomers thereof; as well as preparation methods, intermediates and uses thereof. The urea compounds according to the present invention show various degrees of inhibitory activity against a variety of protein kinases in biological tests, and showed various degrees of activity against tumor cell growth and against angiogenesis in in vitro tests on resistance to the proliferation of human tumor cell line and human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) respectively, and also exhibit good antitumor activity in vivo in animals.

(57) **摘要**: 本发明公开了一种如式 I 所示的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体；以及其制备方法，其中间体及其应用。本发明的脲类化合物在生物学测试中，对于多种蛋白激酶具有不同程度的抑制活性，并且在体外抗人肿瘤细胞系和人脐静脉内皮细胞（HUVEC）增殖试验中分别显示具有不同程度的抗肿瘤细胞生长和抗血管新生活性，在动物体内也显示出较佳的抗肿瘤活性。



WO 2012/139499 A1

# 一种脲类化合物、其制备方法、其中间体及其应用

## 技术领域

本发明具体地涉及一种脲类化合物、其制备方法、其中间体及其应用。

## 背景技术

细胞内部和细胞之间的信号转导（signal transduction）调控着细胞功能的方方面面。细胞信号转导的异常是很多疾病复杂病因的分子基础。绝大多数信号转导通路由蛋白激酶（protein kinase）介导。人蛋白激酶催化丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基的磷酸化，在细胞的生长、代谢、分化和凋亡中发挥着重要作用。蛋白激酶失调可导致包括肿瘤、糖尿病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病和炎症在内的一系列疾病。因此，蛋白激酶抑制剂成为治疗上述诸多人类重大疾病的一条重要途径。

人类蛋白激酶组成员超过500种（Manning G等. *Science*, 2002, 298(5600):1912-1934），包括酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶。一些重要的作为药物靶标的蛋白激酶举例如下：HER激酶（如EGFR和HER-2）、VEGFR激酶（如VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3）、PDGFR激酶（如PDGFRα、PDGFRβ、c-KIT、CSF-1R和FLT-3）、SRC激酶（如SRC、LCK、FYN和HCK）、ALK、BCR-ABL、c-MET、TIE-2、FGFR-1、RAF激酶（如BRAF和CRAF）、Aurora激酶（如Aurora A和Aurora B）、p38α，以及上述激酶的突变株（如BCR-ABL T315I和 BRAF V599E）。

血管新生（angiogenesis）是指从已有血管新生全新血管。正常的血管新生是一个受到严密调控的正常生理过程，发生于胚胎发育、伤口愈合和月经周期。血管新生一旦失调可能引起糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、老年性黄斑退化、动脉硬化和肿瘤等多种疾病。

血管新生是维系肿瘤生存和进展的生命线，实体瘤高度依赖血管新生来持续获得营养和氧气。因此，靶向血管新生的化合物成为抗肿瘤药物研究的一大热点，并预期其在安全性和抗药性方面可能具有优势。目前上市的多激酶抑制剂索拉非尼、舒尼替尼和帕佐帕尼均具有抗血管新生活性。

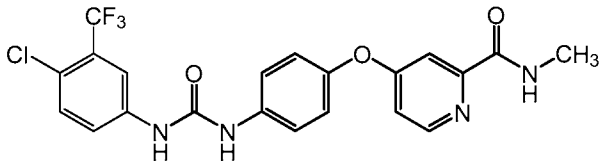
目前抗血管新生的靶标包括生长因子（如血管内皮生长因子、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子和表皮生长因子）、受体酪氨酸激酶、转录因子（如缺氧诱导因子（hypoxia inducible factor）），以及参与MAPK和PI3K信号转导通路的分子。其中蛋白激酶靶标主要包括VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、FGFR-1、PDGFRα、PDGFRβ、

c-KIT、FLT-3、EGFR 和 TIE-2 等。

脲结构类型化合物作为蛋白激酶抑制剂近年来受到了广泛而深入的研究。（Dumas J 等. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 2004, 7(5):600-616.）

1、索拉非尼：

索拉非尼（sorafenib）是第一个被美国 FDA 批准上市的选择性多激酶抑制剂，其化学结构特征为二芳基脲（diaryl urea）。索拉非尼对 RAF/MEK/ERK 信号转导通路中的 Raf-1 ($IC_{50}$,6 nM)、野生型 BRAF ($IC_{50}$, 22 nM)、V599E 变异型 BRAF($IC_{50}$, 38 nM)均具有显著抑制活性。此外，索拉非尼还可强效抑制多种对血管新生具有重要意义的受体酪氨酸激酶（RTK）：VEGFR-2 ($IC_{50}$, 90nM)、鼠 VEGFR-2 ($IC_{50}$, 15nM)、鼠 VEGFR-3 ($IC_{50}$, 20 nM)、鼠 PDGFR-β($IC_{50}$, 57 nM)、c-KIT ($IC_{50}$, 68 nM) 和 FLT-3 ($IC_{50}$, 58 nM)。总之，索拉非尼既靶向 RAF/MEK/ERK 信号转导通路阻滞肿瘤细胞增殖，又靶向 VEGFR-2 /PDGFR-β 信号转导级联抑制肿瘤血管新生。（Wilhelm SM 等.*Cancer Research*, 2004, 64(19):7099-7109）



索拉非尼

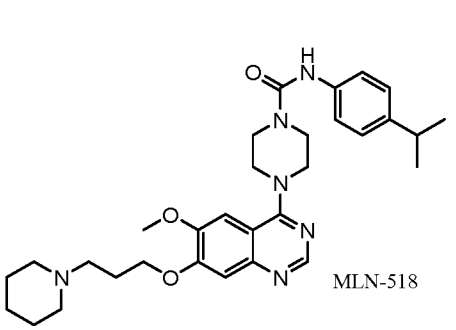
2、其他脲结构蛋白激酶抑制剂：

Tandutinib（MLN-518）处于急性髓细胞白血病（AML）的II期临床。它是受体激酶 FLT-3、c-KIT 和 PDGFR 的强效抑制剂（$IC_{50}$ 170~220nM），相对于 p38 激酶、VEGFR-2 和 FGFR 均有高度选择性（$IC_{50}$ >30μM）。（Dumas J 等. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 2004, 7(5):600-616.）

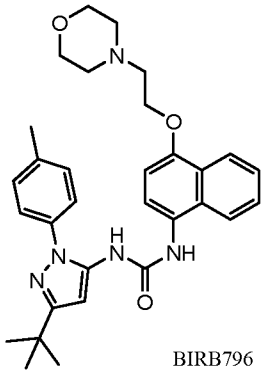
勃林格殷格翰曾开发二取代脲化合物 BIRB796 进入治疗自身免疫性疾病的临床试验。BIRB796 为 p38αMAP 激酶抑制剂。（Regan J 等. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46(22):4676-4686.）

辉瑞报道的异噻唑化合物 CP-547632 为强效 VEGFR-2 和 FGFR-1 抑制剂，$IC_{50}$ 分别为 11 和 9nM，相对于 EGFR、PDGFRβ 和其他相关激酶显示出选择性。CP-547632 具有抑制血管新生和肿瘤细胞增殖的双重活性：在体内模型中强效抑制 VEGFR 和 FGF 诱导的血管新生；在荷人异种移植瘤的无胸腺小鼠中，口服给药可抑制 85%的肿瘤生长。（Beebe JS 等. *Cancer Research*, 2003, 63(21):7301-7309.）

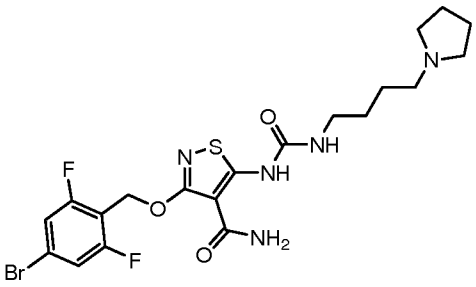
雅培为了寻找新型多激酶受体酪氨酸激酶（RTK） 抑制剂，通过在氨基吲唑系列化合物中的广泛构效关系研究发现了 ABT-869，业已进入临床试验。ABT-869 对 VEGFR-2、FLT-3 和 c-KIT 的 $IC_{50}$ 分别为 4、5 和 16nM。（Dai YJ 等. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50(7):1584-1597.）



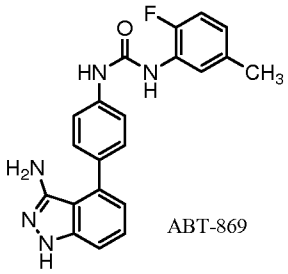
MLN-518



BIRB796



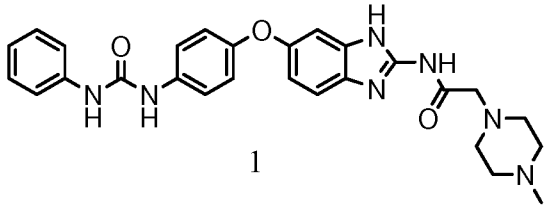
CP-547632



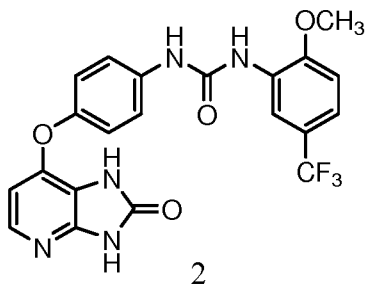
ABT-869

葛兰素史克的 Hasegawa 等（Hasegawa M 等. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 50:4453-4470.）报道了以化合物 1 为代表的 TIE-2 和 VEGFR-2 双重酪氨酸激酶抑制剂（$IC_{50}$ 分别为 4.9 和 1.5nM），在 PBS（磷酸盐缓冲盐水）中溶解度约为 200μg/mL。

Niculescu-Duvaz 等（Niculescu-Duvaz D 等. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52(8):2255-2264.）采用双环吡啶并咪唑烷酮作为铰链区结合片段，得到强效 BRAF 抑制剂 2（$IC_{50}$ 12nM）。



1



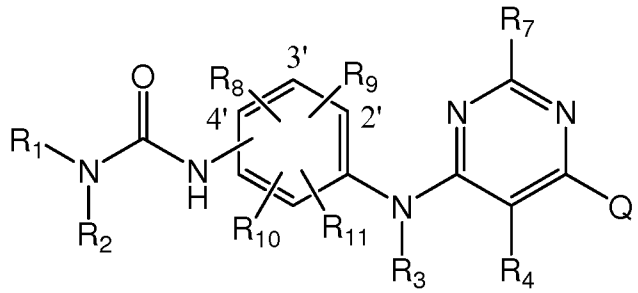
2

发明内容

本发明所要解决的技术问题是提供一种与现有技术完全不同的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其制备方法，其中间体，及其应用。

本发明的脲类化合物在生物学测试中，对于多种蛋白激酶具有不同程度的抑制活性，并且在体外抗人肿瘤细胞系和人脐静脉内皮细胞（HUVEC）增殖活性试验中分别显示具有不同程度的抗肿瘤细胞生长和抗血管新生活性，在动物体内也显示出较佳的抗肿瘤活性。

因此，本发明涉及一种如式 I 所示的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体；



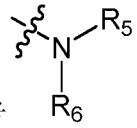
I

其中，$R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_8$ 烷基（优选 $C_1$~$C_6$ 烷基，如正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正己基）、取代或未取代的 $C_3$~$C_9$ 环烷基（优选 $C_3$~$C_8$ 环烷基，如环己基）、取代或未取代的 $C_6$~$C_{14}$ 芳基（优选 $C_6$~$C_{10}$ 芳基，如苯基或萘基）、取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基（优选 $C_3$~$C_9$ 杂芳基，进一步优选 $C_3$~$C_5$ 杂芳基，再进一步优选噻唑基，如噻唑-2-基；或者吡啶基，如吡啶-4-基或吡啶-2-基；或者异恶唑基，如异恶唑-3-基）；取代的烷基中的取代基为 4~9 元（优选 4~6 元）饱和杂环基，所述饱和杂环基的杂原子数为 1~4 个，杂原子为氮、氧或硫，如吡咯烷-1-基；取代的环烷基中的取代基为卤素、$C_1$~$C_3$ 烷基或 $C_1$~$C_3$ 烷氧基；取代的芳基或取代的杂芳基中的取代基为卤素（如氟、氯、溴或碘）、氰基、$C_1$~$C_3$ 的卤代烷基（如三氟甲基）、$C_1$~$C_3$ 烷基（较佳的，当杂芳基为异恶唑-3-基时，异恶唑-3-基被 $C_1$~$C_3$ 烷基取代后形成 5-$C_1$~$C_3$ 烷基异恶唑-3-基，如 5-甲基异恶唑-3-基）、$C_1$~$C_3$ 烷氧基、$C_2$~$C_3$ 烯基、$C_2$~$C_3$ 炔基、以及（连接 $C_1$~$C_3$ 烷基的胺甲酰基）取代的吡啶氧基（优选 2-(N-甲基胺甲酰基)吡啶-4-氧基）中的一种或多种，每种取代基的数目为 0、1 或多个，取代基的位置可为芳基或杂芳基上可取代的任意位置，当芳基为苯环时，取代基的位置为脲侧链的邻位、间位或对位；杂芳基中的杂原子为氮、氧或硫，杂原子数为 1~5；

或者 $R_1$、$R_2$ 以及与 $R_1$、$R_2$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元（优选 5~7 元）饱和杂环（如吗啉环），所述饱和杂环可额外含有 1~3 个杂原子，所述杂原子为氮、氧或硫，若额外包含氮原子，则该氮原子上无取代、或进一步由 $C_1$~$C_6$ 烷基取代；所述的取代的 4~9 元饱和杂环中的取代基为卤素、$C_1$~$C_3$ 烷基或 $C_1$~$C_3$ 烷氧基；

$R_3$ 为氢或 $C_1$~$C_3$ 烷基；

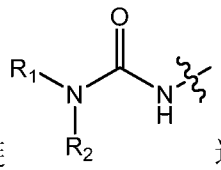
$R_4$ 为氢、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基、卤素、氨基或氰基；

Q 为氢、卤素（如氟、氯、溴或碘）或者  ；其中，$R_5$ 和 $R_6$ 独立地为氢、取代或未取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基，所述取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基上的取代基为氨基、羟基、氰基、卤素、或者 $C_1$~$C_3$ 烷氧基；

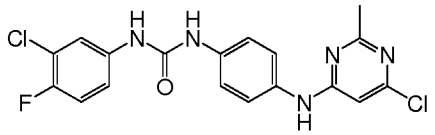
或者 $R_5$、$R_6$ 以及与 $R_5$、$R_6$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元（优选 5~7 元）饱和杂环，所述饱和杂环可额外含有 1~3 个杂原子，所述杂原子为氮、氧或硫（如吗啉环或哌嗪环）；所述的取代的 4~9 元饱和杂环中的取代基为卤素、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基或羟基取代的 $C_1$~$C_6$（优选 $C_1$~$C_3$）烷基，当所述的取代的 4~9 元饱和杂环中的取代基为 $C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基或羟基取代的 $C_1$~$C_6$（优选 $C_1$~$C_3$）烷基时，取代基可以连接在饱和杂环中的碳原子或氮原子上，取代基为卤素时，取代基可以连接在饱和杂环中的碳原子上，较佳的，所述的取代或未取代的 4~9 元（优选 5~7 元）饱和杂环为 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基、吗啉基或 4-甲基哌嗪-1-基；

$R_7$ 为氢、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基或 $C_1$~$C_3$ 烷硫基；

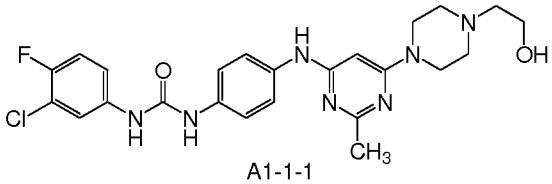
$R_8$、$R_9$、$R_{10}$ 和 $R_{11}$ 独立地为氢、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基、卤素或氰基；

脲侧链  连接在 2’、3’或 4’位。

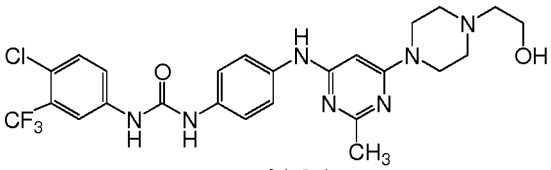
本发明中，所述的化合物 I 最佳的为如下任一结构：



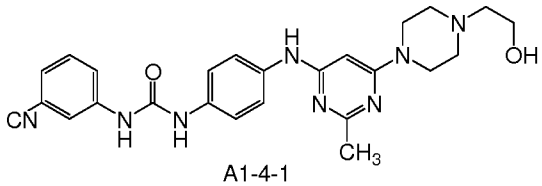
A1-1-0



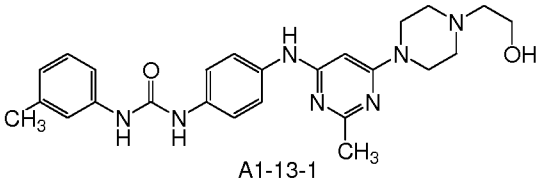
A1-1-1



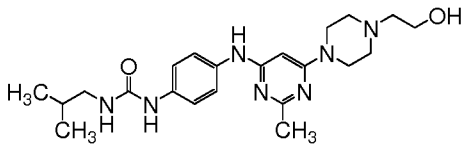
A1-3-1



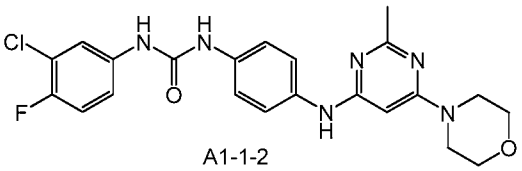
A1-4-1



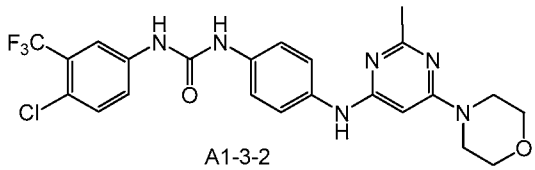
A1-13-1



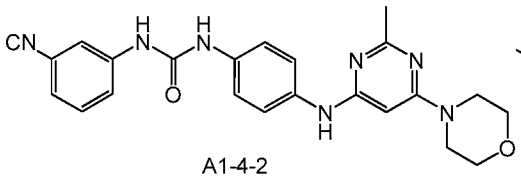
A1-19-1



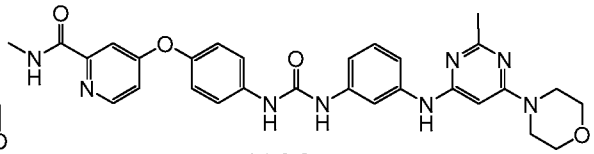
A1-1-2



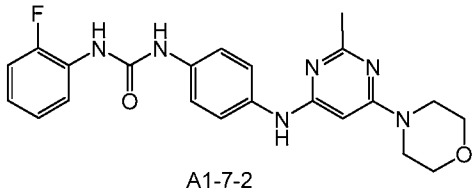
A1-3-2



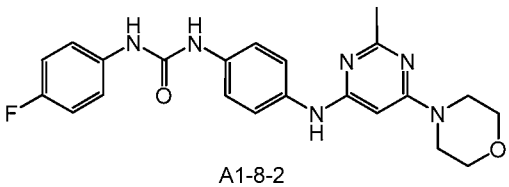
A1-4-2



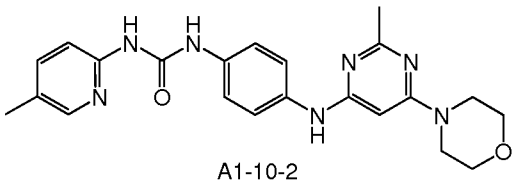
A1-6-2



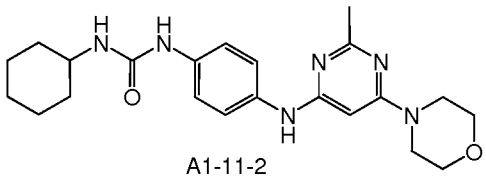
A1-7-2



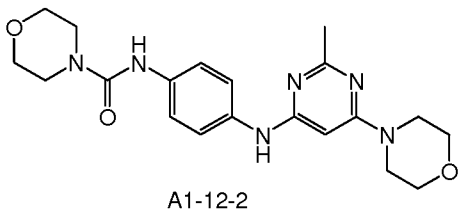
A1-8-2



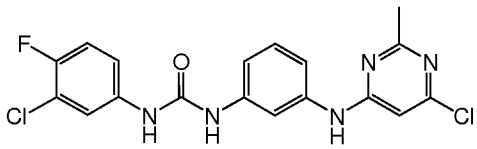
A1-10-2



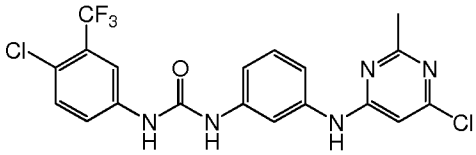
A1-11-2



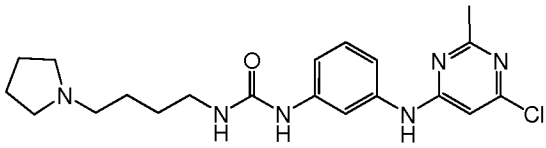
A1-12-2



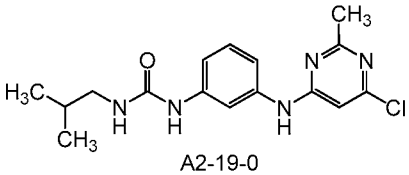
A2-1-0



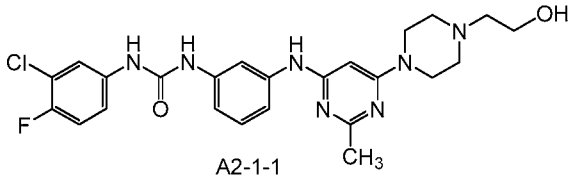
A2-3-0



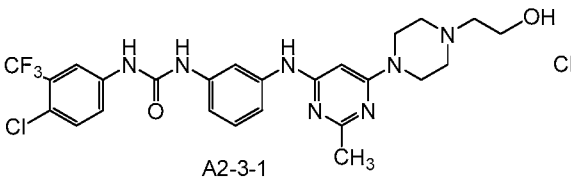
A2-18-0



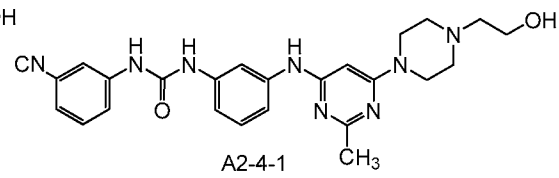
A2-19-0



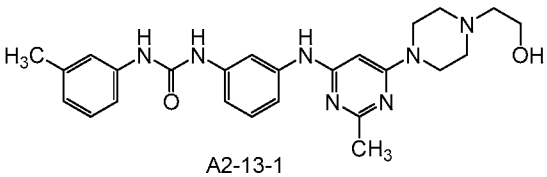
A2-1-1



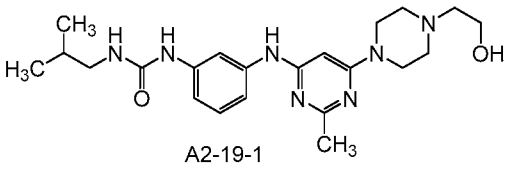
A2-3-1



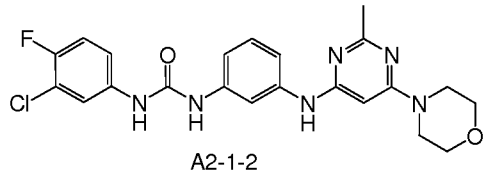
A2-4-1



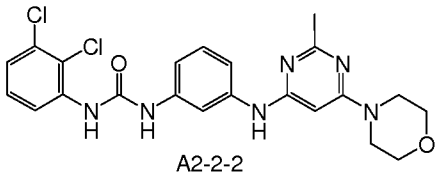
A2-13-1



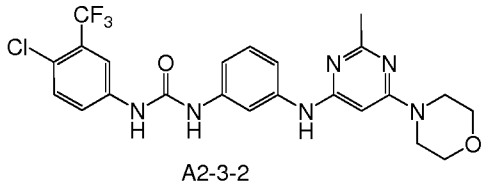
A2-19-1



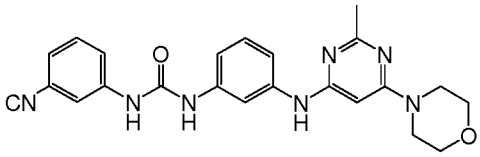
A2-1-2



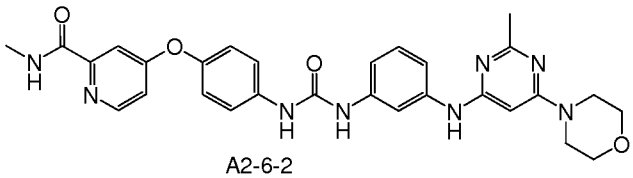
A2-2-2



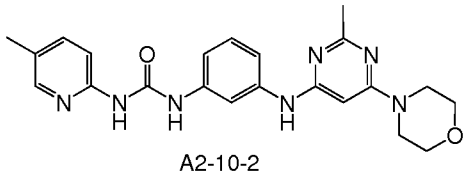
A2-3-2



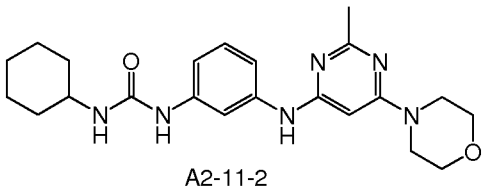
A2-4-2



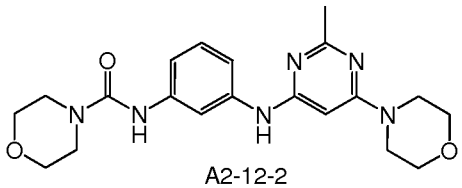
A2-6-2



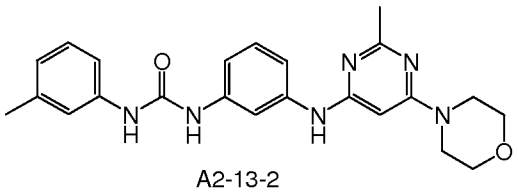
A2-10-2



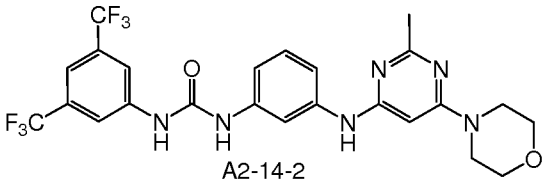
A2-11-2



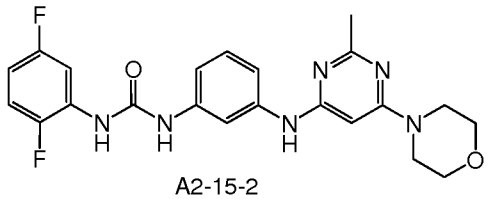
A2-12-2



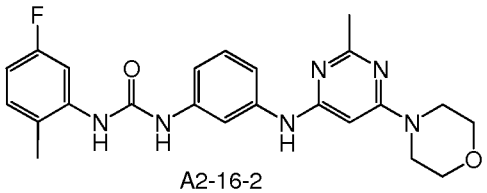
A2-13-2



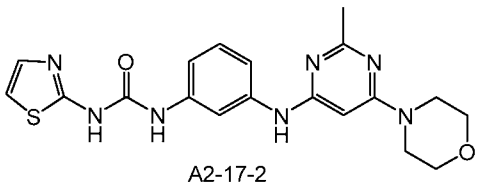
A2-14-2



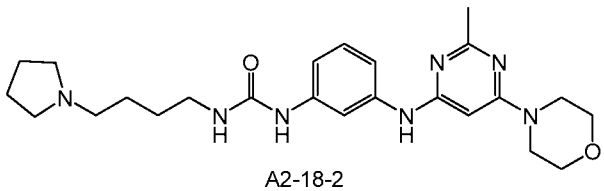
A2-15-2



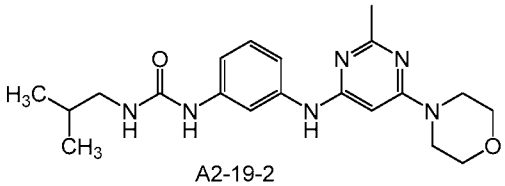
A2-16-2



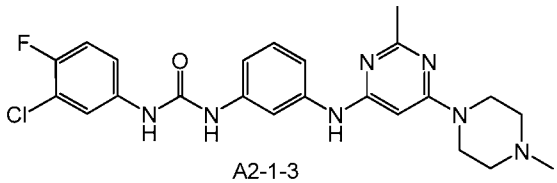
A2-17-2



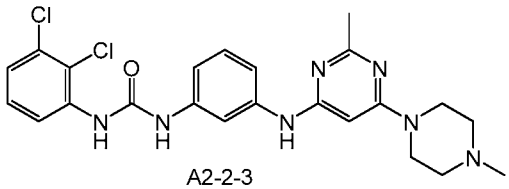
A2-18-2



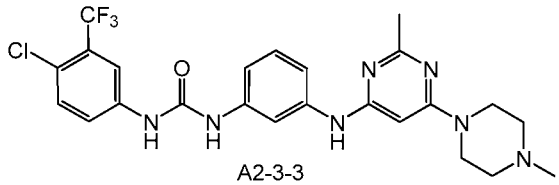
A2-19-2



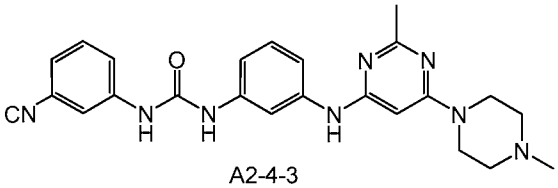
A2-1-3



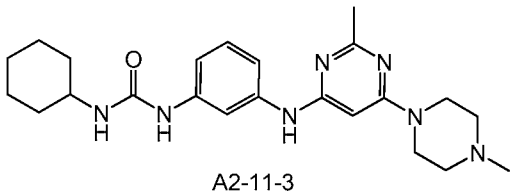
A2-2-3



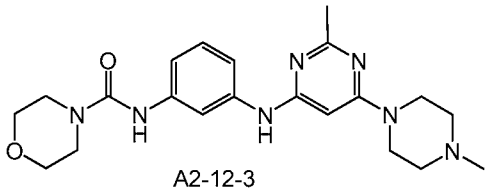
A2-3-3



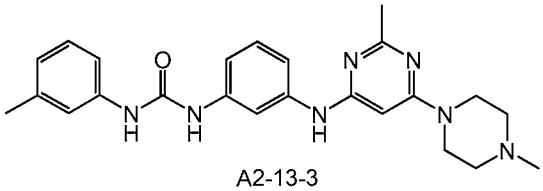
A2-4-3



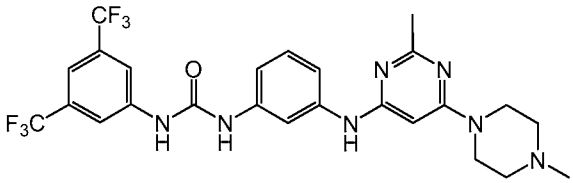
A2-11-3



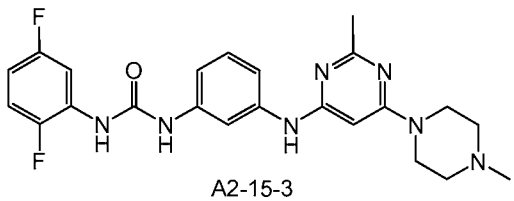
A2-12-3



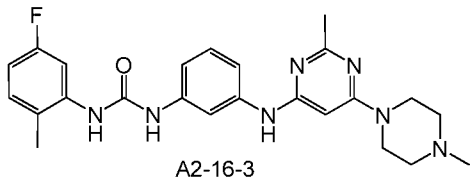
A2-13-3



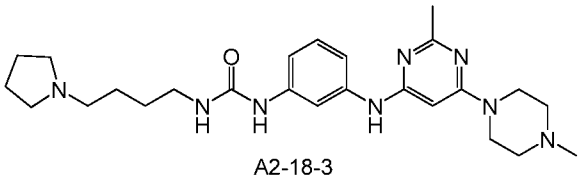
A2-14-3



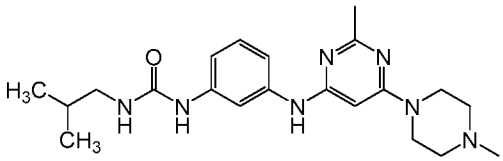
A2-15-3



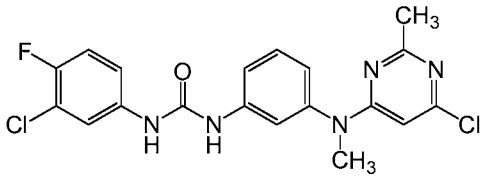
A2-16-3



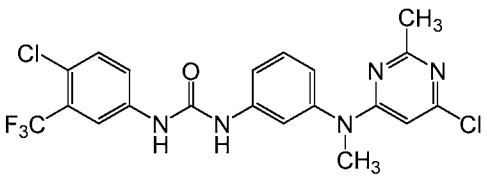
A2-18-3



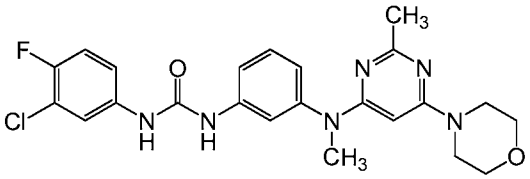
A2-19-3



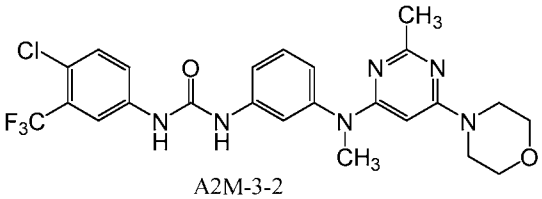
A2M-1-0



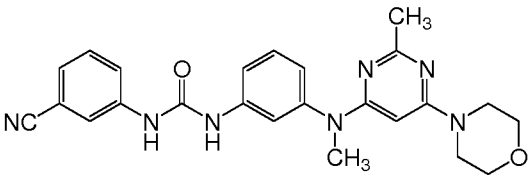
A2M-3-0



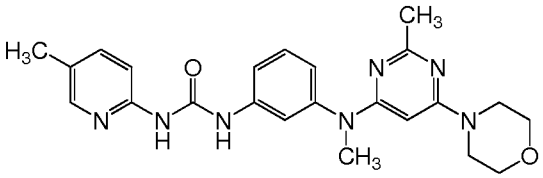
A2M-1-2



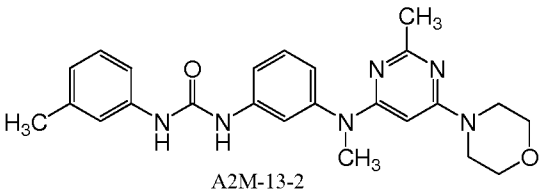
A2M-3-2



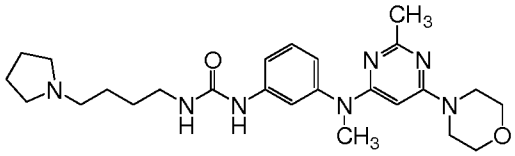
A2M-4-2



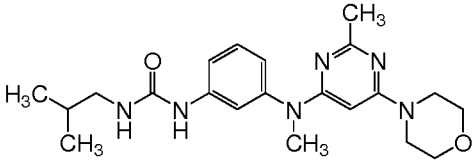
A2M-10-2



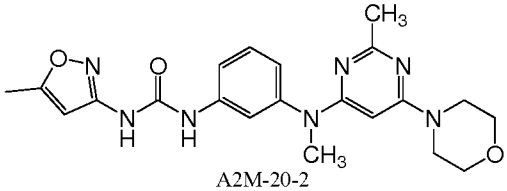
A2M-13-2



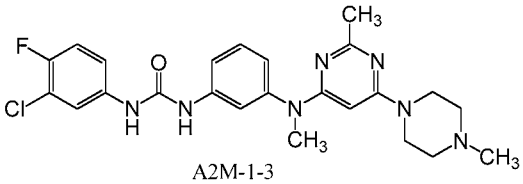
A2M-18-2



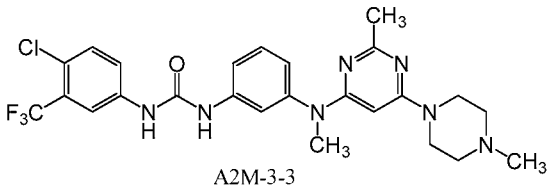
A2M-19-2



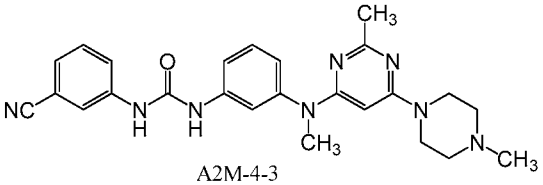
A2M-20-2



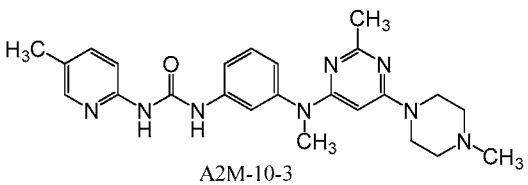
A2M-1-3



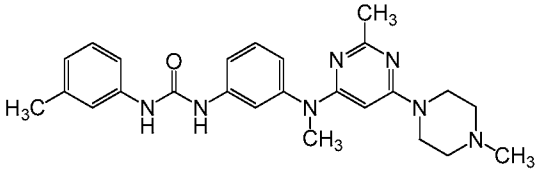
A2M-3-3



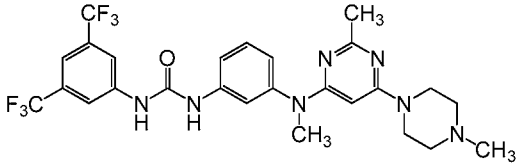
A2M-4-3



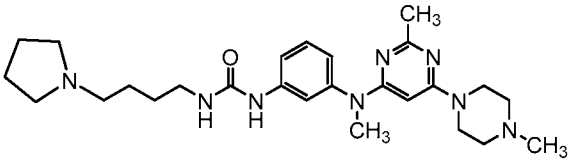
A2M-10-3



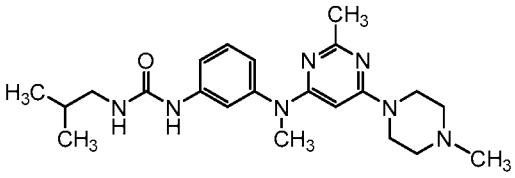
A2M-13-3



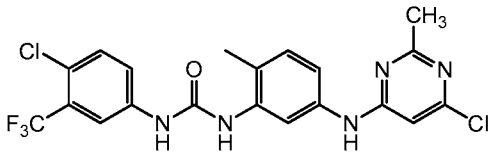
A2M-14-3



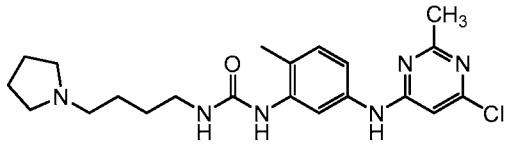
A2M-18-3



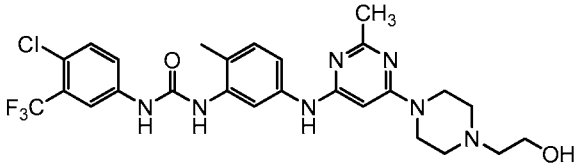
A2M-19-3



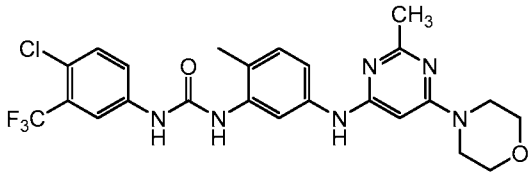
A2N-3-0



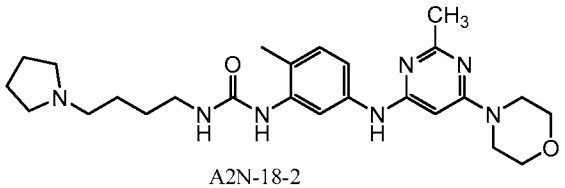
A2N-18-0



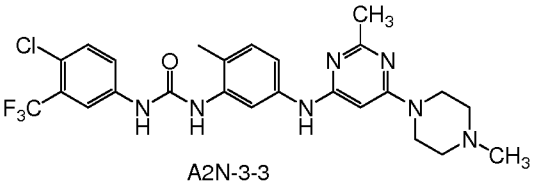
A2N-3-1



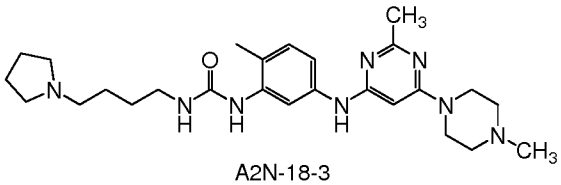
A2N-3-2



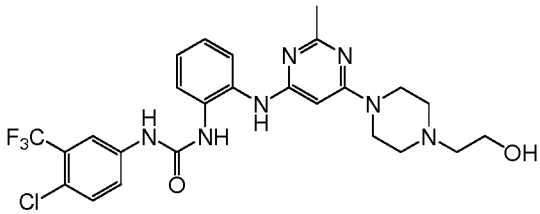
A2N-18-2



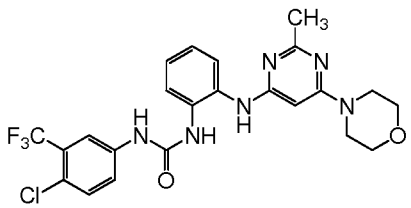
A2N-3-3



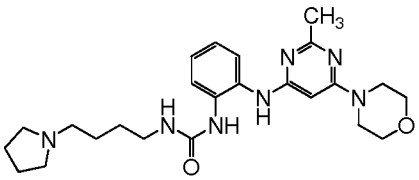
A2N-18-3



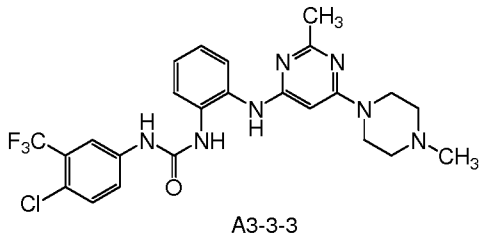
A3-3-1



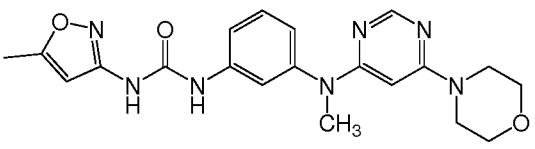
A3-3-2



A3-18-2



A3-3-3



B2M-20-2

本发明中，所述的脲类化合物 I 的药学上可接受的盐为上述脲类化合物和无机酸或有机酸形成的盐，或者上述脲类化合物和无机碱或有机碱形成的盐。

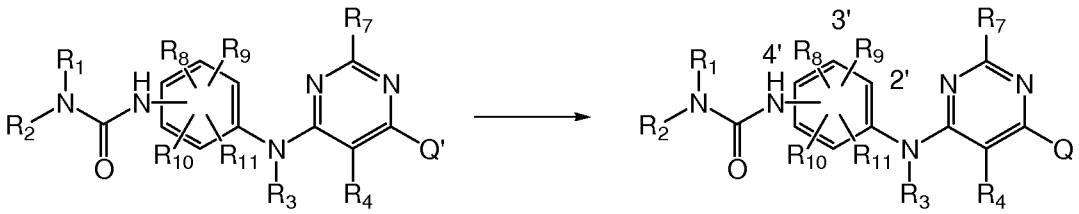
本发明中的式 I 化合物的结晶形式可以为多晶型，这些结晶形式被包含在本发明中。

此外，本发明中的式 I 化合物也可以和溶剂形成溶剂合物，如和水形成水合物，或者与有机溶剂形成有机溶剂合物，这些水合物和有机溶剂合物也被包含在本发明中。

本发明的化合物可能含有不对称原子，尤其是手性碳原子，所有因此而产生的立体异构体（包括纯立体异构体，或者由各种比例的立体异构体组成的混合物）均被视为本发明的一部分。

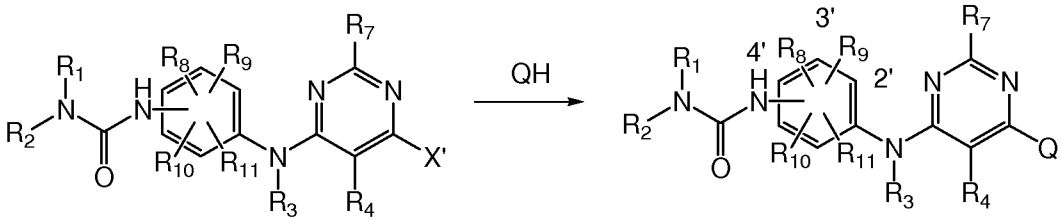
本发明进一步涉及上述化合物 I 的制备方法，其为下述方法中的任意一种：

方法一，当 Q 中包含羟基时，将化合物 IX 进行脱去羟基的保护基的反应，即可；化合物 IX 中，Q'为 Q 基团中的羟基被本领域常规的羟基保护基保护后的基团；



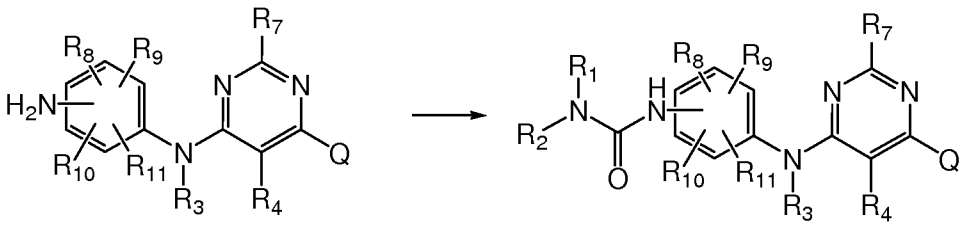
IX I

方法二，将化合物 XI 和 QH 进行缩合反应，即可；化合物 XI 中，基团 X'为本领域此类缩合反应中常用的离去基团，如卤素（如氯、溴或碘）；



XI I

方法三，当 Q 中不包含羟基时，将化合物 XIII 和 $R_1R_2NH$ 进行成脲反应，即可；



XIII I 。

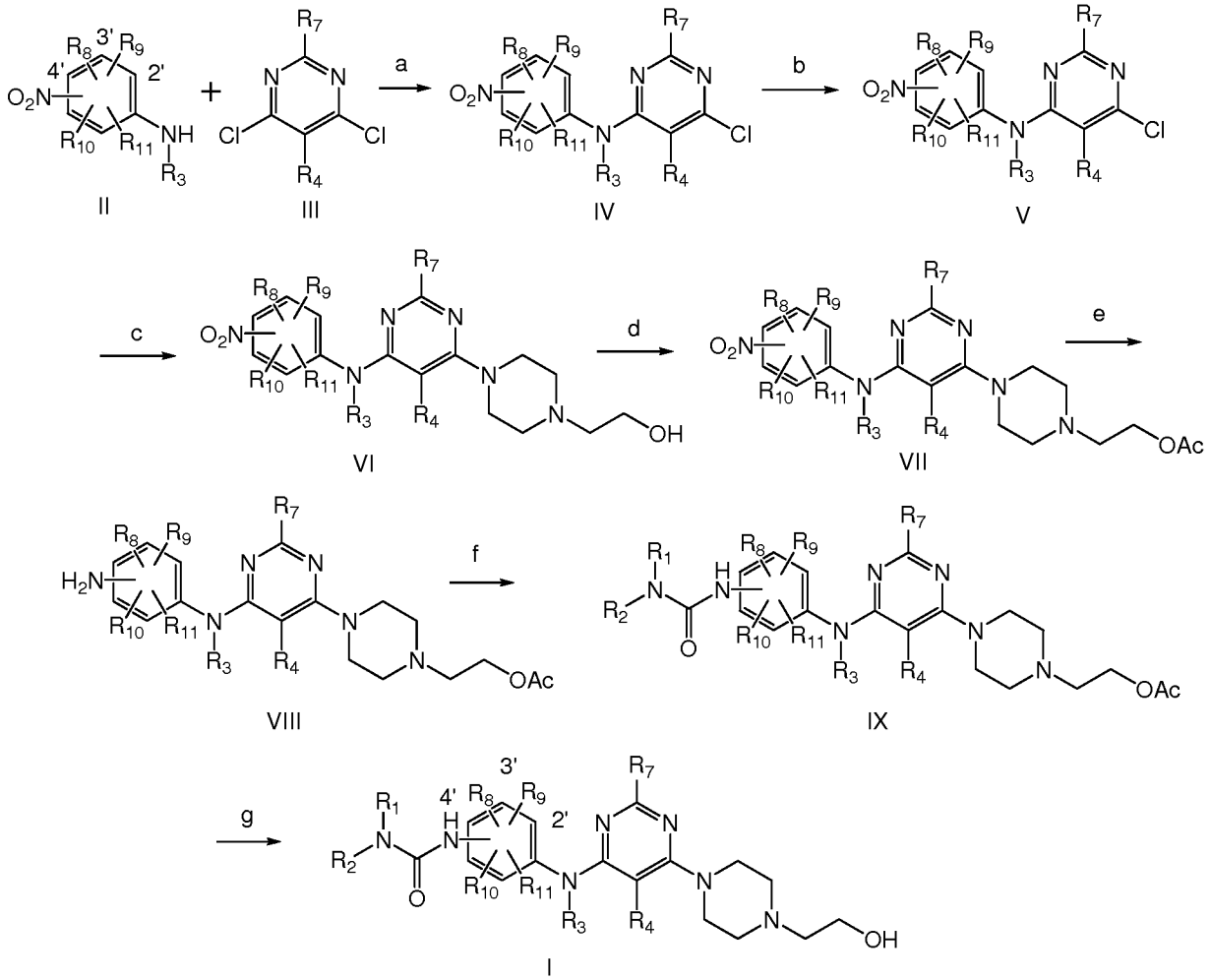
上述三种方法中，涉及的反应的方法和条件均可为本领域相应类别的反应中的常规方法和条件；各基团的定义除特别说明外均同前所述。

因此，本发明中的化合物 I 可根据现有技术，采用任意适宜的有机合成方法制备。下面将本发明中，化合物 I 的优选的制备方法举例说明：

1．化合物 I 中含有游离羟基（以 2-(哌嗪-1-基)乙醇为例）时的合成

合成路线 1：先与 QH 缩合，再进行成脲反应

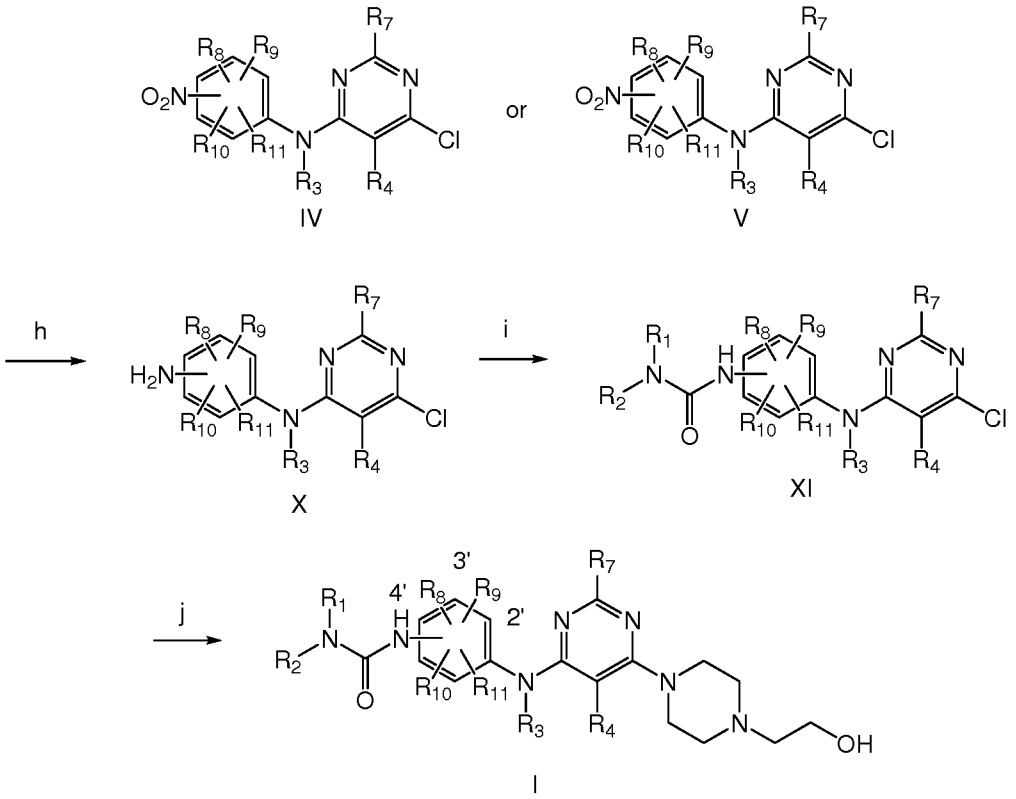
首先将化合物II与化合物III缩合（例如，在酸催化下，化合物II与化合物III加热缩合），所生成的酸加成盐经碱（例如，乙酸钠）中和游离得到化合物IV；或者先使化合物II与碱（例如，氢化钠）反应，再与化合物III缩合（例如，在回流下），得到化合物IV（反应步骤 a）。若 $R_3$ 不为氢时，则化合物IV经 N-烷基化（例如，$R_3I$，$K_2CO_3$）得到化合物V（反应步骤 b）；若 $R_3$ 为氢时，则化合物IV直接进行下一步反应。化合物IV或V与含有游离羟基的 QH（以 2-(哌嗪-1-基)乙醇为例）缩合（例如，在 DMF 中、130℃下）得到化合物VI（反应步骤 c）。化合物VI经保护游离羟基后（例如，在 DMAP 催化下以乙酸酐乙酰化保护羟基），得到化合物VII（反应步骤 d）。化合物VII经硝基还原（例如，化学还原（如 Fe-HOAc）、催化氢化等），得到化合物VIII（反应步骤 e）。化合物VIII与 $R_1R_2NH$ 成脲（例如，氨基甲酸酯法、异氰酸酯法等），得到化合物IX（反应步骤 f）。最后，化合物IX经脱羟基保护基反应（例如，在甲醇中经氢氧化钠水溶液皂化），得到化合物I（反应步骤 g）。各基团定义同前所述，其中 Q 中含有游离羟基。



化合物I（Q 中含有游离羟基，以 2-(哌嗪-1-基)乙醇为例）合成路线 1

合成路线 2：先进行成脲反应，再与 QH 缩合

化合物IV和化合物V的制备参见合成路线 1。化合物IV或者化合物V经硝基还原（例如，化学还原（如 Fe-HOAc）、催化氢化等），得到化合物X（反应步骤 h）。化合物X与 $R_1R_2NH$ 成脲（例如，氨基甲酸酯法、异氰酸酯法等），得到化合物XI（反应步骤 i）。最后，化合物XI与含有游离羟基的 QH（以 2-(哌嗪-1-基)乙醇为例）缩合（例如，在含有 DIEA（二异丙基乙基胺）的 DMF 中、80℃下），得到化合物I（反应步骤 j）。各基团定义同前所述，其中 Q 中含有游离羟基。




化合物I（Q 中含有游离羟基，以 2-(哌嗪-1- 基)乙醇为例）合成路线 2

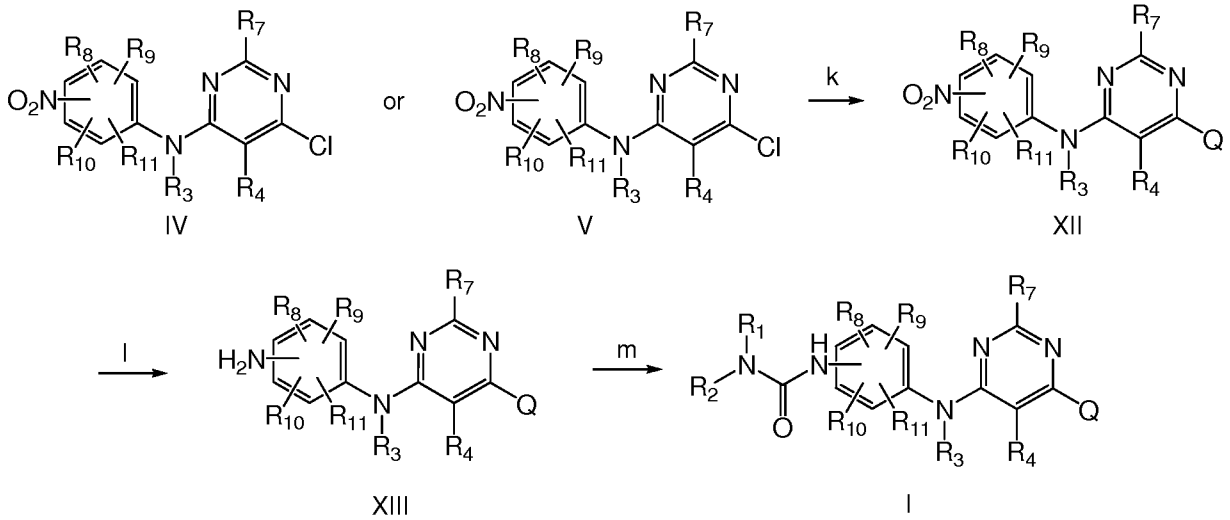
2．其他化合物I（各基团定义同前所述，Q 中不含游离羟基）的合成

其他化合物I（各基团定义同前所述，但 Q 中不含有游离羟基）采用合成路线 3 或者合成路线 4 合成。

合成路线 3：先与 QH 缩合，再进行成脲反应

化合物IV和化合物V的制备参见合成路线 1。化合物IV或者化合物V与不含有游离羟基的 QH 缩合（例如，在 QH 中、KI 催化下，加热；或者在 QH 的 DMSO 溶液中，加热），得到化合物XII（反应步骤 k）。化合物XII经硝基还原（例如，化学还原（如 Fe-HOAc）、

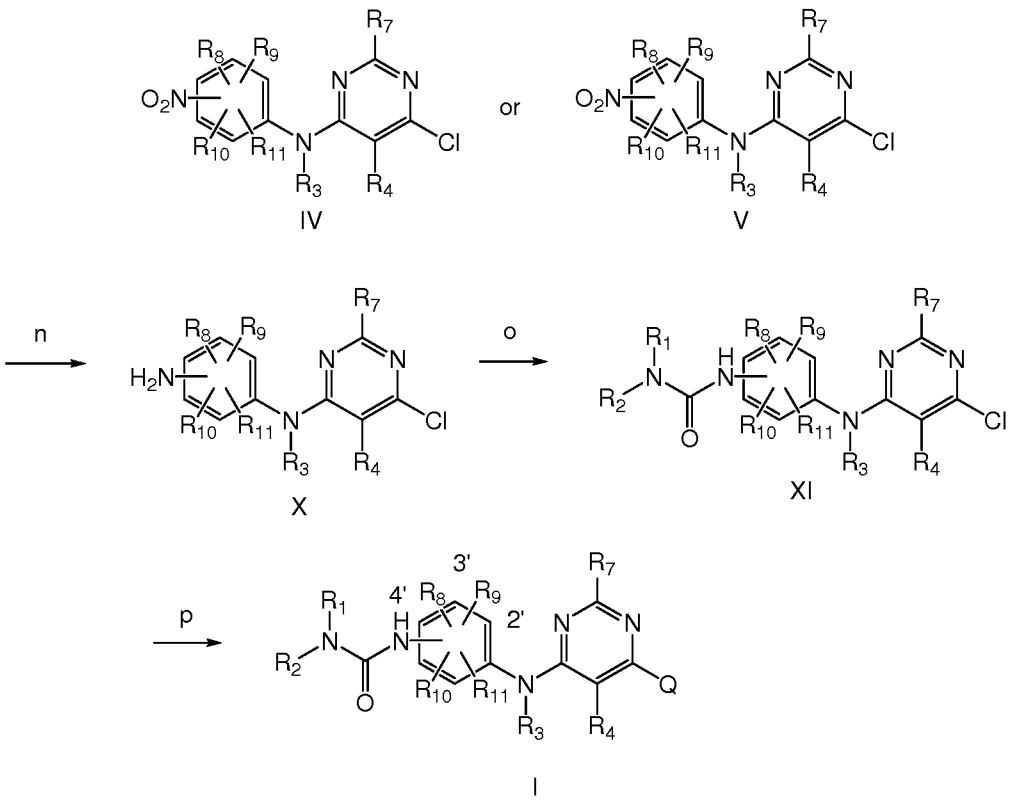
催化氢化等），得到化合物XIII（反应步骤 l）。最后，化合物XIII与 $R_1R_2NH$ 成脲（例如，氨基甲酸酯法、异氰酸酯法等），得到化合物I（反应步骤 m）。各基团定义同前所述，其中 Q 中不含游离羟基。




化合物I（Q 中不含游离羟基）合成路线 3

合成路线 4：先进行成脲反应，再与 QH 缩合

化合物IV和化合物V的制备参见合成路线 1。化合物IV或者化合物V经硝基还原（例如，化学还原（如 Fe-HOAc）、催化氢化等），得到化合物X（反应步骤 n）。化合物X与 $R_1R_2NH$ 成脲（例如，氨基甲酸酯法、异氰酸酯法等），得到化合物XI（反应步骤 o）。最后，化合物XI与 QH（不含有游离羟基）缩合（例如，在含有 DIEA 的 DMF 中、80℃下），得到化合物I（反应步骤 p）。各基团定义同前所述，其中 Q 中不含游离羟基。



化合物I（Q 中不含游离羟基）合成路线 4

其中，上述各方法中涉及的原料或试剂均可通过市售，或现有技术制备得到。

根据本发明公开的上述制备方法，本领域技术人员可采用与之相同的原理和方法，制得本发明的通式化合物 I 中涉及的各具体化合物。

本发明还涉及上述方法中，用于制备化合物I的新的中间体化合物 55 个：$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺（A1-NH2-0）、4-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A1-CAR-0）、2-甲基-6-吗啉基-N-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A1-NO2-2）、$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺（A1-NH2-2）、4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A1-CAR-2）、2-甲基-6-氯-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-0）、$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-0）、3-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-0）、2-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-2）、$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-2）、3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-2）、2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-3）、$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-3）、3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-3）、2-(4-(2-甲基-6-(4-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-

基)乙醇（A1-NO2-1）、2-(4-(2-甲基-6-(4-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-NO2-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(4-氨基苯胺)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-NH2-1A）、2-(4-(6-(4-(3-(3-氯-4-氟苯基)脲基)苯胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A1-1-1A）、2-(4-(6-(4-(3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)脲基)苯胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-3-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-(3-氰基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-4-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-(3-甲苯基)脲)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-13-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-异丁基脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-19-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(3-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙醇（A2-NO2-1）、2-(4-(2-甲基-6-(3-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-NO2-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(3-氨基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-NH2-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-氯-4-氟苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-1-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)酰脲)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-3-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-氰基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-4-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-13-1A）、2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-异丁基脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-19-1A）、6-氯-N,2-二甲基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-0）、$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)-$N^1$-甲基苯-1,3-二胺（A2M-NH2-0）、3-(甲基(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-0）、2-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-2）、$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2M-NH2-2）、3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基) 苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-2）、N,2-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-3）、$N^1$-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2M-NH2-3）、3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基) 苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-3）、2-甲基-6-氯-N-(3-硝基-4-甲基苯基)嘧啶-4-胺（A2N-NO2-0）、$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)-4-甲苯-1,3-二胺（A2N-NH2-0）、5-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2N-CAR-0）、2-甲基-N-(4-甲基-3-硝基苯基)-6-吗啉基嘧啶-4-胺（A2N-NO2-2）、4-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2N-NH2-2）、2-甲基-5-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2N-CAR-2）、2-甲基-N-(4-甲基-3-硝基苯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺（A2N-NO2-3）、4-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺

（A2N-NH2-3）、3-(三氟甲基) -4-氯苯胺基甲酸 4-硝基苯酯（3-CAR）、4-(吡咯烷-1-基)丁胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（18-CAR）、2-甲基-6-氯-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-0）、$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-0）、2-甲基-6-吗啉基-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-2）、$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-2）、2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-3）、或者$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-3）、6-氯-N-甲基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（B2M-$NO_2$-0）、N-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（B2M-$NO_2$-2）、或者$N^1$-甲基-$N^1$-(6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（B2M-$NH_2$-2）。

本发明还涉及上述化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备预防和/或治疗哺乳动物特别是人的与蛋白激酶介导的信号转导通路失调，或者异常血管新生相关的疾病的药物中的应用。所述的疾病包括但不限于肿瘤、糖尿病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、糖尿病性视网膜病、老年性黄斑退化、动脉硬化、银屑病或炎症。所述的肿瘤包括但不限于皮肤、脑部、肺部、淋巴细胞、肾脏、肝脏、胃、结肠、直肠、膀胱、头部、颈部、乳腺、甲状腺、食管、胰腺、前列腺或者妇产科的肿瘤，或者恶性血液病（如白血病）。

所述的蛋白激酶包括酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶，和/或前述激酶的各种突变型。其中，所述的酪氨酸激酶较佳的为 EGFR、HER-2、 VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFRα、PDGFRβ、c-KIT、CSF-1R、FLT-3、c-MET、FGFR-1、TIE-2、p38α、SRC、LCK、FYN 或 HCK；所述的丝氨酸/苏氨酸激酶较佳的为 BRAF、CRAF、Aurora A 或 Aurora B；所述的突变型激酶较佳的为 BRAF V599E。

本发明中，所述的式 I 化合物体外对人肿瘤细胞系和人脐静脉内皮细胞（HUVEC）具有生长抑制活性。所述人肿瘤细胞系包括但不限于 A549（人肺癌细胞）、HCT116（人肠癌细胞）、CEM（人白血病细胞）和 MCA-MB-435（人黑色素瘤细胞）。

本发明中，所述的式 I 化合物体内对人肿瘤异种移植瘤具有生长抑制活性。所述人肿瘤异种移植瘤包括但不限于移植于裸鼠的 A549 人肺癌。

因此本发明涉及上述化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备具有人肿瘤异种移植瘤抑制活性的药物中的应用。其中，所述的人肿瘤异种移植瘤较佳的为移植于裸鼠的 A549 人肺癌。

本发明还涉及上述化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备具有 A549 人肺癌细胞、HCT116 人肠癌细胞、CEM 人白血病细胞或

MCA-MB-435 人黑色素瘤细胞抑制活性的药物中的应用。

本发明还涉及所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备具有人脐静脉内皮细胞（HUVEC）抑制活性的药物中的应用。

本发明的脲类化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体可与药学上可接受的载体制成各种形式的药物组合物。所述药学上可接受的载体包括但不限于各种常用药用辅料（如稀释剂、润滑剂、崩解剂、粘合剂和赋形剂等）。根据治疗目的，可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、溶液剂、悬浮液、乳液剂、乳膏剂、糖浆剂、颗粒剂、栓剂和注射剂（溶液及悬浮液）等。

在此使用的“烷基”意指包括具有指定碳原子数目的直链和支链的饱和脂族烃基。例如，“$C_1$-$C_{10}$烷基”的定义为包括在直链或者支链结构中具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或者 10 个碳原子的基团。例如，“$C_1$-$C_{10}$烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基等等。

术语“环烷基”是指饱和或者部分不饱和单环、多环或者桥接碳环取代基。具有 3-20 个碳原子的环可以表示为 $C_3$-$C_{20}$ 环烷基；具有 5-15 个碳原子的环可以表示为 $C_5$-$C_{15}$ 环烷基；具有 3-8 个碳原子的环可以表示为 $C_3$-$C_8$ 环烷基，等等。该术语包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1H-茚基、2,3-二氢化茚基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、芴基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茚基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等等。环烷基取代基可以经任何适宜的碳原子连接在中心分子上，并且当允许时可以对其进行进一步取代。

术语“烷氧基”表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此，“烷氧基”包含以上烷基和环烷基的定义。

术语“烯基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键，并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此，“$C_2$-$C_{10}$烯基”是指具有 2-10 个碳原子的烯基。“$C_2$-$C_6$烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键，并且如果表明为取代烯基，那么可以被取代。

术语“炔基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此，“$C_2$-$C_{10}$炔基”是指具有2-10个碳原子的炔基。“$C_2$-$C_6$炔基”是指具有2-6个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和3-甲基丁炔基等等。

在此使用的“芳基”是指任何稳定的在各环中可包含高达7个原子的单环、双环或者三环碳环，其中至少一个环是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基或者苊基（acenaphthyl）。可以理解，在芳基取代基是二环取代基，且其中一个环是非芳香环的情况中，连接是通过芳环进行的。

在此使用的术语“杂芳基”表示各环中可高达7个原子的稳定单环、双环或者三环，其中至少一个环是芳香环并且含有1-4个选自O、N、和S的杂原子。在此定义范围内的杂芳基包括但不限于：吖啶基、咔唑基、噌啉基、喹喔啉基、吡唑基、吲哚基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、吲哚基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢喹啉。正如以下杂环的定义一样，“杂芳基”还应当理解为包括任何含氮杂芳基的N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下，可以理解，连接分别通过芳环或者通过包含环的杂原子进行。

本发明中，在此使用的术语“杂环”或者“杂环基”表示含有1-4个选自O、N和S的杂原子的5-10元芳香或者非芳香杂环，并且包括二环基团。因此，“杂环基”包括上述杂芳基以及其二氢或者四氢类似物。“杂环基”的其它实例包括但不限于以下：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋咱基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、咔唑基、咔啉基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、异氮杂茚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、萘嘧啶基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧环丁基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂草基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吲哚基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲

酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。杂环基取代基可以经碳原子或者杂原子进行连接。

术语“卤素”表示氟、氯、溴、碘、砹。

术语“卤代烷基”表示卤素任意位置取代的烷基。由此，“卤代烷基”包含以上卤素和烷基的定义。

术语“饱和杂环基” 表示含有 1-4 个选自 O、N 或 S 杂原子的 4-9 元非芳香杂环基，并且包括二环基团，其中不包含不饱和双键，饱和杂环基取代基可以经碳原子或者杂原子进行连接。其中的氮、硫杂原子可以被任意氧化，氮杂原子还可以被任意季胺化。例如，四氢吡咯基、哌嗪基、吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、氧化哌嗪基、氧化哌啶基、噻吗啉亚砜、或噻吗啉砜等等。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

除特殊说明外，本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明发现了一类如式 I 所示的全新的脲类化合物，其具备较强的抗肿瘤细胞生长和抗血管新生活性，其对于与多种疾病相关的蛋白激酶具有较强的抑制活性，在动物体内也显示出较佳的抗肿瘤活性。

## 具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

### 第一部分 化学实施例

核磁共振仪为 Varian 公司 INOVA-400，在 400MHz 下测定氢谱；质谱仪为 Waters 公司 Micromass Q-Tof micro，电喷雾电离（ESI）。

### 1. A1 系列

#### 1.1 A1 系列之 0

2-甲基-6-氯-N-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A1-NO2-0）：

将 2-甲基-4,6-二氯嘧啶（81.56g，0.5mol）与 4-硝基苯胺（69.06g，0.5mol）投入水（375mL）和丙酮（125mL）中，加入 12mol/L 盐酸（9mL）搅拌回流 2h。冷至室温后过滤，滤饼水洗、干燥得黄色结晶 6-氯-2-甲基-N-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺盐酸盐

(A1-NO2-0.HCl)（123.9g，82%）。

取 A1-NO2-0.HCl（15.1g, 50mmol）加入 DMF（102mL）中，加热至 30℃搅拌溶解后，加入无水乙酸钠（4.17g, 50mmol），搅拌 10min，然后加水（1L）搅拌冷却至室温，过滤干燥得粗品。将所得粗品用正丁醇重结晶，过滤干燥得黄色针状结晶 A1-NO2-0（12.56g，95%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.29(s,1H), 8.17-8.19(m, 2H), 7.89-7.91(m, 2H), 6.75(s,1H), 2.46(s,3H)

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺（A1-NH2-0）

将 A1-NO2-0（2.46g，10mmol）投入 EtOH/$H_2O$(2:1)（72mL）和冰乙酸（2. 56g，43mmol）中，在回流下投入经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（2.23g，40mmol）。回流搅拌 30min，冷却至室温后加入氨水碱化至 pH 为 9，通过硅藻土过滤。旋蒸滤液，向所得残留物中加水（15mL），用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯经无水硫酸钠干燥后，旋蒸得灰红色结晶 A1-NH2-0（2.23g，95%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.17(s,1H), 7.50(d, J=7.2Hz, 2H), 6.53-6.56(m, 2H), 6.28(s,1H), 4.91(br s,2H), 2.32(s,3H)。

4-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A1-CAR-0）

将氯甲酸对硝基苯酯（1.21g，6mmol）溶于无水二氯甲烷（22mL）。冷至 0℃，加入 A1-NH2-0（1.17g，5mmol），升至 20℃搅拌 4.5h。过滤、洗涤、真空干燥得黄色固体 A1-CAR-0（1.97g，90%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.39(s,1H), 9.76(s,1H,), 8.30-8.32(m, 2H), 7.48-7.60(m, 6H), 6.60(s,1H), 2.42(s,3H)

1-(4-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-氯-4-氟苯基)脲（A1-1-0）

将 A1-CAR-0（0.87g，2mmol）、3-氯-4-氟苯胺（0.32g，2.2mmol）和三乙胺（0.57g，5.6mmol）加入到无水 DMF（8mL）中，在 40℃搅拌 5h。将所得桔红色反应液用二氯甲烷稀释后，依次用 1mol/L 氢氧化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：石油醚（3：1~3：0）梯度洗脱，得近白色固体 A1-1-0（0.31g，38%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.56(s,1H), 8.83(s,1H), 8.68(s,1H), 7.78(d,J=6.4Hz,1H), 7.41-7.49(m,4H), 7.30(d,J=8.0Hz,1H), 6.52(s,1H), 2.41(s,3H)。

1.2 A1 系列之 1

2-(4-(2-甲基-6-(4-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙醇（A1-NO2-1）：

将 2-甲基-6-氯-N-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺（0.51g，1.9mmol）溶于 DMSO（30mL），

加入 2-(哌嗪-1-基)乙醇（2g，15.4mmol），加热至 130℃搅拌 15min。冷至室温，加水析晶。过滤干燥得桔红色固体（0.64g，94%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9.72(s，1H), 8.15(dd, J=2.0,7.2Hz, 2H), 7.88(dd, J=2.0,7.2Hz, 2H), 5.94(s,1H), 4.37(t, J=5.2Hz，1H), 3.50-3.56 (m，4H)，2.54(s，2H), 2.48-2.51 (m，4H)，2.44(t, J=6Hz, 2H), 2.37 (s，3H)。

2-(4-(2-甲基-6-(4-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-NO2-1A）：

将 A1-NO2-1（0.36g，1mmol）溶于 DMSO（5mL），加入乙酸酐（0.15g，1.5mmol）和 DMAP（0.02g，0.16mmol），室温搅拌 1h，加水析出絮状沉淀。过滤干燥得黄色结晶性粉末（0.37g，93%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9.73(s，1H), 8.15(d，J=9.2Hz，2H), 7.88 (d，J=9.2Hz，2H), 5.94(s, 1H), 4.14(t，J=5.6Hz，2H), 3.52 (m，4H)，2.60 (m，2H)，2.50(m，4H)，2.37 (s，3H) ,2.02(s，3H)。

2-(4-(2-甲基-6-(4-氨基苯胺)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-NH2-1A）：

将 A1-NO2-1A（0.96g，2.4mmol）加热搅拌溶于 EtOH/$H_2O$(2:1)（45mL），加入经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（0.54g，9.6mmol）和冰乙酸（0. 62g，10.3mmol）。回流搅拌 30min，加入氨水碱化至 pH 为 8，趁热通过硅藻土过滤。旋蒸滤液除去乙醇，所得水溶液用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯，无水硫酸钠干燥后旋蒸得土褐色结晶性粉末（0.76g，85%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.25(s，1H), 7.03(dd，J=2.0,6.8Hz，2H), 6.53 (dd，J=2.0,6.8Hz，2H), 5.52(s, 1H), 4.78(s，2H), 4.12(t，J=5.6Hz，2H),3.37 (m，4H)，2.56 (t，J=5.6Hz，2H)，2.44(m，4H)，2.22 (s，3H) ,1.98(s，3H)。

1-(3-氯-4-氟)-3-(4-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A1-1-1）

将 A1-NH2-1A（0.43g，1.2mmol）和氯甲酸对硝基苯酯（0.25g，1.2mmol）溶于无水 $CH_2Cl_2$（20mL）中，加入吡啶（0.14g，1.8mmol），氮气保护下室温搅拌 5min，然后加入 3-氯-4-氟苯胺（0.17g，1.2mmol）和 DIEA（0.53g，4.1mmol）搅拌 48h。在搅拌下向所得反应物中加入盐酸(1mol/L，24mL)，析出絮状沉淀,过滤干燥得 2-(4-(6-(4-(3-(3-氯-4-氟苯基)脲基)苯胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A1-1-1A），为金黄色粉末：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.76(s，1H), 8.73(s，1H), 8.53(s,1H), 7.78-7.80(m,1H), 7.29-7.45(m,6H), 5.73(s,1H), 4.13(m，2H), 3.45(m,4H), 2.59(m, 2H), 2.50(m, 4H), 2.27(s,3H), 2.01(s，3H)。

取 A1-1-1A (0.11g，0.2mmol)溶于甲醇（1mL），加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液（0.6mL）溶液搅拌 3h。旋蒸除去甲醇，乙酸乙酯萃取所得残留物，经无水硫酸钠干燥和旋蒸后，

硅胶柱层析分离，以甲醇:二氯甲烷（1:7）洗脱，得到浅棕色粉末 A1-1-1（0.09g，87%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 10.36(s，1H), 9.89(s，1H) , 8.80(s，1H), 7.80(dd,J= 2.4,6.4Hz,1H), 7.33-7.43(m, 5H),7.28(t,J=8.8Hz,1H), 5.76(s，1H) , 4.41(br s，1H), 3.52(m,2H), 3.43(m,4H)，2.40-2.50(m,6H),2.27(s，3H); MS-ESI：m/z 500$(M+H)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(4-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-氨基)苯基)脲（A1-3-1）：

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.47g，2.4mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-1A 的方法制备 2-(4-(6-(4-(3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)脲基)苯胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-3-1A）。

以 A1-3-1A（0.12g，0.2mmol）代替 A1-1-1A，采用类似于 A1-1-1 的方法制备 A1-3-1，得白色粉末（0.09g，85%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9.05(s，1H), 8.75(s，1H) , 8.62(s，1H, 8.10(d，J=2.8Hz,1H) ,7.58-7.62(m,2H), 7.45(d，J=8.8Hz, 2H), 7.36(d，J=8.8Hz, 2H), 5.73(s，1H) , 4.36(t，J=5.6Hz,1H), 3.53(dd，J=6.0,12.0Hz, 2H)，3.44(t，J=4.8Hz, 4H)，2.41-2.48(m,6H), 2.28(s，3H)；MS-ESI：m/z 550$(M+H)^+$ ,572$(M+Na)^+$。

1-(3-氰基苯基)-3-(4-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲(A1-4-1)

以 3-氰基苯胺（0.24g，2.0mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-1A 的方法制备 2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-(3-氰基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-4-1A）。

以 A1-4-1A（0.1g，0.2mmol）代替 A1-1-1A，采用类似于 A1-1-1 的方法制备 A1-4-1，得微黄色粉末（0.06g，63%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9.08(s，1H),8.79(s，1H) , 8.76(s，1H), 7.96(m， 1H) ,7.65-7.67(m,1H), 7.35-7.50(m,6H) , 5.76(s，1H) , 4.02(m， 1H), 3.49-3.59(m,6H)，3.18(m,2H)，2.58(m,4H), 2.28(s，3H)；MS-ESI: m/z 473$(M+H)^+$。

1-(4-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-甲基苯基)脲（A1-13-1）：

以 3-甲基苯胺（0.13g，1.2mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-1A 的方法制备 2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-(3-甲苯基)脲)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯

（A1-13-1A）：$^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.99 (s，1H),7.72(br s,2H), 7.33(d,J=8.8Hz,1H), 7.26(m,1H), 7.20-7.22(m,2H), 7.15(t,J=7.6Hz,1H),6.98(d, J=8.8Hz,2H), 6.85(d, J=7.6Hz,1H), 5.51(s,1H), 4.19(m,2H),3.55(m,4H), 2.64(t,J=6Hz,2H), 2.51-2.56(m,4H), 2.40(s,3H), 2.29(s,3H),2.05(s,3H)。

以 A1-13-1A（0.1g，0.2mmol）代替 A1-1-1A，采用类似于 A1-1-1 的方法制备 A1-13-1，得白色粉末（0.06g，66%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.72(s，1H), 8.47(s，1H), 8.45(s，1H), 7.43(d,J=8.8Hz ， 2H), 7.35(d,J=8.8Hz ， 2H), 7.29(m ， 1H), 7.23(d,J=8.8Hz,1H), 7.15(t,J=8Hz,1H), 6.79(d,J=6.8Hz,1H), 5.73(s，1H), 4.38(br s，1H), 3.54(dd, J=6,8.8Hz,2H), 3.45(m,4H),2.42-2.48(m,6H), 2.28(s，6H)；MS-ESI：m/z 462$(M+H)^+$ ,923$(2M+H)^+$。

1-(4-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-异丁基脲(A1-19-1)：

以异丁胺（0.24g，2.0mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-1A 的方法制备 2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-异丁基脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(A1-19-1A)。

以 A1-19-1A（0.09g，0.2mmol）代替 A1-1-1A，采用类似于 A1-1-1 的方法制备 A1-19-1，得浅黄色粉末状固体（0.06g，70%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.62 (s，1H),8.20(s,1H),7.34(d,J=8.8Hz,2H), 7.28(d,J=8.8Hz,2H),6.06(t,J=8.8Hz,1H), 5.69(s,1H), 4.35(br s,1H),3.51-3.55 (m，2H), 3.43(m,4H), 2.92(t,J=6.4Hz,2H), 2.42-2.47(m,6H), 2.26(s,3H), 1.69(m,1H), 0.88(s,3H), 0.87(s,3H)；MS-ESI: m/z 428$(M+H)^+$,855$(2M+H)^+$。

1.3 A1 系列之 2

2-甲基-6-吗啉基-N-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A1-NO2-2）：

将 A1-NO2-0.HCl（36g，0.12mol）、吗啉（60 mL，0.68mol）和几颗碘化钾晶体搅拌回流 7.5h。旋蒸，过滤所得残留物，滤饼水洗、干燥得粗品，经甲苯打浆得黄色固体 A1-NO2-2（37.83g，100%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.77(s,1H), 8.14(d, J=9.2Hz, 4H), 7.89(d, J=9.2Hz, 4H), 5.95(s,1H),3.67 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.49 (t, J=4.8Hz, 4H),2.37(s,3H)。

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺（A1-NH2-2）

将 A1-NO2-2（6.3g，20mmol）、7%钯炭（干粉，0.63g）投入甲醇（180mL）中，在 40℃和 4bar 压力下氢化 1.5h。冷却至室温后过滤，滤饼用 DMF（30mL）提取。合并滤液和 DMF 提取液，减压浓缩，所得固体残留物经冷无水乙醇打浆，得黄色结晶 A1-NH2-2

（5.64g，99%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.30(s,1H), 7.03(d, J=8.4Hz, 4H), 6.53(d, J=8.4Hz, 4H) , 5.53(s,1H), 4.79(s,2H),3.62 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.35 (t, J=4.8Hz, 4H),2.23(s,3H)。

4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A1-CAR-2）

将氯甲酸对硝基苯酯（2.42g，12mmol）溶于无水二氯甲烷（30mL）。冷至 0℃，分批投入 A1-NH2-2（2.80g，10mmol），升至 20℃搅拌 3h。过滤、洗涤、真空干燥得奶黄色粉末 A1-CAR-0（4.5g，92%）。

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A1-1-2）

将 A1-CAR-2（0.49g，1mmol）、3-氯-4-氟苯胺（0.16g，1.1mmol）和三乙胺（0.29g，2.9mmol）加入到无水 DMF（4mL）中，在 40℃搅拌 5.5h。将所得黄色反应物用二氯甲烷（100mL）稀释后，依次用 1mol/L 氢氧化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：乙醇（5：0~5：1）梯度洗脱，得浅黄色结晶 A1-1-2（0.32g，70%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.77(s,1H), 8.75(s,1H), 8.54(s,1H), 7.74(d,J=6.8Hz,1H), 7.29-7.45(m,6H), 5.73(s,1H), 3.65(m,4H), 3.42(m,4H), 2.29(s,3H)； MS-ESI (m/z) 457 $(M+H)^+$ , 913 $(2M+H)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A1-3-2）

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.22g，1.1mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-3-2，得白色结晶（0.13g，25%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.03(s,1H), 8.79(s,1H), 8.61(s,1H), 8.09(s,1H), 7.57-7.61(m,2H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.73(s,1H), 3.65(m,4H), 3.41(m,4H), 2.28(s,3H)；MS-ESI (m/z) 507 $(M+H)^+$ , 1013 $(2M+H)^+$。

1-(3-氰基苯基)-3-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A1-4-2）

以 3-氰基苯胺（0.19g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-4-2，得白色粉末（0.25g，39%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.91(s,1H), 8.79(s,1H), 8.62(s,1H), 7.96(s,1H), 7.66(d, J=7.6Hz,1H), 7.35-7.50(m,6H), 5.74(s,1H), 3.65(m,4H), 3.42(m,4H), 2.29(s,3H)； MS-ESI (m/z) 430 $(M+H)^+$ , 859 $(2M+H)^+$。

N-甲基-4-(4-(3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲基)苯氧基)吡啶-2-甲酰胺（A1-6-2）

以 4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺（0.27g，1.1mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-6-2，得近白色粉末（0.49g，89%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.76(s,1H), 8.71(s,1H), 8.68 (br s,1H), 8.50(s,1H), 8.49 (s,1H),7.57(d, J=8.8Hz,2H), 7.36-7.45(m,5H), 7.13-7.15(m,3H), 5.73(s,1H), 3.65(m,4H), 3.42(m,4H), 2.80(d, J=4.4 Hz,3H), 2.29(s,3H)；MS-ESI (m/z) 555 $(M+H)^+$ , 577 $(M+Na)^+$ , 593 $(M+K)^+$ , 1109 $(2M+H)^+$ , 1131 $(2M+Na)^+$ , 1147 $(2M+K)^+$。

1-(2-氟苯基)-3-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A1-7-2）

以 2-氟苯胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-7-2，得白色粉末（0.22g，35%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.89(s,1H), 8.77(s,1H), 8.43(s,1H), 8.13-8.17(m,1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36(d, J=8.8Hz, 2H), 7.22(m,1H), 7.13(m,1H), 7.00(m,1H), 5.73(s,1H), 3.65(m,4H), 3.42(m,4H), 2.29(s,3H)；MS-ESI (m/z) 423 $(M+H)^+$ , 445 $(M+Na)^+$ , 461 $(M+K)^+$ , 845 $(2M+H)^+$, 867 $(2M+Na)^+$ , 883 $(2M+K)^+$。

1-(4-氟苯基)-3-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A1-8-2）

以 4-氟苯胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-8-2，得白色固体（0.14g，22%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.75(s,1H), 8.58(s,1H), 8.45(s,1H), 7.33-7.46(m,6H), 7.09(m,2H), 5.72(s,1H), 3.41(m,4H), 3.42(m,4H), 2.28(s,3H)；MS-ESI (m/z) 423 $(M+H)^+$ , 445 $(M+Na)^+$ , 845 $(2M+H)^+$ , 867 $(2M+Na)^+$ , 883 $(2M+K)^+$。

1-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(5-甲基吡啶-2-基)脲（A1-10-2）

以 5-甲基吡啶-2-胺（0.12g，1.1mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-10-2，得白色固体（0.11g，26%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.32(s,1H), 9.22(s,1H), 8.80(s,1H), 8.10(m,1H), 7.37-7.58(m, 6H), 5.74(s,1H), 3.65(m,4H), 3.42(m,4H), 2.29(s,3H), 2.23(s,3H)；MS-ESI (m/z) 420 $(M+H)^+$。

1-环已基-3-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A1-11-2）

以环已胺（0.16g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-11-2，得近白色固体（0.39g，63%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.66(s,1H), 8.10(s,1H), 7.30(dd,J=8.8,24.8Hz,1H), 5.94(d, J=7.6Hz, 1H), 3.64(m,4H), 3.47(m,1H),3.45(m,4H),

2.27(s,3H), 1.11-1.81(m,10H)；MS-ESI (m/z) 411 $(M+H)^+$ ,821$(2M+H)^+$。

N-(4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)吗啉-4-甲酰胺（A1-12-2）

以吗啉（0.14g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A1-1-2 的方法制备 A1-12-2，得近白色固体（0.26g，43%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.72(s,1H), 8.36(s,1H), 7.39(m, 4H), 5.71(s, 1H), 3.59-3.66(m,8H), 3.40-3.42(m,8H), 2.28(s,3H)； MS-ESI (m/z) 399 $(M+H)^+$ ,797$(2M+H)^+$。

2. A2 系列

2.1 A2 系列之 0

2-甲基-6-氯-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-0）

将 2-甲基-4,6-二氯嘧啶（32.62g，0.2mol）与 3-硝基苯胺（27.62g，0.2mol）投入水（150mL）和丙酮（50mL）中，加入 12mol/L 浓盐酸（4mL）搅拌回流 2h。冷至室温后过滤，滤饼水洗、干燥得亮黄色固体 A2-NO2-0.HCl（50.6g，84%）。

取 A2-NO2-0.HCl（16.42g, 54.5mmol）在 90℃搅拌溶于冰乙酸（90mL）和 DMF（140mL）中，加入无水乙酸钠(4.48g, 54.6mmol)，趁热过滤。向滤液中加水（1.2L），搅拌冷却至室温，过滤干燥得粗品。粗品经正丁醇重结晶得黄色结晶（12.31g，85%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$)δ10.15(s,1H), 8.73(t, J=2.0Hz, 1H), 8.02(dd, J=1.6,8.4Hz, 1H), 7.87(dd, J=1.6,8.0Hz, 1H), 7.62(t, J=8.4Hz, 1H), 6.70(s, 1H), 2.50(s,3H)。

3-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-0）

将 A2-NO2-0（1.44g，5.44mmol）、经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（1.9g，32.64mmol）和氯化铵（0.29g，5.44 mmol）投入 EtOH（90mL）、THF（30mL）和 $H_2O$（15mL）组成的混合溶剂中，回流搅拌 3.5h，稍冷后通过硅藻土过滤。旋蒸滤液，将所得残留物在水（50mL）和乙酸乙酯（100mL）之间分配，分取有机相，水相再用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯，经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后，旋蒸得泡沫状 A2-NH2-0（1.38g，108%）。

将上述所得 A2-NH2-0 溶于无水二氯甲烷（19mL）。冷至 0℃，加入氯甲酸对硝基苯酯（1.42g，7mmol）的无水二氯甲烷（10mL）溶液，升至室温搅拌 2.5h。过滤、洗涤、真空干燥得黄色固体 A2-CAR-0（2.27g，96%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ 10.45(s,1H), 9.91(s,1H),8.29(d, J=9.2Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 7.53(d, J=8.8Hz, 2H), 7.37(d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.30(m, 2H), 6.69(s,1H), 2.43(s,3H)。

1-(3-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-氯-4-氟苯基)脲（A2-1-0）

将 A2-CAR-0（0.65g，1.5mmol）、3-氯-4-氟苯胺（0.24g，1.65mmol）和三乙胺（0.46g，4.5mmol）加入到无水 DMF（6mL）中，在 40℃搅拌 5.5h。将所得反应液用二氯甲烷（90mL）稀释后，依次用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：石油醚（1：10~1：1）梯度洗脱，得微黄色固体 A2-1-0（0.36g，60%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ 9.68(s,1H), 8.80(s,1H), 8.72(s,1H), 7.78(dd, J=2, 8Hz, 2H), 7.29-7.31(m,3H), 7.23(t, J=8Hz, 1H), 7.11(d, J=8Hz, 1H), 6.63(s,1H), 2.43(s,3H)；MS-ESI (m/z) 406 $(M+H)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)脲（A2-3-0）

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.32g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-0 的方法制备 A2-3-0，得淡黄色固体（0.12g，18%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.70(s,1H), 9.09(s,1H), 8.81(s,1H), 8.13(s,1H), 7.83(s,1H), 7.60(m, 2H), 7.34(d, J=8Hz, 1H), 7.22-7.26(m,1H), 7.10(d, J=8Hz, 1H), 6.64(s,1H), 2.41(s,3H)；MS-ESI (m/z) 456 $(M+H)^+$ ,478 $(M+Na)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲（A2-18-0）

以 4-(吡咯烷-1-基)丁-1-胺（0.18g，1.2mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-0 的方法制备 A2-18-0，得黄色油状物（0.12g，30%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.62(s,1H), 8.37(s,1H), 7.68(s,1H), 7.14-7.22(m,2H), 7.39(d, J=8Hz, 1H),6.61(s,1H), 6.11(m, 1H), 3.08-3.09(m,2H), 2.40-2.43(m,6H), 2.38(s,3H), 1.66(m,4H), 1.45(m,4H)；MS-ESI (m/z) 403 $(M+H)^+$ ,827 $(2M+Na)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-异丁基脲（A2-19-0）

以异丁胺（0.09g，1.2mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-0 的方法制备 A2-19-0，得白色固体（0.13g，39%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.62(s,1H), 8.36(s,1H), 7.68(s,1H), 7.15-7.24(m,2H), 7.04(d, J=8Hz, 1H), 6.61(s,1H), 6.12-6.15(m,1H), 2.91-2.94(m,2H), 2.43(s,3H) , 1.70(m,1H), 0.89(s,3H) ,0.87(s,3H)； MS-ESI (m/z) 334 $(M+H)^+$ ,356 $(M+Na)^+$ ,689 $(2M+Na)^+$。

2.2 A2 系列之 1

2-(4-(2-甲基-6-(3-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-NO2-1A）：

取 2-甲基-6-氯-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（3.99g，15mmol）溶解于 DMSO（30mL），加入 2-(哌嗪-1-基)乙醇（15.6g，0.12mol），在 130℃搅拌 15min。加水析晶，过滤得到桔红色沉淀 A2-NO2-1。将其溶于 DMSO（10mL），加入乙酸酐（2.30g，0.023mol）和催化量的 DMAP（0.15g，1.2mmol），室温搅拌 5h，加水析晶，过滤干燥得杏黄色粉末（4.07g，68%）。

2-(4-(2-甲基-6-(3-氨基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-NH2-1A）

将 A2-NO2-1A（0.96g，2.4mmol）加热搅拌溶于 EtOH/$H_2O$(2:1)（50mL），加入经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（0.54g，9.6mmol）和冰乙酸（0. 62g，10.3mmol）。回流搅拌 30min，加入氨水碱化至 pH 为 8，趁热通过硅藻土过滤。旋蒸滤液除去乙醇，所得水溶液用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯，无水硫酸钠干燥后旋蒸，得 A2-NH2-1A（0.78g，88%）。

1-(3-氯-4-氟)-3-(3-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶基-4-基胺基)苯基)脲(A2-1-1)

将 A2-NH2-1A（0.78g，2.1mmol）和氯甲酸对硝基苯酯（0.46g，2.1mmol）溶于无水 $CH_2Cl_2$（20mL）中，加入吡啶（0.25g，3.2mmol），氮气保护下室温搅拌 5min，然后加入 3-氯-4-氟苯胺（0.31g，2.1mmol）和 DIEA（0.96g，7.4mmol）搅拌 48h。在搅拌下向所得反应物中加入盐酸(1mol/L，24mL)，析出絮状沉淀,过滤干燥得 2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-氯-4-氟苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-1-1A），为浅黄棕色结晶：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.88 (s，1H)，8.80(s,1H),8.64(s,1H), 7.81-7.83(m，1H)，7.73(s，1H),7.28-7.31 (m,2H)，7.15-7.17(m,2H), 6.95-6.96(m,1H)，5.94(s,1H)，4.13(t,J=6Hz,2H) ,3.49(t,J=4.8Hz,4H)，2.59(t, J=6Hz,2H), 2.44-2.50 (m,4H) , 2.30(s,3H),2.00(s,3H)。MS-ESI: m/z 542$(M+H)^+$, 564$(M+Na)^+$。

以 A2-1-1A（0.11g，0.2mmol）代替 A1-1-1A，采用类似于 A1-1-1 的方法制备 A2-1-1，得米黄色粉末 A2-1-1（0.07g，67%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.90(s，1H), 8.84(s，1H) , 8.68(s，1H), 7.81(dd，J=2.4,6.8Hz，1H)，7.74(s，1H)，7.28-7.32(m，2H)，7.16-7.17(m, 2H),6.96(d,

J=6.8Hz ,1H), 5.95(s，1H) , 4.41(br s，1H), 3.51-3.56(m，6H)，3.17 (m，2H)，2.59 (m，4H)，2.30(s，3H); MS-ESI：m/z 500$(M+H)^+$ ,999$(2M+H)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-氨基)苯基)脲（A2-3-1）

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.36g，1.8mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-1A 的方法制备 2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)酰脲)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-3-1A）。

以 A2-3-1A（0.18g，0.3mmol）代替 A2-1-1A，采用类似于 A2-1-1 的方法制备 A2-3-1，得微黄色结晶性粉末 A2-3-1（0.12g，73%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ9.38(s，1H), 8.96(s，2H) , 8.17(s，1H), 7.75(s, 1H), 7.60(m, 2H), 7.24(d, J=8.0Hz, 1H), 7.17(t, J=8.4Hz, 1H), 6.99(d, J=8Hz,1H), 5.94(s，1H), 4.40(br s，1H), 3.43-3.59(m,6H), 3.17(m,2H), 2.59(m,4H),2.31(s，3H)；MS-ESI: m/z 550$(M+H)^+$。

1-(3-氰基苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-4-1）

以 3-氰基苯胺（0.27g，2.3mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-1A 的方法制备 2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-氰基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-4-1A），为浅黄色粉末：$^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 8.63(s，1H)，8.42(s,1H), 7.86(s,1H),7.56(d，J=8.4Hz, 1H),7.23-7.33(m，4H),7.12(t, J=8Hz,1H),6.98(d, J=8Hz,1H),6.71(dd，J=1.2,8Hz,1H),5.89(s,1H), 4.17-4.22(m,2H), 3.65-3.68(m,3H), 3.56-3.61(m,1H), 2.46-2.69(m, 6H), 2.42(s,3H),2.05(s,3H)。

以 A2-4-1A（0.15g，0.3mmol）代替 A2-1-1A，采用类似于 A2-1-1 的方法制备 A2-4-1，得近白色结晶性粉末 A2-4-1（0.09g，63%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 9.07(s，1H)，8.99(s，1H)，8.85(s，1H) , 8.06(s，1H), 7.83(s，1H)，7.76(d，J=8Hz, 1H)，7.49-7.60(m，2H)，7.24-7.30(m，2H)，7.08(d, J=7.2Hz, 1H), 6.03(s，1H) , 4.46(br s，1H), 3.59-3.65(m，6H)，3.27(m，2H)，2.55(m，4H),2.40(s，3H)；MS-ESI: m/z 473$(M+H)^+$，945$(2M+H)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-甲苯基)脲（A2-13-1）

以 3-甲基苯胺（0.23g，2.1mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-1A 的方法制备 2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-13-1A）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ8.86(s，1H)，8.54(s,1H), 8.51(s,1H), 7.73(s,1H), 7.29(s,1H),7.21(m,1H),7.13-7.16(m,3H),6.95-6.96(m,1H), 6.78-6.79(m,1H), 5.95(s,1H),4.13 (t，J=6 Hz，2H), 3.48-3.50 (m，4H), 2.59(t, J=6 Hz，2H) , 2.45-2.49 (m，4H),2.30(s，3H),2.28(s，3H),2.01(s,3H)。MS-ESI : m/z 504(M+H)$^+$,1007(2M+H)$^+$。

以 A2-13-1A（0.1g，0.2mmol）代替 A2-1-1A，采用类似于 A2-1-1 的方法制备 A2-13-1，得微黄色结晶 A2-13-1（0.09g，90%）： $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ 8.87(s，1H), 8.57(s，1H), 8.54(s，1H), 7.73(s，1H), 7.29(s，1H)，7.23(d, J=8Hz ,1H), 7.13-7.16(m,3H), 6.95-6.97(m,1H), 6.79(d,J=7.6Hz,1H), 5.95(s，1H)， ， 4.39(br s，1H), 3.50-3.56(m,6H), 3.17-3.18(m,2H), 2.46(m,4H), 2.30(s，3H)，2.28(s，3H), MS-ESI : m/z 462(M+H)$^+$。

1-(3-(2-甲基-6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-异丁基脲（A2-19-1）

以异丁胺代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-1A 的方法制备 2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-异丁基脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-19-1A）：$^1$H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.56(s,2H), 7.26(s,1H), 7.15(t,J=8.0Hz,1H), 7.04(d,J=8.0Hz,1H), 6.75-6.77(m,1H), 5.85(s,1H), 5.57(m,1H), 4.21(t,J=5.6Hz,2H), 3.62(m,4H), 3.05(t,J=6.0Hz,2H), 2.65(t,J=6.0Hz,2H), 2.54(t,J=5.2Hz,4H),2.42(s,3H), 2.07(s,3H),1.79(m,1H), 0.94(s,3H), 0.92(s,3H)。

以 A2-19-1A（0.38g，0.8mmol）代替 A1-1-1A，采用类似于 A1-1-1 的方法制备 A2-19-1，得微黄色结晶（0.26g，76%）：$^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) δ8.79(s,1H), 8.28(s,1H), 7.62(s,1H), 7.06-7.09(m,2H), 6.89-6.93(m,1H), 6.11-6.14(m,1H), 5.90(s,1H), 4.36(br s,1H), 3.51-3.55(m,2H), 3.44-3.47(m,4H), 2.92(t,J=6.4Hz,2H), 2.41-2.45(m,6H), 2.29(s,3H), 1.69(m,1H), 0.88(s,3H), 0.87(s,3H)； MS-ESI: m/z 428(M+H)$^+$,855 (2M+H)$^+$。

2.3 A2 系列之 2

2-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-2）：

将 A2-NO2-0.HCl（9g，0.03mol）、吗啉（15 mL，0.17mol）和几颗碘化钾晶体搅拌

回流 8h。旋蒸，过滤所得残留物，滤饼水洗、干燥得粗品，经甲苯重结晶得桔黄色结晶 A2-NO2-2（9.1g，96%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.47(s,1H), 8.75(t, J=2.4Hz, 1H), 7.95-7.97(m, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.52(t, J=8Hz, 1H), 5.83(s,1H), 3.67 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.47 (t, J=4.8Hz, 4H),2.35(s,3H)。

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-2）

将 A2-NO2-2（6.3g，20mmol）、Raney Ni（约 1.5g）投入无水乙醇（180mL）中，在 60℃和 4bar 压力下氢化 4h。过滤，滤饼用 DMF（50mL）和无水乙醇（200mL）混合溶剂回流提取。合并滤液和提取液，冷却至室温搅拌析晶，过滤、真空干燥得淡黄绿色结晶 A2-NH2-2（3.87g，68%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ 8.59(s,1H), 6.91(t, J=8.0Hz, 1H), 6.75(t, J=2.0Hz, 1H), 6.67(d, J=8.0Hz, 1H), 6.20(d, J=8.0Hz, 1H),5.81(s, 1H), 4.93(s,2H), 3.66 (m, 4H), 3.42 (t, J=4.8Hz, 4H),2.29(s,3H)。

3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-2）

将氯甲酸对硝基苯酯（1.22g，6mmol）溶于无水二氯甲烷（26mL）。冷至 0℃，分 3 批投入 A2-NH2-2（1.40g，5mmol），升至 20℃搅拌 3.5h。过滤、洗涤、真空干燥得近白色固体 A2-CAR-2（2.15g，88%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.60(s,1H), 10.05(s,1H), 8.31-8.33(m, 2H), 7.68(s,1H), 7.53-7.56(m, 2H), 7.32-7.41(m, 2H), 7.11(d, J=7.2Hz, 1H), 6.03(s,1H), 3.65 (m, 8H), 2.47(s,3H)。

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-1-2）

将 A2-CAR-2（0.98g，2mmol）、3-氯-4-氟苯胺（0.32g，2.2mmol）和三乙胺（0.57g，5.6mmol）加入到无水 DMF（8mL）中，在 40℃搅拌 4.25h。将所得棕黄色反应物用二氯甲烷（90mL）稀释后，依次用 1mol/L 氢氧化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：乙醇（100：0~100：6）梯度洗脱，得白色固体 A2-1-2（0.65g，71%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.91(s,1H), 8.78(s,1H), 8.63(s,1H), 7.80(dd, J=2.4, 6.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.26-7.33(m,2H), 7.15(m,2H), 6.97(m,1H), 5.93(s,1H),3.66 (m,4H), 3.46 (m,4H),2.30(s,3H)；MS-ESI (m/z) 457 $(M+H)^+$, 479 $(M+Na)^+$, 913$(2M+H)^+$。

1-(2,3-二氯苯基)-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-2-2）

以 2,3-二氯苯胺（0.36g，2.2mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-2-2，得白色固体（0.09g，9%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.38(s,1H), 8.96(s,1H),

8.43(s,1H), 8.15-8.18(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.17-7.35(m,4H), 7.01(d, J=8Hz, 2H), 5.93(s,1H),3.67 (m,4H), 3.47 (m,4H),2.32(s,3H)；MS-ESI (m/z) 473 $(M+H)^+$ , 495 $(M+Na)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-3-2）

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.43g，2.2mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-3-2，得近白色固体（0.25g，25%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.07(s,1H), 8.95(s,1H), 8.72(s,1H), 8.13(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.61(s,1H), 7.24(d, J=8.8Hz, 1H), 7.18(t, J=8.4Hz, 1H),6.98(d, J=7.6Hz, 1H),5.92(s,1H),3.67 (m,4H), 3.46 (m,4H),2.32(s,3H)；MS-ESI (m/z) 507 $(M+H)^+$ , 529 $(M+Na)^+$。

1-(3-氰基苯基)-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-4-2）

以 3-氰基苯胺（0.28g，2.2mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-4-2，得白色固体（0.40g，47%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.94(s,2H), 8.72(s,1H), 7.98(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.66(d, J=8Hz, 1H), 7.49(t, J=8Hz, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 1H),7.16-7.22(m,2H), 6.99(d, J=7.2Hz, 1H), 5.94(s, 1H), 3.76(m,4H), 3.47(m,4H), 2.32(s,3H)；MS-ESI (m/z)。

N-甲基-4-(4-(3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲基)苯氧基)吡啶-2-甲酰胺（A2-6-2）

以 4-(4-氨基苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺（0.54g，2.2mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-6-2，得白色粉末（0.66g，60%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.93(s,1H), 8.75(s,1H), 8.68(m,1H), 8.61(s,1H), 8.50(d, J=5.2Hz, 1H), 7.58(m, 2H), 7.41(m,1H), 7.13-7.22(m, 5H), 7.02(m, 1H), 5.94(s,1H),3.67 (m,4H), 3.47 (m,4H),2.81(d, J=5.2Hz, 3H), 2.32(s,3H)；MS-ESI (m/z) 555 $(M+H)^+$ , 1109 $(2M+H)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(5-甲基吡啶-2-基)脲（A2-10-2）

以 5-甲基吡啶-2-胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-10-2，得淡黄色结晶（0.29g，46%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.30(s,1H), 9.25(s,1H), 8.96(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.85(s, 1H),7.57(d, J=8Hz, 1H), 7.42(J=8Hz, 1H), 7.16-7.25(m,2H), 7.03(d, J=7.6Hz, 1H), 5.91(s, 1H), 3.67(m,4H), 3.46(m,4H), 2.32(s,3H) ,

2.23(s,3H)；MS-ESI (m/z) 420 $(M+H)^+$, 839 $(2M+H)^+$。

1-环己基-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-11-2）

以环己胺（0.17g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-11-2，得白色结晶（0.30g，48%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.84(s,1H), 8.18(s,1H), 7.60(s,1H), 7.09(d, 2H, J=5.2Hz), 6.91-6.93(m,1H), 6.00(d, J=7.6Hz, 1H), 5.90(s,1H),3.64-3.66(m,4H), 3.43-3.46(m,4H), 2.30(s,3H), 1.15-1.82(m,10H)；MS-ESI (m/z) 411 $(M+H)^+$ ,843$(2M+Na)^+$。

N-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)吗啉-4-甲酰胺（A2-12-2）

以吗啉（0.15g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-12-2，得白色结晶（0.44g，73%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.84(s,1H), 8.45(s,1H), 7.64(s, 1H), 7.10-7.18(m, 2H), 6.96(d,1H,J=5.2Hz), 5.93(s, 1H), 3.59-3.66(m,8H), 3.41-3.46(m,8H), 2.29(s,3H)；MS-ESI (m/z) 399 $(M+H)^+$ ,421$(M+Na)^+$, 437$(M+K)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-甲苯基)脲（A2-13-2）

以 3-甲基苯胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-13-2，得白色粉末（0.32g，51%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.92(s,1H), 8.54(s,1H), 8.51(s,1H), 7.73(s,1H), 7.30(s,1H), 7.15-7.21(m, 4H), 6.98(d,1H,J=7.2Hz), 6.80(d,1H,J=7.6Hz), 5.95(s,1H), 3.67(m,4H), 3.47(m,4H), 2.32(s,3H), 2.28(s,3H)；MS-ESI (m/z) 419 $(M+H)^+$ ,441$(M+Na)^+$。

1-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-14-2）

以 3,5-二(三氟甲基)苯胺（0.38g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-14-2，得浅黄色粉末（0.10g，12%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.34(s,1H), 9.00(s,1H), 8.90(s,1H), 8.13(s,2H), 7.79(s, 1H), 7.62(s, 1H) , 7.20-7.24(m,2H), 7.00(m,1H) , 5.94(s, 1H), 3.65(m,4H), 3.47(m,4H), 2.33(s,3H)；MS-ESI (m/z) 541 $(M+H)^+$ , 1081 $(2M+H)^+$。

1-(2,5-二氟苯基)-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-15-2）

以 2,5-二氟苯胺（0.22g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-15-2，得淡黄色针状结晶（0.08g，12%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$)

δ9.06(s,1H),8.96(s,1H), 8.71(s,1H), 8.01-8.06(m, 1H), 7.76(s,1H), 7.16-7.31(m, 3H), 6.97(d, J=7.2Hz,1H), 6.78-6.82(m, 1H), 5.94(s, 1H), 3.66-3.68(m,4H), 3.46-3.48(m,4H), 2.32(s,3H)；MS-ESI (m/z) 441 $(M+H)^+$ ,881$(2M+H)^+$。

1-(2-甲基-5-氟苯基)-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-16-2）

以 2-甲基-5-氟苯胺（0.22g，1.76mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-16-2，得白色固体（0.23g，35%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.93(s,1H), 8.70(s,1H), 8.59(s,1H), 7.73(t, J=2Hz,1H), 7.43(dd, J=2,12Hz,1H), 7.13-7.17(m, 3H),7.00(dd, J=2.4,8Hz,1H), 6.95-6.97(m,1H), 5.95(s,1H), 3.66-3.68(m,4H), 3.46-3.48(m,4H), 2.31(s,3H) , 2.16(s,3H)；MS-ESI (m/z) 437 $(M+H)^+$ ,873$(2M+H)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(噻唑-2-基)脲（A2-17-2）

以 2-氨基噻唑（0.17g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-17-2，得浅黄色固体（0.27g，44%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.39(br s,1H), 8.99(s,1H), 8.87(s,1H), 7.83(s,1H), 7.37(d, J=3.2Hz,1H), 7.26(d, J=8.4Hz,1H), 7.10-7.21(m, 2H), 6.97(d, J=8.4Hz,1H), 5.93(s,1H), 3.65-3.69(m,4H), 3.44-3.48(m,4H), 2.31(s,3H)；MS-ESI (m/z) 412 $(M+H)^+$ ,823$(2M+H)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲（A2-18-2）

以 4-(吡咯烷-1-基)丁-1-胺（0.26g，1.8mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-18-2，得浅黄色固体（0.31g，46%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.83(s,1H), 8.27(s,1H), 7.62(s,1H), 7.08-7.10(m, 2H), 6.90-6.93(m, 1H), 6.08(m, 1H), 5.90(s,1H), 3.65(t, J=4.8Hz, 4H), 3.44 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.07-3.09(m, 2H), 2.38-2.42(m, 6H),2.30(s,3H), 1.65-1.67(m, 4H), 1.46(m, 4H)；MS-ESI (m/z) 454 $(M+H)^+$,907 $(2M+H)^+$。

1-异丁基-3-(3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-19-2）

以异丁胺（0.13g，1.8mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-2 的方法制备 A2-19-2，得白色结晶（0.41g，71%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.84(s,1H), 8.27(s,1H), 7.62(s,1H), 7.09-7.10(m, 2H), 6.91-6.93(m, 1H), 6.11(t, J=5.6Hz, 1H), 5.90(s,1H), 3.65(t, J=4.8Hz, 4H), 3.44 (t, J=4.8Hz, 4H),2.92 (t, J=6.4Hz, 2H),2.30(s,3H), 1.69(m,1H),0.88(s,3H) ,0.81(s,3H)；

MS-ESI (m/z) 385 $(M+H)^+$ ,769 $(2M+H)^+$。

2.4 A2 系列之 3

2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-3）

将 A2-NO2-0.HCl（4.5g，15mmol）、1-甲基哌嗪（12g，120mmol）和 DMSO（30mL）在 140~150℃搅拌 0.5h。将所得反应物冷至室温，在搅拌下倾入水（225mL）中，继续搅拌 1h 后过滤，滤饼水洗、干燥得粗品，经 95%乙醇重结晶得黄棕色结晶 A2-NO2-3（4.9g，100%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ 9.44(s,1H), 8.77(t, J=2Hz, 1H) , 7.96(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.73(dd, J=2.4,8Hz, 1H), 7.53(t, J=8Hz, 1H), 5.85(s,1H), 3.50(t, J=4.8Hz,4H), 2.37(t, J=4.8Hz,4H), 2.35(s,3H) ,2.22(s,3H)。

$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-3）

将 A2-NO2-3（3.3g，10mmol）、氯化铵（0.53g，10mmol）、经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（3.35g，60mmol）投入由无水乙醇（198mL）、四氢呋喃（66mL）和水（33mL）组成的混合溶剂中，回流搅拌 2h。将所得反应物通过硅藻土过滤，旋蒸滤液。将所得残留物在水（50mL）和乙酸乙酯（100mL）之间分配，分取有机相，水相再用乙酸乙酯（2×50mL）萃取。合并乙酸乙酯，经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后，旋蒸。将所得残留物在石油醚中打浆，过滤干燥得肉色结晶 A2-NH2-3（2.87g，96%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ 8.54(s,1H), 6.90(t, J=7.6Hz, 1H), 6.74(t, J=2Hz, 1H) , 6.66(d, J=7.6Hz, 1H), 6.19(dd, J=1.6, 7.6Hz, 1H), 5.80(s,1H), 4.93(br s,2H),3.44 (t, J=4.8Hz,4H), 2.36 (t, J=4.8Hz,4H), 2.27(s,3H) ,2.21(s,3H)。

3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-3）

将 A2-NH2-3（7.18g，24mmol）溶于无水二氯甲烷（200mL）和 DMF（30mL），滴加氯甲酸对硝基苯酯（5.81g，28.8mmol）的无水二氯甲烷（100mL）溶液，室温搅拌 5h。过滤、洗涤、真空干燥得黄色固体 A2-CAR-3（9.36g，78%）：MS-ESI (m/z) 464 $(M+H)^+$ , 927 $(2M+H)^+$。

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-1-3）

将 A2-CAR-3（0.75g，1.5mmol）、3-氯-4-氟苯胺（0.24g，1.65mmol）和三乙胺（0.46g，4.5mmol）加入到无水 DMF（6mL）中，在 40℃搅拌 9h。将所得反应物用二氯甲烷（90mL）

稀释后，依次用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液和水洗涤，无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：乙醇（3：0~3：1）梯度洗脱，得近白色结晶 A2-1-3（0.24g，34%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.88(s,1H), 8.80(s,1H), 8.65(s,1H), 7.83(dd, J=2.8, 6.8Hz, 1H), 7.74(s,1H), 7.27-7.32(m,2H), 7.16-7.17(m,2H), 6.95-6.96(m,1H), 5.96(s,1H), 3.50-3.51(m,4H), 2.37 (t, J=4.4Hz, 4H), 2.30(s,3H) , 2.21(s,3H)；MS-ESI (m/z) 470 $(M+H)^+$。

1-(2,3-二氯苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-2-3）

以 2,3-二氯苯胺（0.27g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-2-3，得近白色固体（0.05g，7%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.38(s,1H), 8.90(s,1H), 8.42(s,1H), 8.16(dd, J=2, 8Hz, 1H), 7.74(m, 1H), 7.16-7.33(m,4H), 6.97-6.99(m, 1H), 5.93(s,1H), 3.48(t, J=4.8Hz, 4H), 2.35 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.30(s,3H), 2.21(s,3H)；MS-ESI (m/z) 486 $(M+H)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-3-3）

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.32g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-3-3，得近白色固体（0.22g，28%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.07(s,1H), 8.89(s,1H), 8.73(s,1H), 8.13(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.60(s,2H), 7.14-7.23(m, 2H), 6.96(d, J=7.6Hz, 1H),5.92(s,1H),3.47-3.50(m,4H), 3.34-3.37(m,4H),2.30(s,3H),2.21(s,3H)；MS-ESI (m/z) 520 $(M+H)^+$。

1-(3-氰基苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-4-3）

以 3-氰基苯胺（0.20g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-4-3，得浅黄色结晶性粉末（0.15g，23%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.95(s,1H), 8.89(s,1H), 8.73(s,1H), 7.99(s,1H), 7.75(s,1H), 7.64(d, J=7.6Hz, 1H), 7.49(t, J=7.6Hz, 1H), 7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.16-7.18(m,2H),6.96(m,1H), 5.96(s,1H), 3.50(m,4H), 2.37(m,4H), 2.30(s,3H), 2.21(s,3H)；MS-ESI (m/z) 443$(M+H)^+$。

1-环己基-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-11-3）

以环己胺（0.17g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备

A2-11-3，得白色结晶性粉末（0.27g，42%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.88(s,1H), 8.27(s,1H), 7.69(s,1H), 7.17(m, 2H), 7.01(s,1H), 6.09(d, J=7.2Hz, 1H), 6.00(s,1H), 3.57(m,4H), 3.35(m,4H), 2.21-2.59(m,9H), 1.25-1.92(m,8H)；MS-ESI (m/z) 424 $(M+H)^+$ ,847$(2M+Na)^+$。

N-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)吗啉-4-甲酰胺（A2-12-3）

以吗啉（0.15g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-12-3，得近白色固体（0.25g，40%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.79(s,1H), 8.45(s,1H), 7.63(s, 1H), 7.09-7.17(m, 2H), 6.96(dd,J=1.2,8Hz,1H), 5.92(s, 1H), 3.60(t, J=4.8Hz,4H), 3.48(m, 4H), 3.42(t, J=4.8Hz,4H) , 2.38(m, 4H), 2.28(s,3H), 2.22(s,3H)；MS-ESI (m/z) 412 $(M+H)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-甲苯基)脲（A2-13-3）

以 3-甲基苯胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-13-3，得淡黄色粉末（0.40g，62%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.86(s,1H), 8.53(s,1H), 8.50(s,1H), 7.73(s, 1H), 7.30(s,1H), 7.12-7.22(m, 4H), 6.94-6.96(m, 1H),6.78(d, J=7.6Hz, 1H), 5.95(s,1H), 3.49(t, J=4.8Hz, 4H), 2.36 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.29(s,3H), 2.27(s,3H), 2.20(s,3H)；MS-ESI (m/z) 432 $(M+H)^+$ ,863 $(2M+H)^+$。

1-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-14-3）

以 3,5-二(三氟甲基)苯胺（0.38g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-14-3，得白色粉末（0.11g，13%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.37(s,1H), 8.91(s,1H), 8.90(s,1H), 8.12(s, 2H), 7.79(d, J=2Hz, 1H), 7.61(s,1H), 7.16-7.24(m, 2H), 6.97(d, J=8.4Hz, 1H), 5.94(s,1H), 3.49(t, J=4.8Hz, 4H), 2.36 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.30(s,3H), 2.21(s,3H)；MS-ESI (m/z) 554 $(M+H)^+$。

1-(2,5-二氟苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-15-3）

以 2,5-二氟苯胺（0.23g，1.76mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-15-3，得白色固体（0.14g，21%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.05(s,1H), 8.91(s,1H), 8.70(s,1H), 8.02-8.07(m, 1H), 7.77(s, 1H), 7.24-7.30(m, 1H),7.18(m,2H), 6.93-6.94(m,1H), 6.77-6.82(m, 1H), 5.96(s,1H), 3.50(m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.30(s,3H), 2.21(s,3H)；MS-ESI

(m/z) 454 $(M+H)^+$,907 $(2M+H)^+$。

1-(2-甲基-5-氟苯基)-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-16-3）

以 2-甲基-5-氟苯胺（0.22g，1.76mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-16-3，得奶黄色结晶性粉末（0.53g，79%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$)δ8.88(s,1H), 8.71(s,1H), 8.59(s,1H), 7.75(s, 1H), 7.45(d, J=12.0Hz, 1H), 7.16(m,3H), 7.01(s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.97(s,1H), 3.50(m, 4H), 2.37 (m, 4H), 2.31(s,3H), 2.22(s,3H), 2.17(s,3H)；MS-ESI (m/z) 450 $(M+H)^+$, 899 $(2M+H)^+$。

1-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲（A2-18-3）

以 4-(吡咯烷-1-基)丁-1-胺（0.26g，1.8mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-18-3，得近白色固体（0.11g，16%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.80(s,1H), 8.31(s,1H), 7.62(s, 1H), 7.09-7.10(m, 2H), 6.92-6.94(m, 1H), 6.12(m, 1H), 5.91(s,1H), 3.48(t, J=4.8Hz, 6H) , 3.09-3.12(m,2H), 2.57 (m,4H), 2.35-2.37(m, 4H),2.29(s,3H), 2.21(s,3H) ,1.70-1.72(m, 4H) ,1.48-1.52(m, 4H)；MS-ESI (m/z) 467 $(M+H)^+$, 933 $(2M+H)^+$。

1-异丁基-3-(3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2-19-3）

以异丁胺（0.13g，1.8mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2-1-3 的方法制备 A2-19-3，得白色固体（0.29g，48%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.79(s,1H), 8.27(s,1H), 7.62(s,1H), 7.08-7.10(m, 2H), 6.91-6.93(m, 1H), 6.12(m, 1H), 5.90(s,1H), 3.47(m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.36(m, 4H),2.29(s,3H) , 2.21(s,3H) , 1.70(m, 1H), 0.89(s,3H) , 0.87(s,3H)；MS-ESI (m/z) 398 $(M+H)^+$ , 795 $(2M+H)^+$。

## 3. A2M 系列

### 3.1 A2M 之 0

6-氯-N,2-二甲基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-0）

将 A2-NO2-0.HCl（10g，33.2mmol）、$K_2CO_3$（13.8g，99.6mmol）和碘甲烷（5.67g，40mmol）加入到 DMF（200mL）中，搅拌过夜。将所得反应物倾入冰水（3L）中，搅拌 2h，抽滤洗涤烘干，得 A2M-NO2-0（9.26g，100%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$)：δ 8.22-8.23

（m，1H），8.16-8.18（m,1H），7.83-7.85（m，H），7.75（t，J=8Hz，1H）,6.47(s,1H), 3.46（s，3H），2.39（s，3H）。

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)-$N^1$-甲基苯-1,3-二胺（A2M-NH2-0）

将 A2M-NO2-0（0.94g， 3.38mmol）、经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（1.14g，20.28mmol）和氯化铵（0.18g， 3.35mmol）加入由无水乙醇（60mL）、四氢呋喃（20mL）和水（10mL）组成的混合溶剂中，回流搅拌 2h，然后通过硅藻土趁热过滤，滤液旋蒸。将所得残留物中搅拌溶于水（20mL）和乙酸乙酯（60mL），用氨水调 pH 到 8，分取有机相，水相再用乙酸乙酯提取。合并有机相，经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后旋蒸，得 A2M-NH2-0（0.83g，99%）。

3-(甲基(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-0）

将 A2M-NH2-0（0.85g，3.38mmol）溶于无水二氯甲烷（15 mL），冷却至 0℃，滴加氯甲酸 4-硝基苯酯（0.82g， 4.06mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液。滴完后，升温至 20℃搅拌 2.5h。过滤、干燥，得 A2M-CAR-0（1.26g，83%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）：δ 10.60（s，1H），8.31（dd，J=2.4，7.2Hz，2H），7.54（dd，J=2.4，6.8Hz，2H），7.49-7.51（m，3H），7.06-7.09（m,1H）,6.16(s,1H), 3.41（s，3H），2.42（s，3H）

1-(3-(甲基(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)苯基)-3-(3-氯-4-氟苯基)脲（A2M-1-0）

将 3-氯-4-氟苯胺（0.22g，1.54mmol）、A2M-CAR-0（0.63g，1.4mmol）和三乙胺（0.42g，4.2mmol）加入 DMF（6mL）中，在 40℃搅拌 9h。将所得反应物用二氯甲烷（90mL）稀释，依次用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液、水洗涤，经无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：石油醚（1:1~1:2）梯度洗脱，得 A2M-1-0 （0.14g，24%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）：δ 8.89（s，1H），8.88（s，1H），7.77-7.79（m,1H），7.50（s，1H），7.36-7.44(m，2H)，7.30-7.32(m，2H)，6.96（d，J=7.2Hz，1H），6.14（s，1H）,3.41（s，3H），2.42（s，3H）；MS-ESI m/z 420 $(M+H)^+$ ,839 $(2M+H)^+$。

1-(3-(甲基(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)脲（A2M-3-0）

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.30g，1.54mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-0 的方法制备 A2M-3-0，得近白色固体（0.13g，20%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.17（s，1H），8.96（s，1H），8.08（d，J=1.6Hz，1H），7.60-7.62（m，2H），7.51（s，1H），7.40-7.43(m，2H)，6.97（d，J=7.6Hz，1H），6.14（s，1H），3.41（s，3H），2.41（s，3H）；MS-ESI (m/z)

470 $(M+H)^+$。

3.2 A2M 之 2

2-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-2）

将 A2M-NO2-0（5.02g，18mmol）、吗啉（9.42g，108mmol）和 DMSO（20mL）在氮气保护下在 140℃搅拌 20min。将所得反应物冷却到 60℃后倾入冰水（200mL）中搅拌 2h，抽滤、干燥，得 A2M-NO2-2（5.61g，95%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$)δ8.13（s，1H），8.02（d，J=8.0Hz，1H），7.77（d，J=8.0Hz，1H），7.66（t，J=8.0Hz，1H），5.70（s，1H），3.62（t，J=4.8Hz，4H），3.45（t，J=4.8Hz，4H），3.42（s，3H），2.24（s，3H）。

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2M-NH2-2）

将 A2M-NO2-2（5.5g，16.72mmol）、经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（5.6g，100mmol）和氯化铵（0.89g，16.72mmol）加入由无水乙醇（330mL）、四氢呋喃（110mL）和水（55mL）组成的混合溶剂中，回流搅拌 2h，然后通过硅藻土趁热过滤，滤液旋蒸。将所得残留物中搅拌溶于水（100mL）和乙酸乙酯（200mL），用氨水调 pH 到 8，分取有机相，水相再用乙酸乙酯提取。合并有机相，经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后旋蒸，得浅黄色固体 A2M-NH2-2（4.74g，95%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$)δ7.07（t，J=8.0Hz，1H），6.45-6.49（m，2H），6.37-6.39（m，1H），5.34（s，1H），5.13（s，2H），3.58（t，J=4.8Hz，4H），3.27（m，7H），2.27（s，3H）。

3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基) 苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-2）

将 A2M-$NH_2$-0（4.63g，15.48mmol）溶于无水二氯甲烷（70 mL），冷却至 0℃，滴加氯甲酸 4-硝基苯酯（3.74g， 18.55mmol）的二氯甲烷（50 mL）溶液。滴完后，升温至 20℃搅拌 2.5h。过滤、干燥，得浅黄色固体 A2M-CAR-0（7.68g，99%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）：δ 10.69（s，1H），8.31（dd，J=2，6.8Hz，2H），7.49-7.56（m，5H），7.08-7.10（m，1H），5.65（s，1H），3.65（m，4 H），3.58（m，4 H），3.47（s，3H），2.48（s，3H）。

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-1-2）

将 3-氯-4-氟苯胺（0.24g，1.65mmol）、A2M-CAR-2（0.75g，1.5mmol）和三乙胺（0.46g，4.5mmol）加入 DMF（6mL）中，在 40℃搅拌 9h。将所得反应物用二氯甲烷（90mL）

稀释，依次用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液、水洗涤，经无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：三乙胺（100：1）洗脱，得白色固体 A2M-1-2 （0.19g，27%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）：δ 8.83（s，1H），8.78（s，1H），7.79（dd，J=2.4，6.8Hz，1H），7.46-7.47（m，1H），7.28-7.36（m，3H），7.23（d，J=7.6Hz，1H），6.91(d，J=7.2Hz，1H)，5.51（s，1H），3.59（t，J=4.8Hz，4H），3.36（s，3H），3.33（m，4H），2.28（s，3H）；MS-ESI m/z 471 $(M+H)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-3-2）

以 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.32g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-2 的方法制备 A2M-3-2，得白色固体（0.08g，10%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.13（s，1H），8.87（s，1H），8.09（s，1H），7.61-7.62（m，2H），7.48（s，1H），7.35（t，J=8Hz，1H），7.25(d，J=8Hz，1H)，6.93（d，J=7.6Hz，1H），5.51（s，1H），3.59（m，4H），3.37（s，3H），3.26-3.37（m，4H），2.28（s，3H）；MS-ESI (m/z) 521 $(M+H)^+$。

1-(3-氰基苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-4-2）

以 3-氰基苯胺（0.19g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-2 的方法制备 A2M-4-2，得白色固体（0.11g，16%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.99（s，1H），8.88（s，1H），7.97（m，1H），7.67（d，J=8.8Hz，1H），7.47-7.51（m，2H），7.42（d，J=8Hz，1H），7.37(t，J=8Hz，1H)，7.25（d，J=7.6Hz，1H），6.93（d，J=8Hz，1H），5.52（s，1H），3.60（t，J=4.8Hz，4H），3.38（s，3H），3.34-3.36（m，4H），2.29（s，3H）；MS-ESI (m/z) 444 $(M+H)^+$ ,887 $(2M+H)^+$。

1-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-10-2）

以 5-甲基吡啶-2-胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-2 的方法制备 A2M-10-2，得白色固体（0.23g，35%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.45（s，1H），9.26（s，1H），8.09（s，1H），7.31-7.57（m，5H），6.91（d，J=7.6Hz，1H），5.46（s，1H），3.57（t，J=4.8Hz，4H），3.35（s，3H），3.30-3.33(m, 4H), 2.26（s，3H），2.21（s，3H）；MS-ESI (m/z) 434 $(M+H)^+$ ,889 $(2M+Na)^+$。

1-(3-甲苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-13-2）

以 3-甲基苯胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-2 的方法制备 A2M-13-2，得白色固体（0.35g，54%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.69（s，1H），8.55（s，1H），7.48（m，1H），7.30-7.35（m，2H），7.19-7.22（m，2H），7.14（t，J=7.6Hz，1H），6.88（dd，J=1.2，8.0Hz，1H），6.79（d，J=7.2Hz，1H），5.51（s，1H），3.59（m，4H），3.37（s，3H），3.32-3.36（m，4H）,2.28（s，3H），2.27（s，3H）；MS-ESI (m/z) 433 $(M+H)^+$ ,455 $(M+Na)^+$ ,471 $(M+K)^+$。

1-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-18-2）

以 4-(吡咯烷-1-基)丁-1-胺（0.23g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-2 的方法制备 A2M-18-2，得白色结晶性固体（0.25g，36%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ7.21-7.29（m，3H），7.03（s，1H），6.86-6.88（m,1H），5.85（s，1H），5.36（s，1H），3.69（t，J=4.8Hz, 4H）， 3.41(s, 3H), 3.38-3.41(m, 4H), 3.23(br s, 2H), 2.51-2.59(m, 6H), 2.41（s，3H）,1.80-1.83(m, 4H), 1.56-1.63(m, 4H)；MS-ESI (m/z) 468 $(M+H)^+$ ,935 $(2M+H)^+$。

1-异丁基-3-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-19-2）

以异丁胺（0.12g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-2 的方法制备 A2M-19-2，得白色固体（0.26g，43%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.44（s，1H），7.42（t，J=2.0Hz,1H），7.24-7.28(m, 1H), 7.15-7.17(m, 1H), 6.79(dd, J=1.2, 8.0Hz, 1H), 6.15(t, J=6.0Hz,1H)， 5.44（s，1H），3.58（t，J=4.8Hz, 4H），3.34(s, 3H), 3.31(t，J=4.8Hz, 4H), 2.90-2.93(m, 2H), 2.27(s, 3H), 1.69（m，1H）, 0.87(s, 3H), 0.86(s, 3H)；MS-ESI (m/z) 399 $(M+H)^+$。

1-(3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺)苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基)脲（A2M-20-2）

将 3-氨基-5-甲基异恶唑（0.26g，2.7mmol）溶于无水二氯甲烷（12ml），滴加氯甲酸苯酯（0.42g，2.7mmol），室温搅拌 1h。加入三乙胺（0.33g，3.3mmol），再加入 A2M-$NH_2$-2（0.80g，2.7mmol）、三乙胺（0.66g，6.5mmol），回流搅拌 3h。放冷，加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液（10ml），搅拌 10min。分取有机层，经饱和盐水洗涤、无水硫酸钠干燥后，减压浓缩。用乙酸乙酯处理所得残留物，得白色固体。将其回流溶于甲醇（80ml），放冷，

加入 1mol/L 盐酸（5ml），搅拌 2h。用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 为 9-10，旋蒸除去甲醇，过滤，得淡黄色固体（0.20g，18%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ 9.63（s, 1H）, 9.38（s，1H），7.52（s，1H），7.34-7.43（m，2H），6.98（d, J=7.6Hz, 1H）, 6.50（s，1H）, 5.62（s，1H），3.65（t，J=4.4Hz，4H），3.52（m，4H），3.43（s, 3H），2.41（s，3H），2.36（s，3H）；MS-ESI m/z 424（M+H）$^+$。

3.3 A2M 之 3

N,2-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-3）

将 A2M-NO2-0（4.99g， 17.9mmol）、1-甲基哌嗪（10.77g， 107.5mmol）和 DMSO（20mL）在氮气保护下在 140℃搅拌 20min。将所得反应物冷却到 80℃后，在搅拌下倾入冰水（200mL）中，用二氯甲烷（2×150mL）提取。合并有机相，经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后，旋蒸、烘干后得 A2M-NO2-3（6.02g，98%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）δ 8.12（t，J=2.0Hz，1H），8.00-8.02（m，1H），7.75-7.77（m，1H），7.65（t，J=8.0Hz，1H），5.71（s，1H）, 3.47（t，J=5.2Hz，4H），3.41（s，3H），2.32（t，J=5.2Hz，4H），2.23（s，3H），2.19（s，3H）。

$N^1$-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2M-NH2-3）

将 A2M-NO2-3（6.02g，17.6mmol）、经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（5.91g，105.6mmol）和氯化铵（0.94g， 17.6mmol）加入由无水乙醇（360mL）、四氢呋喃（120mL）和水（60mL）组成的混合溶剂中，回流搅拌 2h，然后通过硅藻土趁热过滤，滤液旋蒸。将所得残留物中搅拌溶于水（100mL）和乙酸乙酯（200mL），用氨水调 pH 到 8，分取有机相，水相再用乙酸乙酯提取。合并有机相，经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥后旋蒸，得浅褐色固体 A2M-NH2-3（4.73g，86%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）δ 7.07（t，J=8.0Hz，1H），6.45（m，2H），6.37-6.39（m，1H），5.34（s，1H）, 5.13（s，2H），3.29（m，7H），2.29（m，4H），2.26（s，3H），2.16（s，3H）。

3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基) 苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-3）

将 A2M-NH2-3（4.73g，15.2mmol）溶于无水二氯甲烷（70 mL），冷却至 0℃，滴加氯甲酸 4-硝基苯酯（3.67g， 18.2mmol）的二氯甲烷（50 mL）溶液。滴完后，升温至 20℃搅拌 2.5h。过滤、干燥，得浅黄色固体 A2M-CAR-3（7.89g，100%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）：δ 9.62（s，1H），8.11（d，J=9.2Hz，2H），7.48（t，J=2Hz，1H），7.31-7.38

（m，2 H），6.95（d，J=9.2Hz，2H）, 6.88-6.91（m，1H），5.64（s，1H），3.46(m, 4H), 3.39（s，3H），3.03（m，4 H），2.75（s，3H），2.32（s，3H）。

1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-1-3）

将 3-氯-4-氟苯胺（0.24g，1.65mmol）、A2M-CAR-3（0.77g，1.5mmol）和三乙胺（0.46g，4.5mmol）加入 DMF（6mL）中，在 40℃搅拌 9h。将所得反应物用二氯甲烷（90mL）稀释，依次用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液、水洗涤，经无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：乙醇（5：1~1:1）梯度洗脱，得白色固体 A2M-1-3 （0.17g，23%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）：δ 8.84（s，1H），8.79（s，1H），7.80（dd，J=2.4，6.8Hz，1H），7.47（s，1H），7.20-7.35（m，4H），6.89-6.92（m，1H），5.53（s，1H），3.58（m，4H），3.36（s，3H），2.29（t，J=4.8Hz，4H），2.26（s，3H），2.17（s，3H）。MS-ESI m/z 484 $(M+H)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-3-3）

将 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.59g，3mmol）、A2M-CAR-3（0.77g，1.5mmol）和三乙胺（0.46g，4.5mmol）加入 DMF（6mL）中，在 40℃搅拌 9h。将所得反应物用二氯甲烷（90mL）稀释，依次用 0.5mol/L 氢氧化钠水溶液、水洗涤，经无水硫酸钠干燥后旋蒸。所得残留物硅胶柱层析，以乙酸乙酯：乙醇（20：1~5：1）梯度洗脱，得近白色固体 A2M-3-3（0.20g，25%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.13（s，1H），8.87（s，1H），8.09（d，J=2.4Hz，1H），7.58-7.64（m，2H），7.48（s，1H），7.34（t，J=8.0Hz，1H），7.24（d，J=8.0Hz ,1H），6.92（d，J=8.0Hz ,1H）， 5.51（s，1H）， 3.36(m, 4H), 3.35（s，3H）, 2.28-2.29(m, 4H) , 2.26（s，3H）, 2.16（s，3H）；MS-ESI (m/z) 534 $(M+H)^+$ ,1067 $(2M+H)^+$。

1-(3-氰基苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-4-3）

以 3-氰基苯胺（0.19g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-3 的方法制备 A2M-4-3，得白色固体（0.06g，9%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.01（s，1H），8.88（s，1H），7.96（s，1H），7.64（d，J=7.6Hz，1H），7.45-7.48（m，2H），7.40（d，J=7.2Hz，

1H），7.34（t，J=8Hz，1H），7.22（d，J=8.4Hz，1H），6.91（d，J=7.6Hz，1H），5.53（s，1H），3.49(m，4H),3.36（s，3H），2.28-2.29（m，4H）,2.26（s，3H），2.16（s，3H）；MS-ESI (m/z) 457 $(M+H)^+$ ,913 $(2M+H)^+$。

1-(5-甲基吡啶-2-基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-10-3）

以 5-甲基吡啶-2-胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-3 的方法制备 A2M-10-3，得白色固体（0.23g，34%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ10.48（s，1H），9.25（s，1H），8.10（s，1H），7.52-7.57（m，2H），7.30-7.40（m，3H），6.92（d，J=7.6Hz，1H），5.47（s，1H），3.47（m，4H），3.35（s，3H），2.29（t，J=4.4Hz，4H），2.26（s，3H），2.22（s，3H），2.16（s，3H）；MS-ESI (m/z) 447 $(M+H)^+$。

1-(3-甲苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-13-3）

以 3-甲基苯胺（0.18g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-3 的方法制备 A2M-13-3，得白色固体（0.13g，19%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.70（s，1H），8.56（s，1H），7.49（s，1H），7.33（t，J=8Hz，2H），7.20（d，J=8.4Hz，2H），7.14（t，J=7.6Hz，1H），6.87-6.90（m，1H），6.79（d，J=6.8Hz，1H），5.53（s，1H），3.38（m，4H），3.36（s，3H），2.30（t，J=4.8Hz，4H），2.27（s，6H），2.17（s，3H）；MS-ESI (m/z) 446 $(M+H)^+$。

1-(3,5-二(三氟甲基)苯基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-14-3）

以 3,5-二(三氟甲基)苯胺（0.69g，3mmol）代替 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺，采用类似于 A2M-3-3 的方法制备 A2M-14-3，得近白色固体（0.06g，7%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ9.38（s，1H），9.01（s，1H），8.12（s，1H），7.62(s,1H), 7.50（s，1H），7.36（t，J=8.0Hz, 1H），7.25（d，J=8.4Hz，1H），6.94（d，J=6.8Hz ,1H），5.53（s，1H），3.37（s，3H），3.35（m，4H），2.27-2.29（m，4H） 2.28 (s,3H), 2.15（s，3H）；MS-ESI (m/z) 568 $(M+H)^+$ ,1135 $(2M+H)^+$。

1-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)

脲（A2M-18-3）

以 4-(吡咯烷-1-基)丁-1-胺（0.23g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-3 的方法制备 A2M-18-3，得浅黄色油状物（0.24g，33%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.68（s，1H），7.43（m，1H），7.17-7.27（m，2H），6.77（d，J=7.6Hz，1H），6.35（br s，1H），5.43（s，1H），3.74（m，6H）， 3.34（s，3H），3.07（m，2H）， 2.39-2.43（m，4H），2.28（m，4H）， 2.26 (s,3H), 2.15（s，3H），1.65（m，4H），1.45（m，4H）；MS-ESI (m/z) 481 $(M+H)^+$ , 503 $(M+Na)^+$ ,983 $(2M+Na)^+$。

1-异丁基-3-(3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)脲（A2M-19-3）

以异丁胺（0.12g，1.65mmol）代替 3-氯-4-氟苯胺，采用类似于 A2M-1-3 的方法制备 A2M-19-3，得白色结晶性固体（0.20g，32%）：$^1$HNMR (DMSO-$d_6$) δ8.44（s，1H），7.42（d，J=2.0Hz,1H），7.26(t, J=8.0Hz, 1H), 7.16(dd, J=1.2, 8.0Hz,1H), 6.78-6.80(m, 1H), 6.16(t, J=6.0Hz,1H)， 5.44（s，1H），3.35-3.37（m，4H），3.33（s，3H）， 2.91(t, J=6.0Hz, 2H), 2.27-2.29（m，4H），2.26 (s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.69（m，1H）, 0.87(s, 3H), 0.86(s, 3H)；MS-ESI (m/z) 412 $(M+H)^+$。

## 4. A2N 系列

### 4.1 A2N 系列之 1

2-甲基-6-氯-N-(3-硝基-4-甲基苯基)嘧啶-4-胺盐酸盐（A2N-NO2-0.HCl）

将 3-硝基-4-甲基苯胺（30.43g，0.2mol）与 2-甲基-4,6-二氯嘧啶（32.62g，0.2mol）投入水（150mL）和丙酮（50mL）中，加入 12mol/L 盐酸（4mL）搅拌回流 2h。冷至室温后过滤，滤饼水洗、干燥得亮黄色固体 A2N-NO2-0.HCl（53.58g，85%）。

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)-4-甲苯-1,3-二胺（A2N-NH2-0）

将 A2N-NO2-0.HCl（3.67g, 11.7mmol）、经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（3.92g, 70.0mmol）和氯化铵（1.25g, 23.4 mmol）加入由乙醇(240mL)、四氢呋喃(80mL)和水(40mL)组成的混合溶剂中，回流搅拌 2h，通过硅藻土趁热过滤。滤液旋蒸，向所得固体残留物中，加入水（100mL），用氨水调 pH 至 9 左右，再用乙酸乙酯萃取水相。合并有机相，用无水硫酸钠干燥后旋蒸，得浅黄色固体 A2N-NH2-0（2.64g，81%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）δ 9.36（s，1H），6.88（d，J=8.0Hz，1H），6.78（d，J=1.6Hz，1H），6.63（d，J=8.0Hz，1H），6.52（s，1H），4.85（s，2H），2.40（s，3H），2.03（s，3H）。

5-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2N-CAR-0）

将氯甲酸对硝基苯酯（1.94g, 9.6mmol）溶于二氯甲烷（20 mL）。在-10~-5℃滴加A2N-NH2-0（2.00g，8 mmol）的二氯甲烷（120 mL），滴完后室温搅拌 1.5h。过滤真空干燥，得近白色固体 A2N-CAR-0（3.27g，91%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$） δ 9.97（br s，1H），9.71（br s，1H），8.30（dd，J=2.0,8.8Hz, 2H），7.73（s，1H），7.52（dd，J=2.0,8.8Hz, 2H），7.45（d，J=7.6Hz, 1H），7.21（d，J=8.0Hz, 1H），6.68（s，1H），2.42（s，3H），2.27（s，3H）。

1-(2-甲基-5-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)脲（A2N-3-0）

将 A2N-CAR-Cl（0.67g, 1.5mmol）和 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.59g, 3 mmol）溶于 DMF（6 mL），再加入三乙胺（0.46g, 4.5mmol），在 40℃搅拌过夜，然后向所得反应液中加入二氯甲烷(60mL)和 0.5mol/LNaOH 水溶液(20mL)。分取有机相，水洗后无水硫酸钠干燥，旋蒸。硅胶柱层析所得残留物，以乙酸乙酯：石油醚（2:1）洗脱，得白色结晶性固体（0.10g，14%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$） δ 9.65（s，1H），9.45（s，1H），8.17(s，1H)，8.04（s，1H），8.04（s，1H），7.60（s，2H），7.38(d，J=7.6 Hz，1H)，7.15（d，J=8.4Hz，1H），6.61(s, 1H)，2.42（s，3H），2.22（s，3H）；MS-ESI m/z 470 $(M+H)^+$, 492 $(M+Na)^+$。

1-(2-甲基-5-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲（A2N-18-0）

以 4-(吡咯烷-1-基)丁烷-1-胺（0.40g, 3mmol）代替 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺，采用类似于 A2N-3-0 的方法制备 A2N-18-0，得浅黄色固体（0.13g，21%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$） δ 9.58（s, 1H, exchangeable）, 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H, exchangeable), 7.24(d, J=7.6Hz, 1H), 7.07(d, J=8.0Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.55(m, 1H, exchangeable), 3.10(d, J=6.0Hz, 2H), 2.42-2.44(m, 6H), 2.40(s, 3H), 2.15（s，3H）, 1.67(m, 4H), 1.47(m, 4H)；MS-ESI m/z 417 $(M+H)^+$, 833 $(2M+H)^+$。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(5-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基胺基)-2-甲苯基)脲（A2N-3-1）

取 A2N-3-0（0.09g, 0.2 mmol）、2-(哌嗪-1-基)乙醇（0.16g, 1.2 mmol）、DIEA（0.16g, 1.2 mmol）和正丁醇（3mL）混合搅拌，升温至 80℃搅拌 7h，冷至室温后旋蒸。硅胶柱

层析所得残留物，以乙酸乙酯：乙醇（6:1~3:1）梯度洗脱，得黄褐色固体 A2N-3-1（0.05g，45%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 9.42（s，1H），8.79（s，1H），8.12(s，1H)，8.01（s，1H），7.90（d，J=2.0 Hz，1H），7.60(s，2H)，7.18（dd，J=2.4,8.4Hz，1H），7.07（d，J=8.4 Hz，1H），5.95(s, 1H)，4.36（br s，1H）, 3.48(m，6H)，2.49（m，6H），2.27（s，3H），2.19（s，3H）；MS-ESI m/z 564$(M+H)^+$。

4.2 A2N 系列之 2

2-甲基-N-(4-甲基-3-硝基苯基)-6-吗啉基嘧啶-4-胺（A2N-NO2-2）

将 A2N-NO2-Cl.HCl（5g，15.9 mmol）和吗啉（8.29g，95.2 mmol）加入到 DMSO（20mL）中，加热至 140℃搅拌 30min，然后在搅拌下趁热倾入冰水混合物（200mL）中，过滤干燥，得到黄色固体 A2N-NO2-2（5.11g，98% ）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）δ 9.33（s，1H），8.48（d，J=2.0Hz，1H），7.77（dd，J=2.4, 8.4Hz，1H），7.36（d，J=8.0Hz，1H），5.80（s，1H），3.67（t，J=4.8Hz, 4H），3.46（t，J=4.8Hz, 4H），2.44（s，3H），2.33（s，3H）。

4-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2N-NH2-2）

将 A2N-NO2-2（5.11g，15.5 mmol）加入由乙醇(330mL)、四氢呋喃(110mL)和水(55mL)组成的混合溶剂中，再加入氯化铵(0.83g,15.5 mmol)和用 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉(5.21g, 93.0 mmol)，加热至回流搅拌 2h，然后趁热过滤。旋蒸反应液得白色固体，加入水（100mL），用氨水调 pH 至 9 左右，再加入乙酸乙酯(200mL)搅拌，过滤得白色固体；有机滤液用无水硫酸钠干燥后旋蒸，得第二批白色固体。合并两批滤饼，真空干燥得白色固体产物 A2N-NH2-2 (4.31g，93%)：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）δ 8.50（s，1H），6.81（d，J=8.0Hz，1H），6.74（m，1H），6.57-6.60（m，1H），5.77（s，1H），4.72（s，2H），3.65（t，J=4.8Hz, 4H），3.40（t，J=4.8Hz, 4H），2.27（s，3H），2.01（s，3H）。

2-甲基-5-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2N-CAR-2）

将 A2N-NH2-2（4.20g,14.0 mmol）溶于二氯甲烷(70mL)，冷至 0℃快速滴氯甲酸对硝基苯酯（3.40g, 16.8 mmol）的二氯甲烷(70mL)溶液。滴加完毕后室温搅拌 4h，过滤干燥，得浅黄色产物 A2N-CAR-2 (6.44g, 92%)：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 9.85（br s，2H），8.31-8.34（m，2H），7.53-7.56（m，2H），7.30（d，J=8.4Hz, 1H），7.14（d，J=8.0Hz, 1H），5.98（s，1H），3.61（m，8 H），2.46（s，3H），2.32（s，3H）。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(2-甲基-5-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2N-3-2）

将 A2N-CAR-2（0.75g, 1.5mmol）和 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺(0.59g, 3mmol)溶于DMF(6mL)，加入三乙胺（0.46g, 4.5mmol），保温 40℃搅拌 9h，然后加入氢氧化钠水溶液(20mL)，再用二氯甲烷萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥后，旋蒸。硅胶柱层析纯化所得残留物，用乙酸乙酯：石油醚（1:1）洗脱，得微黄色固体 A2N-3-2 (0.23g, 29%)：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 9.41（s，1H），8.84（s，1H），8.13（m，1H），8.00（s，1H），7.91（d，J=2Hz，1H），7.60（m，2H），7.19（dd，J=2.4, 8.4Hz，1H），7.08(d，J=8.4Hz，1H)，5.95（s，1H），3.64（m，4H），3.46（m，4H），2.28（s，3H），2.19（s，3H）；MS-ESI m/z 521 $(M+H)^+$。

1-(2-甲基-5-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)-3-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)脲（A2N-18-2）

以 4-(吡咯烷-1-基)丁烷-1-胺(0.40g, 3mmol)代替 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺，采用类似于 A2N-3-2 的方法制备 A2N-18-2，得近白色固体（0.36g，26%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 8.74（s，1H），7.87（s，1H），7.55（s，1H），7.02（d，J=8.0Hz, 2H），6.50（s，1H），5.98（s，1H），3.65（m, 4H），3.47（m, 4H），3.10（m，2H），2.44（m，6H），2.27（s，3H），2.13（s，3H）， 1.67（m，4H），1.47（m，4H）；MS-ESI m/z 468 $(M+H)^+$ ,935 $(2M+H)^+$。

4.3 A2N 系列之 3

2-甲基-N-(4-甲基-3-硝基苯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺（A2N-NO2-3）

将 A2N-NO2-Cl.HCl（5g, 15.9mmol）和 1-甲基哌嗪（9.53g, 95.2 mmol）加入到DMSO(20mL)中，加热到 140℃搅拌 0.5h，然后在搅拌下趁热倾入冰水混合物(200mL)中，过滤干燥，得到黄色固体(5.43g，100%)：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$）δ 9.28（s，1H），8.48（d，J=2.4Hz，1H），7.76（d，J=8.8Hz，1H），7.36（d，J=8.8Hz，1H），5.81（s，1H），3.49(t，J=4.8Hz, 4H), 2.44（s，3H），2.36（t，J=4.8Hz，4 H），2.32（s，3H），2.21（s，3H）。

4-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2N-NH2-3）

将 A2N-NO2-3(5.69g, 13.7mmol)加入由乙醇(330mL)、四氢呋喃(110mL)和水(55mL)组成的混合溶剂中，再加入氯化铵(0.74g, 13.8mmol)和用 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉

(4.75g, 85mmol)，回流搅 2h，然后趁热过滤。旋蒸滤液，向所得残留物中加入乙酸乙酯（200mL）和水（100mL），用氨水调 pH 至 8~9，分取有机相，水相再用乙酸乙酯提取，合并有机相，无水硫酸钠干燥后旋蒸，得浅黄色固体 A2N-NH2-3 (4.83g，93% )：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 8.45（s，1H），6.80（d，J=8.0Hz，1H），6.73（d，J=1.6Hz，1H），6.58（dd，J=2.0, 8.0Hz，1H），5.76（s，1H），4.72（s，2H），3.42(t，J=4.8Hz, 4H), 2.34（t，J=4.8Hz，4 H），2.25（s，3H），2.20（s，3H），2.00（s，3H）。

3-(三氟甲基) -4-氯苯胺基甲酸 4-硝基苯酯（3-CAR）

取氯甲酸对硝基苯酯（1.21g, 6mmol）溶于二氯甲烷(15mL)，在 0℃以下缓慢滴加 3-(三氟甲基)-4-氯苯胺（0.98g, 5mmol）的二氯甲烷(10mL)溶液。滴加完毕后室温搅拌 2h，过滤得白色固体 3-CAR (1.08g，60%)：$^1$H-NMR （DMSO-$d_6$） δ 10.84（s，1H），8.31-8.34（m，2H），8.05（d，J=2.4Hz，1H），7.77-7.80（m，1H），7.70-7.72（m，1H），7.56-7.59（m，2H）。

4-(吡咯烷-1-基)丁胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（18-CAR）

将氯甲酸对硝基苯酯（2.42g, 12mmol）溶于二氯甲烷（20mL），在 0℃左右缓慢滴加 4-(吡咯烷-1-基)丁烷-1-胺(1.34g, 10mmol)的二氯甲烷（20mL）溶液，滴加完毕后室温搅拌 4h，旋蒸，向所得残留物中加入乙酸乙酯打浆，过滤得白色固体 18-CAR（2.60g，76%）。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(2-甲基-5-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A2N-3-3）

取 A2N-NH2-3（0.70g, 2.25mmol）、3-CAR(0.54g, 1.5 mmol)溶于 DMF(6mL)中，再加入三乙胺（0.46g, 4.5 mmol），控温 40℃搅拌 9h，然后向所得反应液中加入二氯甲烷(90mL)和 0.5mol/LNaOH 水溶液(20mL)。分取有机相，水洗后无水硫酸钠干燥，旋蒸，硅胶柱层析纯化所得残留物，以乙酸乙酯：乙醇（3:1~1:1）梯度洗脱，得微黄色固体 A2N-3-3 (0.14g，18%)：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$） δ 9.46（s,1H）, 8.86(s,1H), 8.16(d, J=2.0Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.91(d, J=2.4Hz，1H), 7.60（m,2H）, 7.17(dd, J=2.0,8.0Hz, 1H), 7.07(d,J=8.0Hz,1H), 5.97(s,1H), 3.49(t,J=4.8 Hz ,4H), 2.34(t,J=4.8 Hz ,4H), 2.27(s,3H), 2.193(s, 3H), 2.186(s, 3H)；MS-ESI m/z 534(M+H) $^+$,556(M+ Na) $^+$, 1089 （2M+Na） $^+$, 532(M-H) $^-$,568(M+Cl) $^-$,1111(2M+COOH) $^-$。

1-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)-3-(2-甲基-5-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)

脲（A2N-18-3）

以 18-CAR（0.45g, 1.3 mmol）代替 3-CAR，采用类似于 A2N-3-3 的方法制备 A2N-18-3，得浅黄褐色结晶（0.28g，45%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$）δ 8.68（s，1H），7.86（d, J=2.4Hz，1H），7.55(s，1H)，6.98-7.02（m，2H），6.50（m，1H），5.97(s, 1H)，3.48（t，J=4.8Hz,4H）, 3.09(m，2H)，2.50-2.54（m，6H），2.34（t，J=4.8Hz，4H），2.25（s，3H），2.20（s，3H），2.12（s，3H），1.69（m，4H），1.48（m, 4H）；MS-ESI m/z 481 $(M+H)^+$ ,503 $(M+Na)^+$ , 961 $(2M+H)^+$ , 983 $(2M+Na)^+$。

5. A3 系列化合物

5.1 A3 系列之 2

2-甲基-6-氯-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-0）

将 60%氢化钠（1.20g, 30mmol）溶于 THF（15mL），在 0℃时分批加入邻硝基苯胺（1.38g, 10mmol），搅拌 30min；再快速滴加 2-甲基-4,6-二氯嘧啶（1.63g, 10mmol）的 THF（15mL）溶液，滴加完毕后回流搅拌 2h。在搅拌下将所得反应物趁热倾入冰水混合物（200mL）中，过滤真空干燥得土灰色产物 A3-NO2-0（1.69g，64%）。

2-甲基-6-吗啉基-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-2）

将 A3-NO2-Cl（1.59g, 6 mmol）和吗啉（3.14g, 36 mmol）加入到 DMSO（10mL）中，氮气保护下在 140℃搅拌 4h，然后在搅拌下倾入冰水混合物（200mL）中，过滤析出固体，干燥得黄色固体 A3-NO2-2（1.48g，78%）。

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-2）

将 A3-NO2-2（1.48g, 4.7 mmol）和氯化铵（0.25g, 4.7 mmol）加入由乙醇（120 mL）：四氢呋喃（40 mL）和水（20mL）组成的混合溶剂中，再加入经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（1.58g, 28.2 mmol），回流搅拌 2h，通过硅藻土趁热过滤，旋蒸，向所得固体残留物中加入水（50mL），用氨水调 pH 至 9 左右，再加入乙酸乙酯打浆，过滤干燥，得灰白色固体 A3-NH2-2（0.83g，62%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 7.95（s,1H）,7.10(d, J=7.2Hz, 1H), 6.92(t, J=6.8Hz,1H), 6.77(m, 1H), 6.58(m, 1H), 5.40(s, 1H), 4.77(s, 2H), 3.60(m, 4H), 3.23（t，J=4.8Hz，4H），2.24(s,3H)。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(2-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A3-3-2）

将 A3-NH2-2（0.32g, 1.1mmol）和 3-CAR （0.36g, 1mmol）溶于 DMF（3 mL）中，再加入三乙胺（0.31g, 3 mmol），在 0℃搅拌过夜，然后向所得反应液中加入二氯甲烷

（90mL）和 0.5mol/LNaOH 水溶液（20mL），分取有机相，水洗数次后无水硫酸钠干燥，旋蒸。硅胶柱层析纯化所得残留物，以乙酸乙酯：石油醚（3:1）洗脱，得到白色固体 A3-3-2（0.13g，25%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 9.59（s，1H），8.35（s，1H），8.13(s，1H)，8.06（d，J=2.0Hz，1H），7.89-7.91（m，1H），7.59(m, 2H)，7.26（d，J=8.0 Hz，1H）,7.19(t，J=7.2 Hz，1H)，7.07（dt，J=1.2,7.2 Hz，1H），5.37（s，1H），3.55（m，4H），3.32（m，4H），2.24（s，3H）；MS-EI：m/z 506(M)。

1-(4-(吡咯烷-1-基)丁基)-3-(2-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A3-18-2）

将 A3-NH2-2（0.57g, 2mmol）、18-CAR（0.30g, 1mmol）溶于 DMF（3 mL）中，再加入三乙胺（0.31g, 3mmol），40℃搅拌过夜。向所得反应液中加入二氯甲烷（90mL）和 0.5mol/LNaOH 水溶液（20mL），分取有机相，水洗后无水硫酸钠干燥，旋蒸。硅胶柱层析纯化所得残留物，以乙醇：乙酸乙酯：三乙胺（150:50:1）洗脱，得到黄褐色固体 A3-18-2（0.12g，27%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 8.18（s，1H），7.82（d，J=8.4 Hz，1H），7.73(s，1H)，7.22（d，J=7.6 Hz，1H），7.11（t，J=8.0 Hz ，1H），6.97(m, 1H)，6.64（t，J=5.6 Hz，1H）, 5.35(s，1H)，3.60（t，J=4.8Hz，4H），3.34（t，J=4.8Hz，4H），3.07（m，2H），2.44(m, 6H), 2.25(s, 3H), 1.68（m，4H）, 1.43（t, J=3.2 Hz, 4H）；MS-EI：m/z 453（M）。

5.2 A3 系列之 3

2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-3）

将 A3-NO2-Cl（3.0g, 11mmol）和 1-甲基哌嗪（6.67g, 66mmol）加入到 DMSO（25mL）中，氮气保护下在 140℃时搅拌 4h，然后在搅拌下倾入冰水混合物中，过滤析出固体，干燥得黄色固体 A3-NO2-3（3.12g，84%）。

$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-3）

将 A3-NO2-3（2.6g, 8mmol ）和氯化铵（0.36g, 8mmol）加入由乙醇（90mL）、四氢呋喃（30mL）和水（15mL）组成的混合溶剂中，再加入经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（2.52g, 48mmol），回流搅拌 3h，趁热过滤，旋蒸。向所得固体残留物中加水（80mL），用氨水调 pH 至 9，再加入乙酸乙酯（150mL）打浆，过滤干燥得灰色固体 A3-NH2-3（2.15g，91%）：$^1$H-NMR（DMSO-$d_6$） δ 7.90（s,1H）,7.09(d, J=7.6Hz, 1H), 6.91(dt, J=1.6,7.6Hz, 1H), 6.75(dd, J=1.2,7.6Hz, 1H), 6.56(dt, J=0.8,6.8Hz, 1H), 5.39(s, 1H), 4.76(s, 2H), 3.37(m, 4H), 3.30（m，4H），2.22(s,3H)，2.18(s,3H)。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(2-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A3-3-3）

将 A3-NH2-3 （0.43g, 1.5mmol）和 3-CAR（0.54g, 1.5mmol）溶于无水 DMF（6mL）中，再加入三乙胺（0.46g, 4.5mmol），在 40℃搅拌过夜。向所得反应液中加入二氯甲烷（90mL）和 0.5%mol/L 氢氧化钠水溶液（20mL），分取有机相，水洗后无水硫酸钠干燥，旋蒸。硅胶柱层析纯化所得残留物，以乙醇：乙酸乙酯：三乙胺（150:50:1）洗脱，得到浅灰色固体 A3-3-3（0.27g，35%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ9.54（s，1H），8.27（s，1H），8.08(s，1H)，8.07(d，J=2.0Hz，1H)，7.87（d，J=8.4 Hz，1H），7.57(m, 2H)，7.26（d，J=7.6 Hz, 1H）, 7.18(d，J=7.2Hz，1H)，7.07（m，1H），5.35（s，1H），3.36（m，4H）, 2.23(s, 3H), 2.21 (m, 4H)，2.10（s，3H）；MS-ESI：m/z 520 $(M+H)^+$。

5.3 A3 系列之 1

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-0）

取 A3-NO2-0（2.07g, 7.8mmol）、氯化铵（0.83g, 15.6mmol）和经 1mol/L 盐酸活化的还原铁粉（2.63g, 46.8mmol）加入由乙醇（120 mL）：四氢呋喃（40 mL）和水（20mL）组成的混合溶剂中，回流搅拌 2h 后趁热过滤。旋蒸滤液，向所得固体残留物中加入水（50mL），用氨水调 pH 至 9，用乙酸乙酯（100mL，3×50mL）提取。合并提取液，用无水硫酸钠干燥后旋蒸，得墨绿色固体 A3-NH2-0（1.13g，62%）。

1-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)-3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基胺基)苯基)脲（A3-3-1）

将 A3-NH2-0 (0.47g, 2mmol)和 3-CAR（0.72g, 2mmol）溶于 DMF（10 mL），再加入三乙胺（0.61g, 6mmol），在 40℃搅拌过夜。向所得反应液中加入二氯甲烷（90mL）和 0.5%mol/L 氢氧化钠水溶液（20mL），分取有机相，水洗后无水硫酸钠干燥，旋蒸。向所得旋蒸浓缩液中加入 2-(哌嗪-1-基)乙醇(1.60g, 12mmol)和 DIEA(1.60g, 12 mmol)，在 80℃搅拌过夜。硅胶柱层析所得反应物，以乙醇：乙酸乙酯（3:1）洗脱，得到浅黄色固体 A3-3-1（0.12g，11%）：$^1$HNMR（DMSO-$d_6$） δ 9.54（s，1H），8.26（s，1H），8.09(s，1H)，8.05（s，1H），7.88（d，J=8.4 Hz，1H），7.57(s, 2H)，7.27（d，J=8.0 Hz,1H）,7.18(m，1H)，7.06（m，1H），5.36（s，1H），4.31（t，J=5.2Hz, 1H）,3.48(m，2H)，3.36（m，

4H）,2.34(m, 6H)，2.23（s，3H)；MS-ESI：m/z 550 $(M+H)^+$。

6. B 系列

6-氯-N-甲基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（B2M-$NO_2$-0）

将间硝基苯胺（17.0g，0.12mol)、4,6-二氯嘧啶（18.3g，0.12mol）加入丙酮（30ml）和水（90ml）的混合溶剂中，加入浓盐酸（2.5ml)，回流 2h。放冷，抽滤，滤饼水洗，真空干燥得粗品。将所得粗品溶于冰乙酸（160ml）和 DMF (250ml) 的混合溶剂中，加入乙酸钠（7.8g, 0.095mol)，升温至 90℃，趁热将所得反应液倾入水（2L）中，搅拌 1h。过滤，水洗滤饼，真空干燥（70℃，5h)，得 6-氯-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺，为黄色固体（26.7g，89%)。

将 6-氯-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺(5.0g，20mmol）和碳酸钾（7.2g，52.1mmol）投入 DMF（100ml)中，加入碘甲烷 (3.0g，21.1mmol)，25℃搅拌 10h。将反应物倒入冰水（1.2L）中，搅拌 2h。抽滤，滤饼水洗，真空干燥（70℃，5h)。得 B2M-$NO_2$-0，为黄色固体（4.8g，91%)：mp 98.5-100.5℃。

N-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（B2M-$NO_2$-2）

将 B2M-$NO_2$-0（5.0g，17.9mmol）溶于投入 DMSO（30ml）中，加入吗啉（9.4g，0.12mol)，145℃搅拌 0.5h。冷至 50℃，将反应液倒入冰水（200ml）中，搅拌 1h。过滤，水洗滤饼，真空干燥（70℃，5h)，得 B2M-$NO_2$-2，为黄色固体（5.8g，98%)：mp 165.8-168.8℃。

$N^1$-甲基-$N^1$-(6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（B2M-$NH_2$-2）

将 B2M-$NO_2$-2(4.0g，12.7mmol)溶于乙醇(200ml)，50℃搅拌至溶清，滴加 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$（10.0g，44.3mmol）的 6mol/L 盐酸（15ml）溶液，滴加完毕后升温，回流 2h。放冷，旋去部分乙醇，用 2mol/L 氢氧化钠水溶液调节 pH 至 9，以乙酸乙酯：乙醇（5:1）提取。合并有机层，依次用用水、饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，真空干燥（70℃，7h)，得 B2M-$NH_2$-2，为淡黄色固体（3.3g，91%)：mp：142-143.5℃；$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$) δ 8.31 (s，1H)，7.17-7.27(m，1H)，6.55-6.64（m，3H)，5.46（s，1H)，3.75（br s，2H)，3.70（t，J=4.8Hz，4H)，3.37-3.43（m，4H)，3.41（s，3H)。

1-(3-(甲基(6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基)苯基)-3-(5-甲基异恶唑-3-基)脲（B2M-20-2）

将 3-氨基-5-甲基异恶唑（0.21g，2.1mmol）溶于无水二氯甲烷（15ml)，滴加氯甲酸苯酯（0.34g，2.2mmol)，室温搅拌 1h。加入三乙胺（0.65g，6.4mmol)、B2M-$NH_2$-2（0.58g，

2.0mmol），回流搅拌 2h。放冷，旋蒸除去溶剂，加入乙酸乙酯（10ml）和 0.1mol/L 氢氧化钠水溶液（3ml），打浆 1h。过滤，洗涤滤饼，真空干燥（80℃，3h），得 B2M-20-2，为白色固体（0.30g, 36%）：$^1$H-NMR(DMSO-$d_6$) δ 9.53( s，1H），9.15( s，1H），8.16(d，J=0.8Hz，1H)，7.47（t，J=2.0Hz，1H），7.34-7.38（m，1H），7.25-2.27（m，1H），6.93-6.95（m，1H），6.51（s，1H）,5.66（s，1H），3.61（t，J=4.8Hz，4H），3.36-3.38（m，4H），3.36（s，3H）2.35（s，3H）；MS-ESI：m/z 410 $(M+H)^+$。

## 第二部分 生物学实施例

体外抗人肿瘤细胞系和人脐静脉内皮细胞增殖活性试验

1.1 材料与方法

样品配制：用 DMSO（Merck）溶解后，加入 PBS(-)配成 1000μg/mL 的溶液或均匀的混悬液，然后用含 DMSO 的 PBS(-)稀释。

细胞株：A549（人肺癌细胞）、HCT116（人肠癌细胞）、CEM（人白血病细胞）和 MCA-MB-435（人黑色素瘤细胞）和 HUVEC（人脐静脉内皮细胞）。以上细胞株均由上海医药工业研究院药理评价研究中心冻存和传代。

培养液：A549、HCT116、CEM 和 MCA-MB-435 为 DMEM+10%NBS+双抗、DMEM+10%FBS+双抗；HUVEC 为 DMEM+10～15%FBS+双抗。

全自动酶标仪：型号：WellscanMK-2，生产厂商：Labsystems。

试验方法：MTT 法。

A549、HCT116、CEM 和 MCA-MB-435：96 孔板每孔加入浓度为 4-5×$10^4$ 个/ml 的细胞悬液 100μl，置 37℃、5% $CO_2$ 培养箱内。24h 后，加入样品液，10μl/孔，设双复孔，37℃、5% $CO_2$ 下作用 72h。每孔加入 5mg/ml 的 MTT 溶液 20μl，作用 4h 后加入溶解液 100μl/孔，置培养箱内，溶解后用 MK-2 全自动酶标仪测 570nm OD 值。

HUVEC：96 孔板每孔加入浓度为 1×$10^5$ 个/ml 的细胞悬液 100μl，置 37℃、5% $CO_2$ 培养箱内。24h 后，加入样品液，10μl/孔，设双复孔，37℃、5% $CO_2$ 下作用 48h。每孔加入 5mg/ml 的 MTT 溶液 20μl，作用 4h 后加入溶解液 100μl/孔，置培养箱内，溶解后用 MK-2 全自动酶标仪测 570nm OD 值。

1.2 试验结果

试验结果见表 1。

表 1 具体的式 I 化合物对人肿瘤细胞的体外增殖抑制作用

| 样品名称 | 式 I 化合物 100μg/mL 时的抑制百分率（%） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | A549 | HCT116 | CEM | MDA-MB-435 | HUVEC |
| A1-1-0 | 80.03 | 99.47 | 63.50 | 76.77 | 89.17 |
| A1-1-1 | 100 | 100 | 100 | 93.91 | 100 |
| A1-3-1 | 100 | 100 | 100 | 92.21 | 100 |
| A1-4-1 | 100 | 100 | 100 | 93.61 | 100 |
| A1-13-1 | 100 | 99.63 | 100 | 100 | 100 |
| A1-19-1 | 60.47 | 59.62 | 94.75 | 70.10 | 65.79 |
| A1-1-2 | 44.99 | 78.35 | 92.77 | 18.18 | 98.03 |
| A1-3-2 | 71.05 | 100 | 94.33 | 85.84 | 100 |
| A1-4-2 | 35.70 | 25.25 | 0 | 0 | 41.55 |
| A1-6-2 | 84.15 | 81.95 | 100 | 81.22 | 100 |
| A1-7-2 | 40.04 | 100 | 0.30 | 24.24 | 25.80 |
| A1-8-2 | 35.24 | 35.67 | 5.97 | 21.02 | 21.44 |
| A1-10-2 | 31.84 | 34.63 | 39.72 | 35.48 | 31.62 |
| A1-11-2 | 4.85 | 49.29 | 30.09 | 38.33 | 13.49 |
| A1-12-2 | 29.70 | 70.51 | 25.11 | 51.23 | 46.93 |
| A2-1-0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-3-0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-18-0 | 0 | 20.93 | 26.64 | 36.18 | 66.29 |
| A2-19-0 | 57.95 | 96.48 | 94.65 | 98.76 | 98.53 |
| A2-1-1 | 100 | 98.05 | 100 | 100 | 100 |
| A2-3-1 | 100 | 98.76 | 100 | 100 | 100 |
| A2-4-1 | 100 | 97.87 | 100 | 100 | 100 |
| A2-13-1 | 100 | 98.61 | 100 | 100 | 100 |
| A2-19-1 | 48.46 | 95.22 | 92.05 | 80.97 | 74.84 |
| A2-1-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-2-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-3-2 | 100 | 100 | 99.50 | 100 | 100 |
| A2-4-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-6-2 | 66.64 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-10-2 | 0 | 29.38 | 13.27 | 75.27 | 100 |
| A2-11-2 | 28.97 | 29.41 | 42.21 | 45.71 | 97.61 |
| A2-12-2 | 51.72 | 23.20 | 21.26 | 32.30 | 53.47 |
| A2-13-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-14-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-15-2 | 20.44 | 54.68 | 1.11 | 21.96 | 53.27 |
| A2-16-2 | 50.84 | 89.81 | 68.74 | 57.79 | 100 |
| A2-17-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-18-2 | 8.28 | 11.39 | 81.59 | 38.15 | 46.91 |
| A2-19-2 | 26.86 | 67.13 | 30.63 | 54.58 | 93.27 |
| A2-1-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-2-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-3-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-4-3 | 88.72 | 97.02 | 92.04 | 100 | 100 |
| A2-11-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99.89 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| A2-12-3 | 40.42 | 29.00 | 27.42 | 26.42 | 30.98 |
| A2-13-3 | 90.18 | 97.58 | 92.60 | 100 | 100 |
| A2-14-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2-15-3 | 0 | 48.20 | 14.18 | 69.59 | 25.76 |
| A2-16-3 | 89.26 | 95.37 | 90.93 | 100 | 100 |
| A2-18-3 | 3.94 | 8.97 | 10 | 41.20 | 21.10 |
| A2-19-3 | 70.55 | 94.85 | 87.92 | 100 | 88.52 |
| A2M-1-0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-3-0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-1-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-3-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-4-2 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-10-2 | 14.95 | 38.47 | 13.79 | 39.35 | 26.19 |
| A2M-13-2 | 78.98 | 99.54 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-18-2 | 34.55 | 32.33 | 42.93 | 66.70 | 62.44 |
| A2M-19-2 | 28.92 | 73.71 | 30.92 | 62.98 | 31.21 |
| A2M-1-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-3-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-4-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-10-3 | 91.33 | 95.55 | 98.43 | 100 | 100 |
| A2M-13-3 | 100 | 99.89 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-14-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A2M-18-3 | 19.06 | 24.12 | 99.84 | 98.90 | 100 |
| A2M-19-3 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99.42 |
| A2N-3-1 | 100 | 100 | 100 | 77.59 | 100 |
| A2N-3-2 | 64.00 | 93.61 | 91.71 | 66.33 | 100 |
| A2N-18-2 | 0.52 | 4.70 | 29.19 | 67.55 | 89.70 |
| A2N-3-3 | 100 | 100 | 99.53 | 81.22 | 100 |
| A2N-18-3 | 0 | 22.48 | 3.21 | 26.12 | 39.28 |
| A3-3-1 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| A3-3-2 | 76.77 | 100 | 99.42 | 29.83 | 100 |
| A3-18-2 | 0 | 46.02 | 82.69 | 8.31 | 71.75 |
| A3-3-3 | 100 | 100 | 100 | 77.76 | 100 |
| 索拉非尼 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

体外蛋白激酶抑制试验

采用 Caliper mobility shift assay 方式（参见 Card A 等. *Journal of Biomolecular Screening*, 2009, 14(1):31-42.）测试 10 个式 I 化合物在 10μM 浓度下，在 ATP Km 浓度下对于 ALK、 Aurora A、EGFR、FGFR1、FLT-3、VEGFR-2、c-KIT、c-MET、PDGFRβ、TIE-2、p38α 等 11 个激酶的百分抑制率。检测的阳性对照为不加样品的空白组，阴性对照为 EDTA 组，参考化合物为 Staurosporine。所用仪器为 Caliper EZ Reader II。激酶反应条件见表 2。

表 2 激酶反应条件

| 激酶 | 激酶浓度 (nM) | ATP 浓度(μM) | 有无 $MnCl_2$ | 反应时间 |
|---|---|---|---|---|
| ALK | 0.8 | 82 | 无 | 1h |
| Aurora A | 3.5 | 33 | 无 | 1h |
| EGFR | 8 | 2.3 | 有 | 1h |
| FGFR-1 | 6 | 262 | 无 | 1h |
| FLT-3 | 0.45 | 97 | 无 | 1h |
| VEGFR-2 | 1.8 | 92 | 无 | 1h |
| c-KIT | 12 | 87 | 无 | 40min |
| c-MET | 4.5 | 75 | 无 | 1h |
| PDGFRβ | 6 | 38 | 无 | 5h |
| TIE-2 | 6 | 157 | 无 | 1h |
| p38 α | 6 | 195 | 无 | 1h |

采用 Invitrogen 公司 LanthaScreen™ 方式分别在 0.5μM 和 1.5μM 的 ATP 浓度下，测试 10 个式 I 化合物在 10μM 浓度下对于 BRAF 和 BRAF V599E 的百分抑制率，并测试 4 个式 I 化合物对于 BRAF 和 BRAF V599E 的 $IC_{50}$。操作方法分别参照 Invitrogen 公司提供的文件《PV3848 BRAF Assay Validation》和《PV3849 BRAF V599E Assay Validation》。

激酶百分抑制率测试结果见表 3 和表 4，$IC_{50}$ 测试结果见表 5。

表 3 10 个式 I 化合物对蛋白激酶的百分抑制率（%）

| 样品名称 | ALK | Aurora A | EGFR | FGFR-1 | FLT-3 | p38 α |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A1-3-1 | 28 | 50 | 7 | 3 | 89 | 44 |
| A2-3-0 | 65 | 95 | 98 | 95 | 92 | 2 |
| A2-1-2 | 17 | 55 | 11 | -7 | 56 | 4 |
| A2-1-3 | 63 | 25 | 38 | 32 | 65 | 16 |
| A2-3-2 | 26 | 15 | 2 | 0 | 47 | 30 |
| A2-3-3 | 101 | 14 | 58 | 92 | 88 | 0 |
| A2M-3-3 | 35 | 5 | 14 | 41 | 93 | 5 |
| A2M-14-3 | 19 | 22 | 4 | 19 | 63 | 5 |
| A2M-1-2 | 16 | 3 | 6 | 5 | 11 | 26 |
| A2N-3-1 | 14 | -6 | 0 | -1 | 23 | 9 |

表 4　10 个式 I 化合物对蛋白激酶的百分抑制率（续）（%）

| 样品名称 | VEGFR-2 | c-KIT | c-MET | PDGFRβ | TIE-2 | BRAF | BRAF V599E |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A1-3-1 | 83 | 98 | 6 | 99 | 87 | 74 | 84 |
| A2-3-0 | 96 | 85 | 96 | 99 | 102 | 103 | 104 |
| A2-1-2 | 3 | 56 | 35 | 41 | 35 | 96 | 98 |
| A2-1-3 | 59 | 83 | 33 | 96 | 91 | -1.3 | 0.5 |
| A2-3-2 | 15 | 23 | 14 | 46 | 49 | 99 | 105 |
| A2-3-3 | 87 | 67 | 65 | 101 | 97 | 31 | 31 |
| A2M-3-3 | 72 | 83 | 16 | 99 | 98 | 48 | 52 |
| A2M-14-3 | 57 | 50 | 42 | 102 | 73 | 9 | 0 |
| A2M-1-2 | -15 | 13 | 4 | 60 | 26 | 98 | 104 |
| A2N-3-1 | -21 | 62 | 25 | 100 | 75 | 48 | 58 |

表 5　4 个式 I 化合物对蛋白激酶的 $IC_{50}$（nM）

| 样品名称 | BRAF | BRAF V599E |
|---|---|---|
| A2-3-0 | 722 | 298 |
| A2-1-2 | 1068 | 626 |
| A2-3-2 | 271 | 142 |
| A2M-1-2 | 366 | 232 |

体内抗肿瘤活性试验

选择 5 个式 I 化合物，以索拉非尼为阳性对照，采用移植于裸鼠的人体肺癌 A549 模型，以 25mg/kg 剂量经口灌胃给药 12 天，以基于相对肿瘤体积（RTV）的肿瘤抑制率为主要指标考察其体内抗肿瘤作用，并通过观察受试裸鼠的体重变化初步考察其毒性反应。体内试验结果见表 6。

肿瘤体积计算公式为：$TV = ab^2/2$，其中 a 为肿瘤长径(mm)，b 为相垂直的肿瘤短径(mm)。相对肿瘤体积计算公式为：RTV = Vt/Vo，Vo 为分笼时（即 d0）测量所得肿瘤体积，Vt 为每一次测量时（即 d4、d8、d12、d16）的肿瘤体积。

$$\text{肿瘤抑制率}\% = \frac{\text{空白对照组平均 RTV} - \text{给药组平均 RTV}}{\text{空白对照组平均 RTV}} \times 100\%$$

表 6　5 个式 I 化合物对移植于裸鼠的 A549 人肺癌的抑瘤作用

| 组　别 | 剂 量 (mg/kg) | 给　药 方　案 | 动物数 始　终 | 动物体重 (g) (去瘤后) | RTV(d16) ($\bar{x}$ ±SD) | 抑瘤率 （%） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 空白对照 | 25 | ig×12 | 10　10 | 22.64±2.24 | 9.03±2.17 | |
| A1-3-1 | 25 | ig×12 | 6　6 | 22.21±1.44 | 7.33±1.69 | 18.83 |
| A2-3-2 | 25 | ig×12 | 6　6 | 19.72±2.15* | 5.24±1.01** | 41.93 |
| A2-1-3 | 25 | ig×12 | 6　6 | 20.30±0.50* | 6.71±0.77* | 25.67 |
| A2-3-3 | 25 | ig×12 | 6　6 | 19.52±1.57** | 7.00±1.93 | 22.54 |
| A2M-3-3 | 25 | ig×12 | 6　6 | 20.63±1.11* | 6.60±2.12* | 26.87 |
| 索拉非尼 | 25 | ig×12 | 6　6 | 20.26±0.78* | 4.48±1.09** | 50.35 |

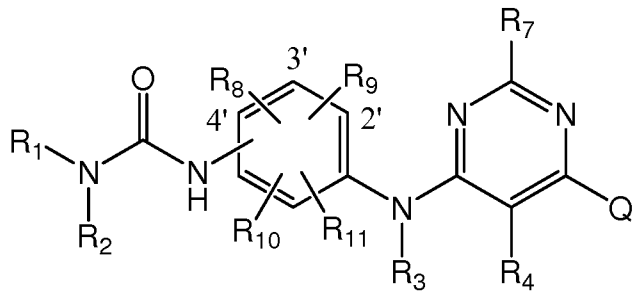
与空白对照组比较（t 检验）：*P<0.05，**P<0.01。

本发明式 I 化合物体外对人肿瘤细胞系和人脐静脉内皮细胞（HUVEC）具有生长抑制活性。所述人肿瘤细胞系包括但不限于 A549 人肺癌细胞、HCT116 人肠癌细胞、CEM 人白血病细胞和 MCA-MB-435 人黑色素瘤细胞。

本发明式 I 化合物体内对人肿瘤异种移植瘤具有生长抑制活性。所述人肿瘤异种移植瘤包括但不限于移植于裸鼠的 A549 人肺癌。

## 权利要求

1、一种如式 I 所示的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体；



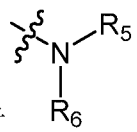
I

其中，$R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_8$ 烷基、取代或未取代的 $C_3$~$C_9$ 环烷基、取代或未取代的 $C_6$~$C_{14}$ 芳基、取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基；取代的烷基中的取代基为 4~9 元饱和杂环基，所述饱和杂环基的杂原子数为 1~4 个，杂原子为氮、氧或硫，如吡咯烷-1-基；取代的环烷基中的取代基为卤素、$C_1$~$C_3$ 烷基或 $C_1$~$C_3$ 烷氧基；取代的芳基或取代的杂芳基中的取代基为卤素、氰基、$C_1$~$C_3$ 的卤代烷基、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基、$C_2$~$C_3$ 烯基、$C_2$~$C_3$ 炔基、以及（连接 $C_1$~$C_3$ 烷基的胺甲酰基）取代的吡啶氧基中的一种或多种，每种取代基的数目为 0、1 或多个，取代基的位置可为芳基或杂芳基上可取代的任意位置，当芳基为苯环时，取代基的位置为脲侧链的邻位、间位或对位；杂芳基中的杂原子为氮、氧或硫，杂原子数为 1~5；

或者 $R_1$、$R_2$ 以及与 $R_1$、$R_2$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环，所述饱和杂环可额外含有 1~3 个杂原子，所述杂原子为氮、氧或硫，若额外包含氮原子，则该氮原子上无取代或由 $C_1$~$C_6$ 烷基取代；其中，所述的取代的 4~9 元饱和杂环中的取代基为卤素、$C_1$~$C_3$ 烷基或 $C_1$~$C_3$ 烷氧基；

$R_3$ 为氢或 $C_1$~$C_3$ 烷基；

$R_4$ 为氢、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基、卤素、氨基或氰基；

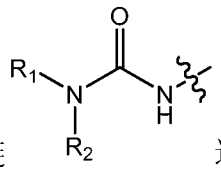
Q 为氢、卤素或者  ；其中，$R_5$ 和 $R_6$ 独立地为氢、取代或未取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基，所述取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基上的取代基为氨基、羟基、氰基、卤素、或者 $C_1$~$C_3$ 烷氧

基；

或者 $R_5$、$R_6$ 以及与 $R_5$、$R_6$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环，所述饱和杂环可额外含有 1~3 个杂原子，所述杂原子为氮、氧或硫；其中，所述的取代的 4~9 元饱和杂环中的取代基为卤素、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基或羟基取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基，取代基可以连接在饱和杂环中的碳原子或氮原子上；当所述的取代的 4~9 元饱和杂环中的取代基为 $C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基或羟基取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基时，取代基连接在饱和杂环中的碳原子或氮原子上，取代基为卤素时，取代基连接在饱和杂环中的碳原子上，

$R_7$ 为氢、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基或 $C_1$~$C_3$ 烷硫基；

$R_8$、$R_9$、$R_{10}$ 和 $R_{11}$ 独立地为氢、$C_1$~$C_3$ 烷基、$C_1$~$C_3$ 烷氧基、卤素或氰基；




脲侧链 连接在 2’、3’或 4’位。

2、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_8$ 烷基时，所述的 $C_1$~$C_8$ 烷基为 $C_1$~$C_6$ 烷基。

3、如权利要求 2 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_8$ 烷基时，所述的 $C_1$~$C_6$ 烷基为正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正己基。

4、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_3$~$C_9$ 环烷基时，所述的 $C_3$~$C_9$ 环烷基为 $C_3$~$C_8$ 环烷基。

5、如权利要求 4 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_3$~$C_9$ 环烷基时，所述的 $C_3$~$C_8$ 环烷基为环己基。

6、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_6$~$C_{14}$ 芳基时，所述的 $C_6$~$C_{14}$

芳基为 $C_6$~$C_{10}$ 芳基。

7、如权利要求 6 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_6$~$C_{14}$ 芳基时，所述的 $C_6$~$C_{10}$ 芳基为苯基或萘基。

8、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基时，所述的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基为 $C_3$~$C_9$ 杂芳基。

9、如权利要求 8 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基时，所述的 $C_3$~$C_9$ 杂芳基为 $C_3$~$C_5$ 杂芳基。

10、如权利要求 9 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基时，所述的 $C_3$~$C_5$ 杂芳基为噻唑基、吡啶基或者异恶唑基。

11、如权利要求 10 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基时，所述的噻唑基为噻唑-2-基，所述的吡啶基为吡啶-4-基或吡啶-2-基，所述的异恶唑基为异恶唑-3-基；

和/或，当取代的杂芳基中的取代基为 $C_1$~$C_3$ 烷基，杂芳基为异恶唑-3-基时，异恶唑-3-基被 $C_1$~$C_3$ 烷基取代后形成 5-$C_1$~$C_3$ 烷基异恶唑-3-基。

12、如权利要求 1~3 任一项所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代的 $C_1$~$C_8$ 烷基时，烷基中的取代基为 4~6 元饱和杂环基。

13、如权利要求 12 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代的 $C_1$~$C_8$ 烷基，烷基中的取代基为 4~6 元饱和杂环基时，所述的饱和杂环基为吡咯烷-1-基。

14、如权利要求 1、6~11 任一项所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型

物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_6$~$C_{14}$ 芳基，或者取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基时，取代的芳基或取代的杂芳基中的取代基为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

15、如权利要求 1、6~11 任一项所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_6$~$C_{14}$ 芳基，或者取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基，取代的芳基或取代的杂芳基中的取代基为 $C_1$~$C_3$ 的卤代烷基时，所述的卤代烷基为三氟甲基。

16、如权利要求 1、6~11 任一项所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_2$ 为氢，$R_1$ 为取代或未取代的 $C_6$~$C_{14}$ 芳基，或者取代或未取代的 $C_1$~$C_{13}$ 杂芳基，取代的芳基或取代的杂芳基中的取代基为（连接 $C_1$~$C_3$ 烷基的胺甲酰基）取代的吡啶氧基时，所述的（连接 $C_1$~$C_3$ 烷基的胺甲酰基）取代的吡啶氧基为 2-(N-甲基胺甲酰基)吡啶-4-氧基。

17、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_1$、$R_2$ 以及与 $R_1$、$R_2$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环时，所述的 4~9 元饱和杂环为 5~7 元。

18、如权利要求 17 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_1$、$R_2$ 以及与 $R_1$、$R_2$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环时，所述的 5~7 元饱和杂环为吗啉环。

19、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 Q 为卤素时，所述的卤素为氟、氯、溴或碘。

20、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_5$、$R_6$ 以及与 $R_5$、$R_6$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环时，所述的 4~9 元饱和杂环为 5~7 元。

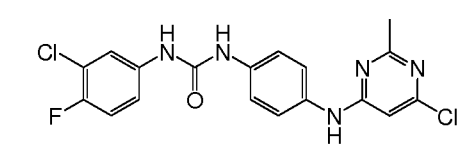
21、如权利要求 20 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_5$、$R_6$ 以及与 $R_5$、$R_6$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环时，所述的 5~7 元饱和杂环为吗啉环或哌嗪环。

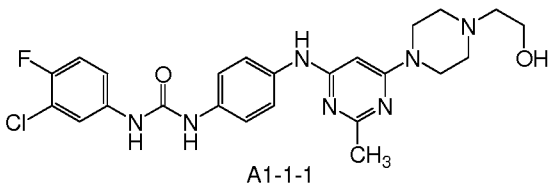
22、如权利要求 1、20 或 21 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、

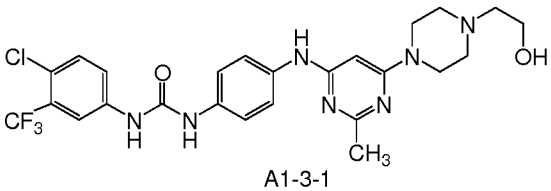
溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_5$、$R_6$ 以及与 $R_5$、$R_6$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环，所述的取代的 4~9 元饱和杂环中的取代基为羟基取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基时，所述的羟基取代的 $C_1$~$C_6$ 烷基为羟基取代的 $C_1$~$C_3$ 烷基。

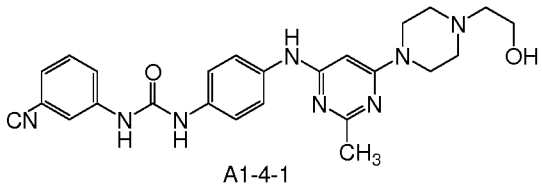
23、如权利要求 1、20 或 21 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：当 $R_5$、$R_6$ 以及与 $R_5$、$R_6$ 相连的氮原子一起成环为取代或未取代的 4~9 元饱和杂环时，所述的取代或未取代的 4~9 元饱和杂环为 4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基、吗啉基或 4-甲基哌嗪-1-基。

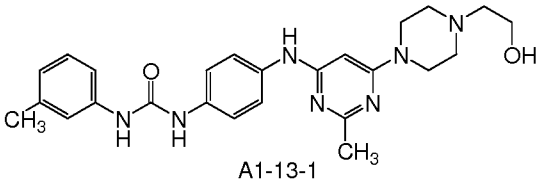
24、如权利要求 1 所述的脲类化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体，其特征在于：所述的化合物 I 为如下任一结构：

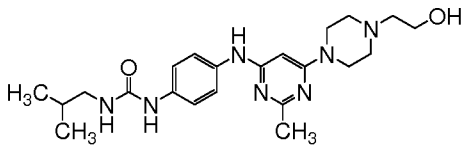

A1-1-0

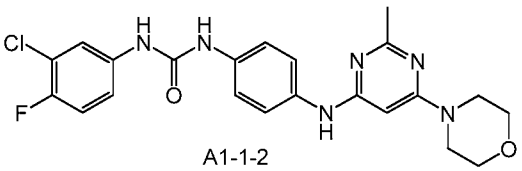

A1-1-1

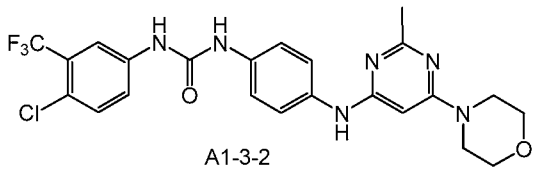

A1-3-1

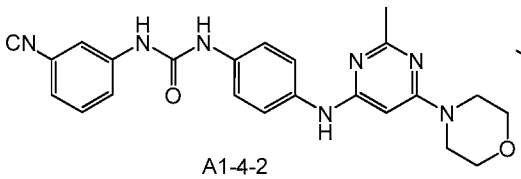

A1-4-1

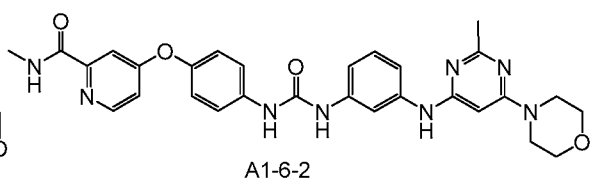

A1-13-1

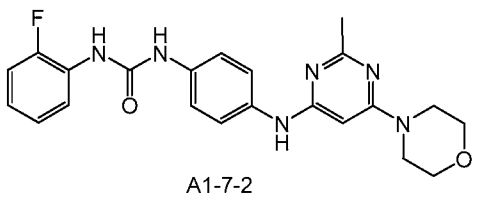

A1-19-1

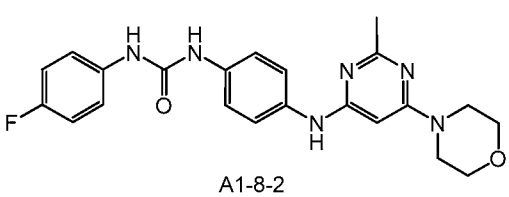

A1-1-2

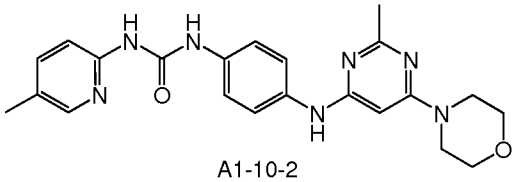

A1-3-2


A1-4-2

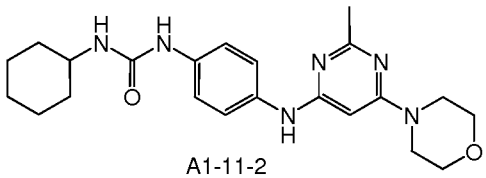

A1-6-2


A1-7-2

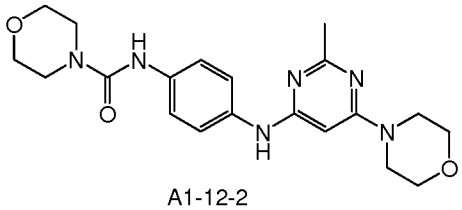

A1-8-2



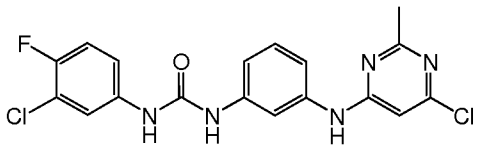
A1-10-2



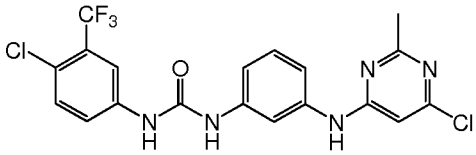
A1-11-2



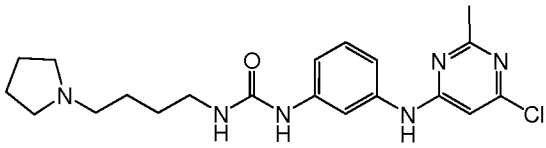
A1-12-2



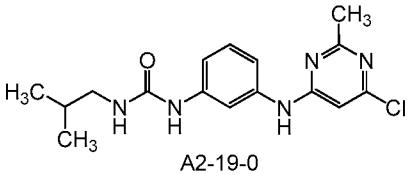
A2-1-0



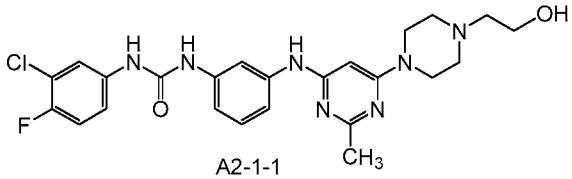
A2-3-0



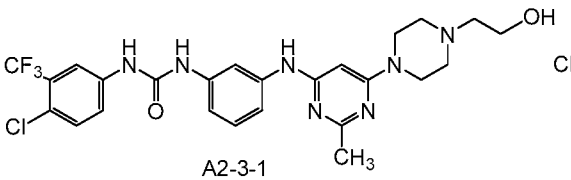
A2-18-0



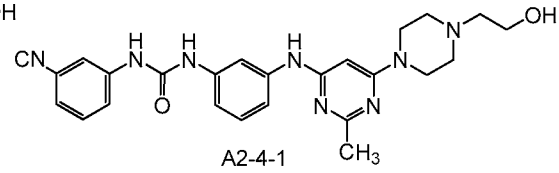
A2-19-0



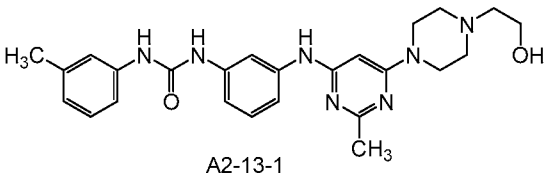
A2-1-1



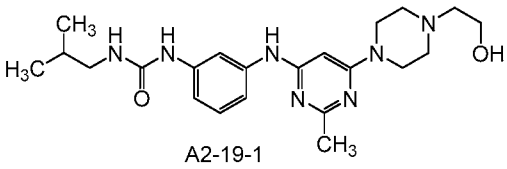
A2-3-1



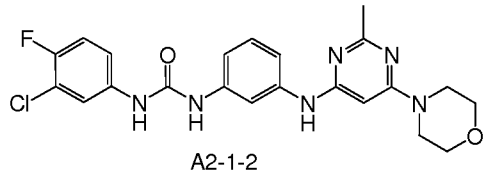
A2-4-1



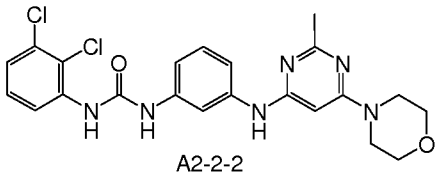
A2-13-1



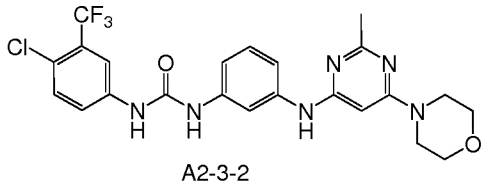
A2-19-1



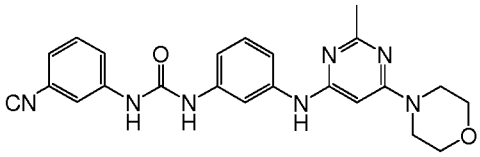
A2-1-2



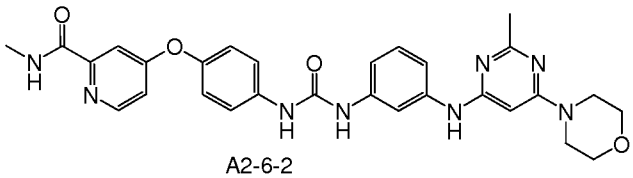
A2-2-2



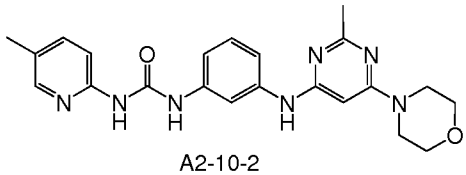
A2-3-2



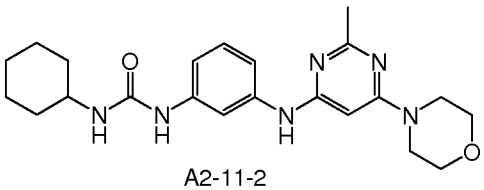
A2-4-2



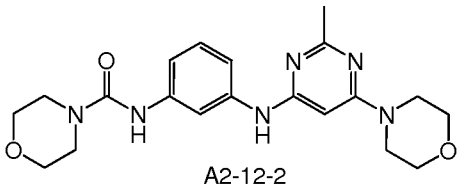
A2-6-2



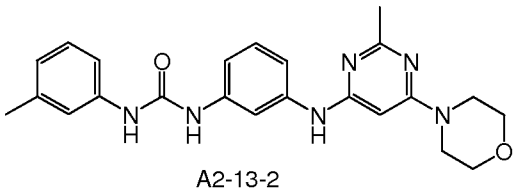
A2-10-2



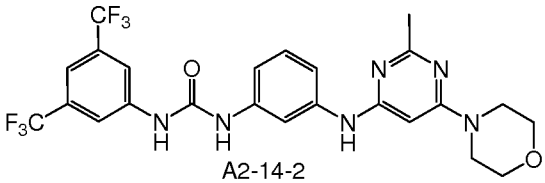
A2-11-2



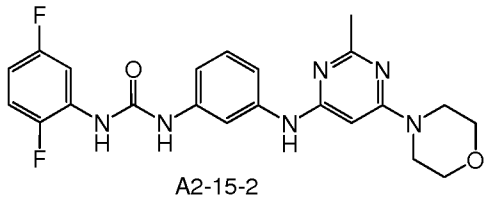
A2-12-2



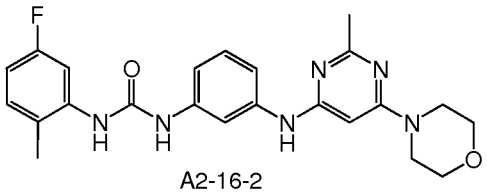
A2-13-2



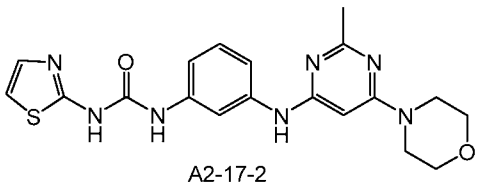
A2-14-2



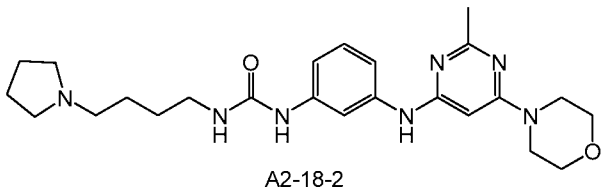
A2-15-2



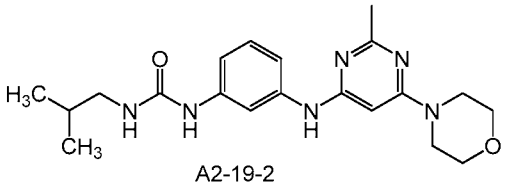
A2-16-2



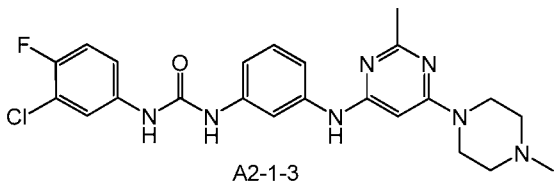
A2-17-2



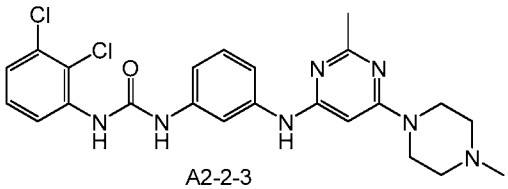
A2-18-2



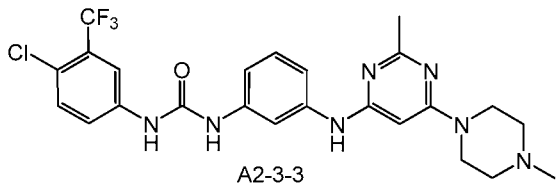
A2-19-2



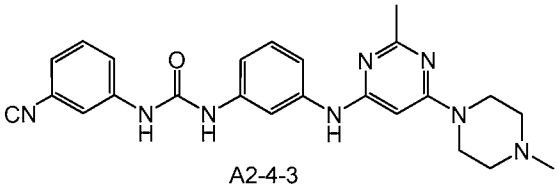
A2-1-3



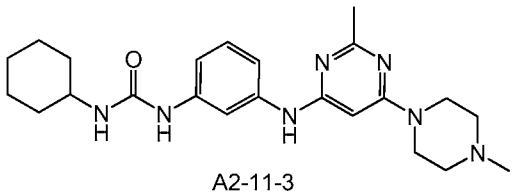
A2-2-3



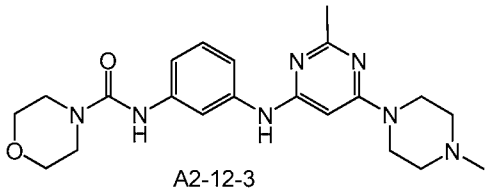
A2-3-3



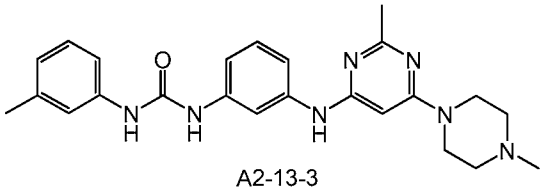
A2-4-3



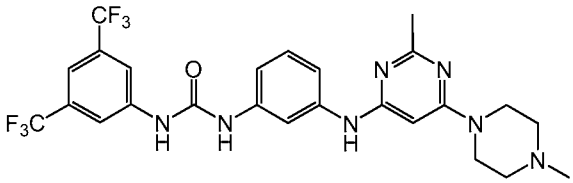
A2-11-3



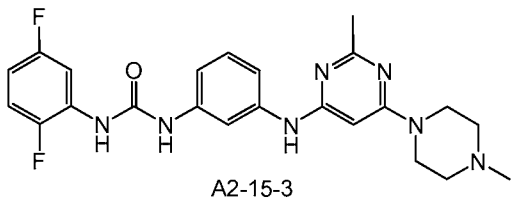
A2-12-3



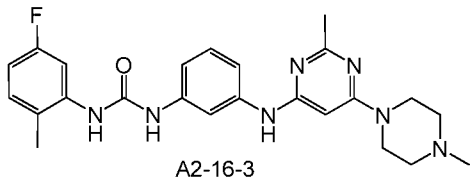
A2-13-3



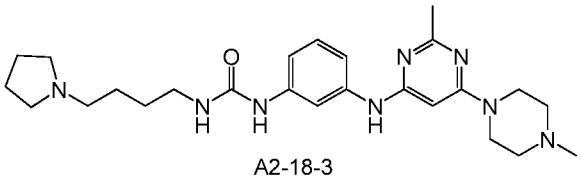
A2-14-3



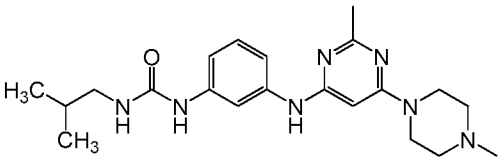
A2-15-3



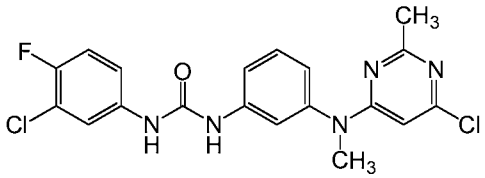
A2-16-3



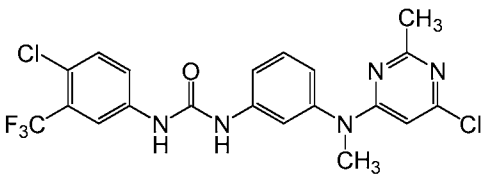
A2-18-3



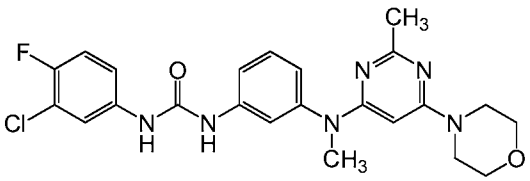
A2-19-3



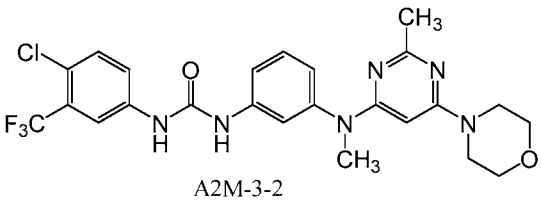
A2M-1-0



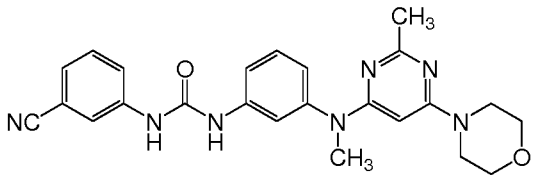
A2M-3-0



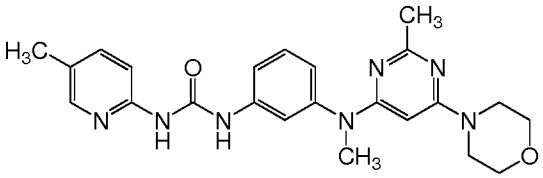
A2M-1-2



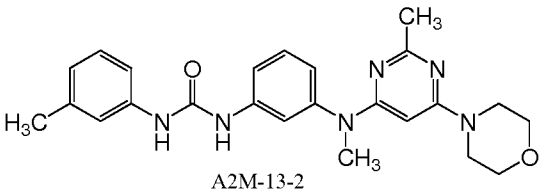
A2M-3-2



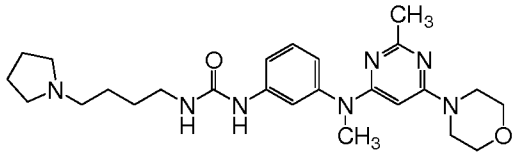
A2M-4-2



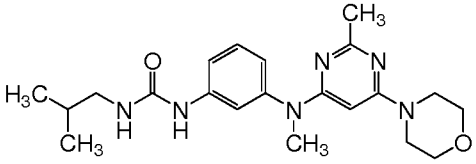
A2M-10-2



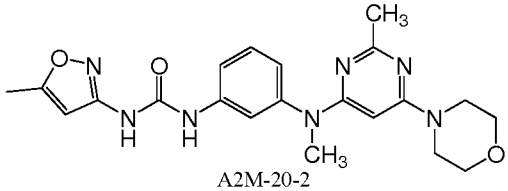
A2M-13-2



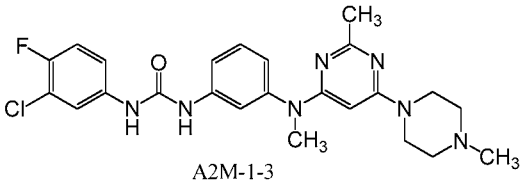
A2M-18-2



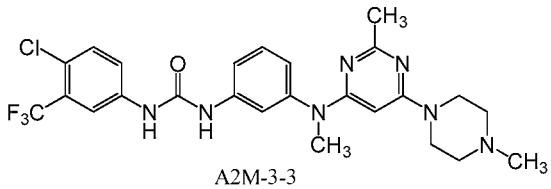
A2M-19-2



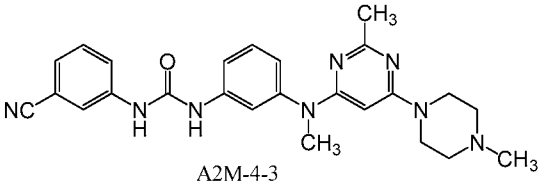
A2M-20-2



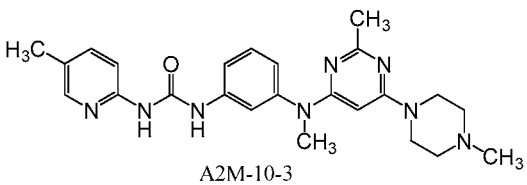
A2M-1-3



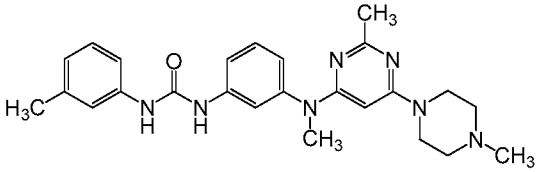
A2M-3-3



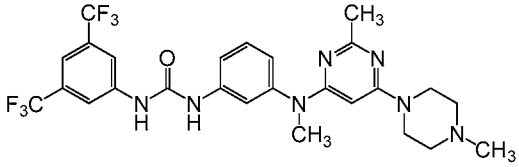
A2M-4-3



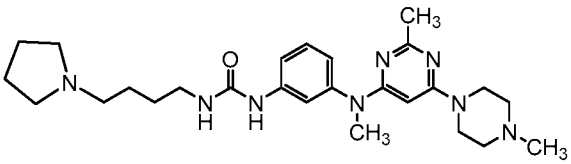
A2M-10-3



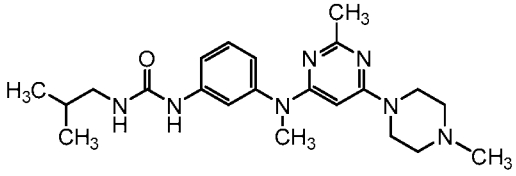
A2M-13-3



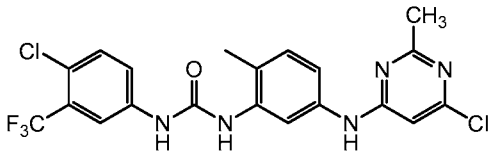
A2M-14-3



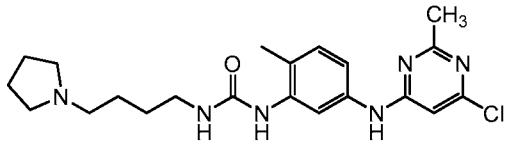
A2M-18-3



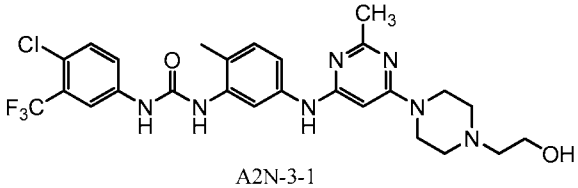
A2M-19-3



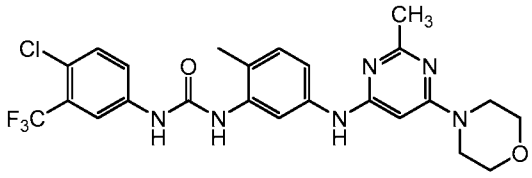
A2N-3-0



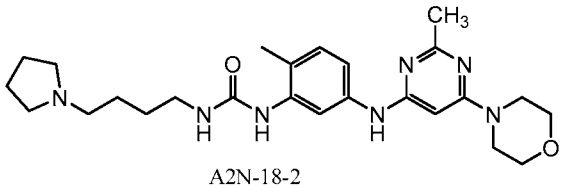
A2N-18-0



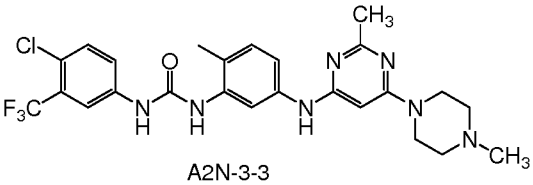
A2N-3-1



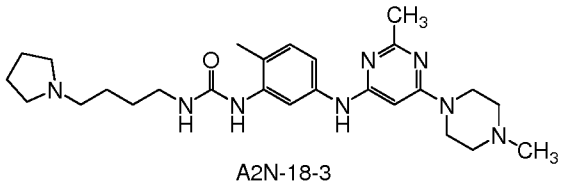
A2N-3-2



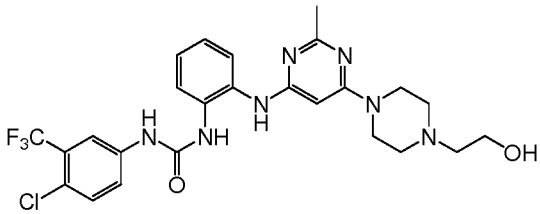
A2N-18-2



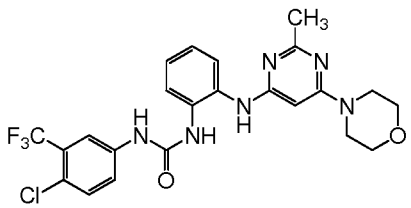
A2N-3-3



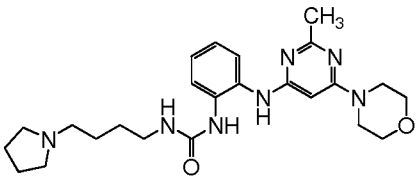
A2N-18-3



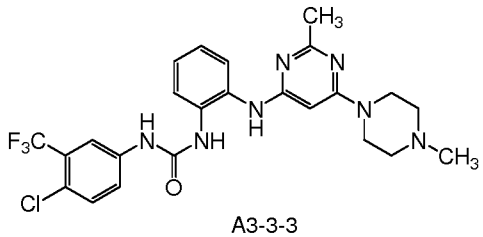
A3-3-1



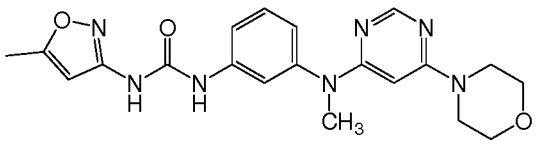
A3-3-2



A3-18-2



A3-3-3

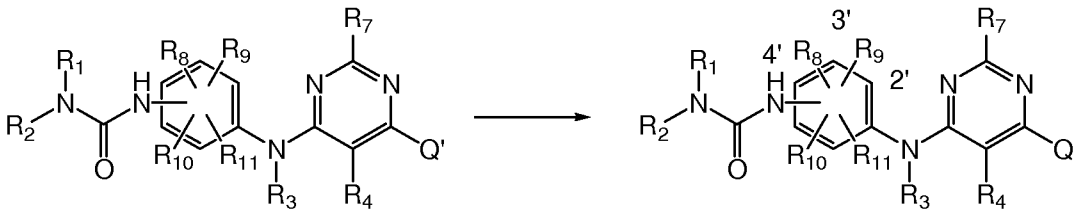


B2M-20-2

。

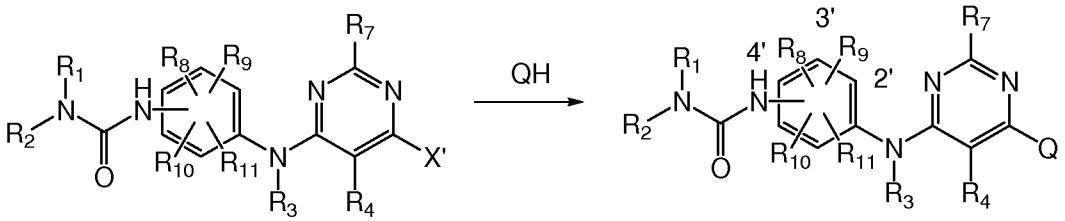
25、如权利要求 1 所述的脲类化合物的制备方法，其为下述方法中的任意一种：

方法一，当 Q 中包含羟基时，将化合物 IX 进行脱去羟基的保护基的反应，即可；化合物 IX 中，Q’为 Q 基团中的羟基被本领域常规的羟基保护基保护后的基团；



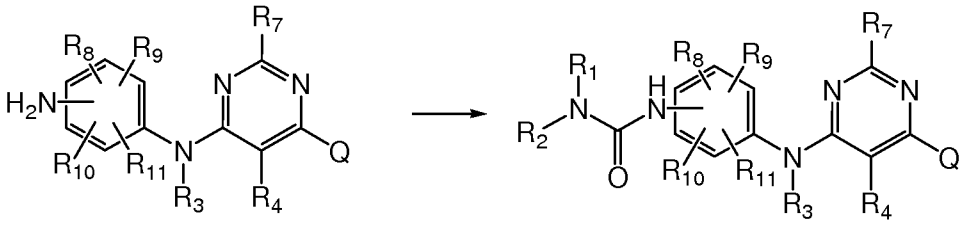
IX I

方法二，将化合物 XI 和 QH 进行缩合反应，即可；化合物 XI 中，基团 X’为本领域此类缩合反应中常用的离去基团；



XI I

方法三，当 Q 中不包含羟基时，将化合物 XIII 和 $R_1R_2NH$ 进行成脲反应，即可；



XIII I 。

26、如下所示的任一化合物：

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺（A1-NH2-0）、

4-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A1-CAR-0）、

2-甲基-6-吗啉基-N-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A1-NO2-2）、

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,4-二胺（A1-NH2-2）、

4-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A1-CAR-2）、

2-甲基-6-氯-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-0）、

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-0）、

3-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-0）、

2-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-2）、

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-2）、

3-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-2）、

2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2-NO2-3）、

$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2-NH2-3）、

3-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸(4-硝基苯)酯盐酸盐（A2-CAR-3）、

2-(4-(2-甲基-6-(4-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙醇（A1-NO2-1）、

2-(4-(2-甲基-6-(4-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-NO2-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(4-氨基苯胺)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-NH2-1A）、

2-(4-(6-(4-(3-(3-氯-4-氟苯基)脲基)苯胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A1-1-1A）、

2-(4-(6-(4-(3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)脲基)苯胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-3-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-(3-氰基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-4-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-(3-甲苯基)脲)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-13-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(4-(3-异丁基脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A1-19-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙醇（A2-NO2-1）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-硝基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-NO2-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-氨基苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-NH2-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-氯-4-氟苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-1-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-(三氟甲基)-4-氯苯基)酰脲)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-3-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-氰基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯

（A2-4-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-(3-甲基苯基)脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-乙酸乙酯（A2-13-1A）、

2-(4-(2-甲基-6-(3-(3-异丁基脲基)苯胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯（A2-19-1A）、

6-氯-N,2-二甲基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-0）、

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)-$N^1$-甲基苯-1,3-二胺（A2M-NH2-0）、

3-(甲基(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-0）、

2-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-2）、

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2M-NH2-2）、

3-(甲基(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)胺基) 苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-2）、

N,2-二甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A2M-NO2-3）、

$N^1$-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2M-NH2-3）、

3-(甲基(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)胺基) 苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2M-CAR-3）、

2-甲基-6-氯-N-(3-硝基-4-甲基苯基)嘧啶-4-胺（A2N-NO2-0）、

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)-4-甲苯-1,3-二胺（A2N-NH2-0）、

5-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基胺基)-2-甲基苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2N-CAR-0）、

2-甲基-N-(4-甲基-3-硝基苯基)-6-吗啉基嘧啶-4-胺（A2N-NO2-2）、

4-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2N-NH2-2）、

2-甲基-5-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基胺基)苯胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（A2N-CAR-2）、

2-甲基-N-(4-甲基-3-硝基苯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-胺（A2N-NO2-3）、

4-甲基-$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（A2N-NH2-3）、

3-(三氟甲基) -4-氯苯胺基甲酸 4-硝基苯酯（3-CAR）、

4-(吡咯烷-1-基)丁胺基甲酸 4-硝基苯酯盐酸盐（18-CAR）、

2-甲基-6-氯-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-0）、

$N^1$-(2-甲基-6-氯嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-0）、

2-甲基-6-吗啉基-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-2）、

$N^1$-(2-甲基-6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-2）、

2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(2-硝基苯基)嘧啶-4-胺（A3-NO2-3）、

$N^1$-(2-甲基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)苯-1,2-二胺（A3-NH2-3）、

6-氯-N-甲基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（B2M-$NO_2$-0）、

N-甲基-6-吗啉基-N-(3-硝基苯基)嘧啶-4-胺（B2M-$NO_2$-2）、

或者 $N^1$-甲基-$N^1$-(6-吗啉基嘧啶-4-基)苯-1,3-二胺（B2M-$NH_2$-2）。

27、如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备预防和/或治疗哺乳动物的与蛋白激酶介导的信号转导通路失调，或者异常血管新生相关的疾病的药物中的应用。

28、如权利要求 27 所述的应用，其特征在于：所述的疾病为肿瘤、糖尿病、自身免疫性疾病、神经退行性疾病、糖尿病性视网膜病、老年性黄斑退化、动脉硬化、银屑病或炎症。

29、如权利要求 28 所述的应用，其特征在于：所述的肿瘤为皮肤、脑部、肺部、淋巴细胞、肾脏、肝脏、胃、结肠、直肠、膀胱、头部、颈部、乳腺、甲状腺、食管、胰腺、前列腺或者妇产科的肿瘤，或者恶性血液病。

30、如权利要求 27 所述的应用，其特征在于：所述的蛋白激酶为酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶，和/或前述激酶的各种突变型。

31、如权利要求 30 所述的应用，其特征在于：所述的酪氨酸激酶为 EGFR、HER-2、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFRα、PDGFRβ、c-KIT、CSF-1R、FLT-3、c-MET、FGFR-1、TIE-2、p38α、SRC、LCK、FYN 或 HCK；所述的丝氨酸/苏氨酸激酶为 BRAF、CRAF、Aurora A 或 Aurora B；所述的突变型激酶为 BRAF V599E。

32、如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备具有人肿瘤异种移植瘤抑制活性的药物中的应用。

33、如权利要求 32 所述的应用，其特征在于：所述的人肿瘤异种移植瘤为移植于裸鼠的 A549 人肺癌。

34、如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备具有 A549 人肺癌细胞、HCT116 人肠癌细胞、CEM 人白血病细胞或 MCA-MB-435 人黑色素瘤细胞抑制活性的药物中的应用。

35、如权利要求 1 所述的化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体在制备具有人脐静脉内皮细胞抑制活性的药物中的应用。

36、包含如权利要求 1 所述的脲类化合物 I 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂合物或立体异构体的药物组合物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
**PCT/CN2012/073817**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 239/-, C07D 413/-, C07D 417/-, C07D 401/-, A61K 311-, A61P 3/-, A61P 35/-

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

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

CAPLUS; REG; WPI; EPODOC; CNKI; CPRS: DIAZINE, PYRIMIDINE, CARBAMIDE, UREA, TUMOR, DIABETE, PROTEIN KINASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2005048948 A2 (AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION et al.), 02 June 2005 (02.06.2005), see claims 1 and 31-32, and description, page 2, paragraphs 4-5, page 3, paragraph 1, page 4, paragraph 2, page 37, paragraph 3, page 38, paragraph 2, page 39, paragraph 4, page 79, paragraph 2, page 119, paragraphs 1-2 and 4, page 138, paragraph 3, page 205, paragraphs 2-3, page 206, compound O10, and page 240, left hand column, table, line 2 | 1-36 |
| X | WO 2007076473 A2 (KALYPSYS INC. et al.), 05 July 2007 (05.07.2007), see claims 1-2 and 13-30, and description, page 44, embodiments 1 and 72 | 1-36 |
| X | WO 2005026129 A1 (AXXIMA PHARMACEUTICALS AG et al.), 24 March 2005 | 1-36 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 13 June 2012 (13.06.2012) | **12 July 2012 (12.07.2012)** |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br>**CHEN, Weiliang**<br>Telephone No.: (86-10) **62086307** |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/073817

**C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| | (24.03.2005), see claim 1, and description, page 3, paragraphs 2-3, page 126, compound 38, and page 146, table 5 | |
| X | DATABASE REGISTRY [Online]. COLUMBUS, OHIO, US: CHEMICA LABSTRACTS SERVICE. retrieved from STN International, Columbus, USA. RN 1112422-49-7 [collected on 26 February 2009], RN 1112422-48-6 [collected on 26 February 2009], RN 1112422-46-4 [collected on 26 February 2009], RN 1112422-45-3 [collected on 26 February 2009], RN 1112422-44-2 [collected on 26 February 2009], RN 1112284-00-0 [collected on 26 February 2009], RN 1112283-99-4 [collected on 26 February 2009], RN 1112283-97-2 [collected on 26 February 2009], RN 1112282-01-4 [collected on 24 February 2009], RN 1112282-00-3 [collected on 24 February 2009], RN 1111058-43-5 [collected on 24 February 2009], RN 1111006-91-7 [collected on 24 February 2009], RN 1110969-38-4 [collected on 24 February 2009], RN 1031665-75-4 [collected on 29 June 2008], RN 1031665-72-1 [collected on 29 June 2008], RN 1031665-69-6 [collected on 29 June 2008], RN 1031665-66-3 [collected on 29 June 2008], RN 1031601-70-3 [collected on 29 June 2008], RN 1031601-68-9 [collected on 29 June 2008], RN 1031601-44-1 [collected on 29 June 2008], RN 1031601-42-9 [collected on 29 June 2008], RN 1031601-40-7 [collected on 29 June ], RN 1031601-38-3 [collected on 29 June 2008], RN 1031592-62-7 [collected on 29 June 2008], RN 1031592-60-5 [collected on 29 June 2008], RN 1031592-58-1 [collected on 29 June 2008], RN 1031592-56-9 [collected on 29 June 2008], RN 1031592-54-7 [collected on 29 June 2008], RN 1031553-92-0 [collected on 29 June 2008], RN 1031553-89-5 [collected on 29 June 2008], RN 1031553-86-2 [collected on 29 June 2008], RN 1031553-83-9 [collected on 29 June 2008] | 1, 6-7, 14-15, 20-21, 23-24 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
**PCT/CN2012/073817**

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|---|---|---|
| WO 2005048948 A2 | 02.06.2005 | US 2005165031 A1 | 28.07.2005 |
| | | US 2005192314 A1 | 01.09.2005 |
| | | US 2005197371 A1 | 08.09.2005 |
| | | US 2005267182 A1 | 01.12.2005 |
| | | EP 1684762 A2 | 02.08.2006 |
| | | AU 2004291147 A1 | 02.06.2005 |
| | | JP 2007512255 A | 17.05.2007 |
| | | US 2010173917 A1 | 08.07.2010 |
| | | WO 2005048948 A3 | 28.07.2005 |
| WO 2007076473 A2 | 05.07.2007 | US 2007155764 A1 | 05.07.2007 |
| | | WO 2007076473 A3 | 18.10.2007 |
| | | TW 200804349 A | 16.01.2008 |
| WO 2005026129 A1 | 24.03.2005 | EP 1678147 A1 | 12.07.2006 |
| | | US 2007191344 A1 | 16.08.2007 |
| | | US 8084457 B2 | 27.12.2011 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2012/073817**

**CONTINUATION OF CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:**

C07D 239/42 (2006.01) i

C07D 239/48 (2006.01) n

C07D 401/12 (2006.01) n

C07D 417/12 (2006.01) n

C07D 413/12 (2006.01) n

A61K 31/506 (2006.01) n

A61P 3/10 (2006.01) n

A61P 35/00 (2006.01) n

# 国际检索报告

国际申请号
**PCT/CN2012/073817**

**A. 主题的分类**

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

**B. 检索领域**

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D239/-, C07D413/-, C07D417/-, C07D401/-, A61K31/-, A61P3/-, A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CAPLUS;REG;WPI;EPODOC;CNKI;CPRS: 嘧啶、脲、肿瘤、糖尿病、蛋白激酶、DIAZINE、PYRIMIDINE、CARBAMIDE、UREA、TUMOR、DIABETE、PROTEIN KINASE

**C. 相关文件**

| 类　型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| X | WO 2005048948 A2 (AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION 等) 02.6 月 2005 （02.06.2005）参见权利要求 1、31-32，说明书第 2 页 4-5 段，第 3 页第 1 段，第 4 页第 2 段，第 37 页第 3 段，第 38 页第 2 段，第 39 页第 4 段，第 79 页第 2 段，第 119 页第 1-2、4 段，第 138 页第 3 段，第 205 页 2-3 段，第 206 页化合物 O10，第 240 页左栏表格第 2 行 | 1-36 |
| X | WO 2007076473 A2 (KALYPSYS INC 等) 05.7 月 2007（05.07.2007）参见权利要求 1-2、13-30，说明书 44 页实施例 1、72 | 1-36 |
| X | WO 2005026129 A1（AXXIMA PHARMACEUTICALS AG 等） 24.3 月 | 1-36 |

☒ 其余文件在 C 栏的续页中列出。　　☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

"&" 同族专利的文件

| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 13.6 月 2012（13.06.2012） | **12.7 月 2012 (12.07.2012)** |
| ISA/CN 的名称和邮寄地址：<br>中华人民共和国国家知识产权局<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088<br>传真号：　(86-10)62019451 | 受权官员<br>陈炜梁<br>电话号码：(86-10) **62086307** |

国际检索报告

国际申请号
**PCT/CN2012/073817**

**C(续). 相关文件**

| 类　型 | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
|---|---|---|
| | 2005（24.03.2005）参见权利要求 1，说明书第 3 页第 2-3 段，说明书 126 页化合物 38，说明书 146 页表 5 | |
| X | DATABASE REGISTRY [Online]. COLUMBUS，OHIO，US：CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE. 检索自 STN International，Columbus，USA. RN 1112422-49-7 [26.2 月 2009 年收入]，RN 1112422-48-6 [26.2 月 2009 收入]，RN 1112422-46-4 [26.2 月 2009 年收入]，RN 1112422-45-3 [26.2 月 2009 年收入]，RN 1112422-44-2 [26.2 月 2009 年收入]，RN 1112284-00-0 [26.2 月 2009 年收入]，RN 1112283-99-4 [26.2 月 2009 年收入]， RN 1112283-97-2 [26.2 月 2009 年收入] ，RN 1112282-01-4 [24.2 月 2009 年收入]，RN 1112282-00-3 [24.2 月 2009 年收入]，RN 1111058-43-5 [24.2 月 2009 年收入]，RN 1111006-91-7 [24.2 月 2009 年收入]，RN 1110969-38-4 [24.2 月 2009 年收入]，RN 1031665-75-4 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031665-72-1 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031665-69-6 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031665-66-3 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031601-70-3 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031601-68-9 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031601-44-1 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031601-42-9 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031601-40-7 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031601-38-3 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031592-62-7 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031592-60-5 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031592-58-1 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031592-56-9 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031592-54-7 [29.6 月 2008 年收入]， RN 1031553-92-0 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031553-89-5 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031553-86-2 [29.6 月 2008 年收入]，RN 1031553-83-9 [29.6 月 2008 年收入] | 1、6-7、14-15、20-21、23-24 |

# 国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号
**PCT/CN2012/073817**

| 检索报告中引用的专利文件 | 公布日期 | 同族专利 | 公布日期 |
|---|---|---|---|
| WO2005048948 A2 | 02.06.2005 | US2005165031 A1 | 28.07.2005 |
| | | US2005192314 A1 | 01.09.2005 |
| | | US2005197371 A1 | 08.09.2005 |
| | | US2005267182 A1 | 01.12.2005 |
| | | EP1684762 A2 | 02.08.2006 |
| | | AU2004291147 A1 | 02.06.2005 |
| | | JP2007512255 A | 17.05.2007 |
| | | US2010173917 A1 | 08.07.2010 |
| | | WO2005048948 A3 | 28.07.2005 |
| WO2007076473 A2 | 05.07.2007 | US2007155764 A1 | 05.07.2007 |
| | | WO2007076473 A3 | 18.10.2007 |
| | | TW200804349 A | 16.01.2008 |
| WO2005026129 A1 | 24.03.2005 | EP1678147 A1 | 12.07.2006 |
| | | US2007191344 A1 | 16.08.2007 |
| | | US8084457 B2 | 27.12.2011 |

续主题的分类：

C07D239/42 (2006.01) i

C07D239/48 (2006.01) n

C07D401/12 (2006.01) n

C07D417/12 (2006.01) n

C07D413/12 (2006.01) n

A61K31/506 (2006.01) n

A61P3/10 (2006.01) n

A61P35/00 (2006.01) n