



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I858413 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：111140026

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 04 日

(51)Int. Cl. : A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/04 美國

62/250,575

2016/02/17 美國

62/296,143

2016/05/25 美國

62/341,189

(71)申請人：德商默克專利有限公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

(72)發明人：哈克 貝亞 R HUCK, BAYARD R. (US)；古詩達 莎曼姍 M GOODSTAL, SAMANTHA M. (US)；吉米麥金 克勞德 GIMMI-MCKIM, CLAUDE (CH)

(74)代理人：王彥評

(56)參考文獻：

WO 2012/170976A2

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 60 頁

(54)名稱

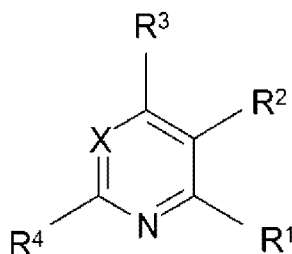
具有 B T K 抑制活性之嘧啶及吡啶化合物之用途

(57)摘要

本發明提供一種治療癌症之方法，其使用為布魯頓氏酪胺酸激酶(BTK)之抑制劑之嘧啶及吡啶化合物。

The present invention provides methods of treating cancer using pyrimidine and pyridine compounds which are inhibitors of Bruton's tyrosine kinase (BTK).

特徵化學式：





I858413

【發明摘要】

【中文發明名稱】

具有 BTK 抑制活性之嘧啶及吡啶化合物之用途

【英文發明名稱】

USE OF PYRIMIDINE AND PYRIDINE COMPOUNDS WITH BTK
INHIBITORY ACTIVITY

【中文】

本發明提供一種治療癌症之方法，其使用為布魯頓氏酪胺酸激酶 (BTK) 之抑制劑之嘧啶及吡啶化合物。

【英文】

The present invention provides methods of treating cancer using pyrimidine and pyridine compounds which are inhibitors of Bruton's tyrosine kinase (BTK).

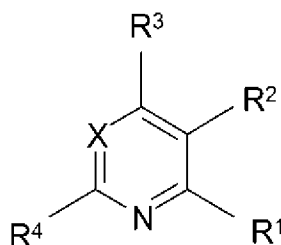
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

具有 BTK 抑制活性之嘧啶及吡啶化合物之用途

【英文發明名稱】

USE OF PYRIMIDINE AND PYRIDINE COMPOUNDS WITH BTK
INHIBITORY ACTIVITY

【技術領域】

【0001】本申請案主張 2015 年 11 月 4 日申請之 U.S. 臨時申請案 USSN 62/250,575、2016 年 2 月 17 日申請之 USSN 62/296,143、及 2016 年 5 月 25 日申請之 USSN 62/341,189 之權益，其完整內容係以參考文獻併入本文。

【0002】本發明係關於在哺乳類動物之癌症治療中，有用於作為治療劑之一系列的嘧啶及吡啶化合物。更具體而言，本發明之具體實施例描述不可逆的激酶抑制劑，其包括但不限於布魯頓氏酪胺酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase)(下文稱為：「BTK」)之抑制劑。除了將此等化合物併入包括其之醫藥組成物中以外，亦揭示製備前述化合物之方法。

【先前技術】

【0003】蛋白質激酶組成結構上相關的酵素大家族，該酵素負責控制細胞中各式各樣的訊息傳導過程 (Hardie, G. and Hanks, S.(1995) The Protein kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA)。激酶可藉由它們磷酸化的基質(例如，蛋白質-酪胺酸、蛋白質-

絲胺酸/蘇胺酸、脂質等)而被分類為各家族。通常對應於此等激酶家族中的每一者之序列基序(sequence motif)已被鑑定(例如, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596(1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414(1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429(1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596(1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361(1994))。

【0004】蛋白質激酶可藉由它們的調節機制來定性。此等機制包括例如：自磷酸化、藉由其他激酶的轉磷酸化、蛋白質-蛋白質交互作用、蛋白質-脂質交互作用、及蛋白質-多核苷酸交互作用。單一個蛋白質激酶可藉由一個以上的機制來調節。

【0005】藉由對標的蛋白質添加磷酸基團，激酶調節許多不同的細胞過程，包括但不限於增生、分化、凋亡、移動性(motility)、轉錄、轉譯及其他訊息傳導過程。此等磷酸化現象係作為可調整或調節標的蛋白質生物功能的分子開/關之開關而作用。標的蛋白質的磷酸化係回應多種細胞外信號(荷爾蒙、神經傳導物質、生長及分化因子等)、細胞週期現象、環境或營養壓力等而發生。適合的蛋白質激酶於訊息傳導途徑中發生作用以活化或不活化(直接或間接之任一者)例如代謝酵素、調節性蛋白質、受體、細胞骨架蛋白質、離子通道或泵、或者轉錄因子。由蛋白質磷酸化的控制缺陷所引起的不受控制的訊息傳導已被暗示涉及許多種疾病，包括例如炎症、癌症、過敏/氣喘、免疫系統的疾病及病症、中樞神經系統的疾病及病症、以及血管生成。

【0006】 BTK，為非受體酪胺酸激酶的 Tec 家族的成員，係於除了 T 淋巴球及自然殺手細胞之外的所有造血細胞類型中被表現的訊息傳導酵素。BTK 於將細胞表面 B 細胞受體刺激連接到下游細胞內反應的 B 細胞訊息傳導路徑中扮演著已被大量記載的角色。BTK 亦為 B 細胞發育、活化、訊息傳導及生存之調節劑 (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。此外，BTK 透過其他造血細胞訊息傳導路徑發揮生理效應，例如，於巨噬細胞中類鐸受體 (Toll like receptor, TLR) 及細胞介素 (cytokine) 受體 - 媒介的 TNF- α 產生、於肥大細胞中 IgE 受體 (Fc ϵ silonR1) 訊息傳導、於 B 譜系淋巴樣細胞 (B-lineage lymphoid cell) 中 Fas/APO-1 凋亡訊息傳導之抑制、及膠原刺激的血小板凝集。BTK 具有與 Src 家族激酶 (例如淋巴球特異性蛋白酪氨酸激酶 (Lck) 及 Lyn) 高度相似的 ATP 結合口袋 (ATP-binding pocket)。將 BTK 與其他激酶比較，於 491 種激酶中的 11 種中發現一保留的半胱胺酸殘基 Cys-481，特別是 Tec 及 EGFR (上皮生長因子受體) 激酶家族的成員。

【0007】 BTK 於 B 細胞之發育、分化、活化、及增生以及它們的抗體和細胞介素產生中扮演重要角色。此外，BTK 於其他免疫過程中扮演中心角色，例如藉由嗜中性球、肥大細胞及單核球之細胞介素生產；嗜中性球和肥大細胞之去顆粒；以及破骨細胞之分化/活化。一方面之 B 細胞活化、耐受性突破、及自體抗體產生，以

及另一方面之起源於單核球、嗜中性球和肥大細胞的加劇激活的促炎性環境(proinflammatory milieu)，在包括(但不限於)類風濕性關節炎和全身性紅斑狼瘡之自體免疫疾病的病因中是至關重要的。

【0008】可逆激酶抑制劑已被開發成治療性化合物。然而，此等可逆抑制劑已被確定有缺點。許多激酶的可逆抑制劑與ATP結合位交互作用。於激酶中ATP結合位的結構為高度保留的，因此難以開發選擇性抑制所欲(即標的)激酶的可逆抑制劑。此外，由於許多可逆性激酶抑制劑容易從其標的多肽解離，所以在延長的時間內保持抑制可能是困難的。因此，當使用可逆性激酶抑制劑作為治療劑時，經常需要接近毒性劑量及/或頻繁投藥以達成預期的生物效應。

【0009】因此，需要的是與其標的多肽共價結合，且不(實質上)結合偏離標的(off-target)多肽而發揮不期望的偏離標的效應的不可逆激酶抑制劑。

【發明內容】

【0010】本發明係針對用於治療及/或預防癌症(包括非霍奇金氏淋巴瘤外套細胞淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma mantle cell lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大B細胞淋巴瘤(Non-Hodgkins's Lymphoma diffuse large b-cell lymphoma)，包括abc亞型(subtype))的本文所示化學式的化合物。

【圖式簡單說明】

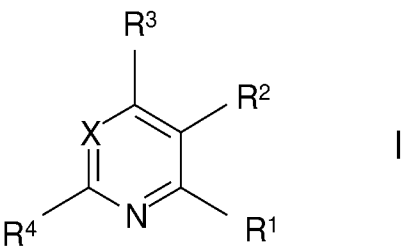
【0011】

無。

【實施方式】

【0012】本發明提供一系列新穎的嘧啶及吡啶激酶抑制劑。於一些具體實施例，該激酶抑制劑為酪胺酸激酶之不可逆抑制劑。於較佳具體實施例，該不可逆激酶抑制劑抑制 BTK。儘管本發明所描述的化合物無意被限定於任何特定的作用機制，但於一些具體實施例，該不可逆激酶抑制劑係藉由與 BTK 中的 Cys 481 形成共價鍵而發揮生理效應。值得注意地，於 BTK 中此 Cys 481 於其他激酶中發現同源物。本發明之具體實施例亦描述用於合成該不可逆抑制劑之方法、使用該不可逆抑制劑用於治療疾病(包括過度增生性(hyperproliferative)疾病)之方法。進一步描述包括不可逆激酶抑制劑之醫藥配方，該激酶抑制劑包括其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物或前藥，其為激酶抑制劑且有用於治療上述疾病。

【0013】於一態樣，本發明提供一種治療及/或預防癌症之方法，其包含對個體投予式(I)化合物：



其中：

- X 表示 CH 或 N，
- R¹ 表示 NH₂、CONH₂ 或 H，
- R² 表示 Hal、Ar¹ 或 Het¹，

R^3 表示 $NR^5[C(R^5)_2]_nHet^2$ 、 $NR^5[C(R^5)_2]_nCyc$ 、 Het^2 、 $O[C(R^5)_2]_nAr^2$ 、 $NR^5[C(R^5)_2]_nAr^2$ 、 $O[C(R^5)_2]_nHet^2$ 、 $NR^5(CH_2)_pNR^5R^6$ 、 $O(CH_2)_pNR^5R^6$ 或 $NR^5(CH_2)_pCR^7R^8NR^5R^6$ ，

R^4 表示 H 、 CH_3 或 NH_2 ，

R^5 表示 H 或者具有 1、2、3 或 4 個 C 原子的烷基，

R^6 $N(R^5)_2CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^3CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4(CH_2)_nCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $HC\equiv CCO$ 、 $CH_3C\equiv CCO$ 、 $CH_2=CH-CO$ 、 $CH_2=C(CH_3)CONH$ 、 $CH_3CH=CHCONH(CH_2)_n$ 、 $N\equiv CCR^7R^8CONH(CH_2)_n$ 、 $Het^4NH(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2CH_2O)_p(CH_2)_pCOHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $CH_2=CHSO_2$ 、 $ACH=CHCO$ 、 $CH_3CH=CHCO$ 、 $Het^4(CH_2)_pCONH(CH_2)_pHet^3$ -二基- $CH_2CH=CHCONH$ 、 $Ar^3CH=CHSO_2$ 、 $CH_2=CHSO_2NH$ 或 $N(R^5)CH_2CH=CHCO$ ，

R^7 、 R^8 一起表示具有 2、3、4、或 5 個 C 原子的伸烷基，

Ar^1 表示苯基或萘基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Hal 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $CONHAr^3$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 、 $OCyc$ 、 A 、 $COHet^3$ 、 OA 及/或 $OHet^3(CH_2)$ ，

Ar^2 表示苯基、萘基或吡啶基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Hal 、 OAr^3 、 $(CH_2)_nNH_2$ 、 $(CH_2)_nNHCOA$ 及/或 Het^3 ，

- Ar^3 表示苯基，其為未經取代或者經下列單、二或三取代： OH 、 OA 、 Hal 、 CN 及/或 A ，
- Het^1 表示具有 1 至 4 個 N 、 O 及/或 S 原子之單或雙環之飽和、未飽和或芳香族雜環，其可為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 及/或 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ ，
- Het^2 表示具有 1 至 4 個 N 、 O 及/或 S 原子之單或雙環之飽和雜環，其可為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Het^3 、 CycSO_2 、 OH 、 Hal 、 COOH 、 OA 、 COA 、 COHet^3 、 CycCO 、 SO_2 及/或 $=\text{O}$ ，
- Het^3 表示具有 1 至 4 個 N 、 O 及/或 S 原子之單環之未飽和、飽和或芳香族雜環，其可為未經取代或者經下列單、二或三取代： Hal 、 A 及/或 $=\text{O}$ ，
- Het^4 表示具有 1 至 4 個 N 、 O 及/或 S 原子之雙或三環之未飽和、飽和或芳香族雜環，其可為未經取代或者經下列單、二、三或四取代： A 、 NO_2 、 Hal 及/或 $=\text{O}$ ，
- Cyc 表示具有 3、4、5 或 6 個 C 原子之環狀烷基，其為未經取代、經下列單取代或二取代： R^6 及/或 OH ，且其可包含一雙鍵，
- A 表示具有 1-10 個 C 原子之未分支或分支烷基，其中 1-7 個 H 原子可經 F 及/或 Cl 置換，及/或其中一或二個非鄰接 CH_2 及/或 CH -基團可經 O 、 NH 及/或經 N 置換，

Hal 表示 F、Cl、Br 或 I，

n 表示 0、1、2、3 或 4，

p 表示 1、2、3、4、5 或 6，

及其醫藥上可使用的鹽類、互變異構物及立體異構物，包括其所有比率之混合物。

【0014】一般而言，所有出現多於一次的殘基可相同或不同，即彼此為獨立。於其他具體實施例，殘基及參數具有式(I)所表示的意義，除非另有明確表示。

【0015】於某些具體實施例，Het¹ 表示哌啶基、哌啉基、吡咯啶基、咪啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒吡基、吡吡基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吡啶基、苯并-1,3-二氧雜環戊烯基(dioxolyl)、吡啶基、氮雜雙環(azabicyclo)[3.2.1]辛基、氮雜雙環[2.2.2]辛基、咪唑啶基、氮呋基、氮呋基、苯并-2,1,3-噻二唑基、四氫呋喃基、二氧戊環基(dioxolanyl)、四氫噻吩基、二氫吡咯基、四氫咪唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、四氫吡啶基、二氫吡啶基或二氫苯并二氧雜環己二烯基(dihydrobenzodioxinyl)，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 及 / 或 $(CH_2)_nAr^3$ 。

【0016】於某些具體實施例，Het¹ 表示吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫吡啶基或二氫苯并二氧雜環己二烯基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 及 / 或 $(CH_2)_nAr^3$ 。

【0017】於某些具體實施例，Het² 表示哌啶基、哌啉基、吡咯啶基、咪啉基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[2.2.2]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[4.5]癸基、2,7-二氮雜螺[4.4]壬基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜螺[3.3]庚基、6-氮雜螺[3.4]辛基、7-氮雜螺[3.5]壬基、5-氮雜螺[3.5]壬基、咪唑啶基、氮呔基、氮呔基、四氫呋喃基、二氧戊環基、四氫噻吩基、四氫咪唑基、四氫吡唑基、四氫吡啶基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代：R⁶、Het³、CycSO₂、OH、OA、COA、COHet³、CycCO、SO₂ 及/或=O。

【0018】於某些具體實施例，Het³ 表示哌啶基、哌啉基、吡咯啶基、咪啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒呋基、吡呋基、咪唑啶基、氮呔基、氮呔基、四氫呋喃基、二氧戊環基、四氫噻吩基、二氫吡咯基、四氫咪唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、四氫吡啶基或二氫吡啶基，其每一者可為未經取代或者經下列單、二或三取代：Hal、A 及/或=O。

【0019】於某些具體實施例，Het³ 表示哌啶基、吡咯啶基、咪啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、二氫吡咯基、二氫吡唑基或二氫吡啶基，其每一者可為未經取代或者經下列單、二或三取代：Hal、A 及/或=O。

【0020】於某些具體實施例，Het⁴ 表示六氫噻吩并[3,4-d]咪唑基、苯并[c][1,2,5]嘧二唑基或 5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮雜硼雜環己三烯-4-陽離子-陰離子基(5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-uidyl)，其每一者可為未經取代或者經下列單、二、三或四取代：A、NO₂、Hal 及/或=O。

【0021】於某些具體實施例，

X 表示 CH 或 N，

R¹ 表示 NH₂、CONH₂ 或 H，

R² 表示 Hal、Ar¹ 或 Het¹，

R³ 表示 NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc、Het²、O[C(R⁵)₂]_nAr²、NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr²、O[C(R⁵)₂]_nHet²、NR⁵(CH₂)_pNR⁵R⁶、O(CH₂)_pNR⁵R⁶ 或 NR⁵(CH₂)_pCR⁷R⁸NR⁵R⁶，

R⁴ 表示 H，

R⁵ 表示 H 或者具有 1、2、3 或 4 個 C 原子之烷基，

R⁶ N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH、Het³CH₂CH=CHCONH、CH₂=CHCONH(CH₂)_n、Het⁴(CH₂)_nCOHet³-二基-CH₂CH=CHCONH、HC≡CCO、CH₃C≡CCO、CH₂=CH-CO、CH₂=C(CH₃)CONH、CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n、N≡CCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n、Het⁴NH(CH₂)_pCOHet³-二基-CH₂CH=CHCONH、Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂O)_p(CH₂)_pCOHet³-二基-CH₂CH=CHCONH、CH₂=CHSO₂、ACH=CHCO、CH₃CH=CHCO、Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-二基-CH₂CH=CHCONH、

$\text{Ar}^3\text{CH}=\text{CHSO}_2$ 、 $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{NH}$ 或 $\text{N}(\text{R}^5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}$ ，

R^7 、 R^8 一起表示具有 2、3、4、或 5 個 C 原子之伸烷基，

Ar^1 表示苯基或萘基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Hal 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 CONHAr^3 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 、 OCyc 、 A 、 COHet^3 、 OA 及/或 $\text{OHet}^3(\text{CH}_2)$ ，

Ar^2 表示苯基或萘基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Hal 、 OAr^3 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOA}$ 及/或 Het^3 ，

Ar^3 表示苯基，其為未經取代或者經下列單、二或三取代： OH 、 OA 、 Hal 、 CN 及/或 A ，

Het^1 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、咪啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒嗪基、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并三唑基、吲哚基、苯并-1,3-二氧雜環戊烯基、吲唑基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[2.2.2]辛基、咪唑啶基、氮呋基、氮呋基、苯并-2,1,3-噻二唑基、四氫呋喃基、二氧戊環基、四氫噻吩基、二氫吡咯基、四氫咪唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、四氫吡啶基、二氫吡啶基或二氫苯并二氧雜環己二烯基，其每一

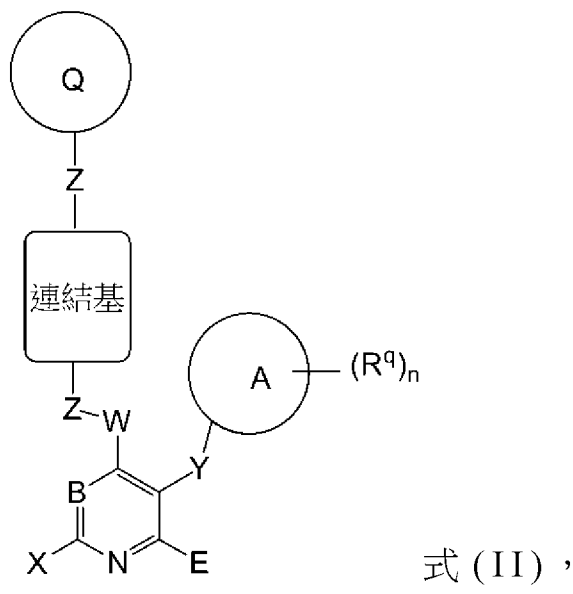
者為未經取代或者經下列單、二或三取代：
 R^6 、 $O(CH_2)_nAr^3$ 及 / 或 $(CH_2)_nAr^3$ ，

Het² 表示哌啶基、哌啉基、吡咯啶基、咪啉基、氮雜雙環[3.2.1]辛基、氮雜雙環[2.2.2]辛基、2,7-二氮雜螺[3.5]壬基、2,8-二氮雜螺[4.5]癸基、2,7-二氮雜螺[4.4]壬基、3-氮雜雙環[3.1.0]己基、2-氮雜螺[3.3]庚基、6-氮雜螺[3.4]辛基、7-氮雜螺[3.5]壬基、5-氮雜螺[3.5]壬基、咪唑啶基、氮呔基、氮呔基、四氫呔喃基、二氧戊環基、四氫噻吩基、四氫咪唑基、四氫吡唑基、四氫吡啶基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、**Het³**、**CycSO₂**、**OH**、**OA**、**COA**、**COHet³**、**CycCO**、**SO₂** 及 / 或 **=O**，

Het³ 表示哌啶基、哌啉基、吡咯啶基、咪啉基、呔喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、嗒吡基、吡吡基、咪唑啶基、氮呔基、氮呔基、四氫呔喃基、二氧戊環基、四氫噻吩基、二氫吡咯基、四氫咪唑基、二氫吡唑基、四氫吡唑基、四氫吡啶基或二氫吡啶基，其每一者可為未經取代或者經下列單、二或三取代：**Hal**、**A** 及 / 或 **=O**，

- Het⁴ 表示六氫嘧吩并[3,4-d]咪唑基、苯并[c][1,2,5]嘧二唑基或 5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮雜硼雜環己三烯-4-陽離子-陰離子基，其每一者可為未經取代或者經下列單、二、三或四取代：A、NO₂、Hal 及/或=O，
- Cyc 表示具有 3、4、5 或 6 個 C 原子之環狀烷基，其為未經取代或經 R⁶ 單取代，且其可包含一雙鍵，
- A 表示未分支或分支之具有 1-10 個 C 原子之烷基，其中 1-7 個 H 原子可經 F 及/或 Cl 置換，及/或其中一或二個未鄰接的 CH₂ 及/或 CH-基團可經 O、NH 及/或經 N 置換，
- Hal 表示 F、Cl、Br 或 I，
- n 表示 0、1、2、3 或 4，
- p 表示 1、2、3、4、5 或 6。

【0022】於某些具體實施例，本發明提供一種治療及/或預防癌症之方法，其包含投予個體式(II)之化合物：



及其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、鹽之溶劑合物、或前藥，

其中：

X 為 H 或 CH₃ 或 NH₂，

Y 為 H、Hal 或為不存在，

B 為 N 或 CH，

E 為 NH₂ 或 H，

W 為 NR、O 或環狀胺，

Z 係獨立為 CH₂、CH₃、CH₂-CH₂、CH-CH₂、H、NH 或為不存在，

「連結基(linker)」為(CH₂)_n，其中：n 為 1、2 或 3；

或者選自下列之可選擇性經取代的基團：苯基環、芳基環、雜芳基環、分支或未分支烷基、具有 1-4 個獨立選自氮或氧之雜原子之 5-6 員單環之雜芳基環、具有 1-3 個獨立選自氮或氧之雜原子之 4-7 員飽和或部分未飽和雜環、或者具有 1-5 個獨立選自氮或氧之雜原子之 7-10 員雙環之飽和或部分未飽和雜環狀環、或者具有 1-5 個雜原子附著於雜飽和環之 7-10 員雙環之飽和或部分未飽和雜環狀環；連結基亦可為可選擇性經雜原子(獨立選自氮或氧)取代之環烷、可選擇性經 -NH 或 OH 取代之環烷、稠合或橋聯環或者可選擇性經取代的可選擇性含有雜原子之螺環狀環(spirocyclic ring)，

- A 為單或雙環之芳香族的同素環或雜環，具有 0、1、2、3 或 4 個 N 及/或 O 原子、以及 5、6、7、8、9 或 10 個骨架 C 原子，其可為未經取代、或者彼此獨立經下列單、二或三取代：Hal、OH 或 OR，
- Hal 為 F、Cl、Br 或 I，
- R 係獨立為氫、氧或選自下列之可選擇性經取代的基團：C₁₋₆ 直線或環狀脂肪族、苺基、苯基、可選擇性經 1、2 或 3 個 O 原子取代之苯基、具有 1-2 個獨立選自氮、氧之雜原子之 4-7 員雜環狀環、或者具有 1-4 個獨立選自氮或氧之雜原子之 5-6 員單環之雜芳基環、或者具有 0、1、2、3 或 4 個 N、O 原子及 5、6、7 或 8 個 C 骨架原子之單或雙環之芳香族的同素環或雜環，其可為未經取代、或者彼此獨立經下列單、二或三取代：Hal、A、OH、NH₂、腈、及/或 CH(Hal)₃；或者為具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個 C 原子之未分支或分支直線烷基，其中一或二個 CH₂ 基團可經 O 原子及/或經 -NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-CONH-、-NHCO-或 -CH=CH-基團置換，且其中 1-3 個 H 原子可經 Hal 置換，
- R^q 係選自 --R、--A、鹵素、--OR、--O(CH₂)_rOR、--R(NH)、--NO₂、--C(O)R、--CO₂R、--C(O)N(R)₂、--NRC(O)R、--NRC(O)NR₂、--NRSO₂R、或 --N(R)₂，

R 為 1-4，

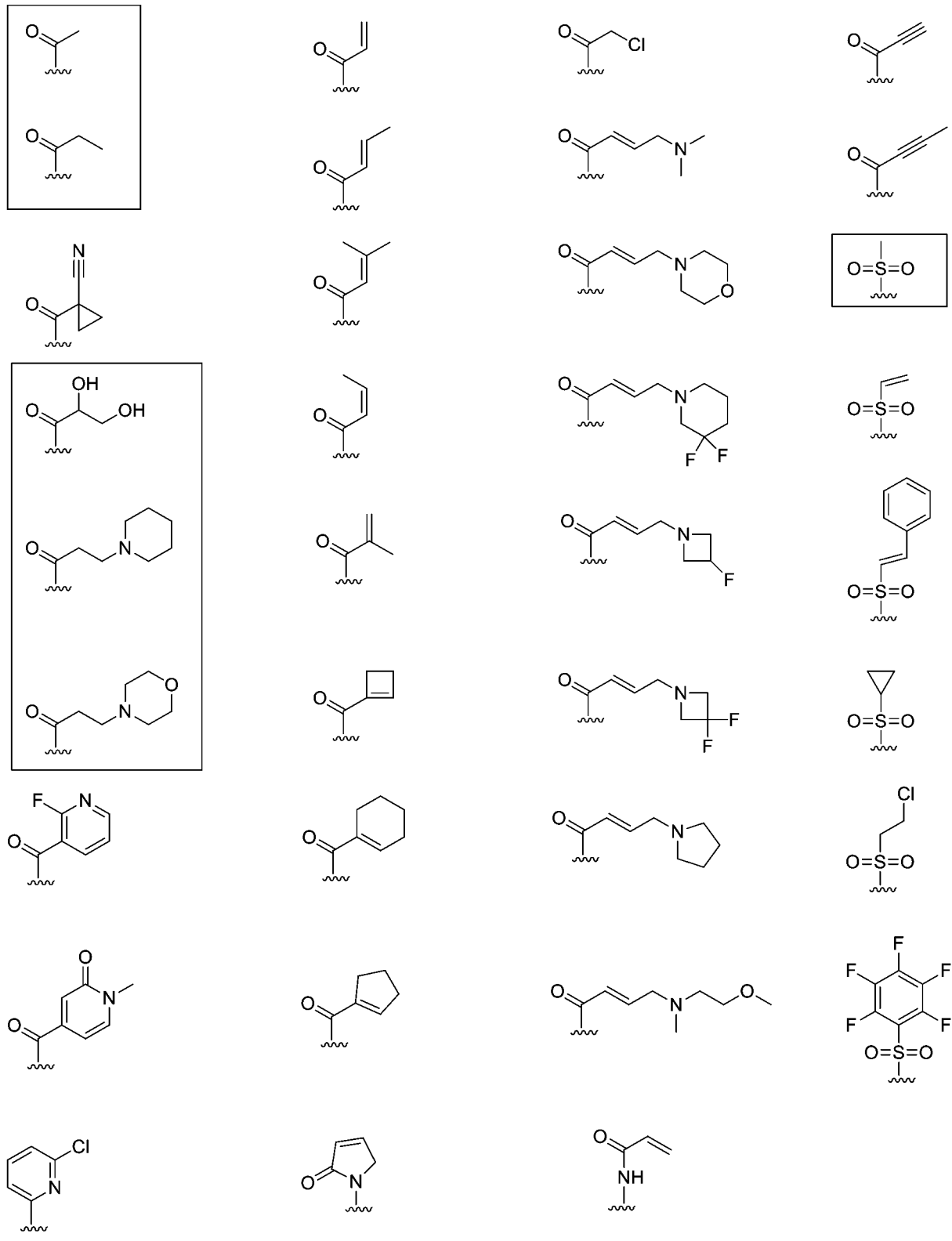
n 為 0-4，及

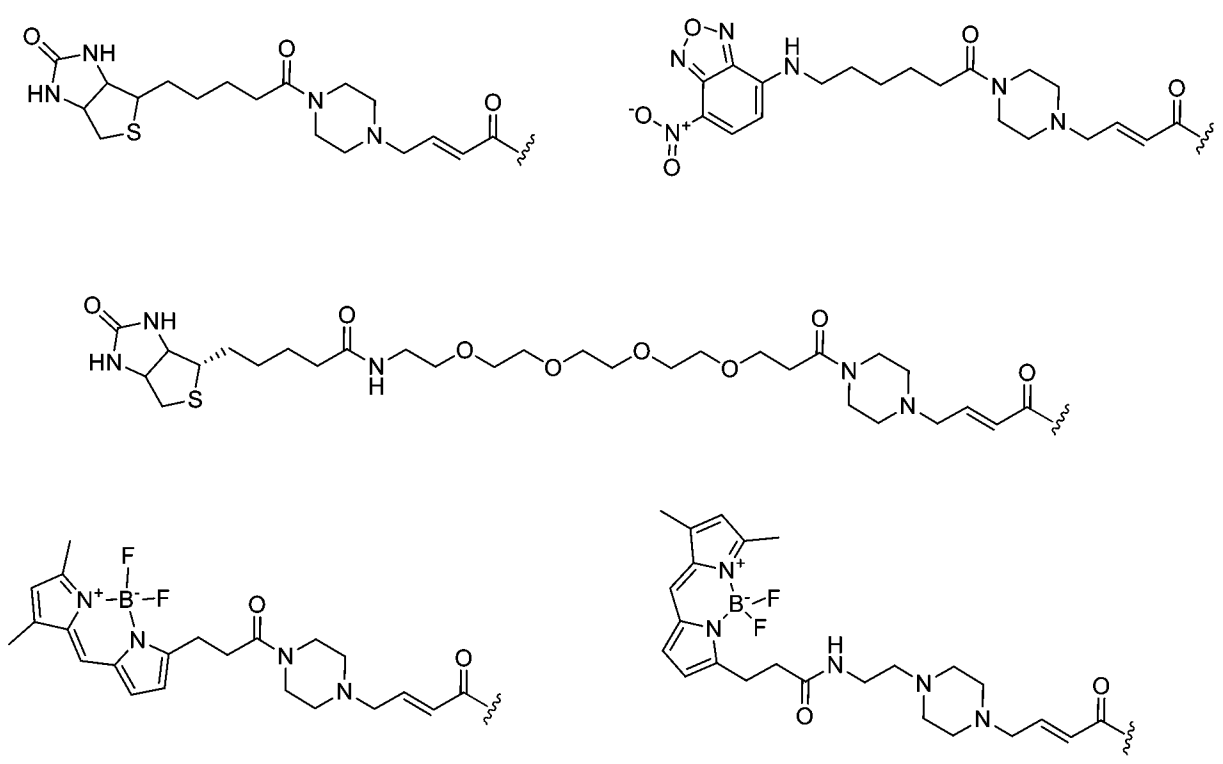
Q 為親電子基，例如彼等列於表 1 者，其中該親電子基可進一步包含一彈頭(warhead)。

【0023】如本文所使用，術語「彈頭」係指如本發明所請求之化合物的一部分、官能基或取代基，其中，該部分、官能基或取代基共價鍵結至存有的胺基酸(例如半胱胺酸、離胺酸、或任何其他可形成該共價鍵之無論是天然的還是經修飾的胺基酸)，例如，於指定配位體內之結合區域中，其中該彈頭與該配位體結合，其中該彈頭與該標的蛋白質之結合區之間的共價鍵結發生在其中該蛋白質之生理功能係不可逆地被抑制的條件下。

【0024】儘管本發明對於如上式(II)中所示的取代基 Q，無意被限於特定基團，但於某些具體實施例，取代基 Q 係選自表 1 所列之基團。於表 1 之所有化合物，出現在框內者並非如上定義的「彈頭」。

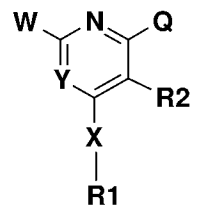
【 0025 】 表 1





其中，「」表示式(II)中 Q 對 Z 的鍵結點。

【0026】於某些具體實施例，本發明提供一種治療及/或預防癌症之方法，其包含投予個體式(III)之化合物：



式(III)，

及其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、鹽之溶劑合物、或前藥，

其中：

- X 為 O 或 NH，
- Y 為 N 或 CH，
- W 為 H、NH₂ 或 CONH₂，
- Q 為 H 或 NH₂，
- R¹ 為 L¹-R⁴-L²-R⁵，

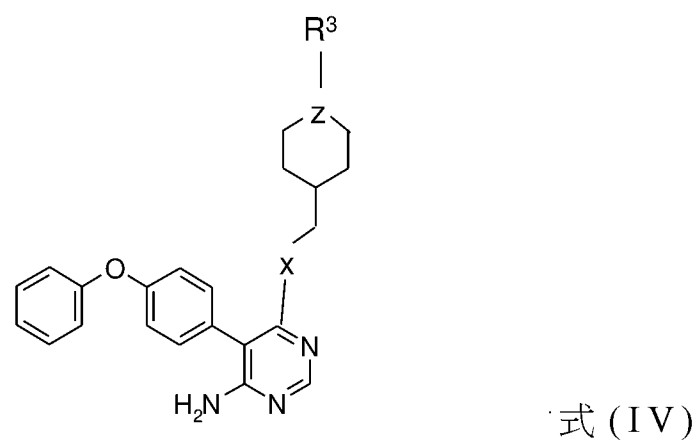
- R^2 為 $M^1-S^4-M^2-S^5$,
- L^1 為一單鍵、亞甲基、或可經 N 或 NH_2 單或二取代之環狀 A ,
- R^4 為 Ar、A 或環狀 A , 其可經 N、-O-或 Hal 單或二取代 ,
- R^5 為 Ar、A 或環狀 A , 其可經 N、-O-或 Hal 單或二取代或為不存在 ; 於較佳具體實施例 , R^5 係選自 2-氟吡啶、1-甲基吡啶-2(1H)-酮及 2-氯吡啶組成的群組 ,
- L^2 為 H、-O-、經取代或未經取代之 C_1-C_4 烷基、經取代或未經取代之 C_1-C_4 雜烷基、 C_1-C_6 烷氧基烷基、 C_1-C_8 烷基胺基烷基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜芳基、 C_1-C_4 烷基(芳基)、 C_1-C_4 烷基(雜芳基)、 C_1-C_4 烷基(C_3-C_8 環烷基)、或 C_1-C_4 烷基(C_2-C_8 雜環烷基) ; 於一些具體實施例 , L^2 為 $--CH_2--O--(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 、 $--CH_2--N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 C_1-C_4 烷基(苯基)、或 C_1-C_4 烷基(5 或 6 員雜芳基) ; 於一些具體實施例 , L^2 為 -A- ; 於一些具體實施例 , L^2 為不存在 ; 於本發明之較佳具體實施例 , L^2 係選自丁-3-烯-2-酮、丙烷-2-酮、(E)-5-(二甲基胺基)戊-3-烯-2-酮、(E)-戊-3-烯-2-酮、戊-3-炔-2-酮、1-氯丙烷-2-酮、(甲基磺醯基)乙烷、(E)-5-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)戊-3-烯-2-酮或(Z)-戊-3-烯-2-酮組成的群組 ,

- M¹ 為一單鍵，
- S⁴ 為 Ar、A 或環狀 A，其可經 N、-O-或 Hal 單或二取代；於本發明之較佳具體實施例，S⁴ 為 5 至 6 員雜芳香族環，
- M² 為 O、NH、CH₂ 或為不存在，
- S⁵ 為 H、Ar、A 或環狀 A，其可經 N、-O-或 Hal 單或二取代；於本發明之某些具體實施例，S⁵ 係選自丁-3-烯-2-酮、苯、(E)-5-(二甲基胺基)戊-3-烯-2-酮、乙基苯、1-乙基-2-甲氧基苯、苯胺及(E)-5-咪啉基戊-3-烯-2-酮組成的群組；於本發明之一些具體實施例，S₅ 為不存在，
- Ar 為單或雙環形之芳香族同素環或雜環，具有 0、1、2、3 或 4 個 N 及/或 O 原子、以及 5、6、7、8、9、或 10 個骨架原子，其可為未經取代或者彼此獨立地經下列單、二、或三取代：Hal、A、OH、OA、NH₂、NHA、NA₂、NO₂、CN、OCN、COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CONA₂、NHCOA、NHCONHA、NHCONH、CHO 及/或 COA，其中環 N 原子可經 O 原子取代以形成 N-氧化物基，且其中於雙環之情形，其兩個環可為部分飽和，
- A 為未分支或分支之具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 個 C 原子之直線或環狀烷基，其中一或二個 CH₂ 基團可經 O 原子及/或經 -NH-、-CO-、-NHCOO-、-NHCONH-、-N(LA)-、-CONH-、-NHCO-或 -CH=CH-基團置換，

LA 為具有 1、2、3 或 4 個 C 原子之未分支或分支的直線烷基，其中 1、2 或 3 個 H 原子可經 Hal 置換，

Hal 為 F、Cl、Br 或 I。

【0027】於某些具體實施例，本發明提供一種治療及/或預防癌症之方法，其包含投予個體式(IV)之化合物：

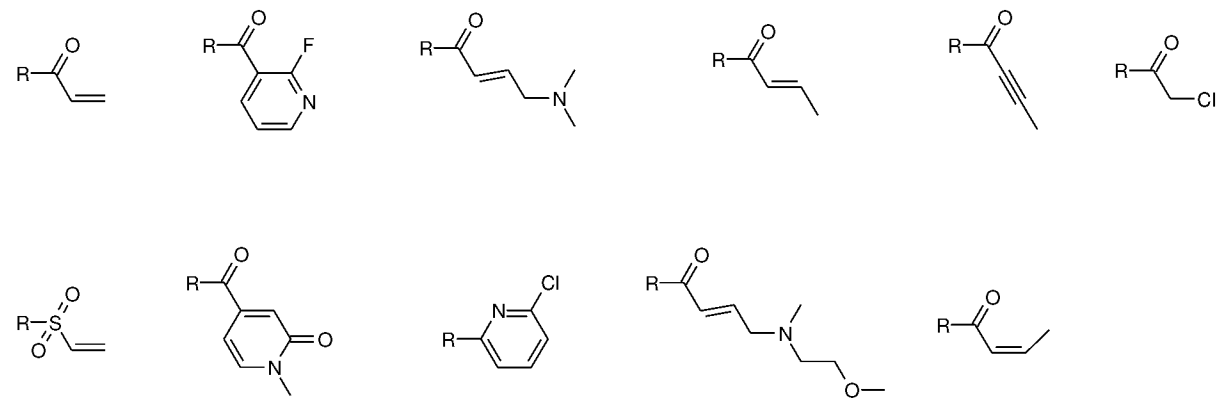


及其醫藥上可接受的鹽、溶劑合物、鹽之溶劑合物、或前藥，

其中：

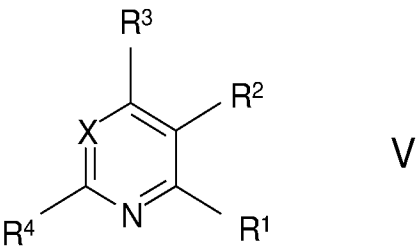
Z 為 N 或 CH，
X 為 O 或 NH，及

R³ 係選自下列結構組成的群組：



其中，「R」表示式 IV 中對 Z 的鍵結點。

【 0028 】 於 某 些 具 體 實 施 例 ， 本 發 明 提 供 一 種 治 療 及 / 或 預 防 癌 症 之 方 法 ， 其 包 含 投 予 個 體 式 (V) 之 化 合 物 ：



及 其 醫 藥 上 可 接 受 的 鹽 、 溶 劑 合 物 、 鹽 之 溶 劑 合 物 、 或 前 藥 ，
其 中 ：

- X 表 示 CH 或 N ，
- R¹ 表 示 NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet² ，
- R² 表 示 Hal 、 Ar¹ 或 Het¹ ，
- R³ 表 示 NH₂ ，
- R⁴ 表 示 H 、 CH₃ 或 NH₂ ，
- R⁵ 表 示 H 或 者 具 有 1 、 2 、 3 或 4 個 C 原 子 之 烷 基 ，
- R⁶ N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH 、 Het³CH₂CH=CHCONH 、
CH₂=CHCONH(CH₂)_n 、 Het⁴(CH₂)_nCOHet³-二 基 -
CH₂CH=CHCONH 、 HC≡CCO 、 CH₃C≡CCO 、 CH₂=CH-CO 、 CH₂=C(CH₃)CONH 、 CH₃CH=CHCONH
(CH₂)_n 、 N≡CCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n 、 Het⁴NH(CH₂)_p
COHet³-二 基 -CH₂CH=CHCONH 、 Het⁴(CH₂)_pCONH
(CH₂CH₂O)_p(CH₂)_pCOHet³-二 基 -CH₂CH=CHCONH 、
CH₂=CHSO₂ 、 ACH=CHCO 、 CH₃CH=CHCO 、 Het⁴
(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-二 基 -CH₂CH=CHCONH 、

$\text{Ar}^3\text{CH}=\text{CHSO}_2$ 、 $\text{CH}_2=\text{CHSO}_2\text{NH}$ 或 $\text{N}(\text{R}^5)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCO}$ ，

R^7 、 R^8 一起表示具有 2、3、4、或 5 個 C 原子之伸烷基，

Ar^1 表示苯基或萘基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Hal 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 CONHAr^3 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOA}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 、 OCyc 、 A 、 COHet^3 、 OA 及/或 $\text{OHet}^3(\text{CH}_2)$ ，

Ar^2 表示苯基、萘基或吡啶基，其每一者為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Hal 、 OAr^3 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHCOA}$ 及/或 Het^3 ，

Ar^3 表示苯基，其為未經取代或者經下列單、二或三取代： OH 、 OA 、 Hal 、 CN 及/或 A ，

Het^1 表示單或雙環之飽和、未飽和或芳香族雜環，具有 1 至 4 個 N、O 及/或 S 原子，其可為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ 及/或 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3$ ，

Het^2 表示單或雙環之飽和雜環，具有 1 至 4 個 N、O 及/或 S 原子，其可為未經取代或者經下列單、二或三取代： R^6 、 Het^3 、 CycSO_2 、 OH 、 Hal 、 COOH 、 OA 、 COA 、 COHet^3 、 CycCO 、 SO_2 及/或 $=\text{O}$ ，

Het^3 表示單環之未飽和、飽和或芳香族雜環，具有 1 至 4 個 N、O 及/或 S 原子，其可為未經取代或者經下列單、二或三取代： Hal 、 A 及/或 $=\text{O}$ ，

- Het⁴** 表示雙環或三環之未飽和、飽和或芳香族雜環，具有 1 至 4 個 N、O 及/或 S 原子，其可為未經取代或者經下列單、二、三或四取代：A、NO₂、Hal 及/或=O，
- Cyc** 表示具有 3、4、5 或 6 個 C 原子之環烷基，其為未經取代、經下列單取代或二取代：R⁶ 及/或 OH，且其可包含一雙鍵，
- A** 表示具有 1-10 個 C 原子之未分支或分支烷基，其中 1-7 個 H 原子可經 F 及/或 Cl 置換，及/或其中一或二個非鄰接 CH₂ 及/或 CH-基團可經 O、NH 及/或經 N 置換，
- Hal** 表示 F、Cl、Br 或 I，
- n** 表示 0、1、2、3 或 4，
- p** 表示 1、2、3、4、5 或 6，
- 及其醫藥上可使用的鹽類、互變異構物及立體異構物，包括其所有比率之混合物。

【0029】於某些具體實施例，本發明提供一種治療及/或預防癌症之方法，其包含投予個體選自表 2 之化合物：

表 2：

編號	化學名
「A1」	(R)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A2」	(R)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A3」	N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺
「A4」	(R)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A5」	N-((1-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)吡咯啉-3-基)甲基)丙烯醯胺
「A6」	1-(4-(((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A7」	N-((1-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲基)丙烯醯胺
「A8」	4-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-羰基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
「A9」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮
「A10」	5-(4-苯氧基苯基)-N4-((1-(乙烯基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺
「A11」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丁-2-烯-1-酮
「A12」	(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)(2-氟吡啶-3-基)甲酮(methanone)
「A13」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A14」	N4-((1-(環丙基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺
「A15」	(Z)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A16」	1-(4-(2-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A17」	1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A18」	N-(2-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)丙烯醯胺
「A19」	(R)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A20」	N-(1-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)環戊基)丙烯醯胺
「A21」	1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A22」	1-(4-(((5-氟-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A23」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)乙酮

「A24」	(E)-7-(3-(4-(4-((3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)胺基)-4-側氧丁-2-烯-1-基)哌啶-1-基)-3-側氧丙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮雜硼雜環己三烯-4-陽離子-5-陰離子 ((E)-7-(3-(4-(4-((3-((6-amino-5-(4-phenoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)amino)-4-oxobut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-5,5-difluoro-1,3-dimethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uide)
「A25」	1-(4-(((2-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A26」	(S)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A27」	N-(2-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)乙基)丙烯醯胺
「A28」	(S)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A29」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-甲基丙-2-烯-1-酮
「A30」	(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)(環己-1-烯-1-基)甲酮
「A31」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮
「A32」	(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)(環戊-1-烯-1-基)甲酮
「A33」	1-(4-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A34」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A35」	(E)-7-(3-((2-(4-(4-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)胺基)-4-側氧丁-2-烯-1-基)哌啶-1-基)乙基)胺基)-3-側氧丙基)-5,5-二氟-1,3-二甲基-5H-二吡咯并[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]二氮雜硼雜環己三烯-4-陽離子-5-陰離子
「A36」	1-(4-(((6-胺基-2-甲基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A37」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A38」	(R)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A39」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(苯基胺基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A40」	1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-1H-吡咯-2(5H)-酮
「A41」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苄基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A42」	(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)(環丁-1-烯-1-基)甲酮
「A43」	(Z)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A44」	1-(4-(((6-胺基-2-甲基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A45」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2-氯乙酮
「A46」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

「A47」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)(甲基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A48」	1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮
「A49」	N-((1S,3S)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環戊基)丙烯醯胺
「A50」	N-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)丁基)丙烯醯胺
「A51」	N-(順式-3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A52」	1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)氮吡1-基)丙-2-烯-1-酮
「A53」	N-(反式-3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A54」	(E)-5-(4-苯氧基苯基)-N4-((1-(苯乙炔基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)嘧啶-4,6-二胺
「A55」	N4-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺
「A56」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-2,3-二羥基丙烷-1-酮
「A57」	4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-2-酮
「A58」	N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)乙烯磺醯胺
「A59」	N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)丙基)丙烯醯胺
「A60」	N-(5-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯醯胺
「A61」	(R)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-炔-1-酮
「A62」	(R,E)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A63」	(E)-N-(順式-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺 ((E)-N-(cis-3-((6-amino-5-(4-phenoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide)
「A64」	N-(順式-3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙炔醯胺(propiolamide)
「A65」	(S)-1-(2-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)咪唑基)丙-2-烯-1-酮
「A66」	(R)-1-(2-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)咪唑基)丙-2-烯-1-酮
「A67」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A68」	1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-炔-1-酮
「A69」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(4-氟基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A70」	N-(3-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)苯基)丙烯醯胺
「A71」	(E)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮

「A72」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A73」	(R,E)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A74」	(R,E)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)哌啉-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A75」	1-(反式-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A76」	1-(4-(((2-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A77」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-氟苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A78」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A79」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A80」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(4-(氟苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A81」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A82」	1-(4-(((6-胺基-5-(3,4-二甲氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A83」	1-(4-(((6-胺基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A84」	1-(4-(((6-胺基-5-(2,3-二氫并[b][1,4]二氧雜環己二烯-6-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮 (1-(4-(((6-amino-5-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)pyrimidin-4-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one)
「A85」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A86」	4-(4-(4-(((1-丙烯醯基哌啉-4-基)甲基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈
「A87」	1-(4-(((6-胺基-5-(2,5-二氟-4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A88」	1-(4-(((6-胺基-5-(2,3-二氟-4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A89」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-((1-甲基哌啉-4-基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A90」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A91」	1-(2-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,7-二氫雜螺[3.5]壬-7-基)丙-2-烯-1-酮
「A92」	1-(8-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,8-二氫雜螺[4.5]癸-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A93」	1-(7-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)-2,7-二氫雜螺[4.4]壬-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A94」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(4-羥基苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A95」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A96」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啉-1-基)丙-2-烯-1-酮

「A97」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A98」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(p-甲苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A99」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(環己基氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A100」	N4-((1R,5S,6r)-3-氮雜雙環[3.1.0]己-6-基甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺 鹽酸鹽
「A101」	(3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-3-醇 鹽酸鹽
「A102」	(E)-1-(6-((6-胺基-5-氯嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A103」	1-(3-(2-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)氮呔-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A104」	1-(3-(2-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)氮呔-1-基)丙-2-炔-1-酮
「A105」	(E)-1-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A106」	1-(6-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A107」	1-(6-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A108」	1-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丁-2-炔-1-酮
「A109」	1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A110」	1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮
「A111」	1-(6-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-炔-1-酮
「A112」	1-(6-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-炔-1-酮
「A113」	1-(2-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)丙-2-烯-1-酮
「A114」	1-(6-((6-胺基-5-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A115」	1-(2-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)丙-2-炔-1-酮
「A116」	1-(6-((6-胺基-5-(1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A117」	N-(1,3-反式-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺
「A118」	N-((1,3-順式-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺
「A119」	N4-(2-((2-氯乙基)磺醯基)-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺
「A120」	1-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A121」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A122」	N-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)螺[3.3]庚-2-基)丙烯醯胺

「A123」	1-(1-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)丙-2-烯-1-酮
「A124」	1-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A125」	1-(8-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-5-氮雜螺[3.5]壬-5-基)丙-2-烯-1-酮
「A126」	(E)-1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A127」	(E)-1-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A128」	3-((6-胺基-5-氯-嘧啶-4-基胺基)-甲基)-苯甲酸甲酯
「A129」	反式-3-(6-胺基-5-氯-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸甲酯
「A130」	(1R,3S)-3-(6-胺基-5-氯-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸甲酯
「A131」	3-((6-胺基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺基)-甲基)-苯甲酸甲酯
「A132」	反式-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸甲酯
「A133」	(1R,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸甲酯
「A134」	-((6-胺基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺基)-甲基)-苯甲酸
「A135」	(1S,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸
「A136」	(1R,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸
「A137」	(4-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-苯基)-N-甲氧基-N-甲基-乙醯胺
「A138」	3-((6-胺基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺基)-甲基)-N-甲氧基-N-甲基-苯甲醯胺
「A139」	(1S,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸 甲氧基-甲基-醯胺
「A140」	(1R,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己烷甲酸甲氧基-甲基-醯胺
「A141」	1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-甲基)-苯基)-丁-2-炔-1-酮
「A142」	1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-甲基)-苯基)-丁-2-烯-1-酮
「A143」	1-((1S,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己基)-丙烯酮(propenone)
「A144」	1-((1S,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己基)-丁-2-烯-1-酮
「A145」	1-((1S,3S)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己基)-丁-2-炔-1-酮
「A146」	1-((1S,3R)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己基)-丁-2-烯-1-酮
「A147」	1-((1S,3R)-3-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)-嘧啶-4-基胺基)-環己基)-丁-2-炔-1-酮
「A148」	(S)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

「A149」	N-(3-((2-胺基-3-(4-(苄氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A150」	1-(3-((2-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A151」	(E)-N-(3-((2-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A152」	(E)-N-(3-((2-胺基-3-(4-(苄氧基)苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A153」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A154」	N-順式-4-((6-胺基-5-(4-(苄氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A155」	4-(4-(((1-丙烯醯基吡咯啶-3-基)甲基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲醯胺
「A156」	1-(3-(((6-胺基-5-(4-(苄氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A157」	4-(4-(((1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲醯胺
「A158」	N-(3-((2-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯醯胺
「A159」	4-(4-((順式-4-丙烯醯胺基環己基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲醯胺
「A160」	(E)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A161」	N-(3-((6-胺基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯醯胺
「A162」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A163」	N-(3-((6-胺基-5-(3-胺磺醯基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A164」	N-(3-((6-胺基-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A165」	N-(3-((6-胺基-5-(6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A166」	N-(3-((6-胺基-5-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A167」	N-(6-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-2-基)丙烯醯胺
「A168」	1-(4-(((6-胺基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A169」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-羥基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A170」	1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A171」	1-(4-(((6-胺基-2'-苯氧基-[5,5'-雙嘧啶]-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (1-(4-(((6-amino-2'-phenoxy-[5,5'-bipyrimidin]-4-yl)amino)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-one)
「A172」	N-(3-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A173」	N-((1S,3R)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺

「A174」	N-((1R,3S)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A175」	N-((1R,3R)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A176」	N-((1S,3S)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A177」	N-(4-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)雙環[2.1.1]己-1-基)丙烯醯胺
「A178」	(R)-N4-(1-((全氟苯基)磺醯基)吡咯啉-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺
「A179」	(R)-N4-(1-((全氟苯基)磺醯基)哌啶-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺
「A180」	(R)-1-(3-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A181」	N-(順式-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環戊基)丙烯醯胺
「A182」	N-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)環丁基)丙烯醯胺
「A183」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3,5-二氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A184」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A185」	1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)氮呔-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A186」	N-(5-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-3-基)丙烯醯胺
「A187」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(4-氟苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A188」	N-((1R,3S,5R)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-5-羥基環己基)丙烯醯胺(外消旋的)
「A189」	N-(5-((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯醯胺
「A190」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-甲基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A191」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-氯苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A192」	(R)-1-(2-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)咪唑基)丙-2-烯-1-酮
「A193」	(S)-1-(2-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)咪唑基)丙-2-烯-1-酮
「A194」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(2-氟基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A195」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A196」	(R)-1-(3-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)吡咯啉-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A197」	N-(5-((6-胺基-5-(4-(4-氟基苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)丙烯醯胺
「A198」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A199」	4-(4-(4-(((3S,4S)-1-丙烯醯基-3-羥基哌啶-4-基)甲基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈

「A200」	(R)-4-(4-(4-((4-丙烯醯基咪啉-2-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈
「A201」	(R)-4-(4-(4-((1-丙烯醯基吡咯啉-3-基)甲氧基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈
「A202」	4-(4-(4-((2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)氧基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈
「A203」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-氰基苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A204」	1-((3S,5S)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A205」	1-((3R,5R)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-5-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A206」	3-((4-(4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)-6-胺基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸甲酯
「A207」	4-(4-(4-((2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈
「A208」	4-(4-(4-(((8-丙烯醯基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)甲基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈
「A209」	1-(3-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基)丙-2-烯-1-酮
「A210」	1-((3R,4R)-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-4-羥基哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(外消旋的)
「A211」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-(甲基磺醯基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A212」	N-(3-((6-胺基-5-(1-(3-(二甲基胺基)苄基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A213」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(3-氰基苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A214」	3-(4-(4-(((1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基)胺基)-6-胺基嘧啶-5-基)苯氧基)苄腈
「A215」	1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮
「A216」	1-丙烯醯基-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸
「A217」	(E)-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-1-(4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯基)哌啶-4-甲酸
「A218」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-4-(3-氟氮唑-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A219」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-4-(3,3-二氟氮唑-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A220」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-4-(吡咯啉-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A221」	1-(6-((6-胺基-5-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)丙-2-烯-1-酮
「A222」	(E)-1-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-4-(3-氟氮唑-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A223」	(E)-1-(6-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚-2-基)-4-(3-氟氮唑-1-基)丁-2-烯-1-酮
「A224」	(E)-N-(1,3-順式-3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A225」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (2)

「A226」	(E)-1-(2-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)-6-氮雜螺[3.4]辛-6-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A227」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯-1-酮
「A228」	(E)-N-(1,3-反式-3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A229」	N-(1,3-順式-3-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺
「A230」	(E)-N-(1,3-順式-3-(((6-胺基-5-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A231」	(E)-1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)-3-苯基丙-2-烯-1-酮
「A232」	1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-(二甲基胺基)丙烷-1-酮
「A233」	1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙烷-1-酮
「A234」	1-((3S,4S)-4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-羥基哌啶-1-基)-3-咪唑基丙烷-1-酮
「A235」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)-3-(哌啶-1-基)丙烷-1-酮
「A236」	(E)-N-(1,3-順式-3-(((6-胺基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A237」	N-(1,3-反式-3-(((6-胺基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺
「A238」	N-(1,3-順式-3-(((6-胺基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)環丁基)丙烯醯胺
「A239」	1-丙烯醯基-4-(((6-胺基-5-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-4-甲酸
「A240」	N-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2-氟苯基)丙烯醯胺
「A241」	N-(3-(4-胺基-6-((4-苯氧基苯基)胺基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯醯胺
「A242」	N-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A243」	N-(3-(2-胺基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯醯胺
「A244」	N-(3-((2-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A245」	N-(3-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯醯胺
「A246」	N-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-4-氟苯基)丙烯醯胺
「A247」	(R)-1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A248」	(E)-N-(3-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A249」	N-(3-(((6-胺基-5-(4-(苄氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A250」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 (1)
「A251」	N-(5-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)-2,4-二氟苯基)丙烯醯胺

「A252」	(E)-N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A253」	1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A254」	N-(3-((6-胺基-5-(4-((2-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A255」	N-(3-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A256」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(苄氧基)-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A257」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(苄氧基)-2,3-二氟苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A258」	4-(4-(3-丙烯醯胺基苯氧基)-6-胺基嘧啶-5-基)-N-苯基苯甲醯胺
「A259」	N-(3-((6-胺基-5-(6-(苄氧基)吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A260」	N-(3-((6-胺基-5-(4-((3-氟苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A261」	N-(3-((6-胺基-2'-(苄氧基)-[5,5'-雙嘧啶]-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A262」	1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)吡咯啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A263」	1-(4-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮
「A264」	N-(3-((6-胺基-5-(4-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A265」	(E)-N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-咪唑基丁-2-烯醯胺
「A266」	N-((1s,4s)-4-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A267」	N-(3-(4-((4-苯氧基苯基)胺基)吡啶-3-基)苯基)丙烯醯胺
「A268」	N-(3-((6-胺基-5-(6-苯氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A269」	1-(3-((6-胺基-5-(4-(苄氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A270」	N-(3-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A271」	N-(3-((2-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A272」	3-(3-丙烯醯胺基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶甲醯胺(picolinamide)
「A273」	1-(3-(4-胺基-6-((4-苯氧基苯基)胺基)嘧啶-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮
「A274」	(E)-N-(3-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-咪唑基丁-2-烯醯胺
「A275」	(S)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A276」	N-((1r,4r)-4-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)環己基)丙烯醯胺
「A277」	N-(3-((6-胺基-5-(4-氟-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺

「A278」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(2-羥基丙烷-2-基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A279」	1-(3-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮
「A280」	N-(4-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A281」	N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丙烯醯胺
「A282」	(E)-4-(二甲基胺基)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯醯胺
「A283」	N-(3-(4-((4-苯氧基苯基)胺基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯醯胺
「A284」	1-(3-((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A285」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(吡咯啶-1-羰基)苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A286」	1-(3-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A287」	N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙烯醯胺
「A288」	1-(4'-(4-苯氧基苯氧基)-5,6-二氫-[3,3'-雙吡啶]-1(2H)-基)丙-2-烯-1-酮
「A289」	N-(3-((6-胺基-5-(4-異丙氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A290」	(E)-N-(4-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯醯胺
「A291」	N-(3-((6-胺基-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A292」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(苄氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A293」	(E)-4-咪唑基-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-烯醯胺
「A294」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(苄氧基)-2,6-二氟苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A295」	(E)-N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-4-(4-(5-((4S)-2-側氧六氫-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-基)戊醯基)哌啶-1-基)丁-2-烯醯胺
「A296」	N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯基)丁-2-炔醯胺
「A297」	N-(4-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A298」	N-(1-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙烯醯胺
「A299」	1-(4-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A300」	3-(3-胺基苯基)-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺
「A301」	(E)-N-(3-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-4-(3,3-二氟哌啶-1-基)丁-2-烯醯胺
「A302」	N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙烯醯胺
「A303」	6-(4-胺基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺

「A304」	N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-炔醯胺
「A305」	6-(3-胺基苯氧基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-胺
「A306」	N-(3-(2-胺基-4-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯醯胺
「A307」	(E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-烯醯胺
「A308」	N-(4-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙醯胺
「A309」	N-((1-(6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)甲基)丙烯醯胺
「A310」	N-(3-(2-胺基-4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙醯胺
「A311」	(R)-N-(3-(4-胺基-6-((1-苄基乙基)胺基)嘧啶-5-基)苄基)丙烯醯胺
「A312」	3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺
「A313」	4-(3-胺基苯氧基)-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-胺
「A314」	4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苯胺
「A315」	(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲胺(methanamine)
「A316」	(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲胺
「A317」	5-(3-胺基苄基)-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-4-胺
「A318」	N-(3-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苄基)丙醯胺
「A319」	N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙醯胺
「A320」	N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙醯胺
「A321」	N-(4-((3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苄基)丙醯胺
「A322」	N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)甲基丙烯醯胺
「A323」	N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙醯胺
「A324」	N-(4-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丙醯胺
「A325」	N-(3-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苄基)丙醯胺
「A326」	N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)丙醯胺
「A327」	(E)-N-(3-(4-(4-苯氧基苯氧基)吡啶-3-基)苄基)丁-2-烯醯胺
「A328」	3-(4-苯氧基苯基)-4-(3-丙醯胺基苯氧基)吡啶甲醯胺
「A329」	N-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)苄基)-1-氰基環丙烷甲醯胺

「A330」	N-(3-(4-胺基-6-(4-苯氧基苯氧基)嘧啶-5-基)苯基)-1-氰基環丙烷甲醯胺
「A331」	(E)-3-(7-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)萘-2-基)-N,N-二甲基丙烯醯胺
「A332」	1-(4-(1-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)乙基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A333」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙烷-1-酮
「A334」	1-(4-(((5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A335」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A336」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮
「A337」	N4-((1-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺
「A338」	1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)氧基)甲基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
「A339」	N-(3-((6-胺基-5-(4-(苄氧基)-2,5-二氟苯基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯醯胺
「A340」	N-(3-((2-胺基-3-(4-苯氧基苯基)吡啶-4-基)氧基)苯基)丁-2-炔醯胺
「A341」	(R)-1-(3-((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)吡咯啶-1-基)丁-2-炔-1-酮
「A342」	N-{3-[6-胺基-5-(4-苯氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯乙醯胺
「A343」	N-(3-{6-胺基-5-[4-(2-氟-苄氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-丙烯醯胺
「A344」	N-(3-{6-胺基-5-[4-(4-氟-苄氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-丙烯醯胺
「A345」	N-(3-{6-胺基-5-[4-(3-氟-苄氧基)-苯基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-2-氯-乙醯胺
「A346」	N-{3-[6-胺基-5-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙醯胺
「A347」	N-{3-[6-胺基-5-(4-苄氧基-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯-乙醯胺
「A348」	N-{3-[6-胺基-5-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙烯醯胺
「A349」	N-{3-[6-胺基-5-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-丙烯醯胺
「A350」	N-{3-(6-胺基-5-(4-苄氧基-2-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基)-苯基}-2-氯-乙醯胺
「A351」	N-{3-[6-胺基-5-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-氯-乙醯胺
「A352」	N-{4-[4-(3-丙烯醯基胺基-苯氧基)-6-胺基-嘧啶-5-基]-苯基}-苯甲醯胺

【0030】於某些具體實施例，本發明提供一種治療及/或預防癌症之方法，其包含投予個體選自下列之化合物：

N-[(1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(A250)；及 1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(A225)。

【0031】於某些具體實施例，本發明提供一種如上述之方法，其中化合物為 N-[(1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(A250)。

【0032】於某些具體實施例，本發明提供一種如上述之方法，其中化合物為 1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(A225)。

【0033】於某些具體實施例，本發明之方法係用於治療或預防一種選自增生或過度增生疾病之病況，例如，癌症。

【0034】於某些具體實施例，本發明提供一種藉由投予本發明之化合物或組成物來治療、預防病患之癌症或減少嚴重性之方法。

【0035】於某些具體實施例，本發明提供特徵為過度或異常細胞增生之疾病、失調、及病況的治療。此種疾病包括增生或過度增生疾病。增生及過度增生疾病之例包括癌症及骨髓增生性疾病(myeloproliferative disorder)。

【0036】於某些具體實施例，術語「癌症」包括但不限於下列癌症。口部：頭及頸，包括口腔、唇、舌、嘴、咽；心臟：肉瘤(血管肉瘤、纖維肉瘤、橫紋肌肉瘤、脂肪肉瘤)、黏液瘤、橫紋肌瘤、纖維瘤、脂肪瘤及畸胎瘤；肺臟：非小細胞肺癌，包括腺癌(腺泡、支氣管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma)[非黏液、黏液、混合型]、乳頭狀、實體腺癌(solid adenocarcinoma)、透明細胞、黏液性[膠體]腺癌、黏液性囊腺癌、印環(signet ring)、良好分化的胎兒)、支氣管肺泡、鱗狀細胞癌(基底樣細胞(basaloid)、透明細胞、乳頭狀、小細胞)、大細胞(未分化的)上皮細胞癌(巨細胞、基底樣細胞、透明細胞、大細胞[具類橫紋肌表現型(rhabdoid phenotype)]、大細胞神經內分泌癌[LCNEC]、合併的LCNEC)；小細胞肺癌，包括小細胞(燕麥狀細胞)癌、合併的小細胞；腺樣囊狀癌(adenoid cystic carcinoma)；錯構瘤(hamartoma)；淋巴瘤；神經內分泌/類癌；肉瘤。腸胃：食道(鱗狀細胞癌、喉頭、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(上皮細胞癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰臟(導管腺癌(ductal adenocarcinoma)、胰島素瘤、升糖素瘤、胃泌素瘤、類癌瘤、VIP瘤(vipoma))、小腸(small bowel 或 small intestines)(腺癌、淋巴瘤、類癌瘤、卡波西肉瘤(Karposi's sarcoma)、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神經纖維瘤、纖維瘤)、大腸(large bowel 或 large intestines)(腺癌、管狀腺瘤、絨毛腺瘤(villous adenoma)、錯構瘤、平滑肌瘤)、結腸、

結腸 - 直腸 (colon-rectum)、結腸直腸 (colorectal)；直腸、生殖泌尿道：腎臟 (腺癌、威爾姆氏瘤 (Wilm's tumor)(腎胚細胞瘤 (nephroblastoma))、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道 (鱗狀細胞癌、移行細胞癌、腺癌)、前列腺 (腺癌、肉瘤)、睪丸 (精原細胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎癌、絨毛膜癌、肉瘤、間質細胞癌、纖維瘤、纖維腺瘤、腺瘤樣腫瘤、脂肪瘤)；肝臟：肝細胞瘤 (肝細胞癌)、膽管癌、肝胚細胞瘤 (hepatoblastoma)、血管肉瘤、肝細胞腺瘤、血管瘤、膽道 (biliary passages)；骨：骨原性肉瘤 (骨肉瘤)、纖維肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、軟骨肉瘤、Ewing 氏肉瘤、惡性淋巴瘤 (網狀細胞肉瘤 (reticulum cell sarcoma))、多發性骨髓瘤、惡性巨細胞瘤脊索瘤 (malignant giant cell tumor chordoma)、骨軟骨瘤 (osteochondroma)(骨軟骨性外生骨疣 (osteochondrogenous exostoses))、良性軟骨瘤、軟骨胚細胞瘤 (chondroblastoma)、軟骨黏液纖維瘤 (chondromyxofibroma)、骨樣骨瘤 (osteoid osteoma) 及巨細胞瘤；神經系統：頭顱 (骨瘤、血管瘤、肉芽腫、黃瘤、畸形性骨炎)、腦膜 (腦膜瘤、腦膜肉瘤 (meningioma)、神經膠瘤病)、腦 (星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤 (medulloblastoma)、神經膠質瘤、室管膜瘤、胚細胞瘤 (germinoma)[松果體瘤]、多形神經膠胚細胞瘤 (glioblastoma multiforme)、寡樹突神經膠細胞瘤、神經鞘瘤、視網膜胚細胞瘤 (retinoblastoma)、先天瘤)、脊髓神經纖維瘤 (spinal cord neurofibroma)、腦膜瘤、神經膠質瘤、肉瘤)；女性/婦科：子宮 (子宮內

膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、腫瘤前子宮頸上皮分化不良(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌[漿液性囊腺癌(serous cystadenocarcinoma)、黏液性囊腺癌、未分類癌]、顆粒層-卵囊泡膜細胞瘤(granulosa-thecal cell tumors)、塞氏-萊氏細胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumors)、惡性胚細胞瘤(dysgerminoma)、惡性畸胎瘤)、陰門(鱗狀細胞癌、上皮內癌、腺癌、纖維肉瘤、黑素瘤)、陰道(透明細胞癌、鱗狀細胞癌、葡萄形肉瘤(botryoid sarcoma)(胚胎橫紋肌肉瘤(embryonal rhabdomyosarcoma))、輸卵管(癌)、乳房；血液性：血液(骨髓性白血病(myeloid leukemia)[急性及慢性]、急性淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastic leukemia)、慢性淋巴球性白血病、骨髓增生性疾病、多發性骨髓瘤、骨髓增生異常症候群(myelodysplastic syndrome))、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤[惡性淋巴瘤]毛細胞；淋巴病症(lymphoid disorder)；皮膚：惡性黑色素瘤、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、卡波西肉瘤、角質棘皮瘤、發育異常痣、脂肪瘤、血管瘤、皮膚纖維瘤、癍痕瘤、牛皮癬、甲狀腺：乳突性甲狀腺癌(papillary thyroid carcinoma)、濾泡性甲狀腺癌(follicular thyroid carcinoma)、未分化型甲狀腺癌(undifferentiated thyroid cancer)、髓質性甲狀腺癌、多發性內分泌瘤 2A 型、多發性內分泌瘤 2B 型、家族性髓質性甲狀腺癌、嗜鉻細胞瘤、副神經節瘤；及腎上腺：神經胚細胞瘤(neuroblastoma)。

【0037】於某些具體實施例，該癌症係選自非霍奇金氏淋巴瘤外套細胞淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma mantle cell lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(Non-Hodgkins's Lymphoma diffuse large b-cell lymphoma)，包括 abc 亞型。於某些具體實施例，該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤外套細胞淋巴瘤。於某些具體實施例，該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。於某些具體實施例，該癌症係包括 abc 亞型之非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。

【0038】於某些具體實施例，該癌症係選自非霍奇金氏淋巴瘤外套細胞淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，包括 abc 亞型，且該化合物為 A250 或 A225。於某些具體實施例，該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤外套細胞淋巴瘤且該化合物為 A250 或 A225。於某些具體實施例，該癌症係非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，且該化合物為 A250 或 A225。於某些具體實施例，該癌症係包括 abc 亞型之非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，且該化合物為 A250 或 A225。

【0039】一般而言，出現多於一次之所有殘基可為相同或不同，即彼此為獨立。於上下文中，除非另有明確指示，否則殘基及參數具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)所示的意義。因此，本發明尤其係關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)的化合物，其中該殘基之至少一者具有如下所示之較佳的意義。

【0040】術語「經取代」較佳係關於經上述取代基取代，其中除非另有指明，否則多個不同的取代度係可能的。

【0041】此等化合物之所有生理學上可接受的鹽、衍生物、溶劑合物、鹽之溶劑合物及立體異構物，包括其所有比例之混合物，亦符合本發明。

【0042】式(I)、(II)、(III)、(IV)及(V)之化合物可具有一或多個掌性中心。因此，其能以各種鏡像異構物形式存在，並且為外消旋的或光學活性的形式。因此，本發明亦關於此等化合物之光學活性形式(立體異構物)、鏡像異構物、外消旋體、非鏡像異構物、水合物及溶劑合物。

【0043】由於依據本發明之化合物的外消旋體或立體異構物的醫藥活性可能不同，因此使用鏡像異構物可較為理想。於此種情形，最終產物或甚至中間體可藉由該技術領域中具有通常知識者已知之化學或物理措施而分離為鏡像異構性化合物，或甚至運用於合成中。

【0044】在外消旋胺的情形，藉由與光學活性解析劑(optically active resolving agent)反應而自混合物形成非鏡像異構物。適當的解析劑之例為光學活性酸，例如酒石酸之R及S型、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸、合適的N經保護的胺基酸(例如N-苯甲醯基脯胺酸或N-苯磺醯基脯胺酸)、或各種光學活性樟腦磺酸。亦有利的為藉助光學活性解析劑(例如二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸、三乙酸纖維素或其

它碳水化合物之衍生物或者固定化於矽膠的掌性衍生之甲基丙烯酸酯聚合物)之層析鏡像異構物解析(chromatographic enantiomer resolution)。於該目的之合適的溶析劑係水性或醇性溶劑混合物，如例如己烷/異丙醇/乙腈，如以 82:15:3 之比例。用於解析含有酯基的外消旋體(例如乙醯酯)之一流方法係使用酵素，特別是酯酶(esterase)。

【0045】亦預期式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)之化合物亦包括其經同位素標示的形式。式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)之化合物之經同位素標示的形式與該化合物相同，除了化合物之一或多個原子已被具有不同於通常天然存在的原子之原子質量或質量數之原子質量或質量數的原子置換。容易自商業上取得的且可藉由周知之方法併入式 I 之化合物中的同位素之例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，分別例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。亦預期式 I 之化合物、其前藥、或任一者之其醫藥上可接受的鹽含有一個或多個上述同位素及/或其它原子之其它同位素為本發明之具體實施例。經同位素標示的式 I 化合物能以多種有益的方式被使用。例如，其中已經併入例如放射性同位素、例如 ^3H 或 ^{14}C 之經同位素標示的式 I 化合物，係適用於藥劑及/或受質組織分佈分析(substrate tissue distribution assay)。此等放射性同位素，即氚(^3H)及碳-14(^{14}C)，因為其易於製備及優異的可檢測性而為特佳。將較重的同位素、例如氘(^2H)

併入式 I 之化合物，由於該同位素標示的化合物之較高的代謝穩定性而可具有治療的優點。較高的代謝穩定性直接解釋為增加的活體內半衰期或較低的劑量，其於一些情況下可代表本發明之較佳具體實施例。經同位素標示的式 I 化合物可適用於在合成流程圖中所揭示的程序及相關描述，於本文之實施例部分及於製備部分中，以容易獲得的經同位素標示的反應劑置換非經同位素標示的反應物。

【0046】於其他具體實施例，其可預期氘(^2H)可被併入式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)之化合物。此種氘化的化合物可藉由初級動力學同位素效應來改變該氘化的化合物之氧化代謝。初級動力學同位素效應係由同位素核之交換所產生的化學反應之速率變化，此亦由該同位素交換後形成共價鍵所需的基態能量的改變所引起。較重的同位素之交換通常導致用於化學鍵之基態能量的降低，並因此導致限制速率的鍵斷裂之速率降低。若鍵斷裂發生於沿著多產物反應的坐標的鞍點區域中或附近，則產物分佈比可實質上被改變。說明如下：若氘與位於不可交換位置的碳原子鍵結，則 $k_M/k_D = 2-7$ 的速率差異為典型的。若於任何易於氧化之式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)的化合物中觀察到此速率差異，則此化合物於活體內的輪廓(profile)可被大幅地修改並造成增進之藥物動力學性質。

【0047】當發現及發展治療劑時，該技術領域中具有通常知識者嘗試最佳化藥物動力學參數，同時保留所

欲的活體外性質。合理地假設許多具有不良藥物動力學輪廓(pharmacokinetic profile)的化合物係對氧化代謝敏感。於本項領域已知之活體外肝微粒體分析可提供關於此種類型之氧化代謝過程的有價值資訊，其透過對該氧化代謝的耐受性，使得具有改善的穩定性之式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)之合理設計的氘化化合物成為可能。因此可獲得式 I 化合物於藥物動力學輪廓的顯著改善，並且依據活體內半衰期($t/2$)、最大治療效果下的濃度(C_{max})、劑量反應曲線下面積(AUC)及 F 之增加；以及減少的清除、劑量與材料成本而可被定量地表現。

【0048】儘管本發明無意被限於任何氘化的主題，但下列為一例。將具有多個例如苳基氫原子及與氮結合的氫原子之潛在的氧化代謝攻擊位點之式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)之化合物製備為一系列類似物，其中氫原子之各種組合被氘原子置換，因而此等氫原子之一些、大部分或全部已被氘原子置換。半衰期測定使得能夠有利及準確地測定已被改善之對氧化代謝的耐受性中之改善程度的程度。以這種方式，可確定由於這種類型的氘-氫交換的結果，母化合物之半衰期可延長高達 100%。

【0049】式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)及式(V)的化合物中的氘-氫交換亦可用於達成起始化合物之代謝物譜相(metabolite spectrum)的有利修飾，以減少或消除不需要的有毒代謝物。例如，若透過氧化性碳-氫

(CH)鍵裂解產生有毒的代謝物，則可合理地假設氘化的類似物會大幅減少或消除不想要的代謝物的產生，即使該特定的氧化並非速率決定步驟。關於氘-氫交換的技術狀態的進一步資訊可於例如 Hanzlik et al., J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990、Reider et al., J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987、Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985、Gillette et al, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 1994、及 Jarman et al. Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993 中發現。

【0050】本發明之化合物可為前藥化合物之形式。「前藥化合物」係指在生物體內的生理條件下，例如藉由氧化、還原、水解等而被轉化為如本發明之生物活性化合物的衍生物，其每一種皆藉由酶或不藉由酶參與來進行。前藥之例為化合物，其中本發明之化合物中之胺基被醯基化、烷基化或磷酸化，例如，二十烷醯基胺基、丙胺醯基胺基、三甲基乙醯氧基甲基胺基，或其中羥基被醯基化、烷基化、磷酸化或被轉化成硼酸鹽，例如，乙醯氧基、棕櫚醯氧基、三甲基乙醯氧基、琥珀醯氧基、反丁烯二醯基氧基、丙胺醯氧基，或其中羧基被酯化或醯胺化，或其中氫硫基與例如胜肽之載體(carrier)分子形成雙硫鍵，該載體分子係選擇性遞送藥物至標的及/或至細胞之細胞溶質(cytosol)。此等化合物可依據周知之方法自本發明之化合物製備。前藥之其他例為其中本發明化合物中的羧酸酯例如被轉化為烷基-、芳基-、膽鹼-、胺基、醯氧基甲基酯、亞麻醯基-酯之化合物。

【0051】本發明化合物之代謝物亦在本發明之範疇中。

【0052】於可發生本發明之化合物或其前藥的互變異構現象，例如酮-烯醇互變異構現象時，該個別形式，例如酮形式或烯醇形式係被分別請求，及一起作為任何比例之混合物。此同樣適用於立體異構物，例如鏡像異構物、順/反式異構物、構形異構物(conformer)等。如果需要，可藉由本領域周知之方法分離異構物，例如，藉由液相層析。此同樣適用於鏡像物，例如透過使用掌性固定相。此外，可藉由將鏡像異構物轉化成非鏡像異構物，即與鏡像異構物性純(enantiomerically pure)的輔助化合物偶合，隨後分離生成的非鏡像異構物及裂解輔助殘基，來分離鏡像異構物。或者，本發明之化合物的任何鏡像異構物可使用光學上純的起始材料自立體選擇性合成而獲得。

【0053】本發明之化合物可為醫藥上可接受的鹽或溶劑合物的形式。術語「醫藥上可接受的鹽」係指由醫藥上可接受之包括無機鹼或酸及有機鹼或酸的無毒鹼或酸所製備之鹽。於本發明之化合物含有一個或多個酸性或鹼性基團之情形，本發明亦包括其對應之醫藥上或毒理學上可接受的鹽，特別是其藥學上可利用的鹽。如此，含有酸性基團之本發明之化合物能以鹽的形式存在，且可依據本發明而被使用，例如，呈鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或呈銨鹽。此種鹽之更精確的例子包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽，或者與氨或有機胺如例如乙胺、乙

醇胺、三乙醇胺或胺基酸之鹽。含有一個或多個鹼性基團(即可被質子化的基團)之本發明之化合物能以鹽的形式存在，且能以其與無機或有機酸之加成鹽的形式，依據本發明而被使用。適當酸之例包括氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水楊酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、三甲基乙酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、胺磺酸(sulfaminic acid)、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸鹼酸、檸檬酸、己二酸、及該技術領域中具有通常知識者已知的其他酸。若本發明之化合物於分子中同時含有酸性及鹼性基團，則除了所提到的鹽形式之外，本發明亦包括內鹽(inner salt 或 betaine)(兩性離子)。各自的鹽可藉由該技術領域中具有通常知識者已知之常規方法獲得，例如藉由在溶劑或分散劑中使此等與有機或無機酸或鹼接觸，或者藉由與其他鹽的陰離子交換或陽離子交換。本發明亦包括本發明之化合物的所有鹽，由於低的生理相容性，其並非直接適合用於醫藥，而是可用作例如化學反應的中間體或醫藥上可接受的鹽之製備。

【0054】此外，本發明係關於醫藥組成物，其包含作為活性成分之本發明之化合物或其前藥化合物、醫藥上可接受的鹽、或溶劑合物，以及醫藥上可接受的載體。

【0055】「醫藥組成物」係指一種或多種活性成分、及一種或多種構成載體之惰性成分、以及由下列而直接

或間接產生的任何產品：任何兩種或多種成分之組合、錯合或凝集、或者一種或多種成分之解離、或者一種或多種成分之其它類型的反應或相互作用。因此，本發明之醫藥組成物包含藉由混合本發明之化合物與醫藥上可接受的載體所製備之任何組成物。

【0056】本發明之醫藥組成物可另外包含一種或多種作為活性成分之其它化合物，例如一種或多種本發明之另外的化合物或前藥化合物、或者其它 BTK 抑製劑。

【0057】醫藥組成物包括適於口、直腸、局部、腸胃外(包括皮下、肌內、及靜脈內)、眼(眼內)、肺部(鼻或頰吸入)、或鼻之投予的組成物，儘管在任何指定情形下最適合的路徑會取決於所治療的病症之性質及嚴重性以及活性成分的性質。它們可方便地以單位劑量形式存在，並藉由藥學技術領域周知之任何方法而被製備。

【0058】於一具體實施例，該化合物及醫藥組成物、或其醫藥上可接受的鹽、前藥或水合物，及醫藥上可接受的載體，係被用於癌症之治療。

【0059】本發明亦關於如本發明之化合物之用途，其係用於製備治療癌症用之藥劑。

【0060】於實際應用，依據習用的醫藥複合技術可將作為活性成分之本發明之化合物與醫藥載體緊密混合。載體可採用各式各樣的形式，取決於所欲投予的製劑形式，例如口服或腸胃外(包括靜脈內)。於製備用於口服劑型之組成物，可運用任何常用之醫藥介質，如例如水、二醇(glycol)、油、醇、調味劑、防腐劑、著色

劑等。於口服液體製劑之情形，可運用任何習用的醫藥介質，如例如懸浮劑、酏劑及溶液；或載體例如澱粉、糖、微晶纖維素、稀釋劑、造粒劑(*granulating agent*)、潤滑劑、黏合劑、崩散劑等。於口服固體製劑之情形，組成物可採用如例如粉末、硬及軟膠囊、以及錠劑的形式，其中固體口服製劑優於液體製劑。

【0061】因其易於投予，錠劑及膠囊代表最有利的口服劑量單位形式，其中顯然使用固體醫藥載體。若需要，錠劑可藉由標準水性或非水性技術而包衣。此種組成物及製劑應含有至少 0.1%之活性化合物。當然，此等組成物中活性化合物之百分比可作變化，且可方便地為單位重量之約 2%至約 60%。由於此種治療上有用的組成物中之活性化合物之量而能獲得有效劑量。此活性化合物亦可鼻內投予，例如液滴或噴霧。

【0062】錠劑、丸劑、膠囊等亦可含有黏合劑，例如黃蓍膠、阿拉伯膠、玉米澱粉或明膠；賦形劑例如磷酸二鈣；崩散劑例如玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、海藻酸；潤滑劑例如硬脂酸鎂；及甜味劑如蔗糖、乳糖或糖精。當劑量單位形式為膠囊時，除了上述類型之材料外，其亦可包含液體載體例如脂肪油。

【0063】各種其它材料可呈包衣存在或改變劑量單位的物理形式。例如，錠劑可用蟲膠、糖或兩者來包衣。除活性成分外，糖漿或酏劑亦可含有作為甜味劑之蔗糖，作為防腐劑之對羥基苯甲酸甲酯與丙酯、染料及調味劑例如櫻桃或柑橘調味劑。

【0064】本發明之化合物亦可腸胃外投予。此等活性化合物之溶液或懸浮液可適當地於與界面活性劑例如羥基-丙基纖維素混合的水中製備。分散液亦可於甘油、液體聚乙二醇及其在油中的混合物中製備。於儲存和使用之通常條件下，此等製劑含有防腐劑以防止微生物的生長。

【0065】適合可注射使用之醫藥形式包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。於所有情形，該形式必須為無菌且必須被流體至容易注射的程度而存在。其於製造及儲存之條件下必須為穩定，且必須防止微生物例如細菌及真菌之污染作用而保存。載體可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇)、其適合的混合物及植物油之溶劑或分散介質。

【0066】可運用任何適合的投予路徑來將有效劑量之本發明化合物提供給哺乳動物，特別是人類。例如，可運用口、直腸、局部、胃腸外、眼睛、肺、鼻等。劑型包括錠劑、片劑、分散劑、懸浮劑、溶液、膠囊、霜劑、軟膏、氣霧劑(aerosol)等。較佳地，本發明之化合物係經口投予。

【0067】所用活性成分之有效劑量可依所使用的特定化合物、投予模式、所欲治療的病況及所欲治療的病況的嚴重度而變化。此種劑量可由該技術領域中具有通常知識者容易地確定。

【0068】於某些態樣，本發明提供一種膠囊，其包含如上述之化合物。於某些具體實施例，該膠囊包含約 20 mg 至約 100 mg 之本發明化合物。於某些具體實施例，該膠囊包含約 80 mg 之本發明化合物。於某些具體實施例，該膠囊包含約 160 mg 之本發明化合物。於某些具體實施例，該膠囊包含約 600 mg 之本發明化合物。於某些具體實施例，該膠囊包含約 900 mg 之本發明化合物。於某些具體實施例，該化合物為 N-[(1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(A250)或 1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(A225)。於某些具體實施例，該化合物為 N-[(1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(A250)。於某些具體實施例，該化合物為 1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(A225)。

【0069】於某些態樣，本發明係針對如本文所述之治療癌症的方法，其包括每日一次對個體投予如上所述之膠囊之步驟。於某些具體實施例，該癌症為複發性/難治性 B 細胞惡性腫瘤。於某些具體實施例，該癌症係選自非霍奇金氏淋巴瘤外套細胞淋巴瘤及非霍奇金氏淋巴瘤瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤，包括 abc 亞型。

【0070】本發明亦關於一種組合(套組)，其由下列個別的包裝所組成：

- a) 有效量之如本發明之化合物或其生理學上可接受的鹽、溶劑合物或前藥，及
- b) 有效量之另一種藥劑活性成分。

該組合包含適合的容器，例如盒子、個別的瓶、袋或安瓿。該組合可例如包含個別的安瓿，各自以溶解或凍乾的形式含有下列成分：有效量之如本發明之化合物及/或其醫藥上可使用的衍生物、溶劑合物及立體異構物，包括其所有比例的混合物；以及有效量的之另一種藥劑活性成分。

範例

【0071】如下文實施例中所述，於某些例示性具體實施例，根據以下一般方法來製備化合物。應理解儘管該一般方法描述了本發明之某些化合物的合成，但下列一般方法及該技術領域中具有通常知識者已知的其它方法可被應用於所有化合物及此等化合物之每一子類及種類，如本文所述。

【0072】以下實施例使用之化合物編號係對應上述化合物編號。

實施例 1

Mosaic Spot Assay (CLL 病患樣品)

【0073】Mosaic Spot Assay 係依據 Mosaic Laboratories 的標準作業程序進行。CLL 血液及骨髓單核細胞係於化合物及兩個對照組的存在下而平板接種於 96 孔細胞盤 (96-well cytophobic plate) 中的 Mosaic Spot 培養基 (X-Vivo 10 培養基 [Lonza, Fisher

Scientific , Carlsbad , CA] + 10%FBS [Life Technologies , Carlsbad , CA])之前 , 評估存活力及細胞計數 , 該兩個對照組為 : 1)細胞毒性劑量之順鉑作為陽性對照 ; 及 2)沒有藥物治療作為參考及陰性對照。將腫瘤細胞置於具有 5%CO₂ 的濕潤 37℃ 培養箱中 4 日。於培養結束時 , 將細胞移動並進行細胞離心機 (cytocentrifuge)處理至帶正電荷的載玻片 (Superfrost+ , VWR , Radnor , PA) 上。載玻片係依據 Mosaic Laboratories 標準作業程序以賴德 - 傑姆修 (Wright Giemsa)染色。由血液病理學家測量細胞生長。將結果提供於表 3。表 3 顯示於 11 個原發性 CLL 病患樣品中在每一劑量水平下化合物 (2)的平均抑制百分比。

表 3

濃度	平均抑制百分比
(μM)	(n=11)
	化合物 2
25	90
5	70
1	57
0.2	50
0.04	50
0.008	43

實施例 2

MCL/ABC-DLBCL 細胞株

【 0074 】 將在液態氮中保存的細胞株解凍且使其於含有全血清之生長培養基中擴展。一旦細胞達到預期的

倍增時間，則開始篩選。將細胞接種於黑色 384 孔組織培養處理盤中的生長培養基。於處理之前，經由離心及置於 37°C 之培養箱(連接至投藥模組)中 24 小時，而使細胞於分析平板(assay plate)中平衡。於處理期間，收集一組分析盤(其不接受處理)，並藉由加入 ATPLite(Perkin Elmer)而測量 ATP 水平。使用 Envision 盤分析儀(Envision plate reader)上的超靈敏冷光(ultra-sensitive luminescence)來讀取此等 Tzero(T₀)盤。將分析盤與化合物培育 72 小時，並使用 ATPLite 分析。經由自動化過程收集所有的數據點，並進行品質控制及使用 Horizon 的專屬軟體進行分析。若分析盤通過以下品質控制標準，則接受分析盤：於整個實驗中相對原始值一致，Z 因子得分(Z-factor score)大於 0.6，且未處理/載體對照在盤上表現一致。

Horizon 利用生長抑制(GI)作為細胞生長之基準。藉由應用下列試驗及方程式來計算 GI 百分比：

$$\text{若 } T < V_0 : 100 * (1 - \frac{T-V_0}{V_0})$$

$$\text{若 } T \geq V_0 : 100 * (1 - \frac{T-V_0}{V-V_0})$$

其中 T 係測試物品於 72 小時的信號測量，V 係未處理/載體處理的對照測量，且 V₀ 係在時間為零時之未處理/載體的對照測量(亦通俗地稱為 T₀ 盤)。此式係來自(美國)國家癌症研究所(National Cancer Institute)的 NCI-60 高通量篩選中使用的生長抑制計算。

【 0075】 0%之 GI 讀數表示無生長抑制，且於 72 小時的 T 讀數與各自時間帶的 V 讀數相當時之情況下發生。GI 100%表示完全生長抑制(細胞停滯(cytostasis))，於此情形，以化合物處理 72 小時的細胞具有與 T₀對照細胞相同的終點讀數。200%的 GI 代表培養孔中所有細胞之完全死亡(細胞毒性(cytotoxicity))，且於此種情形，於 72 小時的 T 讀數低於 T₀對照(值接近或為零)。此等 GI 計算係用於所有單一試劑及組合數據分析，且結果示於表 4 及 5。表 4 顯示於 6 個細胞系中化合物(2)在 ABC-DLBCL 分析中的抑制。表 5 顯示於 6 個細胞系中化合物(2)在 MCL 分析中的抑制。

表 4

細胞株	化合物 2
	IC50 (μM)
HBL-1	0.558
OCI-Ly3	ND
SU-DHL-2-epst	ND (12)
SU-DHL-8-epst	23.02
TMD8	0.008
U-2932	1.975

表 5

細胞株	化合物 2
	IC50 (μM)
REC-1	4.26
Mino	5.58 (2.09)
Jeko-1	ND(11)
JVM-2	6.8
MAVER-1	27.45
GRANTA-519	ND(42)

【 符 號 說 明 】

無。

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種選自 N-[(1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(A250)及 1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(A225)之一化合物及其醫藥上可使用的鹽之用途，其係用於製造治療慢性淋巴球性白血病之藥物。

【請求項 2】如請求項 1 之用途，其中該化合物為 N-[(1-丙烯醯基哌啶-4-基)甲基]-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4,6-二胺(A250)，及其醫藥上可使用的鹽。

【請求項 3】如請求項 1 之用途，其中該化合物為 1-(4-(((6-胺基-5-(4-苯氧基苯基)嘧啶-4-基)胺基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(A225)，及其醫藥上可使用的鹽。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其進一步包含醫藥上可接受的載體(carrier)。