

(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
2019年6月27日 (27.06.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/119486 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 239/32 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/38 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/118614

(22) 国际申请日: 2017年12月26日 (26.12.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201711394166.6 2017年12月21日 (21.12.2017) CN

(71) 申请人: 中国科学院合肥物质科学研究院 (HEFEI INSTITUTES OF PHYSICAL SCIENCE, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。

(72) 发明人: 刘青松 (LIU, Qingsong); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 刘静 (LIU, Jing); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 梁小飞 (LIANG, Xiaofei); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 王蓓蕾 (WANG, Beilei); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 余凯琳 (YU, Kailin); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 蒋宗儒 (JIANG, Zongru); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 陈程 (CHEN, Cheng); 中国

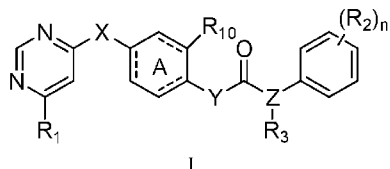
安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 胡晨 (HU, Chen); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 王文超 (WANG, Wenchao); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 邹凤鸣 (ZOU, Fengming); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 刘青旺 (LIU, Qingwang); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 李凤 (LI, Feng); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 汪文亮 (WANG, Wenliang); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。 王黎 (WANG, Li); 中国安徽省合肥市蜀山湖路350号, Anhui 230031 (CN)。

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

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

(54) Title: CLASS OF PYRIMIDINE DERIVATIVE KINASE INHIBITORS

(54) 发明名称: 一类嘧啶类衍生物激酶抑制剂



(57) Abstract: Provided is a kinase inhibitor, comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, a solvate, an ester, an acid, a metabolite, or a prodrug thereof. Further provided are a pharmaceutical composition comprising the kinase inhibitor, and a use and a method for using the compound or the composition to inhibit the activity of wild-type FLT3, mutant FLT3-ITD, PDGFR α , and/or PDGFR β kinases in a cell or a subject, and to prevent or treat a kinase-related disorder in a subject.

(57) 摘要: 提供了一种激酶抑制剂, 其包括式I的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药。还提供了一种包括该激酶抑制剂的药物组合物, 使用这些化合物和组合物来抑制细胞或受试者的野生型FLT3、突变型FLT3-ITD、PDGFR α 和/或PDGFR β 激酶活性、以及在受试者中预防或治疗激酶相关病症的用途和方法。

WO 2019/119486 A1

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

一类嘧啶类衍生物激酶抑制剂

技术领域

本发明涉及一种新型的激酶抑制剂化合物，包括该化合物的药物组合物，以及使用这些化合物或组合物来降低或抑制细胞或受试者的野生型 FLT3、突变型 FLT3-ITD、PDGFR α 和/或 PDGFR β 激酶活性、以及在受试者中预防或治疗激酶相关病症的用途和方法。

背景技术

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

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

血液学恶性肿瘤是身体的血液形成和免疫系统、骨髓和淋巴组织的癌症。尽管在正常的骨髓中，FLT3 表达只限于早期祖细胞，但在血液学恶性肿瘤中，FLT3 以高水平表达或者 FLT3 突变引起不受控制的 FLT3 受体和下游分子通道诱导、可能的 RAS 活化。血液学恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤 (非霍奇金淋巴瘤)、霍奇金病 (也称为霍奇金淋巴瘤) 和骨髓瘤——例如，急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性粒细胞白血病或急性髓性白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性粒细胞白血病 (CML)、慢性嗜中性粒细胞白血病 (CNL)、急性未分化细胞白血病 (AUL)、退行发育性大细胞性淋巴瘤 (ALCL)、

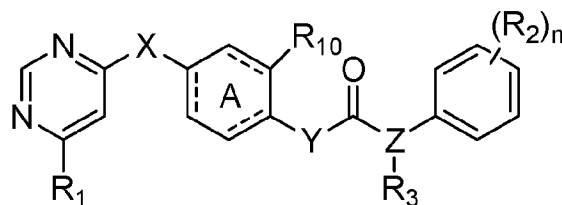
成人 T 细胞 ALL、伴有三谱系 (trilineage) 骨髓发育不良的 AML (AML/TMDS)、混合型谱系白血病 (MLL)、骨髓发育不良综合征 (MDSs)、骨髓增生异常 (MPD)、多发性骨髓瘤 (MM) 和骨髓肉瘤 (Kottaridis, P. D., R. E. Gale 等人, FLT3 mutations and leukaemia, *British Journal of Haematology*, 2003, **122**(4):523-38; Ansari-Lari, Ali 等人, FLT3 mutations in myeloid sarcoma, *British Journal of Haematology*, 2004, **126**(6):785-91.)。

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

目前对 FLT3 及突变型 FLT3 的靶向抑制成为研究热点, 主要为开发小分子酪氨酸激酶抑制剂, 通过与 FLT3 酪氨酸激酶竞争 ATP 结合位点而抑制其活性。目前已经上市的 FLT3 抑制剂有 PKC412, 但是 PKC412 除了对 FLT3 以及 FLT3/ITD 有作用外还同时对 cKIT 有很强的抑制作用, 同时抑制 cKIT 和 FLT3 会引起较强的骨髓毒性, 因此研发一种选择性 FLT3-ITD 激酶抑制剂尤为重要。本文, 我们公开了一个新的激酶抑制剂家族。

发明内容

本发明涉及一种新型的激酶抑制剂, 其包括式 I 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药:



式 I

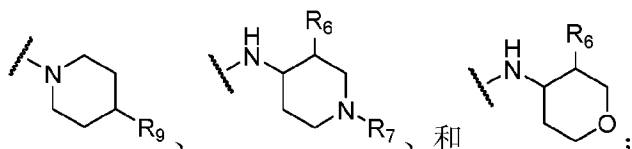
其中 A 表示苯环或环己基环;

X 选自 O、S、和 NH;

Y 和 Z 各自选自 C 和 N, 条件是 Y 和 Z 中至少一个是 N;

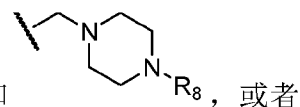
R₁ 选自氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₂₋₆ 酰氨基、-(NR₄)-L-R₅、C₂₋₆ 烯

基羰基氨基、C₃₋₆ 环烷基羰基氨基、



(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、

苯氧基、4-甲基咪唑基、羟基、硝基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、和



两个相邻的 R₂ 一起形成苯环、或二氧杂戊环；

R₃ 选自氢、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、和被氨基保护基取代的氨基；

R₁₀ 选自氢和甲基；

R₄ 选自氢和甲基；
R₅ 选自羟基、硝基、氨基、被氨基保护基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、氨酰基、C₁₋₆ 烷基氨酰基、C₂₋₆ 酰氨基、C₂₋₆ 烯基羰基氨基、羧基、酯基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基、呋喃基、吗啉基、和对甲氧基苯基；

R₆ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 羟烷基；

R₇ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、氨基保护基、C₂₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

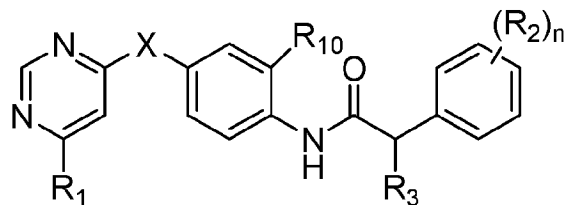
R₈ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

R₉ 选自被氨基保护基取代的氨基、吗啉基、和 N 原子被 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基取代的哌嗪基；

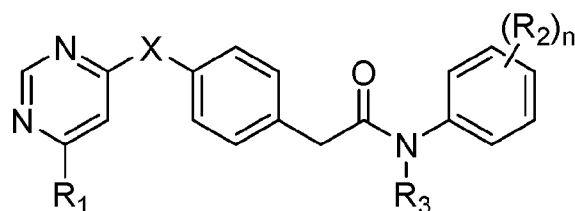
L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基、C₃₋₆ 环亚烷基、和亚苯基；

氨基保护基独立地选自新戊酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、对甲氧苄基、烯丙氧羰基、和三氟乙酰基。

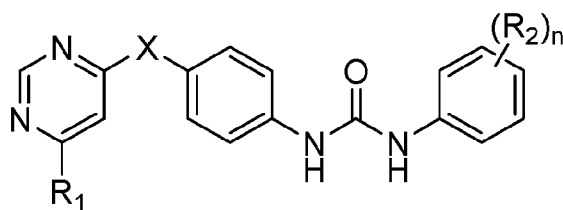
在优选的方面，本发明的激酶抑制剂包括以下式 Ia、Ib、Ic 和 Id 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：



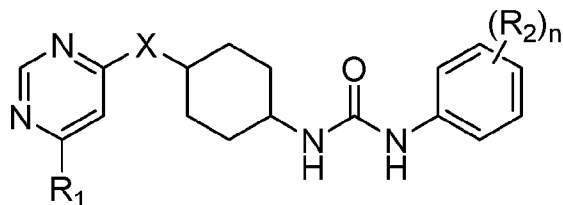
式 Ia;



式 Ib;



式 Ic;



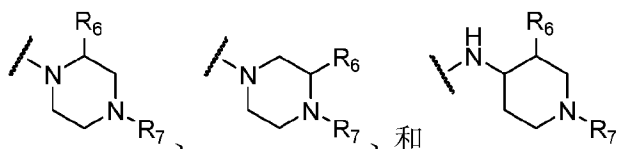
式 Id

其中 X、R₁、(R₂)_n、R₃ 和 R₁₀ 如之前所定义。

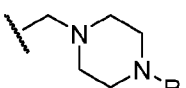
进一步优选地，本发明的激酶抑制剂包括式 Ia 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：其中 X 选自 O、S、和 NH；R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基和 -(NR₄)-L-R₅；(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯氧基、羟基、和硝基，或者两个相邻的 R₂ 一起形成苯环；R₃ 选自氢、羟基、和 C₁₋₆ 烷基；R₁₀ 为氢；R₄ 为氢；R₅ 选自羟基、和 C₁₋₆ 烷氧基；L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

另外优选地，本发明的激酶抑制剂包括式 Ib 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：其中 X 选自 O 和 NH；R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基和 -(NR₄)-L-R₅；(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 卤代烷基；R₃ 选自氢、和 C₁₋₆ 烷基；R₄ 为氢；R₅ 选自氨基、C₂₋₆ 酰氨基和 C₂₋₆ 烯基羰基氨基；L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

另外优选地，本发明的激酶抑制剂包括式 Ic 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：其中 X 为 O；R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基、-(NR₄)-L-R₅、



和 (R₂)_n 表示在苯环的间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-2 的整数，R₂ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、

C₁₋₆ 卤代烷基、和 ；R₄ 选自氢和甲基；R₅ 选自羟基、氨基、被氨基保护基取代的氨基、氨酰基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、吡咯烷基、和对甲氧基苯基；R₆ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 羟烷基；R₇ 选自氢、氨基保护基、和 C₂₋₆ 烷酰基；R₈ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

另外优选地,本发明的激酶抑制剂包括式 Id 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药;其中 X 为 O; R₁ 选自 -(NR₄)-L-R₅; (R₂)_n 表示在苯环的间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代,其中 n 为 0-2 的整数, R₂ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 卤代烷基; R₄ 为氢; R₅ 选自羟基、氨基、被氨基保护基取代的氨基、和 C₁₋₆ 烷氧基; L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

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

在又一方面,本发明涉及式 (I) 化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药在体内或体外降低或抑制野生型 FLT3、突变型 FLT3/ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 激酶活性的方法和用途。

在又一方面,本发明涉及式 (I) 化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、异构体、酯、酸、代谢物或前药、或包括式 (I) 化合物的药物组合物在制备用于治疗野生型 FLT3、突变型 FLT3/ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 相关病症的药物中的用途。

特别地,所述病症响应于野生型 FLT3、突变型 FLT3/ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 激酶抑制。

根据本发明的一个方面,本发明的化合物选择性地抑制野生型 FLT3、突变型 FLT3/ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 激酶。具体地,本发明的化合物针对野生型 FLT3、突变型 FLT3/ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 激酶的抑制活性比针对其它激酶,特别是 cKIT 的抑制活性更强。换言之,相对于例如 cKIT 的激酶,本发明的化合物选择性的抑制野生型 FLT3、突变型 FLT3/ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 激酶,更优选选择性的抑制突变型 FLT3/ITD 激酶。

附图说明

图 1a 至 1f 分别示出化合物 5 和化合物 138 在 MV4-11、MOLM-13、和 MOLM-14 细胞中对 FLT3 相对密切相关的蛋白及相关信号通路的影响。

图 2a 至 3e 示出化合物 5 和化合物 138 分别对 MV4-11、MOLM-13、和 MOLM-14 细胞株的细胞凋亡的影响。

图 3a 至 3b 示出化合物 5 和化合物 138 在 MV4-11 细胞肿瘤移植小鼠模型中的肿瘤抑制效果。

具体实施方式

术语

除非另外定义,所有本文使用的科技术语都具有与要求保护的主体所属领域

的技术人员一般理解相同的含义。

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

术语“烷基”是指脂肪族烃基团，可以是支链或直链的烷基。根据结构，烷基可以是单价基团或双价基团（即亚烷基）。在本发明中，烷基优选是具有 1-8 个碳原子的烷基，更优选具有 1-6 个碳原子的“低级烷基”，甚至更优选具有 1-4 个碳原子的烷基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等。应理解，本文提到的“烷基”包括可能存在的所有构型和构象的该烷基，例如本文提到的“丙基”包括正丙基和异丙基，“丁基”包括正丁基、异丁基和叔丁基，“戊基”包括正戊基、异丙基、新戊基、叔戊基、和戊-3-基等。

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

术语“烷氧基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷氧基取代。

术语“环烷基”是指单环或多环基，其仅含有碳和氢。环烷基包括具有 3-12 个环原子的基团。根据结构，环烷基可以是单价基团或双价基团（例如亚环烷基）。在本发明中，环烷基优选是具有 3-8 个碳原子的环烷基，更优选具有 3-6 个碳原子的“低级环烷基”。环烷基的例子包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和金刚烷基。

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

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

本文使用的术语“芳基”是指芳香基环中每一个构成环的原子都是碳原子。芳基环可以由五、六、七、八、九或多于九个原子构成。芳基可以是任选取代的。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基和茛基。根据结构，芳基可以是单价基团或双价基团（即亚芳基）。

术语“芳氧基”是指-O-芳基，其中芳基如本文中定义。

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

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

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

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

本文使用的术语“杂环烷基”或“杂环基”是指非芳香基环中一个或多个构成环的原子是选自氮、氧和硫的杂原子。杂环烷基环可以由三、四、五、六、七、八、九或多于九个原子构成。杂环烷基环可以是任选取代的。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧化哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、咪唑烷，吡咯烷酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷和 1,3-氧硫杂环戊烷。根据结构，杂环烷基可以是单价基团或双价基团（即亚杂环烷基）。

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

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

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

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

术语“羟基”是指式-OH基团。

术语“氰基”是指式-CN基团。

术语“酯基”是指具有式-COOR的化学部分，其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基（通过环碳连接）和杂环基（通过环碳连接）。

术语“氨基”是指基团-NH₂。

术语“氨酰基”是指-CO-NH₂。

术语“酰胺基”或“酰氨基”是指-NR-CO-R'，其中R和R'各自独立地为氢或烷基。

术语“烷基氨基”是指进一步被一个或两个烷基取代的氨基取代基，具体是指基团-NRR'，其中R和R'各自独立地选自氢或低级烷基，条件是-NRR'不是-NH₂。

“烷基氨基”包括其中-NH₂的氮连接至少一个烷基基团的化合物的基团。烷基氨基基团的例子包括但不限于，甲基氨基、乙基氨基等。“二烷基氨基”包括其中-NH₂的氮连接至少两个其它烷基基团的基团。二烷基氨基基团的例子包括但不限于，二甲基氨基、二乙基氨基等。

术语“芳基氨基”和“二芳基氨基”是指进一步被一个或两个芳基取代的氨基取代基，具体是指基团-NRR'，其中R和R'各自独立地选自氢、低级烷基、或芳基，其中N分别连接至少一个或两个芳基基团。

术语“环烷基氨基”是指进一步被一个或两个本文所定义的环境基取代的氨基取代基。

术语“杂烷基氨基”是指进一步被一个或两个本文所定义的杂烷基取代的氨基取代基。

本文的术语“芳烷基氨基”是指其中R是低级芳烷基且R'是氢、低级烷基、芳基或低级芳烷基的基团-NRR'。

术语“杂芳基氨基”是指进一步被一个或两个本文所定义的杂芳基取代的氨基取代基。

术语“杂环烷基氨基”是指本文定义的氨基被本文定义的杂环烷基取代。

术语“烷基氨基烷基”是指本文定义的烷基被本文定义的烷基氨基取代。

术语“氨基烷基”是指进一步被一个或多个氨基取代的烷基取代基。

术语“氨基烷氧基”是指进一步被一个或多个氨基取代的烷氧基取代基。

术语“羟烷基”或“羟基烷基”是指进一步被一个或多个羟基取代的烷基取代基。

术语“氰基烷基”是指进一步被一个或多个氰基取代的烷基取代基。

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

术语“羰基”是由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团（C=O）。

术语“烷酰基”或“烷基羰基”是指进一步被一个烷基取代的羰基。典型的烷酰基包括但不限于乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基等。

术语“芳基羰基”是指本文定义的羰基被本文定义的芳基取代。

术语“烷氧基羰基”是指进一步被一个烷氧基取代的羰基。

术语“杂环烷基羰基”是指进一步被一个杂环烷基取代的羰基。

术语“烷基氨基羰基”、“环烷基氨基羰基”、“芳基氨基羰基”、“芳烷基氨基羰基”、“杂芳基氨基羰基”分别是指本文定义的羰基分别被本文定义的烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、芳烷基氨基、或杂芳基氨基取代。

术语“烷基羰基烷基”或“烷酰基烷基”是指进一步被一个烷基羰基取代的烷基。

术语“烷基羰基烷氧基”或“烷酰基烷氧基”是指进一步被一个烷基羰基取代的烷氧基。

术语“杂环烷基羰基烷基”是指进一步被一个杂环烷基羰基取代的烷基。

术语“砷基”或“磺酰基”是指磺酸失去羟基后的官能团，具体是指-S(=O)₂-基团。

术语“亚砷基”或“亚磺酰基”是指-S(=O)-。

术语“氨基砷基”或“氨基磺酰基”是指-S(=O)₂-NH₂基团。

术语“烷基亚砷基”或“烷基亚磺酰基”是指烷基-S(=O)-。

术语“烷基砷基”或“烷基磺酰基”是指-S(=O)₂-R，其中R为烷基。

术语“烷基氨基砷基”是指本文定义的砷基被本文定义的烷基氨基取代。

术语“烷基砷基氨基”或“环烷基砷基氨基”是指本文定义的氨基被本文定义的烷基砷基或环烷基砷基取代。

术语“环烷基砷基”和“环烷基磺酰基”是指-S(=O)₂-R，其中R为环烷基。

术语“烷基磺酰胺基”和“环烷基磺酰胺基”是指-NH-S(=O)₂-R，其中R分别为烷基和环烷基。

术语“季铵基”是指-N⁺RR'R''，其中R、R'和R''各自独立地选自具有1-8个碳原子的烷基。

术语“任选”指后面描述的一个或多个事件可以或不发生，并且包括发生的事件和不发生的事件两者。术语“任选取代的”或“取代的”是指所提及的基团可以被一个或多个额外的基团取代，所述额外的基团各自并且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、酰胺基、硝基、卤代烷基、氨基、甲磺酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基、氨酰基、氨基保护基等。其中，氨基保护基优选选自新戊酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、对甲氧苄基、烯丙氧羰基、和三氟乙酰基等。

本文使用的术语“抑制”、“抑制的”或“抑制剂”，是指磷酸转移酶活性被抑制。

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

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

术语“异构体”是指化学组成相同但是原子或基团在空间排列上不同的化合物，意在包括非对映异构体、对映异构体、区域异构体（regioisomers）、结构异构体、旋转异构体、互变异构体等。对于含有一个或多个立体中心（stereogenic center）的化合物，例如手性化合物，可以使用对映异构富集化合物、外消旋体、或非对映异构体混合物来实施本发明的方法。

本文使用的术语“靶蛋白”是指能被选择性结合化合物所结合的蛋白质分子或

部分蛋白质。在某些实施方式中，靶蛋白是 FLT3。

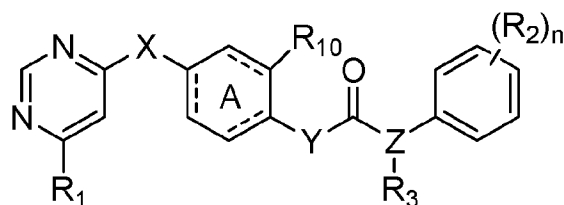
本文使用的 IC_{50} 是指在测量这样的效应的分析中获得最大效应的 50% 抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

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

本文使用的 GI_{50} 是指使 50% 细胞生长被抑制所需的药物浓度，即药物使 50% 细胞（如癌细胞）的生长得到抑制或控制时的药物浓度。

本发明新型的激酶抑制剂

本发明提供一种新型激酶抑制剂，其包括式 I 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：



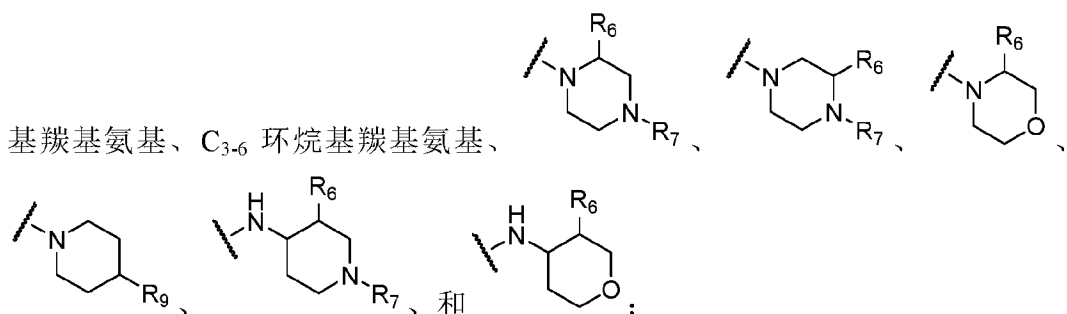
式 I

其中 A 表示苯环或环己基环；

X 选自 O、S、和 NH；

Y 和 Z 各自选自 C 和 N，条件是 Y 和 Z 中至少一个是 N；

R_1 选自氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基氨基、 C_{2-6} 酰氨基、 $-(NR_4)-L-R_5$ 、 C_{2-6} 烯



$(R_2)_n$ 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R_2 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数， R_2 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、

苯氧基、4-甲基咪唑基、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、和两个相邻的 R_2 一起形成苯环、或二氧杂戊环；

R_3 选自氢、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基、和被氨基保护基取代的氨基；

R_{10} 选自氢和甲基；

R_4 选自氢和甲基；

R_5 选自羟基、硝基、氨基、被氨基保护基取代的氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、氨基羰基、

C₁₋₆ 烷基氨酰基、C₂₋₆ 酰氨基、C₂₋₆ 烯基羰基氨基、羧基、酯基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基、呋喃基、吗啉基、和对甲氧基苯基；

R₆ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 羟烷基；

R₇ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、氨基保护基、C₂₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

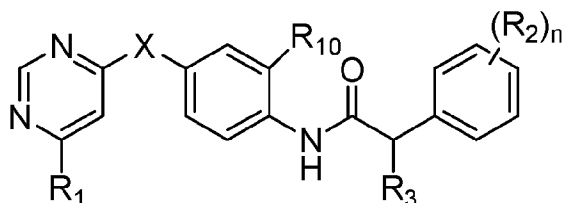
R₈ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

R₉ 选自被氨基保护基取代的氨基、吗啉基、和 N 原子被 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基取代的哌嗪基；

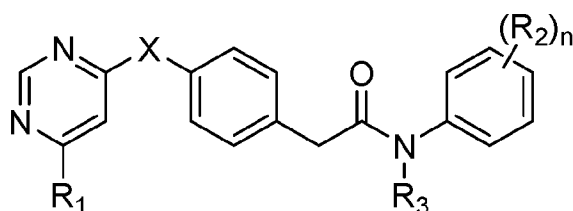
L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基、C₃₋₆ 环亚烷基、和亚苯基；

氨基保护基独立地选自新戊酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、苄基、对甲氧苄基、烯丙氧羰基、和三氟乙酰基。

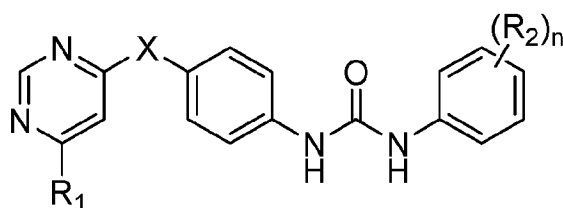
在优选的方面，本发明的激酶抑制剂包括以下式 Ia、Ib、Ic 和 Id 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：



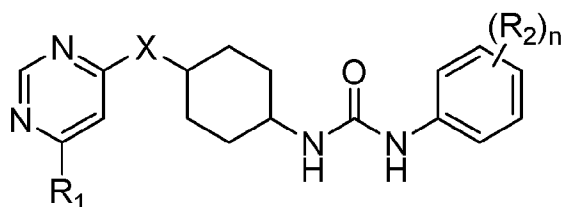
式 Ia:



式 Ib:



式 Ic:



式 Id

其中 X、R₁、(R₂)_n、R₃ 和 R₁₀ 如之前所定义。

进一步优选地，本发明的激酶抑制剂包括式 Ia 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药，其中

X 选自 O、S、和 NH，更优选为 O；

R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基（例如乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、二甲基乙酰氨基、戊酰氨基、三甲基乙酰氨基、和己酰氨基）、和-(NR₄)-L-R₅，更优选为 C₂₋₆ 酰氨基；

(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基（例如甲基、叔丁基、异丁基）、C₁₋₆ 卤代烷基（例如三氟甲基）、C₁₋₆ 烷氧基（例如甲氧基）、苯氧基、羟基、和硝基，或者两个相邻的 R₂ 一起形成苯环；

R₃ 选自氢、羟基、和 C₁₋₆ 烷基（例如甲基），更优选为氢；

R₁₀ 为氢；

R₄ 为氢；

R₅ 选自羟基、和 C₁₋₆ 烷氧基（例如甲氧基）；

L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基（例如亚乙基）。

另外优选地，本发明的激酶抑制剂包括式 Ib 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药，其中

X 选自 O 和 NH，更优选为 O；

R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基（例如乙酰氨基）和-(NR₄)-L-R₅，更优选为 C₂₋₆ 酰氨基；

(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基（例如甲基）、和 C₁₋₆ 卤代烷基（例如三氟甲基）；

R₃ 选自氢、和 C₁₋₆ 烷基（例如甲基）；

R₄ 为氢；

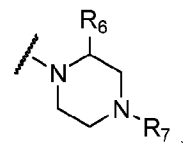
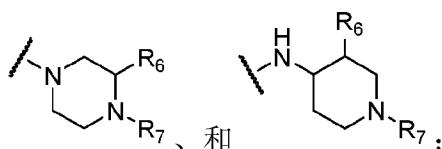
R₅ 选自氨基、C₂₋₆ 酰氨基（例如丙酰氨基）和 C₂₋₆ 烯基酰氨基（例如烯基酰氨基）；

L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基（例如亚乙基）。

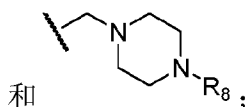
另外优选地，本发明的激酶抑制剂包括式 Ic 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药，其中

X 为 O；

R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基（例如乙酰氨基、丙酰氨基）、-(NR₄)-L-R₅、



(R₂)_n 表示在苯环的间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-2 的整数，R₂ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基（例如甲基）、C₁₋₆ 卤代烷基（例如三氟甲基）、



R_4 选自氢和甲基;

R_5 选自羟基、氨基、被氨基保护基 (例如 Boc) 取代的氨基、氨酰基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基)、苯基、吡咯烷基、和对甲氧基苯基;

R_6 选自氢、 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基)、和 C_{1-6} 羟烷基 (例如羟基甲基);

R_7 选自氢、氨基保护基 (例如 Boc)、和 C_{2-6} 烷酰基 (例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、2-叔丁基乙酰基、2,2-二甲基丁酰基);

R_8 选自氢和 C_{1-6} 烷基 (例如甲基、乙基);

L 选自 C_{1-4} 直链或支链亚烷基 (例如亚甲基、亚乙基、甲基亚甲基、甲基亚乙基、乙基亚甲基、异丙基亚甲基等)。

另外优选地,本发明的激酶抑制剂包括式 Id 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药,其中

X 为 O;

R_1 选自 $-(NR_4)-L-R_5$;

$(R_2)_n$ 表示在苯环的间位和对位任选被 n 个独立的 R_2 取代基所取代,其中 n 为 0-2 的整数, R_2 独立地选自 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)、和 C_{1-6} 卤代烷基 (例如三氟甲基);

R_4 为氢;

R_5 选自羟基、氨基、被氨基保护基 (例如 Boc) 取代的氨基、和 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基);

L 选自 C_{1-4} 直链或支链亚烷基 (例如亚乙基)。

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

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

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

本文描述的化合物可以被制成和/或被用作药学可接受的盐。药学可接受的盐的类型包括但不限于:(1)酸加成盐,通过将化合物的游离碱形式与药学可接受的无机酸反应形成,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;或与有机酸反应形成,所述有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、

丙酮酸、乳酸、丙二酸、苹果酸、柠檬酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、2-萘磺酸、叔丁基乙酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、十二烷基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、水杨酸、羟基萘酸、硬脂酸、粘康酸等；(2) 碱加成盐，其在母体化合物中的酸性质子被金属离子置换时形成，例如碱金属离子（例如锂、钠、钾）、碱土金属离子（例如镁或钙）或铝离子；或与有机碱配位。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三甲胺、N-甲基葡萄糖胺，等等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

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

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

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

本发明的药物组合物及其用途

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

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

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

具体而言，本发明的物质可用于治疗或预防细胞增殖性病症，例如良性或恶性肿瘤，包括但不限于：实体肿瘤的存在或发展、B细胞淋巴瘤、肉瘤、淋巴瘤、

弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、退行发育性大细胞性淋巴瘤 (ALCL)、急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性粒细胞白血病 (AML)、急性早幼粒细胞白血病 (APL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、慢性粒细胞白血病 (CML)、慢性嗜中性细胞白血病 (CNL)、急性未分化细胞白血病 (AUL)、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenström acroglobulinemia)、成人T细胞急性淋巴细胞白血病、伴有三谱系 (trilineage) 脊髓发育不良的急性髓性白血病 (AML/TMDS)、混合型谱系白血病 (MLL)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma)、纵隔 (胸腺) 大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma)、白血病、淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺导管癌、小叶癌、腺癌、黑色素瘤、B细胞增生性疾病、脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、淋巴瘤、胃癌、胃肿瘤、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、膜腺癌、甲状腺癌、颈癌、中枢神经系统 (CNS) 的癌症、恶性胶质瘤、骨髓增生异常 (MPD)、脊髓发育不良综合征 (MDS)、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤 (MM) 和脊髓肉瘤、胃肠癌、头颈肿瘤、脑瘤、表皮过度增生、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、霍奇金病 (也称为霍奇金淋巴瘤)、淋巴瘤 (非霍奇金淋巴瘤)、或类似疾病、或其组合。

本发明的物质还可用于治疗或预防野生型FLT3、突变型FLT3/ITD、PDGFR α 、和/或PDGFR β 相关病症，尤其是突变型FLT3/ITD相关病症，特别是急性髓性白血病。

优选对温血动物、尤其人类肠内给药如鼻、口腔、直肠或尤其口服给药的组合物和肠胃外给药如静脉内、肌内或皮下给药的组合物。活性成分的剂量依赖于所要治疗的疾病和品种、其年龄、体重与个体条件、个体药动学数据和给药方式。

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

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

本文所用术语“芳构化酶抑制剂”涉及抑制雌激素产生、也就是底物雄烯二酮和

雌二酮转化的化合物。该术语包括但不限于类固醇，尤其依西美坦和福美坦，以及特别是非类固醇，尤其氨鲁米特、伏罗唑、法倔唑、阿那曲唑，非常尤其是来曲唑。依西美坦例如可以以其市售形式给药，例如商标为 AROMASIN™。福美坦例如可以以其市售形式给药，例如商标为 LENTARON™。法倔唑例如可以以其市售形式给药，例如商标为 AFEMA™。氨鲁米特例如可以以其市售形式给药，例如商标为 ORIMETEN™。

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

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

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

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

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

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

术语“组蛋白去乙酰酶抑制剂”涉及抑制组蛋白去乙酰酶并且具备抗增殖活性的化合物。这包括 WO 02/22577 所公开化合物，尤其 N-羟基-3-[[2-羟基乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、N-羟基-3-[[2-羟基乙基][2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺和其药学上可接受的盐。进一步尤其包括辛二酰苯胺异羟肟酸 (SAHA)。

术语“法尼基转移酶抑制剂”涉及抑制法尼基转移酶并且具备抗增殖活性的化合物。

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

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

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

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

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

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

降低 VEGF 活性的化合物尤其是抑制 VEGF 受体、尤其 VEGF 受体的酪氨酸激酶活性的化合物和与 VEGF 结合的化合物，特别是在下列文献中一般和具体公开的那些化合物、蛋白质和单克隆抗体：WQ98/35958 (描述式 I 化合物)、WO00/09495、WO00/27820、WO00/59509、WO98/11223、WO00/27819、WO01/55114、WO01/58899 和 EP0769947；M. Prewett 等人在 Cancer Research 59(1999)5209-5218 中、Z. Zhu 等人在 Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214 中和 J. Mordenti 等人在 Toxicologic Pathology, vol. 27, no. 1, 14-21, 1999 中所述的那些；WO00/37502 和 WO94/10202；Angiostatin™，如 M. S. O'Reilly 等人，Cell 79, 1994, 315-328 所述。

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

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

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

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

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

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

本文所用的术语“促性腺激素释放因子激动剂”包括但不限于 abarelix、性瑞林和乙酸性瑞林。性瑞林公开在 US4100274 中,例如可以以其市售形式给药,例如商标为 ZOLADEXTM。Abarelix 例如可以如 US5843901 所述配制。

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

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

本文所用的术语“双膦酸类化合物”包括但不限于依曲膦酸 (pamidronic acid)、阿仑膦酸 (alendronic acid)。依曲膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 DIDRINELTM。氯膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 BONEFOSTM。替鲁膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 SKELIDTM。帕米膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 AREDIATM。阿仑膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 FOSAMAXTM。伊班膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 BONDRANATTM。利塞膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 ACTONELTM。唑来膦酸例如可以以其市售形式给药,例如商标为 ZOMETATM。

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

波尼松龙。

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

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

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

上述可以与式 (I) 化合物联合使用的化合物可以如本领域例如上面引用的文献所述制备和给药。

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

化合物的制备

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

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

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

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

使用本文描述的合成方法，以好的收率和纯度获得本文公开的化合物。按照本文公开的方法制备的化合物通过本领域已知的常规方法纯化，例如过滤、重结晶、色谱、蒸馏及其组合。

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

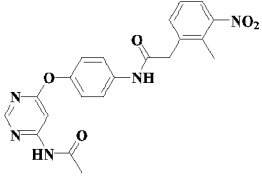
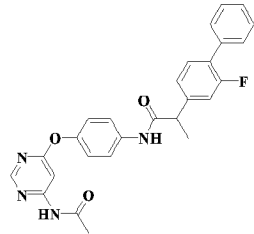
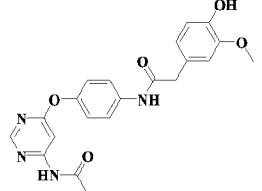
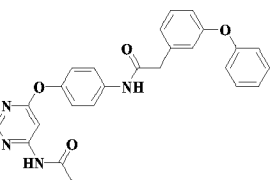
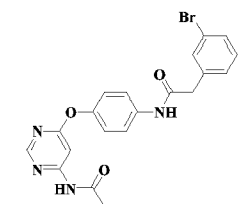
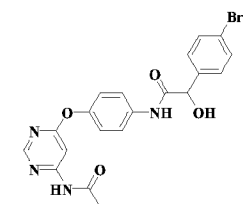
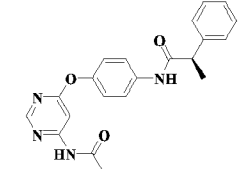
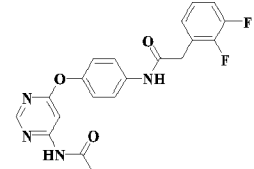
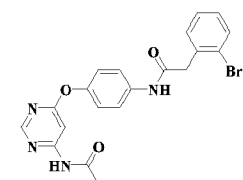
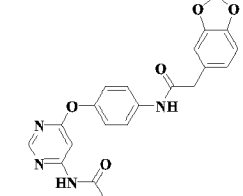
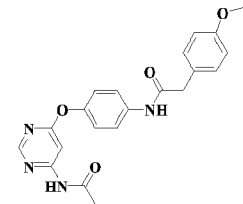
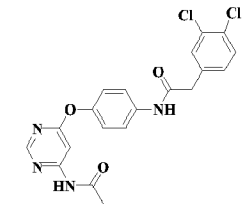
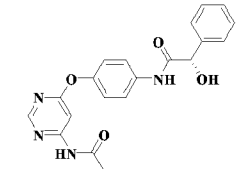
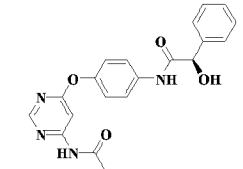
实施例

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

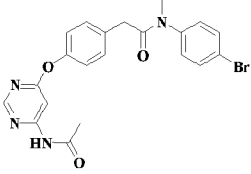
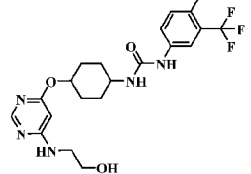
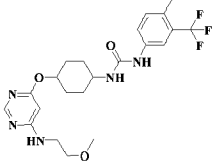
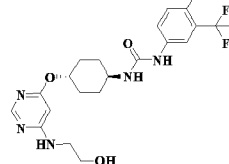
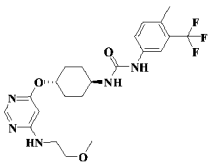
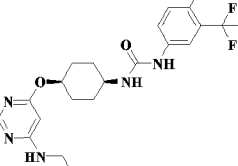
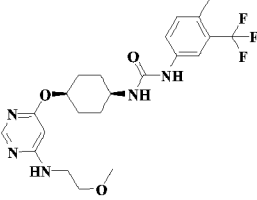
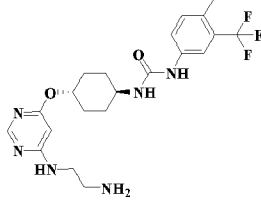
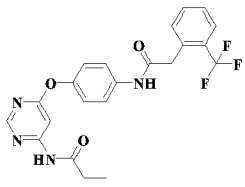
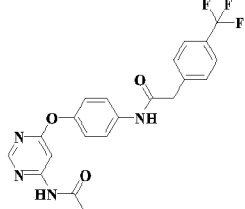
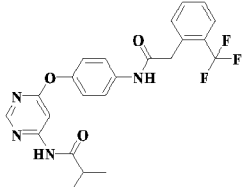
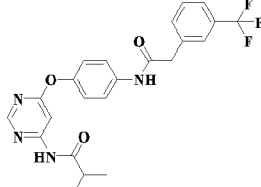
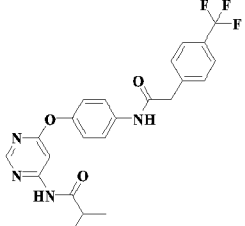
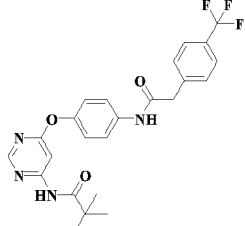
实施例化合物参见表1。

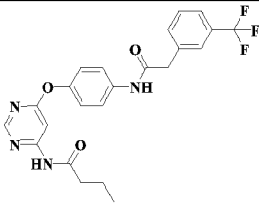
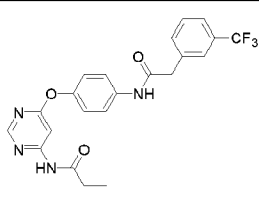
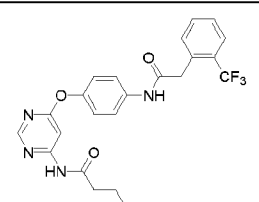
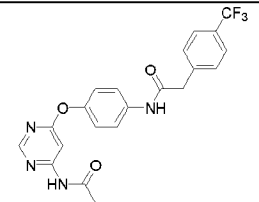
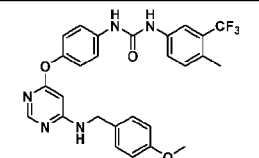
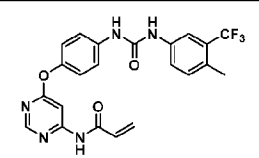
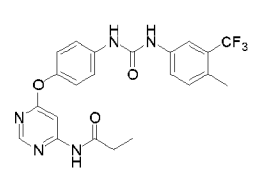
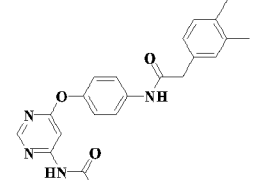
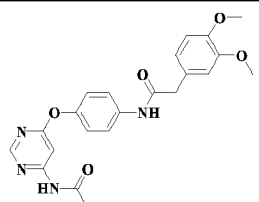
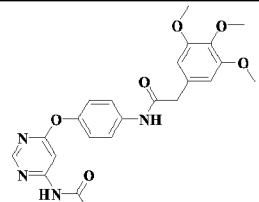
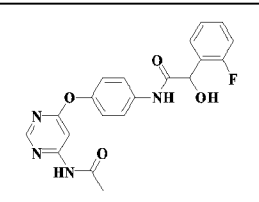
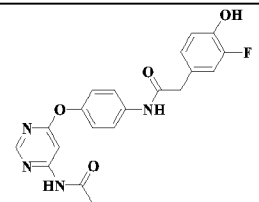
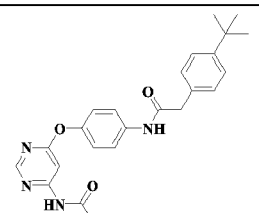
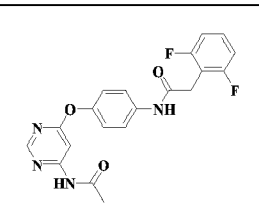
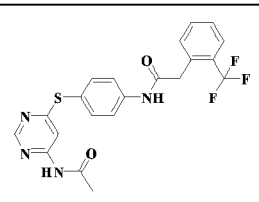
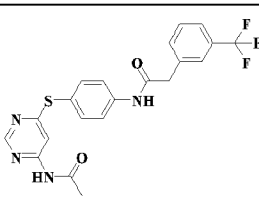
表1 实施例化合物结构

实施例编号	结构式	实施例编号	结构式
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

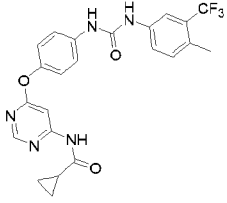
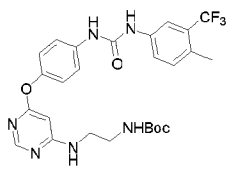
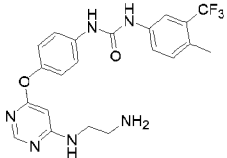
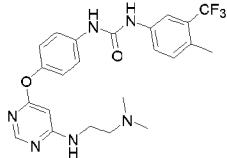
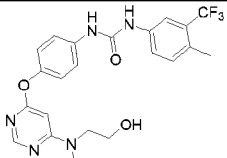
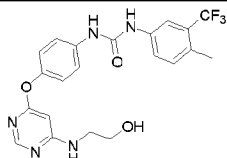
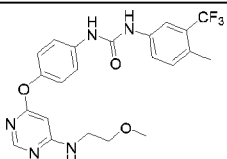
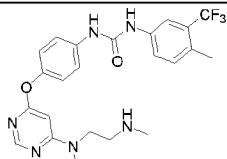
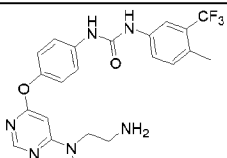
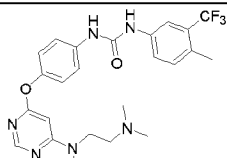
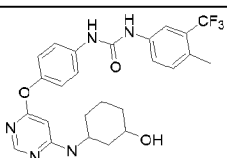
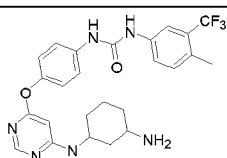
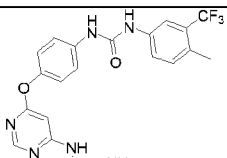
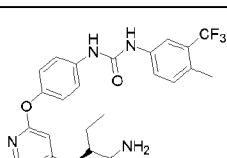
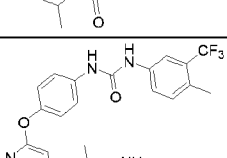
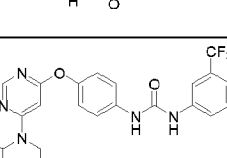
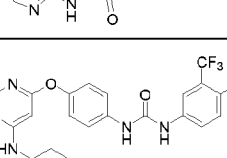
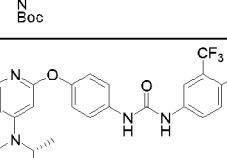
<p>9</p>		<p>10</p>	
<p>11</p>		<p>12</p>	
<p>13</p>		<p>14</p>	
<p>15</p>		<p>16</p>	
<p>17</p>		<p>18</p>	
<p>19</p>		<p>20</p>	
<p>21</p>		<p>22</p>	

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

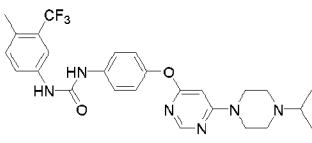
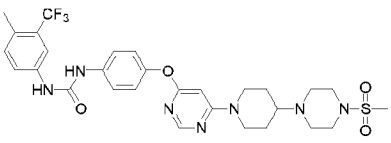
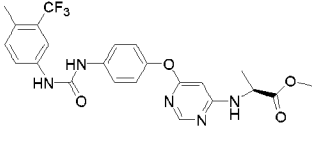
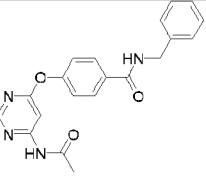
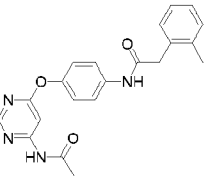
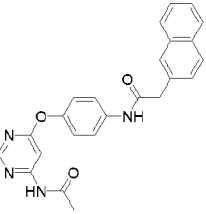
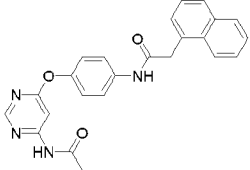
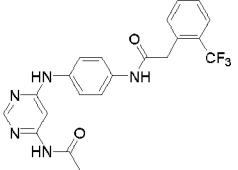
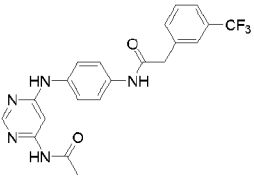
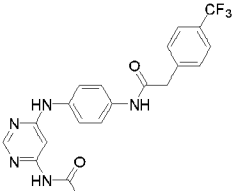
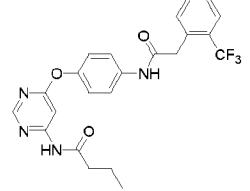
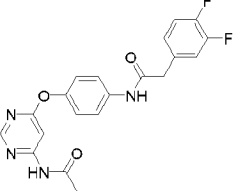
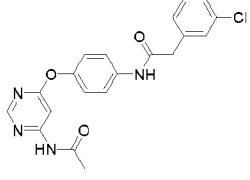
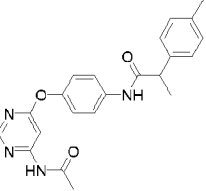
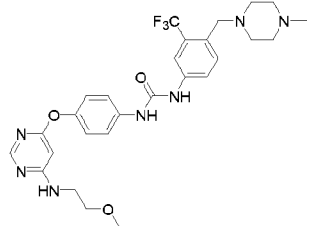
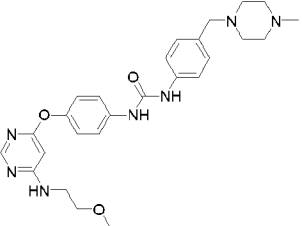
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

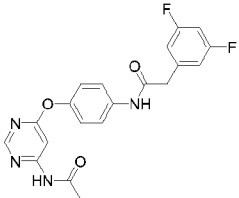
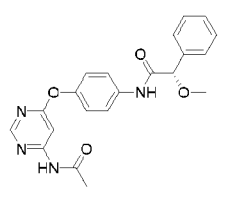
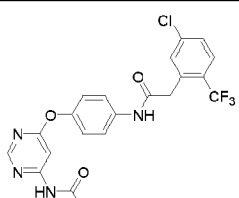
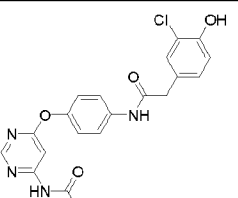
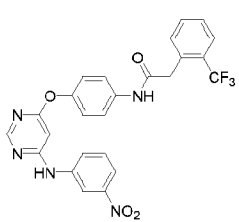
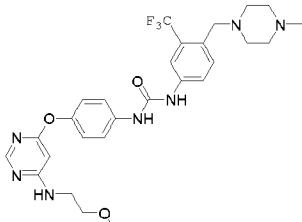
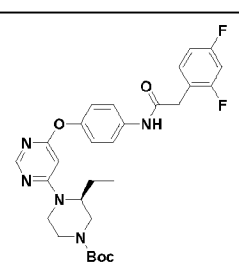
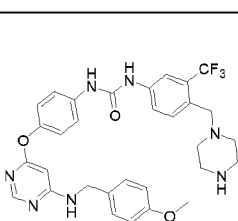
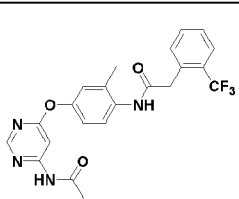
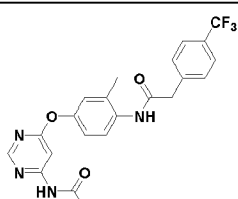
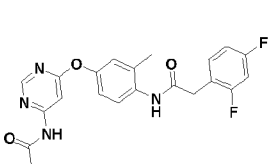
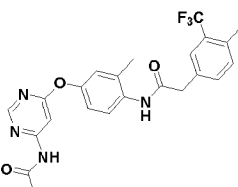
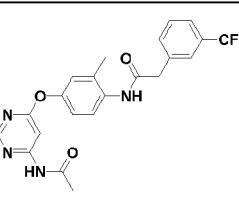
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

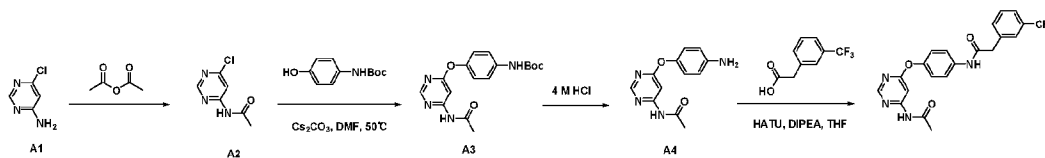
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185			

实施例 1: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



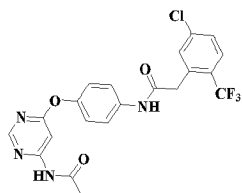
N-(6-氯-嘧啶-4-基)-乙酰胺 (A2): 在圆底烧瓶中加入 6-氯嘧啶-4-基胺 (5 克) 后加入乙酸酐 (20 毫升)。反应体系在氩气保护下于 140 度反应 5 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 所得物用甲醇洗涤后得化合物 (A2), LC/MS: M+H 172.03。

[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (A3): 在圆底烧瓶中加入 N-(6-氯嘧啶-4-基)-乙酰胺 (500 毫克) 后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 毫升)、(4-羟基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.2 克) 和碳酸铯 (2.8 克)。反应体系在氩气保护下于 50 度反应 20 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤, 减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物 (A3), LC/MS: M+H 345.16。

N-[6-(4-氨基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-乙酰胺 (A4): 在圆底烧瓶中加入 [4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (250 毫克) 后加入盐酸的乙酸乙酯 (8 毫升) 和甲醇 (2 毫升) 溶液。反应体系常温反应 5 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂得到化合物 (A4), LC/MS: M+H 245.11。

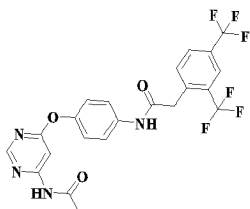
N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺: 在圆底烧瓶中加入 N-[6-(4-氨基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-乙酰胺 (60 毫克) 后加入四氢呋喃 (1 毫升)、2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酸 (45 毫克)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 HATU (78 毫克) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.2 毫升)。反应体系在氩气保护下室温搅拌 14 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤, 减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得实施例化合物 1, MS(ESI) m/z(M+1)+: 431.14。

实施例 2: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



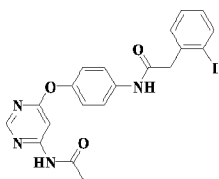
实施例 2 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) m/z(M+1)+: 465.10。

实施例 3: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2,4-双-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



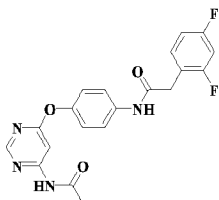
实施例 3 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 499.12。

实施例 4: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-碘-苯基)-乙酰胺



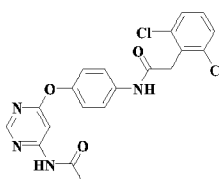
实施例 4 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 489.04。

实施例 5: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2,4-二氟-苯基)-乙酰胺



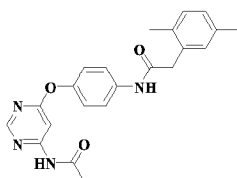
实施例 5 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 399.13。

实施例 6: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2,6-二氯-苯基)-乙酰胺



实施例 6 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 431.07。

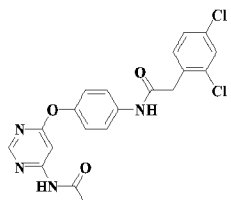
实施例 7: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2,5-二甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 7 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 391.18。

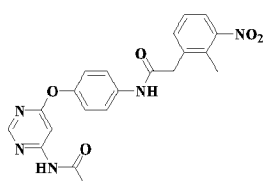
实施例 8: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2,4-二氯-苯基)-乙酰胺



实施例 8 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 431.07。

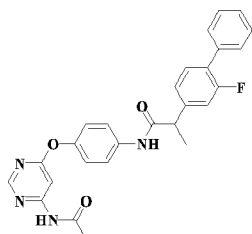
实施例 9: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-甲基-3-硝基-苯基)-乙酰胺



实施例 9 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 422.15。

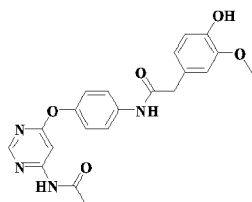
实施例 10: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-氟-联苯-4-基)-丙酰胺



实施例 10 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 471.19。

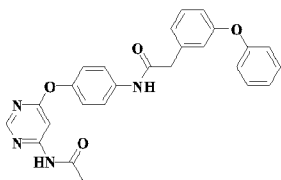
实施例 11: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 11 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 409.15。

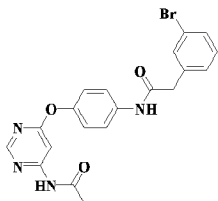
实施例 12: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 12 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 455.17。

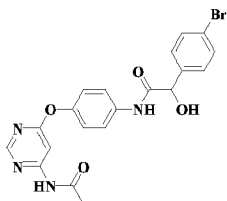
实施例 13: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3-溴-苯基)-乙酰胺



实施例 13 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 441.06。

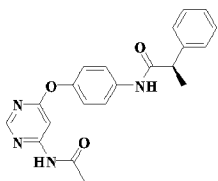
实施例 14: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-溴-苯基)-2-羟基-乙酰胺



实施例 14 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 457.05。

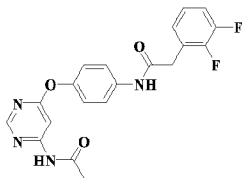
实施例 15: (R)-N-(4-((6-乙酰基嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-苯基丙酰胺



实施例 15 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 377.16。

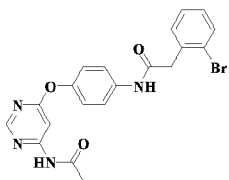
实施例 16: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2,3-二氟-苯基)-乙酰胺



实施例 16 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 399.13。

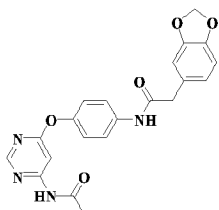
实施例 17: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-溴-苯基)-乙酰胺



实施例 17 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 441.06。

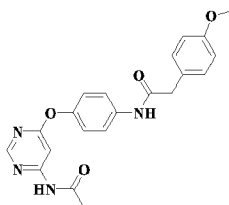
实施例 18: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-乙酰胺



实施例 18 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 407.14。

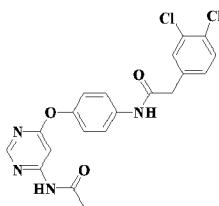
实施例 19: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 19 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 393.16。

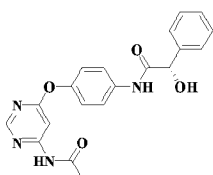
实施例 20: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3,4-二氯-苯基)-乙酰胺



实施例 20 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 431.07。

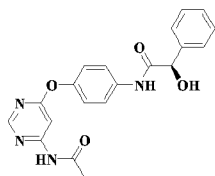
实施例 21: (S)-N-(4-((6-乙酰基氨基嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酰胺



实施例 21 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 379.14。

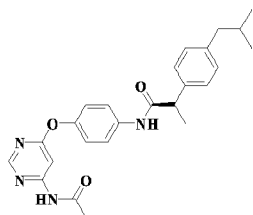
实施例 22: (R)-N-(4-((6-乙酰氨基嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-羟基-2-苯基乙酰胺



实施例 22 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 379.14。

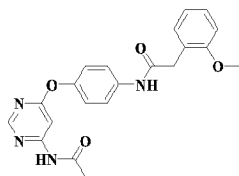
实施例 23: (S)-N-(4-((6-乙酰氨基嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-(4-异丁基苯基)丙酰胺



实施例 23 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 433.23。

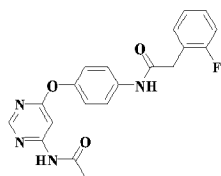
实施例 24: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-甲氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 24 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 392.16。

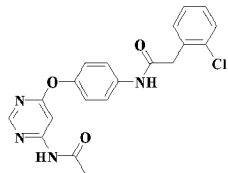
实施例 25: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-氟-苯基)-乙酰胺



实施例 25 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 381.14。

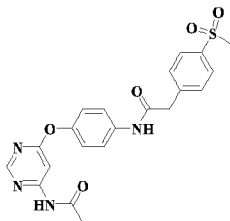
实施例 26: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-氯-苯基)-乙酰胺



实施例 26 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 397.11。

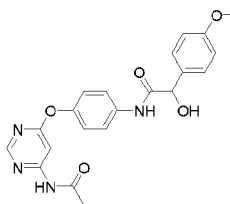
实施例 27: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-甲磺酰基-苯基)-乙酰胺



实施例 27 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 441.13。

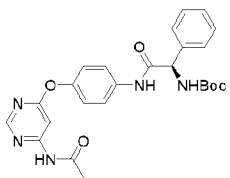
实施例 28: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 28 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 409.15。

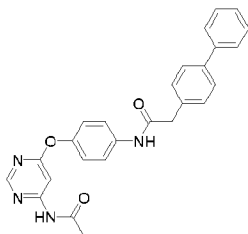
实施例 29: (R)-(2-((4-((6-乙酰氨基嘧啶-4-基)氧基)苯基)氨基)-2-氧代-1-苄基)氨基甲酸叔丁酯



实施例 29 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 478.52。

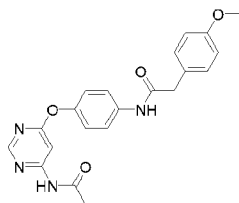
实施例 30: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-联苯-4-基-乙酰胺



实施例 30 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 439.19。

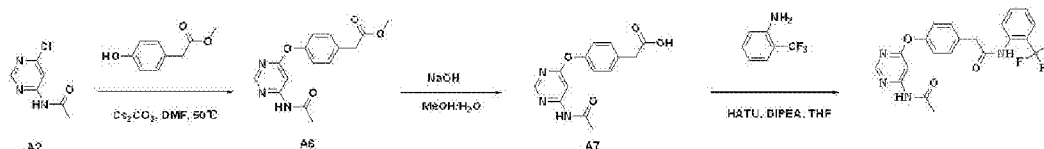
实施例 31: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 31 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 393.16。

实施例 32: 2-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺

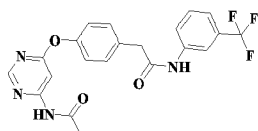


[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸甲酯 (A6): 在圆底烧瓶中加入 N-(6-氯嘧啶-4-基)-乙酰胺 (1.0 克) 后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (10 毫升)、(4-羟基-苯基)-乙酸甲酯 (1.45 克) 和碳酸铯 (3.8 克)。反应体系在氩气保护下于 50 度反应 14 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤, 减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物 (A6), LC/MS: M+H 302.12。

[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸 (A7): 在圆底烧瓶中加入 [4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸甲酯 (250 毫克) 后加入 1 mol/L 的氢氧化钠溶液 (5 毫升) 和甲醇 (10 毫升)。反应体系在 80°C 反应 2 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 加水 (50 毫升) 稀释, 调节 pH 到 3, 析出黄色固体, 过滤得到化合物 (A7), LC/MS: M+H 288.10。

2-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺: 在圆底烧瓶中加入 [4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-乙酸 (30 毫克) 后加入四氢呋喃 (1 毫升)、2-三氟甲基-苯胺 (25 毫克)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 HATU (60 毫克) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.16 毫升)。反应体系在氩气保护下室温搅拌 14 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤, 减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得实施例化合物 32, LC/MS: M+H 431.14。

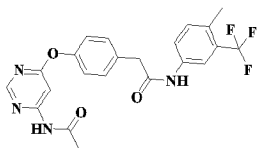
实施例 33: 2-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 33 的化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 431.14。

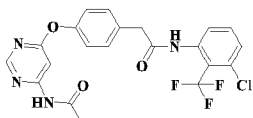
实施例 34: 2-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 34 的化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

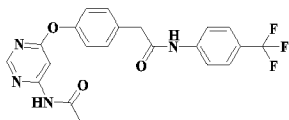
实施例 35: 2-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(3-氯-2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 35 的化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 465.10。

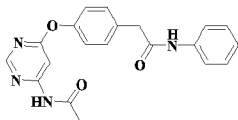
实施例 36: 2-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 36 的化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 431.14。

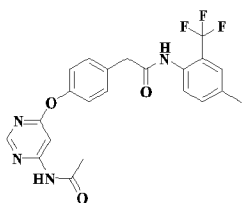
实施例 37: 2-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-苯基-乙酰胺



实施例 37 的化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 363.15。

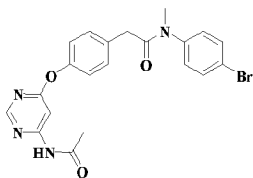
实施例 38: 2-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(4-甲基-2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 38 的化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

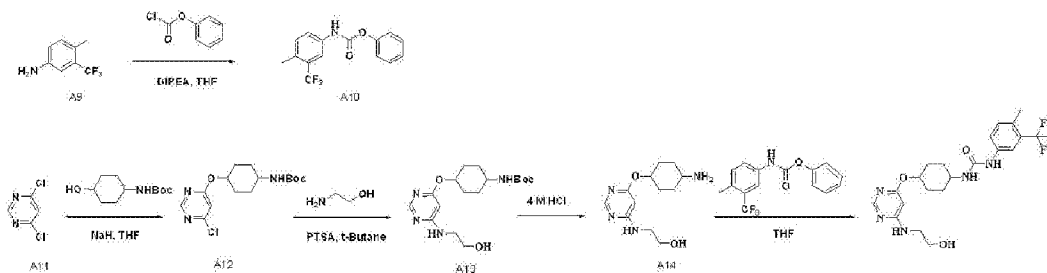
实施例 39: 2-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-N-(4-溴-苯基)-N-甲基-乙酰胺



实施例 39 的化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 455.07。

实施例 40: 1- $\{4-[6-(2\text{-羟基-乙基氨基})\text{-嘧啶-4-基氧基}]\text{-环己基}\}$ -3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸苯酯 (A10): 在圆底烧瓶中加入 4-甲基-3-三氟甲基-苯胺 (3.0 克) 后加入四氢呋喃 (20 毫升)、苯基氯甲酸酯 (2.67 克) 和 DIPEA (4.8 毫升)。反应体系在氩气保护下 0°C 反应 1 小时。反应结束后, 体系加二氯甲烷 (100 毫升) 稀释, 分别用 1 mol/L 的盐酸 (50 毫升)、水和饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸干后得白色固体 A10, LC/MS: $M+H$ 296.09。

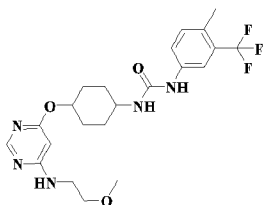
[4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (A12): 在圆底烧瓶中加入 (4-羟基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯 (5.0 克) 后加入四氢呋喃 (100 毫升)、氯化钠 (0.93 克) 和 4,6-二氯-嘧啶 (6.9 克)。反应体系在氩气保护下室温反应 20 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤, 减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物 (A12), LC/MS: $M+H$ 328.14。

{4-[6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯 (A13): 在圆底烧瓶中加入 [4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-环己基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.0 克) 后加入叔丁醇 (5 毫升)、2-氨基-乙醇 (0.38 克) 和对甲苯磺酸 PTSA (0.05 克)。反应体系在氩气保护下 60°C 反应 12 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂, 减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物 (A13), LC/MS: $M+H$ 353.22。

2-[6-(4-氨基-环己基氧基)-嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (A14): 在圆底烧瓶中加入 {4-[6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-环己基}-氨基甲酸叔丁酯 (380 毫克) 后加入盐酸的乙酸乙酯 (2 毫升) 和甲醇 (1 毫升) 溶液。反应体系常温反应 14 小时。反应结束后, 体系在减压下蒸干溶剂得到化合物 (A14), LC/MS: $M+H$ 253.17。

1- $\{4-[6-(2\text{-羟基-乙基氨基})\text{-嘧啶-4-基氧基}]\text{-环己基}\}$ -3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲: 在圆底烧瓶中加入 2-[6-(4-氨基-环己基氧基)-嘧啶-4-基氨基]-乙醇 (32.6

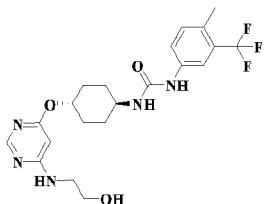
毫克)后加入四氢呋喃(1 毫升)和(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-氨基甲酸苯酯(44 毫克)。反应体系在氩气保护下 60℃搅拌 14 小时。反应结束后,体系在减压下蒸干溶剂,粗品经加压硅胶柱层析提纯后得实施例化合物 40, LC/MS: M+H 454.21。
 实施例 41: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-环己基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 41 的化合物的合成通过使用类似于实施例 40 中所述的步骤完成。

MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 468.22。

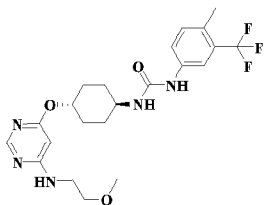
实施例 42: 1-((1R,4R)-4-((6-((2-羟基乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 42 的化合物的合成通过使用类似于实施例 40 中所述的步骤完成。

MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 454.21。

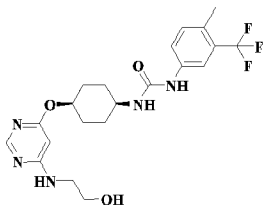
实施例 43: 1-((1R,4R)-4-((6-((2-甲氧基乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 43 的化合物的合成通过使用类似于实施例 42 中所述的步骤完成。

MS(ESI) m/z(M+1)⁺: 468.13。

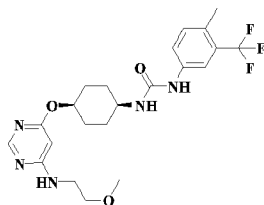
实施例 44: 1-((1S,4S)-4-((6-((2-羟基乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 44 的化合物的合成通过使用类似于实施例 42 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 454.21。

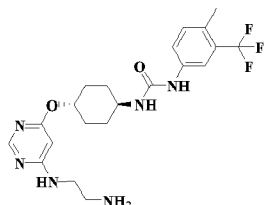
实施例 45: 1-((1S,4S)-4-((6-((2-甲氧基乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 45 的化合物的合成通过使用类似于实施例 42 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 468.22。

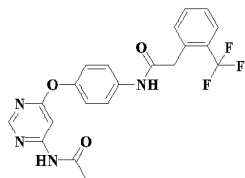
实施例 46: 1-((1R,4R)-4-((6-((2-氨基乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)环己基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 46 的化合物的合成通过使用类似于实施例 42 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 453.22。

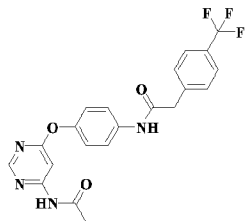
实施例 47: N-(6-{4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-丙酰胺



实施例 47 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

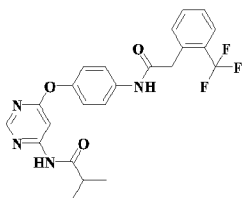
实施例 48: N-(6-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-丙酰胺



实施例 48 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

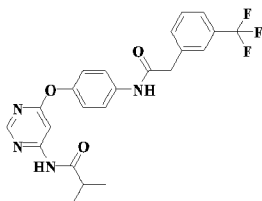
实施例 49: N-(6-{4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-异丁酰胺



实施例 49 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 459.17。

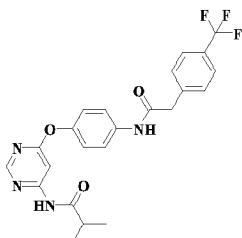
实施例 50: N-(6-{4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-吡啶-4-基)-异丁酰胺



实施例 50 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 459.17。

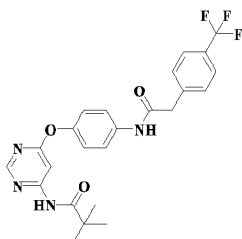
实施例 51: N-(6-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-吡啶-4-基)-异丁酰胺



实施例 51 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 459.17。

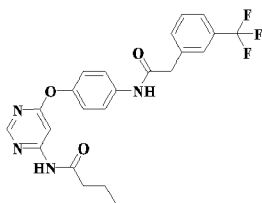
实施例 52: 2,2-二甲基-N-(6-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-吡啶-4-基)-丙酰胺



实施例 52 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 473.18。

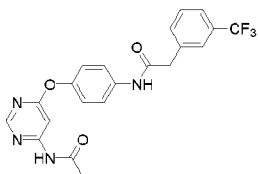
实施例 53: N-(6-{4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-吡啶-4-基)-丁酰胺



实施例 53 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 459.17。

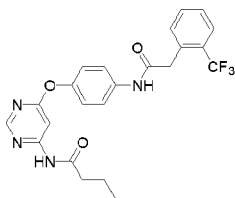
实施例 54: N-(6-{4-[2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-吡啶-4-基)-丙酰胺



实施例 54 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

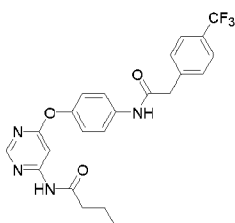
实施例 55: N-(6-{4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-吡啶-4-基)-戊酰胺



实施例 55 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 473.18。

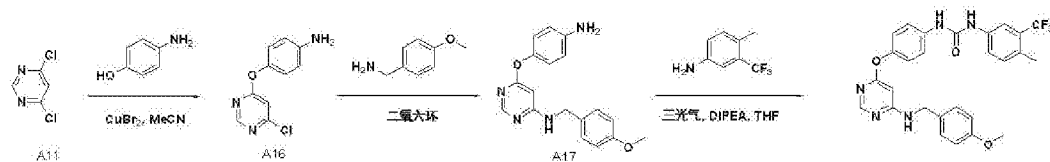
实施例 56: N-(6-{4-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-吡啶-4-基)-戊酰胺



实施例 56 的化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 473.18。

实施例 57: 1-{4-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-吡啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



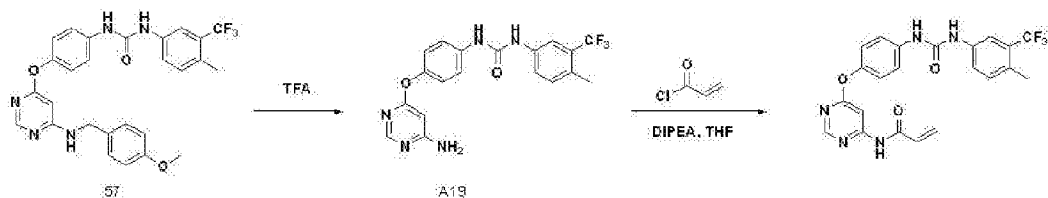
4-(6-氯-吡啶-4-基氧基)-苄胺 (A16): 在圆底烧瓶中加入 4,6-二氯-吡啶 (10.0 克) 后加入乙腈 (120 毫升)、4-氨基苯酚 (7.32g)、碳酸钾 (18.55g) 和溴化铜 (10

毫克)。反应体系在氩气保护下常温反应 24 小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂，所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤，减压蒸干后得粗品。粗品用乙酸乙酯重结晶得化合物 (A16)，LC/MS: M+H 222.05。

[6-(4-氨基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-(4-甲氧基-苄基)-胺 (A17): 在圆底烧瓶中加入 4-(6-氯-嘧啶-4-基氧基)-苄胺 (1.0 克) 后加入二氧六环 (6 毫升) 和 4-甲氧基-苄胺 (1.24 克)。反应体系在氩气保护下 140 度反应 14 小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂，所得物用 1mol/L 的氢氧化钠溶液稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤，减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物 (A17)，LC/MS: M+H 323.15。

1-{4-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苄基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲: 在圆底烧瓶中加入 [6-(4-氨基-苯氧基)-嘧啶-4-基]-(4-甲氧基-苄基)-胺 (500 毫克) 后加入四氢呋喃 (5 毫升)、DIPEA (1.1 毫升) 和三光气 (0.204 克)。反应体系在氩气保护下 0℃ 搅拌 1 小时，恢复室温继续反应 16 小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂，所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤，减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得实施例化合物 57，LC/MS: M+H 524.19。

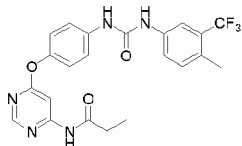
实施例 58: N-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄氧基}-嘧啶-4-基)-丙烯酰胺



1-[4-(6-氨基-嘧啶-4-基氧基)-苄基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲 (A19): 在圆底烧瓶中加入 1-{4-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苄基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲 (140 毫克) 后加入三氟乙酸 (3 毫升)。反应体系在氩气保护下 80℃ 搅拌 12 小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得化合物 (A19)，LC/MS: M+H 404.14。

N-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苄氧基}-嘧啶-4-基)-丙烯酰胺: 在圆底烧瓶中加入 1-[4-(6-氨基-嘧啶-4-基氧基)-苄基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲 (20 毫克) 后加入四氢呋喃 (2 毫升)、DIPEA (0.15 毫升) 和丙烯酰氯 (0.055 毫升)。反应体系在氩气保护下 0℃ 搅拌 0.5 小时。反应结束后，体系在减压下蒸干溶剂，所得物用水稀释后用乙酸乙酯萃取。有机相分别用水、饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥。有机相经过滤，减压蒸干后得粗品。粗品经加压硅胶柱层析提纯后得实施例化合物 58，LC/MS: M+H 458.15。

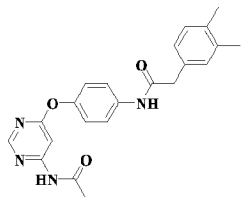
实施例 59: N-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-丙酰胺



实施例 59 的化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 460.16。

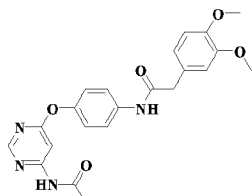
实施例 60: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3,4-二甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 60 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 391.18。

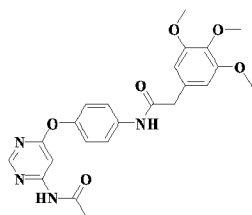
实施例 61: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 61 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 423.17。

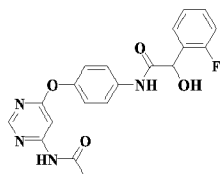
实施例 62: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-乙酰胺



实施例 62 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 453.18。

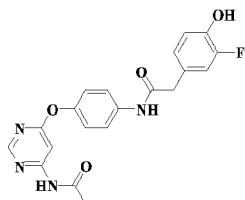
实施例 63: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-氟-苯基)-2-羟基-乙酰胺



实施例 63 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 397.13。

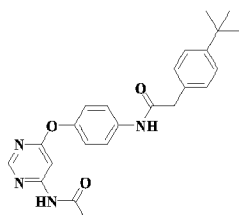
实施例 64: N-[4-(6-乙酰氨基基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3-氟-4-羟基-苯基)-乙酰胺



实施例 64 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 397.13。

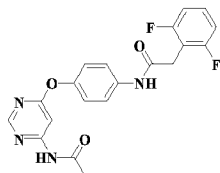
实施例 65: N-[4-(6-乙酰氨基基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-叔丁基-苯基)-乙酰胺



实施例 65 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 419.21。

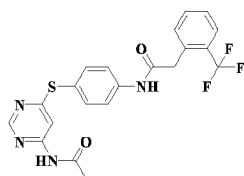
实施例 66: N-[4-(6-乙酰氨基基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2,6-二氟-苯基)-乙酰胺



实施例 66 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 399.13。

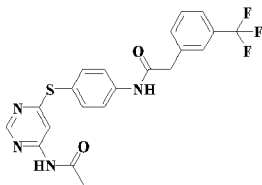
实施例 67: N-[4-(6-乙酰氨基基-嘧啶-4-基硫烷基)-苯基]-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 67 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

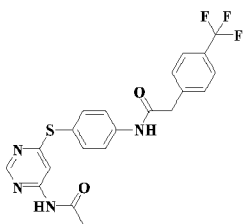
$m/z(M+1)^+$: 447.11。

实施例 68: N-[4-(6-乙酰氨基基-嘧啶-4-基硫烷基)-苯基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



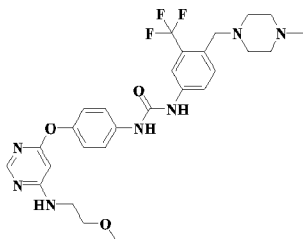
实施例 68 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 447.11。

实施例 69: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基硫烷基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



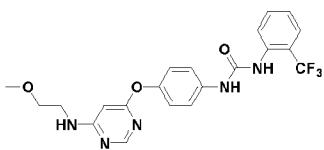
实施例 69 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 447.11。

实施例 70: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-脲



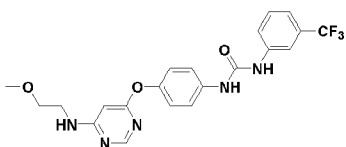
实施例 70 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 560.26。

实施例 71: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(2-三氟甲基-苯基)-脲



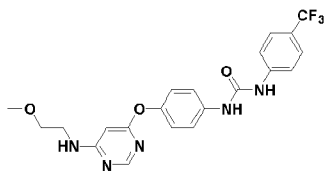
实施例 71 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 448.16。

实施例 72: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(3-三氟甲基-苯基)-脲



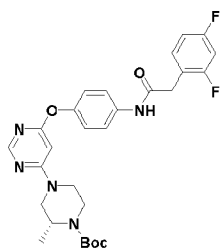
实施例 72 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)+: 448.16。

实施例 73: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-脲



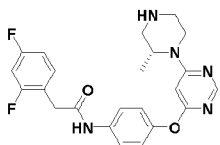
实施例 73 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)+: 448.16。

实施例 74: (R)-4-(6-(4-(2-(2,4-二氟苯基)乙酰氨基)苯氧基)嘧啶-4-基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



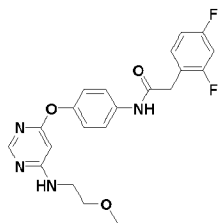
实施例 74 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)+: 540.24。

实施例 75: (R)-2-(2,4-二氟-苯基)-N-(4-((6-(2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-乙酰胺



实施例 75 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)+: 440.19。

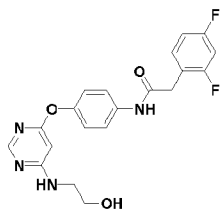
实施例 76: 2-(2,4-二氟-苯基)-N-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-乙酰胺



实施例 76 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)+: 415.16。

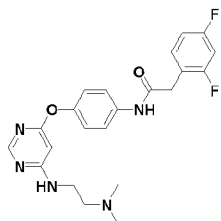
实施例 77: 2-(2,4-二氟-苯基)-N-{4-[6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-乙

酰胺



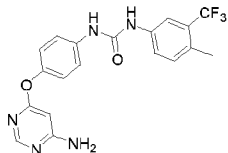
实施例 77 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 401.14。

实施例 78: 2-(2,4-二氟-苯基)-N-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-乙酰胺



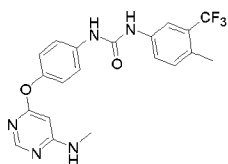
实施例 78 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 428.19。

实施例 79: 1-[4-(6-氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



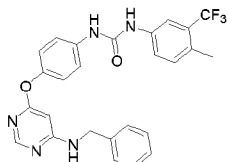
实施例 79 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 404.14。

实施例 80: 1-[4-(6-甲基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



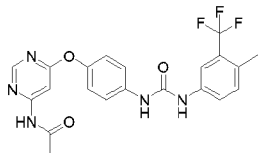
实施例 80 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 418.15。

实施例 81: 1-[4-(6-苄基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



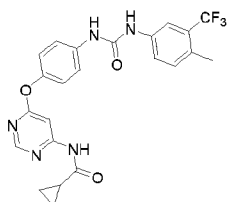
实施例 81 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 494.18。

实施例 82: N-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-乙酰胺



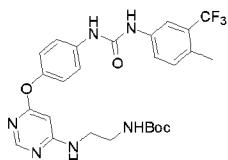
实施例 82 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 446.15。

实施例 83: 1-(4-(6-(环丙烷甲酰胺)嘧啶-4-基氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)脲



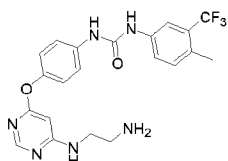
实施例 83 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 472.16。

实施例 84: [2-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯



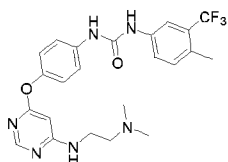
实施例 84 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 547.23。

实施例 85: 1-{4-[6-(2-氨基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 85 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 447.18。

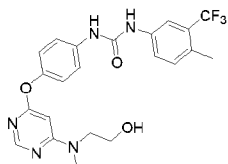
实施例 86: 1-{4-[6-(2-二甲基氨基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 86 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 475.21。

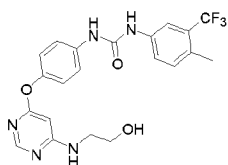
实施例 87: 1-(4-{6-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 87 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 462.18。

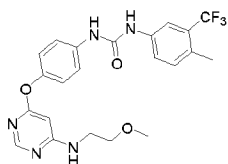
实施例 88: 1-{4-[6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 88 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 448.16。

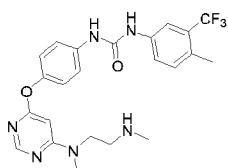
实施例 89: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 89 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 462.18。

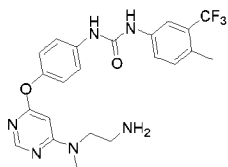
实施例 90: 1-(4-{6-[甲基-(2-甲基氨基-乙基)-氨基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 90 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

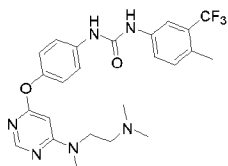
$m/z(M+1)^+$: 475.21。

实施例 91: 1-(4-{6-[(2-氨基-乙基)-甲基-氨基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



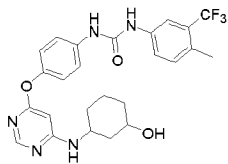
实施例 91 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 461.19。

实施例 92: 1-(4-{6-[2-(二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



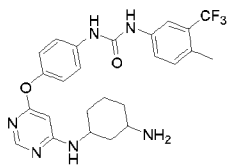
实施例 92 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 489.22。

实施例 93: 1-{4-[6-(3-羟基-环己基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



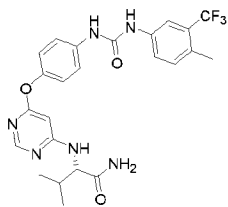
实施例 93 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 502.21。

实施例 94: 1-{4-[6-(3-氨基-环己基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 94 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 501.22。

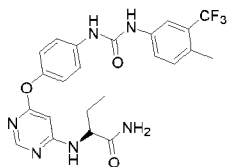
实施例 95: (S)-3-甲基-2-((6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)氨基)丁酰胺



实施例 95 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 503.20。

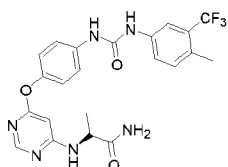
实施例 96: (R)-2-((6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)氨基)丁酰胺



实施例 96 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 489.19。

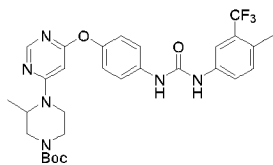
实施例 97: (R)-2-((6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)氨基)丙酰胺



实施例 97 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 475.17。

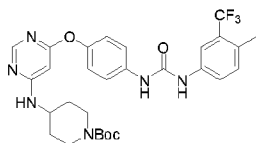
实施例 98: 3-甲基-4-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯



实施例 98 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 587.26。

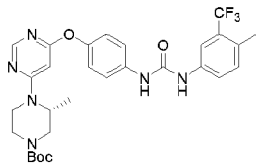
实施例 99: 4-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基氨基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯



实施例 99 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 587.26。

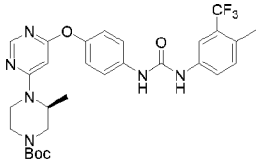
实施例 100: (R)-3-甲基-4-(6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



实施例 100 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 587.26。

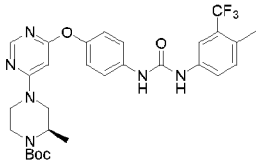
实施例 101: (S)-3-甲基-4-(6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



实施例 101 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 587.26。

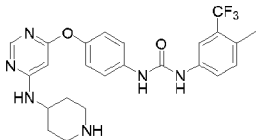
实施例 102: (R)-2-甲基-4-(6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



实施例 102 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 587.26。

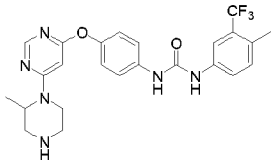
实施例 103: 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-{4-[6-(哌啶-4-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-脲



实施例 103 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 487.21。

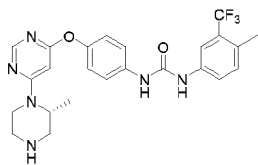
实施例 104: 1-{4-[6-(2-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 104 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 487.21。

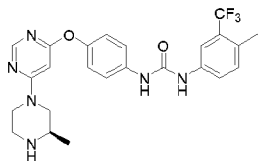
实施例 105: (R)-1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-((6-(2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)脲



实施例 105 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 487.21。

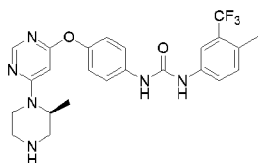
实施例 106: (R)-1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-((6-(3-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)脲



实施例 106 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 487.21。

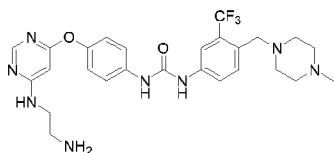
实施例 107: (S)-1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-((6-(2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)脲



实施例 107 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 487.21。

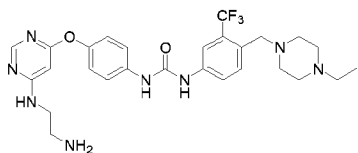
实施例 108: 1-{4-[6-(2-氨基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-脲



实施例 108 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 545.26。

实施例 109: 1-{4-[6-(2-氨基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-脲

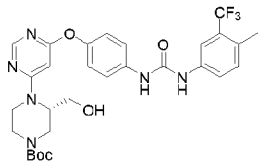


实施例 109 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 559.28。

实施例 110: (S)-3-(羟基甲基)-4-(6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)哌嗪

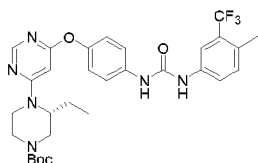
啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



实施例 110 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 603.26。

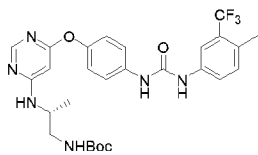
实施例 111: (R)-3-乙基-4-(6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



实施例 111 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 601.28。

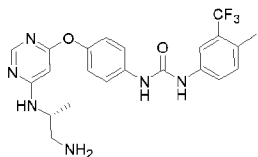
实施例 112: (R)-2-((6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯



实施例 112 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 561.25。

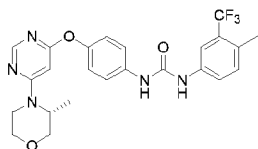
实施例 113: (R)-1-(4-((6-((1-氨基丙-2-基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 113 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 461.19。

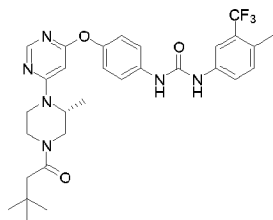
实施例 114: (R)-1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-((6-(3-甲基吗啉代)嘧啶-4-基)氧基)苯基)脲



实施例 114 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 488.19。

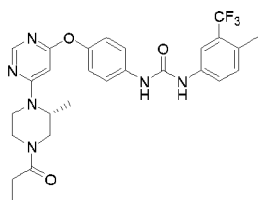
实施例 115: (R)-1-(4-(((6-(4-(3,3-二甲基丁酰)-2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 115 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 585.28。

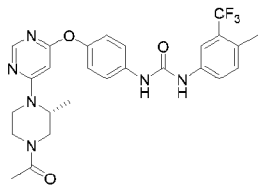
实施例 116: (R)-1-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(((6-(2-甲基-4-丙酰基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)脲



实施例 116 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 543.24。

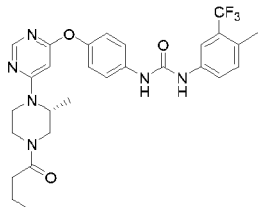
实施例 117: (R)-1-(4-(((6-(4-乙酰基-2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 117 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 529.22。

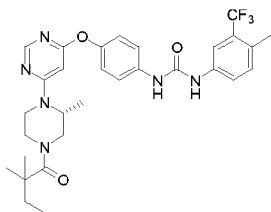
实施例 118: (R)-1-(4-(((6-(4-丁酰基-2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 118 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 557.25。

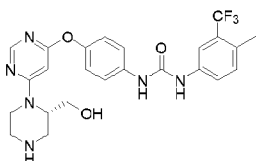
实施例 119: (R)-1-(4-(((6-(4-(2,2-二甲基丁酰)-2-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 119 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 585.28。

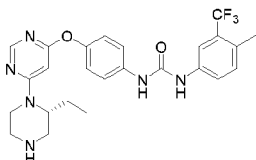
实施例 120: (S)-1-(4-((6-(2-(羟甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 120 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 503.20。

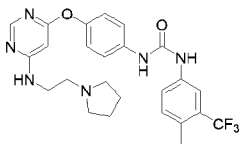
实施例 121: (R)-1-(4-((6-(2-乙基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲



实施例 121 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 501.22。

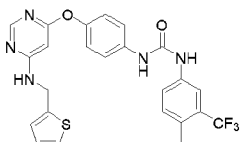
实施例 122: 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-{4-[6-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-脲



实施例 122 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 501.22。

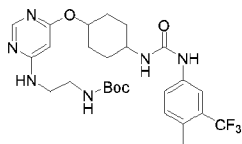
实施例 123: 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-(4-{6-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-脲



实施例 123 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 500.14。

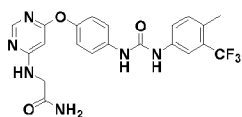
实施例 124: [2-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-环己氧基}-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯



实施例 124 化合物的合成通过使用类似于实施例 40 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 553.28。

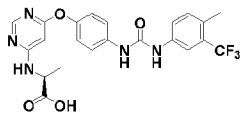
实施例 125: 2-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基氨基)-乙酰胺



实施例 125 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 461.16。

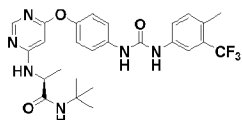
实施例 126: (6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)-L-丙氨酸



实施例 126 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 476.16。

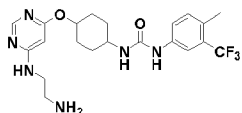
实施例 127: (S)-N-(叔丁基)-2-((6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)氨基)丙酰胺



实施例 127 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 531.24。

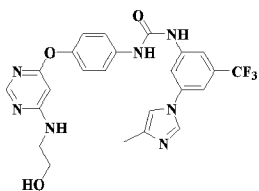
实施例 128: 1-{4-[6-(2-氨基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-环己基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 128 化合物的合成通过使用类似于实施例 40 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 453.22。

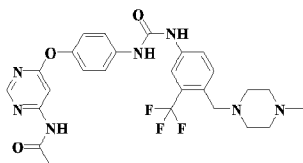
实施例 129: 1-{4-[6-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-脲



实施例 129 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.18。

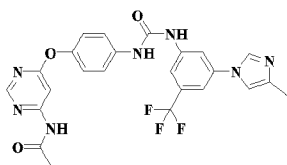
实施例 130: N-[6-(4-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-脲基}-苯氧基)-嘧啶-4-基]-乙酰胺



实施例 130 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 544.23。

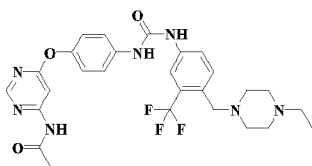
实施例 131: N-[6-(4-{3-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-脲基}-苯氧基)-嘧啶-4-基]-乙酰胺



实施例 131 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 512.17。

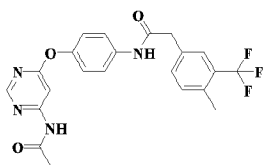
实施例 132: N-[6-(4-{3-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-脲基}-苯氧基)-嘧啶-4-基]-乙酰胺



实施例 132 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

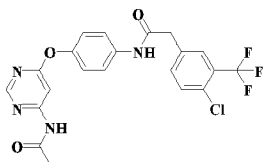
MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 558.25。

实施例 133: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



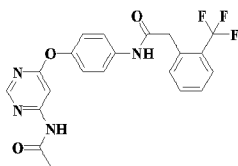
实施例 133 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

实施例 134: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



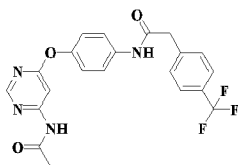
实施例 134 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 465.10。

实施例 135: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



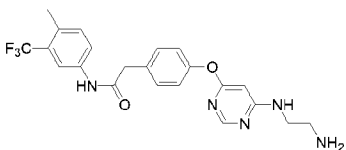
实施例 135 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 431.14。

实施例 136: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



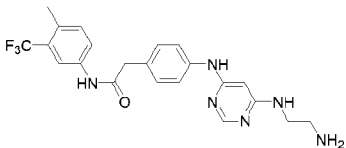
实施例 136 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 431.14。

实施例 137: 2-(4-((6-((2-氨基乙基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)苯基)-N-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙酰胺



实施例 137 化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 446.18。

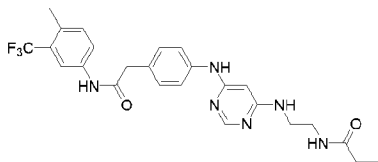
实施例 138: 2-{4-[6-(2-氨基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-苯基}-N-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 138 化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.20。

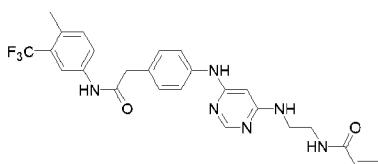
实施例 139: N-[2-(6-{4-[4-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-甲基]-苯基氨基}-噻啉-4-基氨基)-乙基]-丙酰胺



实施例 139 化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 501.21。

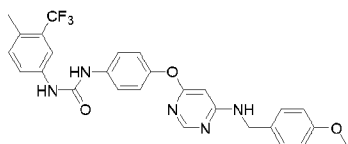
实施例 140: N-[2-(6-{4-[4-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-甲基]-苯基氨基}-噻啉-4-基氨基)-乙基]-丙烯酰胺



实施例 140 化合物的合成通过使用类似于实施例 32 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 499.21。

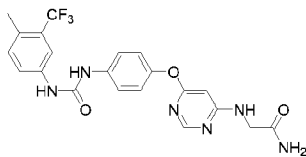
实施例 141: 1-{4-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-噻啉-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 141 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 524.19。

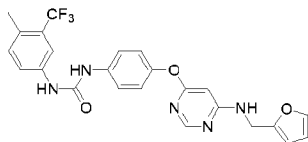
实施例 142: 2-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-噻啉-4-基氨基)-乙酰胺



实施例 142 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 461.16。

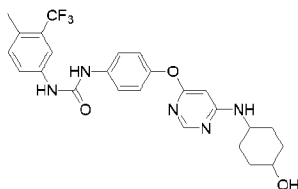
实施例 143: 1-(4-{6-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-噻啉-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 143 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 484.16。

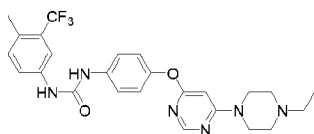
实施例 144: 1-{4-[6-(4-羟基-环己基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 144 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 502.21。

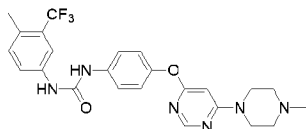
实施例 145: 1-{4-[6-(4-乙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 145 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 501.22。

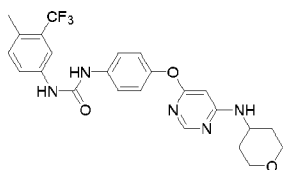
实施例 146: 1-{4-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 146 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 487.21。

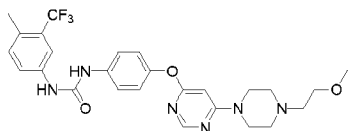
实施例 147: 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-{4-[6-(四氢-吡喃-4-基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-脲



实施例 147 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 488.19。

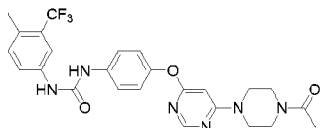
实施例 148: 1-(4-{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 148 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 531.24。

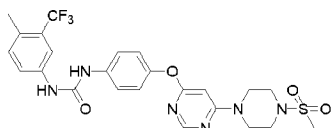
实施例 149: 1-{4-[6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 149 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 514.20。

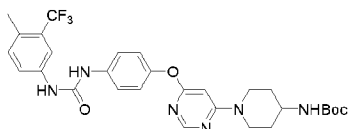
实施例 150: 1-{4-[6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 150 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 551.17。

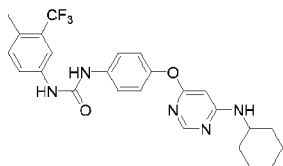
实施例 151: [1-(6-{4-[3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯



实施例 151 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 587.26。

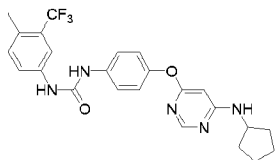
实施例 152: 1-[4-(6-环己基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 152 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 486.21。

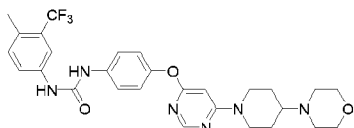
实施例 153: 1-[4-(6-环戊基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 153 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 472.20。

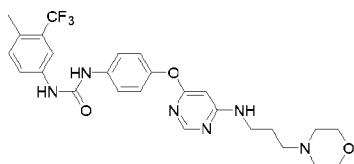
实施例 154: 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-{4-[6-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-脲



实施例 154 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 557.25。

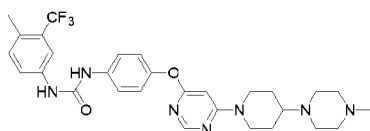
实施例 155: 1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-{4-[6-(3-吗啉-4-基-丙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-脲



实施例 155 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 531.24。

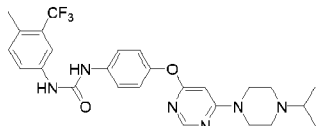
实施例 156: 1-(4-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 156 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 570.28。

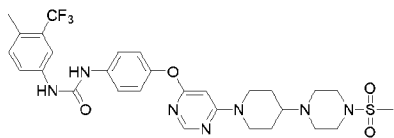
实施例 157: 1-{4-[6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 157 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 515.24。

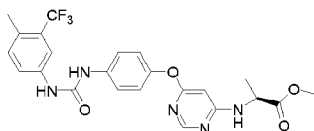
实施例 158: 1-(4-{6-[4-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-哌啶-1-基]-嘧啶-4-基氧基}-苯基)-3-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-脲



实施例 158 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 633.24。

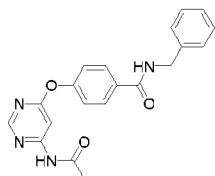
实施例 159: (S)-2-((6-(4-(3-(4-甲基-3-(三氟甲基)苯基)脲基)苯氧基)嘧啶-4-基)氨基)丙酸甲酯



实施例 159 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 490.17。

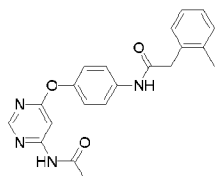
实施例 160: 4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-N-苄基苯甲酰胺



实施例 160 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 363.14。

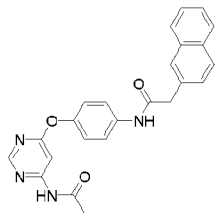
实施例 161: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(2-甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 161 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 377.16。

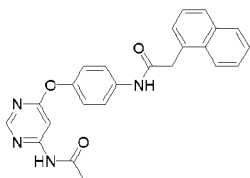
实施例 162: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-萘-2-基-乙酰胺



实施例 162 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

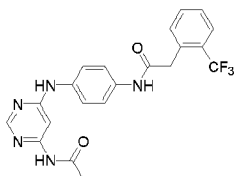
$m/z(M+1)^+$: 413.16。

实施例 163: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-萘-1-基-乙酰胺



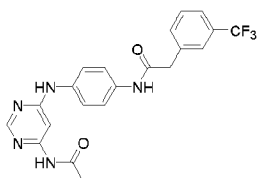
实施例 163 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 413.16。

实施例 164: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



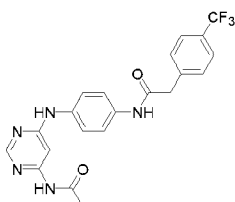
实施例 164 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 430.15。

实施例 165: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-2-(3-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



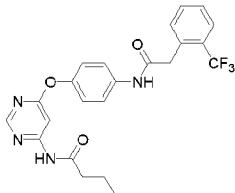
实施例 165 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 430.15。

实施例 166: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 166 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)
m/z(M+1)⁺: 430.15。

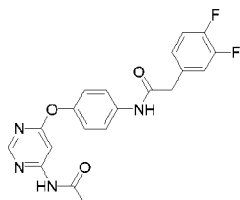
实施例 167: N-(6-{4-[2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基]-苯氧基}-嘧啶-4-基)-丁酰胺



实施例 167 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 459.17。

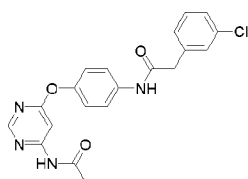
实施例 168: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3,4-二氟-苯基)-乙酰胺



实施例 168 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 399.13。

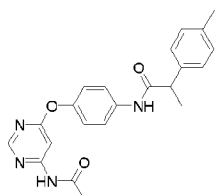
实施例 169: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3-氯-苯基)-乙酰胺



实施例 169 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 397.11。

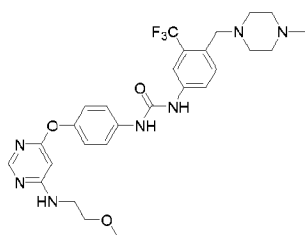
实施例 170: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(4-甲基-苯基)-丙酰胺



实施例 170 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 391.18。

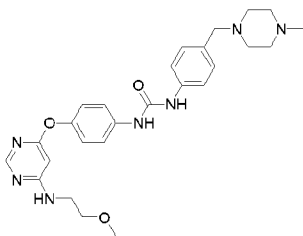
实施例 171: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-脲



实施例 171 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 560.26。

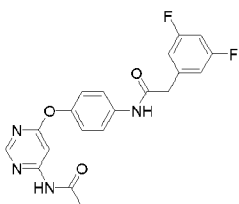
实施例 172: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-脲



实施例 172 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。

MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 492.27。

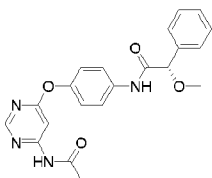
实施例 173: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰胺



实施例 173 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 399.13。

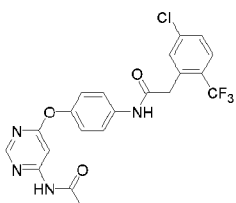
实施例 174: (S)-N-(4-((6-乙酰氨基嘧啶-4-基)氧基)苯基)-2-甲氧基-2-苯基乙酰胺



实施例 174 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

$m/z(M+1)^+$: 393.16。

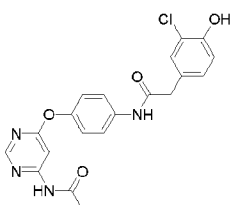
实施例 175: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(5-氯-2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 175 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI)

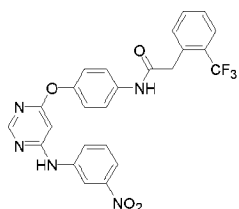
$m/z(M+1)^+$: 465.10。

实施例 176: N-[4-(6-乙酰氨基-嘧啶-4-基氧基)-苯基]-2-(3-氯-4-羟基-苯基)-乙酰胺



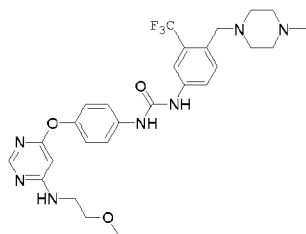
实施例 176 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 413.10。

实施例 177: N-{4-[6-(3-硝基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-2-(2-三氟甲基-苯基)-乙酰胺



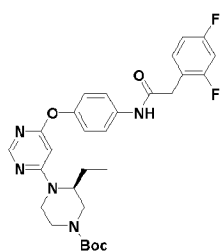
实施例 177 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 510.14。

实施例 178: 1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-脲



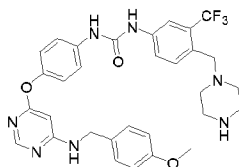
实施例 178 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 560.26。

实施例 179: (S)-4-(6-(4-(2-(2,4-二氟苯基)乙酰胺基)苯氧基)嘧啶-4-基)-3-乙基哌嗪-1-甲酸叔丁酯



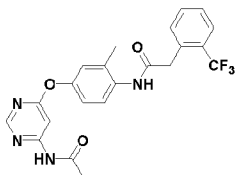
实施例 179 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 554.26。

实施例 180: 1-{4-[6-(4-甲氧基-苄基氨基)-嘧啶-4-基氧基]-苯基}-3-(4-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基)-脲



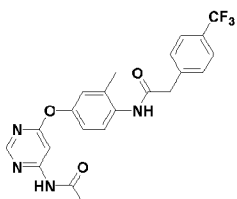
实施例 180 化合物的合成通过使用类似于实施例 57 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 608.26。

实施例 181: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-苯基]-2-(2-(三氟甲基-苯基)-乙酰胺



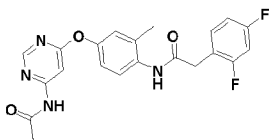
实施例 181 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

实施例 182: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-苯基]-2-(4-(三氟甲基-苯基)-乙酰胺



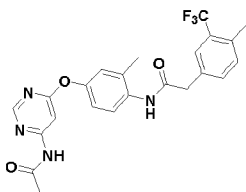
实施例 182 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

实施例 183: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-苯基]-2-(2,4-二氟-苯基)-乙酰胺



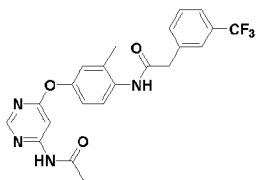
实施例 183 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 413.14。

实施例 184: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-苯基]-2-(4-甲基-3-(三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 184 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 459.17。

实施例 185: N-[4-(6-乙酰基氨基-嘧啶-4-基氧基)-2-甲基-苯基]-2-(3-(三氟甲基-苯基)-乙酰胺



实施例 185 化合物的合成通过使用类似于实施例 1 中所述的步骤完成。MS(ESI) $m/z(M+1)^+$: 445.15。

实施例 186: 对癌细胞增殖的影响

通过测试本发明的化合物对癌细胞生长的影响 (表 2), 进一步评估本发明化合物对癌细胞增殖的抑制作用, 及其对抑制癌细胞增殖的选择性。

本实施例中选用小鼠原 B 细胞 BaF3 (购自 ATCC)、小鼠 P210-BaF3 (稳定表达 BCR-ABL 突变的活化激酶)、小鼠 P210/T315I-BaF3 (稳定表达 BCR-ABL/T315I 突变的活化激酶)、小鼠 FLT3-ITD-BaF3 (稳定表达 FLT3/ITD 突变的活化激酶)、小鼠 TEL-FLT3-BaF3 (稳定表达 FLT3 激酶)、小鼠 TEL-cKIT-BaF3 (稳定表达 cKIT 激酶)、小鼠 BaF3-tel/T670I-cKit (稳定表达 cKIT/T670I 突变的活化激酶)、小鼠 Tel-VEGFR2-BaF3 (稳定表达 VEGFR2 激酶)、小鼠 Tel-PDGFR α -BaF3 (稳定表达 PDGFR α 激酶)、小鼠 Tel-PDGFR β -BaF3 (稳定表达 PDGFR β 激酶)、小鼠 Tel-RET-BaF3 (稳定表达 RET 激酶)。上述细胞株均由本实验室构建, 构建方法为: PCR 分别扩增人类 P210、P210/T315I、FLT3/ITD、FLT3、cKIT、cKIT/T670I、VEGFR2、PDGFR α 、PDGFR β 、RET 激酶区序列, 并分别插入到带有 N 端 TEL 或者 TPR 片段的 MSCV-Puro 载体 (Clontech), 通过逆转录病毒方法, 稳定转入小鼠 BaF3 细胞, 并且撤除 IL-3 生长因子, 最终得到依赖 P210、P210/T315I、FLT3/ITD、FLT3、cKIT、cKIT/T670I、VEGFR2、PDGFR α 、PDGFR β 、RET 转入蛋白的细胞系。

在实施例中将不同浓度 (0.000508 μ M、0.00152 μ M、0.00457 μ M、0.0137 μ M、0.0411 μ M、0.123 μ M、0.370 μ M、1.11 μ M、3.33 μ M、10 μ M 于 DMSO 中) 的测试化合物和对比化合物 Sorafenib (MedChem Express, 中国) 分别加入到上述细胞中, 并孵育 72 小时, 用 CCK8 (贝博, 中国) 细胞活力检测试剂盒, 通过对活细胞中的还原脱氢酶进行定量测定来检测活细胞数目计算 GI₅₀ 值, 单位 μ M。实验结果见表 2。

表 2

化合物 编号	Baf3	P210-Baf3	P210/T3151 -Baf3	Tel-cKit+Baf3	Tel-cKit/T6701 -Baf3	Tel-FLT3 -Baf3	FLT3-ITD -Baf3	Tel-RET+Baf3	TEL-PDGFR α -Baf3	TEL-PDGFR β -Baf3	TEL-VEGFR2 -Baf3
2	>10			6.93	>10	0.744	0.158		0.102	0.156	2.83
3	>10			1.42	8.9	0.325	0.109		0.007	0.022	1.09
4	>10	>10		>10	>10	0.667	0.061	>10	0.013	0.048	0.734
5	>10	>10		5.6	>10	0.746	0.03	>10	0.014	0.058	0.357
6	>10	>10		>10	>10	0.663	0.063	>10	0.059	0.346	1.93
7	>10	>10	>10	3.21	>10	0.236	0.067	>10	0.035	0.07	0.518
8	>10	6.74	>10	0.524	>10	0.017	0.004	>10	0.001	0.003	0.139
9	>10	>10	>10	0.584	5.63	0.012	0.002	>10	0.004	0.01	0.304
11	>10	>10	>10	>10	>10	1.1	0.346	>10	0.227	0.271	1.52
12	>10	>10	>10	2.13	8.64	0.649	0.204	0.672	0.02	0.029	0.229
13	>10	>10	>10	6.89	>10	0.616	0.099	>10	0.004	0.033	0.566
14	>10	>10	>10	>10	>10	0.713	0.284	>10	0.089	0.341	1.24
16	>10	>10	>10	>10	>10	0.818	0.247	0.247	0.012	0.109	0.853
17	>10	>10	>10	>10	>10	0.744	0.129	0.229	0.013	0.105	0.553
24	>10	>10	>10	>10	>10	1.76	0.331	>10	0.077	0.356	3.1
25	>10	>10	1.04	>10	>10	1.15	0.263	>10	0.033	0.073	2.11
26	>10	>10	>10	8.68	>10	0.436	0.077	>10	0.074	0.18	1.24
33	>10			0.301	0.081	0.004	0.01		0.001	0.004	0.013
35	>10	>10		>10	6.6	0.925	0.067		0.203	0.406	
36	>10			0.589	0.036	0.017	0.004		<0.001	0.002	
37	>10	>10		>10	4.03	2.27	0.162		0.005	0.004	
38	>10	>10		>10	8.31	0.632	0.213		0.035	0.466	2.85
39	>10	>10		7.88	>10	0.347	0.18		0.057	0.134	4.26
40	5.06	5.36	3.93	5.19	2.4	0.58	0.168	4.18	0.021	0.33	5.09

41	7.8	4.43	4.69	5.12	0.707	0.263	0.109	3.18	0.059	0.233	2.9
42	5.5	5.38	4.11	5.18	3.91	0.198	0.274	3.59	0.094	0.096	3.77
43	>10	6.96	5.21	5.3	1.12	0.305	0.199	3.4	0.023	0.252	2.6
46	7.88	>10	9.17	5.1	0.765	0.228	0.087	4.03	0.024	0.248	3.03
47	>10	>10	>10	8.35	>10	0.546	0.142	>10	0.028	0.089	3.17
49	>10	>10	>10	>10	>10	2.58	1.97	>10	0.059	0.145	6.11
50	>10	>10	>10	0.855	9.22	0.814	0.206	>10	0.005	0.007	2.58
52	>10	>10	>10	2.26	5.68	3	0.374		0.033	0.092	3.42
55	>10	>10	>10	4.6	6.3	0.65	0.14	7.9	0.038	0.061	3.9
60	>10	>10	>10	0.917	1.88	0.195	0.014		0.011	0.026	0.433
61	5.71	5.61	9.77	4.89	>10	1.39	0.063		0.074	0.233	1.78
62	>10	>10	>10	0.81	6.58	0.39	0.05		0.045	0.231	1.18
63	>10	>10	>10	>10	>10	4.68	0.325		0.476	5.75	3.43
65	>10	>10	>10	0.376	1.07	0.612	0.024		0.012	0.084	0.277
67	>10	8.08	9.79	6.17	>10	1.47	0.291		0.014	0.312	7.82
73	>10	>10	>10	5.68	>10	1.57	0.17	>10	0.165	0.154	
87	7.21		8.49	0.354	8.85	0.169	0.058		0.026	0.115	0.398
99	>10			0.34	0.99	0.066	0.017	4.6	0.014	0.277	0.202
100	9.01			1.52	8.08	0.6	0.03	5.82	0.063	0.342	1.66
103	>10			3.22	9.53	0.48	0.19	>10	0.07	0.355	2.89
104	8.48			1.8	5.13	0.67	0.29	3.62	0.014	0.173	2.89
105	9.67			0.99	2.16	0.2	0.086	2.75	0.014	0.195	0.323
106	8.92			1.73	0.99	0.46	0.3		0.021	0.136	0.35
107	8.12			2.85	0.94	0.34	0.15	1.98	0.034	0.117	0.508
108	>10			0.97	7.82	0.011	0.009	3.88	0.016	0.324	0.098
109	3.54			0.999	3.36	0.011	0.007	0.46	0.013	0.392	0.145
110	>10			2.25	5.29	4.86	0.182	6.21	0.06	0.27	4.62
111	>10			6.05	8.6	6.16	0.141	>10	0.19	0.69	1.74

112	4.12				1.07	0.886	0.599	0.058	3.82	0.023	0.051	0.39
113	>10				3.22	8.54	0.638	0.259	>10	0.086	0.17	1.26
114	6.05				0.287	1.01	1.09	0.037	3.83	0.005	0.03	1.33
115	9.87				2.12	4.25	2.19	0.413	3.97	0.052	0.19	2.28
122	3.37	3.92			0.391	0.394	0.206	0.036	4.3	0.008	0.017	0.17
124	1.17	2.8	1.54		2.56	2.27	0.694	0.149	1.92	0.15	0.18	0.89
126	>10	>10	>10		1.66	4.68	0.797	0.153	6.38	0.14	0.49	0.41
128	>10	>10	8.73		8.47	0.641	0.15	0.087	3.87	0.11	0.15	1.19
135	>10	>10	>10		>10	>10	0.249	0.032	>10	0.007	0.04	1.44
137	>10	>10	9.93		0.465	0.323	0.04	0.012		0.011	0.034	0.149
138	>10	>10	>10		2.6	0.377	0.034	0.014		0.017	0.079	0.711
139	>10	>10	9.8		>10	9.98	1	0.432		0.319	0.034	8.91
140	>10	>10	>10		>10	>10	1.11	0.377		0.131	0.17	9.67
142	>10	>10	>10		0.736	1.84	0.162	0.054		0.007	0.008	9.67
161	>10	>10	>10		7.01	>10	0.228	0.074		0.024	0.116	
162	>10	>10	>10		0.313	0.915	0.113	0.019		0.004	0.006	
163	>10	>10	9.07		0.924	3.27	0.025	0.011		0.005	0.014	
164	>10	>10	>10		>10	>10	1.41	0.444		0.084	0.938	
165	>10	>10	>10		0.462	4.61	0.052	0.021		0.001	0.012	
167	>10	>10	>10		9.84	7.94	0.513	0.126		0.041	0.112	
168	>10	>10	>10		2.69	4.23	0.099	0.042		0.006	0.033	
169	>10	>10	>10		1.7	>10	0.105	0.024		0.005	0.035	
170	>10	>10	>10		>10	>10	3.16	1.22		0.137	0.925	
172	>10	>10	>10		>10	>10	1.1	0.34	>10	0.11	0.75	8.3
173	>10	>10	>10		3.6	>10	0.51	0.092	>10	0.014	0.039	1.4
180	9.01		1.72		0.33	2.85	0.022	0.003	0.331	0.112	0.315	0.039
Sorafenib	6.99	3.83	7.79		0.058	0.112	0.0009	0.0003	0.365	0.0006	0.035	0.033

从表 2 可以看出本发明的化合物对 FLT3-ITD-BaF3、TEL-PDGFR α -BaF3 和 TEL-PDGFR β -BaF3 的抑制作用均比较强, 这证明这些化合物的作用靶点主要是 FLT3、FLT3-ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 。对于靶向 FLT3 以及 FLT3-ITD 的药物如果同时对 cKIT 激酶有作用, 临床上则会表现出一定的骨髓抑制毒性, 因此选择性针对 FLT3-ITD 的药物将会是治疗急性髓性白血病的安全的选项。而 sorafenib 是个多靶点化合物, sorafenib 不仅对 FLT3、FLT3-ITD 有作用, 同时对 cKIT 也都有很强的抑制作用, 而本发明的化合物主要是针对 FLT3、FLT3-ITD、PDGFR α 、和/或 PDGFR β 。

本实施例中还测定优选化合物 5 和 135 对于下列细胞株的抑制活性: 人急性髓性白血病细胞株 MV4-11 (表达 FLT3/ITD 突变型基因)、人急性髓性白血病细胞株 MOLM-13 (表达 FLT3/ITD 突变型基因及野生型 FLT3 基因)、人急性髓性白血病细胞株 MOLM-14 (表达 FLT3/ITD 突变型基因及野生型 FLT3 基因)、人急性髓性白血病细胞株 OCI-AML-3 (表达 FLT3 A680V 突变型基因)、人慢性淋巴细胞白血病细胞株 MEC-1、中国仓鼠肺腺细胞 CHL、中国仓鼠卵巢细胞 CHO, 以上细胞均购自 ATCC。在实施例中将不同浓度 (0.000508 μ M、0.00152 μ M、0.00457 μ M、0.0137 μ M、0.0411 μ M、0.123 μ M、0.370 μ M、1.11 μ M、3.33 μ M、10 μ M 于 DMSO 中) 的本发明化合物分别加入到上述细胞中, 并孵育 72 小时, 用 Cell Titer-Glo $\text{\textcircled{R}}$ (Promega, 美国) 化学自发光法细胞活力检测试剂盒, 通过对活细胞中的 ATP 进行定量测定来检测活细胞数目, 并基于此来计算 GI₅₀, 结果示于表 3 中; 表 3 显示化合物 5 和 135 选择性针对携带 FLT3-ITD 突变的急性髓性白血病细胞有效, 而对于其他的血液病细胞系没有效果, 并且对于仓鼠正常肺腺细胞以及卵巢细胞没有任何毒副作用。

表 3

GI ₅₀ / μ M	实施例化合物 5	实施例化合物 135
MEC-1	>10	>10
MOLM13	0.267	0.466
MV4-11	0.147	0.284
MOLM14	0.333	0.343
OCI-AML-3	>10	>10
CHL	>10	>10
CHO	>10	>10

从表 3 可以看出本发明的化合物 5 和 135 选择性地对表达 FLT3-ITD 的人类急性粒性白血病细胞 MOLM13、MOLM14、MV4-11 具有较强的抑制作用。

实施例 187: 化合物 5 和化合物 135 在细胞中对 FLT3 上下游信号通路的影响

在携带 FLT3 基因和/或 FLT3/ITD 突变型基因的人急性髓性白血病细胞 MV4-11 (表达 FLT3/ITD 突变型基因) 细胞株及人急性髓性白血病细胞株 MOLM-13 和 MOLM-14 (表达 FLT3/ITD 突变型基因及野生型 FLT3 基因) 细胞株中, 通过测定许多细胞生物化学终点和功能性终点, 测试了化合物 5、化合物 135 及对照化合物 FLT3 激酶抑制剂 PKC412 (PKC412 购自 Hao Yuan Chemexpress 公司, 上海) 对细胞中的 FLT3 和/或 FLT3/ITD 蛋白激酶的磷酸化及其密切相关的信号通路下游 STAT5 蛋白磷酸化的影响以及其它相关的蛋白激酶 ERK、AKT 磷酸化的影响, 同时我们还检测了蛋白 C-Myc 以及转录因子 NF- κ B 亚单位 p65 磷酸化的影响 (图 1a-1f)。用不同浓度 0 μ M、0.01 μ M、0.03 μ M、0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M (于 DMSO 中) 的化合物 5、化合物 135 及 1 μ M (于 DMSO 中) 的 FLT3 激酶抑制剂 PKC412 分别处理携带 FLT3 和/或 FLT3/ITD 基因的急性髓性白血病细胞 MV4-11、MOLM13、MOLM-14 细胞株 4 小时, 收集样品。测定化合物对细胞中的 STAT5、C-Myc、ERK、NF- κ B p65、AKT 等蛋白磷酸化的影响 (图 1a-1f)。

实验结果如图 1a-1f 所示: 在 MV4-11、MOLM13 及 MOLM-14 细胞系中, 化合物 5、化合物 135 均能够抑制蛋白激酶 FLT3 的磷酸化。此外, 在携带 FLT3 和/或 FLT3/ITD 基因的急性髓性白血病细胞 MV4-11、MOLM13 及 MOLM-14 细胞株中, 化合物 5、化合物 135 对细胞中 FLT3/ITD 下游蛋白 STAT5 的磷酸化也具有非常强烈的抑制作用, 且对与 FLT3 蛋白激酶密切相关的蛋白 C-Myc 有特别明显的降解作用。同样的实验中, 对照化合物 FLT3 激酶抑制剂 PKC412 也能够强烈地抑制蛋白激酶 FLT3 及与 FLT3/ITD 密切相关的蛋白 STAT5 以及蛋白 C-Myc 的磷酸化。

实施例 187 表明化合物 5、化合物 135 均能够抑制蛋白激酶 FLT3 的磷酸化, 影响细胞中蛋白激酶 FLT3 的信号通路下游蛋白 STAT5 的磷酸化, 进而抑制携带 FLT3 和/或 FLT3/ITD 基因的急性髓性白血病细胞株的细胞增殖。

实施例 188: 化合物 5 和 135 在细胞上对细胞凋亡的影响

为了证明用药以后细胞的死亡是通过凋亡还是坏死, 在携带 FLT3 基因和/或 FLT3/ITD 突变型基因的人急性髓性白血病细胞 MV4-11 (表达 FLT3/ITD 突变型基因) 细胞株及人急性髓性白血病细胞株 MOLM-13 和 MOLM-14 (表达 FLT3/ITD 突变型基因及野生型 FLT3 基因) 细胞株中, 检测了化合物 5 和 135

在细胞中对与细胞凋亡密切相关的 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 蛋白剪切的影响。用不同浓度 0 μ M、0.1 μ M、0.3 μ M、1 μ M、3 μ M（于 DMSO 中）的化合物 5 和 135、1 μ M（于 DMSO 中）的对照化合物 PKC412（购自 MedChem Express）分别处理 MV4-11、MOLM-13 和 MOLM-14 细胞株，然后在 24 小时后收集细胞。用 Western Blot 检测不同浓度的药对 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 Caspase 3 的剪切蛋白的影响。结果参见图 2a-2e。

实验结果如图 2a-2e 所示，对于携带 FLT3-ITD 基因的三种细胞株，当化合物 5 和 135 的用药浓度为 1 μ M 时，作用 24 小时后就能够看到非常明显的 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 PARP 的剪切。这表明化合物 5、135 能够引起携带 FLT3-ITD 基因的人白血病细胞的凋亡。

实施例 189：使用化合物 5 和化合物 135 治疗急性髓性白血病

为了分别检测化合物 5 和化合物 135 在体内对肿瘤的抑制效果，引入了裸鼠皮下荷瘤模型。给 44 只 5 周大的小鼠（Balb/c-nu 雌性小鼠，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司）皮下接种 MV4-11 细胞 1×10^7 个/只，每日记录小鼠的体重变化及肿瘤体积（肿瘤体积 = 肿瘤长 \times 肿瘤宽 \times 肿瘤宽/2）。10 天后，待小鼠肿瘤体积达到 200 mm³，将小鼠随机分成 7 组，每组 5-9 只，分别进行如下治疗：第一组每天口服灌胃溶媒（vehicle），即甲基纤维素基水混悬液（购自国药集团化学试剂有限公司）；第二组、第三组、第四组分别每天口服灌胃 25 mg/kg、50mg/kg、100 mg/kg 的化合物 135 的甲基纤维素基水混悬液制剂；第五组、第六组、第七组分别每天口服灌胃 25 mg/kg、50mg/kg、100 mg/kg 的化合物 5 的甲基纤维素基水混悬液制剂。第一次给药当天记为第 0 天，连续给药观察 4 周（图 3a-3b）。

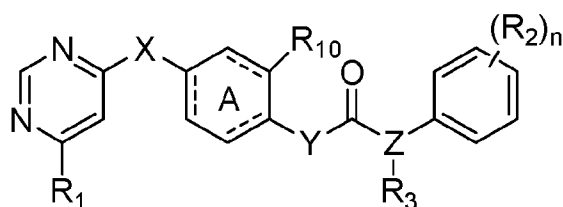
实验结果如图 3a-3b 所示，用化合物 5 和化合物 135 给小鼠进行治疗后，小鼠的肿瘤生长强烈受到抑制（图 3a-3b），50 mg/kg/天组的小鼠肿瘤体积增长显著减缓，100 mg/kg/天组小鼠肿瘤增长非常缓慢。本实施例中肿瘤移植小鼠模型的数据证明化合物 5 和化合物 135 在小鼠体内能起到非常强的抑制急性髓性白血病（AML）肿瘤生长的作用。

工业应用性

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

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

1. 一种激酶抑制剂，其包括式I的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：



式 I

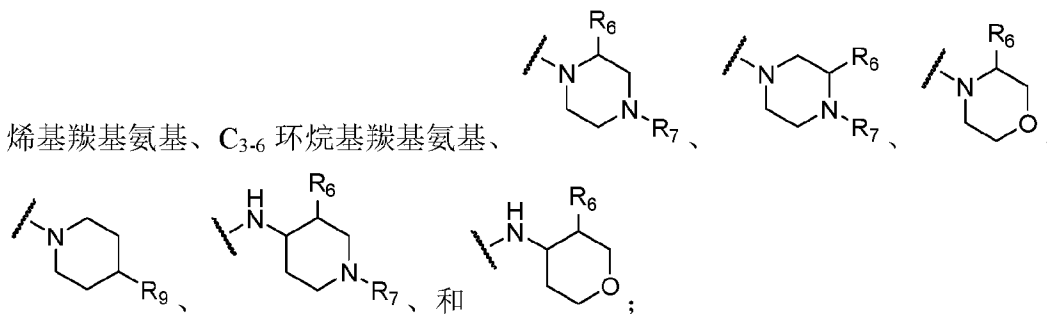
其中 A 表示苯环或环己基环；

X 选自 O、S、和 NH；

Y 和 Z 各自选自 C 和 N，条件是 Y 和 Z 中至少一个是 N；

R₁ 选自氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₆ 环烷基氨基、C₂₋₆ 酰氨基、-(NR₄)-L-R₅、C₂₋₆

烯基羰基氨基、C₃₋₆ 环烷基羰基氨基、



(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯

基、苯氧基、4-甲基咪唑基、羟基、硝基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、和

或者两个相邻的 R₂ 一起形成苯环、或二氧杂戊环；

R₃ 选自氢、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、氨基、和被氨基保护基取代的氨基；

R₁₀ 选自氢和甲基；

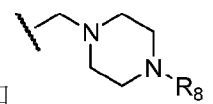
R₄ 选自氢和甲基；

R₅ 选自羟基、硝基、氨基、被氨基保护基取代的氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、氨酰基、C₁₋₆ 烷基氨酰基、C₂₋₆ 酰氨基、C₂₋₆ 烯基羰基氨基、羧基、酯基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基、呋喃基、吗啉基、和对甲氧基苯基；

R₆ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 羟烷基；

R₇ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、氨基保护基、C₂₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；

R₈ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

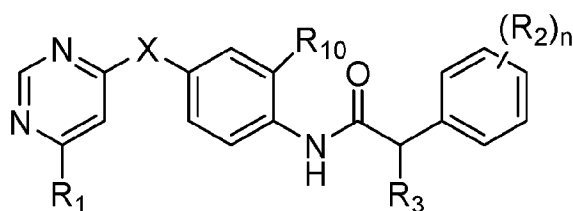


R₉ 选自被氨基保护基取代的氨基、吗啉基、和 N 原子被 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基磺酰基取代的哌嗪基；

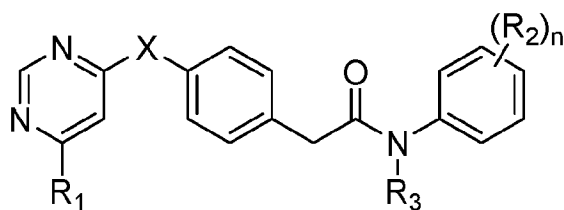
L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基、C₃₋₆ 环亚烷基、和亚苯基；

氨基保护基独立地选自新戊酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、9-芴甲氧羰基、苜基、对甲氧苜基、烯丙氧羰基、和三氟乙酰基。

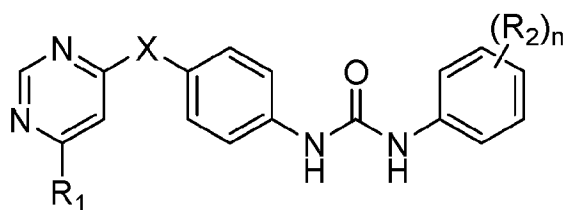
2. 根据权利要求 1 所述的激酶抑制剂，其包括式 Ia、Ib、Ic 或 Id 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：



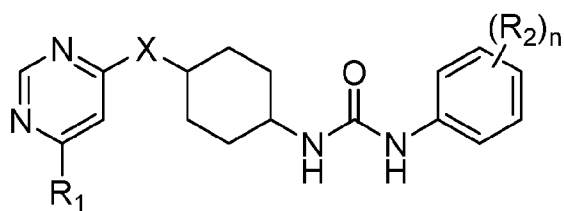
式 Ia:



式 Ib:



式 Ic:



式 Id

其中 X、R₁、(R₂)_n、R₃ 和 R₁₀ 如之前所定义。

3. 根据权利要求 2 所述的激酶抑制剂，其包括式 Ia 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药，其中 X 选自 O、S、和 NH；R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基和 -(NR₄)-L-R₅；(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、苯氧基、羟基、和硝基，或者两个相邻的 R₂ 一起形成苯环；R₃ 选自氢、羟基、和 C₁₋₆ 烷基；R₁₀ 为氢；R₄ 为氢；R₅ 选自羟基、

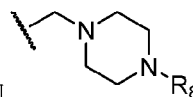
和 C₁₋₆ 烷氧基；L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

4. 根据权利要求 2 所述的激酶抑制剂，其包括式 Ib 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药，其中 X 选自 O 和 NH；R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基和-(NR₄)-L-R₅；(R₂)_n 表示在苯环的邻位、间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-3 的整数，R₂ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 卤代烷基；R₃ 选自氢、和 C₁₋₆ 烷基；R₄ 为氢；R₅ 选自氨基、C₂₋₆ 酰氨基和 C₂₋₆ 烯基羰基氨基；L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

5. 根据权利要求 2 所述的激酶抑制剂，其包括式 Ic 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药，其中 X 为 O；R₁ 选自 C₂₋₆ 酰氨基、-(NR₄)-L-R₅、



基、-(NR₄)-L-R₅、和 (R₂)_n 表示在苯环的间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-2 的整数，

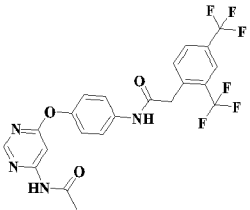
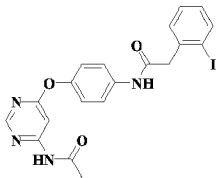
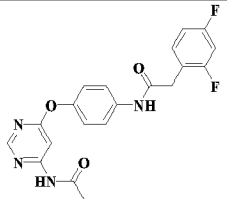
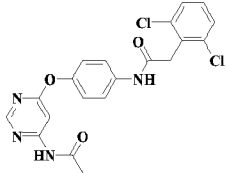
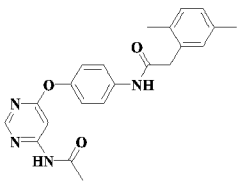
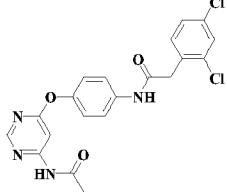
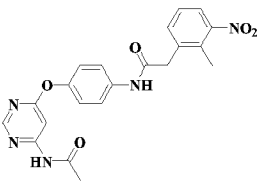
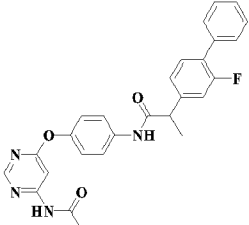
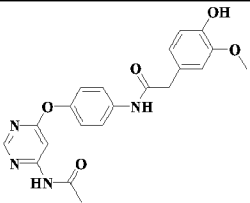
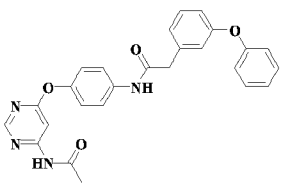
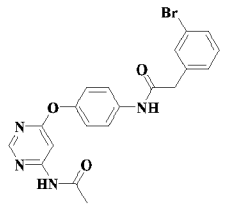
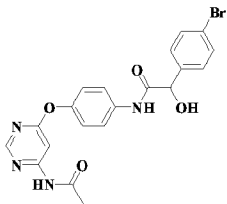
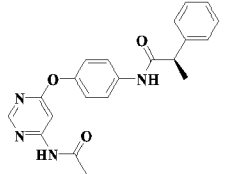
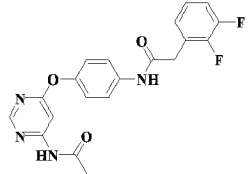


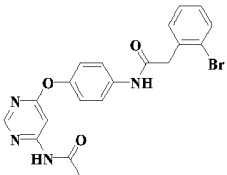
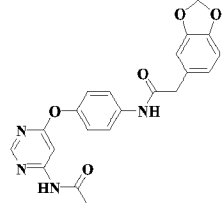
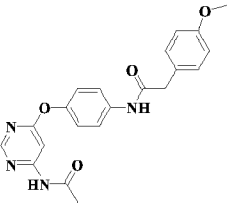
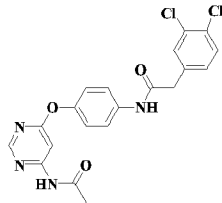
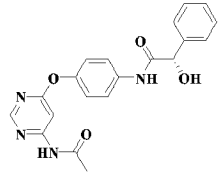
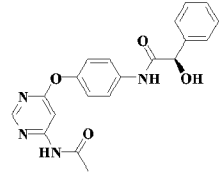
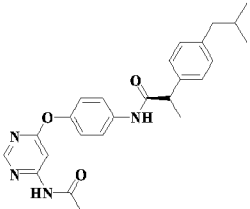
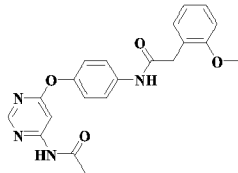
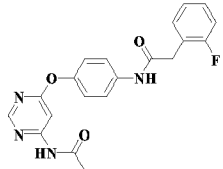
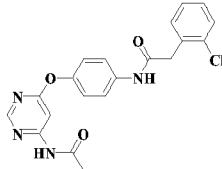
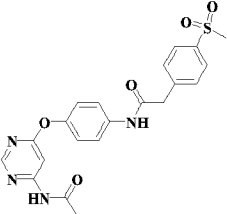
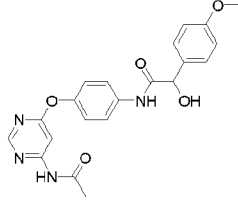
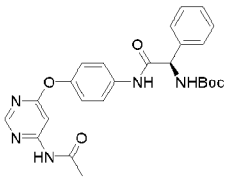
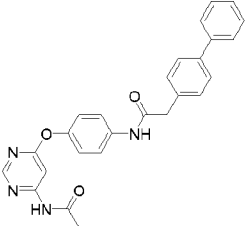
R₂ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、和 R₄ 选自氢和甲基；R₅ 选自羟基、氨基、被氨基保护基取代的氨基、氨酰基、羧基、C₁₋₆ 烷氧基、苯基、吡咯烷基、和对甲氧基苯基；R₆ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 羟烷基；R₇ 选自氢、氨基保护基、和 C₂₋₆ 烷酰基；R₈ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

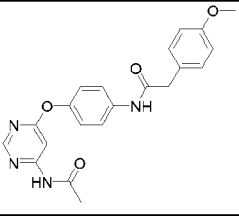
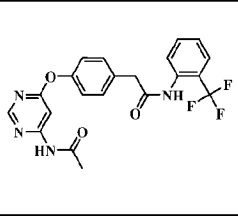
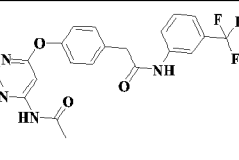
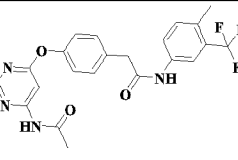
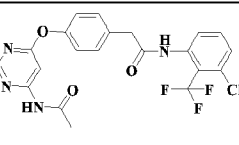
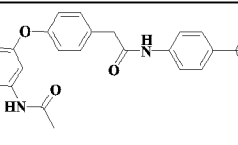
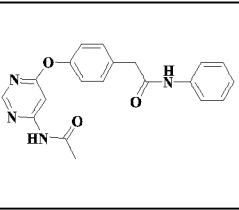
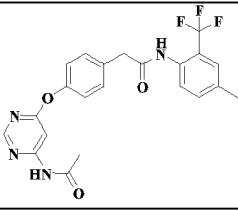
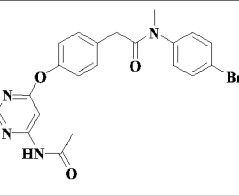
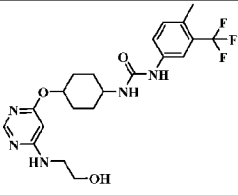
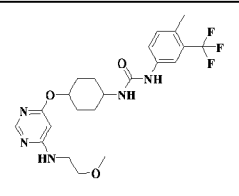
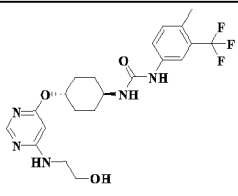
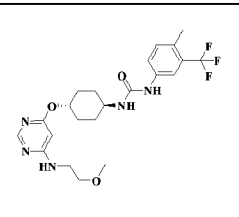
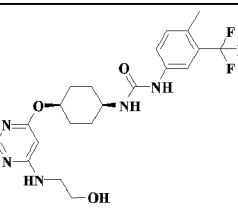
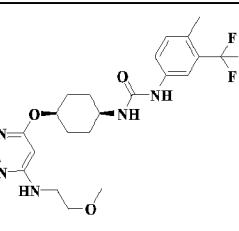
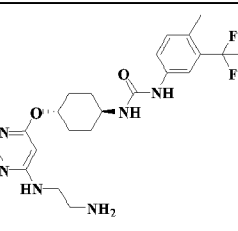
6. 根据权利要求 2 所述的激酶抑制剂，其包括式 Id 的化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药，其中 X 为 O；R₁ 选自-(NR₄)-L-R₅；(R₂)_n 表示在苯环的间位和对位任选被 n 个独立的 R₂ 取代基所取代，其中 n 为 0-2 的整数，R₂ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基、和 C₁₋₆ 卤代烷基；R₄ 为氢；R₅ 选自羟基、氨基、被氨基保护基取代的氨基、和 C₁₋₆ 烷氧基；L 选自 C₁₋₄ 直链或支链亚烷基。

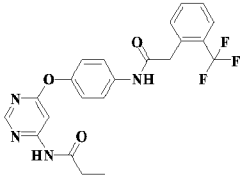
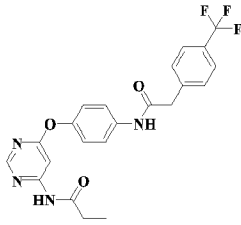
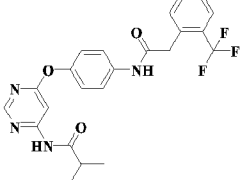
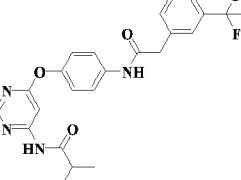
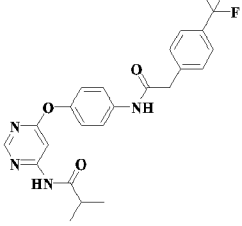
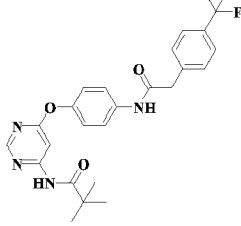
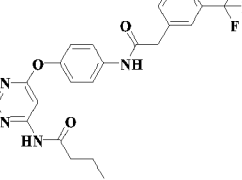
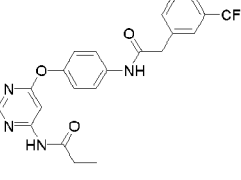
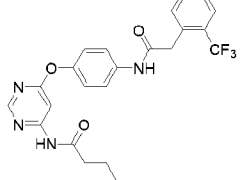
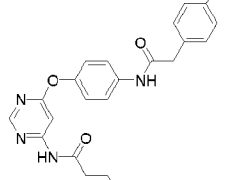
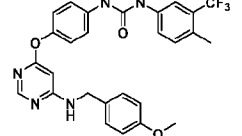
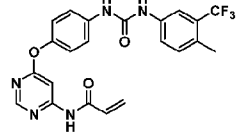
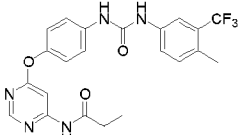
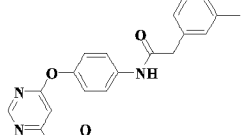
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的激酶抑制剂，其选自以下化合物、或其药学可接受的盐、溶剂化物、酯、酸、代谢物或前药：

1		2	
---	--	---	--

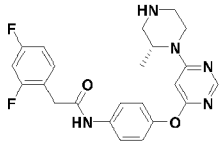
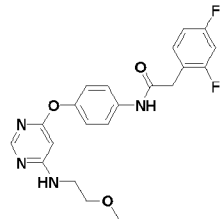
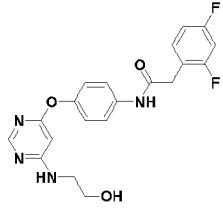
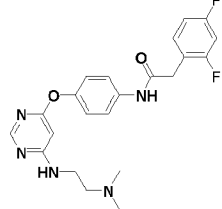
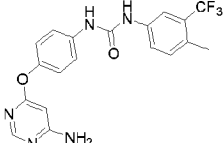
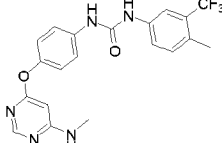
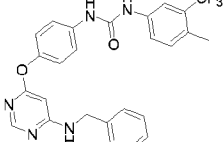
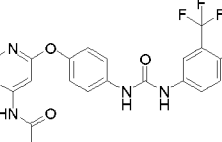
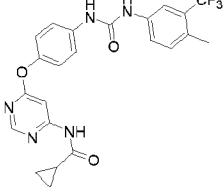
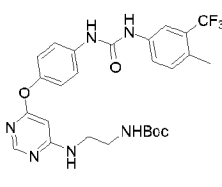
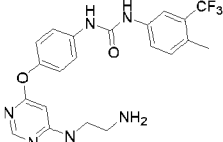
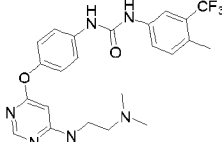
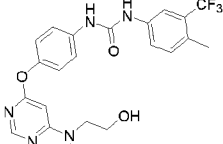
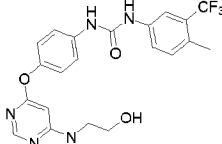
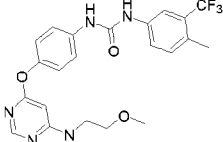
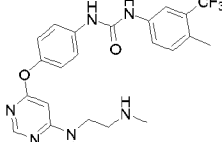
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

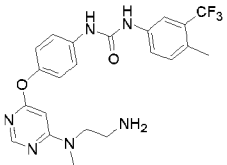
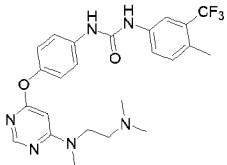
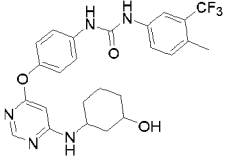
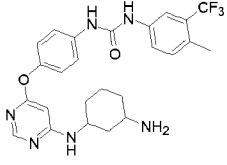
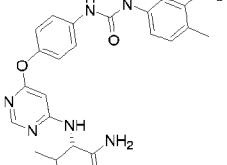
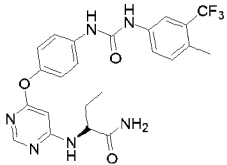
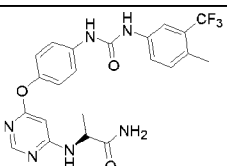
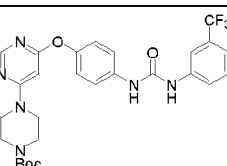
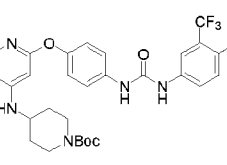
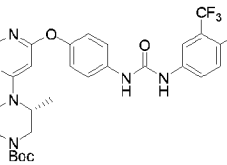
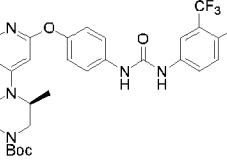
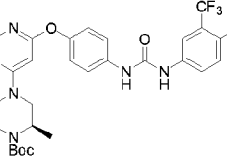
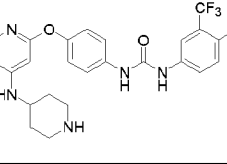
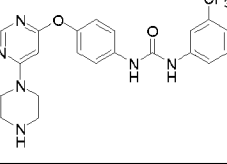
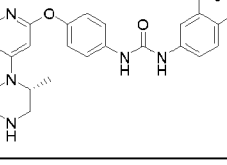
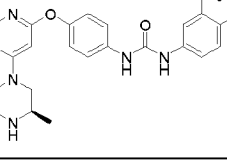
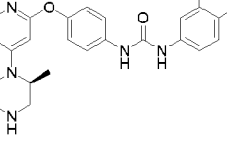
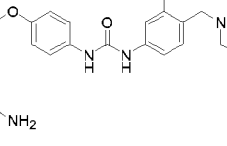
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

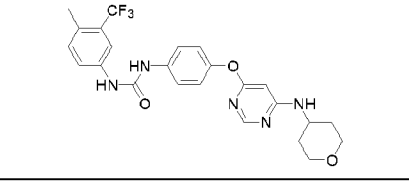
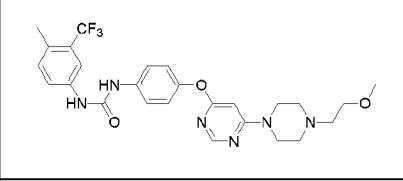
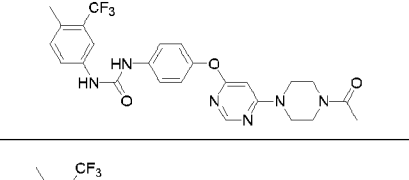
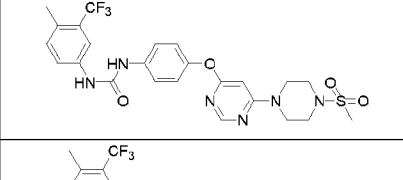
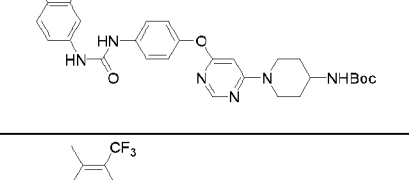
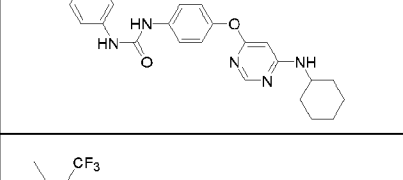
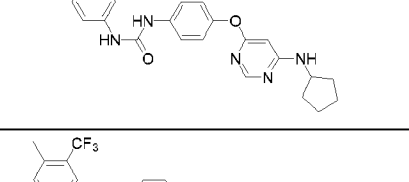
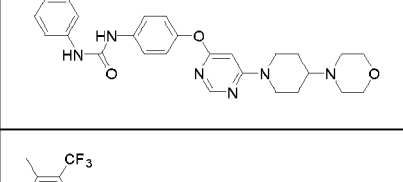
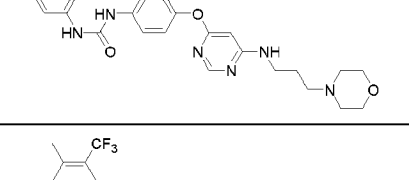
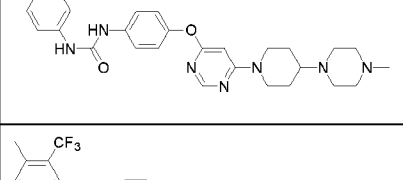
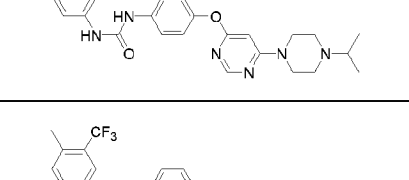
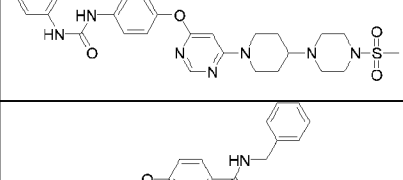
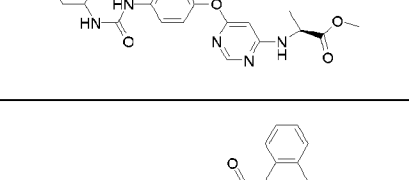
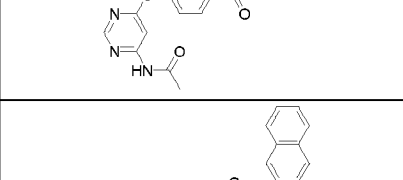
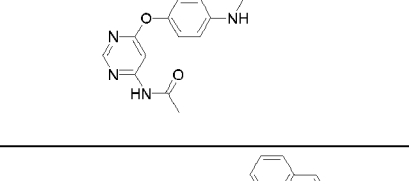
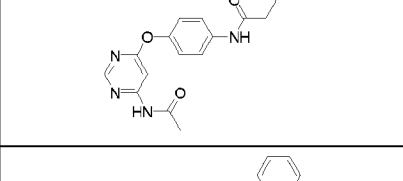
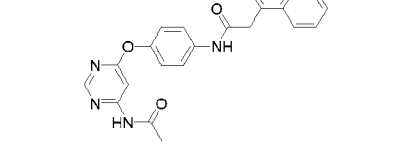
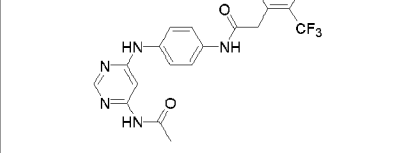
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

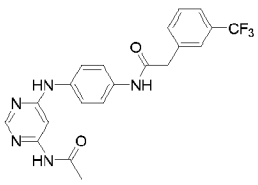
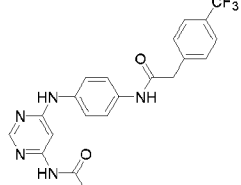
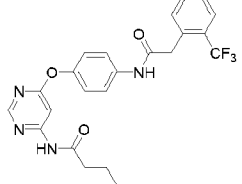
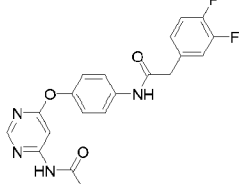
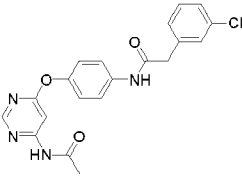
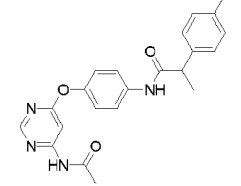
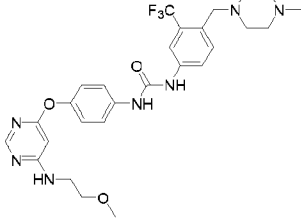
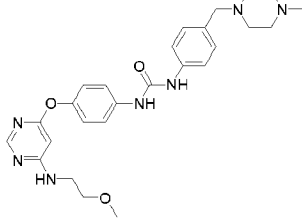
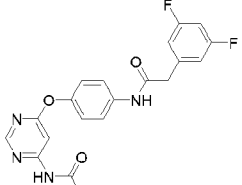
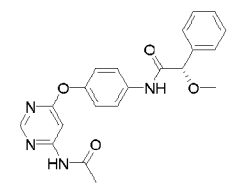
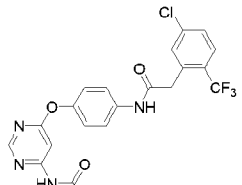
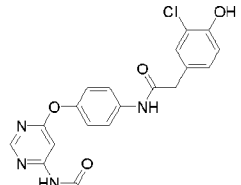
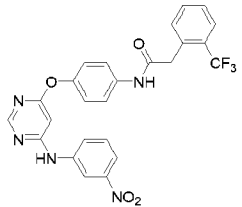
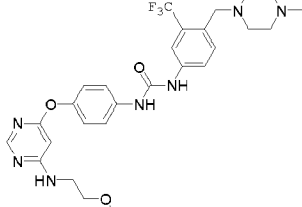
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

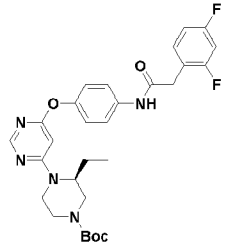
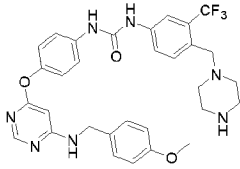
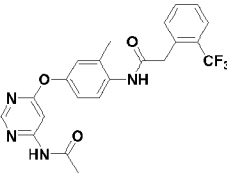
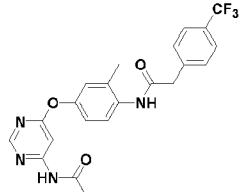
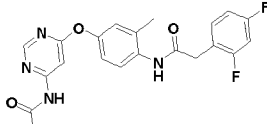
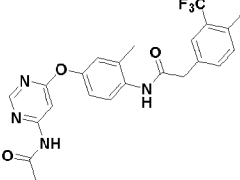
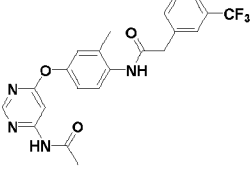
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		180	
181		182	
183		184	
185			

8. 一种药物组合物，其包括如权利要求 1—7 中任一项所述的激酶抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂，以及任选的治疗剂。

9. 根据权利要求 1—7 中任一项所述的激酶抑制剂在制备用于抑制酪氨酸激酶 FLT3、FLT3-ITD、PDGFR α 和/或 PDGFR β 活性的药物中的用途。

10. 根据权利要求 1—7 中任一项所述的激酶抑制剂在制备用于治疗或预防与 FLT3、FLT3-ITD、PDGFR α 和/或 PDGFR β 激酶活性相关的病症的药物中的用途。

11. 根据权利要求 10 所述的用途，其中所述病症与 FLT3/ITD 突变型激酶活性相关。

12. 根据权利要求 10 或 11 所述的用途，其中所述病症选自：实体肿瘤的存在或发展、B 细胞淋巴瘤、肉瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、退行发育性大细胞性淋巴瘤、急性髓性白血病、急性淋巴细胞

白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性嗜中性细胞白血病、急性未分化细胞白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、成人 T 细胞急性淋巴细胞白血病、伴有三谱系脊髓发育不良的急性髓性白血病、混合型谱系白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔（胸腺）大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺导管癌、小叶癌、腺癌、黑色素瘤、B 细胞增生性疾病、脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、淋巴癌、胃癌、胃肿瘤、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、膜腺癌、甲状腺癌、颈癌、中枢神经系统的癌症、恶性胶质瘤、骨髓增生异常、脊髓发育不良综合征、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤和脊髓肉瘤、胃肠癌、头颈肿瘤、脑瘤、表皮过度增生、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、霍奇金病、及其组合。

13. 根据权利要求 10 或 11 所述的用途，其中所述病症是急性髓性白血病。

14. 根据权利要求 1—7 中任一项所述的激酶抑制剂，用于抑制酪氨酸激酶 FLT3、FLT3-ITD、PDGFR α 和/或 PDGFR β 活性。

15. 根据权利要求 1—7 中任一项所述的激酶抑制剂，用于治疗或预防与 FLT3、FLT3-ITD、PDGFR α 和/或 PDGFR β 激酶活性相关的病症。

16. 根据权利要求 15 所述的激酶抑制剂，其中所述病症与 FLT3/ITD 突变型激酶活性相关。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的激酶抑制剂，其中所述病症选自：实体肿瘤的存在或发展、B 细胞淋巴瘤、肉瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、退行发育性大细胞性淋巴瘤、急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性嗜中性细胞白血病、急性未分化细胞白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、成人 T 细胞急性淋巴细胞白血病、伴有三谱系脊髓发育不良的急性髓性白血病、混合型谱系白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔（胸腺）大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、乳腺导管癌、小叶癌、腺癌、黑色素瘤、B 细胞增生性疾病、脑

癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、淋巴癌、胃癌、胃肿瘤、食道癌、卵巢癌、结直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、阴道癌、膜腺癌、甲状腺癌、颈癌、中枢神经系统的癌症、恶性胶质瘤、骨髓增生异常、脊髓发育不良综合征、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤和脊髓肉瘤、胃肠癌、头颈肿瘤、脑瘤、表皮过度增生、银屑病、前列腺增生、瘤形成、上皮特征的瘤形成、霍奇金病、及其组合。

18. 根据权利要求 15 或 16 所述的激酶抑制剂，其中所述病症是急性髓性白血病。

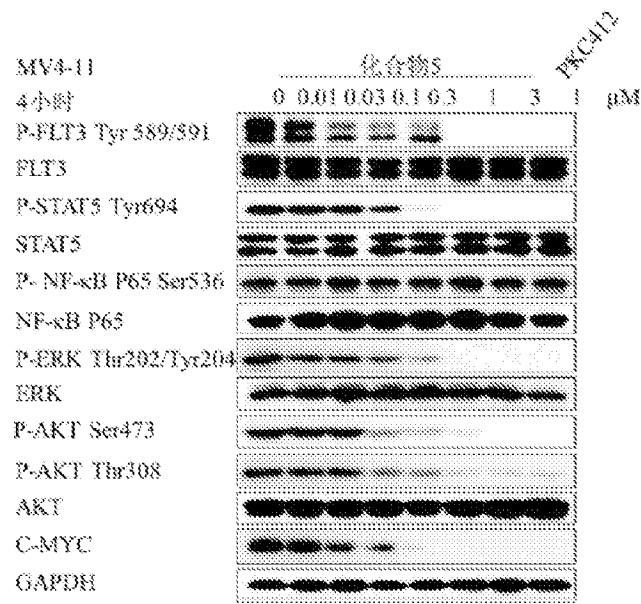


图 1a

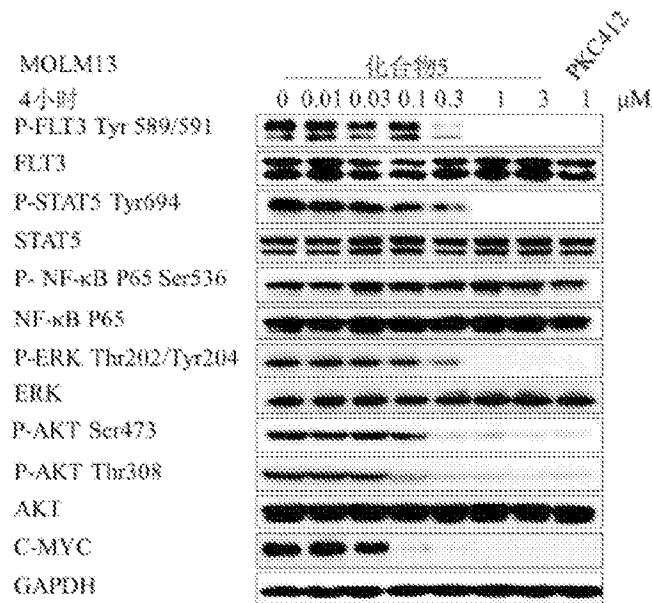


图 1b

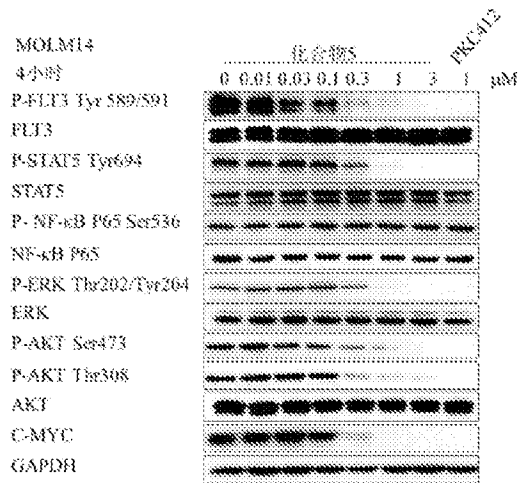


图 1c

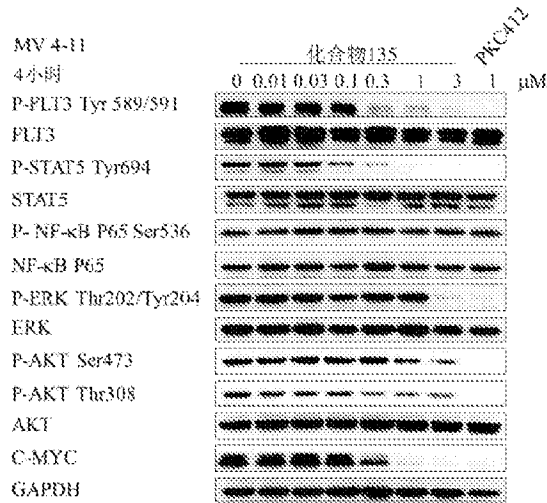


图 1d

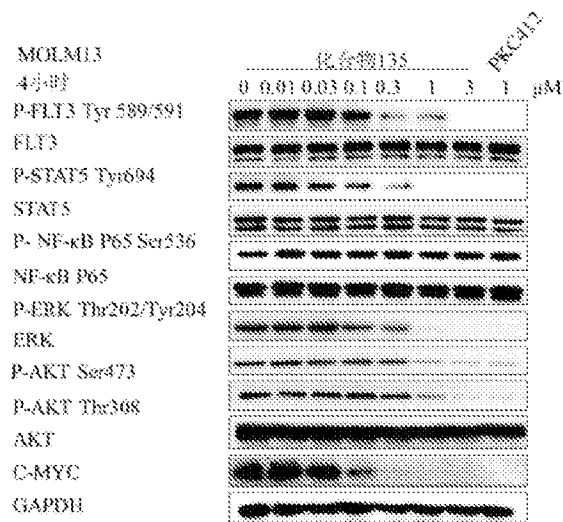


图 1e

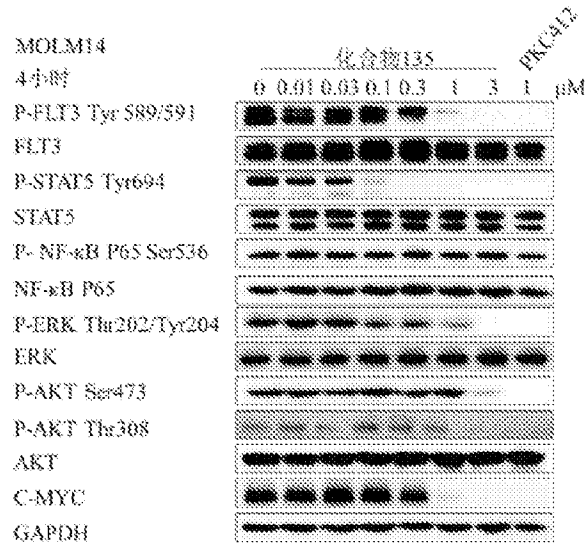


图 1f

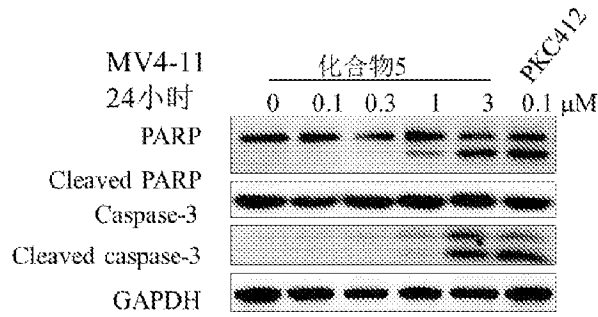


图 2a

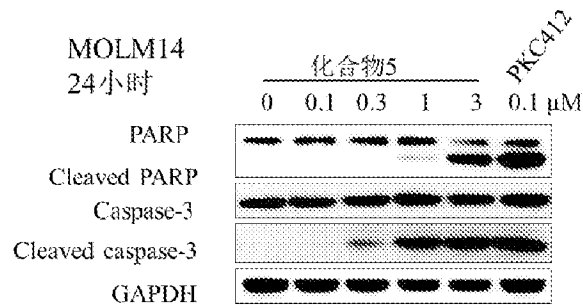


图 2b

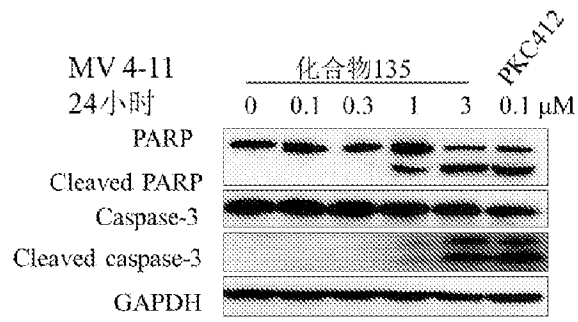


图 2c

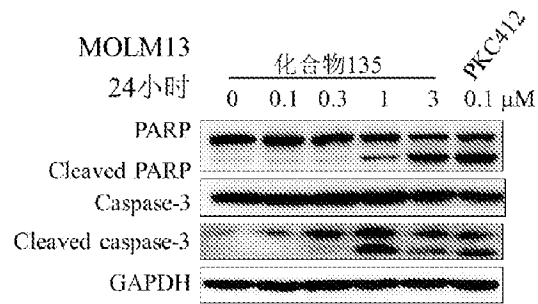


图 2d

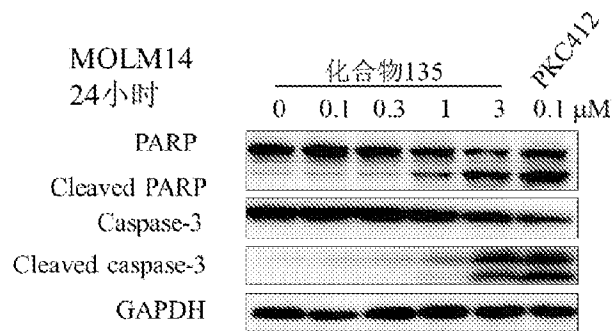


图 2e

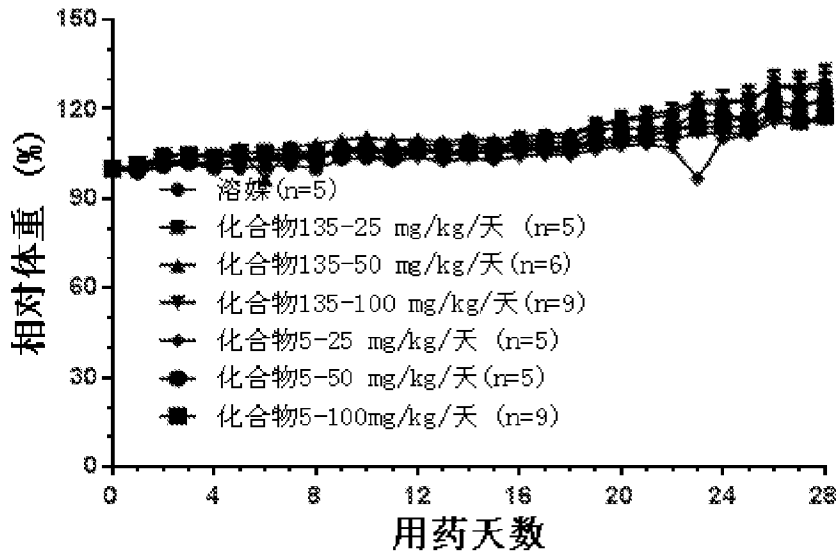


图 3a

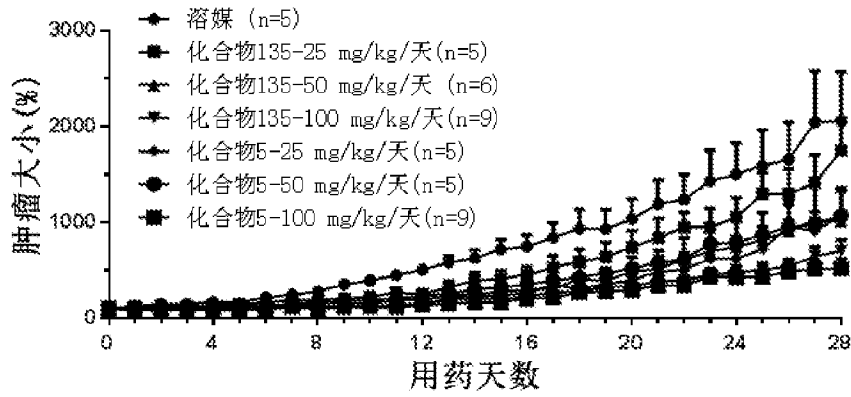


图 3b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/118614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/32(2006.01)i; C07D 239/34(2006.01)i; C07D 239/38(2006.01)i; C07D 239/42(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K

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)

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, BAIDU XUESHU, REGISTRY, CAPLUS, CASLINK: 激酶, 抑制剂, 嘧啶, 癌, 肿瘤, 白血病, kinase, inhibitor?, cancer?, carcinoma, tumo?r, leukemia, FLT, PDGFR, 结构式检索, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101291917 A (NOVARTIS AG) 22 October 2008 (2008-10-22) description, pp. 22, 23, and 36-39, embodiments 6, 8, 15, 19, and 34, and claim 1	1, 2, 5, 7-18
X	CN 101541766 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 September 2009 (2009-09-23) description, pp. 19, 20, and 24, embodiments 20-23, and claim 1	1, 2, 5, 7-18
X	WO 2017038873 A1 (TORAY INDUSTRIES INC.) 09 March 2017 (2017-03-09) description, p. 1, embodiments 1, 2, 61, and 62, and claim 1	1, 2, 6-18
X	CN 1478078 A (EISAI CO., LTD.) 25 February 2004 (2004-02-25) embodiments 551-556, and claims 1, 32-34, and 39	1-5, 7-18
X	WANG, Taijin et al. ""Discovery of Novel CDK8 Inhibitors Using Multiple Crystal Structures in Docking-Based Virtual Screening"" <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 129, 09 February 2017 (2017-02-09), pages 275-286	1, 2, 7-18
X	GANDIN, V. et al. ""Targeting Kinases with Anilinopyrimidines: Discovery of N-Phenyl-N'-[4-(Pyrimidin-4-Ylamino)Phenyl]Urea Derivatives as Selective Inhibitors of Class III Receptor Tyrosine Kinase Subfamily"" <i>Scientific Reports</i> , Vol. 5, 16 November 2015 (2015-11-16), 16750	1, 2, 7-18

 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

07 August 2018

Date of mailing of the international search report

29 August 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/118614**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHERIAN, J. et al. ""Structure-Activity Relationship Studies of Mitogen Activated Protein Kinase Interacting Kinase (MNK) 1 & 2 and BCR-ABL1 Inhibitors Targeting Chronic Myeloid Leukemic Cells"" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 59, No. 7, 24 March 2016 (2016-03-24), pages 3063-3078	1-5, 7-18
<hr/>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/118614

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101291917	A	22 October 2008	GB	0327734	D0	31 December 2003
CN	101541766	A	23 September 2009	AT	485280	T	15 November 2010
				MX	2009006158	A	19 June 2009
				BR	PI0720741	A2	28 January 2014
				AU	2007338404	A1	03 July 2008
				CN	101541766	B	27 July 2011
				EP	2102173	A1	23 September 2009
				US	8080552	B2	20 December 2011
				JP	2010507573	A	11 March 2010
				DE	602007010038	D1	02 December 2010
				IL	198630	D0	17 February 2010
				CA	2672718	A1	03 July 2008
				US	2010041684	A1	18 February 2010
				EP	2102173	B1	20 October 2010
				ES	2351176	T3	01 February 2011
				KR	101131400	B1	03 April 2012
				KR	20090080563	A	24 July 2009
				WO	2008077548	A1	03 July 2008
WO	2017038873	A1	09 March 2017	MX	2018002018	A	26 March 2018
				JP	WO2017038873	A1	14 June 2018
				KR	20180043200	A	27 April 2018
				TW	201718475	A	01 June 2017
				AU	2016317531	A1	22 February 2018
				EP	3345893	A1	11 July 2018
				CN	107922319	A	17 April 2018
				CA	2991697	A1	09 March 2017
CN	1478078	A	25 February 2004	PT	1415987	E	31 May 2007
				NL	300764	I1	29 December 2015
				TW	I304061	B	11 December 2008
				HU	0302603	A2	28 November 2003
				NO	2015021	I1	19 October 2015
				AT	355275	T	15 March 2006
				IL	155447	A	05 June 2008
				AU	2006203099	A1	10 August 2006
				CA	2426461	A1	25 April 2002
				US	7612092	B2	03 November 2009
				NL	300764	I2	29 December 2015
				KR	100600550	B1	13 July 2006
				EP	1415987	A4	18 August 2004
				AU	2006236039	B2	22 May 2008
				IL	189677	D0	05 June 2008
				DE	60126997	D1	12 April 2007
				US	2006160832	A1	20 July 2006
				HU	S1600009	I1	02 May 2018
				NO	20031731	D0	14 April 2003
				NO	20074657	A	19 June 2003
				NO	326781	B1	16 February 2009
				US	7973160	B2	05 July 2011
				IL	155447	D0	23 November 2003
				JP	2005272474	A	06 October 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/118614

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 1777218 A1	25 April 2007
		MX 242553 B	06 December 2006
		JP 5086304 B2	28 November 2012
		CA 2426461 C	12 April 2011
		AU 2001295986 A1	04 July 2002
		NZ 525324 A	24 March 2005
		ES 2282299 T3	16 October 2007
		EP 1506962 B1	02 July 2008
		DK 1415987 T3	02 July 2007
		AU 2006236039 A1	07 December 2006
		EP 1415987 B1	28 February 2007
		US 2010197911 A1	05 August 2010
		KR 100589032 B1	14 June 2006
		JP WO2002032872 A1	26 February 2004
		MX PA03003362 A	01 August 2003
		LU 92858 I2	23 December 2015
		WO 0232872 A1	25 April 2002
		NO 20031731 A	19 June 2003
		DE 60126997 T2	25 October 2007
		US 2004053908 A1	18 March 2004
		ES 2318649 T3	01 May 2009
		KR 20050108426 A	16 November 2005
		AU 2001295986 B2	17 August 2006
		CY 1107491 T1	13 March 2013
		JP 4354929 B2	28 October 2009

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/118614

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 239/32(2006.01)i; C07D 239/34(2006.01)i; C07D 239/38(2006.01)i; C07D 239/42(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>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</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, 百度学术, REGISTRY, CAPLUS, CASLINK; 激酶, 抑制剂, 嘧啶, 癌, 肿瘤, 白血病, kinase, inhibitor?, cancer?, carcinoma, tumo?r, leukemia, FLT, PDGFR, 结构式检索</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 101291917 A (诺瓦提斯公司) 2008年 10月 22日 (2008 - 10 - 22) 说明书第22-23、36-39页, 实施例6、8、15、19、34, 权利要求1</td> <td>1-2、5、7-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101541766 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年 9月 23日 (2009 - 09 - 23) 说明书第19-20、24页, 实施例20-23, 权利要求1</td> <td>1-2、5、7-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017038873 A1 (TORAY INDUSTRIES INC.) 2017年 3月 9日 (2017 - 03 - 09) 说明书第1页, 实施例1-2、61-62, 权利要求1</td> <td>1-2、6-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年 2月 25日 (2004 - 02 - 25) 实施例551-556, 权利要求1、32-34、39</td> <td>1-5、7-18</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WANG Taijin等. "Discovery of novel CDK8 inhibitors using multiple crystal structures in docking-based virtual screening" 《European Journal of Medicinal Chemistry》, 第129卷, 2017年 2月 9日 (2017 - 02 - 09), 275-286页</td> <td>1-2、7-18</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 101291917 A (诺瓦提斯公司) 2008年 10月 22日 (2008 - 10 - 22) 说明书第22-23、36-39页, 实施例6、8、15、19、34, 权利要求1	1-2、5、7-18	X	CN 101541766 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年 9月 23日 (2009 - 09 - 23) 说明书第19-20、24页, 实施例20-23, 权利要求1	1-2、5、7-18	X	WO 2017038873 A1 (TORAY INDUSTRIES INC.) 2017年 3月 9日 (2017 - 03 - 09) 说明书第1页, 实施例1-2、61-62, 权利要求1	1-2、6-18	X	CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年 2月 25日 (2004 - 02 - 25) 实施例551-556, 权利要求1、32-34、39	1-5、7-18	X	WANG Taijin等. "Discovery of novel CDK8 inhibitors using multiple crystal structures in docking-based virtual screening" 《European Journal of Medicinal Chemistry》, 第129卷, 2017年 2月 9日 (2017 - 02 - 09), 275-286页	1-2、7-18
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	CN 101291917 A (诺瓦提斯公司) 2008年 10月 22日 (2008 - 10 - 22) 说明书第22-23、36-39页, 实施例6、8、15、19、34, 权利要求1	1-2、5、7-18																		
X	CN 101541766 A (霍夫曼-拉罗奇有限公司) 2009年 9月 23日 (2009 - 09 - 23) 说明书第19-20、24页, 实施例20-23, 权利要求1	1-2、5、7-18																		
X	WO 2017038873 A1 (TORAY INDUSTRIES INC.) 2017年 3月 9日 (2017 - 03 - 09) 说明书第1页, 实施例1-2、61-62, 权利要求1	1-2、6-18																		
X	CN 1478078 A (卫材株式会社) 2004年 2月 25日 (2004 - 02 - 25) 实施例551-556, 权利要求1、32-34、39	1-5、7-18																		
X	WANG Taijin等. "Discovery of novel CDK8 inhibitors using multiple crystal structures in docking-based virtual screening" 《European Journal of Medicinal Chemistry》, 第129卷, 2017年 2月 9日 (2017 - 02 - 09), 275-286页	1-2、7-18																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 8月 7日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 8月 29日</p>																		
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>康蕾</p> <p>电话号码 86-(10)-53962326</p>																		

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	GANDIN Valentina等. "Targeting kinases with anilinopyrimidines: discovery of N-phenyl-N'-[4-(pyrimidin-4-ylamino)phenyl]urea derivatives as selective inhibitors of class III receptor tyrosine kinase subfamily" " 《Scientific Reports》, 第5卷, 2015年 11月 16日 (2015 - 11 - 16), 16750	1-2、7-18
X	CHERIAN Joseph等. "Structure-Activity Relationship Studies of Mitogen Activated Protein Kinase Interacting Kinase (MNK) 1 & 2 and BCR-ABL1 Inhibitors Targeting Chronic Myeloid Leukemic Cells" " 《Journal of Medicinal Chemistry》, 第59卷, 第7期, 2016年 3月 24日 (2016 - 03 - 24), 3063-3078页	1-5、7-18

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/118614

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101291917	A	2008年 10月 22日	GB	0327734	D0	2003年 12月 31日
CN	101541766	A	2009年 9月 23日	AT	485280	T	2010年 11月 15日
				MX	2009006158	A	2009年 6月 19日
				BR	PI0720741	A2	2014年 1月 28日
				AU	2007338404	A1	2008年 7月 3日
				CN	101541766	B	2011年 7月 27日
				EP	2102173	A1	2009年 9月 23日
				US	8080552	B2	2011年 12月 20日
				JP	2010507573	A	2010年 3月 11日
				DE	602007010038	D1	2010年 12月 2日
				IL	198630	D0	2010年 2月 17日
				CA	2672718	A1	2008年 7月 3日
				US	2010041684	A1	2010年 2月 18日
				EP	2102173	B1	2010年 10月 20日
				ES	2351176	T3	2011年 2月 1日
				KR	101131400	B1	2012年 4月 3日
				KR	20090080563	A	2009年 7月 24日
				WO	2008077548	A1	2008年 7月 3日
WO	2017038873	A1	2017年 3月 9日	MX	2018002018	A	2018年 3月 26日
				JP	W02017038873	A1	2018年 6月 14日
				KR	20180043200	A	2018年 4月 27日
				TW	201718475	A	2017年 6月 1日
				AU	2016317531	A1	2018年 2月 22日
				EP	3345893	A1	2018年 7月 11日
				CN	107922319	A	2018年 4月 17日
				CA	2991697	A1	2017年 3月 9日
CN	1478078	A	2004年 2月 25日	PT	1415987	E	2007年 5月 31日
				NL	300764	I1	2015年 12月 29日
				TW	I304061	B	2008年 12月 11日
				HU	0302603	A2	2003年 11月 28日
				NO	2015021	I1	2015年 10月 19日
				AT	355275	T	2006年 3月 15日
				IL	155447	A	2008年 6月 5日
				AU	2006203099	A1	2006年 8月 10日
				CA	2426461	A1	2002年 4月 25日
				US	7612092	B2	2009年 11月 3日
				NL	300764	I2	2015年 12月 29日
				KR	100600550	B1	2006年 7月 13日
				EP	1415987	A4	2004年 8月 18日
				AU	2006236039	B2	2008年 5月 22日
				IL	189677	D0	2008年 6月 5日
				DE	60126997	D1	2007年 4月 12日
				US	2006160832	A1	2006年 7月 20日
				HU	S1600009	I1	2018年 5月 2日
				NO	20031731	D0	2003年 4月 14日
				NO	20074657	A	2003年 6月 19日
				NO	326781	B1	2009年 2月 16日
				US	7973160	B2	2011年 7月 5日
				IL	155447	D0	2003年 11月 23日
				JP	2005272474	A	2005年 10月 6日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/118614

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 1777218 A1	2007年 4月 25日
		MX 242553 B	2006年 12月 6日
		JP 5086304 B2	2012年 11月 28日
		CA 2426461 C	2011年 4月 12日
		AU 2001295986 A1	2002年 7月 4日
		NZ 525324 A	2005年 3月 24日
		ES 2282299 T3	2007年 10月 16日
		EP 1506962 B1	2008年 7月 2日
		DK 1415987 T3	2007年 7月 2日
		AU 2006236039 A1	2006年 12月 7日
		EP 1415987 B1	2007年 2月 28日
		US 2010197911 A1	2010年 8月 5日
		KR 100589032 B1	2006年 6月 14日
		JP W02002032872 A1	2004年 2月 26日
		MX PA03003362 A	2003年 8月 1日
		LU 92858 I2	2015年 12月 23日
		WO 0232872 A1	2002年 4月 25日
		NO 20031731 A	2003年 6月 19日
		DE 60126997 T2	2007年 10月 25日
		US 2004053908 A1	2004年 3月 18日
		ES 2318649 T3	2009年 5月 1日
		KR 20050108426 A	2005年 11月 16日
		AU 2001295986 B2	2006年 8月 17日
		CY 1107491 T1	2013年 3月 13日
		JP 4354929 B2	2009年 10月 28日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)