



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102947316 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201180030338.6

(22)申请日 2011.06.20

(30)优先权数据

10-2010-0059686 2010.06.23 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.12.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2011/004482 2011.06.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/162515 EN 2011.12.29

(73)专利权人 韩美科学株式会社

地址 韩国京畿道

(72)发明人 车美英 姜锡宗 金美罗 李珠娟

全智映 赵明纪 郭垠周 李光玉

河泰曦 徐贵贤 金孟燮

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 彭鲲鹏 韩宏星

(51)Int.Cl.

C07D 495/04(2006.01)

C07D 409/12(2006.01)

A61K 31/4365(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(54)发明名称

用于抑制酪氨酸激酶活性的新型稠合嘧啶衍生物

(57)摘要

本发明涉及对酪氨酸激酶具有抑制活性的新型稠合嘧啶衍生物,以及包含所述衍生物作为活性成分的用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物组合物。

(56)对比文件

CN 1230187 A,1999.09.29,全文,尤其是权利要求1.

WO 2009158571 A1,2009.12.30,全文.

WO 2010054285 A2,2010.05.14,全文.

WO 2009062258 A1,2009.05.22,权利要求1-13,说明书摘要,权利要求10第3个化合物.

Susanne Trumpp-Kallmeyer,等

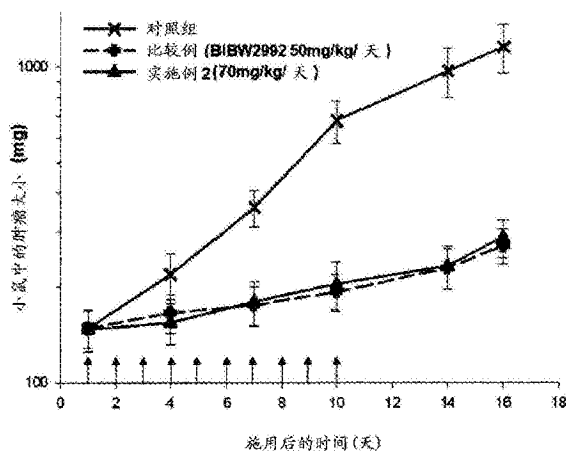
.Development of a Binding Model to Protein Tyrosine Kinases for Substituted Pyrido[2,3-d]pyrimidine Inhibitors.《J.

Med. Chem.》.1998,第41卷(第11期),第1752-1763页,参见全文.

(续)

审查员 黄凯

权利要求书18页 说明书85页 附图2页



CN 102947316 B

[转续页]

[接上页]

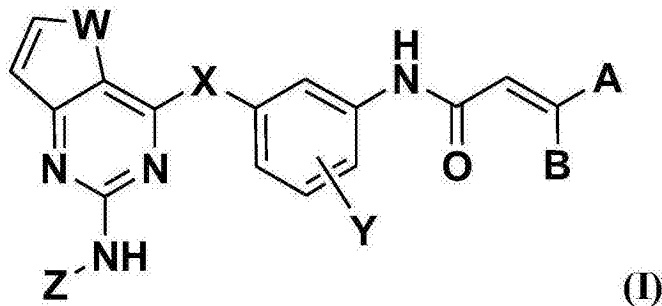
(56)对比文件

Peter Traxler,等.Use of a Pharmacophore Model for the Design of EGF-R Tyrosine Kinase Inhibitors: 4-(Phenylamino)pyrazolo[3,4-d]pyrimidines.《J. Med. Chem.》.1997,第40卷(第22期),第3601-3616页,参见全文.

H. D. Hollis Showalter,等.Tyrosine

Kinase Inhibitors. 16. 6,5,6-Tricyclic Benzothieno[3,2-d]pyrimidines and Pyrimido[5,4-b]- and -[4,5-b]indoles as Potent Inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase.《J. Med. Chem.》.1999,第42卷(第26期),第5464-5474页,参见全文.

1. 式(I)的化合物或其可药用盐:



其中,

W为S;

X为O、NH、S、SO或SO₂;

Y为氢原子、卤素原子、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

A和B各自独立地为氢原子、卤素原子或二(C₁₋₆烷基)氨基甲基;

Z为具有一个或更多个选自以下的取代基的芳基或杂芳基: 氢原子、卤素原子、羟基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷氧基羰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基氨基甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基氨基甲酰基、氨磺酰基、C₁₋₆烷基氨磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基氨磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、二(C₁₋₆烷基)膦酰基、羟基C₁₋₆烷基、羟基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基亚磺酰基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)膦酰基C₁₋₆烷基、羟基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷氧基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基乙酰基、氨基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基C₂₋₆烷氧基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷氧基、羟基C₂₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基氨基、氨基C₂₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基氨基C₂₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基氨基、杂芳基、杂环、杂环氧基、杂环硫基、杂环亚磺酰基、杂环磺酰基、杂环氨磺酰基、杂环C₁₋₆烷基、杂环C₁₋₆烷氧基、杂环氨基、杂环C₁₋₆烷基氨基、杂环氨基C₁₋₆烷基、杂环羰基、杂环C₁₋₆烷基羰基、杂环羰基C₁₋₆烷基、杂环C₁₋₆烷基硫基、杂环C₁₋₆烷基亚磺酰基、杂环C₁₋₆烷基磺酰基、杂环氨基羰基、杂环C₁₋₆烷基氨基羰基、杂环氨基羰基C₁₋₆烷基、杂环甲酰胺基和杂环C₁₋₆烷基甲酰胺基;

所述芳基指C₆₋₁₂的单环芳环或双环芳环;

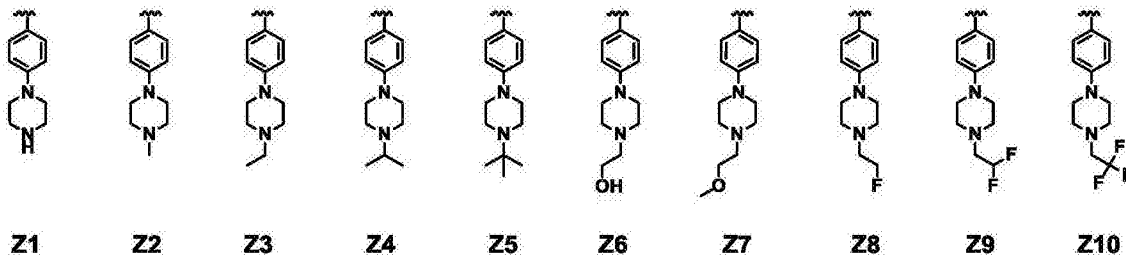
所述杂芳基各自独立地指具有一个或更多个N、O或S的5至12元的单环杂环或双环杂环;

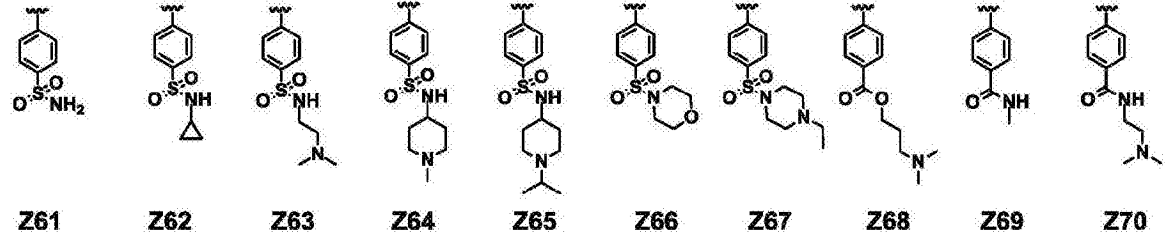
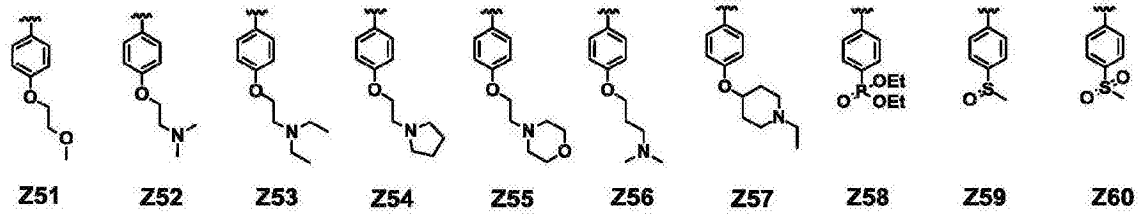
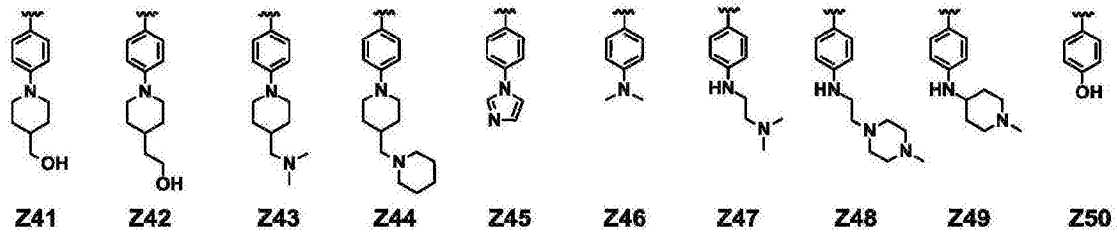
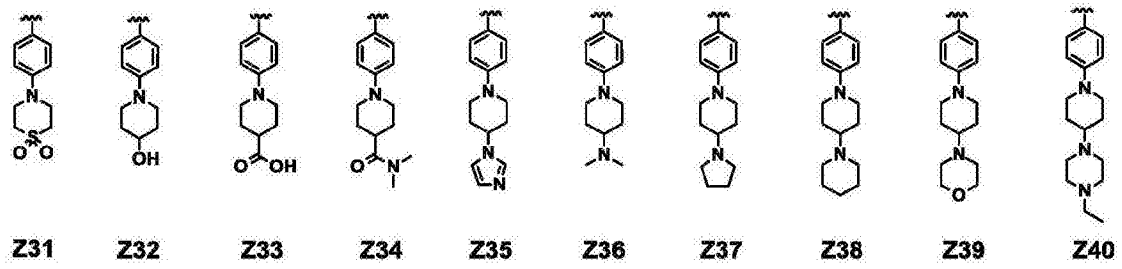
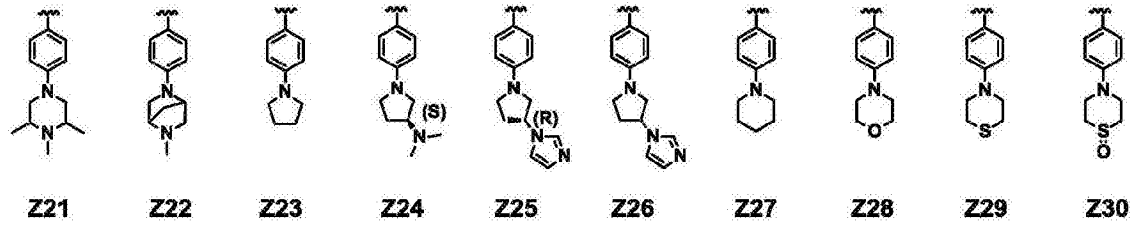
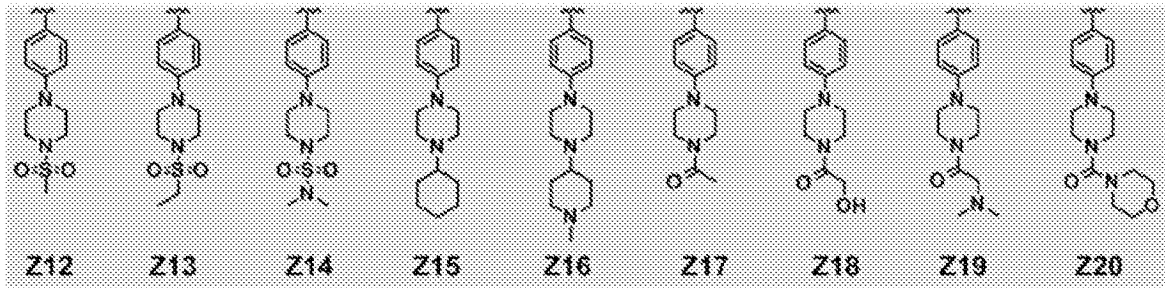
所述杂环各自独立地指具有一个或更多个N、O、S、SO或SO₂的饱和或部分不饱和的3至12元的单环杂环或双环杂环, 其中形成所述杂环的碳原子任选地具有一个或更多个选自以下的取代基: C₁₋₆烷基、羟基、羟基C₁₋₆烷基、羟基羰基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基羰基、杂环、杂环C₁₋₆烷基和杂芳基; 并且其中如果所述杂环任选地包含氮原子, 则所述氮原子任选地具有选自以下的取代基: 氢原子、C₁₋₆烷基、单卤代C₁₋₆烷基、二卤代C₁₋₆烷基、三卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、羟基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、羟基C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基氨基甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、氨磺酰基、C₁₋₆烷基氨磺酰基、二(C₁₋₆烷基)

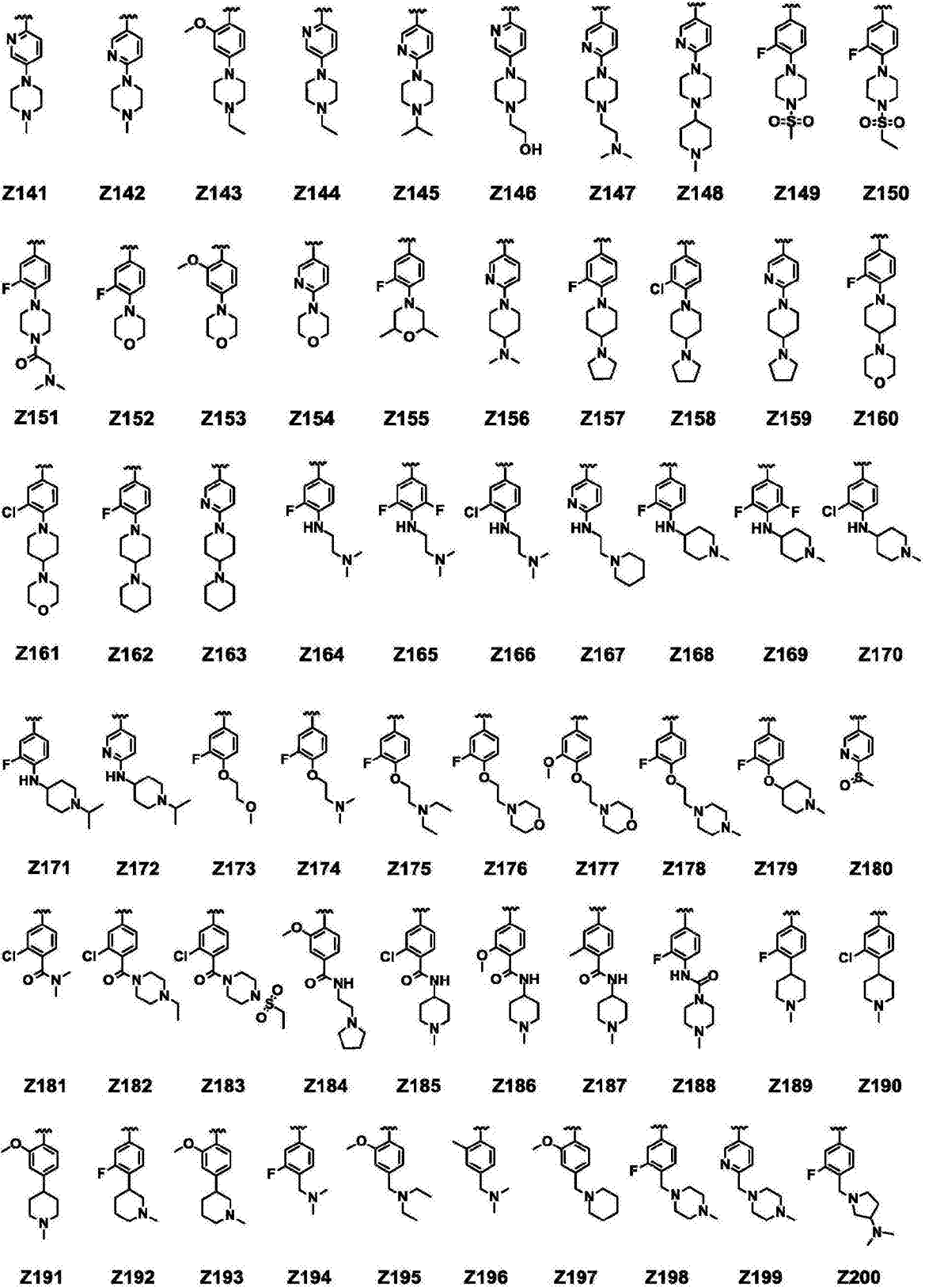
氨磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基羰基、杂环、杂环氧基、杂环硫基、杂环亚硫酰基、杂环磺酰基、杂环C₁₋₆烷基、杂环羰基、杂环C₁₋₆烷基羰基、杂环C₁₋₆烷基亚硫酰基和杂环C₁₋₆烷基磺酰基；并且

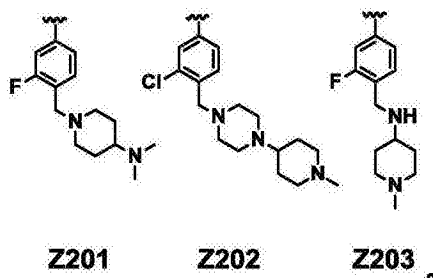
任选地，所述C₁₋₆烷基是部分不饱和的或者具有C₃₋₆环烷基部分，并且所述杂环中的碳原子以羰基形式存在。

2. 权利要求1的化合物，其中Z选自式Z1至Z10以及Z12至Z203：









3. 权利要求1的化合物,其中所述式(I)的化合物选自:

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-叔丁基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-羟基-4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(5-甲基-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-7-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)磷酸二乙酯、

N-(3-(2-(4-[1,4']联哌啶基-1'-基-3-氟-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-((2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-3-氯苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、

N-(4-甲基-3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(4-甲氧基-3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

4-甲基-哌嗪-1-羧酸(4-(4-(3-丙烯酰胺基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基)-酰胺、

N-(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-碳酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2,2-二氟-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-咪唑-1-基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2-二甲基氨基-乙酰基)-哌嗪-1-基)-3-氟-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1,4-二甲基-3-氧代-哌嗪-2-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-硫代吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

(S)-N-(3-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-[1,4']联哌啶基-1'-基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

1-(4-(4-(3-丙烯酰基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基)-哌啶-4-羧酸二甲基酰胺、

N-(3-(2-(4-(二甲基氨基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-羟基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-羟基苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-乙酰基苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧代)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-2-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3R-咪唑-1-基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3-咪唑-1-基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-咪唑-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-

苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-((2-((4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-((2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-(4-(乙基磺酰基)哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-((4-乙基哌啶-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-二乙基氨基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

(E)-N-(3-((2-((4-(3-(二甲基氨基)丙-1-烯-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-((2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-二乙基氨基甲基-2-甲氧基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-((4-甲基哌啶-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酸胺、

N-(3-(2-(4-吡啶-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(吗啉代甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苄基磷酸二甲酯；

N-(3-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-((1-甲基哌啶-4-基氨基)甲基)-3-氟苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-二甲基氨基甲基-2-甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-((4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-甲磺酰基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-环己基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(5-(4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-

4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2-羟基-乙酰基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(2-二甲基氨基-乙酰基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

2-(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)乙酸、

N-(3-((2-((4-(甲基亚硫酸基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(甲磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺、

N-(3-((2-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3-甲基氨基-吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

4-(4-(3-丙烯酰胺基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((3-氯-4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

4-(4-(3-丙烯酰胺基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-2-氯-N,N-二甲基-苯甲酰胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基-2-氯-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((甲基亚硫酸基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(2-(甲基亚硫酸基)乙基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-氨磺酰基苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(吗啉代磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(N-环丙基氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(N-(2-(二甲基氨基)乙基)氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(N-(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(N-(1-异丙基哌啶-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸3-(二甲基氨基)丙酯、

N-(3-(2-(4-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-乙基哌啶-4-基氧基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂~~草~~-7-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二~~咪~~英-6-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-氟-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-3-氟-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丁-2-烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-二甲基氨基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-哌啶-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(4-氟-3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)-苯基)-丙烯酰胺、

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基)丁-2-烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基亚硫酰基)苯基)丙烯酰胺、

(Z)-3-氯-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

(E)-3-氯-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、

N-(3-(2-(4-(哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

1-(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-羧酸、

N-(3-(2-(4-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-哌啶-1-基甲基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-二甲基氨基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氯-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

4-(4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺、

N-(3-((2-((4-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3-哌啶-1-基-丙烯基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(3-吡咯烷-1-基-丙酰基氨基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、

4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)苯甲酰胺、

4-(4-(3-丙烯酰基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)乙基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-

基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-([1,4'-联哌啶]-1'-基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-((1-异丙基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((6-(甲基亚硫酸基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((3-氟-4-((1-异丙基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(4-(乙磺酰基哌嗪-1-基)-3-氟-苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(2,6-顺式-二甲基吗啉代)-3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-(3-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-3-氟苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-((2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-3,5-二氟苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

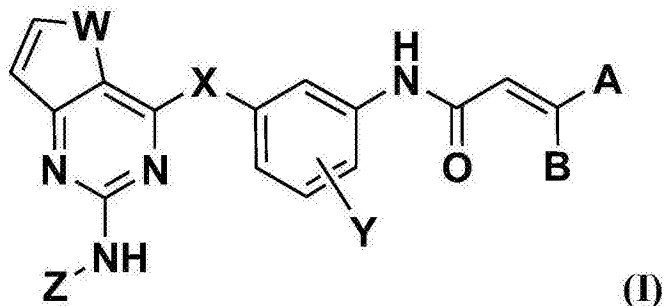
N-(3-((2-((3,5-二氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

N-(3-(2-(4-(1-氨基-环丙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

N-(3-(2-[1-(2-二甲基氨基-乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺,和

N-(3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺。

4. 式(I)的化合物或其可药用盐:



其中,

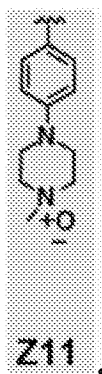
W为S;

X为O、NH、S、SO或SO₂;

Y为氢原子、卤素原子、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

A和B各自独立地为氢原子、卤素原子或二(C₁₋₆烷基)氨基甲基;

Z选自式Z11:



5. 权利要求4的化合物,其中所述式(I)的化合物选自:

N-(3-(2-(4-(4-甲基-4-氧基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺。

6. 权利要求1或4的化合物在制备用于预防或治疗肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

7. 权利要求6的用途,其中所述肿瘤由表皮生长因子受体酪氨酸激酶或其突变体诱导。

8. 权利要求6的用途,其中所述肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病由选自以下的至少一种激酶介导:Bruton酪氨酸激酶、janus激酶3、白介素-2诱导型T细胞激酶、静息淋巴细胞激酶和骨髓酪氨酸激酶。

9. 权利要求6的用途,其中所述肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病由异常活化的B淋巴细胞、T淋巴细胞或这两者介导。

10. 权利要求6的用途,其中所述炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病是狼疮、皮肤相关的疾病、疼痛、肺病、心血管疾病、克罗恩病、肠易激综合征、哮喘、干燥综合征、自身免疫甲状腺疾病、荨麻疹、多发性硬化、器官移植排斥、异种移植、特发性血小板减少性紫癜、帕金森病、阿尔兹海默病、糖尿病相关疾病、炎症、白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

11. 权利要求6的用途,其中所述炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病是关节炎、溃疡性结肠炎或硬皮症。

12. 权利要求6的用途,其与选自以下的抗癌剂组合施用:细胞信号转导抑制剂、有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、插入抗癌剂、拓扑异构酶抑制剂、免疫治疗剂、抗激素剂和其混合物。

13. 权利要求6的用途,其与选自以下的治疗剂组合施用:甾体药物、甲氨蝶呤、来氟米特、抗TNF α 剂、钙调神经磷酸酶抑制剂、抗组胺药和其混合物。

14. 一种用于预防或治疗肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物组合物,其包含根据权利要求1或4所述的式(I)化合物或其可药用盐作为活性成分。

15. 权利要求14的药物组合物在制备用于预防或治疗肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

用于抑制酪氨酸激酶活性的新型稠合嘧啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及对酪氨酸激酶具有抑制活性的新型稠合嘧啶衍生物,以及包含其作为活性成分的药物组合物。

背景技术

[0002] 细胞中有许多信号转导系统,它们彼此在功能性上相关联以控制细胞的增殖、生长、代谢和凋亡(William G.Kaelin Jr.,Nature Reviews Cancer5,689,2005)。遗传和环境因素对细胞内控制系统的破坏造成信号转导系统的异常扩增或破坏,从而引起肿瘤细胞生成(Douglas Hanahan和Robert A.Weinberg,Cell 100,57,2000)。

[0003] 蛋白质酪氨酸激酶在这种细胞调控中发挥着重要作用(Irena Melnikova和James Golden,Nature Reviews Drug Discovery 3,993,2004),并且在癌细胞或自身免疫性疾病中已观察到其异常表达或突变。蛋白质酪氨酸激酶是催化将磷酸基团从ATP运输至位于蛋白质底物上的酪氨酸的酶。许多生长因子受体蛋白起酪氨酸激酶功能以传输细胞信号。生长因子与其受体之间的相互作用通常控制细胞生长,但是由受体中任何一种的突变或过表达引起的异常信号转导常常诱发多种癌症或自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎)。

[0004] 关于这些酪氨酸激酶的作用,已研究了多种生长因子及其受体,并且其中,已仔细研究了表皮生长因子(EGF)和EGF受体(EGFR)酪氨酸激酶(Nancy E.Hynes和Heidi A.Lane,Nature Reviews Cancer 5,341,2005)。EGFR酪氨酸激酶由受体和酪氨酸激酶构成,其将胞外信号通过细胞膜传送至细胞核。各种EGFR酪氨酸激酶根据其结构差异被分为四个亚型,即,EGFR(Erb-B1)、Erb-B2、Erb-B3和Erb-B4,并且已知EGFR活化突变(例如,EGFR酪氨酸激酶结构域的外显子21中的L858R点突变和外显子19中的框内缺失)是非小细胞肺癌的重要原因。

[0005] 最初开发了吉非替尼(Gefitinib,AstraZeneca)作为用于抑制EGFR酪氨酸激酶的小分子,其选择性地并且可逆地抑制EGFR(Erb-B1)。埃罗替尼(Erlotinib,Roche)也具有相似特征。这些EGFR靶向药物对于非小细胞肺癌(NSCLC)是有效的并且为具有EGFR活化突变的患者提供治疗便利。

[0006] 但是,据报道,抗性的形成降低了用于EGFR靶向治疗的具体药物的活性。已报道,由于二次EGFR T790M突变,施用吉非替尼或埃罗替尼的患者中有约一半表现出抗药性(William Pao等,Public Library of Science Medicine,2(3),225,2005,Cancer Res,67(24),11924,2007)。此外,最近发现,与常规的可逆抑制剂(例如吉非替尼和埃罗替尼)相比,靶向EGFR的不可逆抑制剂在保持优良效力和克服抗性形成方面更为有益(Danan Li等,Cancer Cell 12,81,2007;和Anja Michalczyk等,Bioorganic&Medicinal Chemistry 16,3482,2008)。因此,已开发了不可逆抑制剂,例如BIBW-2992(Afatinib,Boeringer Ingelheim)(C H Mom等,British Journal of Cancer 98,80,2007)、PF00299804(Dacomitinib,Pfizer)(Engelman JA,等,Cancer Res.67,11924,2007)和AV-412(AVE0 Pharmaceuticals)(Tsuyoshi Suzuki等,Cancer Sci.98(12),1977,2007),它们目前处于

临床期。已知这些化合物与位于EGFR之ATP结构域的773位半胱氨酸(Cys773)形成共价键,从而不可逆地阻断EGFR的自身磷酸化,进而有效抑制癌细胞的信号转导(David W.Fry等, Proc./Natl.Acad.Sci.U.S.A.95,12022,1998);并且已知与可商购的可逆抑制剂(如EGFR/HER-2的双重抑制剂或pan-HER抑制剂)相比,这些化合物在体外活性和癌体的多种体内模型方面表现出更高的抑制活性(Jeff B.SmailI等,J.Med.Chem.42,1803,1999)。但是,当将这些化合物以足以克服由EGFR T790M突变诱导的抗性的剂量施用,因为其对正常细胞中存在的EGFR WT(野生型)具有高活性,所以它们可引起严重的副作用(例如皮疹、腹泻和体重减轻),从而限制了其临床应用(Martin L.Sos等,Cancer Res.70,868,2010)。

[0007] 不可逆抑制剂在非小细胞肺癌中的临床试验证明,与常规可逆抑制剂相比,这些化合物表现出改善的活性,但是在癌症患者的抗性形成中的治疗效果仍然较弱。因此,仍然需要开发对抗药性癌症有效并且无不良副作用的新型药物。

[0008] 同时,有许多证据表明B细胞(B淋巴细胞)和T细胞(T淋巴细胞)在炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或免疫介导性疾病中发挥着关键作用。

[0009] 例如,异常信号发生可诱导失调的B细胞增殖和分化,从而导致所有种类的淋巴瘤,包括各种急性或慢性淋巴性白血病;并且可导致自身抗体的形成,从而引起炎症性疾病、自身免疫性疾病和/或免疫介导性疾病。

[0010] Bruton酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)是酪氨酸激酶TEC家族中的成员,并且在B细胞活化和细胞传导中发挥重要作用。BTK在连接B细胞表面上的B细胞受体(BCR)刺激物与下游细胞中的响应物的B细胞信号发生途径中发挥不可或缺的作用。此外,已知BTK是B细胞形成以及成熟B细胞活化和存活的关键调节剂(Khan等,Immunity 3,283,1995;Ellmeier等,J.Exp.Med.192,1611,2000;Kurosaki,Current Opinion in Immunology 12,276,2000;Schaeffer和Schwartzberg,Current Opinion in Immunology 12,282,2000)。因此,抑制BTK可以是阻断B细胞介导性疾病过程的治疗方法。

[0011] 例如,已知BTK缺陷小鼠对胶原诱导性关节炎具有抗性,并且已证实BTK抑制剂在关节炎的小鼠模型中具有剂量依赖性效力(Jansson和Holmdahl,Clin.Exp.Immunol.94,459,1993;Pan等,Chem.Med.Chem.2,58,2007)。因此,有效的BTK抑制剂可用于治疗类风湿性关节炎。

[0012] 此外,可参与疾病过程的除B细胞以外的细胞(即骨髓源性肥大细胞)也表达BTK。据报道,抗原诱导性脱粒在BTK缺陷的骨髓源性肥大细胞中受到抑制(Iwaki等,J.Biol.Chem.280,40261,2005)。这表明BTK可用于治疗病理性肥大细胞反应,例如过敏和哮喘。

[0013] 此外,无BTK活性的单核细胞在刺激之后表现出TNF- α 产生的减少(Horwood等J Exp Med.197,1603,2003)。因此,TNF- α 介导的炎症可通过BTK抑制剂调节。

[0014] 此外,已报道BTK作为一些调节剂在凋亡中发挥作用(Islam和Smith, Immunol.Rev.178,49,2000)。因此,BTK抑制剂将可用于治疗某些B细胞淋巴瘤和白血病(Feldhahn等,J.Exp.Med.201,1837,2005)。

[0015] 同时,T细胞通过活化细胞间的各种激酶(例如janus激酶)在传递信号中发挥作用,所述信号由抗原呈递细胞通过细胞表面上的T细胞受体(TCR)传送至下游效应物。此时,它们分泌各种白介素(IL)或干扰素- γ 以活化各种白细胞以及B细胞。参与T细胞信号转导

的蛋白激酶为Janus激酶(JAK)(例如JAK1、JAK2、JAK3和TYK2)、IL-2诱导型T细胞激酶(ITK)和TEC家族激酶(例如静息淋巴细胞激酶(resting lymphocyte kinase,RLK))。

[0016] 已对作为自身免疫疾病和/或免疫疾病靶点的Janus激酶(包括JAK3)进行了广泛研究。其中,与涉及生血和红细胞内稳态的JAK2或在多种组织中表达的JAK1不同,JAK3在淋巴细胞中表达并且在经由多种细胞因子(即IL-2、IL-4、IL-7、IL-9和IL-15)的信号转导中发挥非常重要的作用,这更加具有吸引力(Flanagan等,Journal of medicinal Chemistry,53,8468,2010)。根据动物研究,JAK3在B细胞和T细胞的成熟中以及维持T细胞功能中发挥作用。

[0017] 因此,JAK3抑制剂可用于治疗类风湿性关节炎、银屑病、过敏性皮炎、狼疮、多发性硬化、I型糖尿病和糖尿病的并发症、癌症、哮喘、自身免疫性甲状腺疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、阿尔兹海默病、白血病和其中免疫抑制有利的其他适应症(例如器官移植或异种移植)(Pesu M,Laurence A,Kishore N,等,Immunol Rev 223,132,2008.;Kawahara A,Minami Y,Miyazaki T,等,Proc Natl Acad Sci USA 92,8724,1995;Nosaka T,van Deursen JMA,Tripp RA,等,Science 270,800,1995;Papageorgiou Ac,Wikman LEK.,等,Trends Pharm Sci 25,558,2004)。

[0018] 同时,其他TEC家族的激酶在T细胞活化中也发挥重要作用(Pamela L.Schwartzberg,等,Nature Reviews Immunology 5,284,2005)。例如,在小鼠T细胞中特征性表达的ITK的缺失导致经由T细胞受体刺激诱导的细胞增殖减少并且使多种细胞因子(例如IL-2、IL-4、IL-5、IL-10和IFN- γ)分泌减少(Schaeffer等,Science 284,638,1999;Fowell等,Immunity 11,399,1999;Schaeffer等,Nature Immunology 2,1183,2001)。

[0019] 此外,在ITK缺陷小鼠中,变应性哮喘的免疫症状减弱并且响应于过敏原卵清蛋白激发的肺部炎症、嗜酸性粒细胞浸润和粘液产生显著降低(Muller等,Journal of Immunology 170,5056,2003)。这表明ITK抑制剂在治疗哮喘方面有用。

[0020] 此外,ITK也与过敏性皮炎有关联。据报道,与对照或患轻度过敏性皮炎的患者相比,该基因在患重度过敏性皮炎的患者的外周血T细胞中被更高度地表达(Matsumoto等,International archives of Allergy and Immunology 129,327,2002)。

[0021] 同时,RLK的功能是活化IL-2的分泌,所述IL-2是通过脾细胞的T细胞受体的信号转导产生。因此,抑制RLK可降低通过T细胞的多种应答(Schaeffer等,Nature Immunology 2,1183,2001;Schaeffer等,Science284,638,1999)。

[0022] 此外,已知骨髓酪氨酸激酶(BMX)参与上皮细胞和内皮细胞迁移(Pan等,Mol.Cell.Biol.2002,22,7512)。因此,可开发BMK抑制剂作为用于抑制癌细胞代谢和血管生成的抗癌药物。

[0023] 如上,因为TEC家族激酶(例如BTK、ITK、RLK、BMX等)和Janus激酶(例如JAK3)在与炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的发病机理有关的B细胞和/或T细胞活化中发挥关键作用,因此用于有效抑制所述激酶的化合物可用作多种炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的治疗剂。

[0024] 此外,用于抑制参与诱导B细胞淋巴瘤之B细胞活化的BTK和参与癌细胞代谢的BMX的化合物可用作抗癌或抗肿瘤剂。

[0025] 因此,开发可抑制以上激酶并且选择性抑制变体EGFR(例如二次T790M突变和外显

子21处的L858R点突变或外显子19处的框内缺失)的化合物是非常重要的挑战之一。

[0026] 尽管已表明,EGFR不可逆抑制剂(其与位于EGFR的ATP结构域的773位半胱氨酸(Cys773)形成共价键)可对其中半胱氨酸存在于氨基酸序列相同位置的TEC家族激酶(例如BTK、ITK、RLK和BMX)和激酶(例如JAK3或BLK)的活性表现出抑制作用(Wooyoung Hur,等, Bioorg.Med.Chem.Lett.18,5916,2008),但是还未开发出可以可逆地、选择性地和有效地抑制变体EGFR、BTK、JAK3、ITK、RLK、BMX和/或BLK的化合物。

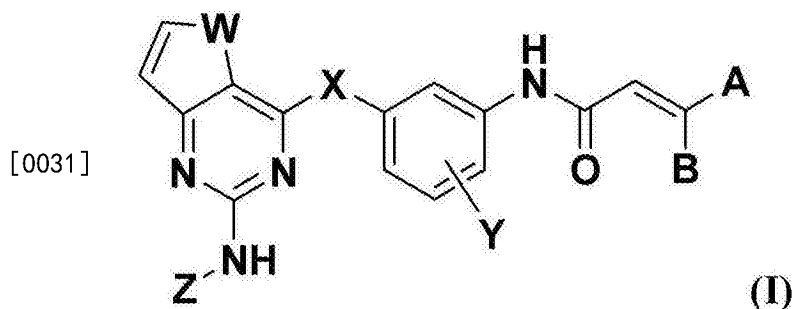
发明内容

[0027] 因此,本发明的一个目的是提供新型稠合嘧啶衍生物,其选择性并有效抑制由表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶或其突变体诱导的癌症或肿瘤,并且不良副作用得以降低。

[0028] 本发明的另一目的是提供新型稠合嘧啶衍生物,其可通过抑制非受体酪氨酸激酶例如TEC家族激酶(例如BTK、ITK、BMX或RLK)和janus激酶(例如JAK3)来治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或由异常活化的B淋巴细胞、T淋巴细胞或这两者介导的免疫介导性疾病。

[0029] 本发明的又一目的是提供包含所述新型稠合嘧啶衍生物的用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物组合物。

[0030] 根据本发明的一个方面,提供了式(I)的化合物或其可药用盐:



[0032] 其中,

[0033] W为O或S;

[0034] X为O、NH、S、SO或SO₂;

[0035] Y为氢原子、卤素原子、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

[0036] A和B各自独立地为氢原子、卤素原子或二(C₁₋₆烷基)氨基甲基;

[0037] Z为具有一个或多个选自以下的取代基的芳基或杂芳基:氢原子、卤素原子、羟基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷氧基羰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基氨基甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基氨基甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基氨基磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷基亚硫酸基、二(C₁₋₆烷基)膦酰基、羟基C₁₋₆烷基、羟基羰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基磺酰基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基亚硫酸基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)膦酰基C₁₋₆烷基、羟基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷氧基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基乙酰基、氨基C₂₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基C₂₋₆烷氧基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷氧基、羟

基C₂₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基氨基、氨基C₂₋₆烷基氨基、C₁₋₆烷基氨基C₂₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基氨基、杂芳基、杂环、杂环氧基、杂环硫基、杂环亚硫酰基、杂环磺酰基、杂环氨基磺酰基、杂环C₁₋₆烷基、杂环C₁₋₆烷氧基、杂环氨基、杂环C₁₋₆烷基氨基、杂环氨基C₁₋₆烷基、杂环羰基、杂环C₁₋₆烷基羰基、杂环羰基C₁₋₆烷基、杂环C₁₋₆烷基硫基、杂环C₁₋₆烷基亚硫酰基、杂环C₁₋₆烷基磺酰基、杂环氨基羰基、杂环C₁₋₆烷基氨基羰基、杂环氨基羰基C₁₋₆烷基、杂环甲酰胺基和杂环C₁₋₆烷基甲酰胺基；

[0038] 芳基指C₆₋₁₂的环芳环或双环芳环；

[0039] 杂芳基各自独立地指具有一个或更多个N、O或S的5至12元的环芳杂环或双环芳杂环；

[0040] 杂环各自独立地指具有一个或更多个N、O、S、SO或SO₂的饱和或部分不饱和的3至12元的环杂环或双环杂环，其中形成杂环的碳原子任选地具有一个或更多个选自以下的取代基：C₁₋₆烷基、羟基、羟基C₁₋₆烷基、羟基羰基、C₁₋₆烷氧基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基羰基、杂环、杂环C₁₋₆烷基和杂芳基；并且其中如果所述杂环任选地包含氮原子，则所述氮原子任选地具有选自以下的取代基：氢原子、C₁₋₆烷基、单卤代C₁₋₆烷基、二卤代C₁₋₆烷基、三卤代C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、羟基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基、羟基C₁₋₆烷基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基、氨基甲酰基、C₁₋₆烷基氨基甲酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基、二(C₁₋₆烷基)氨基磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₂₋₆烷基、二(C₁₋₆烷基)氨基C₁₋₆烷基羰基、杂环、杂环氧基、杂环硫基、杂环亚硫酰基、杂环磺酰基、杂环C₁₋₆烷基、杂环羰基、杂环C₁₋₆烷基羰基、杂环C₁₋₆烷基亚硫酰基和杂环C₁₋₆烷基磺酰基(其中，当氮原子形成叔胺时，其任选地为N-氧化物形式)；并且

[0041] 任选地，C₁₋₆烷基是部分不饱和的或者具有C₃₋₆环烷基部分，并且杂环中的碳原子以羰基形式存在。

[0042] 根据本发明的另一方面，提供了用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物组合物，其包含式(I)的化合物或其可药用盐。

附图说明

[0043] 结合附图并由本发明的以下描述，本发明的以上和其他目的和特征将变得明显，所述附图分别示出：

[0044] 图1：在经异种移植NCI-H1975癌细胞的裸鼠中通过口服施用实施例2中得到的化合物的肿瘤大小变化；

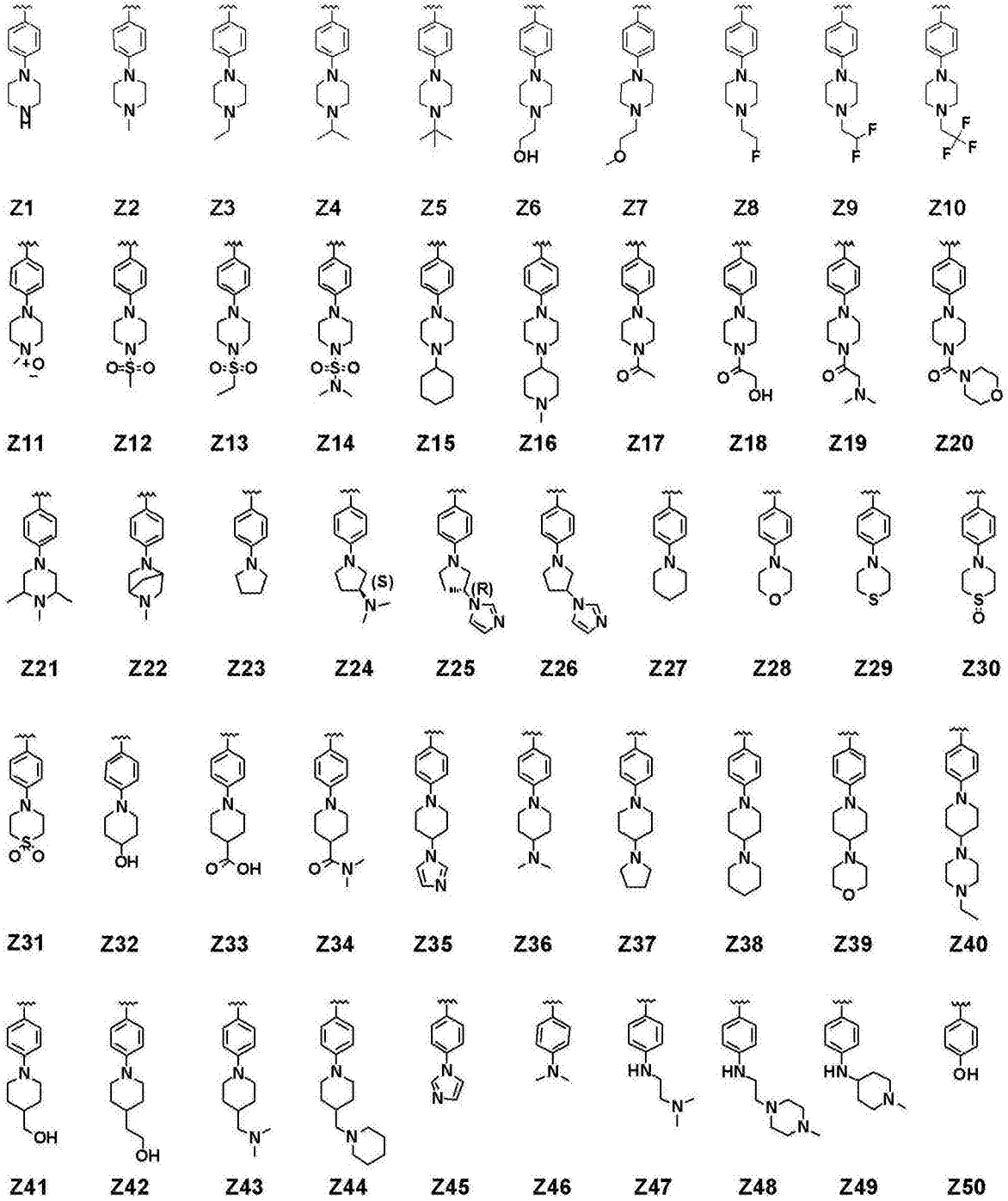
[0045] 图2：在经异种移植NCI-H1975癌细胞的裸鼠中通过口服施用实施例2中得到的化合物的体重变化；以及

[0046] 图3：在胶原诱导性关节炎(CIA)模型中通过口服施用实施例1中得到的化合物的关节炎临床评分变化。

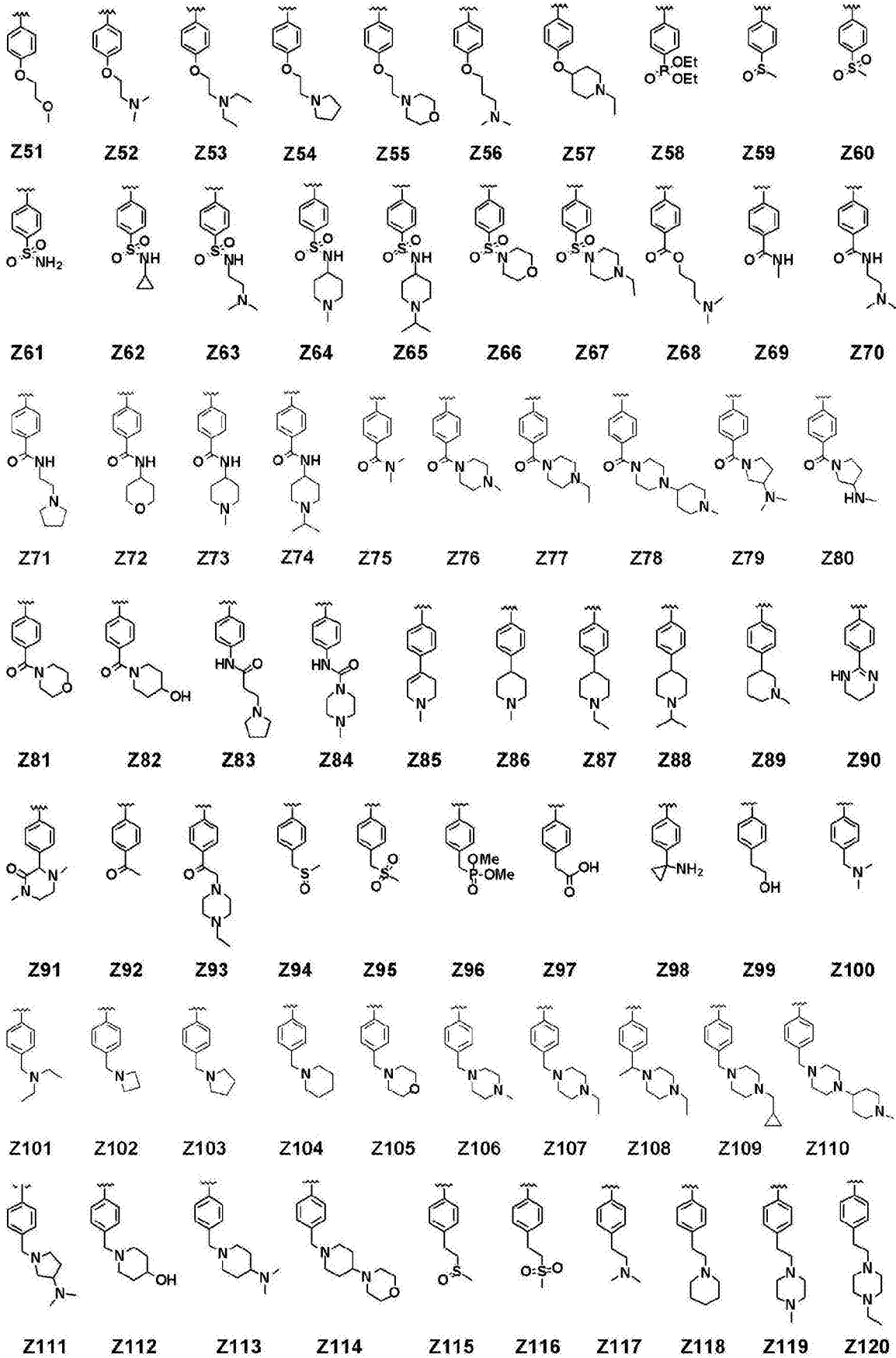
[0047] 发明详述

[0048] 在式(I)的化合物中，Z的优选实例包括选自式Z1至Z203的取代基，但并不限于此：

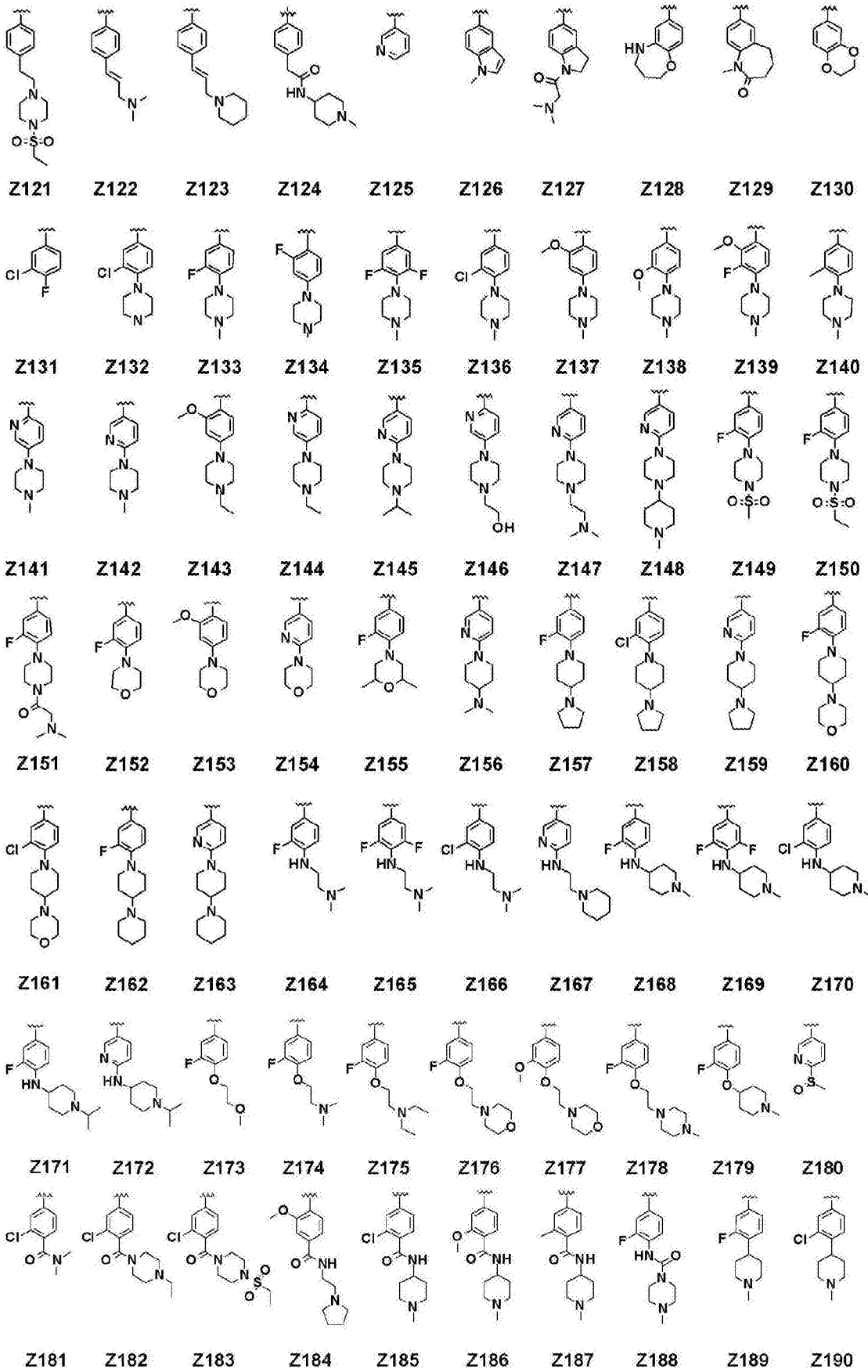
[0049]



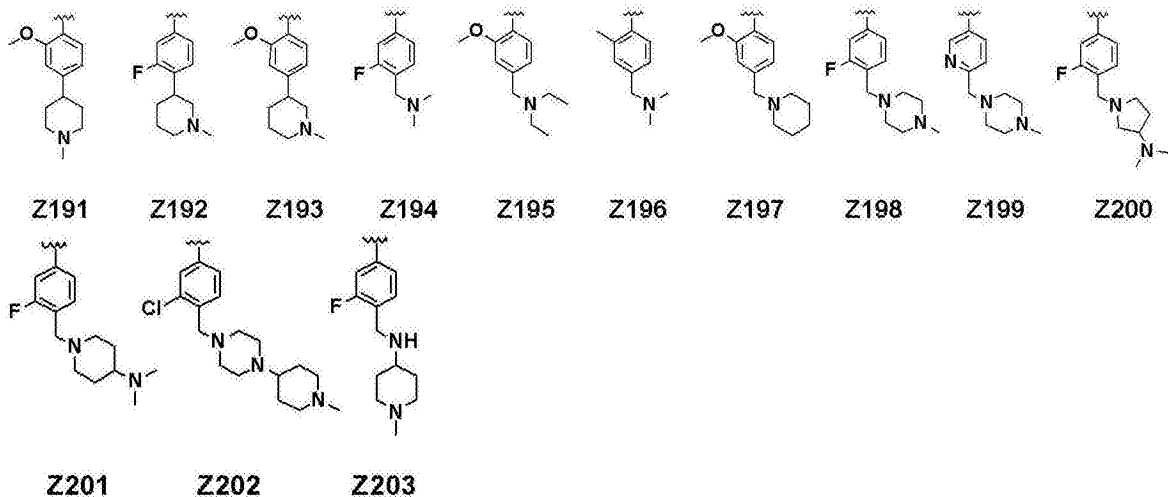
[0050]



[0051]



[0052]



[0053] 本发明的式(I)化合物的更优选的实例如下：

[0054] N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0055] N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0056] N-(3-(2-(4-(4-叔丁基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0057] N-(3-(2-(4-(4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0058] N-(3-(2-(4-(4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0059] N-(3-(2-(4-(4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0060] N-(3-(2-(4-(4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0061] N-(3-(2-(4-(4-羟基-4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0062] N-(3-(2-(4-(3,4,5-三甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0063] N-(3-(2-(4-(5-甲基-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0064] N-(3-(2-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-7-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0065] N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0066] N-(3-(2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

- [0067] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0068] (4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)磷酸二乙酯、
- [0069] N-(3-(2-(4-[1,4']联哌啶基-1'-基-3-氟-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0070] N-(3-((2-((3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0071] N-(3-(2-(4-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-3-氯苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0072] N-(3-(2-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0073] N-(3-(2-(3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0074] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、
- [0075] N-(4-甲基-3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0076] N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0077] N-(4-甲氧基-3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0078] N-(3-(2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0079] 4-甲基-哌嗪-1-羧酸(4-(4-(3-丙烯酰胺基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基)-酰胺、
- [0080] N-(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-氟苯基)-4-甲基哌嗪-1-碳酰胺、
- [0081] N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0082] N-(3-(2-(4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0083] N-(3-(2-(4-(4-(2,2-二氟-乙基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0084] N-(3-(2-(4-咪唑-1-基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0085] N-(3-(2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0086] N-(3-(2-(4-(4-(2-二甲基氨基-乙酰基)-哌嗪-1-基)-3-氟-苯基氨基)-噻吩并

- [3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0087] N-(3-(2-(3-氯-4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0088] N-(3-(2-(4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0089] N-(3-(2-(4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0090] N-(3-(2-(4-(4-(吗啉-4-羰基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0091] N-(3-(2-(4-(1,4-二甲基-3-氧代-哌嗪-2-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0092] N-(3-(2-(4-吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0093] N-(3-((2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0094] N-(3-((2-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0095] N-(3-(2-(4-硫代吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0096] N-(3-(2-(4-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0097] (S)-N-(3-(2-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0098] N-(3-(2-(4-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0099] N-(3-(2-(4-[1,4']联哌啶基-1'-基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0100] 1-(4-(4-(3-丙烯酰基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基)-哌啶-4-羧酸二甲基酰胺、
- [0101] N-(3-(2-(4-(二甲基氨基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0102] N-(3-(2-(4-(2-羟基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0103] N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0104] N-(3-(2-(3-氯-4-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0105] N-(3-(2-(4-羟基苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0106] N-(3-((2-((4-乙酰基苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0107] N-(3-((2-((4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)

- 氧代)苯基)丙烯酰胺、
- [0108] N-(3-(2-(3-氟-2-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0109] N-(3-(2-(4-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0110] N-(3-(2-(4-(3R-咪唑-1-基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0111] N-(3-(2-(4-(3-咪唑-1-基-吡咯烷-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0112] N-(3-(2-(4-(4-咪唑-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0113] N-(3-(2-(4-(4-二甲基氨基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0114] N-(3-(2-(4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0115] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0116] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0117] N-(3-(2-(3-氯-4-(4-吡咯烷-1-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0118] N-(3-(2-(3-氯-4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0119] N-(3-(2-(4-(4-羟基哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0120] N-(3-((2-((4-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0121] N-(3-((2-((4-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0122] N-(3-(2-(4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0123] N-(3-(2-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0124] N-(3-(2-(4-二乙基氨基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0125] N-(3-(2-(4-(4-吗啉-4-基-哌啶-1-基甲基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0126] (E)-N-(3-((2-((4-(3-(二甲基氨基)丙-1-烯-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

- [0127] N-(3-((2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0128] N-(3-(2-(4-二乙基氨基甲基-2-甲氧基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0129] N-(3-(2-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0130] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0131] N-(3-(2-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0132] N-(3-(2-(4-吡丁啶-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0133] N-(3-(2-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0134] N-(3-(2-(4-(吗啉代甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0135] N-(3-((2-((4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0136] N-(3-((2-((4-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0137] N-(3-((2-((4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0138] (4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苄基磷酸二甲酯；
- [0139] N-(3-(2-(4-((二甲基氨基)甲基)-3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0140] N-(3-(2-(4-((3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲基)3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0141] N-(3-(2-(4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0142] N-(3-(2-(4-((1-甲基哌啶-4-基氨基)甲基)-3-氟苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0143] N-(3-(2-(4-二甲基氨基甲基-2-甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0144] N-(3-(2-(4-((4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0145] N-(3-(2-(4-((4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0146] N-(3-(2-(4-甲磺酰基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-

丙烯酰胺(N-(3-(2-(4-methanesulfonylmethyl-phenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yloxy)-phenyl)-acrylamide)、

[0147] N-(3-(2-(4-(2-甲磺酰基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0148] N-(3-(2-(3-氯-4-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)哌嗪-1-基甲基)苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0149] N-(3-(2-(4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0150] N-(3-(2-(4-(4-环己基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0151] N-(3-(2-(5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0152] N-(3-(2-(5-(4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0153] N-(3-(2-(4-(1-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0154] N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0155] N-(3-(2-(4-(4-(2-羟基-乙酰基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0156] N-(3-(2-(4-(4-(2-二甲基氨基-乙酰基)-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0157] 2-(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)乙酸、

[0158] N-(3-((2-((4-(甲基亚硫酸基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0159] N-(3-((2-((4-(甲磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0160] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-甲基苯甲酰胺、

[0161] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N,N-二甲基苯甲酰胺、

[0162] N-(3-((2-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0163] N-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0164] N-(3-(2-(4-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-哌嗪-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0165] N-(3-(2-(4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

- [0166] N-(3-(2-(4-(3-甲基氨基-吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0167] N-(3-(2-(4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0168] 4-(4-(3-丙烯酰基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺、
- [0169] N-(3-(2-(3-氯-4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0170] N-(3-((2-((3-氯-4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0171] 4-(4-(3-丙烯酰基氨基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-2-氯-N,N-二甲基-苯甲酰胺、
- [0172] N-(3-(2-(3-氯-4-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-羰基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0173] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-氯-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、
- [0174] N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0175] N-(3-((2-((4-((甲基亚硫酸基)甲基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0176] N-(3-((2-((4-(2-(甲基亚硫酸基)乙基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0177] N-(3-((2-((4-氨基磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0178] N-(3-((2-((4-(吗啉代磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0179] N-(3-((2-((4-(N-环丙基氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0180] N-(3-((2-((4-(N-(2-(二甲基氨基)乙基)氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0181] N-(3-((2-((4-(N-(1-甲基哌啶-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0182] N-(3-((2-((4-(N-(1-异丙基哌啶-4-基)氨磺酰基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0183] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸3-(二甲基氨基)丙酯(3-(dimethylamino)propyl-4-((4-(3-acrylamidophenoxy)thieno[3,2-d]pyrimidin-2-yl)amino)benzoate)、
- [0184] N-(3-(2-(4-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

- [0185] N-(3-(2-(4-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0186] N-(3-(2-(4-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0187] N-(3-(2-(4-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙酰基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0188] N-(3-(2-(4-(1-乙基哌啶-4-基氧基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0189] N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0190] N-(3-(2-(4-(2-吗啉代乙氧基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0191] N-(3-(2-(4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0192] N-(3-((2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0193] N-(3-((2-((4-(2-(二乙基氨基)乙氧基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0194] N-(3-((2-((4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0195] N-(3-((2-((2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]氧氮杂~~草~~-7-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0196] N-(3-(2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二~~恶~~英-6-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0197] N-(3-(2-(3-氟-4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0198] N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-氟-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0199] N-(3-(2-(4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-3-氟-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0200] N-(3-(2-(3-氟-4-(2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0201] N-(3-(2-(3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0202] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丁-2-烯酰胺、
- [0203] N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺、
- [0204] N-(3-(2-(4-(4-乙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-

苯基)-丙烯酰胺、

[0205] N-(3-(2-(4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0206] N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0207] N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0208] N-(3-(2-(4-二甲基氨基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0209] N-(3-(2-(4-哌啶-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0210] N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0211] N-(3-((2-((4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺、

[0212] N-(3-(2-(4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0213] N-(3-(2-(4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0214] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0215] N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0216] N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0217] N-(3-(2-(2-甲氧基-4-哌啶-1-基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0218] N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0219] N-(4-氟-3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0220] N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基)丙烯酰胺、

[0221] N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0222] N-(3-(2-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0223] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基)丁-2-烯酰胺、

- [0224] N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基亚硫酸基)苯基)丙烯酰胺、
- [0225] (Z)-3-氯-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0226] (E)-3-氯-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0227] N-(3-(2-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0228] N-(3-(2-(2-甲氧基-4-吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0229] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、
- [0230] N-(3-(2-(4-(哌啶-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0231] N-(3-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0232] 1-(4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)苯基)哌啶-4-羧酸、
- [0233] N-(3-(2-(4-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0234] N-(3-(2-(4-(4-哌啶-1-基甲基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0235] N-(3-(2-(4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢-吡啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0236] N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0237] N-(3-(2-(4-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0238] N-(3-(2-(4-(1-异丙基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0239] N-(3-(2-(4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0240] N-(3-(2-(4-二甲基氨基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0241] N-(3-(2-(3-氯-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0242] 4-(4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯甲酰胺、
- [0243] N-(3-((2-((4-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)氨基)噻吩并

- [3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0244] N-(3-(2-(4-(3-哌啶-1-基-丙烯基)-苯基氨基)-噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0245] N-(3-(2-(4-(3-吡咯烷-1-基-丙酰基氨基)-苯基氨基)-噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、
- [0246] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺、
- [0247] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺、
- [0248] 4-((4-(3-丙烯酰胺基苯氧基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)苯甲酰胺、
- [0249] 4-(4-(3-丙烯酰胺基氨基-苯氧基)-噁吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺、
- [0250] N-(3-(2-(4-(4-(N,N-二甲基氨磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0251] N-(3-(2-(4-(2-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)乙基)苯基氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0252] N-(3-(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0253] N-(3-((2-(吡啶-3-基氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0254] N-(3-((2-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0255] N-(3-((2-((6-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0256] N-(3-((2-((6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0257] N-(3-((2-((6-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0258] N-(3-((2-((6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0259] N-(3-((2-((6-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0260] N-(3-((2-((6-([1,4'-联哌啶]-1'-基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0261] N-(3-((2-((6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0262] N-(3-((2-((6-((2-(哌啶-1-基)乙基)氨基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、
- [0263] N-(3-((2-((6-((1-异丙基哌啶-4-基)氨基)吡啶-3-基)氨基)噁吩并[3,2-d]嘧

啉-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0264] N-(3-((2-((6-(甲基亚硫酸基)吡啶-3-基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0265] N-(3-(2-(3-氟-4-吗啉代苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0266] N-(3-((2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0267] N-(3-((3-氟-4-((1-异丙基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0268] N-(3-(2-(3-氟-4-(4-(甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0269] N-(3-(2-(4-(4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基)-3-氟-苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)丙烯酰胺、

[0270] N-(3-(2-(4-(2,6-顺式-二甲基吗啉代)-3-氟苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0271] N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0272] N-(3-(2-(3-氟-4-(1-甲基-哌啶-3-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0273] N-(3-(2-(3-氟-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0274] N-(3-((2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-3-氟苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0275] N-(3-((2-((3,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0276] N-(3-((2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-3,5-二氟苯基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0277] N-(3-((2-((3,5-二氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0278] N-(3-(2-(4-(1-氨基-环丙基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0279] N-(3-(2-[1-(2-二甲基氨基-乙酰基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0280] N-(3-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、

[0281] N-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0282] N-(3-((2-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0283] N-(3-((2-((4-吗啉代苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0284] N-(3-((2-((4-((二甲基氨基)甲基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0285] N-(3-((2-((4-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0286] N-(3-((2-((3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0287] N-(3-((2-((4-(2-二甲基氨基)乙基)氨基)-3-氟苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

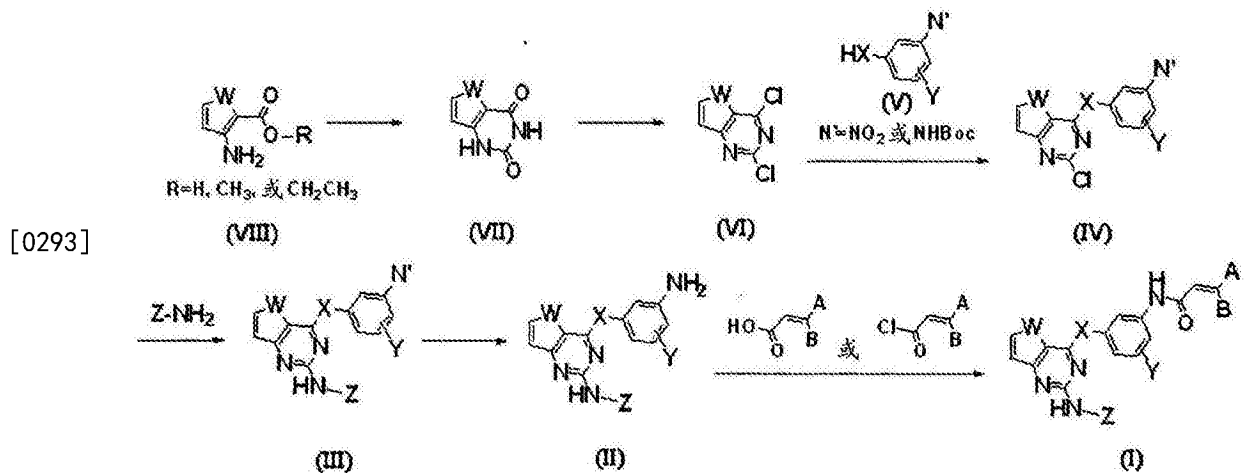
[0288] N-(3-((2-((3-氟-4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺、

[0289] N-(3-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-哌啶-1-基)-苯基氨基)-呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺、和

[0290] N-(3-((2-((4-氨磺酰基苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氧基)苯基)丙烯酰胺。

[0291] 本发明的式(I)化合物可通过反应方案(I)中所示的步骤进行制备：

[0292] 反应方案(I)



[0294] 其中，

[0295] A、B、W、X、Y和Z的定义如上所述；

[0296] R为氢、甲基或乙基；并且

[0297] N'为硝基或经叔丁氧基羰基(Boc)保护的氨基。

[0298] 如反应方案(I)所示，在回流温度至200℃的温度下在有机溶剂(例如，N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或N-甲基吡咯烷酮)中使式(VIII)化合物与脒进行缩合反应；或者在室温至100℃的温度和酸性条件(例如6%至50%的含水乙酸)下使其与氰酸钾进行缩合反应，从而得到式(VII)的缩合化合物。

[0299] 在氯化剂(例如，磷酰氯或亚硫酸氯)存在下，使由此得到的式(VII)化合物回流搅拌以得到式(VI)的氯化化合物，然后在室温至100℃的温度和无机碱(例如，碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾)存在下在有机溶剂(例如，二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-

甲基吡咯烷酮、乙腈、四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲苯或苯)中反应,从而诱导式(V)的苯胺、苯酚或苯硫酚衍生物在式(VI)化合物的C-4位上发生取代,从而得到式(IV)化合物。

[0300] 式(IV)化合物在70°C至回流温度的温度下和无机酸(例如盐酸)或有机酸(例如三氟乙酸)存在下在醇溶液(例如2-丙醇或2-丁醇)中与Z-NH₂反应;或者在约100°C的温度下和钯催化剂(例如乙酸钯(II)或三(二亚苺基丙酮)二钯(0))存在下以及配体(例如双(二苺基膦)(氧杂蒽)(Xantphos)或2,2'-双(二苺基膦)-1,1'-联萘(BINAP))和无机碱(例如碳酸铯或叔丁醇钠)存在下在有机溶剂(例如,1,4-二噁烷)中与Z-NH₂反应,从而得到具有Z-NH₂基的式(III)化合物。

[0301] 对其中N'为硝基的式(III)化合物使用钯/碳催化剂进行氢化,或者进行Fe介导的还原反应,得到硝基被氨基替代的式(II)的苯胺化合物。在有机溶剂(例如二氯甲烷)中使其N'为经叔丁氧羰基(Boc)保护的氨基的式(III)化合物与酸(例如三氟乙酸或盐酸)进行反应,得到脱保护的式(II)的苯胺化合物。

[0302] 然后,在-10°C至10°C的低温和无机碱(例如,碳酸氢钠)或有机碱(例如,三乙胺或二异丙基乙胺)存在下在有机溶剂(例如,二氯甲烷或四氢呋喃)或混合溶剂(例如,50%的含水四氢呋喃)中使式(II)的苯胺化合物与被A和B取代的丙烯酰氯进行反应;或者使用偶联剂(例如,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDCI)或2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸甲基铵(HATU))在吡啶中使式(II)的苯胺化合物与被A和B取代的丙烯酸进行反应,从而得到具有丙烯酰胺基的式(I)的本发明化合物。

[0303] 本发明的式(I)化合物也可制备成可药用盐的形式,所述可药用盐使用例如以下的无机酸或有机酸而形成:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、棕榈酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、甲磺酸、苯磺酸和甲苯磺酸。

[0304] 本发明的可药用盐可通过常规方法制备,例如通过将式(I)化合物溶解于与水可混溶的有机溶剂(例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈),向其中添加过量的有机酸或无机酸水溶液,以使得盐从所得混合物中沉淀,从中除去溶剂和剩余的游离酸,然后分离所沉淀的盐。

[0305] 式(I)的本发明化合物或其可药用盐可包括其水合物和溶剂化物。

[0306] 因此,本发明提供了本发明化合物在制备用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物中的用途。

[0307] 此外,本发明提供了用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物组合物,其包含本发明化合物作为活性成分。

[0308] 此外,本发明提供了一种用于预防或治疗癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的方法,其包括向有此需要的哺乳动物施用本发明化合物。

[0309] 式(I)的本发明化合物或其可药用盐选择性并有效抑制由表皮生长因子(EGFR)酪氨酸激酶或其突变体诱导的癌细胞生长以及抗药性。因此,本发明提供了用于预防或治疗由EGFR酪氨酸激酶或其突变体诱导的癌症或肿瘤的药物组合物,其包含式(I)的化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0310] 癌症或肿瘤的代表性实例可包括但不限于,肝癌、肝细胞癌、甲状腺癌、结肠直肠癌、睾丸癌、骨癌、口腔癌、基底细胞癌、卵巢癌、脑瘤、胆囊癌、胆管癌、头颈癌、结肠直肠癌、膀胱癌、舌癌、食道癌、胶质瘤、恶性胶质瘤、肾癌、恶性黑色素瘤、胃癌、乳腺癌、肉瘤、咽癌、

子宫癌、宫颈癌、前列腺癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌、皮肤癌和其他实体癌。

[0311] 当将式(I)的本发明化合物或其可药用盐与另一种用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂组合施用,式(I)的本发明化合物或其可药用盐可提供增强的抗癌作用。

[0312] 用于治疗癌症或肿瘤的抗癌剂的代表性实例可包括但不限于细胞信号转导抑制剂(例如,伊马替尼、吉非替尼、硼替佐米、埃罗替尼、索拉菲尼、舒尼替尼、达沙替尼、伏立诺他、拉帕替尼、替西罗莫司、尼洛替尼、依维莫司、帕唑帕尼、曲妥单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、兰尼单抗、哌加他尼钠、帕尼单抗等)、有丝分裂抑制剂(例如,紫杉醇、长春新碱、长春碱等)、烷化剂(例如,顺铂、环磷酰胺、苯丁酸氮芥(chromabucil)、卡莫司汀等)、抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、5-FU等)、插入抗癌剂(intercalating anticancer agent)(例如,放线菌素、蒽环霉素、博来霉素、丝裂霉素C等)、拓扑异构酶抑制剂(例如,伊立替康、拓扑替康、替尼泊苷等)、免疫治疗剂(例如,白介素、干扰素等)和抗激素剂(例如,它莫西芬、雷洛昔芬等),并且选自其中的至少一种抗癌剂可包含于本发明药物组合物中。

[0313] 此外,式(I)的本发明化合物或其可药用盐选择性并有效抑制主要在异常活化的B淋巴细胞和/或T淋巴细胞中表达的Bruton酪氨酸激酶(BTK)、janus激酶3(JAK3)、白介素-2诱导型T细胞激酶(ITK)、静息淋巴细胞激酶(RLK)和骨髓酪氨酸激酶(BMX)。即,式(I)的本发明化合物或其可药用盐可治疗或预防由异常活化的B淋巴细胞、T淋巴细胞或这两者引起的癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病。因此,本发明还提供了用于治疗或预防癌症、肿瘤、炎症性疾病、自身免疫性疾病或免疫介导性疾病的药物组合物,其包含式(I)的本发明化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0314] 炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的代表性实例可包括但不限于,关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节炎、痛性关节炎、骨关节炎、幼年型关节炎、其他关节炎性病症、狼疮、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤相关疾病、银屑病、湿疹、皮炎、过敏性皮炎、疼痛、肺病、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺结节病、慢性肺部炎症性疾病、慢性阻塞性肺病(COPD)、心血管疾病、动脉粥样硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、哮喘、干燥综合征、自身免疫甲状腺疾病、荨麻疹(风疹)、多发性硬化、硬皮症、器官移植排斥、异种移植、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、帕金森病、阿尔兹海默病、糖尿病相关疾病、炎症、盆腔炎性疾病、过敏性鼻炎、过敏性支气管炎、过敏性鼻炎、白血病、淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、骨髓瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、毛细胞白血病、何杰金氏病、非何杰金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增生性肿瘤(MPN)、弥漫性大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤。

[0315] 当将式(I)的本发明化合物或其可药用盐与另一种用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的的治疗剂组合施用,式(I)的本发明化合物或其可药用盐可提供增强的治疗作用。

[0316] 用于治疗炎症性疾病、自身免疫性疾病和免疫介导性疾病的的治疗剂的代表性实例可包括但不限于,甾体药物(例如,强的松、氢化波尼松、甲基氢化波尼松、可的松、羟基可的松、倍他米松、地塞米松等)、甲氨蝶呤、来氟米特、抗TNF α 剂(例如,依那西普、英夫利昔单抗、阿达利单抗等)、钙调神经磷酸酶抑制剂(例如,他克莫司、吡美莫司等)和抗组胺药(例如,苯海拉明、羟嗪、氯雷他定、依巴斯汀、酮替芬、西替利嗪、左西替利嗪、非索非那定等),

并且选自其中的至少一种治疗剂可包含于本发明药物组合物中。

[0317] 式(I)的化合物或其可药用盐可作为活性成分通过口服或肠胃外施用,其有效量的范围为在哺乳动物包括人(体重约70kg)的情况下0.1至2,000mg/kg体重/天、优选1至1,000mg/kg体重/天,并且每天以单次或4次分次剂量,或者遵循/不遵循预定时间施用。活性成分的剂量可根据多个相关因素(例如待治疗对象的情况、疾病类型和严重性、施用速率和医生意见)进行调整。在某些情况下,小于以上剂量的量可能是合适的。如果不引起有害的副作用则可使用大于以上剂量的量并且该量可以每天以分次剂量施用。

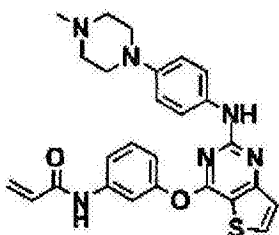
[0318] 可根据常规方法中的任何一种将本发明药物组合物配制成用于口服施用或肠胃外施用(包括肌内、静脉内和皮下途径)的片剂、颗粒、粉末、胶囊、糖浆、乳剂或微乳剂的形式。

[0319] 用于口服施用的本发明药物组合物可通过将活性成分与例如以下的载体混合来制备:纤维素、硅酸钙、玉米淀粉、乳糖、蔗糖、右旋糖、磷酸钙、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、明胶、滑石、表面活性剂、助悬剂、乳化剂和稀释剂。在本发明的注射组合物中采用的载体的实例是水、盐溶液、葡萄糖溶液、葡萄糖样溶液(glucose-like solution)、醇、二醇、醚(例如,聚乙二醇400)、油、脂肪酸、脂肪酸酯、甘油酯、表面活性剂、助悬剂和乳化剂。

[0320] 在以下提供的实施例中对本发明进行进一步描述和阐明,但是所述实施例并不旨在限制本发明的范围。

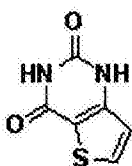
[0321] 实施例1:N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺的制备

[0322]



[0323] 步骤1)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的制备

[0324]

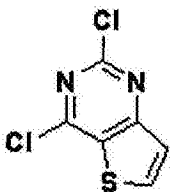


[0325] 将3-氨基噻吩-2-羧酸甲酯(4.9g,31.3mmol)与脲(19g,187mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),将反应温度升高至190℃,然后搅拌12小时。反应完成之后,将反应混合物添加到1N NaOH水溶液中,冷却至室温并减压过滤以除去不溶沉淀物。用2N HCl水溶液使滤液酸化(pH2),然后减压过滤所得固体并使用蒸馏水洗涤。所得固体减压干燥得到标题化合物(产率:3.2g,61.5%)。

[0326] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 11.59(s,1H),11.14(s,1H),8.00(d,1H),6.90(d,1H)。

[0327] 步骤2)2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶的制备

[0328]

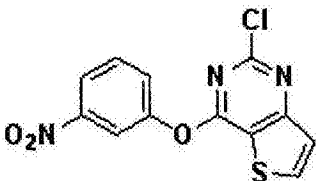


[0329] 将步骤1中得到的化合物(3.2g, 19.4mmol)溶解于氧氯化磷(12mL)并在200℃下回流搅拌3小时。反应完成之后,将反应混合物冷却至室温,滴加到4℃蒸馏水中并强烈搅拌。然后减压过滤所得固体并使用蒸馏水洗涤,所得固体减压干燥得到标题化合物(产率: 2.9g, 73.3%)。

[0330] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.74(d, 1H), 7.78(d, 1H).

[0331] 步骤3)2-氯-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶的制备

[0332]

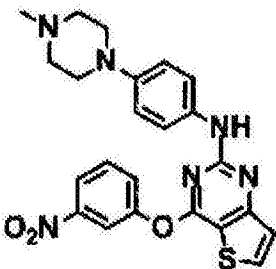


[0333] 将步骤2中得到的化合物(2.9g, 14.2mmol)溶解于N,N-二甲基磺酰胺(70mL),然后向其中添加3-硝基苯酚(1.9g, 14.2mmol)和碳酸铯(9.2g, 28.4mmol),并在室温下搅拌1小时。反应完成之后,将蒸馏水添加到反应混合物中,然后减压过滤所得固体并使用蒸馏水洗涤。所得固体减压干燥得到标题化合物(产率:4.0g, 91.8%)。

[0334] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.25-8.17(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.69-7.66(m, 2H), 7.57(d, 1H).

[0335] 步骤4)N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺的制备

[0336]

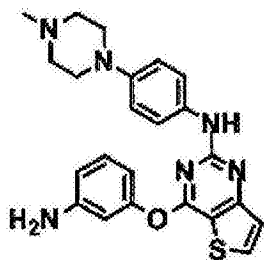


[0337] 将步骤3中得到的化合物(4g, 12.9mmol)溶解于2-丁醇(70mL),然后向其中添加4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(2.7g, 12.9mmol)和三氟乙酸(1.5mL, 12.9mmol)。将混合物在100℃下搅拌16小时以完成反应,用二氯甲烷稀释,然后用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇=20:1(体积比))分离,得到标题化合物(产率:2.67g, 42%)。

[0338] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.20(s, 1H), 7.91(m, 1H), 7.84(d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.26(m, 2H), 6.57(d, 1H), 6.29(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.19(m, 4H), 2.62(m, 4H), 2.36(s, 3H).

[0339] 步骤5)4-(3-氨基苯氧基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺的制备

[0340]



[0341] 用50%乙醇水溶液(30mL)稀释铁(1.5g, 27.1mmol)和12N HCl水溶液(0.18mL, 2.17mmol),然后在100℃下搅拌10分钟。将步骤4中得到的化合物(2.67g, 5.42mmol)溶解于50%乙醇水溶液(30mL),然后添加到其中铁被活化的反应烧瓶中,然后在100℃下搅拌1小时。反应完成之后,用硅藻土过滤反应混合物以除去铁,并将滤液减压蒸馏。用二氯甲烷提取残余物并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇=10:1(体积比))分离,得到标题化合物(产率:1.7g, 67.8%)。

[0342] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.20(s, 1H), 7.91(m, 1H), 7.84(d, 1H), 7.66(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.26(m, 2H), 6.57(d, 1H), 6.29(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.19(m, 4H), 2.62(m, 4H), 2.36(s, 3H).

[0343] 步骤6)N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺的制备

[0344] 用四氢呋喃(40mL)和蒸馏水(6mL)提取步骤5中得到的化合物(1.7g, 3.69mmol)和NaHCO₃(930mg, 11.07mmol),然后在0℃下将丙烯酰氯(0.36mL, 3.69mmol)缓慢添加到其中并搅拌15分钟。反应完成之后,用二氯甲烷提取反应混合物,然后用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸馏,残余物经柱色谱(氯仿:甲醇=20:1(体积比))分离,得到标题化合物(产率:1.3g, 68.2%)。

[0345] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ7.96(m, 1H), 7.83(d, 1H), 7.70(d, 1H), 7.61(s, 1H), 7.45(m, 2H), 7.25(m, 2H), 7.01(m, 1H), 6.45(d, 1H), 6.35-6.32(m, 3H), 5.71(dd, 1H);

[0346] MS(ESI⁺):m/z=517.1[M+H]⁺.

[0347] 除了使用由Z-NH₂(Z与以上定义的相同)表示的多种胺衍生物代替步骤4中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺之外,重复实施例1的步骤,从而制备下表1a至1v所示的实施例2至156的化合物。

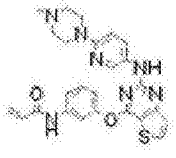
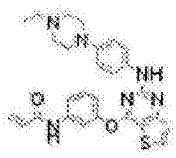
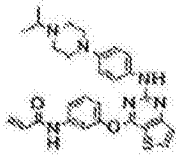
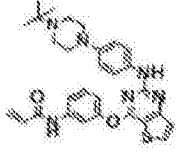
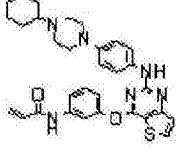
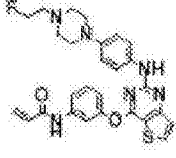
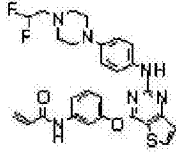
[0348] <表1a>

[0349]

实施例	结构	分析数据
2		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.96 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35-6.32 (m, 3H), 5.71 (dd, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 517.1 [M+H] ⁺ .
3		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505.10 [M+H] ⁺ .
4		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.99 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.78 (dd, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505.10 [M+H] ⁺ .
5		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.33(d, 1H), 7.77(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.27(m, 2H), 7.01(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.21(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 2.97(s, 4H), 2.37(s, 4H), 2.19(s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 523.2 [M+H] ⁺ .
6		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, NH), 8.28 (d, 1H), 8.21 (s, NH), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (br, 4H), 2.44 (br, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 535.0 [M+H] ⁺ .
7		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.51 (brs, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.77-5.76 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 521.1 [M+H] ⁺ .
8		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 501.13 [M+H] ⁺ .

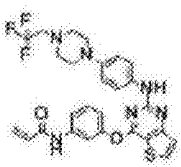


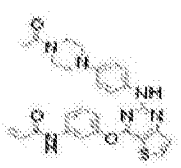
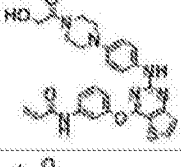
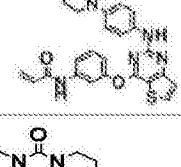
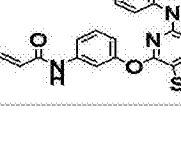
[0350] <表1b>

[0351]

实施例	结构	分析数据
9		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 505.10$ [M+H] ⁺ .
10		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.28-6.24 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.63-2.60 (m, 4H), 2.52-2.45 (q, 2H), 1.16-1.11 (t, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 501.2$ [M+H] ⁺ .
11		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.65 (m, 5H), 1.14 (d, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 515.04$ [M+H] ⁺ .
12		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.80 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 3H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.29-6.20 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 4H), 1.12 (s, 9H); MS (ESI ⁺): $m/z = 529$ [M+H] ⁺ .
13		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 1.19 (m, 5H); MS (ESI ⁺): $m/z = 555$ [M+H] ⁺ .
14		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.08-8.06 (d, 1H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.49-7.43 (t, 1H), 7.39-7.36 (d, 2H), 7.27-7.25 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.83-6.80 (d, 2H), 6.45-6.40 (m, 2H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.73-4.70 (t, 1H), 4.57-4.54 (t, 1H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.85-2.82 (t, 1H), 2.75-2.72 (m, 5H).
15		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.3 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.16 (t, 1H), 5.75 (dd, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.63 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 537.2$ [M+H] ⁺ .

[0352] <表1c>

[0353]

实施例	结构	分析数据
16		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.25-3.15 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.71 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 554.97 [M+H] ⁺ .
17		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.57-3.53 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 531.3 [M+H] ⁺ .
18		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.27-8.25 (d, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.43-4.39 (t, 1H), 3.56-3.50 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.44-2.40 (t, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 517.2 [M+H] ⁺ .
19		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.41 (brs, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 4H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.01 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.3 [M+H] ⁺ .
20		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (brs, 1H), 9.59 (brs, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80-7.43 (m, 4H), 7.37(d, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.51-6.43 (m, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.21-3.18 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 531.1 [M+H] ⁺ .
21		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85(d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.80-6.87 (m, 2H), 6.41-6.41 (m, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 558.2 [M+H] ⁺ .
22		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.28 (brs, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.18-3.17 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 586.2 [M+H] ⁺ .

[0354] <表1d>

[0355]

实施例	结构	分析数据
23		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 2H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 4H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.91 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 551.2 [M+H] $^+$.
24		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 4H), 3.12-3.06 (q, 2H), 3.06-3.03 (m, 4H), 1.24-1.29 (t, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 565.09 [M+H] $^+$.
25		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31-7.30 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 4H), 2.78 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 580.08 [M+H] $^+$.
26		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD $_3$ OD) δ ; 8.07 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.44-6.40 (m, 2H), 5.82-5.78 (dd, 1H), 3.12 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.64 (m, 2H) MS (ESI $^+$): m/z = 570.3 [M+H] $^+$.
27		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 10.35 (s, NH), 9.35 (s, NH), 8.25 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.05 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 515.2 [M+H] $^+$.
28		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.80-7.78 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44-7.22 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55-6.41 (m, 3H), 6.28-6.15 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.51-3.25 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.25-1.12 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 499 [M+H] $^+$.
29		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 474.4 [M+H] $^+$.

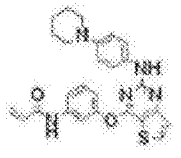
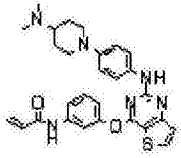
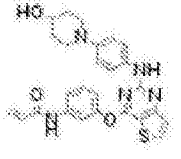
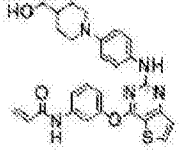
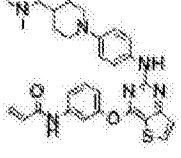
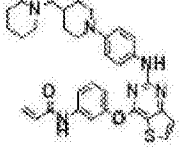
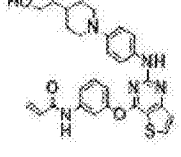
[0356] <表1e>

[0357]

实施例	结构	分析数据
30		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.76 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 490.05$ [M+H] $^+$.
31		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (brs, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.43-7.37 (t, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 506.00$ [M+H] $^+$.
32		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.84 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.48-6.43 (m, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.11-3.10 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 522.02$ [M+H] $^+$.
33		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.47-6.23 (m, 6H), 5.76 (d, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 1.91 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 458.16$ [M+H] $^+$.
34		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (t, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.72 (m, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 501.4$ [M+H] $^+$.
35		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, NH), 9.17 (s, NH), 8.25 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 2.51 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 524.2$ [M+H] $^+$.
36		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, NH), 9.13 (s, NH), 8.24 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.42 (m, 3H), 6.26 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 2.49 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 524.2$ [M+H] $^+$.

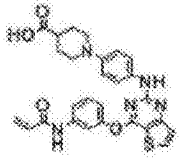
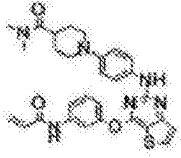
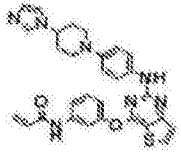
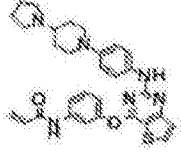

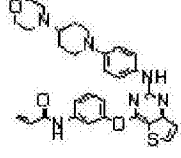
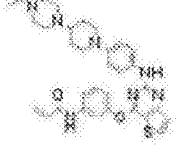
[0358] <表1f>

[0359]

实施例	结构	分析数据
37		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 2.96 (t, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 472.10 [M+H] ⁺ .
38		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 515 [M+H] ⁺ .
39		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 488.4 [M+H] ⁺ .
40		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.28 (m, 2H), 5.69 (d, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.01 (m, 4H) 1.58 (m, 1H), 1.34 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 501.1 [M+H] ⁺ .
41		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.20 (d, 2H), 1.82 (m, 3H), 1.37 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 529 [M+H] ⁺ .
42		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.17 (d, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.42 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 569 [M+H] ⁺ .
43		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.38 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.01 (m, 4H) 1.49 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.34 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.2 [M+H] ⁺ .

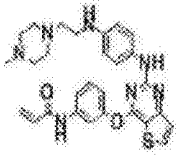
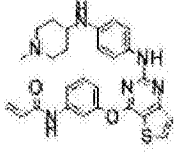
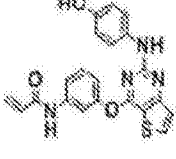
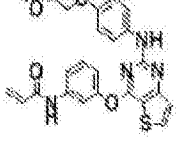
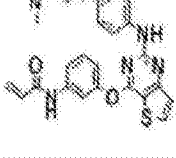
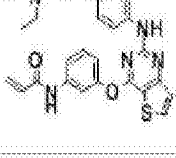
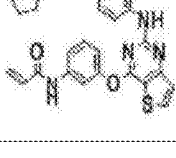
[0360] <表1g>

[0361]

实施例	结构	分析数据
44		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (brs, 1H), 10.31 (brs, 1H), 9.23 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.44-6.38 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 2.48-2.35 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 516.16$ [M+H] $^+$.
45		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 10.35 (s, NH), 9.22 (s, NH), 8.31 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.67-2.57 (m, 3H), 1.67 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 543.0$ [M+H] $^+$.
46		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD $_3$ OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.44 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.24 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 538.2$ [M+H] $^+$.
47		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 8.40 (s, NH), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (s, NH), 7.01 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.74 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 541.0$ [M+H] $^+$.
48		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD $_3$ OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.51 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 555.0$ [M+H] $^+$.
49		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.3 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.20 (brs, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 556.68$ [M+H] $^+$.
50		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.50 (m, 6H), 2.33 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 584.3$ [M+H] $^+$.

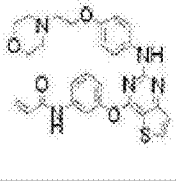
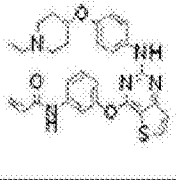
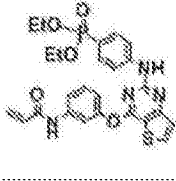
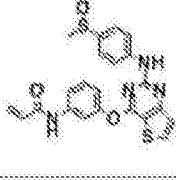
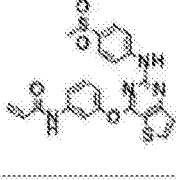
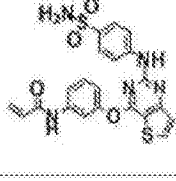
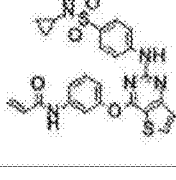
[0362] <表1h>

[0365]

实施例	结构	分析数据
58		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.34(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.22(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.62(m, 1H), 7.44(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.42(m, 3H), 6.24(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.03(m, 2H), 2.49~2.32(m, 10H), 2.15(s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 530.2$ [M+H] $^+$.
59		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.31 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 501.2$ [M+H] $^+$.
60		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (brs, 1H), 9.12 (brs, 1H), 8.97 (brs, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.57-6.41 (m, 3H), 6.30-6.25 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 405.09$ [M+H] $^+$.
61		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, NH), 9.30 (s, NH), 8.28 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.27 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 463.2$ [M+H] $^+$.
62		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.39 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 476.2$ [M+H] $^+$.
63		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.03 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 504.2$ [M+H] $^+$.
64		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.67 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 502.2$ [M+H] $^+$.

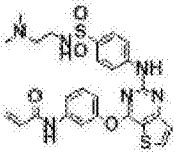
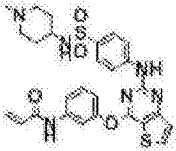
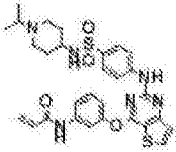
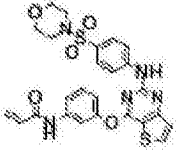

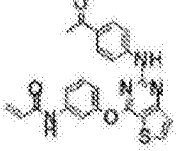
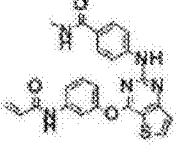
[0366] <表1j>

[0367]

实施例	结构	分析数据
65		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.25 (dd, 2H), 5.72 (d, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.56 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 518.4$ [M+H] ⁺ .
66		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.04 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.47 (q, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 516.3$ [M+H] ⁺ .
67		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (brs, 1H), 9.92 (brs, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.87-7.31 (m, 8H), 7.09 (d, 1H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.91 (t, 4H), 1.20-1.12 (m, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 525.13$ [M+H] ⁺ .
68		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-D_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 451.1$ [M+H] ⁺ .
69		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-D_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.10 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 467.5$ [M+H] ⁺ .
70		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.54 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H); MS (ESI ⁺): $m/z = 468.1$ [M+H] ⁺ .
71		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.34 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 508.1$ [M+H] ⁺ .

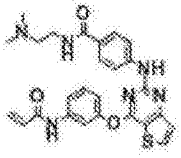
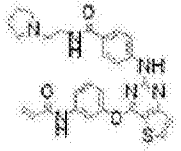
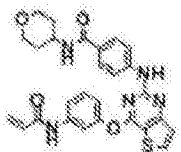
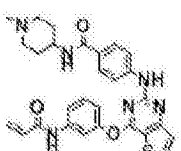
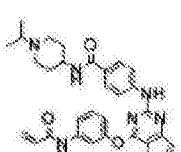
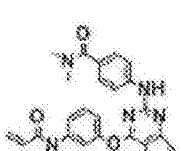
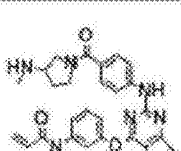
[0368] <表1k>

[0369]

实施例	结构	分析数据
72		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.73-7.21 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 539.2$ [M+H] $^+$.
73		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.46 (m, 6H), 7.12 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 565.2$ [M+H] $^+$.
74		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 6H), 7.12 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.87 (m, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 593.2$ [M+H] $^+$.
75		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.59 (s, 4H), 2.92 (s, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 538.1$ [M+H] $^+$.
76		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.60 (m, 8H), 7.10 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.29 (q, 2H), 0.91 (t, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 565.4$ [M+H] $^+$.
77		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (brs, 1H), 9.81 (brs, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.46 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 431.11$ [M+H] $^+$.
78		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.39(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.57(m, 4H), 7.46(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.48(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 2.74(s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 446.1$ [M+H] $^+$.

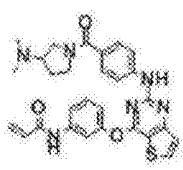
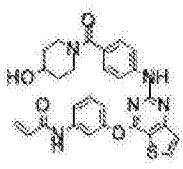
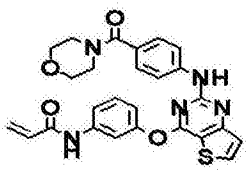
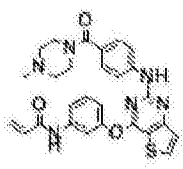
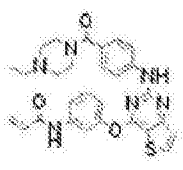
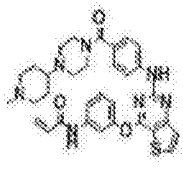
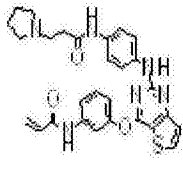
[0370] <表11>

[0371]

实施例	结构	分析数据
79		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.4 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.43 (m, 5H), 7.41(d, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 503.1$ [M+H] ⁺ .
80		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.83 (d, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.79 (bs, 4H), 1.89 (bs, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 529.4$ [M+H] ⁺ .
81		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.58 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 516.2$ [M+H] ⁺ .
82		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 529.2$ [M+H] ⁺ .
83		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.41 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.94 (d, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 557.2$ [M+H] ⁺ .
84		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.31(d, 1H), 7.60(s, 1H), 7.58(m, 3H), 7.48(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.18(m, 2H), 7.08(m, 1H), 6.47(m, 1H), 6.27(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 2.92(s, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 460.1$ [M+H] ⁺ .
85		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (brs, 1H), 9.78 (brs, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62-7.40 (m, 5H), 7.26(d, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.48-6.43 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.17-2.90 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 515.2$ [M+H] ⁺ .

[0372] <表1m>

[0373]

实施例	结构	分析数据
86		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.5 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.35(d, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 1H); MS (ESI ⁺): $m/z = 529.1$ [M+H] ⁺ .
87		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 7.25(d, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 516.2$ [M+H] ⁺ .
88		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36-(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.58(m, 3H), 7.45(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.15(m, 2H), 7.08(m, 1H), 6.47(m, 1H), 6.22(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 3.58(m, 4H), 3.46(m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 502.2$ [M+H] ⁺ .
89		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.57(m, 4H), 7.46(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.48(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.78(dd, 1H), 3.45(m, 4H), 2.28(m, 4H), 2.10(s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 515.2$ [M+H] ⁺ .
90		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.66-2.31 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.33-2.31 (m, 4H), 1.00 (t, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 528.63$ [M+H] ⁺ .
91		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.27(d, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.34-7.09 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 4H) 2.86-2.82 (m, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.88-1.39 (m, 5H); MS (ESI ⁺): $m/z = 598.2$ [M+H] ⁺ .
92		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.83 (d, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.79 (bs, 4H), 1.89 (bs, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 529.4$ [M+H] ⁺ .



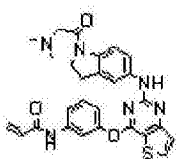


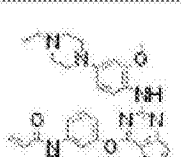
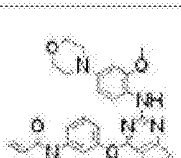
[0374] <表1n>

[0377]

实施例	结构	分析数据
100		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.59 (brs, 6H), 1.38 (t, 3H);
101		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.37 (m, 3H), 6.11 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.15 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 472.2$ [M+H] $^+$.
102		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.40 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.42 (m, 3H), 6.34 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 3.24 (d, 2H), 2.47 (m, 4H), 1.75 (m, 4H), 1.54 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 512.2$ [M+H] $^+$.
103		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 543.3$ [M+H] $^+$.
104		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.50 (m, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 471.2$ [M+H] $^+$.
105		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.26-7.24 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.34-6.29 (m, 1H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 515.2$ [M+H] $^+$.
106		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, NH), 8.35 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.12 (s, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 447.4$ [M+H] $^+$.

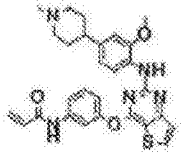
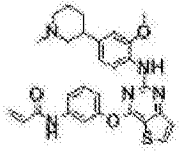
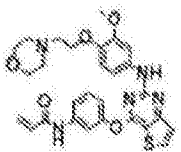
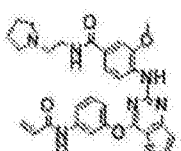
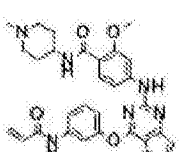
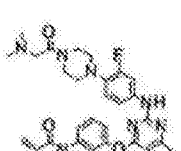

[0378] <表1p>

[0379]

实施例	结构	分析数据
107		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.81 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 460.1$ [M+H] $^+$.
108		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (brs, 1H), 9.60 (brs, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 486.1$ [M+H] $^+$.
109		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 515.1$ [M+H] $^+$.
110		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.35(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.06(d, 2H), 7.75(s, 1H), 7.56(m, 1H), 7.38(m, 2H), 7.05(m, 2H), 6.42(m, 1H), 6.23(dd, 1H), 5.70(dd, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 390.10$ [M+H] $^+$.
111		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.43 (bm, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.76 (m, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 441.7$ [M+H] $^+$.
112		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 8.44 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 5.65 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (bs, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.45 (dd, 2H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 531.2$ [M+H] $^+$.
113		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.03 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 504.08$ [M+H] $^+$.


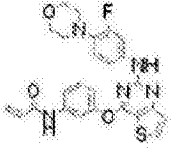
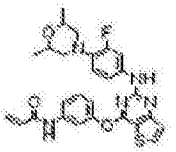
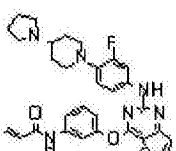

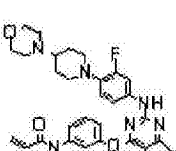
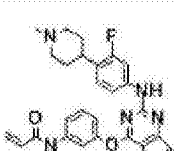
[0380] <表1q>

[0381]

实施例	结构	分析数据
114		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (brs, 1H), 8.31-8.30 (d, 1H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 516.2$ [M+H] $^+$.
115		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (brs, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.60 (m, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 516.1$ [M+H] $^+$.
116		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.46 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 548.1$ [M+H] $^+$.
117		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.93 (m, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.37 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.90 (m, 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 558.9$ [M+H] $^+$.
118		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 559.2$ [M+H] $^+$.
119		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.86 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 575.9$ [M+H] $^+$.
120		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 8.33-8.31 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 3H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.93 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 591.06$ [M+Na] $^+$.

[0382] <表1r>

[0383]

实施例	结构	分析数据
121		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (<i>brs</i> , 1H), 9.55 (<i>brs</i> , 1H), 8.32-8.30 (<i>d</i> , 1H), 7.79 (<i>s</i> , 1H), 7.60-7.43 (<i>m</i> , 3H), 7.39-7.37 (<i>d</i> , 1H), 7.28-7.25 (<i>m</i> , 1H), 7.09-7.06 (<i>m</i> , 1H), 6.89-6.82 (<i>t</i> , 1H), 6.47-6.38 (<i>m</i> , 1H), 6.28-6.22 (<i>m</i> , 1H), 5.78-5.75 (<i>m</i> , 1H), 3.20-3.07 (<i>m</i> , 6H), 2.94 (<i>m</i> , 4H), 1.26-1.21 (<i>t</i> , 3H).
122		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (<i>s</i> , 1H), 8.30 (<i>m</i> , 1H), 7.73 (<i>s</i> , 1H), 7.46 (<i>m</i> , 3H), 7.38 (<i>d</i> , 1H), 7.25 (<i>m</i> , 1H), 7.07 (<i>d</i> , 1H), 6.84 (<i>d</i> , 1H), 6.41 (<i>m</i> , 1H), 6.26 (<i>d</i> , 1H), 3.63 (<i>m</i> , 4H), 2.86 (<i>m</i> , 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 492.54$ [M+H] $^+$.
123		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.86 (<i>d</i> , 1H), 7.71 (<i>s</i> , 1H), 7.53 (<i>m</i> , 2H), 7.46 (<i>m</i> , 2H), 7.29 (<i>d</i> , 1H), 7.14 (<i>s</i> , 1H), 7.05 (<i>m</i> , 1H), 6.93 (<i>m</i> , 1H), 6.78 (<i>t</i> , 1H), 6.45 (<i>dd</i> , 1H), 6.25 (<i>m</i> , 1H), 5.79 (<i>dd</i> , 1H), 3.87 (<i>m</i> , 2H), 3.15 (<i>d</i> , 2H), 2.39 (<i>t</i> , 2H), 1.23 (<i>d</i> , 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 520.2$ [M+H] $^+$.
124		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.86 (<i>d</i> , 1H), 7.79 (<i>s</i> , 1H), 7.67 (<i>s</i> , 1H), 7.42 (<i>m</i> , 2H), 6.97 (<i>m</i> , 1H), 6.90 (<i>s</i> , 1H), 6.77 (<i>d</i> , 1H), 6.46 (<i>t</i> , 1H), 6.40 (<i>d</i> , 1H), 6.29 (<i>dd</i> , 1H), 5.76 (<i>d</i> , 1H), 3.42 (<i>d</i> , 2H), 3.09 (<i>m</i> , 2H), 2.95 (<i>m</i> , 2H), 2.06 (<i>m</i> , 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 559.2$ [M+H] $^+$.
125		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.87 (<i>d</i> , 1H), 7.78 (<i>s</i> , 1H), 7.48 (<i>d</i> , 1H), 7.25 (<i>d</i> , 1H), 7.01 (<i>d</i> , 1H), 7.00 (<i>d</i> , 1H), 6.82 (<i>t</i> , 1H), 6.47 (<i>m</i> , 2H), 5.70 (<i>m</i> , 1H), 4.42 (<i>t</i> , 1H), 4.37 (<i>m</i> , 1H), 3.33 (<i>m</i> , 4H), 2.58 (<i>m</i> , 4H), 2.35 (<i>m</i> , 1H), 1.95 (<i>m</i> , 2H), 1.78 (<i>m</i> , 2H), 1.63 (<i>m</i> , 4H), 1.46 (<i>m</i> , 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 573.0$ [M+H] $^+$.
126		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (<i>s</i> , 1H), 9.49 (<i>s</i> , 1H), 8.30 (<i>d</i> , 1H), 7.71 (<i>s</i> , 1H), 7.59 (<i>d</i> , 1H), 7.46 (<i>m</i> , 2H), 7.20 (<i>d</i> , 1H), 7.05 (<i>d</i> , 1H), 6.40 (<i>dd</i> , 1H), 6.26 (<i>d</i> , 1H), 5.77 (<i>d</i> , 1H), 3.68 (<i>m</i> , 4H), 3.19 (<i>d</i> , 2H), 2.71 (<i>m</i> , 1H), 2.67 (<i>m</i> , 4H), 2.20 (<i>m</i> , 2H), 1.81 (<i>m</i> , 2H), 1.47 (<i>m</i> , 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 575.1$ [M+H] $^+$.
127		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl $_3$) δ 7.98 (<i>s</i> , 1H), 7.91 (<i>d</i> , 1H), 7.45 (<i>m</i> , 2H), 7.32 (<i>m</i> , 2H), 7.04 (<i>m</i> , 3H), 6.43 (<i>m</i> , 2H), 5.78 (<i>m</i> , 1H), 3.04 (<i>m</i> , 2H), 2.78 (<i>m</i> , 1H), 2.40 (<i>s</i> , 3H), 2.17 (<i>m</i> , 2H), 1.85 (<i>m</i> , 4H); MS (ESI $^+$): $m/z = 504.2$ [M+H] $^+$.

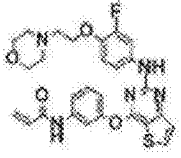
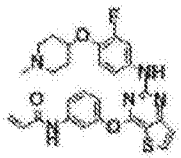
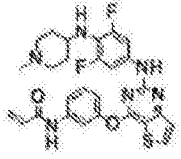
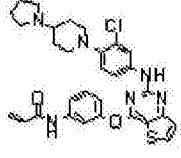
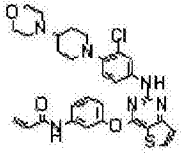
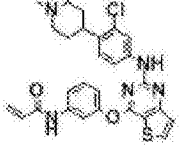
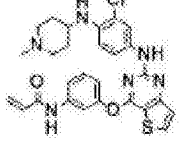
[0384] <表1s>

[0385]

实施例	结构	分析数据
128		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.44 (m, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 504.2$ [M+H] $^+$.
129		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 519.2$ [M+H] $^+$.
130		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.96 (d, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 547.2$ [M+H] $^+$.
131		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.43 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 481.0$ [M+H] $^+$.
132		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 494.2$ [M+H] $^+$.
133		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 0.97 (m, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 522.1$ [M+H] $^+$.
134		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 549.2$ [M+H] $^+$.

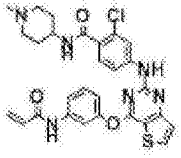
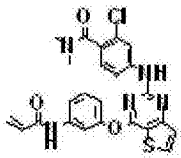
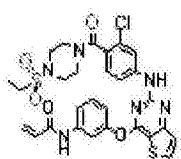
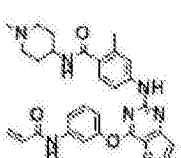

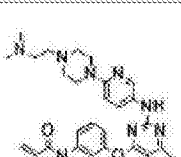
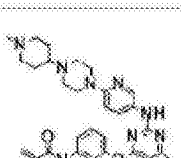
[0386] <表1t>

[0387]

实施例	结构	分析数据
135		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.75 (t, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.59 (t, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 536.3 [M+H] $^+$.
136		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.36 (brs, 1H), 9.54 (brs, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.46-7.41 (t, 1H), 7.37-7.35 (d, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.46-6.38 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.22 (m, 5H), 1.84 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 520.2 [M+H] $^+$.
137		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.32(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.30(d, 1H), 7.73(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.06(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.21(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 3.58(d, 1H), 3.02(m, 1H), 2.49(m, 2H), 2.11(s, 3H), 1.84(t, 2H), 1.67(d, 2H), 1.35(m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 537.2 [M+H] $^+$.
138		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.68 (dd, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.98 (m, 5H), 1.25 (m, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 575 [M+H] $^+$.
139		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.6 (brs, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 591 [M+H] $^+$.
140		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.41 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.82 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 519.1 [M+H] $^+$.
141		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (t, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 535.16 [M+H] $^+$.

[0388] <表1u>

[0389]

实施例	结构	分析数据
142		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 6.87 (m, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 563.2$ [M+H] $^+$.
143		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 494$ [M+H] $^+$.
144		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.24 (t, 2H), 1.25 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 627.7$ [M+H] $^+$.
145		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 543.2$ [M+H] $^+$.
146		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 3.62(m, 4H), 2.69(m, 1H), 2.48(m, 4H), 1.07(d, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 516.20$ [M+H] $^+$.
147		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.36(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.32(m, 1H), 8.26(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.41(m, 2H), 7.31(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.64(m, 1H), 6.42(m, 3H), 6.24(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.33(m, 2H), 2.49~2.37(m, 10H), 2.13(s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 515.2$ [M+H] $^+$.
148		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.33(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.27(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.60(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.31(m, 5H), 2.76(m, 2H), 2.50(m, 4H), 2.12(s, 3H), 1.74(m, 4H), 1.38(m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 571.30$ [M+H] $^+$.

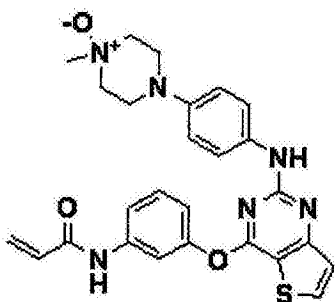
[0390] <表1v>

[0391]

实施例	结构	分析数据
149		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 3.65(m, 4H), 3.57(m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 474.2 [M+H] $^+$.
150		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.35(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.28(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.03(m, 1H), 6.64(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.32(m, 2H), 2.63(m, 2H), 2.23(m, 1H), 2.15(s, 6H), 1.74(m, 2H), 1.29(m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 516.2 [M+H] $^+$.
151		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.36(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.25(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 4.01(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.88(m, 2H), 1.67(m, 4H), 1.44(m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 542.2 [M+H] $^+$.
152		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.36(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.61(m, 1H), 6.45(m, 1H), 6.29(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 4.08(m, 2H), 3.43(m, 1H), 2.65(m, 2H), 2.49(m, 4H), 1.72(m, 2H), 1.39(m, 4H), 1.36(m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 556.2 [M+H] $^+$.
153		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.67(m, 4H), 3.28(m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 516.2 [M+H] $^+$.
154		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.34(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.23(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.57(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.04(m, 1H), 6.42(m, 2H), 6.28(m, 2H), 6.02(d, 1H), 5.74(dd, 1H), 2.67(m, 4H), 2.16(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.33(m, 2H), 0.97(m, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 530.2 [M+H] $^+$.
155		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.39(s, 1H), 10.05(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.31(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.45~7.63(m, 4H), 7.10(d, 1H), 6.39(m, 1H), 6.22(dd, 1H), 5.75(dd, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 452.1 [M+H] $^+$.
156		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 10.38 (brs, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.66-2.48 (m, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 518 [M+H] $^+$.

[0392] 实施例157:N-(3-(2-(4-(4-甲基-4-氧基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺的制备

[0393]



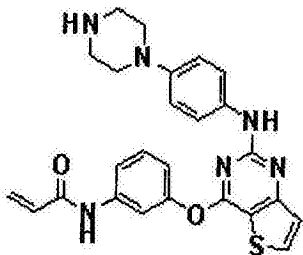
[0394] 将实施例1中得到的化合物(100mg, 0.21mmol)溶解于二氯甲烷(2mL),并向其中添加间氯过氧苯甲酸(71mg, 0.42mmol),然后在45℃下搅拌12小时。反应完成之后,用二氯甲烷稀释反应混合物并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸馏,残余物经柱色谱(用氨饱和的氯仿:甲醇=4:1(体积比))分离,得到标题化合物(产率:25mg, 40%)。

[0395] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆)δ10.38(s, NH), 9.27(s, NH), 8.28(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.46(m, 3H), 7.33(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.78(d, 2H), 6.43(m, 1H), 6.28(m, 1H), 5.76(m, 1H), 3.57(m, 4H), 2.98(s, 3H), 2.95(m, 2H), 2.50(m, 2H);

[0396] MS(ESI⁺):m/z=503.1[M+H]⁺.

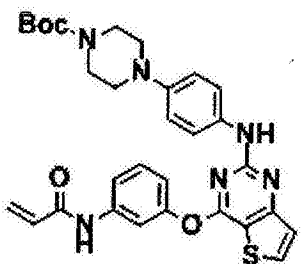
[0397] 实施例158:N-(3-(2-(4-(哌嗪-1-基)苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺的制备

[0398]



[0399] 步骤1)4-(4-(4-(3-丙烯酰胺基-苯氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)-苯基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0400]



[0401] 除了使用4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯代替4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺之外,重复实施例1步骤4的步骤,得到标题化合物(产率:610mg, 91%)。

[0402] ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ7.82-7.80(m, 1H), 7.59-7.52(m, 3H), 7.43-7.34(m, 3H), 7.06-7.03(m, 1H), 6.92(s, 1H), 6.80-6.77(m, 2H), 6.47-6.41(m, 1H), 6.27-6.24(m, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 3.57(m, 4H), 3.02-2.99(m, 4H), 1.48(s, 9H).

[0403] 步骤2)N-(3-(2-(4-(哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)-苯基)-丙烯酰胺的制备

[0404] 将步骤1中得到的化合物(600mg, 1.05mmol)溶解于二氯甲烷(10mL),向其中添加

三氟乙酸(1.62mL, 21.0mmol),然后在室温下搅拌1小时。反应完成之后,减压蒸馏反应混合物以除去溶剂,用饱和NaHCO₃水溶液碱化(pH 8),然后用氯仿萃取2次。分离有机层,用水和饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(氯仿:甲醇=10:1(体积比))分离,得到标题化合物(产率:316mg,72%)。

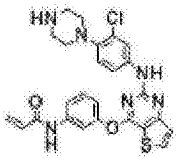
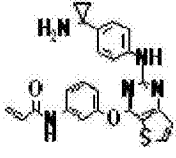
[0405] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ10.28(brs,1H),9.15(brs,1H),8.26-8.24(m,1H),7.68(s,1H),7.62-7.59(m,1H),7.50-7.41(m,1H),7.31-7.29(m,1H),7.06-7.00(m,1H),6.74-6.71(m,2H),6.44-6.38(m,1H),6.27-6.21(m,1H),5.78-5.74(m,1H),3.31(m,4H),3.04-2.96(m,4H);

[0406] MS(ESI⁺):m/z=473.4[M+H]⁺.

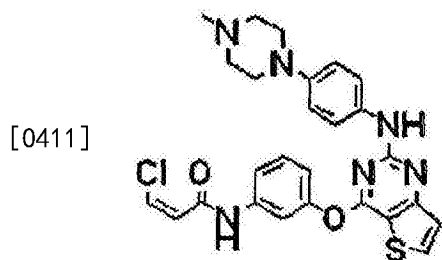
[0407] 除了使用4-(4-氨基-2-氯苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯或[1-(4-氨基苯基)氯丙基]氨基甲酸叔丁酯代替步骤4中的4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯之外,重复实施例158的步骤,从而制备下表2中所示的实施例159和160的化合物。

[0408] <表2>

[0409]

实施例	结构	分析数据
159		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 6.27-6.16 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 8H); MS (ESI ⁺): m/z = 507.13 [M+H] ⁺ .
160		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.89 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 444 [M+H] ⁺ .

[0410] 实施例161:(Z)-3-氯-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]噻啉-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺的制备



[0412] 将实施例1步骤5中得到的化合物(50mg,0.12mmol)溶解于吡啶(1.5mL),向其中添加顺式-3-氯丙烯酸(18mg,0.17mmol)和N-(3-二甲基氨丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(44mg,0.23mmol),然后在室温下搅拌1小时。反应完成之后,用混合溶剂(氯仿:2-丙醇=3:1(体积比))稀释反应混合物并用饱和盐水洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇=6:1(体积比))分离,得到标题化合物(产率:15mg,24%)。

[0413] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ8.24(s,1H),7.82(d,1H),7.62(s,1H),7.57(d,1H),7.44

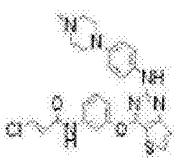

(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.35(s, 1H), 7.26(d, 1H), 7.08(m, 1H), 6.98(s, 1H), 6.81(d, 2H), 6.62(d, 1H), 6.34(d, 1H), 3.13(t, 4H), 2.59(t, 4H), 2.36(s, 3H);

[0414] MS(ESI⁺): m/z = 521.4 [M+H]⁺.

[0415] 除了使用反式-3-氯丙烯酸和(E)-4-(二甲氨基)-2-丁烯酸之外,重复实施例161的步骤制备下表3中所示的实施例162和163的化合物。

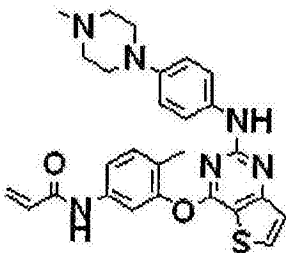
[0416] <表3>

[0417]

实施例	结构	分析数据
162		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI): m/z = 521.3 [M+H] ⁺ .
163		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.07 (m, 1H), 3.12 (t, 4H), 3.10 (d, 2H), 2.59 (t, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 6H); MS (ESI): m/z = 544.2 [M+H] ⁺ .

[0418] 实施例164:N-(4-甲基-3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺的制备

[0419]



[0420] 除了使用2-甲基-5-硝基苯酚(25mmol)代替步骤3)中的3-硝基苯酚之外,进行与实施例1步骤相似的步骤,得到标题化合物(30mg,终产率:34%)。

[0421] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆)δ 10.27(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.33(m, 4H), 6.69(m, 2H), 6.39(m, 1H), 6.25(m, 1H), 5.75(d, 1H), 2.96(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.07(s, 3H);

[0422] MS(ESI⁺): m/z = 501.2 [M+H]⁺.

[0423] 除了使用2-氟-5-硝基苯酚和2-甲氧基-5-硝基苯酚之外,进行与实施例164步骤相似的步骤,分别得到实施例165和166的化合物。

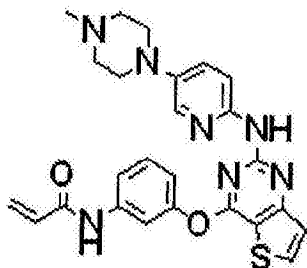
[0424] <表4>

[0425]

实施例	结构	分析数据
165		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 505.2 [M+H] $^+$.
166		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 517.2 [M+H] $^+$.

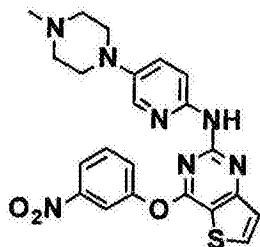
[0426] 实施例167: N-(3-(2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺的制备

[0427]



[0428] 步骤1) N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺的制备

[0429]



[0430] 将0.6g(1.94mmol)实施例1步骤3中得到的化合物和0.75g(3.88mmol)5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺溶解于8ml的1,4-二氧六环,然后向其中添加178mg(0.2mmol)三(二亚苄基丙酮)二钯(0)和122mg(0.2mmol)2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘,并在室温下搅拌5分钟.向其中添加1.27g(3.88mmol)碳酸铯并在100℃下搅拌3小时.反应完成之后,将所得混合物冷却至室温并经硅藻土过滤器的短床过滤,然后用二氯甲烷稀释并用水洗涤.分离有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸馏.所得残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇(20:1, v/v))分离得到630mg标题化合物(产率:70%).

[0431] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).

[0432] 步骤2) N-(3-(2-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺的制备

[0433] 除了使用步骤1)中得到的化合物(1.35mmol)代替N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(3-硝基苯氧基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺之外,按顺序重复实施例1的步骤5)和6)的过程,得到50mg标题化合物(终产率:34%)。

[0434] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.50(s, 1H), 9.37(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.72(m, 1H), 7.64(m, 2H), 7.47(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.09(m, 2H), 6.42(dd, 1H), 6.25(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 3.01(m, 4H), 2.42(m, 4H), 2.22(s, 3H);

[0435] MS(ESI⁺):m/z=488.3[M+H]⁺.

[0436] 除了使用多种Z-NH₂(Z的含义与本发明中定义的相同)胺衍生物代替实施例167步骤1)中的5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺之外,重复实施例167的步骤或相似步骤,得到如表5a至5f中所示的实施例168至205的标题化合物。

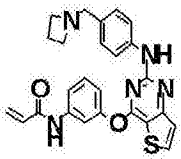
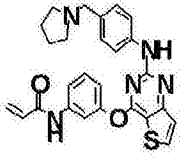
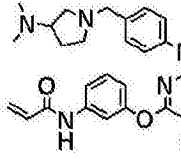
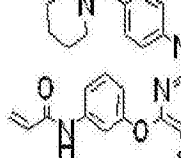

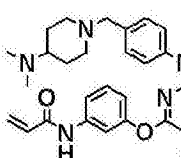
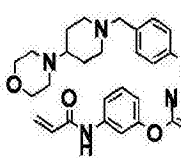
[0437] <表5a>

[0438]

实施例	结构	分析数据
168		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.62 (t, 4H), 2.48 (q, 2H), 1.14 (t, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 502.4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
169		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35(s, 1H), 9.62(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.30(d, 1H), 7.99(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.37(m, 2H), 7.06(m, 2H), 6.41(m, 1H), 6.21(dd, 1H), 5.74(dd, 1H), 3.45(m, 2H), 2.32(m, 8H), 2.12(s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 502.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
170		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (brs, 1H), 9.71 (brs, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.17-7.11 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H); MS (ESI^+): $m/z = 441.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
171		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.50 (m, 3H), 6.24 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 2.78 (s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 432.3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
172		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI^+): $m/z = 530.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
173		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.29(d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.06 (s, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 446.4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
174		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.83 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.10 (brs, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 4H), 1.08-1.03 (t, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 473.96$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0439] <表5b>

[0440]

实施例	结构	分析数据
175		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.04 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.03 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 458.17$ [M+H] ⁺ .
176		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.75 (brs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.17 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 472.2$ [M+H] ⁺ .
177		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.50-2.47 (m, 6H), 2.30-2.22 (m, 7H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H); MS (ESI ⁺): $m/z = 515.22$ [M+H] ⁺ .
178		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.78-7.28 (m, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.75 (t, 4H), 1.82 (t, 4H), 1.53-1.51 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 486.3$ [M+H] ⁺ .
179		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (brs, 1H), 9.61 (brs, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.74-7.08 (m, 9H), 6.45-6.40 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 502.18$ [M+H] ⁺ .
180		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (brs, 1H), 9.45 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.28-1.04 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 529.23$ [M+H] ⁺ .
181		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, NH), 9.47 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.36 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 571.2$ [M+H] ⁺ .

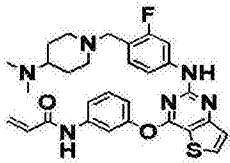
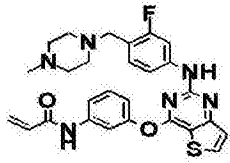
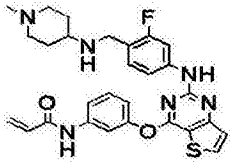
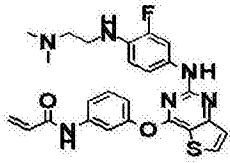
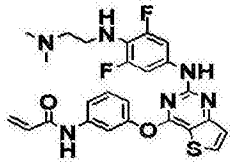
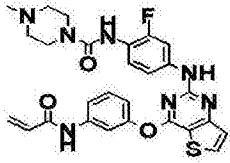
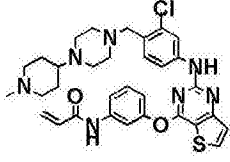
[0441] <表5c>

[0444]

实施例	结构	分析数据
189		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (brs, 1H), 9.49 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H) 7.73 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.31-6.29 (m, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.16 (s, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 511.11$ [M+H] $^+$.
190		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.4 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.42 (q, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.60 (m, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 433$ [M+H] $^+$.
191		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.31 (t, 3H), 5.74 (dd, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 460$ [M+H] $^+$.
192		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 4H), 1.01 (t, 3H);
193		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 1.15 (m, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 504.2$ [M+H] $^+$.
194		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.50-6.33 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI $^+$): $m/z = 464.15$ [M+H] $^+$.
195		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 6H), 2.09-1.92 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H); MS (ESI $^+$): $m/z = 533.21$ [M+H] $^+$.

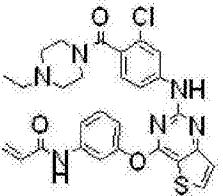
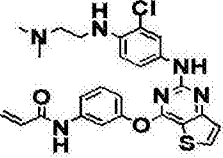
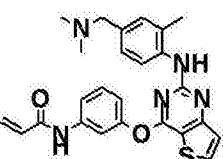
[0445] <表5e>

[0446]

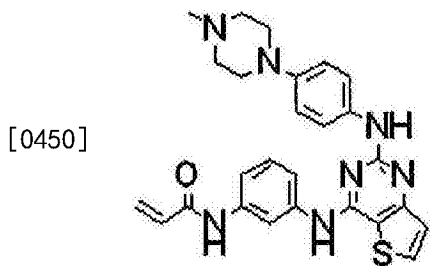
实施例	结构	分析数据
196		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.51-6.34 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.41-2.01 (m, 9H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.69-1.42 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 547.22 [M+H] ⁺ .
197		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.33 (m, 8H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 519.2 [M+H] ⁺ .
198		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.48-6.33 (m, 2H), 5.79-5.76 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15-1.89 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 533.21 [M+H] ⁺ .
199		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.35(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.27(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.35(m, 2H), 7.15(m, 1H), 7.06(m, 1H), 6.52(m, 2H), 6.43(m, 3H), 6.23(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.05(m, 2H), 2.44(m, 2H), 2.17(s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 493.2 [M+H] ⁺ .
200		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.29(d, 1H), 7.74(m, 1H), 7.46(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.37(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.05(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.21(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 4.30(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.33(t, 2H), 2.12(s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 511.2 [M+H] ⁺ .
201		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 548.2 [M+H] ⁺ .
202		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.65 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.45 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 618.2 [M+H] ⁺ .

[0447] <表5f>

[0448]

实施例	结构	分析数据
203		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.48 (dd, 2H), 2.44 (d, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.09 (t, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 563.4$ [M+H] ⁺ .
204		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.24(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.30(m, 2H), 7.14(m, 1H), 7.06(m, 1H), 6.52(m, 2H), 6.43(m, 3H), 6.23(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.05(m, 2H), 2.44(m, 2H), 2.17(s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 509.1$ [M+H] ⁺ .
205		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 459.94$ [M+H] ⁺ .

[0449] 实施例206:N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺的制备



[0451] 除了使用3-硝基苯胺(0.05mmol)代替实施例1步骤3)中的3-硝基苯酚之外,重复实施例1的步骤,得到5mg标题化合物(终产率:55%)。

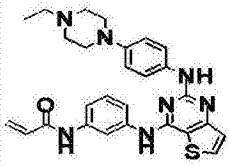
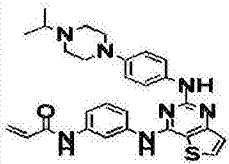
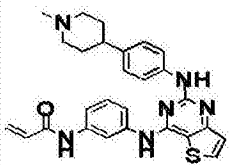
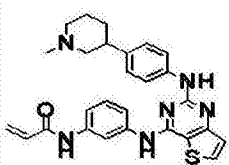
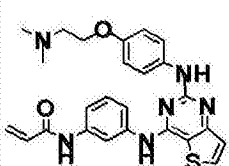
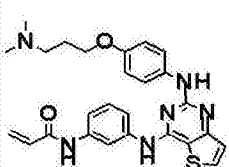

[0452] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.10(m, 1H), 7.90(d, 1H), 7.51(m, 3H), 7.42(m, 1H), 7.28(t, 1H), 7.10(d, 1H), 6.89(d, 2H), 6.39(m, 2H), 5.79(d, 1H), 3.29(m, 4H), 2.68(m, 4H), 2.38(s, 3H);

[0453] MS(ESI⁺): $m/z = 486.2$ [M+H]⁺.

[0454] 除了使用多种Z-NH₂(Z的含义与本发明中定义的相同)胺衍生物代替实施例1中的5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺之外,重复实施例206的步骤或相似步骤,得到如表6a和6b中所示的实施例207至217的标题化合物。

[0455] <表6a>

[0456]

实施例	结构	分析数据
207		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (s, NH), 7.80 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.59 (s, NH), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.00 (d, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.75 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 500.2$ [M+H] ⁺ .
208		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, NH), 9.59 (s, NH), 8.80 (s, NH), 8.01 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.01 (br, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.61 (br, 4H), 1.01 (d, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 514.2$ [M+H] ⁺ .
209		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.62 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 485.2$ [M+H] ⁺ .
210		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 7.66-7.65 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51 (brs, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.23-7.21 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.75 (m, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 485.2$ [M+H] ⁺ .
211		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 475.2$ [M+H] ⁺ .
212		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.80 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 489.2$ [M+H] ⁺ .
213		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19-7.18 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.29-6.22 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 459.1$ [M+H] ⁺ .

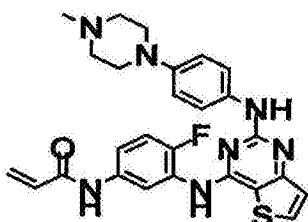
[0457] <表6b>

[0458]

实施例	结构	分析数据
214		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 7.68-7.66 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.42-7.32 (4H), 7.24-7.22 (d, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 2.81-2.52 (m, 12H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 514.2$ [M+H] ⁺ .
215		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, NH), 9.50 (s, NH), 9.02 (s, NH), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 504.2$ [M+H] ⁺ .
216		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, NH), 9.60 (s, NH), 9.21 (s, NH), 8.08 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 503.2$ [M+H] ⁺ .
217		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, NH), 9.49 (s, NH), 8.84 (s, NH), 8.02 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 518.2$ [M+H] ⁺ .

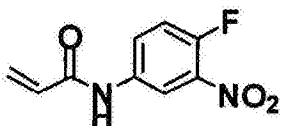
[0459] 实施例218:N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺的制备

[0460]



[0461] 步骤1)N-(4-氟-3-硝基-苯基)-丙烯酰胺的制备

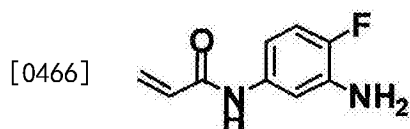
[0462]



[0463] 将2g(12.81mmol)4-氟-3-硝基苯胺和3.2g(38.43mmol)碳酸氢钠稀释于20mL四氢呋喃和5mL蒸馏水中,然后在0℃下向其中缓慢添加1.14mL(14.09mmol)丙烯酰氯,并搅拌1小时。反应完成之后,用乙酸乙酯稀释所得混合物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸馏,得到2g标题化合物(产率:74%)。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.58(s, 1H), 8.58(m, 1H), 7.91(m, 1H), 7.54(t, 1H), 6.35(m, 2H), 5.81(m, 1H);

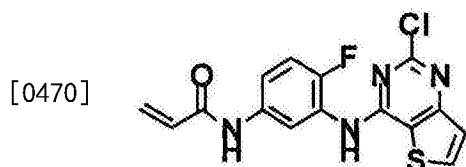
[0465] 步骤2)N-(3-氨基-4-氟-苯基)-丙烯酰胺的制备



[0467] 将2.65g(47.59mmol)铁和0.31mL(3.80mmol)的12N盐酸水溶液稀释于40mL的50%含水乙醇并在100℃下搅拌1小时。向其中加入2.00g(9.51mmol)步骤1中得到的化合物并在100℃下搅拌1小时。反应完成之后,经硅藻土过滤器的短床过滤所得混合物以除去铁,然后减压蒸馏。所得残余物用二氯甲烷稀释并经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸馏。所得残余物经柱色谱(正己烷:乙酸乙酯(1:1,v/v))分离,得到1.5g标题化合物(产率:75%)。

[0468] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ9.87(s,1H),7.17(m,1H),6.89(t,1H),6.75(m,1H),6.39(m,1H),6.20(m,1H),5.70(m,1H),5.16(s,2H);

[0469] 步骤3)N-(3-(2-氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-4-氟-苯基)-丙烯酰胺的制备



[0471] 将实施例1步骤2)中得到的化合物和步骤2)中得到的461mg(2.22mmol)化合物溶解于5mL的1-丙醇中,然后向其中添加0.6mL(3.33mmol)二异丙基乙胺,并在110℃下搅拌24小时。反应完成之后,将所得混合物冷却至0℃以形成固体,然后减压过滤同时用丙醇洗涤。所得混合物减压干燥,得到270mg标题化合物(产率:36%)。

[0472] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.31(s,1H),10.22(s,1H),8.25(d,1H),7.86(m,1H),7.59(m,1H),7.40(d,1H),7.32(t,1H),6.42(m,1H),6.29(m,1H),5.76(m,1H);

[0473] 步骤4)N-(4-氟-3-(2-(4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺的制备

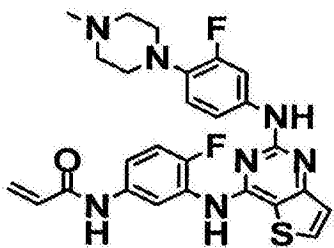
[0474] 将100mg(0.30mmol)步骤3)中得到的化合物溶解于3mL 2-丁醇,然后向其中添加55mg(0.28mmol)4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和42μL(0.57mmol)三氟乙酸,并在100℃下搅拌5小时。反应完成之后,用乙酸乙酯稀释所得混合物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇(10:1,v/v))分离,得到77mg标题化合物(产率:50%)。

[0475] ¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.26(s,1H),9.38(s,1H),8.77(s,1H),8.02(d,1H),7.82(d,1H),7.62(m,1H),7.44(d,2H),7.30(t,1H),7.15(d,1H),6.68(m,2H),6.40(m,1H),6.22(m,1H),5.73(m,1H),2.96(m,4H),2.42(m,4H),2.20(s,3H);

[0476] MS(ESI⁺):m/z=504.1[M+H]⁺.

[0477] 实施例219:N-(4-氟-3-(2-(3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺的制备

[0478]



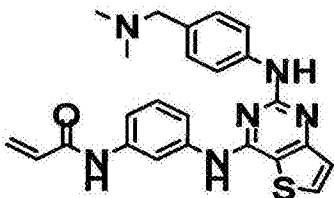
[0479] 除了使用3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.03mmol)代替实施例218步骤4)中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺之外,进行与实施例218步骤4)的步骤相似的步骤,得到8mg标题化合物(终产率:50%)。

[0480] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.25(s, 1H), 9.50(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.07(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.59(m, 2H), 7.26(m, 2H), 7.19(d, 1H), 6.78(t, 1H), 6.38(m, 1H), 6.27(m, 1H), 5.75(m, 1H), 2.87(m, 4H), 2.25(m, 4H), 2.21(s, 3H);

[0481] MS(ESI $^+$):m/z=522.2[M+H] $^+$.

[0482] 实施例220:N-(3-(2-(4-二甲氨基甲基-苯基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)-苯基)-丙烯酰胺的制备

[0483]



[0484] 除了使用实施例218的步骤1)至3)中得到的0.67g(1.94mmol)N-(3-(2-氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)苯基)丙烯酰胺和0.29g(1.94mmol)4-((二甲氨基)甲基)苯胺之外,进行与实施例218的步骤4)步骤相似的步骤,得到0.69g标题化合物(产率:80%)。

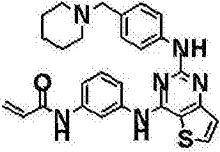
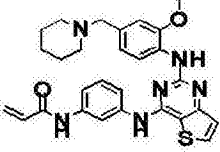
[0485] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.11(d, 2H), 7.63(dd, 3H), 7.55(m, 4H), 7.18(m, 2H), 7.05(s, 1H), 6.45(d, 1H), 6.30(q, 1H), 5.74(d, 1H), 3.38(s, 2H), 2.01(s, 6H);

[0486] MS(ESI $^+$):m/z=467.1[M+H] $^+$.

[0487] 除了使用4-(哌啶-1-基)甲基苯胺和2-甲氧基-4-(哌啶-1-基)甲基苯胺之外,进行与实施例220的步骤相似的步骤,得到如表7所示的实施例221和222的标题化合物。

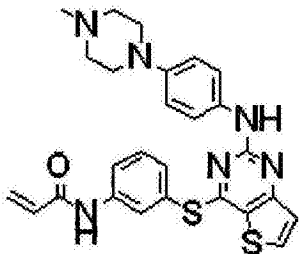
[0488] <表7>

[0489]

实施例	结构	分析数据
221		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 10.36 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (s, NH), 6.61 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.28 (br, 4H), 1.48 (br, 4H), 1.24 (br, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 485.2$ [M+H] $^+$.
222		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 10.36 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (s, NH), 6.61 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.28 (br, 4H), 1.48 (br, 4H), 1.24 (br, 2H); MS (ESI $^+$): $m/z = 516.1$ [M+H] $^+$.

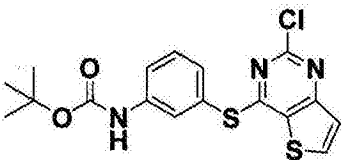
[0490] 实施例223:N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基)丙酰胺的制备

[0491]



[0492] 步骤1)3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0493]

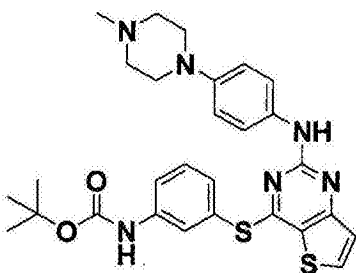


[0494] 将1.1g(5.32mmol)实施例1步骤2)中得到的化合物溶解于30ml N,N-二甲基磺酰胺,然后向其中添加1.2g(5.32mmol)3-巯基苯基氨基甲酸叔丁酯和3.4g(10.6mmol)碳酸铯,并在室温下搅拌1小时.反应完成之后,向所得混合物中添加蒸馏水以形成固体,然后将所得混合物减压过滤同时用蒸馏水洗涤.所得固体减压干燥,得到1.5g标题化合物(产率:70%)。

[0495] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.92(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.45-7.36(m, 3H), 1.54(s, 9H).

[0496] 步骤2)3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0497]

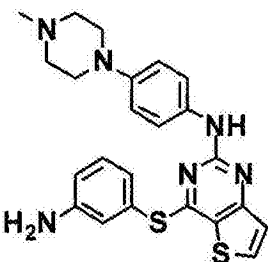


[0498] 将1.5g(3.72mmol)步骤1)中得到的化合物溶解于30ml 2-丁醇,然后向其中添加0.8g(3.72mmol)4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺和0.4mL(3.72mmol)三氟乙酸。将混合物在100℃下搅拌10小时,反应完成之后,用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇(20:1,v/v))分离,得到1.0g标题化合物(产率:46%)。

[0499] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.73(d,1H),7.63(m,1H),7.60(m,1H),7.39-7.30(m,2H),7.28-7.21(m,2H),7.15(d,1H),6.76(d,2H),3.25(m,4H),2.58(m,4H),2.33(s,3H),1.54(s,9H)。

[0500] 步骤3)4-(3-氨基苯基硫基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺的制备

[0501]



[0502] 将1.0g(1.82mmol)步骤2)中得到的化合物溶解于20ml二氯甲烷,然后向其中添加10mL三氟乙酸,并在室温下搅拌2小时。反应完成之后,所得混合物减压蒸馏以除去溶剂,然后将所得残余物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化(pH=8),并用氯仿萃取。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸馏,然后干燥得到603mg标题化合物(产率:75%)。

[0503] ¹H-NMR(300MHz,CD₃OD)δ7.96(d,1H),7.33(d,2H),7.21(t,1H),7.17(d,1H),7.02(m,1H),6.94(m,2H),6.80(d,2H),3.14(m,4H),2.65(m,4H)。

[0504] 步骤4)N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基)丙烯酰胺的制备

[0505] 除了使用步骤3)中得到的化合物代替步骤5)中得到的化合物之外,进行与实施例1步骤6)的步骤类似的步骤,得到452mg标题化合物(产率:67%)。

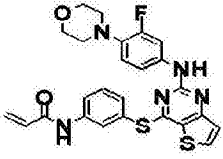
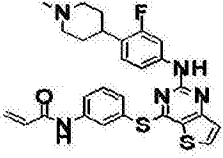
[0506] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃)δ7.78(m,1H),7.75(d,1H),7.46-7.41(m,3H),7.20(d,2H),7.18(d,1H),6.77(d,2H),6.41(d,1H),6.21(dd,1H),5.78(d,1H),3.12(m,4H),2.60(m,4H),2.36(s,3H);

[0507] MS(ESI⁺):m/z=503.7[M+H]⁺。

[0508] 除了使用3-氟-4-吗啉-4-基苯胺和3-氟-4-(1-甲基-哌啶-4-基)苯胺代替实施例223步骤2)中的54-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺之外,重复实施例223的步骤或相似步骤,得到如表8所示的实施例224和225的标题化合物。

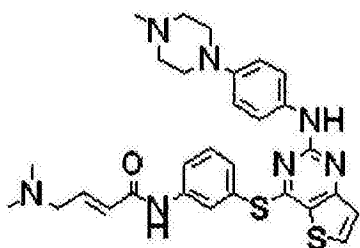
[0509] <表8>

[0510]

实施例	结构	分析数据
224		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.85 (m, 4); MS (ESI $^+$): $m/z = 508.1$ [M+H] $^+$.
225		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.83 (s, 3H); MS (ESI $^+$): $m/z = 520.2$ [M+H] $^+$.

[0511] 实施例226:(E)-4-(二甲氨基)-N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基硫基)苯基)丁-2-烯酰胺的制备

[0512]



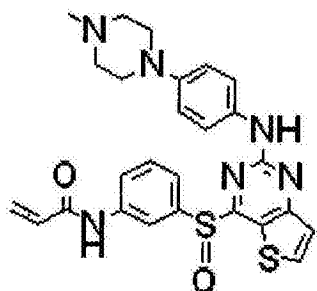
[0513] 将40mg(0.09mmol)实施例223步骤2中得到的化合物溶于1.5mL吡啶,然后向其中添加22mg(0.14mmol)(E)-4-(二甲氨基)-2-丁烯酸盐和35mg(0.18mmol)N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐,并在80℃下搅拌30分钟。反应完成之后,用氯仿:2-丙醇(3:1(v/v))的混合溶剂稀释所得混合物并用饱和盐水洗涤。分离有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇=6:1(v/v))分离,得到2mg标题化合物(产率:4%)。

[0514] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.10(m, 1H), 8.02(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.50(t, 1H), 7.42(m, 1H), 7.21(m, 3H), 6.90(m, 1H), 6.74(d, 2H), 6.28(d, 1H), 3.20(d, 2H), 3.10(t, 4H), 2.66(t, 4H), 2.39(s, 3H), 2.17(s, 6H);

[0515] MS(ESI $^+$): $m/z = 560.2$ [M+H] $^+$.

[0516] 实施例227:N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基亚硫酰基)苯基)丙烯酰胺的制备

[0517]

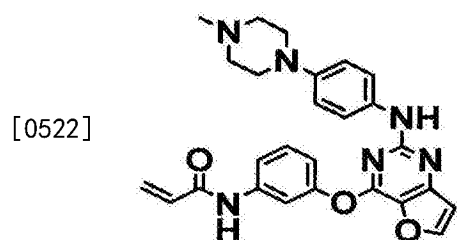


[0518] 将11mg(0.02mmol)实施例223中得到的化合物溶解于1.0mL二氯甲烷,然后向其中添加20mg(0.04mmol)间氯过氧苯甲酸,并在室温下搅拌60分钟。反应完成之后,用氯仿稀释所得混合物并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸馏。残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲醇=6:1(v/v))分离,得到3.0mg标题化合物(产率:25%)。

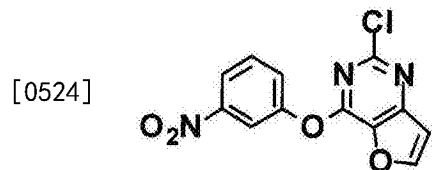
[0519] ¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ8.08(m, 1H), 8.01(d, 1H), 7.92(m, 1H), 7.51(t, 1H), 7.46(m, 1H), 7.22(m, 3H), 6.73(d, 1H), 6.38(m, 2H), 5.76(dd, 1H), 3.63-3.56(m, 4H), 3.42-3.34(m, 4H), 3.23(s, 3H);

[0520] MS(ESI⁺): m/z = 519.3[M+H]⁺.

[0521] 实施例228: N-(3-((2-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)oxy)苯基)丙烯酰胺的制备



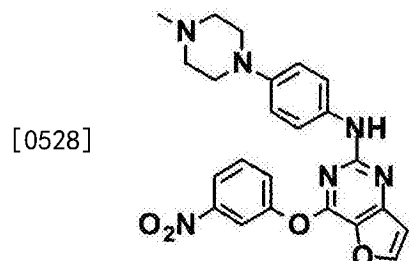
[0523] 步骤1) 2-氯-4-(3-硝基苯氧基)-呋喃并[3,2-d]嘧啶的制备



[0525] 将6.4g(33.9mmol)2,4-二氯呋喃并[3,2-d]嘧啶(参见国际公开号W0 2008073785和W0 2008152394)溶解于32mL甲醇,然后向其中添加5.7g(40.6mmol)3-硝基苯酚和12mL(67.7mmol)二异丙基乙胺,并在室温下搅拌24小时。反应完成之后,过滤所得固体并减压干燥,得到6.3g标题化合物(产率:64%)。

[0526] ¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.61(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.79(m, 1H), 7.27(s, 1H);

[0527] 步骤2) N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-4-(3-硝基苯氧基)-呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-胺的制备



[0529] 将2.5g(8.6mmol)步骤1)中得到的化合物溶解于50mL 2-丁醇中,然后向其中添加2.0g(10.3mmol)4-(4-甲基-哌嗪-1-基)苯胺和1.5mL(8.6mmol)三氟乙酸。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,反应完成之后,用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸馏,然后干燥。所得残余物经柱色谱(二氯甲烷:甲

醇=20:1(v/v))分离,得到2.0g标题化合物(产率:53%)。

[0530] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.20(s, 2H), 7.85(s, 1H), 7.64(s, 2H), 7.30(s, 1H), 6.79(m, 4H), 3.14(m, 4H), 2.60(m, 4H), 2.37(s, 3H);

[0531] 步骤3)4-(3-氨基苯氧基)-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-胺的制备

[0532]



[0533] 将1.3g(22.4mmol)铁和2mL的12N盐酸水溶液稀释于10mL的50%含水乙醇并在100℃下搅拌10分钟。将2.0g(4.5mmol)步骤2)中得到的化合物溶解于10mL的50%含水乙醇,添加到其中铁被活化的烧瓶中,并在100℃下搅拌1小时。反应完成之后,将所得混合物经硅藻土过滤器的短床过滤以除去铁,然后减压蒸馏。所得残余物用二氯甲烷稀释并经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸馏,得到1.8g标题化合物(产率:97%)。

[0534] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.79(s, 1H), 7.32(d, 2H), 7.24(m, 1H), 6.84(m, 2H), 6.75(s, 1H), 6.65(m, 3H), 3.22(m, 4H), 2.60(m, 4H), 2.36(s, 3H);

[0535] 步骤4)N-(3-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基氨基]-呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基氧基}-苯基)-丙烯酰胺的制备

[0536] 用20ml四氢呋喃和5mL蒸馏水稀释1.8g(4.3mmol)步骤3)中得到的化合物和1.1g(23.0mmol)碳酸氢钠,然后在0℃下向其中缓慢添加0.4mL(4.3mmol)丙烯酰氯并搅拌30分钟。反应完成之后,所得混合物用二氯甲烷稀释并经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸馏,然后干燥。所得残余物经柱色谱(氯仿:甲醇=20:1(v/v))分离,得到940mg标题化合物(产率:46%)。

[0537] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04(s, 1H), 7.68(d, 2H), 7.45(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.03(d, 1H), 6.78(m, 3H), 6.45(m, 2H), 5.80(d, 1H), 3.08(m, 4H), 2.61(m, 4H), 2.35(s, 3H);

[0538] MS(ESI^+): $m/z = 470.2[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0539] 除了使用多种Z-NH₂(Z的含义与本发明中定义的相同)胺衍生物代替实施例228步骤2)中的4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺之外,重复实施例228的步骤或相似步骤,得到如表9a和9b中所示的实施例229至237的标题化合物。

[0540] <表9a>

[0541]

实施例	结构	分析数据
229		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.76 (m, 5H), 1.15 (d, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 498.2$ [M+H] ⁺ .
230		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.82 (s, 3H), 6.49 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.01 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 457.1$ [M+H] ⁺ .
231		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 429.1$ [M+H] ⁺ .
232		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.02 (d, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.25 (d, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 512.2$ [M+H] ⁺ .
233		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.77 (d, 1H); MS (ESI ⁺): $m/z = 451.1$ [M+H] ⁺ .
234		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.29-6.25 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): $m/z = 501.2$ [M+H] ⁺ .
235		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.77 (d, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): $m/z = 487.2$ [M+H] ⁺ .

[0542] <表9b>

[0543]

实施例	结构	分析数据
236		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (q, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (q, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI ⁺): $m/z = 476.2$ [M+H] ⁺ .
237		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (d, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.85 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.48 (m, 2H); MS (ESI ⁺): $m/z = 502.2$ [M+H] ⁺ .

[0544] 制备实施例1

[0545] 基于表10的配方,通过常规方法制备了包含实施例1至237中得到的式(I)化合物之一作为活性成分的用于口服施用的片剂。

[0546] <表10>

[0547]

成分	量/片
活性成分	100mg
玉米淀粉	80mg
乳糖	80mg
硬脂酸镁	5mg

[0548] 制备实施例2

[0549] 基于表11的配方,通过常规方法制备了包含实施例1至237中得到的式(I)化合物之一作为活性成分的用于口服施用的硬明胶胶囊。

[0550] <表11>

[0551]

成分	量/片
活性成分	100mg
玉米淀粉	40mg
乳糖	80mg
结晶纤维素	80mg
硬脂酸镁	5mg

[0552] 制备实施例3

[0553] 基于表12的配方,通过常规方法制备了包含实施例1至237中得到的式(I)化合物之一作为活性成分的注射制剂,其中当使用式(I)化合物的盐时,不控制pH值。

[0554] <表12>

[0555]

成分	量/片
----	-----

活性成分	20mg
5%葡萄糖溶液	10ml
HCl(1N)	调节至pH 4

[0556] 制备实施例4

[0557] 基于表13的配方,通过常规方法制备了包含实施例1至237中得到的式(I)化合物之一作为活性成分的注射制剂。

[0558] <表13>

成分	量/片
活性成分	20 mg
聚乙二醇 400	2 ml
无菌水	8 ml

[0561] 测试例1:表达EGFR之癌细胞生长的抑制测试

[0562] 为了确定实施例1至237中得到的本发明化合物选择性抑制表达EGFR突变体而不是EGFR WT的癌细胞生长,如下进行了本发明化合物对癌细胞生长的抑制测试。为了进行测试,采用皮肤癌细胞系(过表达EGFR野生型(WT))A431、肺癌细胞系(在EGFR酪氨酸激酶的19位外显子处框内缺失)HCC827和表达EGFR L858R/T790M突变体的NCI-H1975,所述癌细胞系对已批准的EGFR抑制剂(例如吉非替尼或埃罗替尼)具有抗性。

[0563] 在A431(ATCC CRL-1555)、HCC827(ATCC CRL-2868)和NCI-H1975(ATCC CRL-5908)细胞系中进行了本发明化合物对癌细胞生长的抑制测试。

[0564] 在补加有10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素/链霉素(Gibco BRL)的高葡萄糖DMEM(伊思考夫改良杜尔贝可培养基,Dulbecco's Modified Eagle's Medium)中孵育A431细胞系,并且在补加有10%FBS、1%青霉素/链霉素和1%丙酮酸钠的RPMI培养基中孵育HCC827和NCI-H1975细胞系。

[0565] 在37°C下将储存在液氮罐中的癌细胞系各自迅速解冻,然后离心以除去介质。将所得细胞沉淀与培养基混合,在37°C和5%CO₂下在培养瓶中孵育2至3天,然后移除培养基。残留的细胞用DPBS(杜尔贝科磷酸盐缓冲盐水)洗涤,然后使用胰蛋白酶-EDTA从瓶中分离。经分离的细胞用培养基稀释至浓度为1×10⁵个A431细胞/ml,而对于HCC827和NCI-H1975细胞,则进行稀释至5×10⁴个细胞/ml。将100μl稀释细胞溶液添加到96孔板的每个孔中,并在37°C和5%CO₂下孵育1天。使NCI-H1975细胞在包含0.1%FBS和1%青霉素/链霉素的RPMI-1640培养基中饥饿,从而使得在第二天细胞对测试化合物的反应活性最大。

[0566] 将实施例1至237中得到的化合物各自溶解于99.5%二甲亚砜(DMSO)中至浓度为25mM。如果测试化合物不溶于DMSO,则向其中添加1%HCl并在40°C水浴中处理30分钟直至得到完全溶解。用培养基稀释包含测试化合物的DMSO溶液至最终浓度为100μM,然后进行10倍的逐级稀释至10⁻⁶μM(DMSO的最终浓度小于1%)。

[0567] 从96孔板的每个孔中移除培养基。然后,将100 μ l测试化合物溶液添加到容纳有培养细胞的每个孔中,将板在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育72小时(但是NCI-H1975细胞孵育48小时)。将培养基从板中移除之后,将50 μ l的10%三氯乙酸添加到每个孔中,并将板在4 $^{\circ}$ C下维持1小时以将细胞固定在板底部。从每个孔中移除所添加的10%三氯乙酸溶液,将板干燥,向其中添加为溶解在1%乙酸中的浓度为0.4%的100 μ l SRB(磺酰罗丹明B)染液,然后在室温下使所得混合物反应10分钟。移除染液之后,用水洗涤板并使板充分干燥。当染液没有被水有效移除时,使用1%乙酸。将150 μ l的10mM trisma碱添加到每个孔中,并用微孔板读数器测定540nm波长下的吸光度。对于NCI-H1975,则将细胞活力确定为使用Celltiter 96 Aqueous One solution(MTS,promega)在490nm波长处的吸光度。

[0568] 根据测试细胞的最终密度与在未经测试化合物处理的孔中孵育的细胞的最初浓度(视为100%)之间的差值来评估GI₅₀(发生50%抑制时的浓度)。使用Microsoft Excel进行GI₅₀的计算和结果分析,并且结果示于表14a至14f中。其中,A意指GI₅₀ \leq 50nM,B意指GI₅₀ 为50-100nM,C意指GI₅₀是100-1,000nM,并且D意指GI₅₀ \geq 1,000nM。

[0569] <表14a>

[0570]

实施例	GI ₅₀		
	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
1	A	A	D
2	B	B	D
3	A	A	D
4	B	B	D
6	B	A	-
7	A	A	-
8	A	A	D
9	A	A	-
10	A	A	C
11	A	A	C
12	A	A	-
13	A	A	C
14	A	B	-
15	A	A	-
16	B	A	-
17	A	A	-
18	A	A	-
22	A	B	-
23	B	A	D
24	A	B	D
25	B	B	-
26	A	A	D
27	A	A	-
28	B	A	-
29	B	A	D
30	C	A	D
31	A	A	D
32	A	A	D
35	A	A	-
36	B	A	-

[0571] <表14b>

GI ₅₀			
实施例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
37	C	A	D
38	A	A	-
40	A	B	
41	A	A	-
42	A	A	D
45	A	A	-
46	A	A	-
47	A	A	-
48	A	A	D
49	A	A	-
50	A	C	D
51	A	A	D
52	A	A	D
53	A	A	D
54	A	A	D
55	A	A	-
56	B	A	-
57	A	C	-
59	A	C	-
60	C	C	-
61	B	A	-
62	A	A	D
65	A	A	D
66	A	A	D
69	B	A	-
71	B	A	-
72	A	A	-
76	A	B	D
77	A	A	-
78	B	B	-
79	A	C	-
80	A	A	D

[0572]

[0573] <表14c>

GI ₅₀			
实施例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
82	A	A	D
83	A	A	C
84	B	B	-
90	A	A	D
92	A	A	-
93	B	B	-
94	A	A	D
95	A	A	-
97	B	A	-
98	A	A	-
99	B	A	D
100	A	A	D
102	A	B	-
103	C	A	-
106	B	A	-
107	A	A	D
108	B	B	-
109	A	A	D
111	B	A	-
112	A	A	D
114	B	A	-
115	A	A	-
116	A	A	-
117	A	B	-
118	A	B	-
119	A	A	-
120	A	A	D
121	B	A	-
122	A	A	D
123	B	B	-
124	A	A	-
125	A	A	D

[0574]

[0575] <表14d>

实施例	GI ₅₀		
	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
126	A	A	-
127	A	A	-
128	A	A	D
129	A	A	D
130	A	A	-
131	B	A	-
132	A	A	-
133	A	A	-
134	A	A	-
135	B	A	-
136	A	A	-
138	A	A	-
139	A	A	-
140	B	B	-
142	A	A	D
143	B	A	-
144	A	B	-
148	A	A	-
154	B	B	-
156	A	B	-
158	A	C	D
159	A	A	D
160	A	A	-
165	A	A	D
167	A	A	D
168	A	A	D
169	A	B	-
172	B	A	-
173	A	A	C
174	A	A	-
175	A	A	-
176	A	A	D

[0576]

[0577] <表14e>

GI ₅₀			
实施例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
178	A	A	D
180	A	A	D
181	A	A	D
182	A	A	D
183	A	A	D
184	A	A	D
185	A	A	D
186	A	A	D
187	B	A	D
189	A	A	D
190	A	A	-
191	A	A	-
196	A	B	-
197	A	A	-
199	A	A	D
201	A	B	-
202	B	A	-
203	A	A	D
205	A	A	-
206	A	A	D
207	A	A	-
208	A	A	-
209	A	A	-
210	A	A	-
211	A	A	-
212	B	B	-
213	B	A	-
214	B	A	-
215	A	A	-
216	A	A	-
217	A	B	-
218	A	B	D

[0578]

[0579] <表14f>

实施例	GI ₅₀		
	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR DelE746_A750	EGFR L858R/T790M	EGFR WT
219	A	A	D
220	A	A	-
221	A	A	-
222	B	B	-
223	A	A	D
224	A	A	-
225	A	A	-
228	A	A	C
229	A	A	C
232	B	B	-
234	A	A	D
235	A	A	-
237	A	A	D
埃罗替尼	A	D	B
拉帕替尼	C	D	B
BIBW2992	A	A	A

[0581] 如表14a至14f所示,几乎所有的本发明化合物都表现出选择性抑制表达EGFR突变体的HCC827和NCI-H1975非小细胞肺癌(NSCLC)细胞生长的优良抗癌活性(GI₅₀=A或B),而对表达EGFR WT的A431细胞无抗癌活性(GI₅₀=D)。本发明化合物的这种抑制机制与可商购的EGFR酪氨酸激酶(例如,埃罗替尼和拉帕替尼)或正在开发的材料(BIBW2992)的抑制机制非常不同。

[0582] 如表14f所示,埃罗替尼作为第一代EGFR抑制剂在抑制表达EGFR突变体的NSCLC细胞系生长方面非常有效(HCC827,GI₅₀=A),但是其对表达EGFR T790M点突变的NSCLC细胞系无抑制活性(NCI-H1975,GI₅₀=D)。此外,目前可购得的抑制EGFR和HER-2二者的拉帕替尼对NSCLC细胞系表现出弱的抑制活性(HCC827,GI₅₀=C)或者无抑制活性(NCI-H1975,GI₅₀=D)。另外,目前处于第III期阶段的具有喹唑啉结构的不可逆抑制剂BIBW2992(Boehringer Ingelheim)对pan-HER表现出强抑制活性并且有效抑制表14a至14f中公开的所有癌细胞系(包括A431细胞系(GI₅₀=A))。但是,当以用于抑制EGFR T790M的量治疗时,这种具有喹唑啉结构的不可逆抑制剂可引起严重的不良副作用(例如,腹泻、皮疹和体重减轻),因此仍然需要开发用于克服EGFR T790M抗性形成问题的安全药物。因此,本发明化合物表现出对EGFR突变体(包括EGFR T790M)的高度改善的抑制活性,并且对正常细胞中表达的EGFR WT无抑制活性,这表明本发明化合物可用作NSCLC患者的更有效的安全抗癌药。

[0583] 测试例2:EGFR WT和L858R/T790M激酶活性的抑制测试

[0584] 使用z-lyte激酶测定试剂盒(z-lyte kinase assay kit,Invitrogen,PV3191)测定实施例1至237中得到的本发明化合物对EGFR WT和L858R/T790M激酶的抑制活性。用于本

测试的激酶购自Invitrogen。

[0585] 将实施例1至237中得到的化合物各自制备成10mM DMSO溶液,然后由其制备包含4%DMSO的溶液并稀释至浓度为1 μ M至0.0001 μ M。然后,计算每种激酶的近似Kd值,并使用激酶缓冲液(50mM HEPES(PH7.4)、10mM MgCl₂、1mM EGTA和0.01%BRIJ-35)稀释至浓度为1至100ng/次测定。在384孔聚苯乙烯平底板中进行测试。将5 μ l的每种化合物的稀释溶液添加到每个孔中,然后向其中相继添加10 μ l合适浓度的肽底物和激酶的混合物以及5 μ l的5~300 μ M的ATP溶液,然后在室温下在搅拌器中孵育60分钟。60分钟后,将10 μ l染色剂添加到所得混合物中以引发肽底物的荧光反应,然后向其中添加终止溶液以终止反应。用荧光仪(Molecular Device)在400nm(激发滤光片)和520nm(发射滤光片)处测定每个孔的荧光值。根据试剂盒方案,将测试化合物对激酶的抑制活性确定为相比于对照组的磷酸化百分数(%)并且测量IC₅₀(观察到50%抑制时x轴的浓度)。使用Microsoft Excel进行IC₅₀的计算和结果分析。结果示于表15中。其中,A意指IC₅₀ ≤ 50nM,B意指IC₅₀为50-100nM,C意指IC₅₀是100-1,000nM,并且D意指IC₅₀ ≥ 1,000nM。

[0586] <表15a>

实施例	IC ₅₀	
	EGFR WT	EGFR L858R/T790M
	1	C
2	D	A
48	C	A
115	D	A
122	D	A
206	C	A
215	D	A
埃罗替尼	A	C
拉帕替尼	B	D
BIBW2992	A	A

[0587]

[0588] 如表15所示,本发明化合物对与不良反应相关的EGFR WT表现出相对低的抑制活性(IC_{50} =C或D),而对EGFR L858R/T790M突变体(其对可商购的EGFR抑制剂具有抗性)表现出优良的抑制活性(IC_{50} =A)。与测试例1的结果一样,本发明化合物的这种抑制机制与可商购的EGFR酪氨酸激酶(例如,埃罗替尼和拉帕替尼)或正在开发的强烈抑制EGFR WT的候选化合物(BIBW2992)(IC_{50} =A或B)的抑制机制非常不同。因此,由于对EGFR突变体(包括EGFR T790M)表现出有效的优良抑制活性并且对在正常细胞中表达的EGFR WT无抑制活性,所以本发明化合物是可用于NSCLC患者的有效的安全药物。

[0589] 测试例3: BTK和JAK3激酶活性的抑制测试

[0590] 分别测定实施例1至237中得到的本发明化合物对BTK和JAK3激酶的抑制活性。除了采用BTK和JAK3激酶(Invitrogen)代替使用EGFR激酶之外,重复测试例2的步骤。结果示于表16a至16c中。其中,A意指 $IC_{50} \leq 50$ nM,B意指 IC_{50} 为50-100nM,C意指 IC_{50} 是100-1,000nM,并且D意指 $IC_{50} \geq 1,000$ nM。

[0591] <表16a>

[0592]

实施例	IC ₅₀	
	BTK	JAK3
1	A	A
3	A	B
7	A	B
9	A	A
11	A	A
21	A	B
28	A	A
29	A	A
36	B	B
40	B	B
41	B	B
42	A	B
44	B	B
47	B	B
48	A	A
50	A	B
51	A	B
53	A	A
55	B	A
57	A	B
59	A	B
62	A	A
66	A	B
67	A	A
68	B	A
70	A	A
72	A	A
73	A	B
74	A	B
79	A	A

[0593] <表16b>

[0594]

实施例	IC ₅₀	
	BTK	JAK3
82	A	A
83	A	A
85	A	A
88	B	B
89	A	B
91	A	B
95	B	B
99	A	B
103	A	A
104	A	A
105	B	A
125	A	A
127	B	B
129	A	A
130	B	A
141	A	B
142	A	A
145	A	A
146	B	B
148	A	B
151	B	B
152	A	B
154	A	B
169	A	B
173	A	A
174	A	B
177	A	A
179	A	A
180	A	A
181	A	A

[0595] <表16c>

实施例	IC ₅₀	
	BTK	JAK3
182	A	B
183	B	B
187	B	B
199	A	A
203	A	B
219	A	A
223	A	A
228	A	A
229	A	A
232	A	A
233	A	A
237	A	A

[0597] 如表16a至16c所示,本发明化合物对BTK和JAK激酶表现出优良的抑制活性(IC₅₀=A或B)。

[0598] 测试例4:BMX、ITX和RLK激酶活性的抑制测试

[0599] 测量了实施例1中得到的化合物对TEC家族激酶(即,BMX、ITK、TEX和RLK)的抑制活性。除了使用BMX、ITK、TEC和RLK酶(Invitrogen)代替EGFR酶之外,以与实施例2相同的方法进行测量。结果示于表17中。表中的字母‘A’意指IC₅₀ ≤ 50nM,‘B’意指IC₅₀ = 50-100nM,‘C’意指IC₅₀ = 100-1,000nM,并且‘D’意指IC₅₀ ≥ 1,000nM。

[0600] <表17>

实施例	IC ₅₀		
	BMX	ITK	RLK
1	A	B	A

[0602] 如表17所示,本发明实施例1的化合物有效抑制TEC家族激酶,例如BTK、BMX、ITX和RLK激酶(IC₅₀=A或B)。

[0603] 测试例5:经NCI-H1975癌细胞异种移植的裸鼠中的抗癌效力测试

[0604] 测试了本发明化合物(实施例2)在经NCI-H1975癌细胞异种移植的裸鼠中的抗癌作用和毒性,所述裸鼠因为具有EGFR T790M点突变,所以对先前批准用于治疗非小细胞肺癌的埃罗替尼表现出抗性。为了评价本发明化合物的抗癌效力和毒性,在本测试中还使用了BIBW2992(Boehringer Ingelheim),其目前表现出优良的抵抗非小细胞肺癌活性并且正

在积极开发中。

[0605] NCI-H1975细胞(肺癌细胞)购自美国模式培养物保藏所(American Type Culture Collection, ATCC)。在小鼠背上通过皮下注射 1×10^8 个细胞/0.3mL肿瘤细胞的悬液形成肿瘤之后,进行传代并将至少第三代的肿瘤用于本测试。

[0606] 在测试中,将分离自个体的第六代肿瘤切割成30mg的大小,并使用12规格的套管针经皮下移植到小鼠的右侧肋。使用游标卡尺在18天测试中每周两次测量长径(L)和短径(S)之后,根据以下方程式1计算肿瘤体积(V)。在总共的10天中每天一次经口服施用所有的测试材料,然后使用以下方程式2和3计算肿瘤生长抑制速率(IR:基于赋形剂处理的对照组计算的肿瘤生长抑制速率(%))和最大体重减轻(mBWL:基于施用之前的体重计算的最大体重减轻)。结果示于表6及图1和2中。

[0607] <方程式1>

$$[0608] \quad V=L \times S^2/2$$

[0609] 其中,L是长径且S是短径,

[0610] <方程式2>

$$[0611] \quad IR(\%) = (1 - (\text{测试材料处理组的RTG}) / (\text{对照组的RTG})) \times 100$$

[0612] 其中,RTG是相对肿瘤生长,并且是基于日平均肿瘤体积的具体一天中的平均肿瘤体积。

[0613] <方程式3>

$$[0614] \quad mBWL(\%) = (1 - (\text{第x天的平均体重} / \text{施用之前的平均体重})) \times 100$$

[0615] 其中,第x天是测试期间体重减轻最大的一天。

[0616] 下表18是NCI-H1975体内模型中IR和mBWL的结果。

[0617] <表18>

[0618]

化合物	BIBW2992	实施例2
剂量	50mg/kg	70mg/kg
IR ¹⁾	77%	75%
mBWL ²⁾	9.1%	-7.6%

[0619] 1)施用之后第16天测量;

[0620] 2)施用之后第10天测量。

[0621] 本发明化合物不抑制EGFR WT并且对非小细胞肺癌特异性的EGFR突变体(活性突变体:EGFR De1R746_A750、EGFR L858R,后天突变:EGFR T790M)表现出优良的活性。如表18及图1和2所示,EGFR抑制剂在NCI-H1975(最难表现出效力的动物模型)中表现出与BIBW2992相当的效力(IR=77%对75%),并且其未表现出由药理作用引起的任何不良副作用(例如,皮肤疾病和体重减轻)(BIBW2992:体重减轻9.1%,实施例2:体重增加7.6%(治疗等效剂量))。这些实验结果表明本发明化合物选择性并且有效抑制癌生长以及由EGFR突变引起的抗药性并且未表现出副作用。

[0622] 测试例6:小鼠中胶原诱导性关节炎的抑制

[0623] 为了评价本发明化合物对类风湿性关节炎的效力,在胶原诱导性关节炎(CIA)模型中对化合物进行关节炎抑制测试。CIA模型是广泛使用的代表性自身免疫性关节炎模型,其

关节炎通过将II型胶原和免疫佐剂的混合物注射到带有H-2^q或H-2^r且具有II类主要组织相容性复合物(MHC)的特定小鼠株中来诱导,从而使特异性响应于II型胶原的CD4⁺T细胞和B细胞异常活化。

[0624] 通过皮内注射0.7mL悬液对雄性DBA/1J小鼠(8周龄)进行初次免疫,在所述0.7mL悬液中将等体积的2mg/mL的II型胶原在补加有结核菌的4mg/mL完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant)中乳化。21天后,除了使用其中将等体积的2mg/mL的II型胶原在不含结核菌的4mg/mL完全弗氏佐剂中乳化的悬液之外,如上通过注射对小鼠进行二次免疫。二次免疫一周后,根据表19评价小鼠的临床评分,并且将7只小鼠分组使得实验组平均为1至2只。使用探针每天以10mL/体重的量经口服施用给定浓度的测试样品和赋形剂14天。每天三次对关节炎的临床评分进行评价(David D Brand等,Nature Protocol.2(5),1269,2007)。

[0625] 与对照组相比,在10mg/kg和30mg/kg组中直至测试的最后一天(第14天),实施例1的化合物使水肿和潮红减少;并且在30mg/kg组中使水肿、炎症和潮红显著减少(图3)。

[0626] 如表16a、16b和16c及表3所示,本发明化合物抑制BTK和JAK3激酶的活性;并且与对照组相比,在自身免疫关节炎的CIA模型中所述抑制使水肿、炎症和潮红以及抗胶原抗体值减少;而且还降低了组织病理学测试中血管翳的形成。关节炎的啮齿动物模型中的以上结果表明,本发明化合物可为患有类风湿性关节炎的患者提供临床作用。

[0627] 此外,与对照组相比,本发明化合物显著降低人外周血单核细胞(PBMC)和T淋巴细胞、B淋巴细胞、细胞和巨噬细胞中富含的鼠脾细胞中白介素-6(IL-6)和TNF- α 的分泌,以上所述细胞为用佛波醇-12-豆蔻酸酯-13-乙酸酯(PMA)、植物凝集素(PHA)、罗奴霉素和刺激淋巴细胞的另一些物质处理之后的细胞。这证实本发明的化合物抑制淋巴细胞的活化。

[0628] <表19>

[0629] 关节炎临床评分的评价

[0630]

等级	特征
0	在爪、踝和踝关节中无水肿和潮红
1	在踝或踝关节中有潮红和轻微水肿
2	由踝关节至踝普遍有潮红和轻微水肿
3	由踝关节至趾关节有潮红和水肿
4	在整个关节、爪和脚趾中有严重的水肿或痉挛性四肢瘫痪

[0631] 尽管根据以上的具体实施方案已对本发明进行了描述,但是应认识到本领域技术人员可对本发明做出多种修改和变化,其也属于所附权利要求中所限定的本发明的范围。

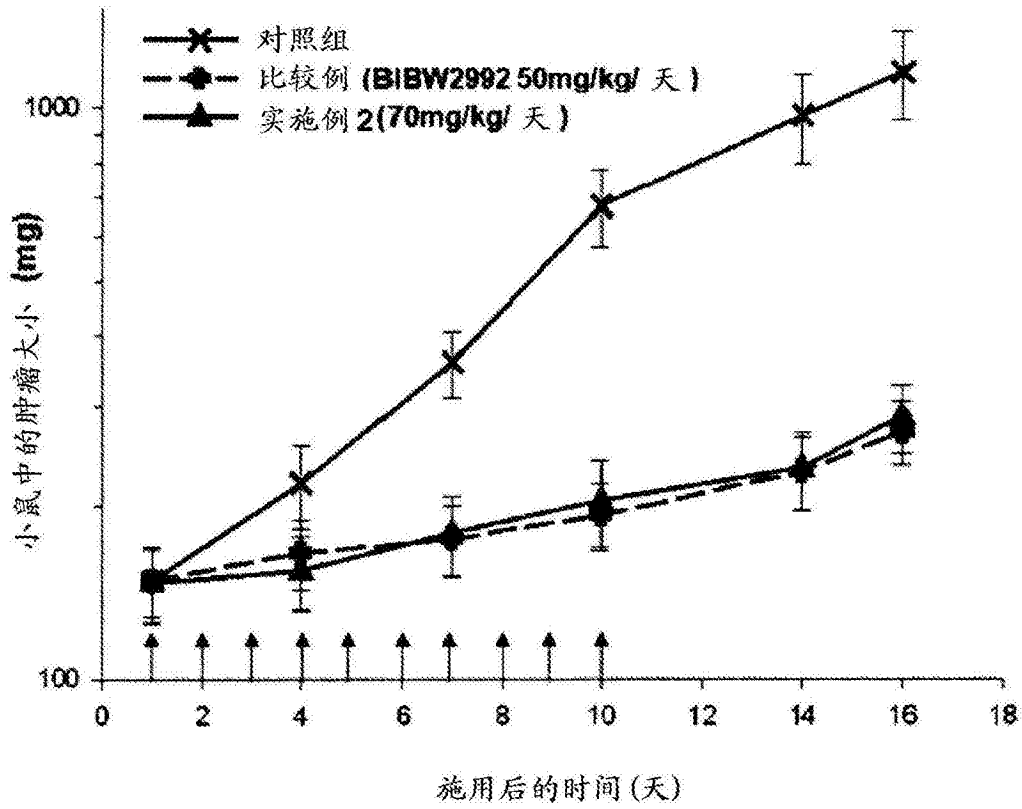


图1

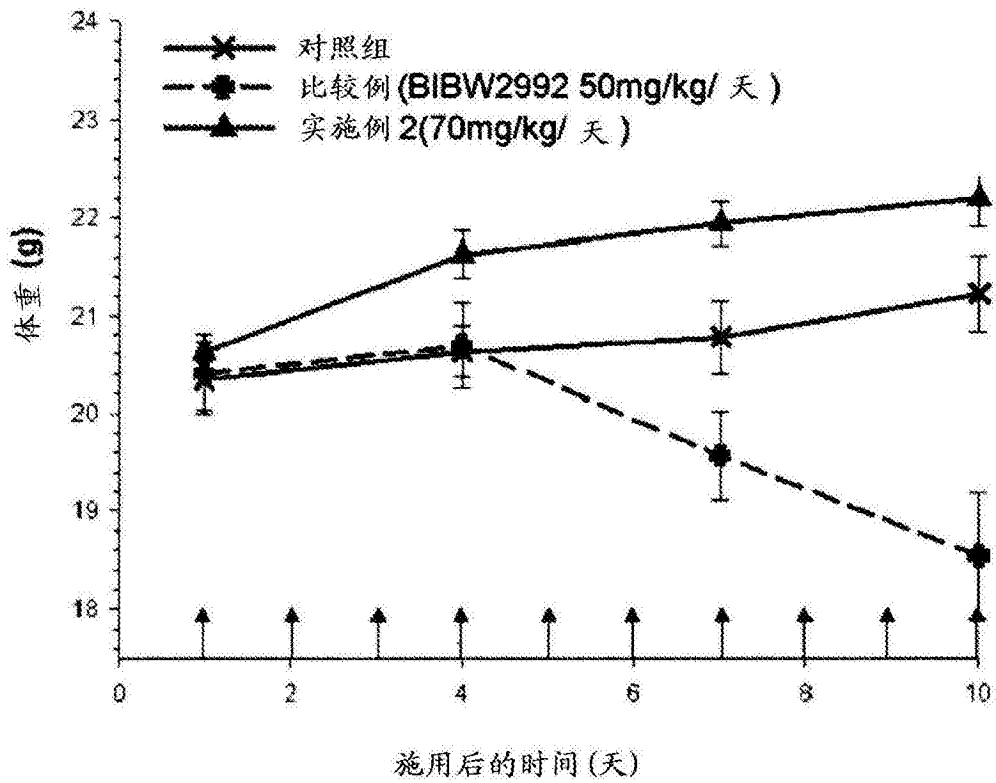


图2

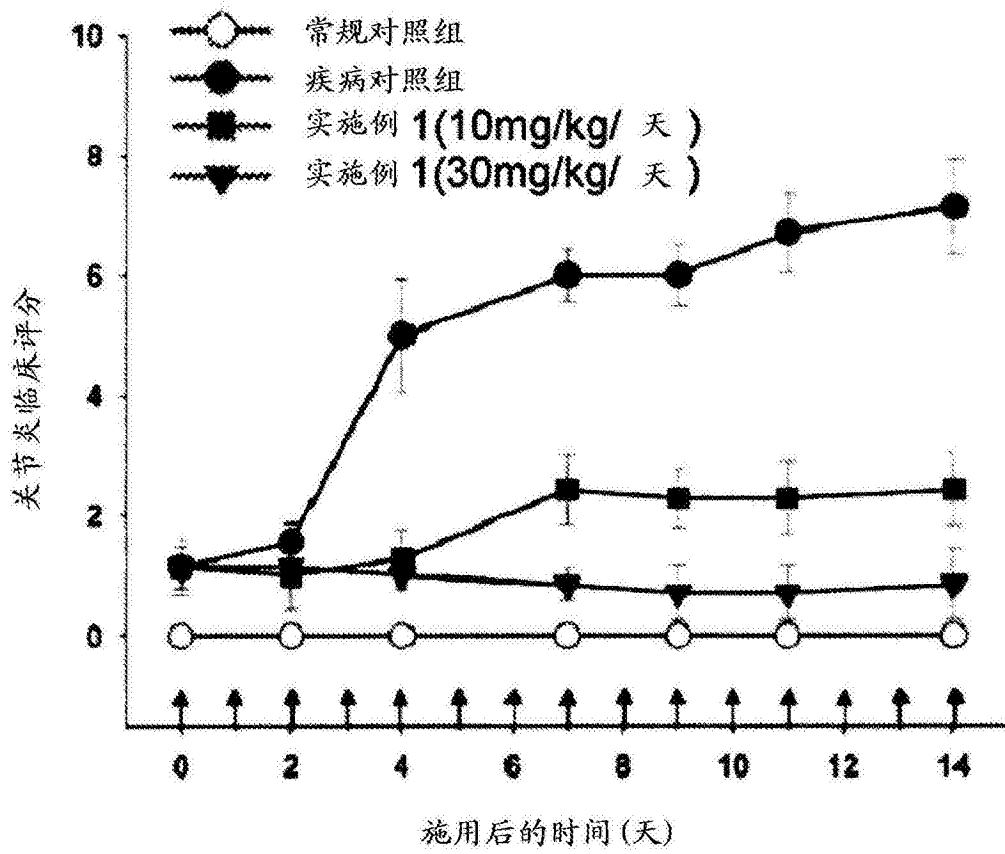


图3