

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 2 月 15 日 (15.02.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/028438 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/525** (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 35/04** (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/094620

(22) 国际申请日: 2017 年 7 月 27 日 (27.07.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201610647295.0 2016 年 8 月 9 日 (09.08.2016) CN

(71) 申请人: 南京天印健华医药科技有限公司 (NANJING INNOCARE PHARMA TECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区南京生命科学小镇龙眠大道 568 号 8 号楼, Jiangsu 211100 (CN)。

(72) 发明人: 孔祥龙(KONG, Xianglong, Norman); 中国江苏省南京市江宁区南京生命科学小镇龙眠大道 568 号 8 号楼, Jiangsu 211100 (CN)。周超(ZHOU, Chao); 中国江苏省南京市江宁区南京生命科学小镇龙眠大道 568 号 8 号楼, Jiangsu 211100 (CN)。陈向阳(CHEN, Xiangyang); 中国北京市昌平区中关村生命科学园生命园路 8 号院 8 号楼, Beijing 102206 (CN)。

(74) 代理人: 中国专利代理(香港)有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政区湾仔港湾道 23 号鹰君中心 22 号楼, Hong Kong (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则 4.17 的声明:

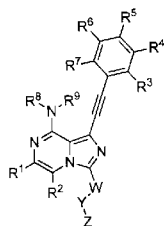
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND AS FGFR INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为 FGFR 抑制剂的杂环化合物



(1)

(57) Abstract: A class of heterocyclic compounds, a pharmaceutical composition comprising same, a preparation method therefor and use thereof as a fibroblast growth factor receptor FGFR inhibitor. The inhibitor is a heterocyclic compound represented by formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug, a solvate, a polymorph, an isomer, a stable isotopic derivative thereof, or a pharmaceutical composition comprising same. The described compounds can be used for treating or preventing related diseases mediated by FGFR, such as cancers.

(57) 摘要: 一类杂环化合物、含有其的药物组合物、以及它们的制备方法和其作为成纤维细胞生长因子受体 FGFR 抑制剂的用途。该抑制剂为式 I 所示的杂环化合物, 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂化合物、多晶型体、异构体、稳定同位素衍生物或含有其的药物组合物。上述化合物可用于治疗或预防由 FGFR 介导的相关疾病, 如癌症。



WO 2018/028438 A1

作为 FGFR 抑制剂的杂环化合物

技术领域

本发明涉及一类杂环化合物以及含有其的药物组合物的制备方法，
5 和其作为成纤维细胞生长因子关联受体 FGFR 抑制剂的用途。本发明
涉及的化合物可用于治疗或预防由 FGFR 介导的相关疾病，如癌症。

背景技术

成纤维母细胞生长因子受体 (FGFR, Fibroblast Growth Factors
Receptor) 属于受体型蛋白酪氨酸激酶, 该家族主要包括 FGFR1、FGFR2、
10 FGFR3 和 FGFR4 四位成员。FGFR 参与调节细胞增殖、凋亡、迁移、新
生血管生成等多个过程。由于作用广泛, FGFR 及其他 RTK 在正常情况
下受到严格调控。在肿瘤中, 如在肝癌、膀胱癌、肺癌、乳腺癌、前
列腺癌等, FGFR 激活突变或者配体/受体过表达导致其持续组成型激活,
不仅与肿瘤的发生、发展、不良预后等密切相关, 并且在肿瘤新生血
15 管生成、肿瘤的侵袭与转移等过程中也发挥重要作用。因此, FGFR 被
公认为是抗肿瘤重要靶点, FGFR 小分子抑制剂的研发逐步受到越来越
多的关注。

成纤维生长因子 (FGF) 与受体 FGFR 结合后使受体胞内段酪氨酸
残基或靶蛋白酪氨酸残基磷酸化激活, 继而通过多种胞内信号传导分
20 子活化相关传导途径。目前阐明 FGF 诱导的下游级联信号通路有:
(1) PKC 路径; (2) Ras/Raf /MEK/Erk 路径; (3) JAK/STAT 路径; (4) PI3K
途径。有趣的是, FGF 信号可激活蛋白激酶 Erk1 和 Erk2, 且激酶活性持
续时间明显长于表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 诱导的磷
酸化激酶持续时间; 不同路径的活化还能够磷酸化 Myc、Fos 等早期转
25 录因子, 促使相关靶基因转录; 同时 FGFR 磷酸化后还可直接转入细胞
核内发挥作用。

FGFR1 的突变可导致 3 种遗传性疾病: Kallman 综合征、Pfeiffer 综
合征和 Osteoglophonic dysplasia, 一些肿瘤中也发现 FGFR1 信号异常,
如研究发现在乳腺癌、脑胶质瘤、肝癌细胞等有高水平的表达, 且
30 FGFR1 介导的信号传递异常与纤维化疾病如肺纤维化、肝硬化等有密
切关系, 研究也发现 FGFR1 突变与非小细胞肺癌以及肺鳞状细胞癌相
关。已发现的 20 多种 FGF 中, FGFR1 可以和 10 多种 FGF 结合, 但是优先

选择与FGF1(酸性成纤维细胞生长因子)和FGF2(碱性成纤维细胞生长因子)结合,它们具有刺激成纤维细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞和神经细胞生长的生物学活性,FGFR1是它们的高亲合性受体。当FGF与FGFR1胞外段结合后,受体细胞内段酪氨酸激酶活性区首先发生自身磷酸化,然后使受体靶蛋白发生反式磷酸化,通过蛋白质级联反应将配体的信号传递给细胞核,表现为促进损伤修复、胚胎发育、骨骼形成、血管新生和神经再生等功效。

FGFR2在胚胎发育和组织修复中发挥着重要作用,在骨骼和血管生成中的作用更为显著,也发现与肿瘤血管的形成、肿瘤的分期、转移、预后及化疗效密切相关,在多种人类恶性肿瘤都出现高表达,基因扩增或错义突变,如在胃癌,肺癌,乳腺癌,卵巢癌和子宫内膜癌等恶性肿瘤中普遍存在。在慢性炎症、吸烟,过高的热量摄取、运动减少的过程中,FGFR2的信号失控导致表观遗传修饰与基因变异的积累致使癌症的发生。FGFR2是进展期胃癌侵袭特性的基础,与胃癌的病理类型、临床分期、淋巴结及远处转移密切相关。FGFR2与多种FGFs具有高度亲和力。但是FGFR2的胞外区mRNA的选择性剪接使该区的C端成为高度可变区,产生具有跨膜结构的高亲和力FGFR2-IIIb或FGFR2-IIIc两种亚型。FGFR2-IIIb主要在上皮细胞中表达,FGFR2-IIIc主要在间质细胞中表达。而间质细胞表达的FGF7和FGF10能特异性地激活FGFR2-IIIb,其中,FGF10与FGFR2IIIb亲和力较高,是FGFR2IIIb的特异性配体。而FGF2、FGF4、FGF6、FGF8和FGF9则特异性激活FGFR2-IIIc。研究发现胃间质细胞分泌来源的FGF7可促进胃癌细胞生长,细胞恶性程度越高,FGFR2-IIIb表达程度越高,而胃间质纤维细胞未发现FGFR表达。围绕FGFR2分子进行的大量研究表明,针对FGFR2的单克隆抗体对FGFR2高表达或活化的胃癌细胞具有明显的抑制作用,联合化疗应用对胃癌的抑制具有协同作用,显示出以FGFR2为治疗靶点治疗进展期胃癌具有良好的应用前景。

FGFR3在骨骼、关节软骨发育过程中以及关节软骨细胞稳态维持中发挥重要作用,在骨关节炎中也起重要作用,研究发现FGFR3基因突变激活会导致一系列遗传性骨骼发育缺陷,如致死性侏儒症、软骨发育不全、颅缝早闭综合征等。近来,肿瘤研究发现多发性骨髓瘤、宫颈癌和膀胱癌中存在FGFR3基因突变,特别是在原发性和淋巴结转

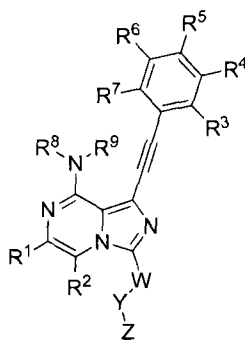
移的膀胱癌均发现突变。FGFR3胞外区域中不同的mRNA剪接机制产生了不同的FGFR3受体同系物，如：FGFR3a、FGFR3b、FGFR3c，这些同系物的不同在于它们与配体结合的选择倾向性和亲和力及组织表达性不同，如FGFR3b是人类上皮细胞中的主要存在形式，其也是膀胱癌
5 中发现的主要突变形式。在发现的23种FGFs中，FGF9和FGF18是FGFR3b的相对特异性配体。因此，靶向FGFR3治疗，也许会为膀胱癌病人带来一线曙光。

FGFR4是肝脏中主要的FGF受体亚型。迄今发现的20多种成纤维生长因子（FGF）中有10个能与FGFR4结合，其中仅有FGF19与FGFR4特
10 异性结合。近年来研究表明，FGFR4 的改变，如过表达、突变、易位、和截短等，与多种癌症的进展有关，包括横纹肌肉瘤、肾细胞癌、骨髓瘤、乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌和肝细胞癌等。

因此，可以预测，抑制FGFR的化合物可以用于治疗和预防FGFR介导的相关疾病，如癌症，包括肝癌（尤其是肝细胞癌）、膀胱癌、肺
15 癌、乳腺癌、前列腺癌、横纹肌肉瘤、肾细胞癌、骨髓瘤、胃癌和结肠癌。

发明内容

本发明提供作为 FGFR 抑制剂的一种如式（I）所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物及药学上可接受的盐：



(I)

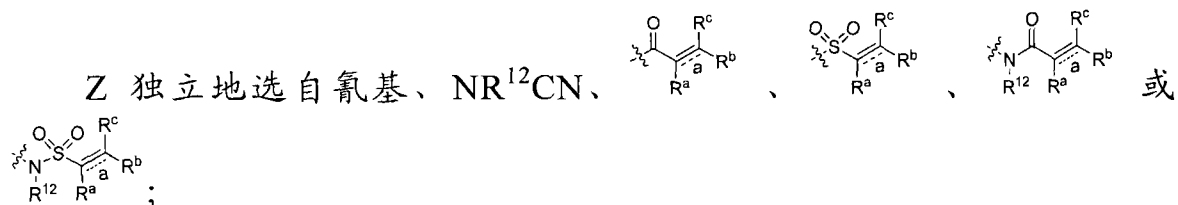
R^1 、 R^2 独立地选自氢、C1-C6烷基、卤素或氰基；

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 为氢、卤素、C1-C6烷基、C3-C8环基、C2-C6
炔基、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ ；

25 R^8 、 R^9 独立地选自氢、C1-C6烷基；

W为C1-C6烷基或不存在；

Y 不存在或者选自 C3-C8 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个 G^1 所取代；



5 键 a 为双键或三键；

当键 a 为双键时， R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地选自 H、氰基、卤素、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基，其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^2 所取代；

10 R^a 和 R^b 或 R^b 和 R^c 可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子的环；

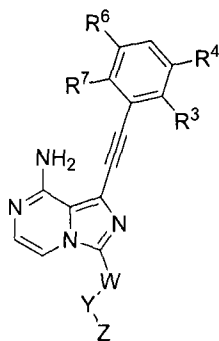
当键 a 为三键时， R^a 和 R^c 不存在， R^b 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基，其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^3 所取代；

15 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基，其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^4 所取代；

G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 各自独立地选自卤素、氰基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环基、3-8 元杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$ ，其中
20 所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自卤素、氰基、C1-C8 烷基、C3-C8 环基、3-8 元杂环基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$ 的取代基所取代；

25 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、2-6 元杂烷基、C3-C8 环基、3-8 元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且 m 为 1 或 2。

在一个实施方案中，本发明提供一种通式 (I) 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其特征
30 在于：所述的如式 I 所示的化合物为式 (II)：

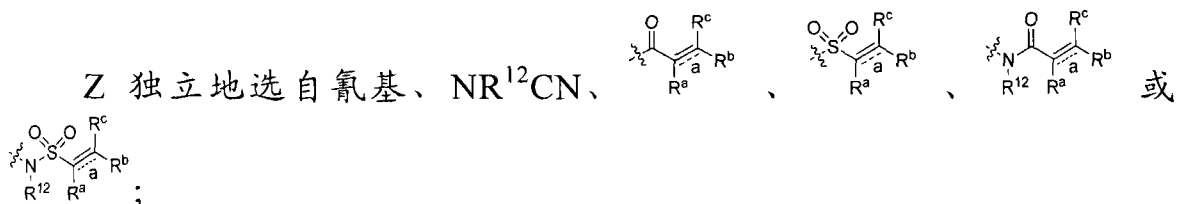


(II)

R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 为氢、卤素、C1-C6烷基、C3-C8环基、C2-C6炔基、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$;

5 W为C1-C6烷基或不存在;

Y不存在或者选自C3-C8环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个 G^1 所取代;



10 键a为双键或三键;

当键a为双键时, R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地选自H、氰基、卤素、C1-C6烷基、C3-C8环基或3-8元杂环基,其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^2 所取代;

R^a 和 R^b 或 R^b 和 R^c 可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子
 15 的环;

当键a为三键时, R^a 和 R^c 不存在, R^b 独立地选自H、C1-C6烷基、C3-C8环基或3-8元杂环基,其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^3 所取代;

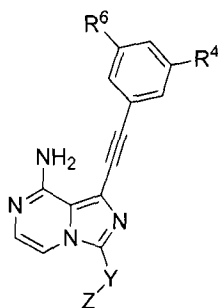
R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自H、C1-C6烷基、C3-C8环基或3-8元
 20 杂环基,其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^4 所取代;

G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 各自独立地选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环基、3-8元杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$,其中
 25 所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环基、3-8元杂环基、 $-OR^{13}$ 、

-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-NR¹³R¹⁴、
-NR¹³C(O)R¹⁴、-NR¹³C(O)NR¹⁴R¹⁵、-S(O)_mR¹³或-NR¹³S(O)_mR¹⁴的取代
基所取代；

R¹³、R¹⁴和R¹⁵各自独立地选自H、C1-C6烷基、2-6元杂烷基、
5 C3-C8环基、3-8元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且m为1或
2。

在另一个实施方案中，本发明提供一种通式(I)所示的化合物、其
异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其特征
在于：所述的如式(I)所示的化合物为式(III)：



(III)

R⁴、R⁶为氢、卤素、C1-C6烷基、C3-C8环基、C2-C6炔基、-OR¹⁰、
-C(O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰R¹¹；

Y选自3-7元杂环基，其中所述杂环基可被一个或多个G¹所取代；

15 Z独立地选自 ；

键a为双键或三键；

当键a为双键时，R^a、R^b和R^c各自独立地选自H、氰基、卤素、
C1-C6烷基、C3-C8环基或3-8元杂环基，其中所述烷基、环基和杂环
基任选可被一个或多个G²所取代；

20 R^a和R^b或R^b和R^c可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子
的环；

当键a为三键时，R^a和R^c不存在，R^b独立地选自H、C1-C6烷基、
C3-C8环基或3-8元杂环基，其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一
个或多个G³所取代；

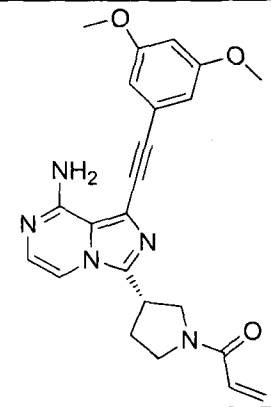
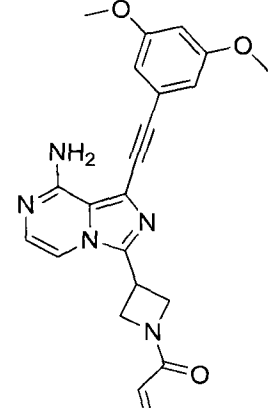
25 R¹⁰和R¹¹独立地选自H、C1-C6烷基、C3-C8环基或3-8元杂环基，
其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个G⁴所取代；

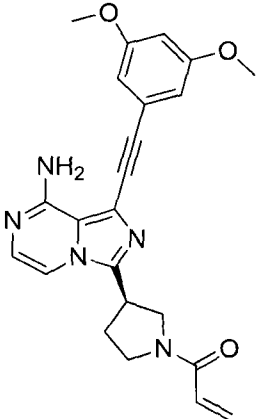
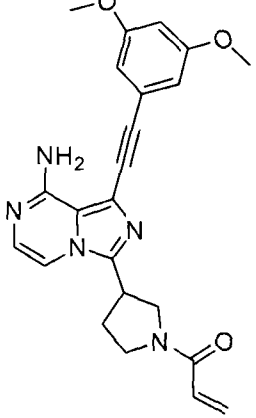
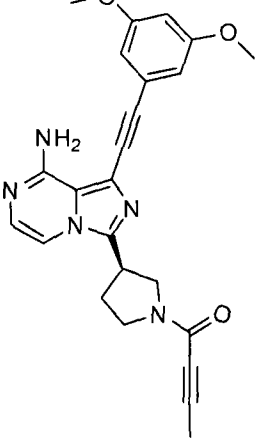
G¹、G²、G³、G⁴各自独立地选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C2-C6
烯基、C2-C6炔基、C3-C8环基、3-8元杂环基、芳基、杂芳基、-OR¹³、

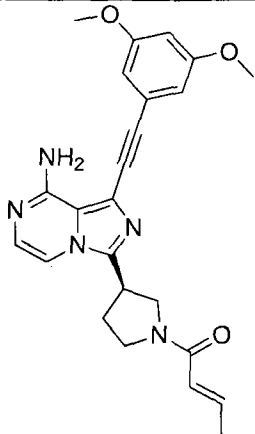
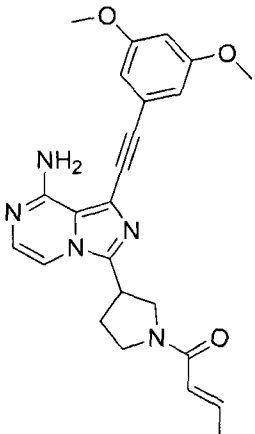
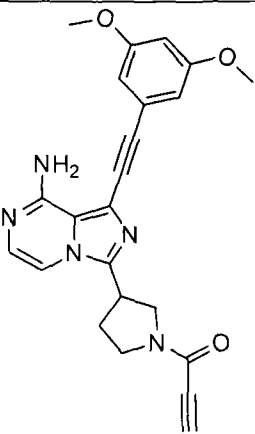
- OC(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-NR¹³R¹⁴、
 -NR¹³C(O)R¹⁴、-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴、-S(O)_mR¹³或-NR¹³S(O)_mR¹⁴，其中
 所述烷基、烯基、炔基、环基、3-8元杂环基、芳基和杂芳基任选可被
 一个或多个选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环基、3-8元杂环基、
 5 -OR¹³、-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)OR¹³、-C(O)NR¹³R¹⁴、-C(O)R¹³、-NR¹³R¹⁴、
 -NR¹³C(O)R¹⁴、-NR¹³C(O)NR¹⁴R¹⁵、-S(O)_mR¹³或-NR¹³S(O)_mR¹⁴的取代
 基所取代；

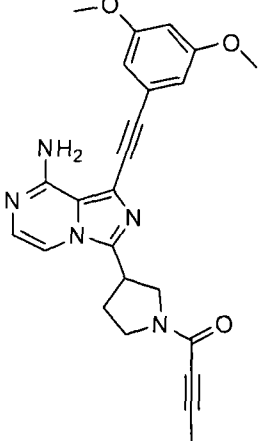
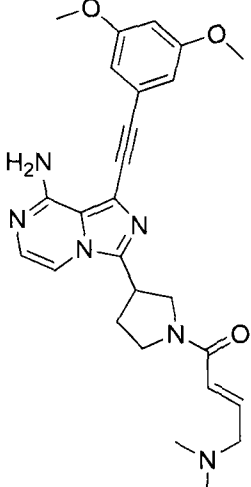
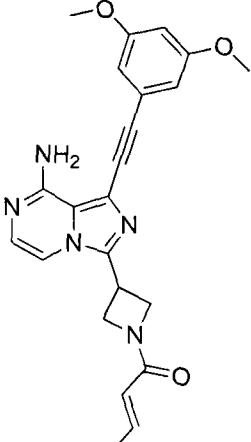
R¹³、R¹⁴和R¹⁵各自独立地选自H、C1-C6烷基、2-6元杂烷基、C3-C8
 环基、3-8元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且m为1或2。

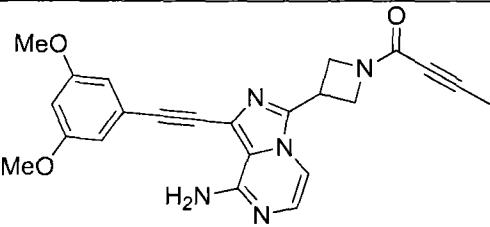
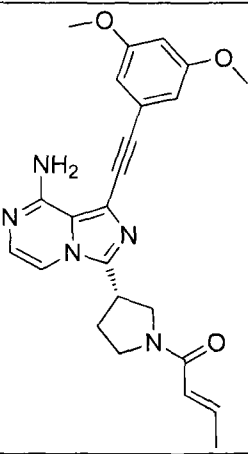
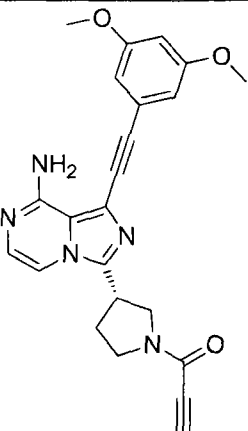
- 10 本发明特别优选的化合物包括，但不限于：

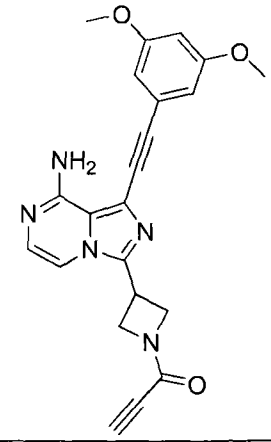
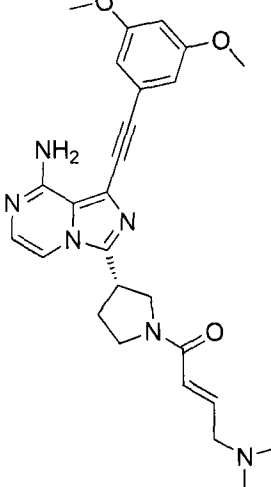
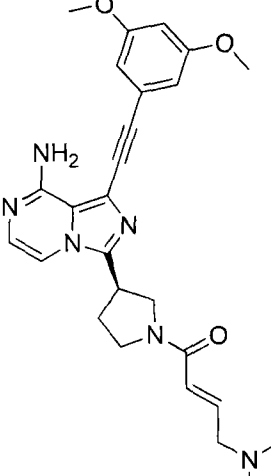
1.	 (S)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 -8-胺
2.	 1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪 -8-胺

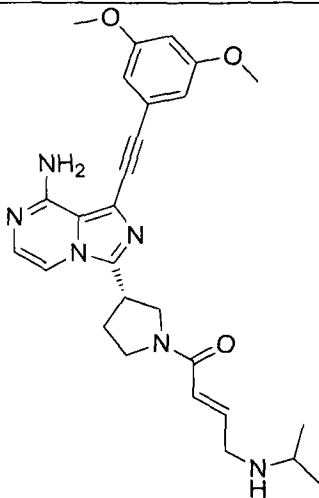
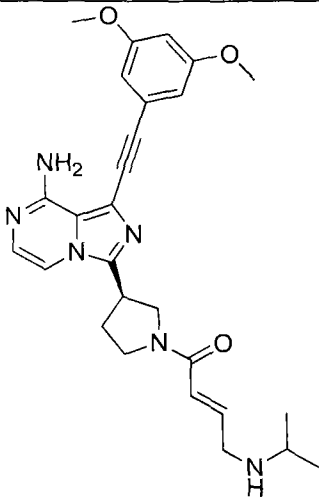
3.	
	(R)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
4.	
	1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
5.	
	(R)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-炔酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

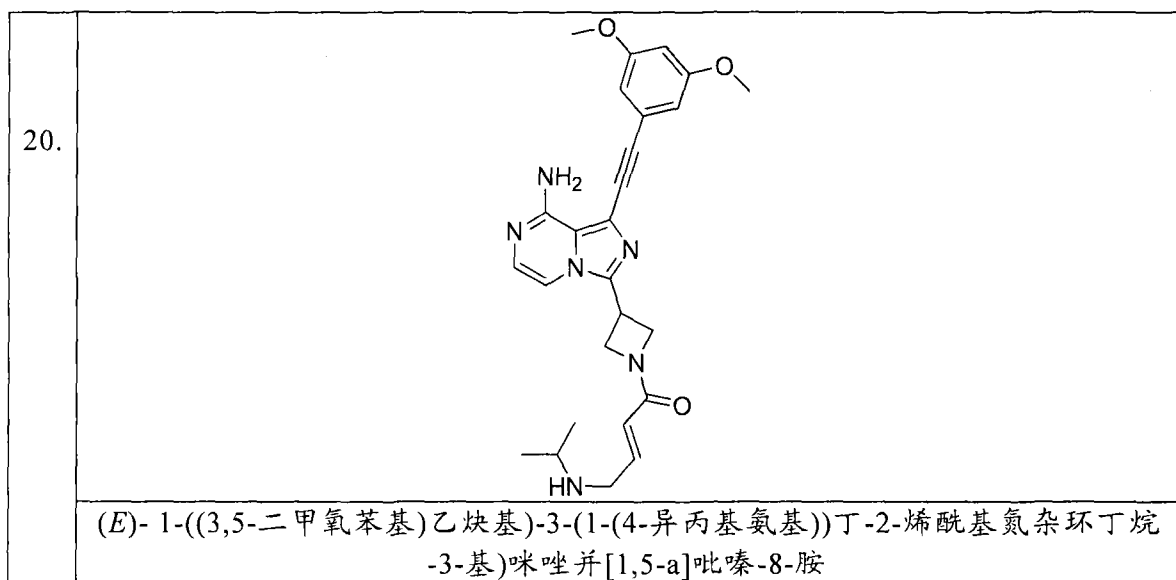
6.	 (R)-(E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
7.	 (E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
8.	 1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙炔酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

9	
	1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-炔酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
10.	
	(E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-(4-二甲氨基))丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
11	
	(E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-烯酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

12	
	1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-炔酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
13	
	(S)-(E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
14	
	(S)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙炔酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

15	 1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙炔酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
16	 (S)-(E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-(4-二甲氨基))丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
17	

	(R)- (E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-(4-二甲氨基))丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
18.	
	(S)- (E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-(4-异丙基氨基))丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺
19.	
	(R)- (E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-(4-异丙基氨基))丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐。

本发明化合物为 FGFR 有效抑制剂，因此本发明化合物可用于治疗或者预防 FGFR 相关性疾病，包括但不限于肿瘤和炎症性疾病，例如骨关节炎。本发明化合物可用于治疗或者预防 FGFR 相关性癌症，例如横纹肌肉瘤、肾细胞癌、多发性骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌和肝癌（例如肝细胞癌），更具体为肝细胞癌和膀胱癌。

10 本发明进一步涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐、或所述药物组合物在制备
15 药物中的用途，其中所述药物用于治疗或者预防FGFR介导的疾病，例如肿瘤。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或所述药物组合物在制备治疗和/或预防肿瘤和炎症性疾病
20 的药物中的用途。

根据本发明，所述药物可以是任何药物剂型，包括但不限于片剂、

胶囊剂、溶液剂、冻干制剂、注射剂。

本发明的药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。这种单位可根据治疗的病症、给药方法和患者的年龄、体重和状况包含例如0.5毫克至1克，优选1毫克至700毫克，特别优选5毫克至300毫克的本发明的化合物，或药物制剂可以以每剂量单位包含预定量的活性成分的剂量单位形式给药。优选剂量单位制剂是包含如上指示的日剂量或分剂量或其相应分数的活性成分的那些。此外，可以使用制药领域中公知的方法制备这种类型的药物制剂。

本发明药物制剂可适于通过任何所需的合适方法给药，例如通过经口（包括口腔或舌下）、直肠、经鼻、局部（包括口腔、舌下或经皮）、阴道或肠道外（包括皮下、肌内、静脉内或皮内）方法给药。可以使用制药领域中已知的所有方法通过例如将活性成分与一种或多种赋形剂或一种或多种辅助剂合并来制备这样的制剂。

本发明还涉及一种治疗或者预防FGFR介导的疾病（例如肿瘤）的方法，其包括给予有需要的患者治疗有效量的本发明所述化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐、或本发明所述的药物组合物。

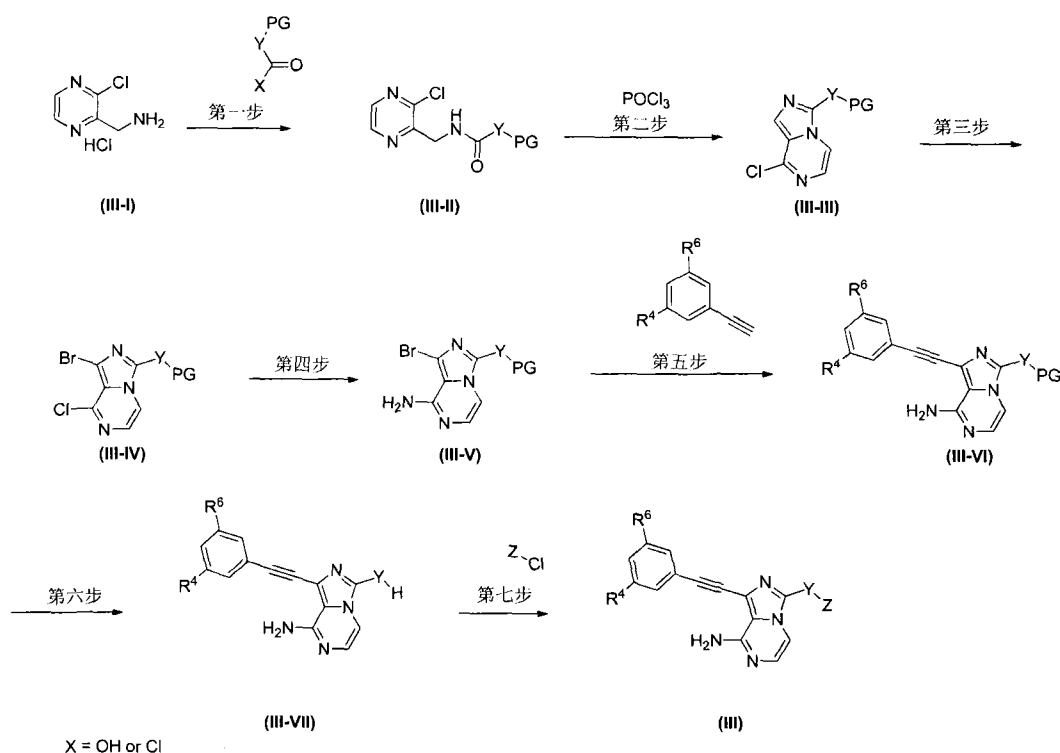
本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂。其用于治疗或者预防FGFR介导的疾病，例如肿瘤或炎症性疾病。

本发明的另一方面涉及作为治疗和/或预防肿瘤等疾病的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐。

25 制备流程

本发明通过提供制备所述化合物的方法。

流程1



第一步:

- Y为氮杂的4-5元环, PG为Y环中氮上的保护基, 如苄氧酰基等, Y与PG在反应前后不变, 当X = OH 时, 反应在二氯甲烷中进行, 同时加入二异丙基乙基胺作碱, 使用的缩合剂为O-苯并三氮唑-N,N,N,N-四甲基脲四氟硼酸盐, 反应在室温下进行; 当X = Cl 时, 反应在二氯甲烷中进行, 同时加入三乙胺作碱, 反应在室温下进行; 反应得到化合物(VI-II);

第二步:

- Y与PG在反应前后不变, 当Y为氮杂环丁烷时, 反应在乙腈中进行, 加入的缩合剂为三氯氧磷, 并加入吡啶作碱, 反应在室温下进行; 当Y为吡咯烷时, 反应在乙腈中进行, 加入的缩合剂为三氯氧磷, 并加入催化量的N,N-二甲基甲酰胺, 反应需加热; 反应得到化合物(VI-III);

第三步:

- Y与PG在反应前后不变, 溴代反应使用N-溴代丁二酰亚胺作为溴代试剂, N,N-二甲基甲酰胺做溶剂, 反应在室温下进行; 反应得到化合物(VI-IV);

第四步:

Y与PG在反应前后不变,胺的亲核取代反应使用30%的氨水作为亲核试剂,异丙醇作为溶剂,反应需加热,在封管中进行;反应得到化合物(VI-V);

第五步:

- 5 Y与PG在反应前后不变,偶联反应需加入3,5-二取代苯炔, *N,N*-二甲基甲酰胺做溶剂,三乙胺作碱,加入催化量的碘化亚铜与[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钨,反应需加热,反应得到化合物(VI-VI);

第六步:

- 10 Y在反应前后不变,使用浓盐酸水溶液脱保护,在室温反应,PG保护基脱去变为质子,反应得到化合物(VI-VII);

第七步:

使用相应的酰氯或氯代物, Y, Z在反应前后不发生变化,使用四氢呋喃和 *N,N*-二甲基甲酰胺做溶剂,三乙胺作碱,室温下反应,反应得到化合物(VI);

- 15 具体实施方式

本发明的详细说明

除非有相反陈述,否则下列用在本申请说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

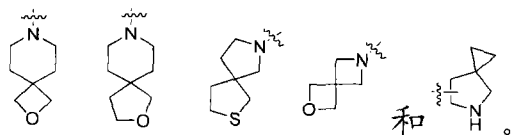
- 20 在本文中使用的表示方式“C_x-C_y”表示碳原子数的范围,其中 x 和 y 均为整数,例如 C₃-C₈ 环基表示具有 3-8 个碳原子的环基, -C₀-C₂ 烷基表示具有 0-2 个碳原子的烷基,其中 -C₀ 烷基是指化学单键。

- “烷基”指饱和的脂族烃基团,包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团,例如可以是 1 至 18 个碳原子、1 至 12 个碳原子、1 至 8 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子的直链和支链基团。非限制性
25 实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、及其各种支链异构体等。烷基可以是任
30 选取代的或未取代的。

“环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃基,其包括 3 至 12 个环原子,例如可以是 3 至 12 个、3 至 10 个、3 至 8 个或 3 至 6 个

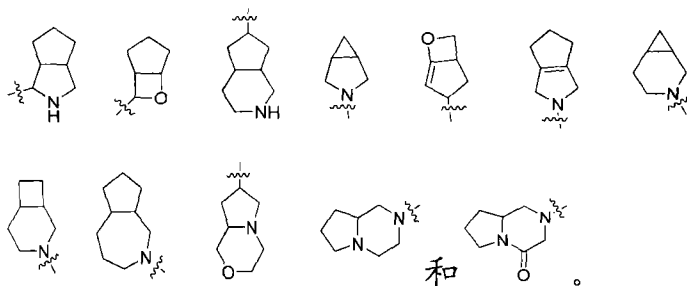
环原子, 或者可以是 3、4、5、6 元环。单环环基的非限制性实例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。环基可以是任选取代的或未取代的。

- 5 “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃基, 其包括 3 至 20 个环原子, 例如可以是 3 至 16 个、3 至 12 个、3 至 10 个、3 至 8 个或 3 至 6 个环原子, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分, 其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子, 其中 1~4 个是杂原子, 更优选杂环基环包含 3 至 10 个环原子、更优选包括 3 至 8 个环原子, 最优选 5 元环或 6 元环, 其中 1~4 个是杂原子, 更优选 1~3 个是杂原子, 最优选 1~2 个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。
- 10
- 15 “螺杂环基”指 5 至 20 元, 单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺环基和双螺环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环基。螺环基的非限制性实例包含:
- 20

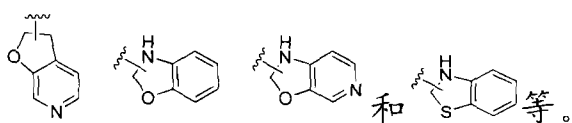


- “稠杂环基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更
- 25
- 30 优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例

包含:

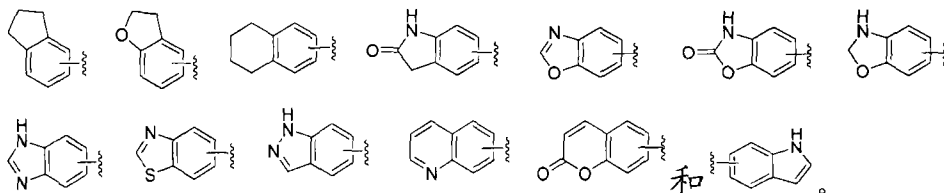


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环基环上, 其中与母体
5 结构连接在一起的环为杂环基, 非限制性实例包含:



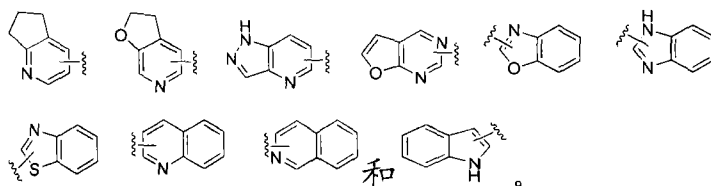
杂环基可以是任选取代的或未取代的。

“芳基”指 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子
10 对的环)基团, 具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的
环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基和萘基, 最优选苯基。所述芳基
环可以稠合于杂芳基、杂环基或环基环上, 其中与母体结构连接在一
起的环为芳基环, 非限制性实例包含:



15 芳基可以是取代的或未取代的。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子, 5 至 14 个环原子的杂芳族体
系, 其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为 5 至 10 元。更优选杂芳基是
5 元或 6 元, 例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、
嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基等, 所述杂芳
20 基环可以稠合于芳基、杂环基或环基环上, 其中与母体结构连接在一
起的环为杂芳基环, 非限制性实例包含:



杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氰基”指-CN。

“烯基”指含有至少 1 个碳碳双键的直链、支链烃基，其可包括 2 至 20 个碳原子，例如可以是 2 至 18 个碳原子、2 至 12 个碳原子、2 至 8 个碳原子、2 至 6 个碳原子或 2 至 4 个碳原子的直链和支链基团。其中可以存在 1-3 个碳碳双键，优选存在 1 个碳碳双键。术语“C2-4 烯基”是指具有 2-4 个碳原子的烯基。包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁烯-2-基。所述的烯基可以被取代。

“炔基”是指含有至少 1 个碳碳三键的直链、支链烃基，其可包括 2 至 20 个碳原子，例如可以是 2 至 18 个碳原子、2 至 12 个碳原子、2 至 8 个碳原子、2 至 6 个碳原子或 2 至 4 个碳原子的直链和支链基团。其中可以存在 1-3 个碳碳三键，优选存在 1 个碳碳三键。术语“C2-4 炔基”是指具有 2-4 个碳原子的炔基。非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和丁炔-2-基。

“杂烷基”是指稳定的直链或者支链烃基，由指定数目的碳原子和至少一个选自氧、氮、硫的杂原子组成，其中氮、硫原子可以任选氧化，氮原子可以任选季胺化，杂原子氧、氮、硫可位于杂烷基的任意内部位置，也可以位于烷基与分子余下部分相连的位置，两个或两个以上的杂原子可以是独立的，也可以是连续的。

“烷氧基”指通过氧桥连接的所述烷基，包含烷基氧基、环烷基氧基和杂环烷基氧基。由此，“烷氧基”包含上述烷基、杂环烷基和环烷基的定义。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基替代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可

能是不稳定的。

所述取代基包括但不限于所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤素、羟基、氨基、氰基和巯基。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学
5 上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本发明所述“室温”是指15-30℃。

本发明所述，“稳定的同位素衍生物”包括：式I中任意的氢原子
10 被1-5个氘原子替代得到的同位素取代衍生物、式I中任意的碳原子被1-3个碳14原子替代得到的同位素取代衍生物或式I中任意的氧原子被1-3个氧18原子替代得到的同位素取代衍生物。

本发明所述的“药学上可接受的盐”在Berge, et al.,
“Pharmaceutically acceptable salts”, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19(1977)中有
15 讨论，并对药物化学家来说是显而易见，所述的盐是基本上无毒性的，并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄等。

本发明药学上可接受的盐可通过一般的化学方法合成。

一般情况下，盐的制备可以通过游离碱或酸与等化学当量或者过
20 量酸（无机酸或有机酸）或碱在合适的溶剂或溶剂组合物中反应制得。

本发明所述的“前药”是指化合物在体内代谢后转换成原始活性化合物。代表性地讲，前药为非活性物质，或者比活性母体化合物活性小，但可以提供方便的操作、给药或者改善代谢特性。

本发明所述“异构体”是指本发明的式（I）化合物可以有一个或
25 多个不对称中心并且可以存在外消旋体、外消旋混合物和单个非对映异构体，所有这些异构体，包括对映异构体、非对映异构体、几何异构体、构象异构体均包含在本发明中。所述几何异构体包括顺反异构体。

在本文中，术语“肿瘤”包括良性肿瘤和恶性肿瘤，例如癌症。

30 在本文中，术语“癌症”包括FGFR参与其发生的各种恶性肿瘤，包括但不限于肝癌（尤其是肝细胞癌）、膀胱癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、横纹肌肉瘤、肾细胞癌、骨髓瘤、胃癌、胰腺癌和结肠癌。

在本文中，术语“炎症性疾病”是指FGFR参与其炎症发生的任何炎症性疾病。

在本文中，术语“治疗有效量”是指包括可有效抑制FGFR的功能和/或治疗所述疾病的本发明化合物的量。

5

实施例

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

10 本发明所有化合物的结构可通过核磁共振 (^1H NMR) 和/或质谱检测 (MS) 鉴定。

^1H NMR化学位移 (δ) 以PPM记录 (单位: 10^{-6} PPM)。NMR通过Bruker AVANCE-400光谱仪进行。合适的溶剂是氘代氯仿 (CDCl_3)，氘代甲醇 (CD_3OD)，氘代二甲亚砜 ($\text{DMSO}-d_6$)，四甲基硅烷作为
15 内标 (TMS)。

低分辨率质谱 (MS) 由 Agilent 1260HPLC/6120 质谱仪测定，使用 Agilent ZORBAX XDB- C18, 4.6×50 mm, $3.5 \mu\text{m}$ ，梯度洗脱条件一：0: 95%溶剂 A1 和 5%溶剂 B1, 1-2: 5%溶剂 A1 和 95%溶剂 B1；2.01-2.50: 95%溶剂 A1 和 5%溶剂 B1。百分数为某一溶剂占总溶剂体
20 积的体积百分数。溶剂 A1: 0.01%甲酸水溶液；溶剂 B1: 0.01%甲酸的乙腈溶液；百分数为溶质占溶液的体积百分数。

薄层硅胶板是烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板。柱层析一般使用烟台黄海100-200或200-300目硅胶作为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合
25 成，或可购买自Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela

ChemBio Inc)、上海毕得医药、上海阿拉丁化学、上海迈瑞尔化学、百灵威化学等公司。

30 实施例中如无特殊说明，反应所用溶剂均为无水溶剂，其中无水四氢呋喃使用市售四氢呋喃，以钠块为除水剂，以二苯甲酮作为指示剂，氮气保护下回流至溶液呈蓝紫色，蒸馏收集，氮气保护下室温储存，其他无水溶剂购自阿拉丁化学及百灵威化学，所有无水溶剂的转

移和使用如无特殊说明，均需在氮气保护下进行。

实施例1中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。

5 氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作3次。

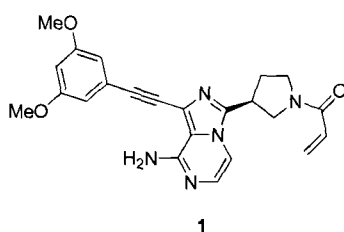
实施例1中如无特殊说明，反应的温度为室温，温度范围是15℃-30℃。

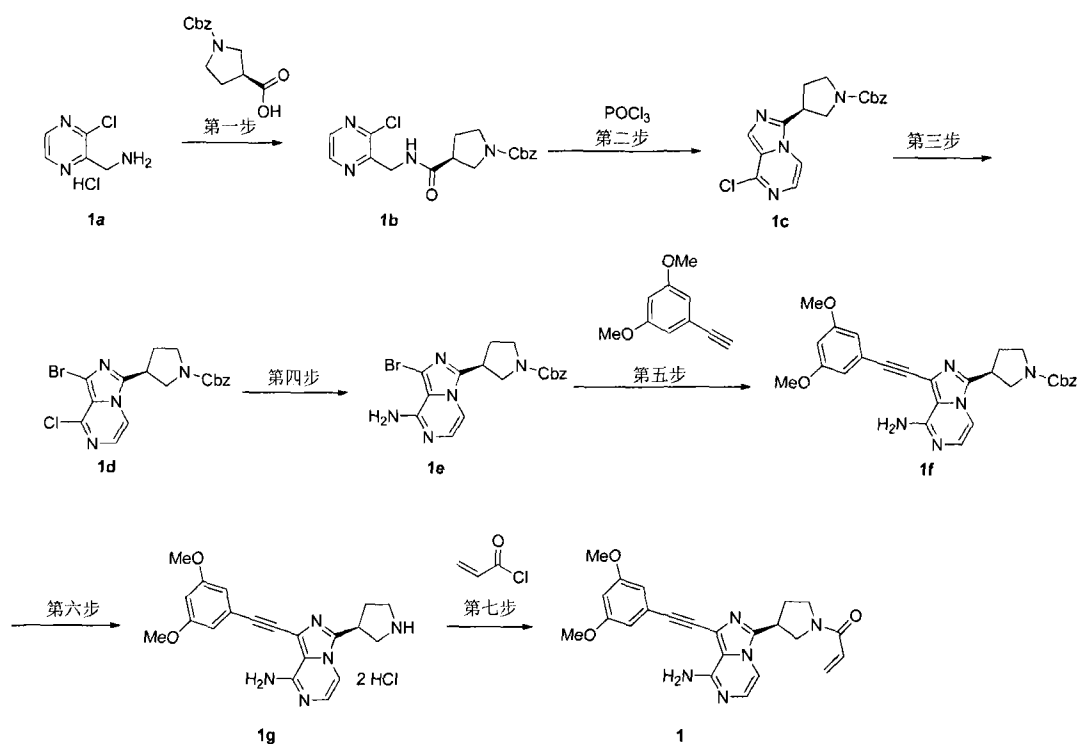
实施例1中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

15 实施例1

(S)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺





第一步

(S)-3-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-甲酸苄酯

将化合物(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 1a(3.1 g, 21.7 mmol)、O-苯并三氮唑-N,N,N,N-四甲基脲四氟硼酸盐(7.1 g, 22 mmol)、二异丙基乙基胺(9.3 g, 72 mmol)和二氯甲烷(100 mL)混合, 室温下分批加入(S)-1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-甲酸(4.5 g, 18 mmol), 室温下搅拌16小时。此混合物用30 mL水淬灭, 分出有机相, 水相用二氯甲烷(50 mL × 2)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(50 mL × 2)洗涤。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压除去溶剂得粗品, 通过快速柱层析(二氯甲烷/甲醇 20:1)纯化得到目标产物(S)-3-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-甲酸苄酯 1b(4.85 g, 13.0 mmol, 黄色油)。产率: 72%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H), 6.92-6.85 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.88-3.51 (m, 3H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.31-2.07 (m, 2H)。

第二步

(S)-3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

室温下向化合物(S)-3-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-

甲酸苄酯1b(4.85 g, 11.8 mmol)的乙腈溶液(60 mL)中滴加三氯氧磷(9.2 g, 60 mmol)和*N,N*-二甲基甲酰胺(0.1 mL), 氮气保护下加热到80 °C 搅拌2小时。冷却至室温, 减压除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 用二氯甲烷萃取(80 mL X 3), 合并有机相, 用饱和食盐水
5 (50 mL × 2)洗涤。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压除去溶剂得粗品, 通过快速柱层析(正己烷/乙酸乙酯 2:1-1:2)纯化得到目标产物(*S*)-3-(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯1c(1.41 g, 3.9 mmol, 黄色油), 产率: 33 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.42-7.26 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.88-3.65 (m, 3H),
10 3.64-3.55 (m, 1H), 2.66-2.32 (m, 2H)。

第三步

(*S*)-3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

将化合物(*S*)-3-(8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 1c
15 (1.42 g, 4.0 mmol), *N*-溴代丁二酰亚胺(0.71 g, 4.0 mmol)和*N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)混合, 室温下搅拌1小时。加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取(50 mL X 3), 合并有机相, 用饱和食盐水(50 mL × 2)洗涤。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压除去溶剂得粗品, 通过快速柱层析(正己烷/乙酸乙酯 2:1-1:2)
20 纯化得到目标产物(*S*)-3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 1d(1.45 g, 3.3 mmol, 黄色油), 产率: 86 %。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 6H), 5.15 (s, 2H), 4.01-3.85 (m, 1H), 3.84-3.61 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.63-2.28 (m, 2H)。

25 第四步

(*S*)-3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

在120 mL封管中将化合物(*S*)-3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 1d(1.45 g, 3.3 mmol)溶于异丙醇(30 mL), 搅拌下滴加氨水(30%, 4 mL), 封口, 加热到100 °C继续搅拌6小时冷却至室温, 此混合物用30 mL水稀释, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 有机相用饱和食盐水(50 mL × 2)洗涤。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 残余物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇
30

20:1-10:1), 得到目标产物(*S*)-3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 1e (1.12 g, 2.7 mmol, 黄色油), 产率: 82%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.26 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.02-5.58 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H),
5 4.03-3.88 (m, 1H), 3.84-3.51 (m, 4H), 2.63-2.26 (m, 2H)。

第五步

(*S*)-3-(8-氨基-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

将化合物(*S*)-3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸
10 苄酯 1e (1.22 g, 2.7 mmol), 3,5-二甲氧基苯乙炔 (2.46 g, 15.0 mmol),
三乙胺 (3.0 g, 30 mmol) 溶于 20 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 氮气保护
下加入碘化亚铜 (60 mg, 0.3 mmol) 与[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二
氯化钨 (110 mg, 0.15 mmol), 氮气保护下加热到 80 °C 搅拌 5 小
时。冷却到室温, 此混合物用 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷
15 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水(20 mL × 2) 洗涤。将合并
的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 残余物用硅胶柱层析
纯化(二氯甲烷/甲醇 20:1-10:1), 得到目标产物(*S*)-3-(8-氨基-1-((3,5-
二甲氧苯基)乙炔基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 1f (310
mg, 0.62 mmol, 灰黄色固体), 产率: 23%。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.26 (m, 5H), 7.24-7.04 (m,
2H), 6.71 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.97-5.58 (bs, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.02-3.88
(m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.83-3.51 (m, 4H), 2.68-2.25 (m, 2H)。

第六步

(*S*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪
25 -8-胺

将化合物(*S*)-3-(8-氨基-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)咪唑并[1,5-*a*]吡
嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 1f (310 mg, 0.62 mmol, 灰黄色固体) 和
盐酸(37%, 2 mL)混合, 室温搅拌 48 小时。加入 20 mL 超纯水稀释,
用乙醚萃取 (5 mL), 水相直接减压去水, 得到目标产物(*S*)-1-((3,5-
30 二甲氧苯基)乙炔基)-3-(吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8-胺盐酸盐 1g
(196 mg, 0.45 mmol, 黄色固体), 产率: 73%。

MS *m/z*(ESI): 364 [M+1]

第七步

(*S*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

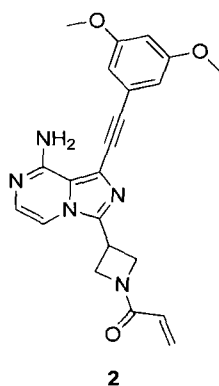
将化合物(*S*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐1g (196 mg, 0.45 mmol), 三乙胺 (200 mg, 2.0 mmol) 和无水*N,N*-二甲基乙酰胺(1.0 mL), 无水四氢呋喃 (1.0 mL) 混合, 氮气保护下0 °C搅拌10分钟。剧烈搅拌下滴加丙烯酰氯 (41.0 mg, 0.45 mmol) 的无水四氢呋喃 (1.0 mL) 溶液, 继续搅拌2分钟, 混合物用10 mL饱和碳酸氢钠水稀释淬灭, 用二氯甲烷(30 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 残余物用制备硅胶版纯化 (二氯甲烷/甲醇 20:1), 得到(*S*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺1 (57.8 mg, 0.14 mmol, 黄色固体), 产率: 31%。

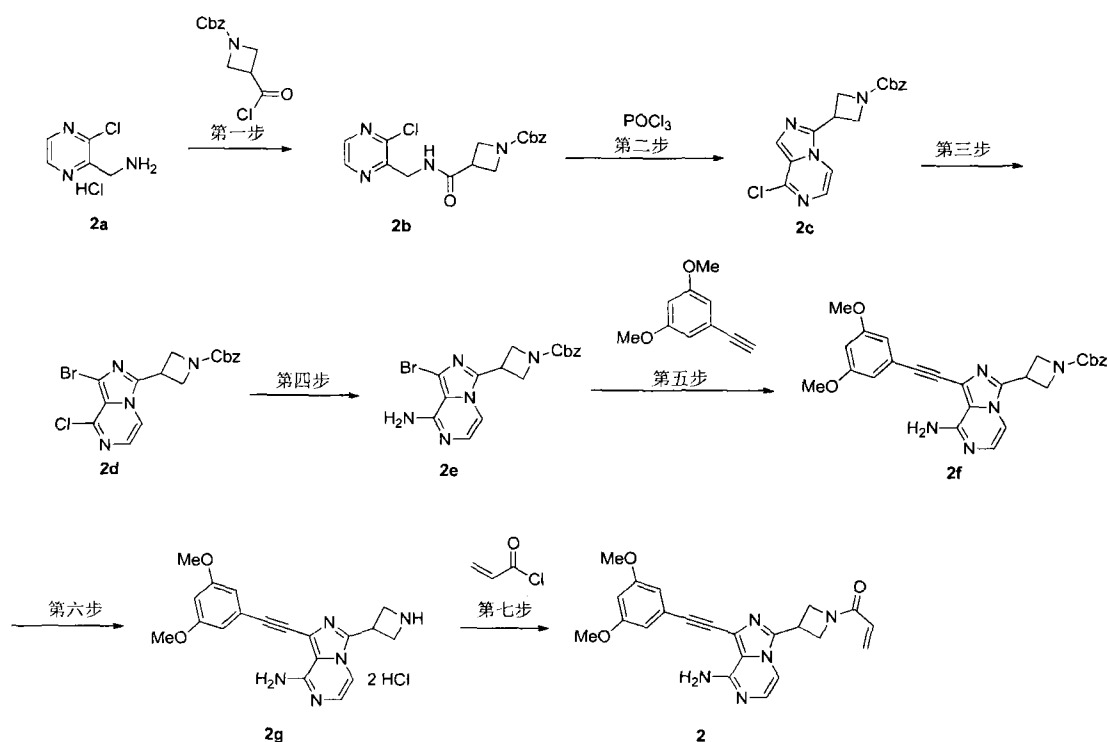
MS *m/z*(ESI): 418 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.12 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.51-6.49 (m, 1H), 6.48-6.40 (m, 2H), 5.90-5.75 (bs, 2H), 5.74-5.68 (m, 1H), 4.21-4.05 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.80-3.61 (m, 2H), 2.55-2.19 (m, 2H)。

实施例 2

1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺





第一步

3-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

将化合物(3-氯吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐 1a(0.9 g, 5.0 mmol)、*N,N*-二
 5 甲基甲酰胺 (0.02 mL) 和二氯甲烷(20 mL)混合, 室温下滴加 3-(氯甲
 酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 (1.3 g, 5.0 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5.0
 mL), 室温下搅拌 10 分钟。此混合物用 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬
 灭, 分出有机相, 水相用二氯甲烷(30 mL × 2)萃取, 合并有机相, 用
 饱和食盐水(30 mL × 2)洗涤。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过
 10 滤除去干燥剂, 减压除去溶剂得粗品, 通过快速柱层析 (二氯甲烷/甲
 醇 20:1) 纯化得到目标产物 3-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰)氮杂环
 丁烷-1-甲酸苄酯(1.20 g, 3.7 mmol, 黄色油)。 产率: 75%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* =
 2.4 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 5H), 6.91 (bs, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.71 (d, *J* = 4.4
 15 Hz, 2H), 4.27-4.19 (m, 4H), 3.40 (dd, *J* = 6.0 & 6.0 Hz, 1H)。

第二步

3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

室温下向化合物3-(((3-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰)氮杂环丁烷-1-
 甲酸苄酯2b(0.48 g, 1.5 mmol)的乙腈溶液(15 mL)中滴加吡啶(1.20 g,

15.0 mmol), 氮气保护下滴加三氯氧磷 (1.15 g, 7.5 mmol), 室温下继续搅拌0.5小时, 减压除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 用二氯甲烷萃取 (50 mL × 3)。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压除去溶剂得粗品, 通过快速柱层析 (正己烷/乙酸乙酯 3:1-1:2) 纯化得到目标产物3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯2c(0.37 g, 1.1 mmol, 黄色油), 产率: 72%。

MS m/z(ESI): 343 & 345 [M+1]。

第三步

3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

10 将化合物 3-(8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 2c (0.118 g, 0.36 mmol), *N*-溴代丁二酰亚胺 (0.071 g, 0.40 mmol) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.5 mL)混合, 室温下搅拌 1 小时。加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 (30 mL × 4)。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压除去溶剂得粗品, 通过
15 制备硅胶板 (正己烷/乙酸乙酯 1:1) 纯化得到目标产物 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 2d(0.143 g, 0.34 mmol, 黄色油), 产率: 94%。

MS m/z(ESI): 421 & 423 [M+1]。

第四步

20 3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

在 120 mL 封管中将化合物 3-(1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 2d(0.143 g, 0.34 mmol)溶于异丙醇 (10 mL), 搅拌下滴加氨水 (30%, 2 mL), 封口, 加热到 100 °C 继续搅拌 6 小时, 冷却至室温, 减压除去溶剂, 残余物用制备硅胶板纯化 (二氯甲烷/甲醇 19:1), 得到目标产物 3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 2e(0.123 g, 0.31 mmol, 黄色油), 产率: 90%。

MS m/z(ESI): 402 & 404 [M+1]。

第五步

3-(8-氨基-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯

30 将化合物 3-(8-氨基-1-溴咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 2e (0.123 g, 0.31 mmol), 3,5-二甲氧基苯乙炔 (0.740 g, 3.10

mmol), 三乙胺(0.310 g, 3.10 mmol)溶于5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 氮气保护下加入碘化亚铜(12.0 mg, 0.06 mmol)与[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钨(22.0 mg, 0.03 mmol), 氮气保护下加热到80 °C 搅拌5小时。冷却到室温, 此混合物用10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭, 用
5 二氯甲烷(50 mL × 3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水(20 mL × 2)洗涤。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 残余物用制备硅胶板纯化(二氯甲烷/甲醇 19:1), 得到目标产物 3-(8-氨基-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 2f (52.5 mg, 0.11 mmol, 灰黄色固体), 产率: 35%。

10 MS m/z(ESI): 484 [M+1]。

第六步

1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

将化合物 3-(8-氨基-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)咪唑并[1,5-a]吡嗪
15 -3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯 2f (10.5 mg, 0.02 mmol, 灰黄色固体)和盐酸(37%, 1 mL)混合, 室温搅拌3小时。加入5 mL 超纯水稀释, 用乙醚洗涤(5 mL), 水相直接减压除去水, 得到目标产物 1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐 2g (11.3 mg, 0.027 mmol, 黄色固体), 产率: 100%。

20 MS m/z(ESI): 350 [M+1]

第七步

1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

将化合物 1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(氮杂环丁烷-3-基)咪唑并
25 [1,5-a]吡嗪-8-胺盐酸盐 2g (11.3 mg, 0.027 mmol), 三乙胺(20.0 mg, 0.20 mmol)和无水 *N,N*-二甲基乙酰胺(1.0 mL), 无水四氢呋喃(1.2 mL)混合, 在氮气保护下、0 °C 搅拌10分钟。剧烈搅拌下滴加丙烯酰氯(2.0 mg, 0.022 mmol)的无水四氢呋喃(1.0 mL)溶液, 继续搅拌2分钟, 混合物用10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液稀释淬灭, 用二氯甲烷(30 mL ×
30 3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 残余物用制备硅胶板纯化(二氯甲烷/甲醇 20:1), 得到 1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺(5.5 mg,

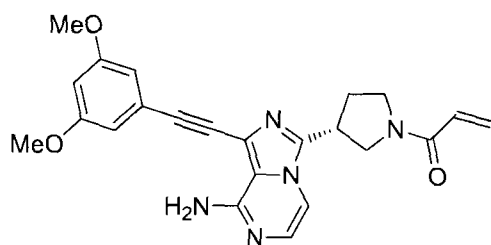
0.014 mmol, 白色固体), 两步产率: 70%。

MS m/z (ESI): 404 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.12 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 17.2$ Hz, 1H), 6.06-5.78 (bs, 2H), 5.72 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.66 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.81 (s, 6H)。

实施例3

(*R*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并
10 [1,5-*a*]吡嗪-8-胺



3

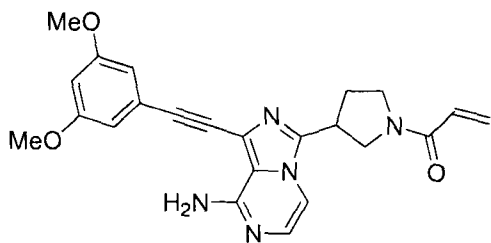
参照实施例1的操作步骤合成实施例3,但在第一步中用(*R*)-1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-甲酸替代(*S*)-1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-甲酸。

MS m/z (ESI): 418 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.11 (m, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.50-6.37 (m, 3H), 6.19-5.84 (bs, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.80-3.61 (m, 2H), 2.46-2.22 (m, 2H)。

实施例4

1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并
20 [1,5-*a*]吡嗪-8-胺



4

参照实施例1的操作步骤合成实施例4,但在第一步中用1-((苄氧基

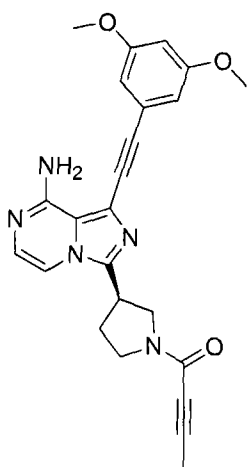
基)羰基)吡咯烷-3-甲酸替代(*S*)-1-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-甲酸。

MS m/z (ESI): 418 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.04 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.51-6.32 (m, 2H), 6.19-5.84 (bs, 2H),
5 5.75-5.65 (m, 1H), 4.24-4.03 (m, 2H), 4.02-3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 6H),
3.80-3.61 (m, 2H), 2.55-2.16 (m, 2H)。

实施例 5

(*R*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-炔酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



10

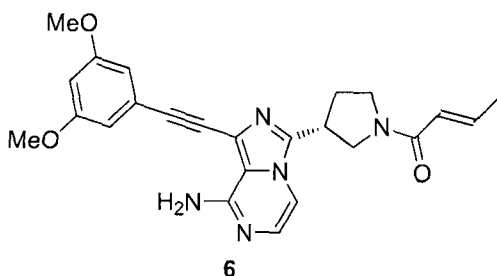
参照实施例 3 的操作步骤合成实施例 5,但在第七步中用 2-丁炔酰氯替代丙烯酰氯。

MS m/z (ESI): 430 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.12 (m, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.50
15 (s, 1H), 6.20-5.80 (br, 2H), 4.24-3.99 (m, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.74-3.60 (m,
2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 3H)。

实施例 6

(*R*)-(E)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



20

6

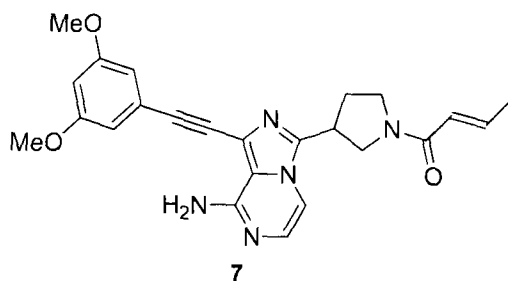
参照实施例 3 的操作步骤合成实施例 6, 但在第七步中用巴豆酰氯替代丙烯酰氯。

MS m/z (ESI): 432 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.14 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.95 (bs, 2H), 4.13-3.94 (m, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.73-3.63 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 3H)。

实施例 7

(*E*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



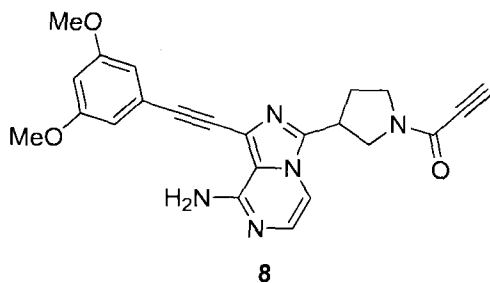
参照实施例 4 的操作步骤合成实施例 7, 但在第七步中用巴豆酰氯替代丙烯酰氯。

MS m/z (ESI): 432 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.14 (m, 2H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.99-5.91 (br, 2H), 4.13-3.94 (m, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.73-3.63 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 3H)。

实施例 8

1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙炔酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺

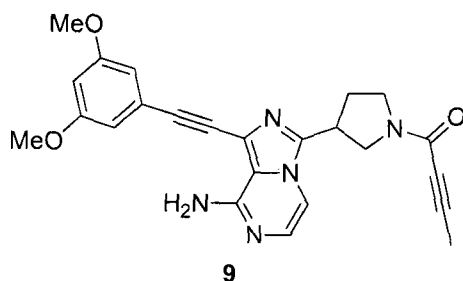


参照实施例 4 的操作步骤合成实施例 8,但在第七步中用丙炔酰氯替代丙烯酰氯。

MS m/z (ESI): 416 [M+1]

实施例 9

- 5 1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-炔酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



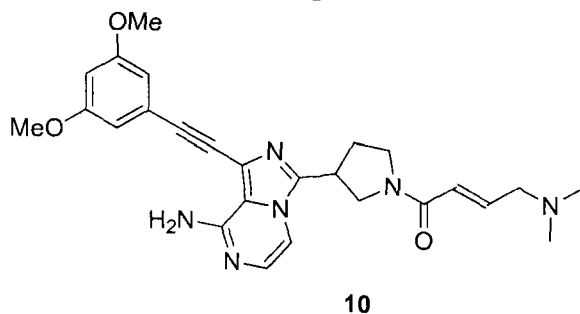
参照实施例 4 的操作步骤合成实施例 9,但在第七步中用 2-丁炔酰氯替代丙烯酰氯。

- 10 MS m/z (ESI): 430 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.14 (m, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.88 (br, 2H), 4.24-4.02 (m, 3H), 3.81 (s, 6H) 3.88-3.60 (m, 2H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.05 (s, 3H)。

实施例 10

- 15 (*E*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-(4-二甲氨基))丁-2-烯酰基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



参照实施例 4 的操作步骤合成实施例 10,但在第七步中用 (*E*)-4-*N,N*-二甲氨基丁-2-烯酰氯盐酸盐替代丙烯酰氯。

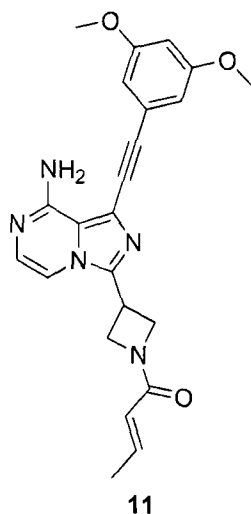
- 20 MS m/z (ESI): 475 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.16 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.85-5.78 (br, 2H), 4.13-4.11

(m, 2H), 3.97-3.94 (m, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.76-3.77 (m, 2H), 2.30-2.28 (m, 8H)。

实施例 11

(*E*)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-烯酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



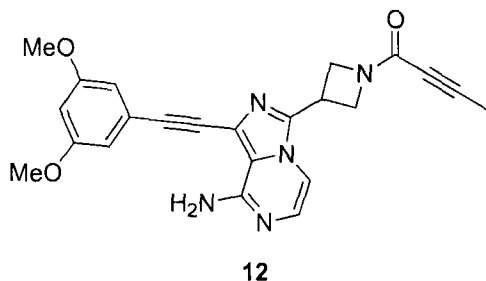
参照实施例 2 的操作步骤合成实施例 11, 但在第七步中用巴豆酰氯替代丙烯酰氯。

MS m/z (ESI): 418 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.12 (m, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.02-6.82 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.18-5.85 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 1.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H)。

15 实施例 12

1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丁-2-炔酰基氮杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-胺



参照实施例 2 的操作步骤合成实施例 12, 但在第七步中用 2-丁炔酰氯替代丙烯酰氯。

MS m/z (ESI): 416 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (d, $J = 2.8$, 1H), 7.08 (d, $J = 2.8$, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.86-5.82 (br, 2H), 4.79-4.71 (m, 1H), 4.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 1.99 (s, 3H)。

生物学活性测试

10 FGFR1 的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 的酪氨酸激酶活性的影响。

实验方法概述如下:

使用均相时间分辨荧光 (Homogeneous Time-Resolve Fluorescence, HTRF) 激酶检测试剂盒, 通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定 FGFR1 的体外活性。反应缓冲液包含以下组分: 5 倍稀释的激酶反应缓冲液 5X (Cisbio, 货号为 62EZBFDD) (主要成分为 50mM HEPES, pH 7.0)、5mM 氯化镁 (MgCl_2)、1mM 二硫苏糖醇 (DTT)。人重组 FGFR1 催化结构域蛋白 (氨基酸 308-731) 购自清华蛋白质纯化和鉴定中心 (清华大学郑裕彤医学楼), 用反应缓冲液稀释成 0.6ng/uL 的激酶溶液。底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成 400nM 的生物素标记的酪氨酸激酶底物 (Cisbio, 货号 62TK0PEC) 和 40uM 三磷酸腺苷 (ATP)。检测液包括用检测缓冲液 (Cisbio, 货号为 62SDBRDF) 稀释成 0.125ng/uL Eu^{3+} 标记的笼状抗体 (Cisbio, 货号 61T66KLB) 和 25 nM 链霉亲和素标记的 XL665 (Cisbio, 货号为 610SAXLB)。

将本发明化合物在 100% 二甲基亚砜 (Dimethyl Sulphoxide, DMSO) 中溶解稀释至 1mM, 然后用 DMSO 进行 4 倍的系列稀释至最低浓度为 0.061uM, 每个浓度点再使用反应缓冲液稀释 40 倍。如果化合物 IC_{50} 值非常低, 可以降低化合物的起始浓度。

30 向 384 孔检测板 (Thermofish, 货号 264706) 中添加 4uL 化合物溶液和 2uL 的 FGFR1 激酶溶液, 混合均匀后室温孵育 15 分钟; 随后加入 4uL 底物反应溶液, 将反应混合物在室温孵育 60 分钟; 随后加入

与反应等体积的 10uL 检测液，混合均匀后室温放置。60 分钟后，酶反应被检测液中的乙二胺四乙酸(EDTA)终止，磷酸化的产物同时被 Eu^{3+} 标记的笼状抗体（供体）和链霉亲和素标记的 XL665 抗体（受体）识别，在激光激发后，靠近的供体和受体发生能量共振转移，其从供体（620nm）转移至受体（665nm）的能量可用 Envision 仪器（美国珀金埃尔默公司，Perkin Elmer，公司位于美国加州费利蒙市）检测。665/620 的比值与底物的磷酸化程度呈正相关，因此从而检测 FGFR1 激酶的活性。该实验中，未加 FGFR1 蛋白组作为阴性对照（100%抑制），加 FGFR1 蛋白但是未加化合物组作为阳性对照（0%抑制）。化合物对 FGFR1 活性抑制百分比可以用以下公式计算：

$$\text{抑制百分比} = 100 - 100 * (\text{信号}_{\text{化合物}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}}) / (\text{信号}_{\text{阳性对照}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}})$$

化合物 IC_{50} 值由 10 个浓度点用 XLfit（ID Business Solutions Ltd., UK）软件通过以下公式计算：

$$Y = S \text{ 型曲线的底部平台值} + (S \text{ 型曲线的顶部平台值} - S \text{ 型曲线的底部平台值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{曲线斜率系数}))}$$

其中 Y 为抑制百分比，S 型曲线的底部平台值（Bottom），S 型曲线的顶部平台值（Top），X 为待测化合物浓度的对数值，曲线斜率系数（slope factor）。

FGFR2 的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对成纤维细胞生长因子受体 2（FGFR2）活性的影响。

实验方法概述如下：

使用 HTRF 激酶检测试剂盒，通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定 FGFR2 的体外活性。反应缓冲液包含以下组分：5 倍稀释的激酶反应缓冲液 5X（Cisbio，货号为 62EZBFDD）（主要成分为 50mM HEPES, pH 7.0）、5mM 氯化镁（ MgCl_2 ）、1mM 二硫苏糖醇（DTT）；人重组 FGFR2 催化结构域蛋白（氨基酸 400-821）购自北京义翘神州生物技术有限公司（北京经济技术开发区中和街 14 号 B-203，4008909989），用反应缓冲液稀释成 0.045ng/uL 的激酶溶液；底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成 800nM 的生物素标记的酪氨酸激酶底物（Cisbio，货号 62TK0PEC）和 50uM 三磷酸腺苷（ATP），检测液包括用检测缓冲液（Cisbio，货号为 62SDBRDF）稀释成 0.125ng/uL

Eu3+标记的笼状抗体 (Cisbio, 货号 61T66KLB) 和 50 nM 链霉亲和素标记的 XL665 (Cisbio, 货号为 610SAXLB)。

将本发明化合物在 100% DMSO 中溶解稀释至 100uM, 然后用 DMSO 进行 4 倍的系列稀释至最低浓度为 0.0061uM, 每个浓度点再使用反应缓冲液稀释 40 倍。如果化合物 IC50 值非常低, 可以降低化合物的起始浓度。

向 384 孔检测板 (Thermo, 货号 264706) 中添加 4uL 化合物溶液和 2uL 的 FGFR2 激酶溶液, 混合均匀后室温孵育 15 分钟; 随后加入 4uL 底物反应溶液, 将反应混合物在室温孵育 60 分钟; 随后加入与反应等体积的 10uL 检测液, 混合均匀后室温放置。60 分钟后, 酶反应被检测液中的 EDTA 终止, 磷酸化的产物同时被 Eu3+标记的笼状抗体(供体)和链霉亲和素标记的 XL665 抗体(受体)识别, 在激光激发后, 靠近的供体和受体发生能量共振转移, 其从供体(620nm)转移至受体(665nm)的能量可用 Envision 检测。665/620 的比值与底物的磷酸化程度呈正相关, 因此从而检测 FGFR2 激酶的活性。该实验中, 未加 FGFR2 蛋白组作为阴性对照(100%抑制), 加 FGFR2 蛋白但是未加化合物组作为阳性对照(0%抑制)。化合物对 FGFR2 活性抑制百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = $100 - 100 * (\text{信号}_{\text{化合物}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}}) / (\text{信号}_{\text{阳性对照}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}})$

化合物 IC50 值由 10 个浓度点用 XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 软件通过以下公式计算:

$$Y = S \text{ 型曲线的底部平台值} + (S \text{ 型曲线的顶部平台值} - S \text{ 型曲线的底部平台值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{曲线斜率系数}))}$$

其中 Y 为抑制百分比, S 型曲线的底部平台值 (Bottom), S 型曲线的顶部平台值 (Top), X 为待测化合物浓度的对数值, 曲线斜率系数 (slope factor)。

FGFR3 的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 活性的影响。

实验方法概述如下:

使用 HTRF 激酶检测试剂盒, 通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定 FGFR3 的体外活性。反应缓冲液包含以下组分: 5 倍稀释

的激酶反应缓冲液 5X(Cisbio, 货号为 62EZBFDD)(主要成分为 50mM HEPES, pH 7.0)、5mM 氯化镁($MgCl_2$)、1mM 二硫苏糖醇(DTT); 人重组 FGFR3 催化结构域蛋白 (氨基酸 399-806) 购自北京义翘神州生物技术有限公司 (北京经济技术开发区中和街 14 号), 用反应缓冲液稀释成 0.3ng/uL 的激酶溶液; 底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成 1000nM 的生物素标记的酪氨酸激酶底物(Cisbio, 货号 62TK0PEC) 和 90uM 三磷酸腺苷 (ATP), 检测液包括用检测缓冲液 (Cisbio, 货号为 62SDBRDF) 稀释成 0.125ng/uL Eu^{3+} 标记的笼状抗体 (Cisbio, 货号 61T66KLB) 和 62.5 nM 链霉亲和素标记的 XL665 (Cisbio, 货号为 610SAXLB) 。

将本发明化合物在 100% DMSO 中溶解稀释至 100uM, 然后用 DMSO 进行 4 倍的系列稀释至最低浓度为 0.0061uM, 每个浓度点再使用反应缓冲液稀释 40 倍。如果化合物 IC₅₀ 值非常低, 可以降低化合物的起始浓度。

向 384 孔检测板 (Thermofish, 货号 264706) 中添加 4uL 化合物溶液和 2uL 的 FGFR3 激酶溶液, 混合均匀后室温孵育 15 分钟; 随后加入 4uL 底物反应溶液, 将反应混合物在室温孵育 60 分钟; 随后加入与反应等体积的 10uL 检测液, 混合均匀后室温放置。60 分钟后, 酶反应被检测液中的 EDTA 终止, 磷酸化的产物同时被 Eu^{3+} 标记的笼状抗体 (供体) 和链霉亲和素标记的 XL665 抗体 (受体) 识别, 在激光激发后, 靠近的供体和受体发生能量共振转移, 其从供体 (620nm) 转移至受体 (665nm) 的能量可用 Envision 仪器 (美国珀金埃尔默公司, Perkin Elmer, 公司位于美国加州费利蒙市) 检测。665/620 的比值与底物的磷酸化程度呈正相关, 因此从而检测 FGFR3 激酶的活性。该实验中, 未加 FGFR3 蛋白组作为阴性对照 (100% 抑制), 加 FGFR3 蛋白但是未加化合物组作为阳性对照 (0% 抑制)。化合物对 FGFR2 活性抑制百分比可以用以下公式计算:

抑制百分比 = $100 - 100 * (\text{信号化合物} - \text{信号阴性对照}) / (\text{信号阳性对照} - \text{信号阴性对照})$

化合物 IC₅₀ 值由 10 个浓度点用 XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 软件通过以下公式计算:

$Y = S \text{ 型曲线的底部平台值} + (S \text{ 型曲线的顶部平台值} - S \text{ 型曲线的}$

底部平台值)/(1+10^{((LogIC₅₀-X) * 曲线斜率系数))}

其中 Y 为抑制百分比, S 型曲线的底部平台值 (Bottom), S 型曲线的顶部平台值 (Top), X 为待测化合物浓度的对数值, 曲线斜率系数 (slope factor)。

5 FGFR4 的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 活性的影响。

实验方法概述如下:

使用 HTRF 激酶检测试剂盒, 通过检测激酶反应中底物的磷酸化水平来测定 FGFR4 的体外活性。反应缓冲液包含以下组分: 5 倍稀释的激酶反应缓冲液 5X (Cisbio, 货号为 62EZBFDD) (主要成分为 50mM HEPES, pH 7.0)、5mM 氯化镁 (MgCl₂)、1mM 二硫苏糖醇 (DTT); 人重组 FGFR4 催化结构域蛋白 (氨基酸 460-802) 购自清华蛋白质纯化和鉴定中心, 用反应缓冲液稀释成 0.5ng/uL 的激酶溶液; 底物反应溶液包括用反应缓冲液稀释成 500nM 的生物素标记的酪氨酸激酶底物 (Cisbio, 货号 62TK0PEC) 和 90uM 三磷酸腺苷 (ATP), 检测液包括用检测缓冲液 (Cisbio, 货号为 62SDBRDF) 稀释成 0.125ng/uL Eu³⁺ 标记的笼状抗体 (Cisbio, 货号 61T66KLB) 和 31.25 nM 链霉亲和素标记的 XL665 (Cisbio, 货号为 610SAXLB)。

20 将本发明化合物在 100% DMSO 中溶解稀释至 100uM, 然后用 DMSO 进行 4 倍的系列稀释至最低浓度为 0.0061uM, 每个浓度点再使用反应缓冲液稀释 40 倍。如果化合物 IC₅₀ 值非常低, 可以降低化合物的起始浓度。

向 384 孔检测板 (Thermo, 货号 264706) 中添加 4uL 化合物溶液和 2uL 的 FGFR4 激酶溶液, 混合均匀后室温孵育 15 分钟; 随后加入 4uL 底物反应溶液, 将反应混合物在室温孵育 60 分钟; 随后加入与反应等体积的 10uL 检测液, 混合均匀后室温放置。60 分钟后, 酶反应被检测液中的 EDTA 终止, 磷酸化的产物同时被 Eu³⁺ 标记的笼状抗体 (供体) 和链霉亲和素标记的 XL665 抗体 (受体) 识别, 在激光激发后, 靠近的供体和受体发生能量共振转移, 其从供体 (620nm) 转移至受体 (665nm) 的能量可用 Envision (美国珀金埃尔默公司, Perkin Elmer, 公司位于美国加州费利蒙市) 检测。665/620 的比值与底物的磷酸化程

度呈正相关,因此从而检测 FGFR4 激酶的活性。该实验中,未加 FGFR4 蛋白组作为阴性对照(100%抑制),加 FGFR4 蛋白但是未加化合物组作为阳性对照(0%抑制)。化合物对 FGFR4 活性抑制百分比可以用以下公式计算:

5 抑制百分比 = $100 - 100 * (\text{信号}_{\text{化合物}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}}) / (\text{信号}_{\text{阳性对照}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}})$

化合物 IC₅₀ 值由 10 个浓度点用 XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 软件通过以下公式计算:

$$Y = S \text{ 型曲线的底部平台值} + (S \text{ 型曲线的顶部平台值} - S \text{ 型曲线的底部平台值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{曲线斜率系数}))}$$

10 其中 Y 为抑制百分比, S 型曲线的底部平台值 (Bottom), S 型曲线的顶部平台值 (Top), X 为待测化合物浓度的对数值, 曲线斜率系数 (slope factor)。

激酶实验测试结果: A <50 nM, B: 50-500 nM, C: 500-1000 Nm

化合物编号	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)	FGFR4 IC50(nM)
1	B	A	A	B
2	B	A	A	A
3	B	A	A	B
4	A	A	A	B
5	C	A	A	C
6	ND	A	A	C
7	ND	A	A	ND
8	B	A	B	B
9	ND	A	B	ND
10	ND	A	A	ND
11	ND	B	B	ND
12	ND	B	B	ND

RT4 细胞增殖抑制的测定

使用发光细胞活力测试实验评估本发明的化合物对 RT4 膀胱癌细胞增殖的影响。

5 实验方法概述如下：

使用 CellTiter-Glo(CTG)检测试剂盒，通过采用一种独特的、稳定性荧光素酶检测有活力细胞代谢的指示剂三磷酸腺苷（ATP），试验中产生的发光信号和培养基中的有活力细胞数呈正比，从而检测 RT4 的细胞增殖状况。

10 CellTiter-Glo 试剂（Promega, G7572）由 CTG 冻干粉和 CTG 缓冲液组成，使用时将冻干粉溶解到缓冲液中即可。

RT4 膀胱癌细胞系细胞(来自中国科学院上海生命科学研究院)培养在 DMEM 完全培养基（Thermofisher, 11995073）中含 10%胎牛血清(GBICO, 10099-141)和 100 单位/ml 青链霉素混合液（Thermofisher, 15140122），当细胞在培养容器中覆盖率达 80-90%时，用 0.25%胰酶（含 EDTA）（Thermofisher, 25200056）消化吹散后种植于白色 384 孔板（Thermofisher, 164610），每孔 1000 细胞（27 μ l 的 DMEM 完全培养基），然后 384 孔板置于 37°C, 5%CO₂ 的培养箱中培养过夜（18-20 小时）。将化合物在 100% DMSO 中溶解稀释至 5mM，然后用 DMSO 进行 4 倍的系列稀释至最低浓度为 0.061 μ M，每个浓度点再使用不含胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基稀释 50 倍。如果化合物 IC₅₀ 值非常低，可以降低化合物的起始浓度。过夜后每孔加入 3 μ l DMEM 稀释后

的化合物，轻轻离心混匀，其中，加 10 μ M TAS-120((S)-1-((3,5-二甲氧苯基)乙炔基)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-8-胺，PCT Int. Appl., 2015008844)组作为阴性对照（100%抑制），加 0.2% DMSO 组作为阳性对照（0%抑制）。该 384 孔板置于 37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂ 的培养箱中继续培养，72 小时后取出于室温放置 30 分钟，CTG 试剂也取出平衡至室温，每孔加 15 μ l CTG 试剂，置于摇床上轻轻摇动 3 分钟以确保细胞裂解充分，放置 10 分钟使冷光信号稳定，然后用 EnVision（美国珀金埃尔默公司，Perkin Elmer，公司位于美国加州费利蒙市）读取冷光信号。

10 化合物对 RT4 细胞增殖抑制的百分比可以用以下公式计算：

$$\text{抑制百分比} = 100 - 100 * (\text{信号}_{\text{化合物}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}}) / (\text{信号}_{\text{阳性对照}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}})$$

化合物 IC₅₀ 值由 8 个浓度点用 XLfit（ID Business Solutions Ltd., UK）软件通过以下公式计算：

$$Y = S \text{ 型曲线的底部平台值} + (S \text{ 型曲线的顶部平台值} - S \text{ 型曲线的底部平台值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{曲线斜率系数}))}$$

其中 Y 为抑制百分比，S 型曲线的底部平台值（Bottom），S 型曲线的顶部平台值（Top），X 为待测化合物浓度的对数值，曲线斜率系数（slope factor）。

RT4 细胞增殖抑制实验结果：A <100 nM, B: 100-500 nM

20

化合物编号	RT4 IC ₅₀ (nM)
1	A
2	B
4	B

Hep3B 细胞增殖抑制的测定

使用发光细胞活力测试实验评估本发明的化合物对 Hep3B 肝癌细胞系细胞增殖的影响。

25 实验方法概述如下：

使用 CellTiter-Glo(CTG)检测试剂盒，通过采用一种独特的、稳定性荧光素酶检测有活力细胞代谢的指示剂三磷酸腺苷（ATP），试验中

产生的发光信号和培养基中的有活力细胞数呈正比，从而检测 Hep3B 的细胞增殖状况。

CellTiter-Glo 试剂 (Promega, G7572) 由 CTG 冻干粉和 CTG 缓冲液组成，使用时将冻干粉溶解到缓冲液中即可。

- 5 Hep3B 细胞(中国科学院上海生命科学研究院)培养在 DMEM 完全培养基(Thermofisher, 11995073)中含 10%胎牛血清(GBICO, 10099-141)和 100 单位/ml 青链霉素混合液 (Thermofisher, 15140122)，当细胞在培养容器中覆盖率达 80-90%时，用 0.25%胰酶 (含 EDTA) (Thermofisher, 25200056) 消化吹散后种植于白色 384 孔板 (Thermofisher, 164610)，每孔 1000 细胞 (27 μ l 的 DMEM 完全培养基)，然后 384 孔板置于 37°C, 5%CO₂ 的培养箱中培养过夜 (18-20 小时)。将化合物在 100% DMSO 中溶解稀释至 5mM，然后用 DMSO 进行 4 倍的系列稀释至最低浓度为 0.061 μ M，每个浓度点再使用不含胎牛血清(胎牛血清，胎牛血清)的 DMEM 培养基稀释 50 倍。如果化合物
- 10 物 IC₅₀ 值非常低，可以降低化合物的起始浓度。过夜后每孔加入 3 μ l 的 DMEM 稀释后的化合物，轻轻离心混匀，其中，加 10 μ M 的 BLU9931 组作为阴性对照 (100%抑制)，加 0.2% DMSO 组作为阳性对照 (0%抑制)。该 384 孔板置于 37°C, 5%CO₂ 的培养箱中继续培养，72 小时后取出于室温放置 30 分钟，CTG 试剂也取出平衡至室温，每孔加 15 μ l
- 15 CTG 试剂，置于振荡器上轻轻震荡 3 分钟以确保细胞裂解充分，放置 10 分钟使冷光信号稳定，然后用 EnVision(美国珀金埃尔默公司, Perkin Elmer, 公司位于美国加州费利蒙市) 仪器读取冷光信号。

化合物对 Hep3B 细胞增殖抑制的百分比可以用以下公式计算：

$$\text{抑制百分比} = 100 - 100 * (\text{信号}_{\text{化合物}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}}) / (\text{信号}_{\text{阳性对照}} - \text{信号}_{\text{阴性对照}})$$

- 25 化合物 IC₅₀ 值由 8 个浓度点用 XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 软件通过以下公式计算：

$$Y = \text{S 型曲线的底部平台值} + (\text{S 型曲线的顶部平台值} - \text{S 型曲线的底部平台值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{曲线斜率系数}))}$$

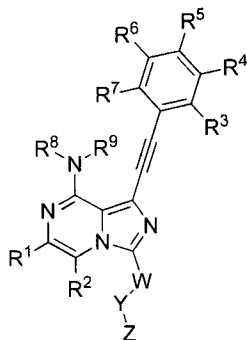
- 30 其中 Y 为抑制百分比，S 型曲线的底部平台值 (Bottom)，S 型曲线的顶部平台值 (Top)，X 为待测化合物浓度的对数值，曲线斜率系数 (slope factor)。

本发明的实施例化合物能够有效抑制 Hep3B 肝癌细胞增殖，其

IC₅₀ 为 100-500 nM。

权 利 要 求

1. 一种如式 (I) 所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物及药学上可接受的盐:



(I)

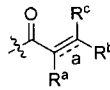
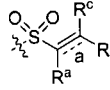
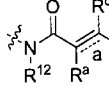
R^1 、 R^2 独立地选自氢、C1-C6 烷基、卤素或氰基;

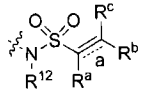
R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 为氢、卤素、C1-C6 烷基、C3-C8 环基、C2-C6 炔基、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$;

10 R^8 、 R^9 独立地选自氢、C1-C6 烷基;

W 为 C1-C6 烷基或不存在;

Y 不存在或者选自 C3-C8 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个 G^1 所取代;

Z 独立地选自氰基、 $NR^{12}CN$ 、、、 或

15 ;

键 a 为双键或三键;

当键 a 为双键时, R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地选自 H、氰基、卤素、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^2 所取代;

20 R^a 和 R^b 或 R^b 和 R^c 可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子的环;

当键 a 为三键时, R^a 和 R^c 不存在, R^b 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^3 所取代;

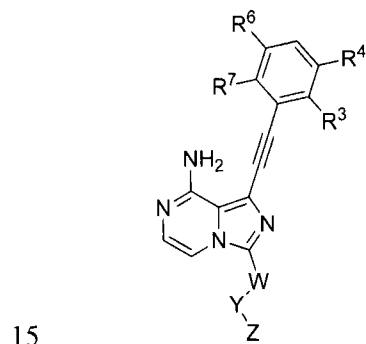
25 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^4 所取代;

G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 各自独立地选自卤素、氰基、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C2-C6炔基、C3-C8环基、3-8元杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$ ，其中

5 所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自卤素、氰基、C1-C8烷基、C3-C8环基、3-8元杂环基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$ 的取代基所取代；

10 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自H、C1-C6烷基、2-6元杂烷基、C3-C8环基、3-8元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且m为1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述的如式(I)所示的化合物为式(II)：

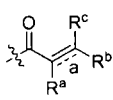
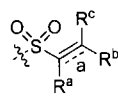
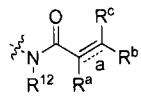
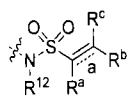


(II)

R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 为氢、卤素、C1-C6烷基、C3-C8环基、C2-C6炔基、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ ；

W为C1-C6烷基或不存在；

20 Y不存在或者选自C3-C8环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个 G^1 所取代；

Z独立地选自氰基、 $NR^{12}CN$ 、、、或；其中键a为双键或三键；

25 当键a为双键时， R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地选自H、氰基、卤素、C1-C6烷基、C3-C8环基或3-8元杂环基，其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^2 所取代；

R^a 和 R^b 或 R^b 和 R^c 可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子的环;

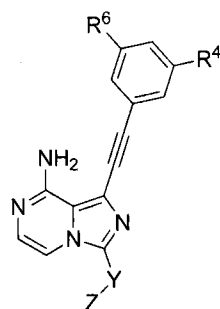
当键 a 为三键时, R^a 和 R^c 不存在, R^b 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^3 所取代;

R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^4 所取代;

G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 各自独立地选自卤素、氰基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环基、3-8 元杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$, 其中所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自卤素、氰基、C1-C8 烷基、C3-C8 环基、3-8 元杂环基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$ 的取代基所取代;

R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、2-6 元杂烷基、C3-C8 环基、3-8 元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基; 且 m 为 1 或 2。

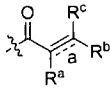
3. 根据权利要求 1-2 所述的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述的如式 (I) 所示的化合物为式 (III):



(III)

R^4 、 R^6 为氢、卤素、C1-C6 烷基、C3-C8 环基、C2-C6 炔基、 $-OR^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$;

Y 选自 3-7 元杂环基, 其中所述杂环基任选可被一个或多个 G^1 所取代;

Z 独立地选自  ;
键 a 为双键或三键;

当键 a 为双键时, R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地选自 H、氰基、卤素、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^2 所取代;

5 R^a 和 R^b 或 R^b 和 R^c 可与其连接的碳原子共同形成可含有杂原子的一个环;

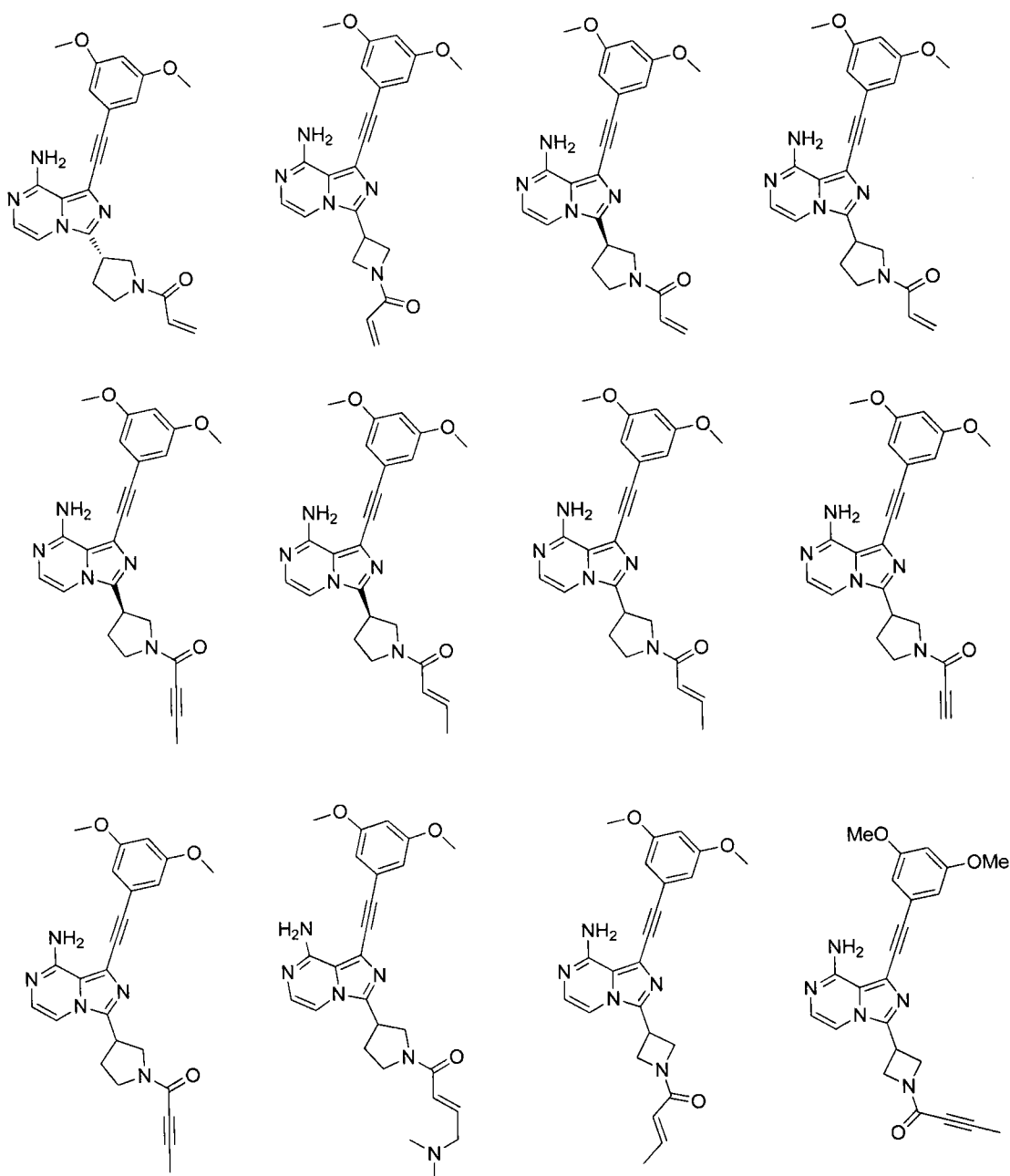
当键 a 为三键时, R^a 和 R^c 不存在, R^b 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C3-C8 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^3 所取代;

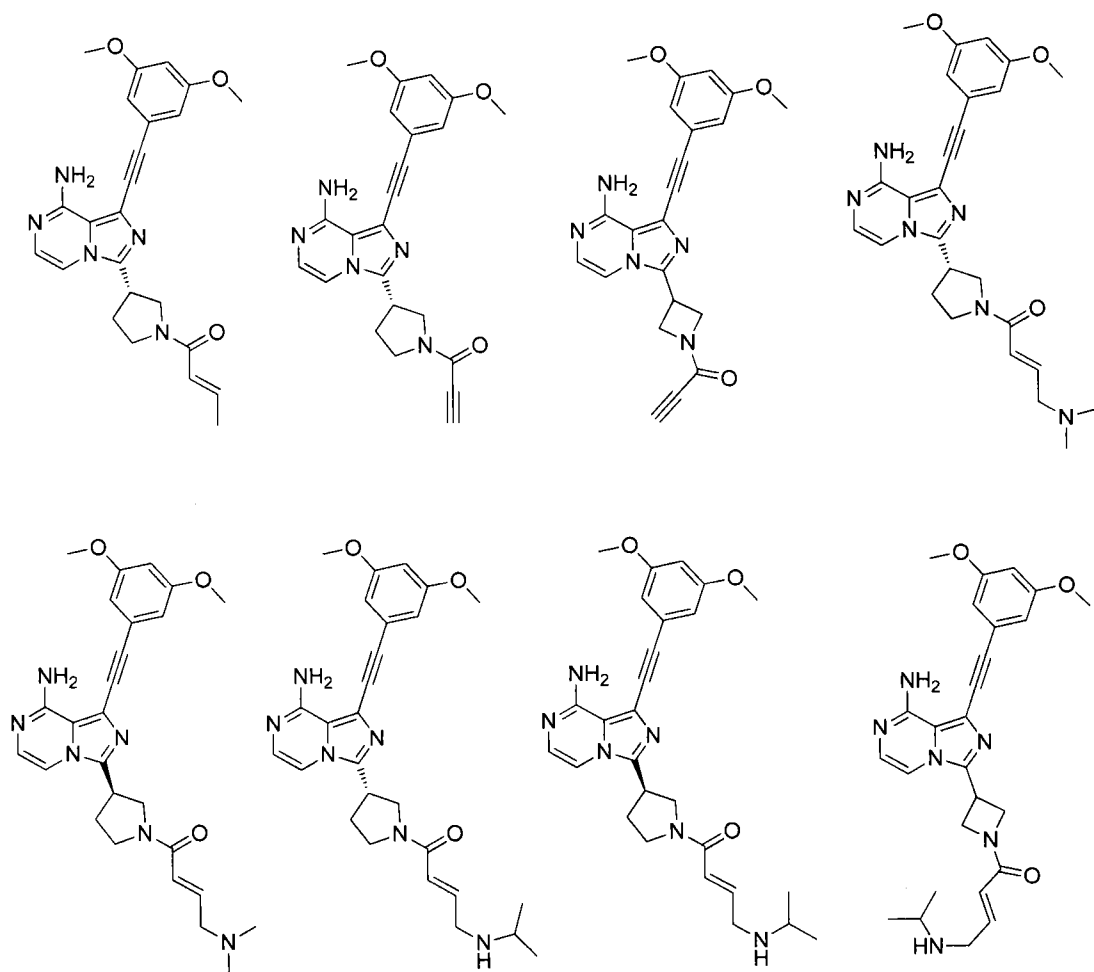
10 R^{10} 和 R^{11} 独立地选自 H、C1-C6 烷基、C₃₋₈ 环基或 3-8 元杂环基, 其中所述烷基、环基和杂环基任选可被一个或多个 G^4 所取代;

15 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 各自独立地选自卤素、氰基、C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C8 环基、3-8 元杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$, 其中所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基和杂芳基任选可被一个或多个选自卤素、氰基、C1-C8 烷基、C3-C8 环基、3-8 元杂环基、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-NR^{13}R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 或 $-NR^{13}S(O)_mR^{14}$ 的取代基所取代;

20 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 H、C1-C6 烷基、2-6 元杂烷基、C3-C8 环基、3-8 元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基; 且 m 为 1 或 2。

4. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐, 其中该化合物为





5. 一种药物组合物，所述药物组合物根据权利要求1-4任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂。

6. 根据权利要求1-4任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐、或根据权利要求5所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中所述药物用于治疗或者预防FGFR介导的疾病，例如肿瘤。

7. 一种治疗或者预防FGFR介导的疾病（例如肿瘤）的方法，其包括给予有需要的患者治疗有效量的根据权利要求1-4任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐、或根据权利要求5所述的药物组合物。

8. 根据权利要求1-4任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其异构体、前药、稳定的同位素衍生物或药学上可接受的盐、或根据权利要求5所述的药物组合物，其用于治疗或者预防FGFR介导的疾病，例

如癌症、尤其是肝细胞癌和膀胱癌。

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/094620

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/437 (2006.01) i; A61K 31/525 (2006.01) i; A61P 35/04 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-; C07D 487/-; A61K 31/-; A61P 35/-

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

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

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN structure search: 南京天印健华医药科技有限公司, 孔祥龙, 周超, 陈向阳, FGFR, 成纤维母细胞生长因子受体, 抑制剂, 咪唑, 吡嗪, 炔, 肿瘤, 癌, inhibitor, imidazo, pyridazine, alkynyl, tumor, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103958512 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 30 July 2014 (30.07.2014), description, pages 51-69, table 1, and claims 9-15	1-8
Y	EP 3023100 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 25 May 2016 (25.05.2016), description, pages 52-69, table 1	1-8
Y	WO 2007/087395 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.), 02 August 2007 (02.08.2007), description, page 3, paragraph [12] and page 6, paragraph [17], forms	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 27 September 2017	Date of mailing of the international search report 19 October 2017
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer HAO, Xiaoyan Telephone No.: (86-10) 010-61648264

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/094620

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claim 7 relates to a treatment method for a disease, and this search report is made based on the purpose of the compounds using for preparing drugs treating this disease.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/094620

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103958512 A	30 July 2014	KR 20140080551 A	30 June 2014
		EP 2657233 A4	04 December 2013
		TW 201335156 A	01 September 2013
		WO 2013108809 A1	25 July 2013
		SG 2014009286 A	28 April 2014
		HK 1198164 A1	13 March 2015
		US 2014343035 A1	20 November 2014
		EP 2657233 A1	30 October 2013
		RU 2576384 C1	10 March 2016
		KR 101623286 B1	20 May 2016
		US 9108973 B2	18 August 2015
		ES 2516392 T3	30 October 2014
		TW I508964 B	21 November 2015
		AU 2013210403 B2	14 January 2016
		MX 2014008605 A	27 August 2014
		JP 5355825 B1	27 November 2013
		CA 2854093 C	05 July 2016
		EP 2657233 B1	27 August 2014
		DK 2657233 T3	22 September 2014
		CN 103958512 B	20 January 2016
		CA 2854093 A1	25 July 2013
		JP WO 2013108809 A1	11 May 2015
		AU 2013210403 A1	26 June 2014
		PT 2657233 E	24 October 2014
EP 3023100 A1	25 May 2016	TW I574691 B	21 March 2017
		WO 2015008839 A1	22 January 2015
		KR 20160032186 A	23 March 2016
		RU 2016105133 A	23 August 2017
		TW 201536294 A	01 October 2015
		US 2016193210 A1	07 July 2016
		JP WO 2015008839 A1	02 March 2017
		AU 2014291161 A1	25 February 2016
		JP 6084291 B2	22 February 2017
		EP 3023100 A4	04 January 2017
WO 2007087395 A2	02 August 2007	JP 5156644 B2	06 March 2013
		EP 1981890 A2	22 October 2008
		WO 2007087395 A3	08 November 2007
		TW 200738725 A	16 October 2007
		US 2007254883 A1	01 November 2007
		AR 059187 A1	12 March 2008
		US 7659274 B2	09 February 2010
		JP 2009524671 A	02 July 2009

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/094620

A. 主题的分类 C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/525(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D471/-; C07D487/-; A61K31/-; A61P35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN结构检索: 南京天印健华医药科技有限公司, 孔祥龙, 周超, 陈向阳, FGFR, 成纤维母细胞生长因子受体, 抑制剂, 咪唑, 吡嗪, 炔, 肿瘤, 癌, inhibitor, imidazo, pyridazine, alkynyl, tumor, cancer														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103958512 A (大鹏药品工业株式会社) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 说明书第51-69页表1, 权利要求9-15</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>EP 3023100 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016年 5月 25日 (2016 - 05 - 25) 说明书第52-69页表1</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2007/087395 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 2007年 8月 2日 (2007 - 08 - 02) 说明书第3页第[12]段, 第6页第[17]段表格</td> <td>1-8</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 103958512 A (大鹏药品工业株式会社) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 说明书第51-69页表1, 权利要求9-15	1-8	Y	EP 3023100 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016年 5月 25日 (2016 - 05 - 25) 说明书第52-69页表1	1-8	Y	WO 2007/087395 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 2007年 8月 2日 (2007 - 08 - 02) 说明书第3页第[12]段, 第6页第[17]段表格	1-8
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
Y	CN 103958512 A (大鹏药品工业株式会社) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 说明书第51-69页表1, 权利要求9-15	1-8												
Y	EP 3023100 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2016年 5月 25日 (2016 - 05 - 25) 说明书第52-69页表1	1-8												
Y	WO 2007/087395 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 2007年 8月 2日 (2007 - 08 - 02) 说明书第3页第[12]段, 第6页第[17]段表格	1-8												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2017年 9月 27日		国际检索报告邮寄日期 2017年 10月 19日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 郝小燕 电话号码 (86-10)010-61648264												

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 7
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求7涉及一种疾病的治疗方法，本检索报告是基于化合物用于制备治疗该疾病的药物的用途作出的。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/094620

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103958512	A	2014年 7月 30日	KR	20140080551	A	2014年 6月 30日
				EP	2657233	A4	2013年 12月 4日
				TW	201335156	A	2013年 9月 1日
				WO	2013108809	A1	2013年 7月 25日
				SG	2014009286	A	2014年 4月 28日
				HK	1198164	A1	2015年 3月 13日
				US	2014343035	A1	2014年 11月 20日
				EP	2657233	A1	2013年 10月 30日
				RU	2576384	C1	2016年 3月 10日
				KR	101623286	B1	2016年 5月 20日
				US	9108973	B2	2015年 8月 18日
				ES	2516392	T3	2014年 10月 30日
				TW	1508964	B	2015年 11月 21日
				AU	2013210403	B2	2016年 1月 14日
				MX	2014008605	A	2014年 8月 27日
				JP	5355825	B1	2013年 11月 27日
				CA	2854093	C	2016年 7月 5日
				EP	2657233	B1	2014年 8月 27日
				DK	2657233	T3	2014年 9月 22日
				CN	103958512	B	2016年 1月 20日
				CA	2854093	A1	2013年 7月 25日
				JP	WO2013108809	A1	2015年 5月 11日
				AU	2013210403	A1	2014年 6月 26日
				PT	2657233	E	2014年 10月 24日
EP	3023100	A1	2016年 5月 25日	TW	1574691	B	2017年 3月 21日
				WO	2015008839	A1	2015年 1月 22日
				KR	20160032186	A	2016年 3月 23日
				RU	2016105133	A	2017年 8月 23日
				TW	201536294	A	2015年 10月 1日
				US	2016193210	A1	2016年 7月 7日
				JP	WO2015008839	A1	2017年 3月 2日
				AU	2014291161	A1	2016年 2月 25日
				JP	6084291	B2	2017年 2月 22日
				EP	3023100	A4	2017年 1月 4日
WO	2007087395	A2	2007年 8月 2日	JP	5156644	B2	2013年 3月 6日
				EP	1981890	A2	2008年 10月 22日
				WO	2007087395	A3	2007年 11月 8日
				TW	200738725	A	2007年 10月 16日
				US	2007254883	A1	2007年 11月 1日
				AR	059187	A1	2008年 3月 12日
				US	7659274	B2	2010年 2月 9日
				JP	2009524671	A	2009年 7月 2日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)