



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I740818 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：105105018

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

A61K31/4375(2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/20 美國

62/118,699

2015/07/15 美國

62/192,661

(71)申請人：美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：路良 LU, LIANG (CN)；吳亮星 WU, LIANGXING (CN)；錢定權 QIAN, DING-

QUAN (CN)；姚 文清 YAO, WENQING (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2014/011900A

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 88 頁

(54)名稱

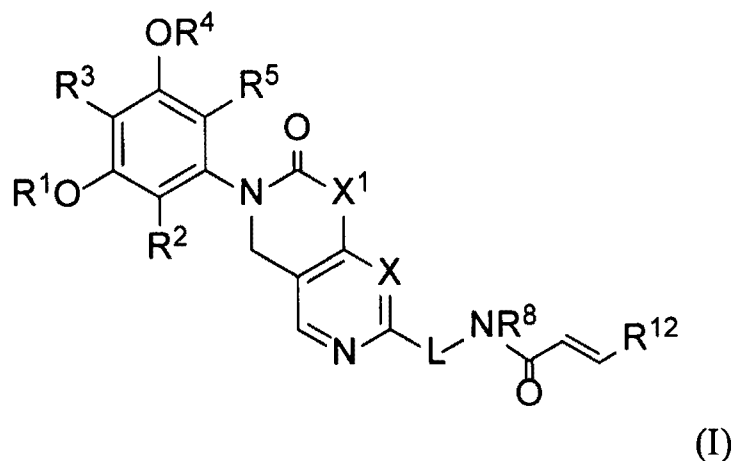
作為 F G F R 4 抑制劑之雙環雜環

(57)摘要

本發明係關於雙環雜環及其醫藥組合物，其為 FGFR4 酶之抑制劑且適用於治療 FGFR4 相關疾病，諸如癌症。

The present invention relates to bicyclic heterocycles, and pharmaceutical compositions of the same, that are inhibitors of the FGFR4 enzyme and are useful in the treatment of FGFR4-associated diseases such as cancer.

特徵化學式：



I740818

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】(中文/英文)

作為 FGFR4 抑制劑之雙環雜環

BICYCLIC HETEROCYCLES AS FGFR4 INHIBITORS

【中文】

本發明係關於雙環雜環及其醫藥組合物，其為 FGFR4 酶之抑制劑且適用於治療 FGFR4 相關疾病，諸如癌症。

【英文】

The present invention relates to bicyclic heterocycles, and pharmaceutical compositions of the same, that are inhibitors of the FGFR4 enzyme and are useful in the treatment of FGFR4-associated diseases such as cancer.

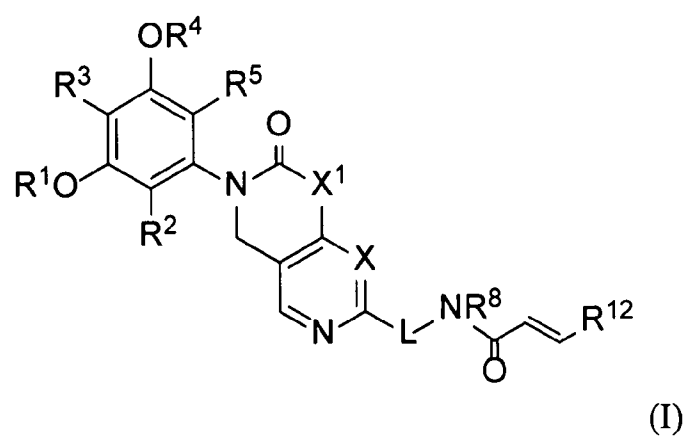
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

作為 FGFR4 抑制劑之雙環雜環

BICYCLIC HETEROCYCLES AS FGFR4 INHIBITORS

【技術領域】

【0001】 本揭示案係關於雙環雜環及其醫藥組合物，其為酶 FGFR4 之抑制劑且適用於治療 FGFR4 相關疾病，諸如癌症。

【先前技術】

【0002】 纖維母細胞生長因子受體(FGFR)為結合纖維母細胞生長因子(FGF)配位體之受體酪胺酸激酶。存在四種 FGFR 蛋白(FGFR1 至 4)，其能夠結合配位體且涉及許多生理過程之調控，包括組織發育、血管生成、傷口癒合及代謝調控。在配位體結合時，受體經歷二聚化及磷酸化，從而引起對蛋白激酶活性之刺激及對許多細胞內對接蛋白之募集。此等相互作用有助於對細胞生長、增殖及存活重要之一系列細胞內信號傳導路徑(包括 Ras-MAPK、AKT-PI3K 及磷脂酶 C)的活化(回顧於 Eswarakumar 等人, Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005 中)。

【0003】 經由 FGF 配位體或 FGFR 過表現或 FGFR 中之活化性突變所致的此路徑之異常活化可引起腫瘤產生、進展及對習知癌症療法之抗性。在人類癌症中，已描述了包括基因擴增、染色體易位及體細胞突變之遺傳變化，該等遺傳變化引起非配位體依賴性受體活化。數千個腫瘤樣本之大規模 DNA 定序已揭示 FGFR 路徑之組分屬於人類癌症中最頻繁突變者。許多此等活化性突變係與引起骨骼發育不良症候群之生殖系突變相同。在人類疾病中引起異常配位體依賴性信號傳導之機制包括 FGF 過表現及 FGFR 剪接之變化，該等變化導致受體具有更混雜的配位體結合能力(回顧於 Knights 及 Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010；Turner 及 Grose, Nature Reviews Cancer, 2010 中)。因此，開發靶向 FGFR 之抑制劑可適用於所具有的 FGF 或 FGFR 活性提高之疾病的臨床治療。

【0004】 牽涉 FGF/FGFR 之癌症類型包括但不限於：癌瘤(例如膀胱、

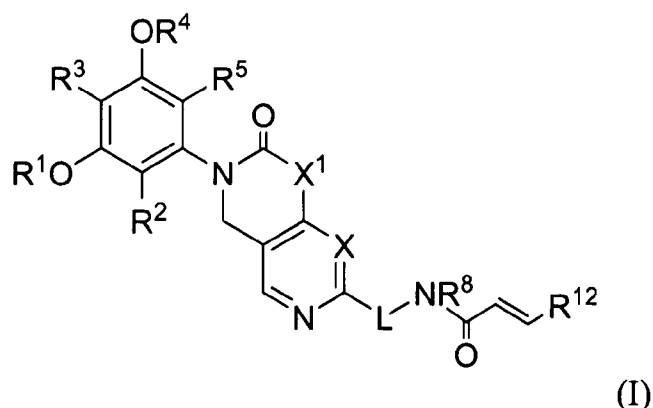
乳房、子宮頸、結腸直腸、子宮內膜、胃、頭頸、腎、肝、肺、卵巢、前列腺)；造血系統惡性腫瘤(例如多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、骨髓增生性贅瘤及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))；及其他贅瘤(例如神經膠質母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肌肉瘤(rhabdosarcoma))。除在致癌性贅瘤中之作用以外，FGFR 活化亦已牽涉於骨骼及軟骨細胞病症中，該等病症包括但不限於軟骨發育不全(achondroplasia)及顱縫早閉症候群。

【0005】 特定言之，FGFR4-FGF19 信號傳導軸已牽涉於包括肝細胞癌之許多癌症之發病機制中(Heinzle 等人, Cur. Pharm. 2014 年 12 月, 20:2881)。顯示基因轉殖小鼠中 FGF19 之異位表現引起肝中腫瘤形成，且發現 FGF19 之中和抗體抑制小鼠中腫瘤生長。此外，已在包括肝細胞癌、結腸直腸癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、肺癌及甲狀腺癌之多種腫瘤類型中觀察到 FGFR4 之過度表現。此外，已報導橫紋肌肉瘤中 FGFR4 中之活化性突變(Taylor 等人 JCI 2009,119:3395)。用選擇性小分子抑制劑靶向 FGFR4 可因此證明有益於治療某些癌症。

【0006】 持續需要開發用於治療癌症及其他疾病之新藥，且本文所述之 FGFR4 抑制劑有助於解決此需要。

【發明內容】

【0007】 本揭示案係關於具有式(I)之 FGFR4 之抑制劑：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中成分變數定義於本文中。

【0008】 本揭示案進一步關於醫藥組合物，其包含式(I)化合物，或其

醫藥學上可接受之鹽，及至少一種醫藥學上可接受之載劑。

【0009】 本揭示案進一步關於抑制 FGFR4 酶之方法，其包含使該酶與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。

【0010】 本揭示案進一步關於治療與 FGFR4 酶之異常活性或表現有關之疾病的方法，其包含向有需要之患者投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0011】 本揭示案進一步關於式(I)化合物，其用於治療與 FGFR4 酶之異常活性或表現有關之疾病。

【0012】 本揭示案進一步關於一種用於在有需要之患者中治療由 FGFR4 酶或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物之步驟。

【0013】 本揭示案進一步關於一種用於在有需要之患者中治療由 FGFR4 酶或其突變體介導之病症的方法，其包含向該患者投與與如本文所述之另一療法或治療劑組合的根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包含根據本發明之化合物的組合物之步驟。

【0014】 本揭示案進一步關於式(I)化合物在製備用於療法中之藥劑中之用途。

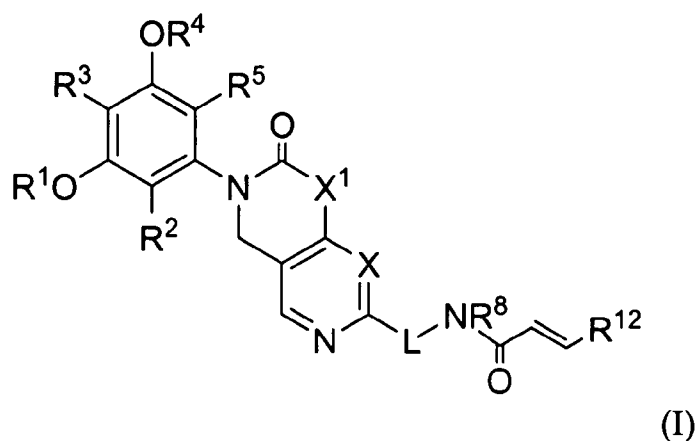
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

化合物

【0015】 在一個態樣中，本揭示案提供式(I)化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 為 $CR^{10}R^{11}$ 或 NR^7 ；

X 為 N 或 CR^6 ；

R^1 為 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^2 為 H 、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^3 為 H 、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^5 為 H 、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、 CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^6 及 R^7 各自獨立地選自 H 、鹵基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N 、 O 及 S 的雜原子之 5 至 6 員雜芳基及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^6 及 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10A} 之取代基取代；

L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基或 4 至 7 員雜環烷基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基或 4 至 7 員雜環烷基視情況經 1 至 3 個 R^{17} 基團取代；或 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基；其中 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基視情況經 1 至 3 個 R^{17} 成員取代；下標 n 為 1、2 或 3；在一些實施例中，下標 n 為 1 或 2。

【0016】 R^8 為 H 或 C_{1-4} 烷基，其視情況由鹵基、 CN 、 OR^{a9} 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、苯基、 C_{3-7} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分或具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N 、 O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分取代；其中 R^8 之該

等苯基、C₃₋₇環烷基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1或2個R¹⁹取代；

R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至10員雜芳基部分及具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至10員雜環烷基部分；其中R¹⁰及R¹¹之該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀環烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個R^{10A}取代；

在每次出現時，R^{10A}獨立地選自鹵基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{c4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基部分及具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環烷基部分；其中R^{10A}之該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆環烷基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹⁹之取代基取代；

在每次出現時，R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}獨立地選自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基部分及具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環烷基部分；其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}之該等C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆環烷基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹⁹之取代基取代；

或者，R^{c4}及R^{d4}連同其所連接之氮原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自R¹⁹之取代基取代；

各R^{e4}獨立地為H或C₁₋₄烷基；

或者，R¹⁰及R¹¹連同其所連接之碳原子一起形成3、4、5、6或7員環

烷基或 4、5、6、7、8、9 或 10 員雜環烷基；其中該 3、4、5、6 或 7 員環烷基及 4、5、6、7、8、9 或 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^{10A} 取代；

R^{12} 為 H 或 C_{1-4} 烷基，其視情況由 R^{17} 取代；

在每次出現時， R^{17} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{17} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

或者， R^{c7} 及 R^{d7} 連同其所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{e7} 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基；

在每次出現時， R^{19} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基；

在每次出現時， R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；及

在每次出現時， R^{b9} 獨立地為 C_{1-4} 烷基。在一個實施例中，Y 為 O。在另一實施例中，Y 為 NR^8 。

【0017】 在式(I)化合物之一些實施例中：

X^1 為 $CR^{10}R^{11}$ 或 NR^7 ；

X 為 N 或 CR^6 ；

R^1 為 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^2 為 H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^3 為 H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^5 為 H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^6 係選自 H、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 的雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^6 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10A} 之取代基取代；

R^7 係選自 H、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10A} 之取代基取代；

L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基或 4 至 10 員雜環烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、

5 至 10 員雜芳基或 4 至 7 員雜環烷基視情況經 1 至 3 個 R^{17} 基團取代；

該下標 n 為 1 或 2；

R^8 為 H 或 C_{1-4} 烷基，其視情況由鹵基、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、苯基、 C_{3-7} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分或具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分取代；其中 R^8 之該等苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個 R^{19} 取代；

R^{10} 及 R^{11} 各自獨立地選自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 10 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 10 員雜環烷基部分；其中 R^{10} 及 R^{11} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^{10A} 取代；

在每次出現時， R^{10A} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{10A} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3

個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

或者， R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{e4} 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

或者， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基或 4、5、6、7、8、9 或 10 員雜環烷基；其中該 3、4、5、6 或 7 員環烷基及 4、5、6、7、8、9 或 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^{10A} 取代；

R^{12} 為 H 或 C_{1-4} 烷基，其視情況由 R^{17} 取代；

在每次出現時， R^{17} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{17} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

或者， R^{c7} 及 R^{d7} 連同其所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{e7} 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基；

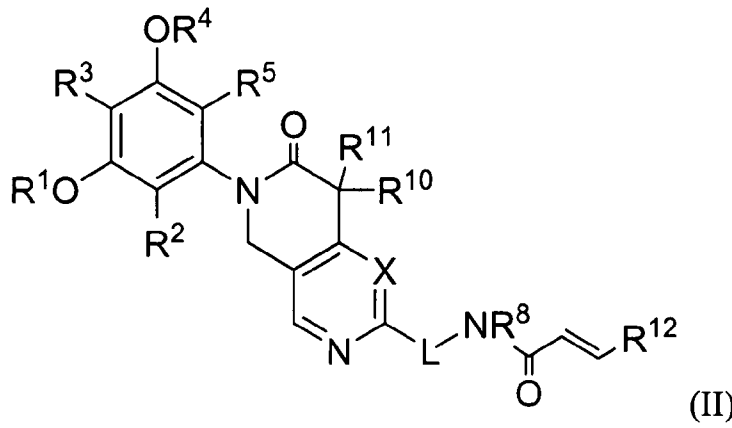
在每次出現時， R^{19} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基；

在每次出現時， R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；及

在每次出現時， R^{b9} 獨立地為 C_{1-4} 烷基。

【0018】 在式(I)化合物之一些實施例中， R^7 選自 H、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^7 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10A} 之取代基取代。

【0019】 在式(I)化合物之一些實施例中，本揭示案提供 FGFR4 之抑制劑，其為具有式(II)之化合物：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X 為 N 或 CR^6 ；

R^1 為 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^2 為 H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^3 為 H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^4 為 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基；

R^5 為 H、鹵基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 鹵烷基、CN 或 C_{1-3} 烷氧基；

R^6 為 H、鹵基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 的雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^6 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{10A} 之取代基取代；

L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基或 4 至 10 員雜環烷基，其中該等 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基或 4 至 10 員雜環烷基視情況經 1 至 3 個 R^{17} 基團取代，其中各 R^{17} 成員視情況經 1 至 3 個 R^{19} 成員取代；下標 n 為 1、2 或 3；

R^8 為 H 或 C_{1-4} 烷基，其視情況由鹵基、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、苯基、 C_{3-7} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分或具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分取代；其中 R^8 之該等苯基、 C_{3-7} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1 或 2 個 R^{19} 取代；

R^{10} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 10 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 10 員雜環烷基部分；其中 R^{10} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10}

芳基、C₃₋₁₀環烷基、5至10員雜芳基及4至10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個R^{10A}取代；

在每次出現時，R^{10A}獨立地選自鹵基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆鹵烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基部分及具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環烷基部分；其中R^{10A}之該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆環烷基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹⁹之取代基取代；

在每次出現時，R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}各自獨立地選自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵烷基、苯基、C₃₋₆環烷基、具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之5至6員雜芳基部分及具有碳及1、2或3個獨立地選自N、O及S之雜原子之4至7員雜環烷基部分；其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}及R^{d4}之該等C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆環烷基、5至6員雜芳基及4至7員雜環烷基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹⁹之取代基取代；

或者，R^{c4}及R^{d4}連同其所連接之氮原子一起形成4、5、6或7員雜環烷基，其視情況經1、2或3個獨立地選自R¹⁹之取代基取代；

R^{e4}為H或C₁₋₄烷基；

R¹¹選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵烷基；其中該等C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基及C₂₋₆炔基各自視情況經1、2或3個獨立地選自R¹⁹之取代基取代；

或者，R¹⁰及R¹¹連同其所連接之碳原子一起形成3、4、5、6或7員環烷基或4、5、6、7、8、9或10員雜環烷基；其中該3、4、5、6或7員環烷基及4、5、6、7、8、9或10員雜環烷基各自視情況經1、2、3或4個R^{10A}取代；

R^{12} 為 H 或 C_{1-4} 烷基，其視情況由 R^{17} 取代；

在每次出現時， R^{17} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{17} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{a7} 、 R^{b7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

或者， R^{c7} 及 R^{d7} 連同其所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{e7} 為 H 或 C_{1-4} 烷基；

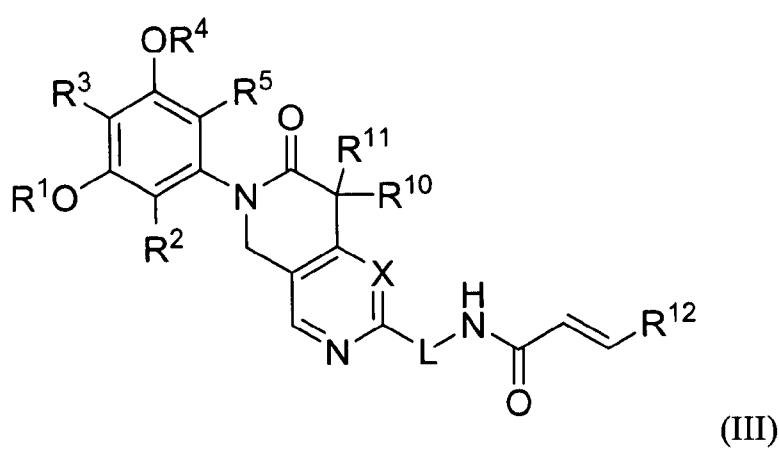
在每次出現時， R^{19} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基；

在每次出現時， R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；及

在每次出現時， R^{b9} 為 C_{1-4} 烷基。

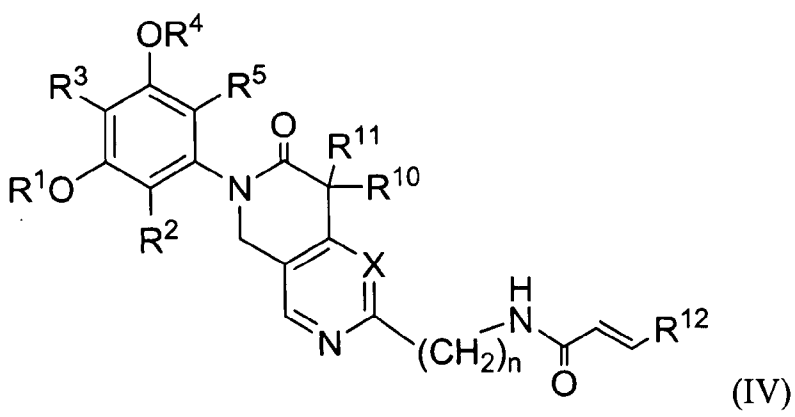
【0020】 在式(I)化合物之一些實施例中，本揭示案提供作為 FGFR4

抑制劑且具有式(III)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



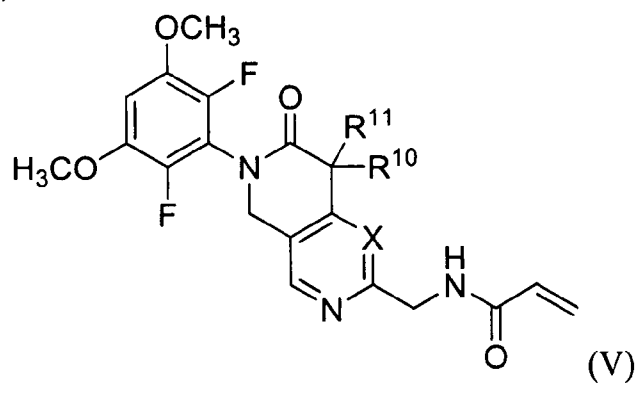
變數 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹²、X 及 L 如式(I)化合物之任一實施例中所定義。

【0021】 在式(I)化合物之一些實施例中，本揭示案提供作為 FGFR4 之抑制劑且具有式(IV)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



變數 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹²、X 及 n 如式(I)化合物之任一實施例中所定義。

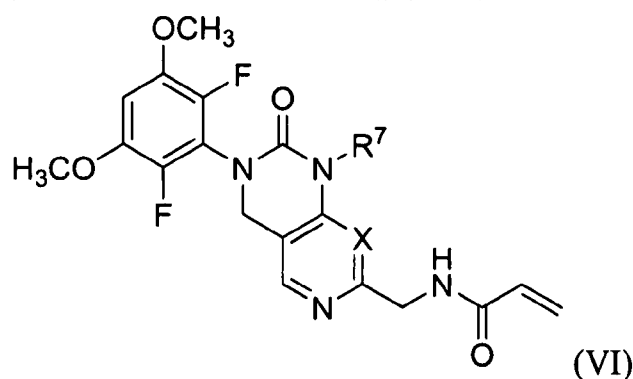
【0022】 在式(I)化合物之一些實施例中，本揭示案提供具有 FGFR4 抑制活性之式(V)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



【0023】 在式(V)化合物之一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，其視情況經 1 或 2 個 R^{10A} 基團取代。

【0024】 在式(I)化合物之某些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基。在一個實施例中，X 為 CH。在另一實施例中，X 為 N。

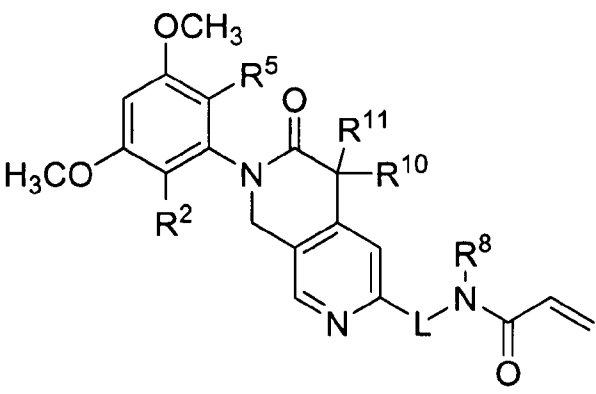
【0025】 在式(I)化合物之一些實施例中，本揭示案提供具有 FGFR4 抑制活性之式(VI)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。



【0026】 在式(VI)化合物之一些實施例中， R^7 為 C_{1-6} 烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 2 個選自鹵基、 C_{1-4} 烷基、CN、 C_{1-4} 鹵烷基、 C_{1-4} 烷氧基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 或 6 員雜芳基、 C_{3-6} 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基之成員取代。

【0027】 在式(I)化合物之某些實施例中， R^7 為甲基、乙基、異丙基、正丁基、氰基甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、3-吡啶基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、四氫呋喃-3-基、3,3-二氟環丁基、2-甲氧基乙基、環丙基甲基、2,2-二氟乙基、苄基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基或(四氫呋喃-3-基)甲基。在一個實施例中，X 為 CH。在另一實施例中，X 為 N。

【0028】 在一些實施例中，本揭示案提供具有式(Ia)之 FGFR4 抑制劑：



(Ia)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R² 為 F 或 Cl；

R⁵ 為 F 或 Cl；

L 為-(CR¹³R¹⁴)_n-，其中 R¹³ 及 R¹⁴ 各自獨立地為 H、C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基，其中 C₁₋₆ 烷基或 C₆₋₁₀ 芳基視情況經 1 至 3 個 R¹⁷ 基團取代；或 R¹³ 及 R¹⁴ 連同其所連接之碳原子一起形成 C₃₋₆ 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基；其中 C₃₋₆ 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基視情況經 1 至 3 個 R¹⁷ 取代；

R⁸ 為 H 或甲基；

R¹⁰ 選自 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 10 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 10 員雜環烷基部分；其中 R¹⁰ 之該等 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 環烷基、5 至 10 員雜芳基及 4 至 10 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^{10A} 取代；

在每次出現時，R^{10A} 獨立地選自鹵基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 鹵烷基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、

O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{10a} 之該等 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 各自獨立地選自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵烷基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分及包含碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分；其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 及 R^{d4} 之該等 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、苯基、 C_{3-6} 環烷基、5 至 6 員雜芳基及 4 至 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

或者， R^{c4} 及 R^{d4} 連同其所連接之氮原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基，其視情況經 1、2 或 3 個獨立地選自 R^{19} 之取代基取代；

在每次出現時， R^{e4} 獨立地為 H 或 C_{1-4} 烷基；

R^{11} 選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵烷基；

或者， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基或 4、5、6 或 7 員雜環烷基；其中該 3、4、5、6 或 7 員環烷基及 4、5、6 或 7 員雜環烷基各自視情況經 1、2、3 或 4 個 R^{10A} 取代；

在每次出現時， R^{17} 獨立地選自 OH、CN、胺基、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-4} 烷基)胺基、 C_{1-4} 鹵烷基及 C_{1-4} 鹵烷氧基；

在每次出現時， R^{19} 獨立地選自鹵基、CN、 NO_2 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基；

在每次出現時， R^{a9} 、 R^{c9} 及 R^{d9} 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基；及

在每次出現時， R^{b9} 獨立地為 C_{1-4} 烷基。

【0029】在如上文所述之式 (Ia) 化合物之一些實施例中，L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H、 C_{1-6} 烷基及 C_{6-10} 芳基，其

中 C₁₋₆ 烷基及 C₆₋₁₀ 芳基視情況經 1 至 3 個獨立地選擇之 R¹⁷ 基團取代。

【0030】 在一些實施例中，X 為 N。

【0031】 在一些實施例中，X 為 CR⁶。

【0032】 在一些實施例中，R⁶ 為 H、鹵基、CN 或 C₁₋₆ 烷基。在一些實施例中，R⁶ 為 H。在一些實施例中，R⁶ 為 C₁₋₆ 烷基。在一些實施例中，R⁶ 為甲基。在一些實施例中，R⁶ 為鹵基。在一些實施例中，R⁶ 為 CN。

【0033】 在一些實施例中，R¹ 為 C₁₋₃ 烷基。在一些實施例中，R¹ 為甲基。

【0034】 在一些實施例中，R² 為鹵基。在一些實施例中，R² 為氟基。在一些實施例中，R² 為氯基。

【0035】 在一些實施例中，R³ 為 H。

【0036】 在一些實施例中，R⁴ 為 C₁₋₃ 烷基。在一些實施例中，R⁴ 為甲基。

【0037】 在一些實施例中，R⁵ 為鹵基。在一些實施例中，R⁵ 為氟基。在一些實施例中，R⁵ 為氯基。

【0038】 在一些實施例中，R² 為氟基且 R⁵ 為氟基。在一些實施例中，R² 為氯基且 R⁵ 為氯基。

【0039】 在一些實施例中，R⁷ 為 C₁₋₆ 烷基、苯基、5 或 6 員雜芳基、C₃₋₆ 環烷基或 4 至 6 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 2 個選自鹵基、C₁₋₄ 烷基、CN、C₁₋₄ 鹵烷基、C₁₋₄ 烷氧基、苯基、C₃₋₆ 環烷基、5 或 6 員雜芳基或 4 至 6 員雜環烷基之成員取代。

【0040】 在一些實施例中，R⁷ 為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、氨基甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、3-吡啶基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、四氫呋喃-3-基、3,3-二氟環丁基、2-甲氧基乙基、環丙基、環丙基甲基、2,2-二氟乙基、苄基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基、(四氫呋喃-3-基)甲基、2-氟乙基、4-吡啶基、(哌啶-4-基)甲基、(1-甲基哌啶-4-基)甲基、(1-甲氧基羰基哌啶-4-基)甲基、(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)甲基、四氫哌喃-4-基、環丁基、環戊基、異丁基、1-(環丁基甲基)或 4-甲基-N-異丙基哌啶-1-甲醯胺。

【0041】 在一些實施例中， R^7 為甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、氰基甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、3-吡啶基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、四氫呋喃-3-基、3,3-二氟環丁基、2-甲氧基乙基、環丙基、環丙基甲基、2,2-二氟乙基、苄基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基或(四氫呋喃-3-基)甲基。

【0042】 在一些實施例中， R^7 為乙基、丙基、異丙基、氰基甲基、2,2,2-三氟乙基、2,2-二氟乙基、苯基、3-吡啶基、1-甲基-1H-吡啶-3-基、四氫呋喃-3-基、3,3-二氟環丁基、2-甲氧基乙基、環丙基、環丙基甲基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基或(四氫呋喃-3-基)甲基。

【0043】 在一些實施例中， R^7 為 2-氟乙基、4-吡啶基、(哌啶-4-基)甲基、(1-甲基哌啶-4-基)甲基、(1-甲氧基羰基哌啶-4-基)甲基、(1-甲基磺醯基哌啶-4-基)甲基、四氫哌喃-4-基、環丁基、環戊基、異丁基、1-(環丁基甲基)或 4-甲基-N-異丙基哌啶-1-甲醯胺。

【0044】 在一些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 烷基； R^2 為鹵基； R^3 為 H； R^4 為 C_{1-3} 烷基；且 R^5 為鹵基。

【0045】 在一些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 烷基； R^2 為 F； R^3 為 H； R^4 為 C_{1-3} 烷基；且 R^5 為 F。

【0046】 在一些實施例中， R^1 為甲基； R^2 為 F； R^3 為 H； R^4 為甲基；且 R^5 為 F。

【0047】 在一些實施例中， R^1 為 C_{1-3} 烷基； R^2 為 Cl； R^3 為 H； R^4 為 C_{1-3} 烷基；且 R^5 為 Cl。

【0048】 在一些實施例中， R^1 為甲基； R^2 為 Cl； R^3 為 H； R^4 為甲基；且 R^5 為 Cl。

【0049】 在一些實施例中， R^{10} 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{10} 為甲基。

【0050】 在一些實施例中， R^{11} 為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{11} 為甲基。

【0051】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 各自為 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 各自為甲基。

【0052】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 3、4、5 或 6 員環烷基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 3、4 或 5 員環烷基。

【0053】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丁基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環戊基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環己基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環庚基。

【0054】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基，其視情況由 1 或 2 個 R^{10A} 取代。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丁基，其視情況由 1 或 2 個 R^{10A} 取代。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環戊基，其視情況由 1 或 2 個 R^{10A} 取代。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環己基，其視情況由 1 或 2 個 R^{10A} 取代。

【0055】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0056】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基或環戊基。

【0057】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 4、5、6 或 7 員雜環烷基。

【0058】 在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫吡喃基(例如，2-四氫吡喃基、3-四氫吡喃基或 4-四氫吡喃基)、四氫呋喃基(例如，2-四氫呋喃基或 3-四氫呋喃基)、四氫噻吩基(例如，2-四氫噻吩基或 3-四氫噻吩基)、吡咯啉基(例如，2-吡咯啉基或 3-吡咯啉基)、哌啉基(例如，2-哌啉基、3-哌啉基或 4-哌啉基)、2-嗎啉基或 3-嗎啉基，其各自視情況經 1 或 2 個 R^{10A} 基團取代。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫吡喃基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫呋喃基，其視情況由 1 或 2 個 R^{10A} 取代。在一些實施

例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫呋喃基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫呋喃基，其視情況由 R^{10A} 取代。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成吡啶基。在一些實施例中， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成吡啶基，其視情況由 R^{10A} 取代。

【0059】 在一些實施例中， L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基或 4 至 10 員雜環烷基，其各自視情況經 1 至 3 個 R^{17} 基團取代；且 n 為 1 或 2。在一些實施例中， L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5 至 10 員雜芳基或 4 至 10 員雜環烷基。

【0060】 在一些實施例中， L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H 或 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 6 員環烷基或 4 至 7 員雜環烷基，其中 3 至 6 員環烷基或 4 至 7 員雜環烷基視情況經 1 或 2 個 R^{17} 基團取代。在一些實施例中， L 為 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 各自獨立地為 H 或 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之碳原子一起形成 3 至 6 員環烷基或 4 至 7 員雜環烷基。

【0061】 在一些實施例中， L 為 $-\text{CH}_2\text{C}(R^{13})(R^{14})-$ 或 $-\text{C}(R^{13})(R^{14})\text{CH}_2-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基，其各自視情況經 1 或 2 個 R^{17} 基團取代。在一些實施例中， L 為 $-\text{CH}_2\text{C}(R^{13})(R^{14})-$ 或 $-\text{C}(R^{13})(R^{14})\text{CH}_2-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0062】 在一些實施例中， L 為 $-\text{CH}_2\text{C}(R^{13})(R^{14})-$ 或 $-\text{C}(R^{13})(R^{14})\text{CH}_2-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫吡喃基(例如，2-四氫吡喃基、3-四氫吡喃基或 4-四氫吡喃基)、四氫呋喃基(例如，2-四氫呋喃基或 3-四氫呋喃基)、四氫噻吩基(例如，2-四氫噻吩基或 3-四氫噻吩基)、吡咯啉基(例如，2-吡咯啉基或 3-吡咯啉基)、哌啶基(例如，2-哌啶基、3-哌啶基或 4-哌啶基)、2-嗎啉基或 3-嗎啉基，其各自視情況經 1 或 2 個 R^{17} 基團取代。在一些實施例中， L 為 $-\text{CH}_2\text{C}(R^{13})(R^{14})-$ 或 $-\text{C}(R^{13})(R^{14})\text{CH}_2-$ ，其中 R^{13} 及 R^{14} 連同其所連接之碳原子一起形成四氫吡喃基(例如，2-四氫吡喃基、3-四氫

哌喃基或 4-四氫哌喃基)、四氫呋喃基(例如, 2-四氫呋喃基或 3-四氫呋喃基)、四氫噻吩基(例如, 2-四氫噻吩基或 3-四氫噻吩基)、吡咯啉基(例如, 2-吡咯啉基或 3-吡咯啉基)、哌啶基(例如, 2-哌啶基、3-哌啶基或 4-哌啶基)、2-嗎啉基或 3-嗎啉基。

【0063】 在一些實施例中, L 為 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 為 1、2 或 3。在一個實施例中, L 為 CH_2 。

【0064】 在一些實施例中, L 為 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 為 1 或 2。

【0065】 在一較佳實施例中, R^8 為 H。在另一較佳實施例中, R^{12} 為 H。在另一較佳實施例中, X 為 CH。在另一較佳實施例中, X 為 N。

【0066】 在一些實施例中, R^{17} 為甲基。

【0067】 在一些實施例中, R^8 為 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中, R^8 為 H 或甲基。在一些實施例中, R^8 為 H。在一些實施例中, R^8 為甲基。

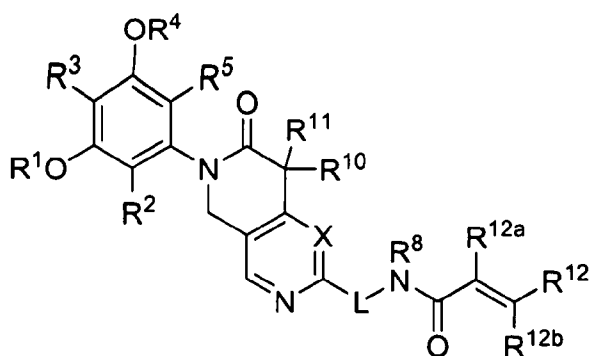
【0068】 在一些實施例中, R^{12} 為 H 或 C_{1-4} 烷基, 其視情況由 R^{17} 取代; 其中在每次出現時, R^{17} 獨立地選自鹵基、CN、 OR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵烷基。

【0069】 在一些實施例中, 在每次出現時, R^{a7} 、 R^{c7} 及 R^{d7} 獨立地選自 H 及 C_{1-4} 烷基; 且各 R^{b7} 獨立地為 C_{1-4} 烷基。

【0070】 在一些實施例中, R^{12} 為 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中, R^{12} 為 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中, R^{12} 為由 $-N(CH_3)_2$ 取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中, R^{12} 為 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 。在一些實施例中, R^{12} 為甲基。在一些實施例中, R^{12} 為由哌啶-1-基取代之 C_{1-4} 烷基。在一些實施例中, R^{12} 為 $-CH_2$ (哌啶-1-基)。

【0071】 在一些實施例中, R^{12} 為 H。

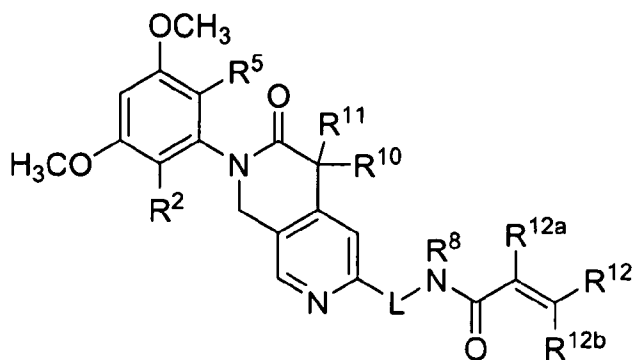
【0072】 在一些實施例中, 本揭示案提供 FGFR4 之抑制劑, 其為具有式(Ib)之化合物:



(Ib)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、R¹⁰、R¹¹ 及 R¹² 如本文所定義；R^{12a} 為 H；且 R^{12b} 為 H。

【0073】 在一些實施例中，本發明為 FGFR4 之抑制劑，其為具有式(Ic)之化合物：



(Ic)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 L、R²、R⁵、R⁸、R¹⁰、R¹¹ 及 R¹² 如本文所定義；R^{12a} 為 H；且 R^{12b} 為 H。

【0074】 在一些實施例中，R^{12a} 為 H、F、甲基或三氟甲基。

【0075】 在一些實施例中，R^{12b} 為 H、F、甲基或三氟甲基。

【0076】 進一步預期，為清晰起見描述於各別實施例之內容脈絡中的某些本發明特徵亦可組合提供於單一實施例中。相反地，為簡潔起見描述於單一實施例之內容脈絡中的各種本發明特徵亦可分別地或以任何合適子組合提供。

【0077】 在本說明書中之各處，本發明化合物之取代基係以群組或範圍形式揭示。明確意欲本發明包括該等組及範圍之成員的各個及每一個個別子組合。舉例而言，術語「C₁₋₆ 烷基」明確意欲個別地揭示甲基、乙基、

C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基及 C₆ 烷基。

【0078】 在本說明書之各處描述各種芳基、雜芳基、環烷基及雜環烷基環。除非另外規定，否則此等環可在原子價所允許之任何環成員處連接於分子之其餘部分。舉例而言，術語「吡啶環」或「吡啶基」可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基環。

【0079】 術語「n 員」(其中 n 為整數)通常描述某一部分中之成環原子數，其中成環原子數為 n。舉例而言，哌啶基為 6 員雜環烷基環之一實例，吡唑基為 5 員雜芳基環之一實例，吡啶基為 6 員雜芳基環之一實例，且 1,2,3,4-四氫-萘為 10 員環烷基之一實例。

【0080】 對於變數出現一次以上之本發明化合物，各變數可為獨立地選自定義該變數之群組的不同部分。舉例而言，當描述結構具有同時存在於同一化合物上之兩個 R 基團時，該兩個 R 基團可代表獨立地選自定義 R 之群組的不同部分。

定義

【0081】 如本文所用，片語「視情況經取代」意謂未經取代或經取代。

【0082】 如本文所用，術語「經取代」意謂氫原子經非氫基團置換。應瞭解既定原子上之取代受原子價限制。

【0083】 如本文所用，與化學基團組合採用之術語「C_{i-j}」(其中 i 及 j 為整數)指示用 i-j 定義範圍之化學基團中碳原子之數目範圍。舉例而言，C₁₋₆ 烷基係指具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子之烷基。

【0084】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「烷基」係指可為直鏈或分支鏈之飽和烴基。在一些實施例中，烷基含有 1 至 6、1 至 4、或 1 至 3 個碳原子。烷基部分之實例包括但不限於諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其類似基團之化學基團。在一些實施例中，烷基為甲基、乙基或丙基。

【0085】 如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之術語「C_{i-j} 伸烷基」意謂可為直鏈或分支鏈之具有 i 至 j 個碳原子之飽和二價連接烴基。在一些實施例中，該伸烷基具有 1 至 4 個碳原子、1 至 3 個碳原子或 1 至 2 個碳原

子。伸烷基部分之實例包括(但不限於)以下化學基團：諸如亞甲基、伸乙基、1,1-伸乙基、1,2-伸乙基、1,3-伸丙基、1,2-伸丙基、1,1-伸丙基、伸異丙基及其類似基團。

【0086】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之「烯基」係指具有一或多個碳-碳雙鍵之烷基。在一些實施例中，烯基部分含有 2 至 6 個或 2 至 4 個碳原子。示範性烯基包括(但不限於)乙烯基、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、第二丁烯基及其類似基團。

【0087】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之「炔基」係指具有一或多個碳-碳參鍵之烷基。在一些實施例中，炔基部分含有 2 至 6 或 2 至 4 個碳原子。示範性炔基包括(但不限於)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其類似基團。

【0088】如本文所用，單獨或與其他術語組合使用之「鹵基」或「鹵素」包括氟基、氯基、溴基及碘基。在一些實施例中，鹵基為 F 或 Cl。在一些實施例中，鹵基為 F。

【0089】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「鹵烷基」係指具有至多全價之鹵素原子取代基(可相同或不同)之烷基。在一些實施例中，鹵素原子為氟原子。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4、或 1 至 3 個碳原子。示範性鹵烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 及其類似基團。

【0090】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷氧基」係指式-O-烷基之基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4、或 1 至 3 個碳原子。示範性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基及異丙氧基)、第三丁氧基及其類似基團。在一些實施例中，烷氧基為甲氧基。

【0091】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「鹵烷氧基」係指式-O-(鹵烷基)之基團。在一些實施例中，烷基具有 1 至 6、1 至 4、或 1 至 3 個碳原子。示範性鹵烷氧基為 $-\text{OCF}_3$ 。

【0092】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之「胺基」係指 NH_2 。

【0093】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷胺基」

係指式-NH(烷基)之基團。在一些實施例中，烷胺基具有 1 至 6 個或 1 至 4 個碳原子。示範性烷胺基包括甲胺基、乙胺基、丙胺基(例如，正丙胺基及異丙胺基)及其類似基團。

【0094】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「二烷胺基」係指式-N(烷基)₂ 之基團。示範性二烷胺基包括二甲胺基、二乙胺基、二丙胺基(例如，二(正丙基)胺基及二(異丙基)胺基)及其類似基團。在一些實施例中，各烷基獨立地具有 1 至 6 或 1 至 4 個碳原子。

【0095】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「烷硫基」係指式-S-烷基之基團。在一些實施例中，該烷基具有 1 至 6 或 1 至 4 個碳原子。

【0096】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「環烷基」係指非芳族環烴，包括環化烷基及烯基。環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠環、橋環或螺環)環系統。環烷基定義亦包括具有一或多個芳環(例如芳基或雜芳基環)稠合至環烷基環(亦即與其具有共同鍵)之部分，例如環戊烷、環己烯、環己烷及其類似物之苯并衍生物，或環戊烷或環己烷之吡啶并衍生物。環烷基之成環碳原子可視情況經側氧基取代。環烷基亦包括亞環烷基。術語「環烷基」亦包括橋頭環烷基(例如含有至少一個橋頭碳之非芳族環烴部分，諸如金剛烷-1-基)及螺環烷基(例如含有至少兩個在單個碳原子處稠合之環的非芳族環烴部分，諸如螺[2.5]辛烷及其類似物)。在一些實施例中，環烷基具有 3 至 10 個環成員或 3 至 7 個環成員或 3 至 6 個環成員。在一些實施例中，環烷基為單環或雙環。在一些實施例中，環烷基為單環。在一些實施例中，環烷基為 C₃₋₇ 單環環烷基。示範性環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊烯基、環己烯基、環己二烯基、環庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基、降薔烷基、四氫萘基、八氫萘基、二氫茚基及其類似基團。在一些實施例中，環烷基為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

【0097】 如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「雜環烷基」係指非芳族環或環系統，其可視情況含有一或多個伸烯基或伸炔基作為環結構之部分，其具有至少一個獨立地選自氮、硫、氧及磷之雜原子環成員。

雜環烷基可包括單環或多環(例如具有 2、3 或 4 個稠環、橋環或螺環)環系統。在一些實施例中，雜環烷基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或雙環基團。雜環烷基定義亦包括具有一或多個芳環(例如芳基或雜芳基環)稠合至非芳族雜環烷基環(亦即與其具有共同鍵)之部分，例如 1,2,3,4-四氫-喹啉及其類似物。雜環烷基亦可包括橋頭雜環烷基(例如含有至少一個橋頭原子之雜環烷基部分，諸如氮雜金剛烷-1-基及其類似基團)及螺雜環烷基(例如含有至少兩個在單個原子處稠合之環的雜環烷基部分，諸如[1,4-二氧雜-8-氮雜-螺[4.5]癸-N-基]及其類似基團)。在一些實施例中，雜環烷基具有 3 至 10 個成環原子、4 至 10 個成環原子或 3 至 8 個成環原子。在一些實施例中，雜環烷基具有 1 至 5 雜原子、1 至 4 個雜原子、1 至 3 個雜原子或 1 至 2 個雜原子。雜環烷基之環中之碳原子或雜原子可氧化形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他氧化鍵)或氮原子可經四級鉍化。在一些實施例中，雜環烷基部分為 C₂₋₇ 單環雜環烷基。在一些實施例中，雜環烷基為嗎啉環、吡咯啉環、哌嗪環、哌啶環、二氫哌喃環、四氫哌喃環、四氫吡啶、氮雜環丁烷環或四氫呋喃環。在一些實施例中，雜環烷基為具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 7 員雜環烷基部分。在一些實施例中，雜環烷基為具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 4 至 10 員雜環烷基部分。

【0098】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「芳基」係指單環或多環(例如具有 2 個稠環)芳烴部分，諸如但不限於苯基、1-萘基、2-萘基及其類似基團。在一些實施例中，芳基具有 6 至 10 個碳原子或 6 個碳原子。在一些實施例中，芳基為單環或雙環基團。在一些實施例中，芳基為苯基或萘基。

【0099】如本文所用，單獨或與其他術語組合採用之術語「雜芳基」係指具有一或多個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子環成員之單環或多環(例如具有 2 或 3 個稠環)芳烴部分。在一些實施例中，雜芳基為具有 1、2、3 或 4 個獨立地選自氮、硫及氧之雜原子之單環或雙環基團。示範性雜芳基包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡咯基、吡嗪基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩

基、苯并噻唑基、異噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋唑基、1,2,4-噻二唑基、異噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、呋啉基、吡咯基、噻基、噻啉基、異噻啉基、苯并異噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基或其類似基團。雜芳基之環中之碳原子或雜原子可氧化形成羰基、N-氧化物或磺醯基(或其他氧化鍵)或氮原子可經四級銨化，限制條件為保持環之芳族性質。在一些實施例中，雜芳基為 5 至 10 員雜芳基。在另一實施例中，雜芳基為 5 至 6 員雜芳基。在一些實施例中，雜芳基為具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 6 員雜芳基部分。在一些實施例中，雜芳基為具有碳及 1、2 或 3 個獨立地選自 N、O 及 S 之雜原子之 5 至 10 員雜芳基部分。

【0100】 本文所述之化合物可為不對稱的(例如，具有一或多個立體中心)。除非另外指示，否則意指所有立體異構物，諸如鏡像異構物及非鏡像異構物。含有經不對稱取代之碳原子之本發明化合物可以光學活性或外消旋形式分離。如何自非光學活性起始物質製備光學活性形式之方法在此項技術中為已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成。烯烴、C=N 雙鍵及其類似物之許多幾何異構物亦可存在於本文所述之化合物中，且所有此等穩定異構物皆涵蓋在本發明中。描述本發明化合物之順式及反式幾何異構物且其可以異構物之混合物形式或以分離異構形式分離。

【0101】 化合物之外消旋混合物的解析可藉由此項技術中已知之方法來進行。一示範性方法包括使用為光學活性成鹽有機酸之對掌性解析酸進行分步再結晶。用於分步再結晶法之合適解析劑為例如光學活性酸，諸如酒石酸、二乙醯基酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸之 D 及 L 形式，或各種光學活性樟腦磺酸。適用於分步結晶法之其他拆分劑包括立體異構純形式之甲基-苄基-胺(例如，*S* 形式及 *R* 形式，或非對映異構純形式)、2-苯基甘油醇、降麻黃鹼、麻黃鹼、N-甲基麻黃鹼、環己乙胺、1,2-二胺基環己烷及類似物。外消旋混合物之解析亦可藉由在填充有光學活性解析劑(例如，二硝基苯甲醯基苯基甘胺酸)之管柱上溶離來進行。合適之溶離溶劑組合物可由熟習此項技術者確定。

【0102】 本發明化合物亦包括互變異構體形式。互變異構體形式由單

鍵與相鄰雙鍵交換並伴隨質子遷移而產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。示範性質子轉移互變異構物包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、烯胺-亞胺對、及質子可佔據雜環系統之兩個或兩個以上位置之環形式，例如 1H-咪唑及 3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑及 4H-1,2,4-三唑、1H-異吡啶及 2H-異吡啶、及 1H-吡唑及 2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定為一種形式。

【0103】 本發明化合物亦包括在中間物或最終化合物中存在之原子的所有同位素。同位素包括原子序數相同但質量數不同之彼等原子。舉例而言，氫之同位素包括氘及氚。

【0104】 如本文所用之術語「化合物」意謂包括所述結構之所有立體異構物、幾何異構物、互變異構物及同位素。

【0105】 所有化合物及其醫藥學上可接受之鹽均可連同諸如水及溶劑(例如呈水合物及溶劑合物形式)之其他物質一起發現或可經分離。

【0106】 在一些實施例中，本發明之化合物或其鹽經實質上分離。「實質上經分離」意謂化合物自其形成或偵測時所處之環境至少部分或實質上分離。部分分離可包括(例如)富集本發明之化合物之組合物。實質上分離可包括含有至少約 50 重量%、至少約 60 重量%、至少約 70 重量%、至少約 80 重量%、至少約 90 重量%、至少約 95 重量%、至少約 97 重量%或至少約 99 重量%本發明化合物或其鹽之組合物。用於分離化合物及其鹽之方法在此項技術中為常規的。

【0107】 片語「醫藥學上可接受」在本文中用於指在合理醫學判斷範疇內適合與人類及動物之組織接觸使用而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，符合合理的效益/風險比之彼等化合物、材料、組合物及/或劑型。

【0108】 本發明亦包括本文所述之化合物的醫藥學上可接受之鹽。如本文所用，「醫藥學上可接受之鹽」係指所揭露化合物之衍生物，其中母體化合物藉由使現有酸或鹼部分轉化成其鹽形式而經改質。醫藥學上可接受之鹽之實例包括(但不限於)鹼性殘基(諸如胺)之無機酸或有機酸鹽；酸性殘

基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似物。本發明之醫藥學上可接受之鹽包括例如自無毒無機酸或有機酸形成之母體化合物的無毒鹽。本發明之醫藥學上可接受之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之母體化合物合成。一般而言，此等鹽可藉由使此等化合物之游離酸或鹼形式與化學計算量之適當鹼或酸在水或有機溶劑或兩者之混合物中反應來製備；一般而言，如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)之非水性介質較佳。適合鹽之清單見於 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418頁及 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)中，其各自以全文引用的方式併入本文中。

【0109】 本文中使用以下縮寫：AcOH (乙酸)；Ac₂O (乙酸酐)；aq. (水溶液)；atm. (氛圍)；Boc (第三丁氧基羰基)；br (寬峰)；Cbz (羧基苄基)；calc. (計算)；d (二重峰)；dd (二組二重峰)；DCM (二氯甲烷)；DEAD (偶氮二甲酸二乙酯)；DIAD (偶氮二甲酸 *N,N'*-二異丙酯)；DIPEA (*N,N*-二異丙基乙胺)；DMF (*N,N*-二甲基甲醯胺)；Et (乙基)；EtOAc (乙酸乙酯)；g (克)；h (小時)；HATU (六氟磷酸 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎂 尿)；HCl (鹽酸)；HPLC (高效液相層析)；Hz (赫茲)；J (耦合常數)；LCMS (液相層析-質譜法)；m (多重峰)；M (莫耳)；*m*CPBA (3-氯過氧化苯甲酸)；MgSO₄ (硫酸鎂)；MS (質譜法)；Me (甲基)；MeCN (乙腈)；MeOH (甲醇)；mg (毫克)；min. (分鐘)；mL (毫升)；mmol (毫莫耳)；N (正常)；NaHCO₃ (碳酸氫鈉)；NaOH (氫氧化鈉)；Na₂SO₄ (硫酸鈉)；NH₄Cl (氯化銨)；NH₄OH (氫氧化銨)；nM (奈莫耳)；NMR (核磁共振光譜法)；OTf (三氟甲磺酸鹽)；Pd (鈀)；Ph (苯基)；pM (皮莫耳)；PMB (對甲氧基苄基)；POCl₃ (磷酰基氯)；RP-HPLC (逆相高效液相層析)；s (單峰)；t (三重峰或第三)；TBS (第三丁基二甲基矽基)；tert (第三)；tt (三組三重峰)；*t*-Bu (第三丁基)；TFA (三氟乙酸)；THF (四氫呋喃)；μg (微克)；μL (微升)；μM (微莫耳)；wt% (重量百分比)。

合成

【0110】 本發明之化合物(包括其鹽)可使用已知之有機合成技術且根據各種可能的合成途徑來製備。

【0111】 用於製備本發明化合物之反應可在適合溶劑中進行，該等適合溶劑可由熟習有機合成技術者輕易選擇。適合溶劑可實質上不與起始物質(反應物)、中間物或產物在進行反應之溫度(例如可在溶劑之冷凍溫度至溶劑之沸騰溫度之範圍內的溫度)下反應。既定反應可在一種溶劑或一種以上溶劑之混合物中進行。視特定反應步驟而定，適於特定反應步驟之溶劑可由熟練技術人員選擇。

【0112】 製備本發明化合物可涉及各種化學基團之保護及脫除保護。保護及脫除保護之需要及適當保護基之選擇可易於由熟習此項技術者確定。保護基之化學可見於例如 T.W. Greene 及 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 3 版, Wiley & Sons, 公司, New York (1999), 該文獻以全文引用的方式併入本文中。

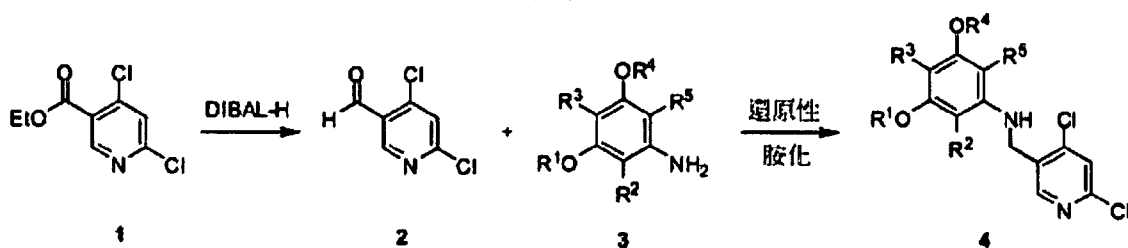
【0113】 可根據此項技術中已知之任何適合方法監測反應。舉例而言，產物形成可藉由以下監測：光譜手段，諸如核磁共振光譜法(例如， ^1H 或 ^{13}C)、紅外光譜法、分光光度測定法(例如 UV-可見光)或質譜，或層析，諸如高效液相層析(HPLC)或薄層層析。

【0114】 如本文使用之表述「環境溫度」、「室溫(room temperature)」及「室溫(r.t.)」係在此項技術中被瞭解，且一般係指大約為進行反應之室的溫度(例如約 20°C 至約 30°C 之溫度)之溫度，例如反應溫度。

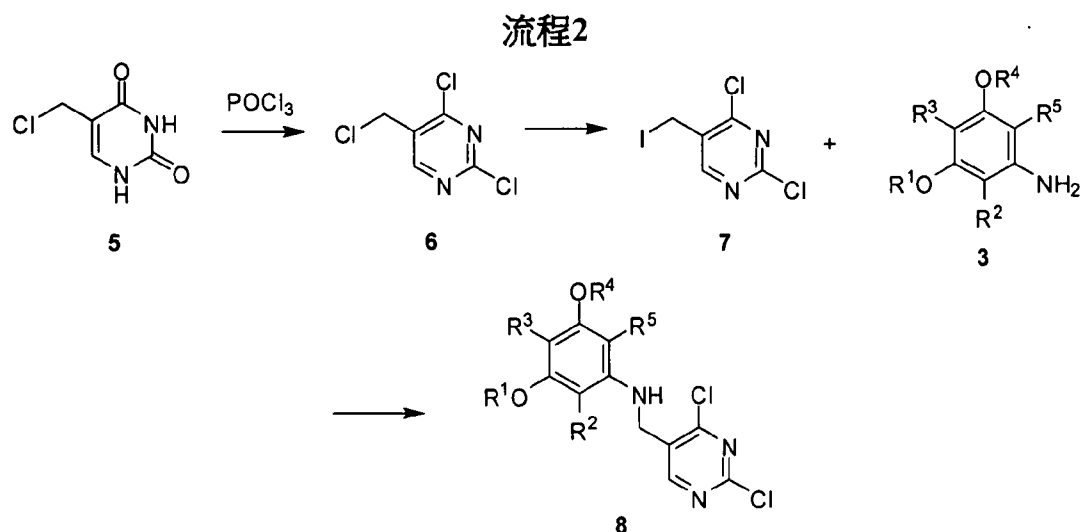
【0115】 本發明化合物可由熟習該項技術者根據文獻中已知之製備途徑來製備。下文流程中提供用於製備本發明化合物之示範性合成方法。

【0116】 式 4 化合物可使用如**流程 1**中所概述之程序加以合成。使用氫化二異丁鋁(DIBAL-H)還原酯 **1** 可得到對應醛 **2**。在諸如乙酸或三氟乙酸(TFA)之酸的存在下使用諸如三乙醯氧基硼氫化鈉 $[\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}]$ 之合適的還原劑用苯胺 **3** 還原性胺化醛 **2** 可得到式 4 之胺。

流程1

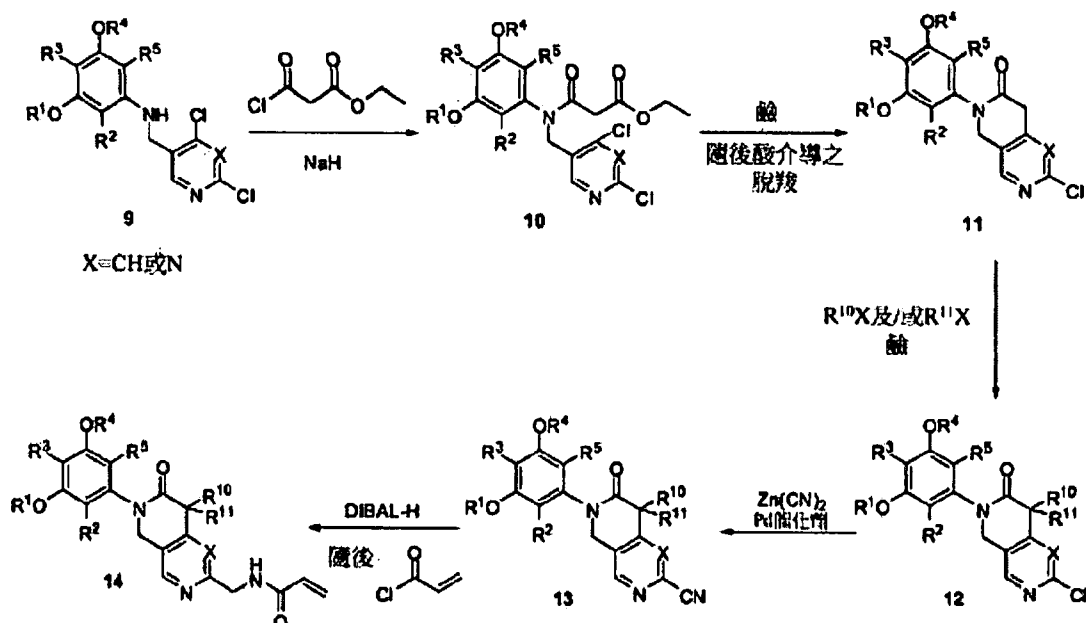


【0117】 式8之經取代之二氯嘧啶可藉由**流程2**中所述之方法製備。用磷醯氯(POCl_3)處理可商購獲得之5-(氯甲基)嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，**5**，可得到式**6**之三氯代嘧啶。化合物**6**可使用碘化鈉(NaI)、碘化四丁銨(Bu_4NI)或等效碘化物試劑轉化成式**7**之碘化物。化合物**7**可在諸如二異丙基乙胺($i\text{Pr}_2\text{NEt}$)、碳酸銨(Cs_2CO_3)或氫化鈉(NaH)之合適的鹼的存在下與苯胺**3**偶合得到式**8**之二氯嘧啶。



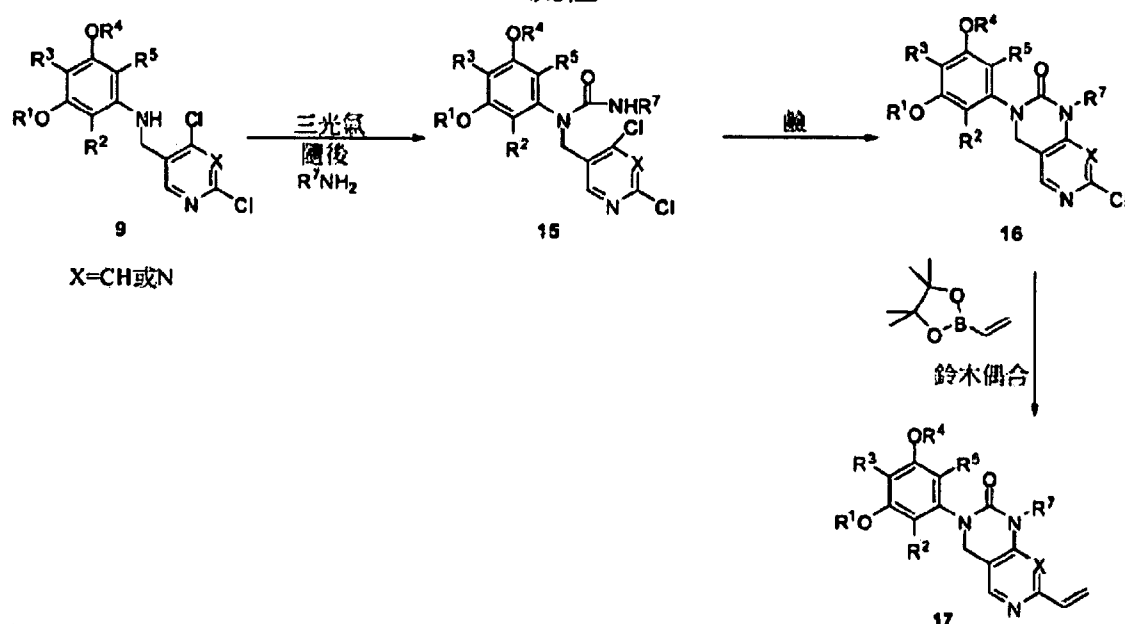
【0118】 化合物 **14** 之合成概述於**流程 3** 中。化合物 **9** 可用含 3-氯-3-側氧基丙酸乙酯及 NaH 之 THF 處理以提供醯胺 **10**。內醯胺 **11** 可藉由用諸如含 NaH 或 Cs_2CO_3 之 DMF 之強鹼處理化合物 **10**，且接著諸如 HCl 之酸介導之脫羧來製備。經 α 取代之內醯胺 **12** 可藉由用諸如含 NaH 或 Cs_2CO_3 之 DMF 或乙腈之鹼處理化合物 **11**，且接著添加鹵化物 R^{10}X 及/或 R^{11}X (X 為諸如 Cl 、 Br 或 I 之鹵基)來獲得。當用含 $\text{Zn}(\text{CN})_2/\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 之 DMF 處理時，氯化物 **12** 可轉化成化合物 **13**。用 DIBAL-H 還原化合物 **13** 可得到對應胺，其在諸如 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 之鹼的存在下用丙烯醯氯來丙烯醯化可得到醯胺 **14**。

流程3



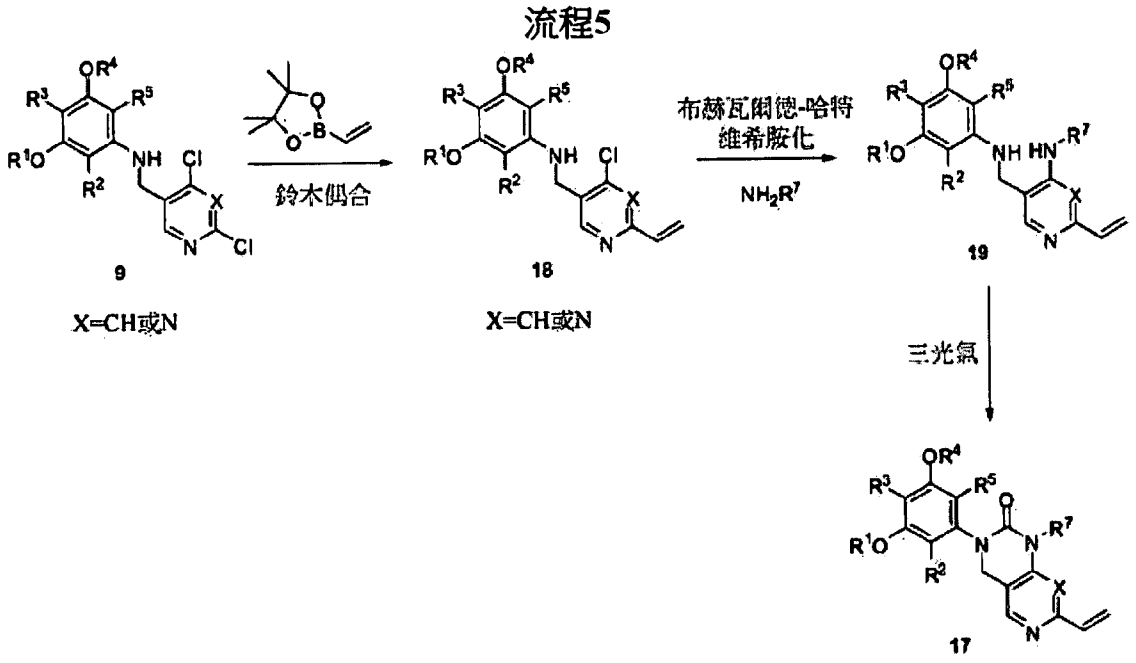
【0119】 烯 17 可在流程 4 中所示之程序之後加以合成。因此，化合物 9 首先在諸如吡啶之鹼的存在下用三光氣處理，且隨後在另一鹼(例如 DIPEA)的存在下用胺 R^7NH_2 處理得到脲 15。在用適當鹼(例如 CS_2CO_3)處理之後，進行 15 之環化以產生環狀脲 16，其可隨後使用標準鈴木條件在 4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼啉的存在下轉化成化合物 17。

流程4

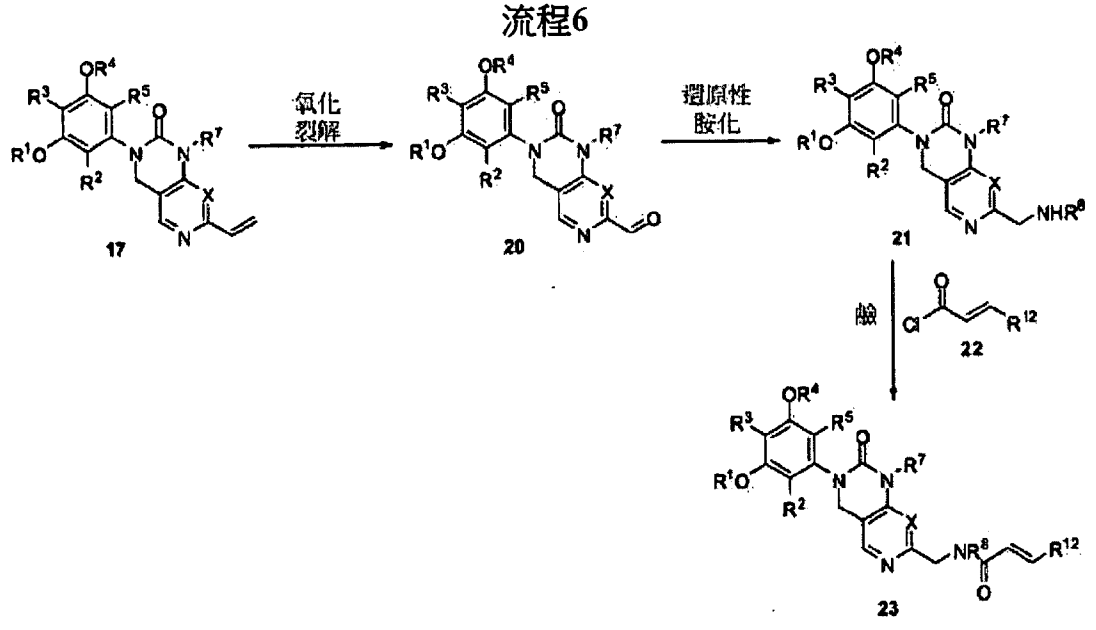


【0120】 烯17可藉由流程5中所概述之替代程序來製備。在化合物9與 4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,2-二氧雜硼啉之間的鈴木偶合可提供烯18，其可在標準布赫瓦爾德-哈特維希胺化條件下使用諸如像

$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}/\text{NaOtBu}$ 等之試劑轉化成對應胺 **19**。在諸如 Et_3N 或 DIPEA 之鹼的存在下用三光氣處理胺 **19** 可得到化合物 **17**。



【0121】 化合物 **23** 可藉由**流程 6** 中所述之方法來合成。使用 $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ 氧化裂解烯 **17** 可提供醛 **20**。化合物 **20** 隨後經由還原性胺化轉化成對應胺 **21**。在胺 **21** 與酸氯化物 **22** 之間的偶合反應可在諸如 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 或 Et_3N 之鹼的存在下發生得到醯胺 **23**。



使用方法

【0122】 本發明化合物可抑制 FGFR4 酶之活性。舉例而言，本發明化合物可用以藉由向有需要抑制該酶之細胞、個體或患者投與抑制量之本發明化合物來抑制該細胞或個體或患者中 FGFR4 酶的活性。

【0123】 在一些實施例中，本發明化合物對酶 FGFR4 之選擇性超過 FGFR1、FGFR2 及/或 FGFR3 中之一或多者。在一些實施例中，本發明化合物對酶 FGFR4 之選擇性超過 FGFR1、FGFR2 及 FGFR3。在一些實施例中，本發明化合物對酶 FGFR4 之選擇性超過 VEGFR2。在一些實施例中，選擇性為 2 倍或 2 倍以上、3 倍或 3 倍以上、5 倍或 5 倍以上、10 倍或 10 倍以上、25 倍或 25 倍以上、50 倍或 50 倍以上，或 100 倍或 100 倍以上。

【0124】 作為 FGFR4 抑制劑，本發明化合物適用於治療與 FGFR4 酶或 FGFR 配位體之異常表現或活性相關之各種疾病。抑制 FGFR 之化合物將適用於提供在腫瘤中防止生長或誘導細胞凋亡(具體而言藉由抑制血管生成)之手段。因此預期該等化合物將證明適用於治療或預防增生性病變，諸如癌症。詳言之，具有受體酪胺酸激酶之活化性突變體或上調受體酪胺酸激酶之腫瘤可尤其對抑制劑敏感。

【0125】 在某些實施例中，FGFR4 (或其突變體)活性受到不可逆抑制。在某些實施例中，FGFR4 (或其突變體)活性藉由共價修飾 FGFR4 之 Cys 552 受到不可逆抑制。

【0126】 在某些實施例中，本發明提供一種用於在有需要之患者中治療 FGFR4 介導之病症的方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物之步驟。

【0127】 舉例而言，本發明化合物適用於治療癌症。示範性癌症包括膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、小腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸部癌(例如，喉癌、咽下部癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌及口癌)、腎癌、肝癌(例如，肝細胞癌、膽管細胞癌)、肺癌(例如，腺癌、小細胞肺癌及非小細胞肺癌、小細胞性及非小細胞性癌、支氣管癌、支氣管腺癌、胸膜肺母細胞癌)、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、子宮癌、食管癌、膽囊癌、胰臟癌(例如外分泌胰臟癌)、胃癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、皮膚癌(例如，鱗狀細胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、

梅克爾細胞皮膚癌)及腦癌(例如，星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤、神經外胚層腫瘤、松果體腫瘤)。

【0128】 其他示範性癌症包括造血系統惡性腫瘤，諸如白血病或淋巴瘤、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、皮膚 T 細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性贅瘤(例如真性紅細胞增多症、原發性血小板增多症及原發性骨髓纖維化)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、毛狀細胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤、急性淋巴母細胞性淋巴瘤、AIDS 相關淋巴瘤及伯基特氏淋巴瘤。

【0129】 可用本發明化合物治療之其他癌症包括眼部腫瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、橫紋肌肉瘤、淋巴肉瘤及骨肉瘤。

【0130】 本發明化合物亦可適用於抑制腫瘤轉移(metastasis)。

【0131】 在一些實施例中，本發明提供一種用於在有需要之患者中治療肝細胞癌瘤的方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物之步驟。

【0132】 在一些實施例中，本發明提供一種用於在有需要之患者中治療橫紋肌肉瘤、食管癌、乳癌或頭或頸部癌的方法，其包含向該患者投與根據本發明之化合物或其醫藥學上可接受之組合物之步驟。

【0133】 在一些實施例中，本發明提供一種治療癌症的方法，其中該癌症選自肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黑素瘤、間皮瘤、肺癌、前列腺癌、胰臟癌、睪丸癌、甲狀腺癌、鱗狀細胞癌、神經膠母細胞瘤、神經胚細胞瘤、子宮癌及橫紋肌肉瘤。

【0134】 如本文所用，術語「細胞」意指活體外、離體或活體內細胞。在一些實施例中，離體細胞可為自生物體(諸如哺乳動物)切除之組織樣品的一部分。在一些實施例中，活體外細胞可為細胞培養物中之細胞。在一些實施例中，活體內細胞為活在生物體(諸如哺乳動物)中之細胞。

【0135】 如本文所用，術語「接觸」係指使指定部分在活體外系統或活體內系統中集合在一起。舉例而言，使 FGFR4 酶與本發明化合物「接觸」包括向具有 FGFR 之個體或患者(諸如人類)投與本發明化合物，以及例如將

本發明化合物引入含有包含 FGFR4 酶之細胞製劑或純化製劑之樣本中。

【0136】 如本文所用，可互換使用之術語「個體」或「患者」係指任何動物，包括哺乳動物，較佳為小鼠、大鼠、其他齧齒動物、兔、狗、貓、豬、牛、綿羊、馬或靈長類動物，且最佳為人類。

【0137】 如本文所用，片語「治療有效量」係指在組織、系統、動物、個體或人類中引出研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師所尋求之生物反應或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量。

【0138】 如本文所用，術語「治療(treating/treatment)」係指 1)預防疾病，例如在可能易患疾病、病狀或病症但尚未經歷或顯示該疾病之病理或症狀之個體中預防疾病、病狀或病症；2)抑制疾病，例如在正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體中抑制疾病、病狀或病症(亦即遏制病理及/或症狀之進一步發展)，或 3)改善疾病，例如在正在經歷或顯示疾病、病狀或病症之病理或症狀之個體中改善疾病、病狀或病症(亦即逆轉病理及/或症狀)。

組合療法

【0139】 一或多種額外醫藥劑或治療方法，諸如抗病毒劑、化學治療劑或其他抗癌劑、免疫增強劑、免疫抑制劑、輻射、抗腫瘤及抗病毒疫苗、細胞因子療法(例如，IL2、GM-CSF 等)及/或酪胺酸激酶抑制劑可與本發明化合物組合用於治療 FGFR 相關疾病、病症或病狀。該等藥劑可與本發明化合物組合於單一劑型中，或該等藥劑可作為單獨劑型同時或依次投與。

【0140】 預期與本發明化合物組合使用之合適抗病毒劑可包含核苷及核苷酸逆轉錄酶抑制劑(NRTI)、非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)、蛋白酶抑制劑及其他抗病毒藥物。

【0141】 示範性合適 NRTI 包括齊多夫定(AZT)；地丹諾辛(ddI)；紮西他濱(ddC)；司他夫定(d4T)；拉米夫定(3TC)；阿巴卡韋(1592U89)；阿德福韋二匹伏酯(adefovir dipivoxil)[雙(POM)-PMEA]；洛布卡韋(BMS-180194)；BCH-10652；恩奇他濱[(-)-FTC]； β -L-FD4(亦稱為 β -L-D4C 且命名為 β -L-2',3'-雙脫氧-5-氟-胞嘧啶核苷)；DAPD，(((-)- β -D-2,6,-二胺基-嘌呤二氧戊環)；及洛德腺苷(FddA)。典型之合適 NNRTI 包括奈韋拉平(BI-RG-587)；

德拉維拉丁(BHAP, U-90152); 依法韋侖(DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘓啶二酮); 及(+)-胡桐素 A(NSC-675451)及 B。典型之合適蛋白酶抑制劑包括沙奎那韋(Ro 31-8959); 利托那韋(ABT-538); 印地那韋(MK-639); 奈弗那韋(AG-1343); 安潑那韋(141W94); 拉西那韋(BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 及 AG-1 549。其他抗病毒劑包括羥基脲、病毒唑、IL-2、IL-12、噴他夫西及 Yisum Project 第 11607 號。

【0142】適用於與本發明化合物組合用於治療癌症之藥劑包括化學治療劑、靶向癌症療法、免疫療法或放射療法。本發明化合物可有效地與抗激素劑組合來治療乳癌及其他腫瘤。適合的實例為抗雌激素劑，包括但不限於他莫昔芬(tamoxifen)及托瑞米芬(toremifene); 芳香酶抑制劑，包括但不限於來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及依西美坦(exemestane); 腎上腺皮質類固醇(例如潑尼松(prednisone))、孕酮(例如乙酸甲地孕酮(megastrol acetate))、及雌激素受體拮抗劑(例如氟維司群(fulvestrant))。適用於治療前列腺及其他癌症之抗激素劑亦可與本發明化合物組合。此等藥劑包括抗雄激素，包括但不限於氟他胺(flutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)及尼魯胺(nilutamide); 促黃體生成素釋放激素(LHRH)類似物，包括亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)及組胺瑞林(histrelin); LHRH 拮抗劑(例如地格瑞克(degarelix)); 雄激素受體阻斷劑(例如恩雜魯胺(enzalutamide)); 及抑制雄激素產生之藥劑(例如阿比特龍(abiraterone))。

【0143】尤其對於已對靶向療法產生原發抗性或後天抗性之患者，本發明化合物可與針對膜受體激酶之其他藥劑組合或按順序用。此等治療劑包括針對 EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1 或 Flt-3 及針對癌症相關融合蛋白激酶(諸如 Bcr-Abl 及 EML4-Alk)之抑制劑或抗體。針對 EGFR 之抑制劑包括吉非替尼(gefitinib)及埃羅替尼(erlotinib)，且針對 EGFR/Her2 之抑制劑包括但不限於達可替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼(lapatinib)及來那替尼(neratinib)。針對 EGFR 之抗體包括但不限於西妥昔

單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)及奈昔木單抗(necitumumab)。c-Met 之抑制劑可與 FGFR 抑制劑組合使用。此等抑制劑包括奧納珠單抗(onartumzumab)、提萬替尼(tivantnib)及 INC-280。針對 Abl (或 Bcr-Abl)之藥劑包括伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼(dasatinib)、尼羅替尼(nilotinib)及普納替尼(ponatinib)，且針對 Alk (或 EML4-ALK)之藥劑包括克唑替尼(crizotinib)。

【0144】 血管生成抑制劑與 FGFR 抑制劑組合可能在一些腫瘤中有效。此等抑制劑包括針對 VEGF 或 VEGFR 之抗體，或 VEGFR 之激酶抑制劑。針對 VEGF 之抗體或其他治療性蛋白質包括貝伐單抗(bevacizumab)及阿柏西普(aflibercept)。VEGFR 激酶之抑制劑及其他抗血管生成抑制劑包括但不限於舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(cediranib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞格拉非尼(regorafenib)、布立尼布(brivanib)及凡德他尼(vandetanib)。

【0145】 在癌症中細胞內信號傳導路徑之活化係頻繁的，且靶向此等路徑之組分的藥劑已與受體靶向藥劑組合來增強功效及減小抗性。可與本發明化合物組合之藥劑的實例包括 PI3K-AKT-mTOR 路徑之抑制劑、Raf-MAPK 路徑之抑制劑、JAK-STAT 路徑之抑制劑，及蛋白質伴侶蛋白(protein chaperone)及細胞週期進程之抑制劑。

【0146】 針對 PI3 激酶之藥劑包括但不限於妥拉昔布(topilralisib)、艾迪昔布(idelalisib)、布帕昔布(buparlisib)。mTOR 抑制劑(諸如雷帕黴素(rapamycin)、西羅莫司(sirolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus))可與 FGFR 抑制劑組合。其他適合實例包括但不限於威羅菲尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib) (Raf 抑制劑)及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)及 GDC-0973 (MEK 抑制劑)。一或多種 JAK(例如，如力尼布(ruxolitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90 (例如，坦螺旋黴素(tanespimycin))、週期素依賴性激酶(例如，帕博昔布(palbociclib))、HDAC (例如，帕比司他(panobinostat))、PARP (例如，奧拉帕尼(olaparib))及蛋白酶體(例如，硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))之抑制劑亦可與本發明化合物組合。在一些實施例中，JAK 抑

制劑對 JAK1 之選擇性超過 JAK2 及 JAK3。

【0147】 其他適用於與本發明化合物組合之藥劑包括化學療法組合，諸如肺癌及其他實體腫瘤中所用之基於鉑之雙重療法(順鉑或卡波鉑加吉西他賓(gemcitabine)；順鉑或卡波鉑加多西他賽(docetaxel)；順鉑或卡波鉑加太平洋紫杉醇(paclitaxel)；順鉑或卡波鉑加培美曲塞(pemetrexed))或吉西他賓加太平洋紫杉醇結合粒子(Abraxane®)。

【0148】 合適之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如烷基化劑(包括(但不限於)氮芥(nitrogen mustard)、伸乙基亞胺衍生物、烷基磺酸酯、亞硝基脲及三氮烯)，諸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、環磷醯胺(Cytosan™)、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三伸乙基-蜜胺、三伸乙基硫代-磷醯胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈佐星(streptozocin)、達卡巴嗪(dacarbazine)及替莫唑胺(temozolomide)。

【0149】 與本發明化合物組合使用之其他合適藥劑包括：達卡巴嗪(DTIC)，視情況連同其他化學療法藥物，諸如卡莫司汀(BCNU)及順鉑；「達特茅斯方案」，其由 DTIC、BCNU、順鉑及他莫西芬組成；順鉑、長春鹼及 DTIC 之組合；或替莫唑胺。根據本發明之化合物亦可與免疫療法藥物組合，其包括諸如干擾素 α 、介白素-2 及腫瘤壞死因子(TNF)之細胞因子。

【0150】 合適之化學治療劑或其他抗癌劑包括例如抗代謝物(包括(但不限於)葉酸拮抗劑、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷去胺酶抑制劑)，諸如甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巰基嘌呤、6-硫代鳥嘌呤、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate)、噴司他汀(pentostatine)及吉西他賓。

【0151】 合適之化學治療劑或其他抗癌劑進一步包括例如某些天然產物及其衍生物(例如長春花生物鹼(vinca alkaloid)、抗腫瘤抗生素、酶、淋巴因子(lymphokine)及表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin))，諸如長春鹼、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素 D(dactino-mycin)、道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊達比星(idarubicin)、阿糖胞苷(ara-C)、太平洋紫杉醇

(TAXOL™)、米拉黴素(mithramycin)、去氧助間型黴素(deoxycoformycin)、絲裂黴素-C (mitomycin-C)、L-天冬醯胺酸酶(L-asparaginase)、干擾素(尤其為 IFN- α)、依託泊苷(etoposide)及替尼泊苷(teniposide)。

【0152】 其他細胞毒性劑包括諾維本、CPT-11、阿那曲唑、來曲唑、卡培他濱、里羅克菲、環磷醯胺、異環磷醯胺及多羅克菲。

【0153】 亦合適的細胞毒性劑諸如為表鬼臼毒素；抗贅生性酶；拓撲異構酶抑制劑；丙卡巴肼；米托蒽醌；鉑配位錯合物，諸如順鉑及卡波鉑；生物反應調節劑；生長抑制劑；抗激素治療劑；甲醯四氫葉酸；替加氟；及造血生長因子。

【0154】 其他抗癌劑包括諸如曲妥珠單抗(Herceptin)之抗體治療劑，共刺激分子(諸如 CTLA-4、4-1BB 及 PD-1)之抗體，或細胞因子(IL-10、TGF- β 等)之抗體。

【0155】 其他抗癌劑亦包括阻斷免疫細胞遷移之抗癌劑，諸如趨化因子受體(包括 CCR2 及 CCR4)之拮抗劑。

【0156】 其他抗癌劑亦包括加強免疫系統之抗癌劑，諸如佐劑或授受 T 細胞轉移。

【0157】 抗癌疫苗包括樹突狀細胞、合成肽、DNA 疫苗及重組病毒。

【0158】 用於安全且有效地投與大多數此等化學治療劑之方法為熟習此項技術者已知。此外，其投與描述於標準文獻中。例如，多種化學治療劑之投與描述於「Physicians' Desk Reference」(PDR，例如 1996 年版本，Medical Economics Company, Montvale, NJ)中，其揭示內容以引用之方式併入本文中，如同全文闡述一般。

醫藥調配物及劑型

【0159】 當用作醫藥時，本發明化合物可以醫藥組合物之形式投與，醫藥組合物係指本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽與至少一種醫藥學上可接受之載劑的組合。此等組合物可以醫藥技術中熟知之方式製備，且視需要局部治療抑或全身性治療及欲治療之區域而定，可藉由多種途徑投與。投與可為表面(包括眼部及黏膜，包括鼻內遞送、經陰道遞送及經直腸遞送)、經肺(例如，藉由吸入或吹入散劑或氣霧劑，包括藉由噴霧器；氣管

內、鼻內、經表皮及經皮)、眼部、經口或非經腸。用於眼部遞送之方法可包括表面投與(滴眼劑)、結膜下、眼周或玻璃體內注射，或藉由以手術方式置於結膜囊中之氣囊導管或眼部插入物來引入。非經腸投與包括靜脈內、動脈內、皮下、腹膜內或肌肉內注射或輸注；或顱內，例如鞘內或室內投與。非經腸投藥可呈單一團式劑量形式，或可例如藉由連續灌注泵達成。用於表面投藥之醫藥組合物及調配物可包括經皮貼片、軟膏劑、洗劑、乳膏劑、凝膠劑、滴劑、栓劑、噴霧劑、液體及散劑。習知醫藥載劑、水性、粉末狀或油性基質、增稠劑及其類似物可為必需或合乎需要的。

【0160】 本發明亦包括醫藥組合物，其含有與一或多種醫藥學上可接受之載劑組合的一或多種上述本發明化合物作為活性成分。在製備本發明組合物時，活性成分通常與賦形劑混合、由賦形劑稀釋或封閉在該種載劑內呈例如膠囊、藥囊、紙或其他容器形式。當賦形劑充當稀釋劑時，其可為充當活性成分之媒劑、載劑或介質之固體、半固體或液體材料。因此，該等組合物可呈以下形式：錠劑、丸劑、散劑、口含錠、藥囊、扁囊劑、酏劑、懸浮液、乳液、溶液、糖漿、氣霧劑(呈固體形式或於液體介質中)、含有例如高達 10 重量%活性化合物之軟膏劑、軟及硬明膠膠囊、栓劑、無菌可注射溶液及無菌封裝粉末。

【0161】 在製備調配物時，活性化合物可在與其他成分組合之前進行研磨以提供適當粒度。若活性化合物實質上不可溶，則其可研磨至小於 200 目之粒徑。若活性化合物實質上可溶於水，則粒徑可藉由研磨來調整以提供調配物中實質上均一之分佈，例如約 40 目。

【0162】 合適賦形劑之一些實例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉、阿拉伯膠、磷酸鈣、褐藻酸鹽、黃蓍、明膠、矽酸鈣、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、纖維素、水、糖漿及甲基纖維素。調配物可另外包括：潤滑劑，諸如滑石、硬脂酸鎂及礦物油；濕潤劑；乳化劑及懸浮劑；防腐劑，諸如羥基苯甲酸甲酯及羥基苯甲酸丙酯；甜味劑；及調味劑。本發明組合物可經調配以使活性成分在藉由使用此項技術中已知之程序投與患者之後快速、持續或延遲釋放。

【0163】 該等組合物可調配成單位劑型，各劑含有約 5 mg 至約 100

mg，更通常約 10 mg 至約 30 mg 活性成分。術語「單位劑型」係指適合作為用於人類個體及其他哺乳動物之單位劑量之物理個別單元，各單元含有經計算以產生所要治療效果之預定量之活性材料以及合適之醫藥賦形劑。

【0164】 活性化合物可在廣泛劑量範圍內有效且通常以醫藥有效量投與。然而，應瞭解實際投與之化合物之量將通常由醫師根據相關情形來確定，該等情形包括欲治療之病狀、所選投藥途徑、投與之實際化合物、個別患者之年齡、體重及反應、患者症狀之嚴重性及其類似情形。

【0165】 為製備固體組合物，諸如錠劑，使主要活性成分與醫藥賦形劑混合以形成含有本發明化合物之均質混合物的固體預調配組合物。當將此等預調配組合物稱為均質時，活性成分通常均勻分散在整個組合物中，以便組合物可易於細分成同等有效之單位劑型，諸如錠劑、丸劑及膠囊。接著將此固體預調配物細分成上述類型之單位劑型，該單位劑型含有例如 0.1 mg 至約 500 mg 本發明活性成分。

【0166】 本發明之錠劑或丸劑可經包覆包衣或以其他方式混配以提供給予作用延長之優勢之劑型。舉例而言，錠劑或丸劑可包含內部劑量組分及外部劑量組分，後者呈位於前者之上之包膜形式。兩種組分可由用於抵抗胃中之崩解且允許內部組分完整進入十二指腸或延遲釋放之腸溶層分離。多種材料可用於該等腸溶層或包衣，該等材料包括多種聚合酸及聚合酸與諸如蟲膠、十六醇及乙酸纖維素之材料之混合物。

【0167】 可併有本發明之化合物及組合物以便經口或藉由注射投與之液體形式包括水溶液、經適合調味之糖漿、水性或油性懸浮液，及具有可食油，諸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的經調味之乳液，以及酞劑及類似醫藥媒劑。

【0168】 用於吸入或吹入之組合物包括於醫藥學上可接受之水性或有機溶劑或其混合物中之溶液及懸浮液、及散劑。液體或固體組合物可含有如上所述之合適醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，組合物藉由經口或經鼻呼吸途徑投與以達成局部或全身性作用。組合物可藉由使用惰性氣體進行霧化。霧化溶液可直接自霧化裝置呼吸，或霧化裝置可連接於面罩或間歇式正壓呼吸機。溶液、懸浮液或散劑組合物可經口或經鼻自

以適當方式遞送調配物之裝置投與。

【0169】投與患者之化合物或組合物之量將視所投與物、投藥目的(諸如預防或治療)、患者狀態、投藥方式及其類似因素而變化。在治療應用中，組合物可以足以治癒或至少部分遏制疾病及其併發症之症狀的量投與已罹患該疾病之患者。有效劑量將取決於所治療之疾病狀況，以及主治臨床醫師視諸如疾病嚴重性、患者年齡、體重及一般狀況及其類似因素之因素所作的判斷。

【0170】投與患者之組合物可呈上述醫藥組合物形式。此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。水溶液可包裝用於按原樣使用，或可凍乾，凍乾製劑在投藥之前與無菌水性載劑組合。化合物製劑之 pH 通常將在 3 與 11 之間、更佳為 5 至 9 且最佳為 7 至 8。應瞭解使用某些上述賦形劑、載劑或穩定劑將導致形成醫藥鹽。

【0171】本發明化合物之治療劑量可根據以下而變化：例如進行治療之特定用途、化合物之投藥方式、患者健康及狀況，及處方醫師之判斷。醫藥組合物中本發明化合物之比例或濃度可視許多因素而變化，該等因素包括劑量、化學特性(例如，疏水性)及投藥途徑。舉例而言，本發明化合物可在含有約 0.1 w/v% 至約 10 w/v% 化合物之生理緩衝水溶液中提供以用於非經腸投與。一些典型劑量範圍為每日每公斤體重約 1 µg 至約 1 g。在一些實施例中，劑量範圍為每日每公斤體重約 0.01 mg 至約 100 mg。劑量可能視諸如疾病或病症之類型及進展程度、特定患者之總體健康狀態、所選化合物之相對生物功效、賦形劑之配方、及其投藥途徑之變數而定。有效劑量可自由活體外或動物模型測試系統獲得之劑量-反應曲線外推而來。

【0172】本發明化合物亦可與一或多種其他活性成分組合調配，該一或多種其他活性成分可包括任何醫藥劑，諸如抗病毒劑、疫苗、抗體、免疫增強劑、免疫抑制劑、消炎劑及其類似物。

經標記之化合物及分析方法

【0173】本發明之另一態樣係關於螢光染料、自旋標記、重金屬或放射標記之本發明化合物，其將不僅適用於成像，而且適用於分析(活體外與活體內)以便定位及定量組織樣本(包括人類)中之 FGFR 酶，及藉由經標記

化合物之抑制結合來鑑別 FGFR 酶配位體。因此，本發明包括含有此等標記化合物之 FGFR 酶分析。

【0174】 本發明進一步包括同位素標記之本發明化合物。「同位素」或「放射標記」之化合物為本發明化合物，其中一或多個原子經所具有的原子質量或質量數不同於自然界中通常所見(亦即天然存在)之原子質量或質量數的原子置換或取代。可併入本發明化合物中之合適放射性核種包括(但不限於) ^2H (亦寫成 D，即氘)、 ^3H (亦寫成 T，即氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 及 ^{131}I 。併入本發明之放射標記化合物中的放射性核種將視該放射標記之化合物的特定應用而定。舉例而言，對於活體外 FGFR 酶標記及競爭分析，併有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 之化合物一般將最適用。對於放射成像應用， ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 一般將最適用。

【0175】 應瞭解「放射性標記」或「經標記化合物」為已併有至少一種放射性核種之化合物。在一些實施例中，放射性核種係選自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 及 ^{82}Br 組成之群。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法適用於本發明化合物且在此項技術中為熟知的。

【0176】 放射標記之本發明化合物可用於篩選分析來鑑別/評價化合物。一般而言，可評價新合成或鑑別之化合物(亦即測試化合物)之減小放射標記之本發明化合物對 FGFR4 酶之結合的能力。因此，測試化合物與放射標記之化合物競爭結合於 FGFR4 酶之能力直接與其結合親和力關聯。

套組

【0177】 本發明亦包括適用於例如治療或預防 FGFR 相關疾病或病症、肥胖症、糖尿病及本文提及之其他疾病的醫藥套組，其包括一或多個容器，該一或多個容器含有包含治療有效量之本發明化合物之醫藥組合物。該等套組可在必要時進一步包括各種習知醫藥套組組分之一或多者，諸如具有一或多種醫藥學上可接受之載劑之容器、額外容器等，如熟習此項技術者應容易瞭解。呈插頁或標籤形式之說明書亦可包括於套組中，指示待投與之組分的量、投與準則及/或混合組分之準則。

【0178】 本發明將藉助於特定實例更詳細地加以描述。提供以下實例

以達成說明性目的，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者應容易瞭解可改變或修改以生成基本上相同結果之多種非關鍵性參數。發現實例之化合物為如下文所述之一或多種 FGFR 之抑制劑。

實例

【0179】 下文提供本發明化合物之實驗程序。所有起始材料皆為可商購獲得或易於根據此項技術中已知之程序合成。在 Waters 質量定向分離系統上對一些所製備之化合物進行製備型 LC-MS 純化。用於操作此等系統之基本設備裝備、方案及控制軟體已詳細描述於文獻中。參見例如「Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS」, K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002)；「Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification」, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003)；及「Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004)。通常在以下條件下對經分離之化合物進行分析性液相層析質譜分析(LCMS)以用於純度檢驗：儀器：Agilent 1100 系列，LC/MSD；管柱：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒徑，2.1×5.0 mm；緩衝液：移動相 A：含 0.025% TFA 之水及移動相 B：乙腈；梯度 2%至 80% B，在 3 分鐘內，流動速率為 2.0 毫升/分鐘。

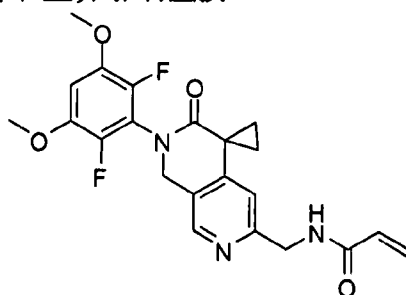
【0180】 一些所製備之化合物亦如實例中所示以製備型規模藉由具有 MS 偵測器的逆相高效液相層析(RP-HPLC)或急驟層析(矽膠)來分離。如下為典型製備型逆相高效液相層析(RP-HPLC)管柱條件：

pH = 2 純化：Waters Sunfire™ C₁₈ 5 μm 粒徑，19×100 mm 管柱，用以下溶離：移動相 A：含 0.1% TFA (三氟乙酸)之水及移動相 B：乙腈；流動速率為 30 毫升/分鐘，使用如文獻[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]中所述之化合物特異性方法最佳化方案(Compound Specific Method Optimization protocol)使分離梯度針對各化合物最佳化。30×100 mm 管柱所用之流動速率通常為 60 毫升/分鐘。

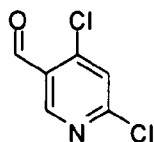
pH = 10 純化：Waters XBridge C₁₈ 5 μm 粒徑，19×100 mm 管柱，用以下溶離：移動相 A：含 0.15% NH₄OH 之水及移動相 B：乙腈；流動速率為 30 毫升/分鐘，使用如文獻[參見「Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization」, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]中所述之化合物特異性方法最佳化方案使分離梯度針對各化合物最佳化。30×100 mm 管柱所用之流動速率通常為 60 毫升/分鐘。

實例 1

N-{[2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基]甲基}丙烯醯胺

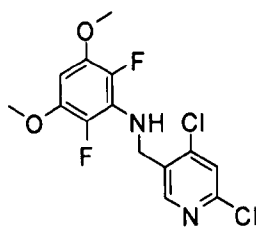


步驟 1：4,6-二氯菸鹼醛



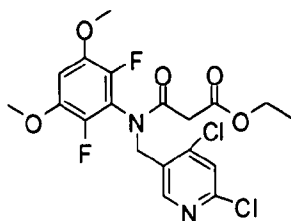
【0181】 在-78℃下向 2,4-二氯-5-乙氧羰基吡啶(10.0 g，45.4 mmol)於二氯甲烷(100.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加含二異丁基氫化鋁之二氯甲烷(50.0 mL，1.0 M，50.0 mmol)。2 小時之後，反應用若歇耳氏鹽(Rochelle's salt)之飽和溶液淬滅。攪拌 12 小時之後，用 DCM (3×150 mL)萃取水溶液。經合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空中濃縮得到粗醛(7.51 g，42.9 mmol)，其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。C₆H₄Cl₂NO [M+H]⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：176.0；實驗值：176.0。

步驟 2：N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



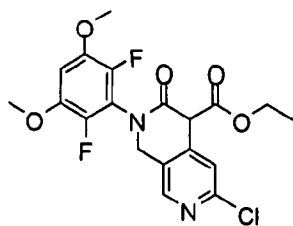
【0182】 在室溫下向2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(9.03 g, 47.7 mmol)、三乙醯氧基硼氫化鈉(38.0 g, 180 mmol)於二氯甲烷(60 mL)/三氟乙酸(30 mL)中之攪拌溶液中分數小份添加4,6-二氯菸鹼醛(8.00 g, 45.5 mmol)。1小時之後，在真空中除去揮發物且添加飽和 NaHCO_3 水溶液(200 mL)。所得混合物用DCM (3×150 mL)萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至0-40% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(15.0 g)。 $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之LC-MS計算值：349.0；實驗值：349.1。

步驟 3：3-[[(4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 胺基]-3-側氧基丙酸乙酯



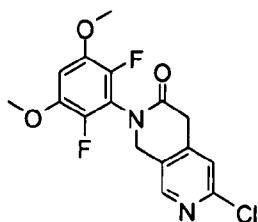
【0183】 在室溫下向*N*-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(3.50 g, 10.0 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60% w/w於礦物油中, 421 mg, 10.5 mmol)。10分鐘之後，逐滴添加乙基丙二醯氯(1.92 mL, 15.0 mmol)。另外1小時之後，反應用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，且用DCM (3×100 mL)萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至0-35% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(4.20 g, 9.1 mmol)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之LC-MS計算值：463.1；實驗值：463.1。

步驟 4：6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-吡啶-4-甲酸乙酯



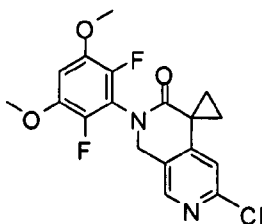
【0184】 在室溫下向3-[[4,6-二氯吡啶-3-基]甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]-3-側氧基丙酸乙酯(1.50 g, 3.24 mmol)於DMF (15. mL)中之攪拌溶液中添加NaH (60% w/w於礦物油中, 337 mg, 8.42 mmol)。隨後將所得混合物升溫至110°C。5小時之後, 冷卻反應物至室溫, 添加飽和NH₄Cl水溶液(50 mL)以形成沈澱。過濾之後, 在真空中乾燥固體得到粗環化產物(0.95 g, 2.23 mmol)。C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 427.1; 實驗值: 427.0。

步驟 5: 6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,2-二氫-2,7-萘啶-3(4H)-酮



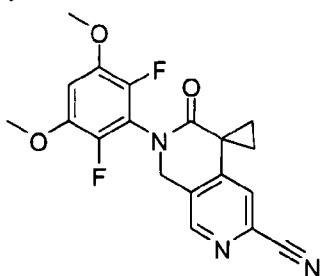
【0185】 在室溫下向6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-萘啶-4-甲酸乙酯(0.95 g, 2.23 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)之攪拌溶液中添加氯化氫(4.0 M於二噁烷中, 2 mL, 8 mmol)。將所得混合物升溫至100°C。4小時之後, 冷卻反應物至室溫, 用飽和NaHCO₃水溶液淬滅, 且用DCM (3×100 mL)萃取。合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥且濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至0-30% EtOAc之DCM)純化得到所要產物(0.75 g, 2.12 mmol)。C₁₆H₁₄ClF₂N₂O₃ [M+H]⁺ m/z之LC-MS計算值: 355.1; 實驗值: 355.1。

步驟 6: 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



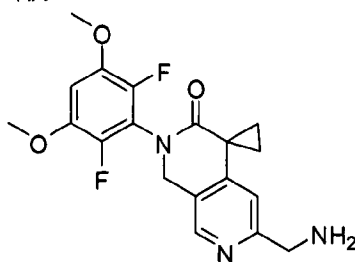
【0186】 在室溫下向6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氫-2,7-吡啶-3(2H)-酮(1.50 g, 4.23 mmol)於DMF (10 mL)中之攪拌溶液中依序添加碳酸鉀(3.03 g, 9.30 mmol)及1-溴-2-氯-乙烷(701 μ L, 8.46 mmol)。5小時之後，反應用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅，且用DCM (3 $\times$ 75 mL)萃取。合併有機層，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至0-50% EtOAc之己烷溶離)純化得到所要產物(1.20 g, 3.15 mmol)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之LC-MS計算值：381.1；實驗值：381.1。

步驟 7：2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-甲腈



【0187】 在130 $^{\circ}\text{C}$ 下在 N_2 氛圍下將6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'-酮(0.40 g, 1.0 mmol)、氰化鋅(0.12 g, 1.0 mmol)及與二氯甲烷錯合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (1:1) (86 mg, 0.10 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(6.9 mL)中之反應混合物攪拌6小時。反應用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠上(用含0至0-20% EtOAc之DCM溶離)純化得到所要產物(0.28 g)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之LC-MS計算值：372.1；實驗值：372.1。

步驟 8：6'-(胺基甲基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'-酮



【0188】 在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下向 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-

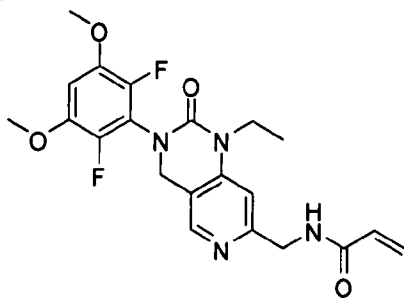
二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-甲腈(99.9 mg, 0.269 mmol)於 THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加二異丁基氫化鋁 (1.0 M 於甲苯中, 0.54 mL, 0.54 mmol)。2 小時之後, 反應混合物用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅, 且用乙酸乙酯 (3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物於製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)上純化得到呈其 TFA 鹽形式之所要產物(15 mg)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值: 376.2; 實驗值: 376.1。

步驟 9: *N*-{[2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基]甲基}丙烯醯胺

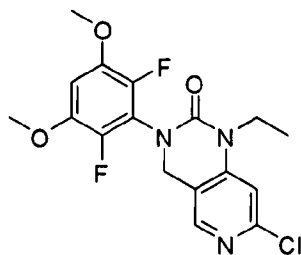
【0189】在室溫下向 6'-(胺基甲基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氫-3'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'-酮(25.5 mg, 0.068 mmol)於二氯甲烷(4.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加 *N,N*-二異丙基乙胺(46 μL , 0.27 mmol)及 2-丙烯醯氯(2-propenoyl chloride) (5.8 μL , 0.072 mmol)。3 分鐘之後, 反應用飽和 NH_4Cl 水溶液淬滅, 且用二氯甲烷萃取。經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在減壓下濃縮至乾燥。粗產物於製備型 HPLC (pH = 2, 乙腈/水+TFA)上純化得到呈其 TFA 鹽形式之所要產物(15 mg)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LCMS 計算值: 430.2; 實驗值: 430.1。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.63 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.31 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.76 (q, J = 3.9 Hz, 2H), 1.46 (q, J = 4.0 Hz, 2H)。

實例 2

N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

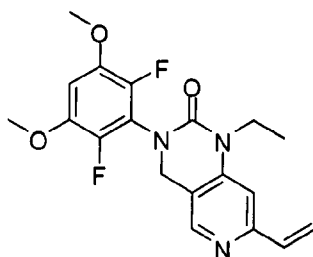


步驟 1：7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【0190】在 0°C 下首先向三光氣(344 mg, 1.16 mmol)於 CH₂Cl₂ (12 mL, 190 mmol)中之溶液中添加吡啶(0.250 mL, 3.09 mmol)。隨後將反應混合物在 0°C 下攪拌 10 分鐘，接著添加 *N*-[(4,6-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如實例 1 步驟 2 中所製備, 900 mg, 2.58 mmol)於 CH₂Cl₂ (8.0 mL)中之溶液。在 0°C 下將反應混合物攪拌 1 小時，之後將含乙胺之 THF (2.0 M, 6.4 mL, 13 mmol)添加至該反應混合物，接著添加 *N,N*-二異丙基乙胺(920 μL, 5.3 mmol)。隨後將所得混合物升溫至室溫，攪拌隔夜，用飽和 NaHCO₃ (水溶液)淬滅且用 EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮得到粗中間物 1-((4,6-二氫吡啶-3-基)甲基)-1-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-乙基脲。粗中間物首先溶解於 DMF (20 mL)中，接著添加 Cs₂CO₃ (1.70 g, 5.2 mmol)。隨後在 95°C 下將反應混合物攪拌 5 小時直至完成，冷卻至室溫，用水淬滅且用 EtOAc (3×20 mL)萃取。經合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。所得材料經管柱層析(含 25%至 55% EtOAc 之己烷)純化得到呈微黃色固體之產物。C₁₇H₁₇ClF₂N₃O₃ [M+H]⁺ *m/z* 之 LC-MS 計算值：384.1；實驗值：384.1。

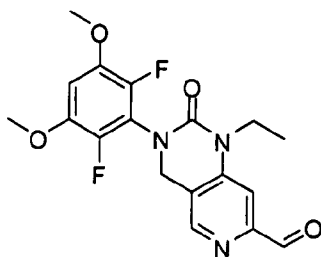
步驟 2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-乙烯基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【0191】在 120°C 下將 7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(460 mg, 1.20 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-

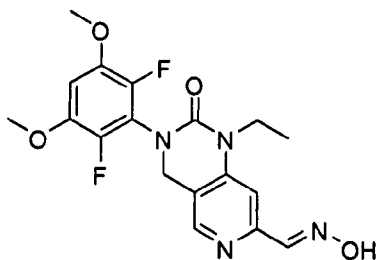
乙烯基-1,3,2-二氧雜硼啉(240 μ L, 1.4 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (0.08 g, 0.07 mmol)及碳酸鉀(0.66 g, 4.8 mmol)於 1,4-二噁烷(12 mL)及水(4.3 mL)中之混合物攪拌隔夜。反應用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠 (用含 0 至 0-40% EtOAc 之己烷溶離)上純化得到所要產物。 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：376.1；實驗值：376.1。

步驟 3：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲醛



【0192】 在室溫下向 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-乙烯基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.32 g, 0.85 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加四氧化鐵(0.81 mL, 4% w/w, 0.13 mmol)。攪拌反應混合物 5 分鐘隨後添加過碘酸鈉(0.547 g, 2.56 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物 1 小時，隨後用水稀釋且用 EtOAc 萃取。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化使用於下一步驟中。

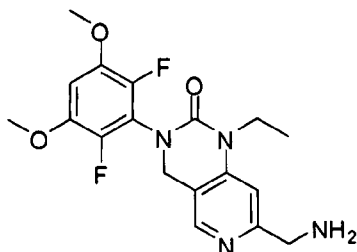
步驟 4：(E)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲肟



【0193】 在室溫下將鹽酸羥胺(0.21 g, 3.0 mmol)添加至粗 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲肟(0.31 g, 0.80 mmol)及碳酸鉀(0.12 g, 0.85 mmol)於甲醇(6 mL)中之漿液中。在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌所得混合物 1 小時。除去揮發物且將殘餘物用乙酸乙酯(20 mL)

稀釋。將有機層用飽和 NaHCO_3 溶液、鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。粗產物直接用於下一步驟中。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：393.1；實驗值：393.1。

步驟 5：7-(胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮



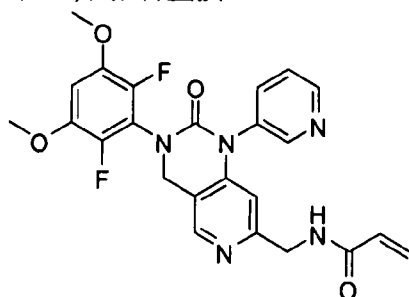
【0194】在室溫下將鋅(440 mg, 6.8 mmol)分數份添加至粗(E)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-甲醛肟(0.30 g, 0.76 mmol)於乙酸(3 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌所得反應混合物 1 小時。反應用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將氫化氫(0.54 mL, 4.0 M 於 1,4-二噁烷中, 2.2 mmol)添加至殘餘物中。在真空中濃縮混合物，得到呈其 HCl 鹽之形式的粗產物(0.30 g)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：379.2；實驗值：379.1。

步驟 6：N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

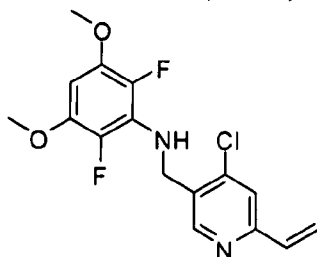
【0195】在室溫下向粗 7-(胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(0.28, 0.74 mmol)及三乙胺(350 μL , 2.5 mmol)於乙腈(5 mL)中之攪拌溶液中添加 2-丙烯醯氯(70 μL , 0.86 mmol)。30 分鐘之後，反應混合物用 MeOH 稀釋，且藉由 RP-HPLC ($\text{pH} = 2$)純化得到呈其 TFA 鹽之形式之所要產物。 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值：433.2；實驗值：433.1。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.15 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.92 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

實例 3

N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

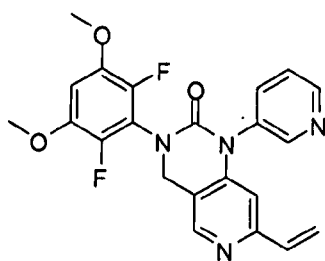


步驟 1：N-((4-氯-6-乙烯基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



【0196】 在 120℃下將 N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如實例 1 步驟 2 中所製備, 2.00 g, 5.73 mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧雜硼啉(0.98 mL, 5.8 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (0.4 g, 0.3 mmol)及碳酸鉀(3.2 g, 23 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)及水(2.0 mL)中之混合物攪拌隔夜。反應混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅, 且用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠(用含 0 至 0-25% EtOAc 之己烷溶離)上純化得到所要產物(1.3 g)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LC-MS 計算值: 341.1; 實驗值: 341.1。

步驟 2：3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-3-基)-7-乙烯基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



【0197】 向 N-[(4-氯-6-乙烯基吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基

苯胺(100.0 mg, 0.2935 mmol)、乙酸鈮(6.6 mg, 0.029 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(18 mg, 0.029 mmol)及碳酸鉍(290 mg, 0.89 mmol)於 1,4-二噁烷(6 mL, 80 mmol)中之攪拌溶液中添加 3-吡啶胺(39 mg, 0.41 mmol)。在 130°C 下在 N₂ 氛圍下攪拌所得混合物。在冷卻至室溫之後，反應混合物用乙酸乙酯稀釋，過濾且在減壓下濃縮。粗 N-(5-(((2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基)甲基)-2-乙烯基吡啶-4-基)吡啶-3-胺不經進一步純化即使用。C₂₁H₂₁F₂N₄O₂ [M+H]⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：399.2；實驗值：399.2。

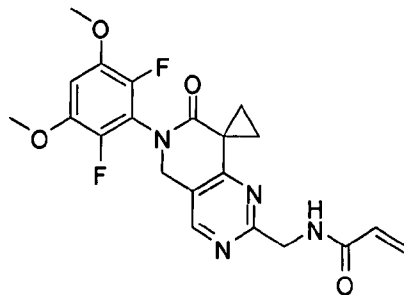
【0198】在 0°C 下將三光氣(87 mg, 0.29 mmol)添加至粗 N-(5-(((2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基)甲基)-2-乙烯基吡啶-4-基)吡啶-3-胺及 N,N-二異丙基乙胺(310 μL, 1.8 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中。15 分鐘之後，反應用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅，用 EtOAc 稀釋。分離有機層且用水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮得到所要產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。C₂₂H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：425.2；實驗值：425.2。

步驟 3：N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

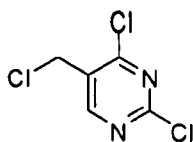
【0199】標題化合物使用與對實例 2 步驟 3 至 6 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 3 中用 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-3-基)-7-乙烯基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮置換 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-乙烯基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。C₂₄H₂₂F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LC-MS 計算值：482.2；實驗值：482.2。

實例 4

N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-側氧基-6',7'-二氫-5'H-螺[環丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯醯胺

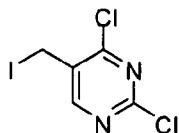


步驟 1：2,4-二氯-5-(氯甲基)嘧啶



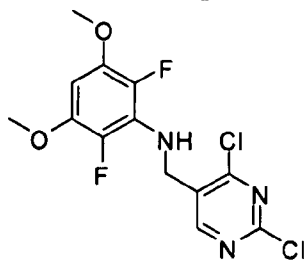
【0200】 在室溫下向5-(經甲基)尿嘧啶(5.0 g, 35 mmol)於磷醯氯(25 mL, 270 mmol)及甲苯(6.0 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加N,N-二異丙基乙胺(26 mL, 150 mmol)。在110℃下將所得溶液加熱隔夜。在冷卻至室溫之後，反應混合物在減壓下濃縮，用1N HCl (100 mL)及水(200 mL)稀釋且用DCM萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮。殘餘物在矽膠 (用含0-40% EtOAc之DCM溶離)上純化得到6.4 g所要產物。C₅H₄Cl₃N₂ [M+H]⁺ m/z之LCMS計算值：196.9；實驗值：197.0。

步驟 2：2,4-二氯-5-(碘甲基)嘧啶



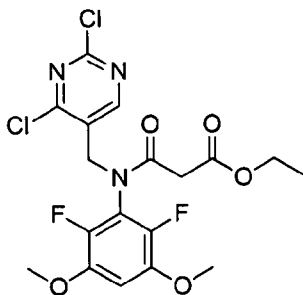
【0201】 在室溫下向2,4-二氯-5-(氯甲基)嘧啶(1.50 g, 7.60 mmol)於丙酮(10 mL)中之攪拌溶液中添加碘化鈉(1.20 g, 7.98 mmol)。攪拌5小時之後，過濾反應混合物，且用丙酮洗滌固體。將濾液及洗滌溶液合併且濃縮。殘餘物在矽膠 (用含0-40% EtOAc之己烷溶離)上純化得到1.5 g所要產物。C₅H₄Cl₂IN₂ [M+H]⁺ m/z之LCMS計算值：288.9；實驗值：288.8。

步驟 3：N-[(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



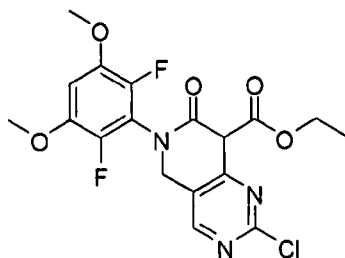
【0202】 在80℃下將2,4-二氯-5-(碘甲基)嘧啶(1.50 g, 5.19 mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(1.08 g, 5.71 mmol)於N,N-二異丙基乙胺(4 mL)中之混合物攪拌2小時。在冷卻至室溫之後，在減壓下濃縮反應混合物。殘餘物在矽膠(用含0-40% EtOAc之DCM溶離)上純化得到1.70 g所要產物。C₁₃H₁₂Cl₂F₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z之LCMS計算值：350.0；實驗值：350.0。

步驟 4：3-(((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基)-3-側氧基丙酸乙酯



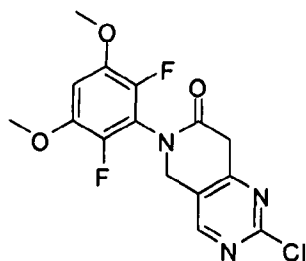
【0203】 標題化合物使用與對實例1步驟3所述之程序類似之程序製備，其中用N-[(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺置換N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺。C₁₈H₁₈Cl₂F₂N₃O₅ [M+H]⁺ m/z之LCMS計算值：464.1；實驗值：464.0。

步驟 5：2-氯-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸乙酯



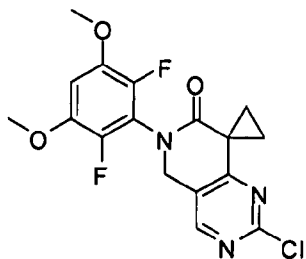
【0204】 在室溫下將3-[[[(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]-3-側氧基丙酸乙酯(1.2 g, 2.6 mmol)及2-(第三丁基亞胺基)-N,N-二乙基-1,3-二甲基-1,3,2λ(5)-二氮雜磷雜環己烷(phosphinan)-2-胺(1.5 mL, 5.17 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之混合物攪拌2小時。在減壓下濃縮反應混合物，且殘餘物在矽膠(用含0-40% EtOA之DCM溶離)上純化得到0.88 g所要產物。C₁₈H₁₇ClF₂N₃O₅ [M+H]⁺ m/z之LCMS計算值：428.1；實驗值：428.0。

步驟 6：2-氯-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮



【0205】 標題化合物使用與對實例1步驟5所述之程序類似之程序來製備，其中用2-氯-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-側氧基-5,6,7,8-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸乙酯置換6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-側氧基-1,2,3,4-四氫-2,7-吡啶-4-甲酸酯。 $C_{15}H_{13}ClF_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LCMS計算值：356.1；實驗值：356.1。

步驟 7：2'-氯-6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5',6'-二氫-7'H-螺[環丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-7'-酮



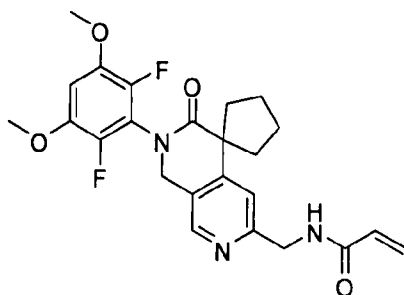
【0206】 標題化合物使用與對實例1步驟6所述之程序類似之程序來製備，其中用2-氯-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,8-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮置換6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氫-2,7-吡啶-3(2H)-酮。 $C_{17}H_{15}ClF_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之LCMS計算值：382.1；實驗值：382.0。

步驟 8：N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-側氧基-6',7'-二氫-5'H-螺[環丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯醯胺

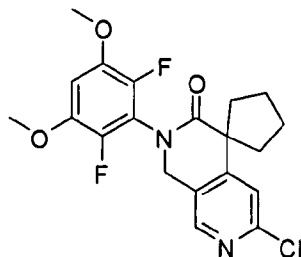
【0207】 標題化合物使用與對實例 2 步驟 2 至 6 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用 2'-氯-6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5',6'-二氫-7'H-螺[環丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-7'-酮置換 7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。 $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：431.2；實驗值：431.1。

實例 5

N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環戊烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基)甲基)丙烯醯胺



步驟 1 : 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環戊烷-1,4'-[2,7]
吡啶]-3'(2'H)-酮



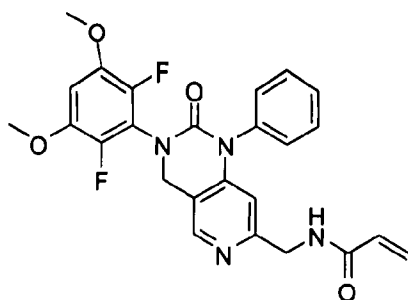
【0208】 標題化合物使用與對實例 1 步驟 6 所述之程序類似之程序來製備，其中用 1,4-二溴丁烷置換 1-溴-2-氯-乙烷。 $C_{20}H_{20}ClF_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：409.1；實驗值：409.1。

步驟 2 : *N*-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環戊烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基)甲基)丙烯醯胺

【0209】 標題化合物使用與對實例 2 步驟 2 至 6 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[環戊烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮置換 7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。 $C_{24}H_{26}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：458.2；實驗值：458.2。 1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 2.38 (dt, J = 14.4, 7.4 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 1.87 – 1.73 (m, 4H)。

實例 6

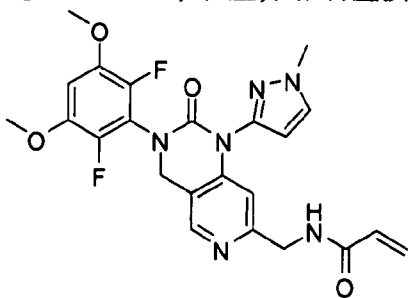
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-苯基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0210】 標題化合物使用與對實例 3 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用苯胺置換 3-吡啶胺。 $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：481.2；實驗值：481.2。

實例 7

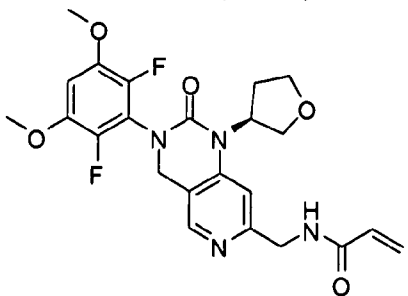
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0211】 標題化合物使用與對實例 3 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用 1-甲基-1H-吡啶-3-胺置換 3-吡啶胺。 $C_{23}H_{23}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：485.2；實驗值：485.2。

實例 8

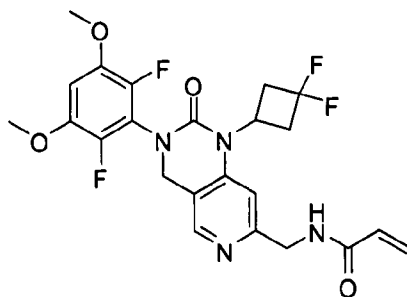
(S)-N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(四氫呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0212】 標題化合物使用與對實例 3 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用(S)-四氫呋喃-3-胺置換 3-吡啶胺。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：475.2；實驗值：475.1。

實例 9

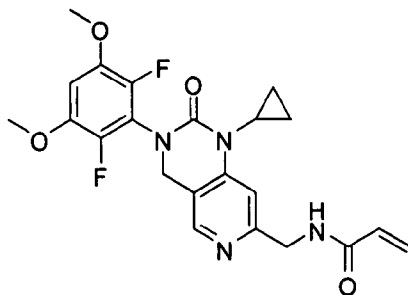
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3,3-二氟環丁基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0213】 標題化合物使用與對實例 3 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用 3,3-二氟環丁胺置換 3-吡啶胺。C₂₃H₂₃F₄N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：495.2；實驗值：495.2。

實例 10

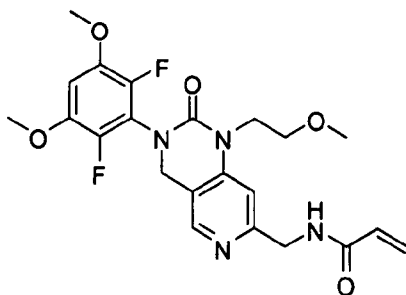
N-((1-環丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0214】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用環丙胺置換乙胺。C₂₂H₂₃F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：445.2；實驗值：445.2。

實例 11

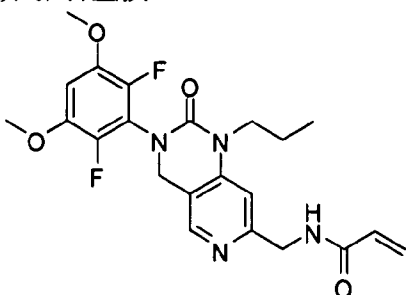
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0215】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用 2-甲氧基乙胺置換乙胺。C₂₂H₂₅F₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：463.2；實驗值：463.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.83 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 17.1, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.06 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.55 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H)。

實例 12

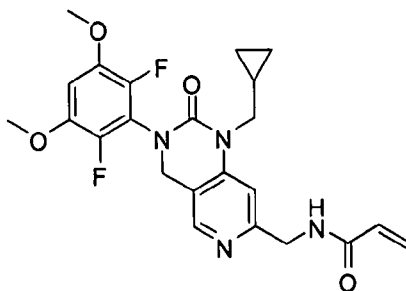
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-丙基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0216】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用丙-1-胺置換乙胺。C₂₂H₂₅F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：447.2；實驗值：447.2。

實例 13

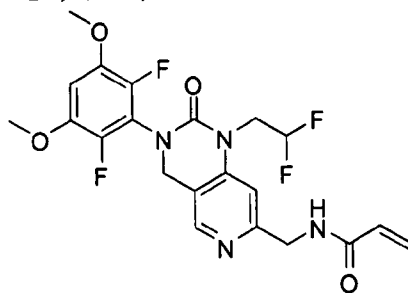
N-((1-(環丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0217】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用環丙基甲胺置換乙胺。C₂₃H₂₅F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：459.2；實驗值：459.1。

實例 14

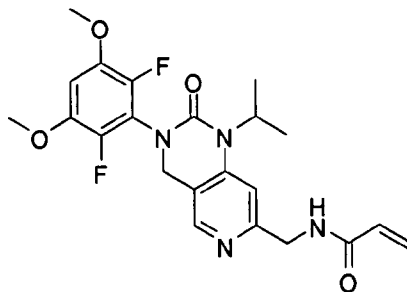
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0218】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用 2,2-二氟乙胺置換乙胺。C₂₁H₂₁F₄N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：469.2；實驗值：469.1。

實例 15

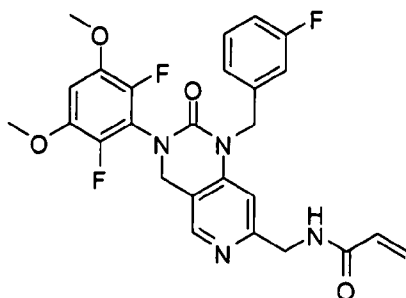
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-異丙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0219】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用丙-2-胺置換乙胺。C₂₂H₂₅F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：447.2；實驗值：447.2

實例 16

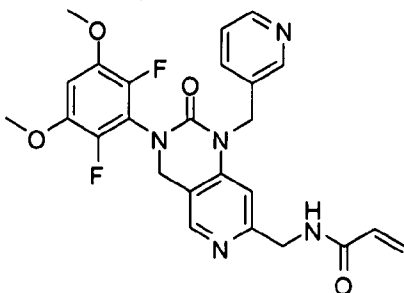
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0220】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用(3-氟苄基)甲胺置換乙胺。C₂₆H₂₄F₃N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：513.2；實驗值：513.2

實例 17

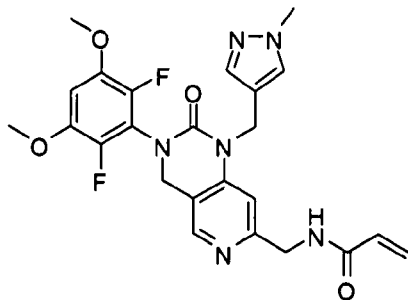
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0221】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用吡啶-3-基甲胺置換乙胺。C₂₅H₂₄F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：496.2；實驗值：496.2

實例 18

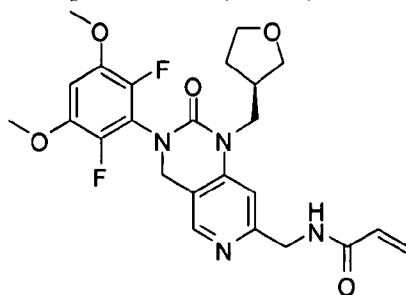
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0222】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用吡啶-3-基甲胺置換乙胺。C₂₄H₂₅F₂N₆O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：499.2；實驗值：499.2

實例 19

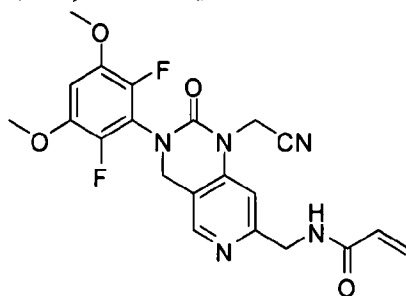
(R)-N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0223】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用(R)-(四氫呋喃-3-基)甲胺置換乙胺。C₂₄H₂₇F₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：489.2；實驗值：489.2

實例 20

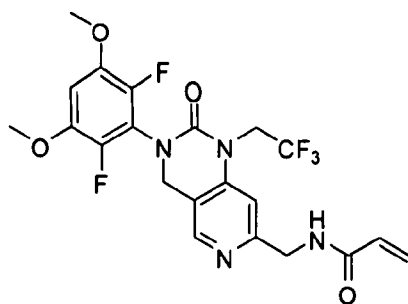
N-((1-(氰基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0224】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用 2-胺基乙腈置換乙胺。C₂₁H₂₀F₂N₅O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：444.2；實驗值：444.2

實例 21

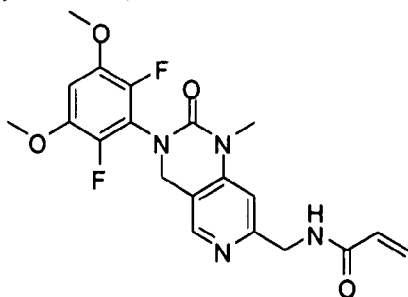
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0225】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用 2,2,2-三氟乙胺置換乙胺。C₂₁H₂₀F₅N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：487.1；實驗值：487.1

實例 22

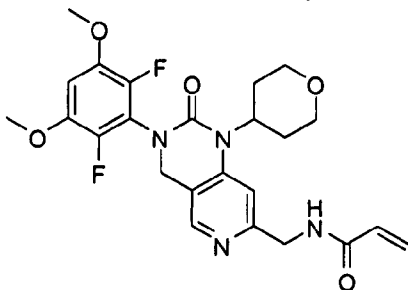
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0226】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用甲胺置換乙胺。C₂₀H₂₁F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：419.2；實驗值：419.1

實例 23

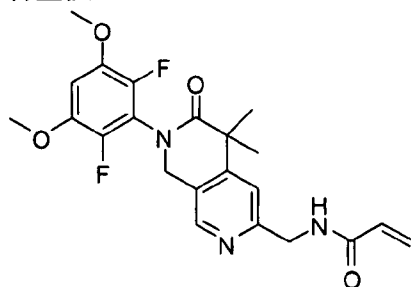
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(四氫-2H-呔喃-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0227】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用四氫-2H-呔喃-4-胺置換乙胺。C₂₄H₂₇F₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：489.2；實驗值：489.2

實例 24

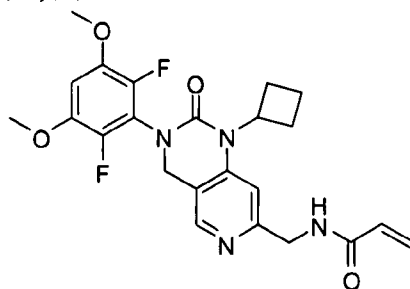
N-((7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,7-吡啶-3-基)甲基)丙烯醯胺



【0228】 標題化合物使用與對實例 1 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 6 中用碘甲烷置換 1-溴-2-氯-乙烷。 $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：432.2；實驗值：432.2

實例 25

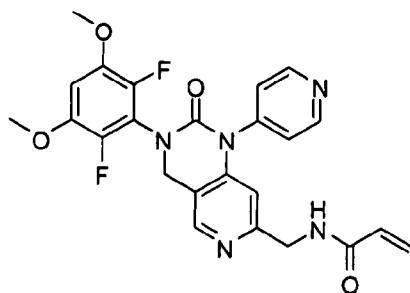
N-((1-環丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0229】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用環丁烷置換乙胺。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：459.2；實驗值：459.1。 1H NMR (500 MHz, dmsO) δ 8.82 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.33 (dd, $J = 17.1, 10.2$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H)。

實例 26

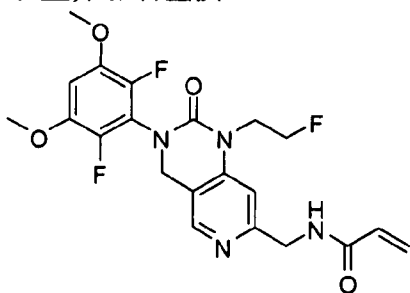
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0230】 標題化合物使用與對實例 3 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用 4-胺基吡啶置換 3-吡啶胺。 $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：482.2；實驗值：482.1

實例 27

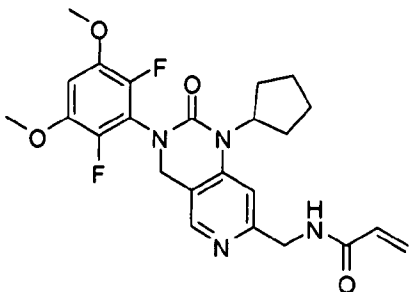
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟乙基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0231】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用鹽酸 2-氟乙胺置換乙胺。 $C_{21}H_{22}F_3N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：451.2；實驗值：451.1

實例 28

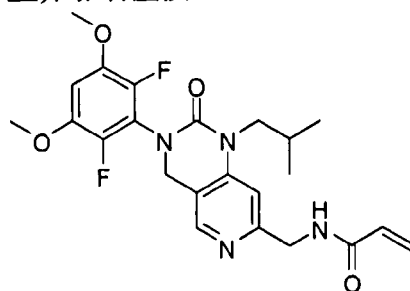
N-((1-環戊基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0232】 標題化合物使用與對實例 3 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用環戊胺置換 3-吡啶胺。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：473.2；實驗值：473.1

實例 29

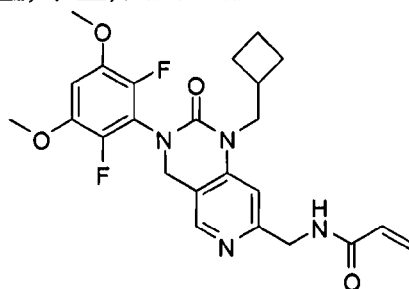
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-異丁基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0233】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用 2-甲基丙-1-胺置換乙胺。C₂₃H₂₇F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：461.2；實驗值：461.2

實例 30

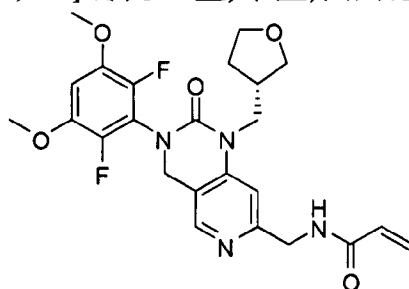
N-((1-(環丁基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



【0234】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用環丁基甲胺置換乙胺。C₂₄H₂₇F₂N₄O₄ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：473.2；實驗值：473.2

實例 31

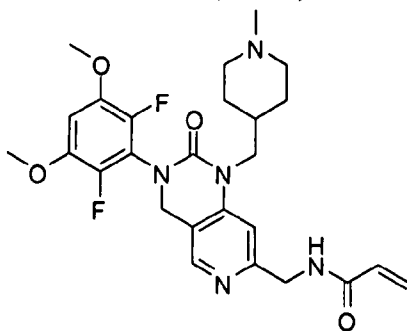
(S)-N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-((四氫呋喃-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



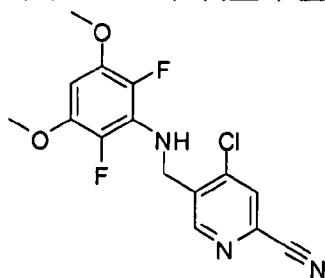
【0235】 標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 1 中用(S)-(四氫呋喃-3-基)甲胺置換乙胺。C₂₄H₂₇F₂N₄O₅ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：489.2；實驗值：489.2

實例 32

N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

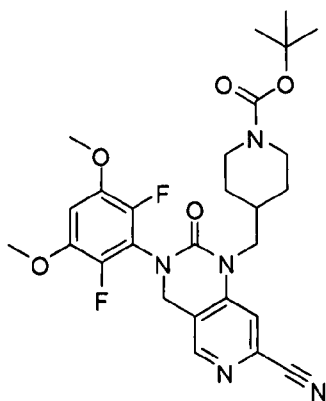


步驟 1：4-氯-5-((2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基胺基)甲基)-氨基吡啶



【0236】 在 125-130℃下在 N₂ 氛圍下將 N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如實例 1 步驟 2 中所製備，3.50 g，10.0 mmol)、氰化鋅(0.79 g，6.7 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(0) (0.92 g，1.0 mmol)及二氯甲烷錯合之[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈾(II) (1:1) (0.82 g，1.0 mmol)於 N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中之攪拌混合物加熱 1.5 小時。反應混合物隨後冷卻至室溫，用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠 (用含 0-25% EtOAc 之己烷溶離)上純化得到 2.57 g 所要產物。C₁₅H₁₃ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：340.1；實驗值：340.0

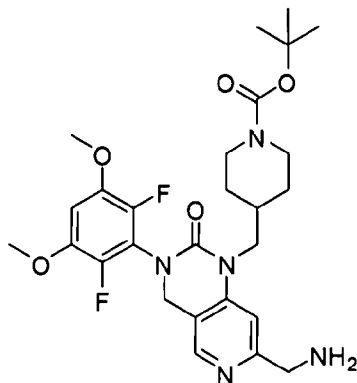
步驟 2：4-{{[7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0237】 在 110°C 下在 N₂ 氛圍下將 4-氯-5-{[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺基]甲基}吡啶-2-甲腈(200 mg, 0.6 mmol)、4-(胺基甲基)哌啶甲酸第三丁酯(170 μL, 0.82 mmol)、乙酸鈣(13 mg, 0.059 mmol)、(R)-(+)-2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘(37 mg, 0.059 mmol)及碳酸鉀(580 mg, 1.8 mmol)於 1,4-二噁烷(10 mL)中之攪拌混合物加熱 5 小時。反應混合物冷卻至室溫，用乙酸乙酯稀釋，過濾且將濾液在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

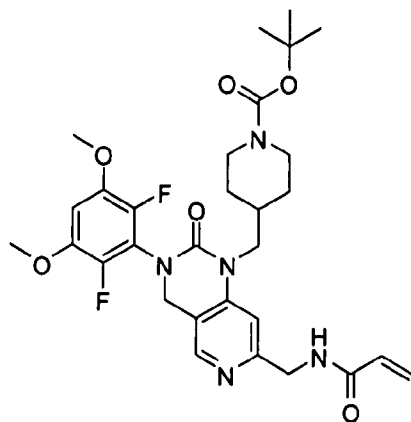
【0238】 在室溫下向上文殘餘物於四氫呋喃(8 mL)中之攪拌溶液中依序添加 N,N-二異丙基乙胺(620 μL, 3.5 mmol)及三光氣(170 mg, 0.59 mmol)。30 分鐘之後，添加 NaOH (2 N 於水中, 2 mL)。在 30°C 下攪拌所得混合物 1 小時。反應用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅，且用乙酸乙酯(3×20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠(用含 0-45% EtOAc 之己烷溶離)上純化得到 0.20 g 所要產物。C₂₇H₃₁F₂N₅NaO₅ [M+Na]⁺ m/z 之 LCMS 計算值：566.2；實驗值：566.2

步驟 3：4-((7-(胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



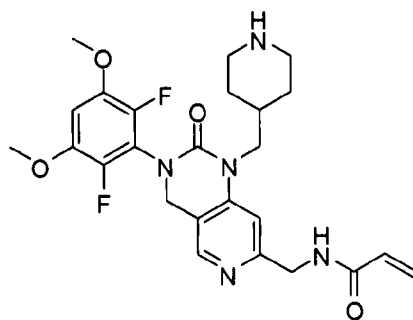
【0239】 在室溫下向 4-{[7-氟基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(200 mg, 0.4 mmol)於甲醇(5.0 mL)中之溶液中依序添加 HCl (1.0 M 於水中, 680 μ L, 0.68 mmol)及 Pd/C (10 % w/w, 20 mg)。在室溫下在 H₂ 氛圍下攪拌所得混合物 2 小時。過濾反應混合物, 且在減壓下濃縮濾液得到呈其 HCl 鹽形式之粗產物。 $C_{27}H_{36}F_2N_5O_5$ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值: 548.3; 實驗值: 548.3。

步驟 4 : 4-((7-(丙烯醯胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯



【0240】 在室溫下向 4-((7-(胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(186 mg, 0.34 mmol)於乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中依序添加三乙胺(160 μ L, 1.1 mmol)及 2-丙烯醯氯(27 μ L, 0.34 mmol)。30 分鐘之後, 反應用飽和 NaHCO₃ 水溶液淬滅, 且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥, 過濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠 (用含 0-100% EtOAc 之 DCM 溶離)上純化得到 0.09 g 所要產物。 $C_{30}H_{38}F_2N_5O_6$ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值: 602.3; 實驗值: 602.2。

步驟 5 : N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



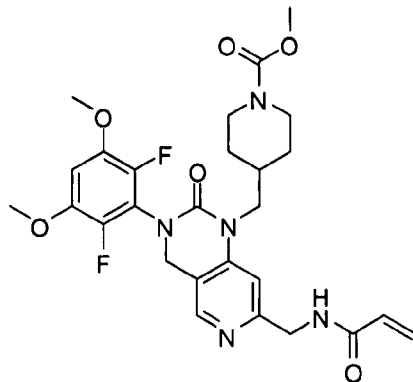
【0241】在室溫下向 4-((7-(丙烯醯胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(90 mg, 0.15 mmol)於 DCM (1 mL)中之攪拌溶液中添加 TFA (1 mL)。1 小時之後，在減壓下除去揮發物得到呈其 TFA 鹽形式之所要產物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4 [M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：502.2；實驗值：502.2。

步驟 6：N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

【0242】在室溫下向 N-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]甲基}丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸酯(15 mg, 0.030 mmol)於四氫呋喃(1 mL)中之攪拌溶液中依序添加甲醛(10.0 M 於水中, 6.2 μ L, 0.062 mmol)及 N,N-二異丙基乙胺(14 μ L, 0.082 mmol)。5 分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(13 mg, 0.062 mmol)。另外 2 小時之後，反應混合物用 MeOH 稀釋且藉由 RP-HPLC (pH = 10, 乙腈/水+ NH_4OH)純化得到所要產物。 $C_{26}H_{32}F_2N_5O_4 [M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：516.2；實驗值：516.2。

實例 33

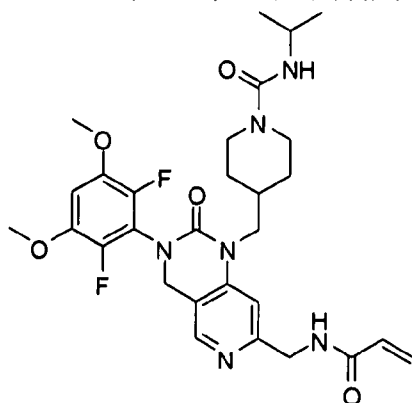
4-((7-(丙烯醯胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯



【0243】 在室溫下向 N-{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]甲基}丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸酯(如實例 32 步驟 5 中所製備, 15 mg, 0.030 mmol)於四氫呋喃(1.0 mL)中之攪拌溶液中依序添加 N,N-二異丙基乙胺(14 μ L, 0.082 mmol)及氯甲酸甲酯(2.4 μ L, 0.031 mmol)。30 分鐘之後, 反應混合物用 MeOH 稀釋且藉由 RP-HPLC (pH = 10, 乙腈/水+NH₄OH)純化得到所要產物。
 $C_{27}H_{32}F_2N_5O_6$ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值: 560.2; 實驗值: 560.3。

實例 34

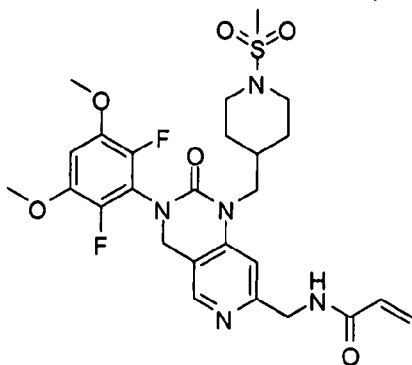
4-((7-(丙烯醯胺基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-側氧基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)-N-異丙基哌啶-1-甲醯胺



【0244】 標題化合物使用與對實例 33 所述之程序類似之程序來製備, 其中用 2-異氰酸異丙酯置換氯甲酸甲酯。 $C_{29}H_{37}F_2N_6O_5$ [M+H]⁺ m/z 之 LCMS 計算值: 587.3; 實驗值: 587.2

實例 35

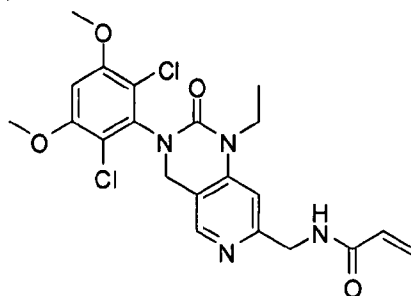
N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-((1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲基)-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺



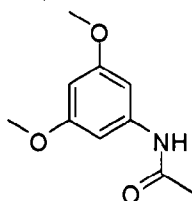
【0245】 標題化合物使用與對實例 33 所述之程序類似之程序來製備，其中用甲烷磺醯氯置換氯甲酸甲酯。 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：580.2；實驗值：580.1

實例 36

N-((3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

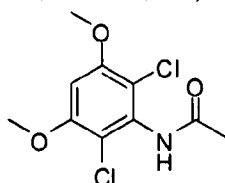


步驟 1：N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺



【0246】 向 3,5-二甲氧基苯胺(15.0 g, 97.9 mmol)於甲苯(200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加乙酸酐(10.2 mL, 108 mmol)。3 小時之後，反應混合物用 100 mL 己烷稀釋，過濾且固體用甲苯/己烷(2:1, 30 mL)，隨後己烷洗滌。固體在減壓下乾燥得到所要化合物(18.9 g)。 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：196.1；實驗值：196.2。

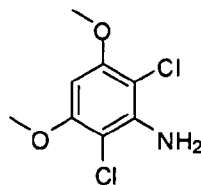
步驟 2：N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺



【0247】 在 0°C 下經 5 分鐘向 N-(3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺(16.0 g, 82.0 mmol)於乙腈(200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加磺醯氯(13.0 mL, 160 mmol)。30 分鐘之後，反應用飽和 NaHCO_3 水溶液(125 mL)淬滅，過濾且固體用水及己烷洗滌得到所要產物(8.5 g)。濾液用 100 mL 飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋隨後用 EtOAc 萃取。將有機層合併，用水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過

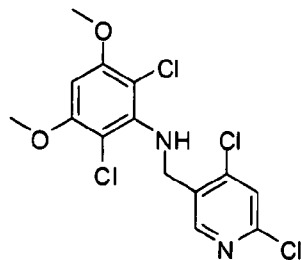
濾且濾液在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠 (用含 0-40% EtOAc 之己烷溶離)上純化得到另外 10.0 g 所要產物。 $C_{10}H_{12}Cl_2NO_3$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：264.0；實驗值：263.9。

步驟 3：2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺



【0248】將 N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙醯胺(8.5 g, 32 mmol)溶解於乙醇(160 mL)中隨後添加氫氧化鉀(9.0 g, 160 mmol)於水(80 mL)中之溶液。將混合物加熱至回流且攪拌 48 小時。反應冷卻至室溫之後，經由過濾收集白色沈澱且用冷水洗滌隨後乾燥得到所要固體(6.0 g)。 $C_8H_8Cl_2NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：222.0；實驗值：221.9。

步驟 4：2,6-二氯-N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲氧基苯胺



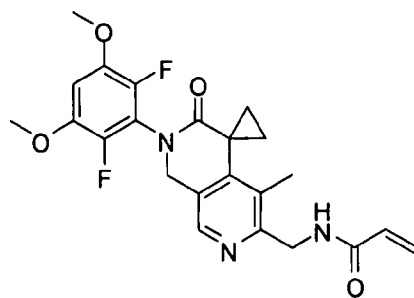
【0249】標題化合物使用與對實例 1 步驟 2 所述之程序類似之程序來製備，其中用 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺置換 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺。 $C_{14}H_{13}Cl_4N_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：381.0；實驗值：381.0

步驟 5：N-((3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-側氧基-1,2,3,4-四氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯醯胺

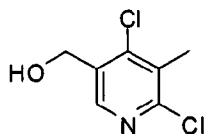
【0250】標題化合物使用與對實例 2 所述之程序類似之程序製備，其中在步驟 1 中用 2,6-二氯-N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲氧基苯胺(步驟 4)置換 2,6-二氟-N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲氧基苯胺。 $C_{21}H_{23}Cl_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：465.1；實驗值：465.1。

實例 37

N-((2'-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基)甲基)丙烯醯胺

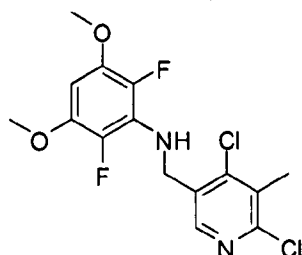


步驟 1：(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基) 甲醇



【0251】 在 -78°C 下向 4,6-二氯-5-甲基菸鹼酸乙酯(6.70 g, 28.6 mmol) 於二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加二異丁基氫化鋁(1.0 M 於甲苯中, 60. mL, 60. mmol)。1 小時之後, 反應混合物用飽和酒石酸鉀鈉水溶液(7 mL)淬滅隨後在室溫下攪拌隔夜。分離有機層且用 DCM 萃取水層。經合併之有機層經 MgSO_4 乾燥、過濾且在減壓下濃縮得到粗產物(5.46 g)。 $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 之 LCMS 計算值: 192.0; 實驗值: 192.0

步驟 2: *N*-((4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基) 甲基)-2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺

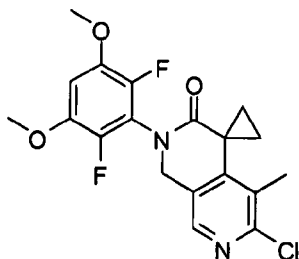


【0252】 在 0°C 下向(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲醇(5.46 g, 28.4 mmol) 於二氯甲烷(100 mL)中之攪拌溶液中依序添加*N,N*-二異丙基乙胺(9.90 mL, 56.9 mmol)及甲烷磺醯氯(2.9 mL, 37 mmol)。另外2小時之後, 反應混合物用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅, 且用DCM (3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾且在減壓下濃縮。殘餘物未經進一步純化便用於下一步驟中。

【0253】 將2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺(7.5 g, 40. mmol)添加至含上文殘餘物之*N,N*-二異丙基乙胺(24 mL, 140 mmol)中。將所得混合物在 100°C 下攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫, 用飽和 NaHCO_3 水溶液淬滅, 且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。經合併之有機層用鹽水洗滌, 經 MgSO_4 乾燥, 過濾

且在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠(用含0-25% EtOAc之己烷溶離)上純化得到 7.5 g 所要產物。 $C_{15}H_{15}Cl_2F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：363.0；實驗值：363.0

步驟 3：6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮



【0254】標題化合物使用與對實例 1 步驟 3 至 6 所述之程序類似之程序製備，其中在步驟 3 中用 N-((4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(步驟2)置換 N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺。 $C_{19}H_{18}ClF_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：395.1；實驗值：395.1。

步驟 4：N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基)甲基)丙烯醯胺

【0255】標題化合物使用與對實例 2 步驟 2 至 6 所述之程序類似之程序來製備，其中在步驟 2 中用 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮(步驟 3)置換 7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氫吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。 $C_{23}H_{24}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ m/z 之 LCMS 計算值：444.2；實驗值：444.2。

實例 A

FGFR 酶促分析

【0256】在酶分析中量測例示化合物之抑制劑效能，該酶分析使用 FRET 量測法以偵測產物形成來量測肽磷酸化。在 DMSO 中連續稀釋抑制劑且將 0.5 μ L 之體積轉移至 384 孔板之孔中。對於 FGFR3，將 10 μ L 體積之在分析緩衝液(50 mM HEPES、10 mM $MgCl_2$ 、1 mM EGTA、0.01% Tween-20、5 mM DTT, pH 7.5)中稀釋之 FGFR3 酶(Millipore)添加至板中且預培育在 5-10 分鐘與多達 4 小時之間的時間。板上包括適當對照物(酶空白

及無抑制劑之酶)。藉由將在分析緩衝液中含有生物素化 EQEDEPEGDYFEWLE 肽受質(SEQ ID NO: 1)及 ATP (最終濃度分別為 500 nM 及 140μM)之 10μL 溶液添加至孔中來起始分析。在 25°C 下培育該板 1 小時。添加 10μL/孔的淬滅溶液(50 mM Tris、150 mM NaCl、0.5 mg/mL BSA, pH 7.8; 30 mM EDTA 與 3.75 nM Eu-抗體 PY20 及 180 nM APC-抗生蛋白鏈菌素之 Perkin Elmer Lance 試劑)來結束反應。使板平衡約 1 小時，隨後在 PheraStar 板讀取器(BMG Labtech)上掃描該等孔。

【0257】 在等效條件下，在酶及 ATP 濃度有以下變化下量測 FGFR1、FGFR2 及 FGFR4:FGFR1 分別為 0.02 nM 及 210μM,FGFR2 分別為 0.01 nM 及 100μM 且 FGFR4 分別為 0.04 nM 及 600μM。酶係購自 Millipore 或 Invitrogen。

【0258】 使用 GraphPad prism3 來分析資料。藉由將資料擬合至具有可變斜率之 S 形劑量-反應方程來得出 IC₅₀ 值。Y = 最低值 + (最高值-最低值)/(1+10^{((LogIC₅₀-X)*希爾斜率))，其中 X 為濃度對數且 Y 為反應。認為 IC₅₀ 為 1 M 或 1 μM 以下之化合物具有活性。}

【0259】 根據 FGFR 酶促分析發現本發明化合物為 FGFR4 之選擇性抑制劑。表 1 提供在稀釋於分析緩衝液中，添加至板且預培育 4 小時之後 FGFR 酶促分析中所分析之本發明化合物之 IC₅₀ 資料。符號：「+」指示 IC₅₀ 小於 10 nM；「++」指示 IC₅₀ 大於或等於 10 nM 但小於 30 nM；「+++」指示 IC₅₀ 大於或等於 30 nM 但小於 200 nM；且「++++」指示 IC₅₀ 大於或等於 200 nM。

表 1

樣本編號	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)	FGFR4 IC50 (nM)
1	+++	+++	+++	+
2	++++	++++	++++	+
3	++++	++++	++++	++
4	++++	++++	++++	++
5	++++	++++	++++	+
6	++++	++++	++++	++
7	++++	++++	++++	++
8	++++	++++	++++	+
9	++++	++++	++++	++
10	++++	++++	++++	++

11	++++	++++	++++	+
12	++++	++++	++++	+
13	+++	++++	+++	+
14	++++	++++	++++	+
15	++++	++++	++++	+
16	+++	+++	+++	++
17	++++	++++	++++	++
18	+++	+++	+++	+
19	++++	++++	++++	+
20	++++	++++	++++	+
21	++++	++++	++++	+
22	++++	++++	++++	++
23	++++	+++	++++	++
24	++++	++++	++++	+++
25	++++	++++	++++	++
26	++++	++++	++++	++
27	++++	++++	++++	+
28	+++	+++	+++	+
29	+++	+++	++++	+
30	+++	+++	++++	+
31	++++	++++	++++	+
32	++++	++++	++++	+++
33	++++	++++	+++	+
34	++++	++++	++++	+
35	++++	++++	++++	+
36	++++	++++	++++	+
37	++++	++++	++++	++

【0260】 表 2 提供在稀釋於分析緩衝液中，添加至板且預培育 5 至 10 分鐘之後 FGFR 酶促分析中所分析之本發明化合物之 IC₅₀ 資料。符號：「+」指示 IC₅₀ 小於 10 nM；「++」指示 IC₅₀ 大於或等於 10 nM 但小於 30 nM；「+++」指示 IC₅₀ 大於或等於 30 nM 但小於 200 nM；且「++++」指示 IC₅₀ 大於或等於 200 nM。

表 2

樣本編號	FGFR1 IC ₅₀ (nM)	FGFR2 IC ₅₀ (nM)	FGFR3 IC ₅₀ (nM)	FGFR4 IC ₅₀ (nM)
1	+++	++++	++++	+

實例 B

FGFR4 細胞及活體內分析

【0261】 細胞、組織及/或動物中示範性化合物之 FGFR4 抑制活性可根據此項技術中所述之一或多種分析或模型來證明，諸如像 French 等人「Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse

Models,」 PLoS ONE, 2012 年 5 月, 第 7 卷, 第 5 期, e36713, 其以全文引用的方式併入本文中。

【0262】 除本文所述之修改之外, 本發明之各種修改亦將為熟習此項技術者根據以上描述所顯而易知。該等修改亦意欲屬於隨附申請專利範圍之範疇內。本申請案中引用之各參照案, 包括所有專利、專利申請案及公開案皆以全文引用的方式併入本文中。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

序列表

<110> Incyte公司
<120> 作為FGFR4抑制劑之雙環雜環
<130> 20443-0392W01
<150> US 62/192,661
<151> 2015-07-15

<150> US 62/118,699
<151> 2015-02-20

<160> 1
<170> FastSEQ 4.0版 (Windows系統)

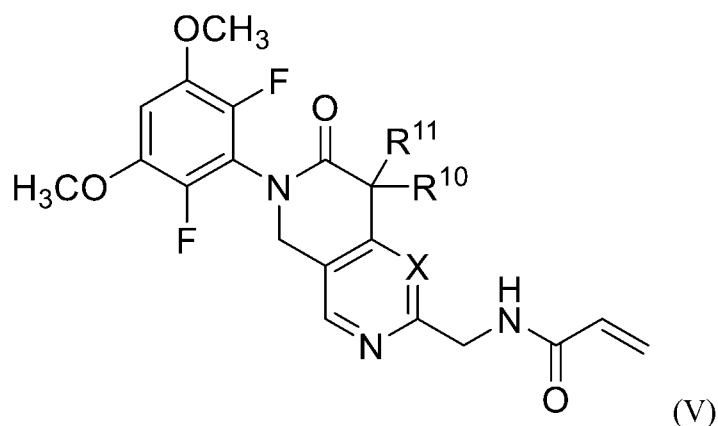
• <210> 1
• <211> 15
• <212> PRT
• <213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<400> 1
Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

申請專利範圍

1. 一種式(V)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



其中：

X 為 N 或 CR^6 ；

R^6 係選自 H 、鹵基、 CN 或 C_{1-6} 烷基；

R^{10} 為 C_{1-6} 烷基且 R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；且

或者， R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成 3、4、5、6 或 7 員環烷基。

2. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 各自為甲基。
3. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基、環丁基、環戊基或環己基。
4. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基或環戊基。
5. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{10} 及 R^{11} 連同其所連接之碳原子一起形成環丙基。
6. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 CH 或 N 。
7. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 CH 。
8. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X 為 N 。
9. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為甲基。
10. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^6 為 H 。
11. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為

- N-{[2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]呟啶]-6'-基]甲基}丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
12. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-側氧基-6',7'-二氫-5'H-螺[環丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
13. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為 N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環戊烷-1,4'-[2,7]呟啶]-6'-基)甲基)丙烯醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
14. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：
N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-側氧基-6',7'-二氫-5'H-螺[環丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯醯胺；及
N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環戊烷-1,4'-[2,7]呟啶]-6'-基)甲基)丙烯醯胺；
或其醫藥學上可接受之鹽。
15. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：
N-((7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-側氧基-5,6,7,8-四氫-2,7-呟啶-3-基)甲基)丙烯醯胺；及
N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-3'-側氧基-2',3'-二氫-1'H-螺[環丙烷-1,4'-[2,7]呟啶]-6'-基)甲基)丙烯醯胺；
或其醫藥學上可接受之鹽。
16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。
17. 一種請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於抑制 FGFR4 酶之藥物。
18. 一種如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於治療患者之癌症之藥物。
19. 一種如請求項 1 至 15 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用以製備用於與另一療法或治療劑合併使用治療患者之癌症之藥物。

20. 如請求項 18 或 19 之用途，其中該癌症係選自肝細胞癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、胃癌、頭頸部癌、腎癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、膽囊癌、胰臟癌、甲狀腺癌、皮膚癌、白血病、多發性骨髓瘤、慢性淋巴細胞性淋巴瘤、成人 T 細胞白血病、B 細胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症、毛狀細胞淋巴瘤、伯克特淋巴瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤及橫紋肌肉瘤。
21. 如請求項 18 或 19 之用途，其中該癌症係選自肝細胞癌、乳癌、膀胱癌、結腸直腸癌、黑素瘤、間皮瘤、肺癌、前列腺癌、胰臟癌、睪丸癌、甲狀腺癌、鱗狀細胞癌瘤、神經膠母細胞瘤、神經胚細胞瘤、子宮癌及橫紋肌肉瘤。