



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107438608 B

(45) 授权公告日 2021.02.05

(21) 申请号 201680011348.8

(73) 专利权人 因赛特公司

(22) 申请日 2016.02.19

地址 美国特拉华州

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 路良 吴亮星 钱定权 姚文庆

申请公布号 CN 107438608 A

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(43) 申请公布日 2017.12.05

代理人 封新琴

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/118,699 2015.02.20 US

C07D 471/04 (2006.01)

62/192,661 2015.07.15 US

A61K 31/519 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006.01)

2017.08.21

A61P 35/02 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2016/018770 2016.02.19

US 2014296233 A1, 2014.10.02

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2014011900 A2, 2014.01.16

W02016/134314 EN 2016.08.25

审查员 陆皞然

权利要求书2页 说明书59页

序列表1页

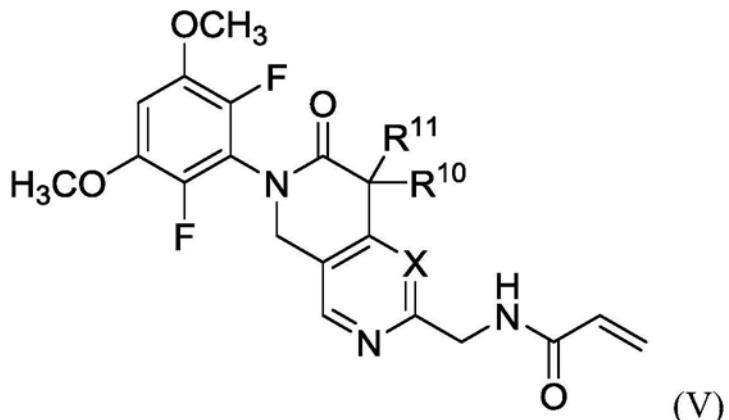
(54) 发明名称

作为FGFR4抑制剂的双环杂环

(57) 摘要

本发明涉及双环杂环及其药物组合物，其为FGFR4酶的抑制剂并且适用于治疗FGFR4相关疾病，诸如癌症。

1. 一种式(V)化合物：



或其药学上可接受的盐,其中:

X为N或CR⁶;

R⁶选自H和甲基;并且

R¹⁰为C₁₋₆烷基并且R¹¹为C₁₋₆烷基;

可选地,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹各自为甲基。

3. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

4. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成环丙基或环戊基。

5. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成环丙基。

6. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为CH或N。

7. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为CH。

8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为N。

9. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为N-([2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧化-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基]甲基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-氧化-6',7'-二氢-5'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧化-2',3'-二氢-1'H-螺[环戊烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基)甲基)丙烯酰胺或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-氧化-6',7'-二氢-5'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯酰胺;以及

N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧化-2',3'-二氢-1'H-螺[环戊烷-1,4'-

[2,7]萘啶]-6'-基)甲基)丙烯酰胺；
或者其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自：
N-((7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-基)甲基)丙烯酰胺；以及

N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-3'-氧代-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4']-[2,7]萘啶]-6'-基)甲基)丙烯酰胺；
或者其药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物，其包含如权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

15. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，或如权利要求14所述的组合物在制备用于在抑制FGFR4酶的方法中使用的药物中的用途，所述方法包括使所述酶与如权利要求1至13中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，或如权利要求14所述的组合物接触。

16. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或如权利要求14所述的组合物在制备用于治疗患者的癌症的药物中的用途。

17. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或如权利要求14所述的组合物与另一疗法或治疗剂的组合在制备用于治疗患者的癌症的药物中的用途。

18. 如权利要求16或17所述的用途，其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食管癌、胆囊癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、白血病、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、毛状细胞淋巴瘤、伯克特淋巴瘤、神经胶母细胞瘤、黑素瘤、横纹肌肉瘤以及胆管细胞癌瘤。

19. 如权利要求16或17所述的用途，其中所述癌症选自肝细胞癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、黑素瘤、间皮瘤、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、睾丸癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌瘤、神经胶母细胞瘤、成神经细胞瘤、子宫癌以及横纹肌肉瘤。

20. 如权利要求16或17所述的用途，其中所述癌症为肝细胞癌。

21. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或如权利要求14所述的组合物在制备用于治疗患者的骨髓增生性病症的药物中的用途。

22. 如权利要求21所述的用途，其中所述骨髓增生性病症选自真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。

23. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或如权利要求14所述的组合物在制备用于治疗患者的骨骼或软骨细胞病症的药物中的用途。

24. 如权利要求23所述的用途，其中所述骨骼或软骨细胞病症选自软骨发育不全和颅缝早闭综合征。

作为FGFR4抑制剂的双环杂环

技术领域

[0001] 本公开涉及双环杂环及其药物组合物,其为酶FGFR4的抑制剂并且适用于治疗FGFR4相关疾病,诸如癌症。

[0002] 先前技术

[0003] 纤维母细胞生长因子受体(FGFR)为结合纤维母细胞生长因子(FGF)配体的受体酪氨酸激酶。存在四种FGFR蛋白(FGFR1-4),其能够结合配体并且参与许多生理过程的调控,所述生理过程包括组织发育、血管生成、伤口愈合以及代谢调控。在配体结合时,受体经历二聚化和磷酸化,从而引起蛋白激酶活性的刺激和许多细胞内对接蛋白的募集。这些相互作用有助于对细胞生长、增殖和存活重要的一系列细胞内信号传导路径(包括Ras-MAPK、AKT-PI3K和磷脂酶C)的活化(回顾于Eswarakumar等,Cytokine&Growth Factor Reviews,2005中)。经由过度表达FGF配体或FGFR或活化FGFR中的突变所导致的此路径的异常活化可引起肿瘤发展、进展和对常规癌症疗法的抗性。在人类癌症中,已描述了导致非配体依赖性受体活化的遗传变化,包括基因扩增、染色体易位和体细胞突变。数千个肿瘤样品的大规模DNA测序已揭示FGFR路径的组分是人类癌症中最频繁突变的。许多这些活化性突变与导致骨骼发育不良综合征的种系突变相同。在人类疾病中引起异常配体依赖性信号传导的机制包括FGF的过度表达和FGFR剪接的变化,所述变化导致受体具有更混杂的配体结合能力(回顾于Knights和Cook Pharmacology&Therapeutics,2010;Turner和Grose,Nature Reviews Cancer,2010中)。因此,靶向FGFR的抑制剂的开发可适用于所具有的FGF或FGFR活性提高的疾病的临床治疗。

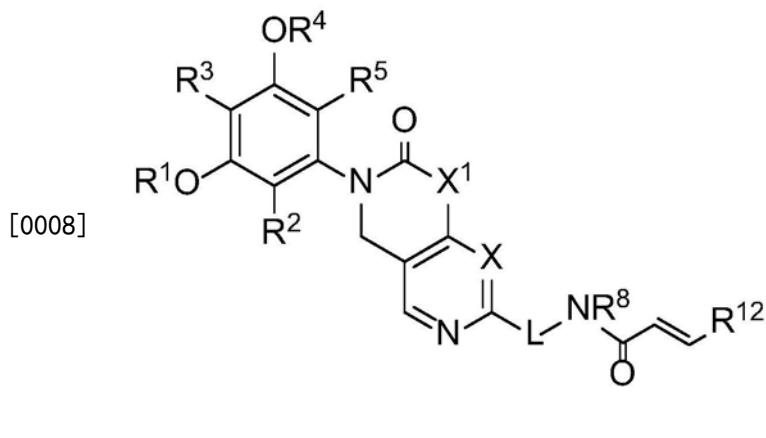
[0004] 涉及FGF/FGFR的癌症类型包括但不限于:癌瘤(例如膀胱、乳房、子宫颈、结肠直肠、子宫内膜、胃、头颈、肾、肝、肺、卵巢、前列腺);造血系统恶性肿瘤(例如多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、骨髓增生性肿瘤和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia));以及其他肿瘤(例如神经胶质母细胞瘤、黑素瘤和横纹肌肉瘤(rhabdosarcoma))。除在致瘤性肿瘤中的作用以外,FGFR活化还涉及骨骼和软骨细胞病症,所述包括但不限于软骨发育不全(achondroplasia)和颅缝早闭综合征。

[0005] 确切地说,FGFR4-FGF19信号传导轴已涉及包括肝细胞癌在内的许多癌症的发病机制(Heinzle等,Cur.Pharm.Des.2014,20:2881)。显示转基因小鼠中FGF19的异位表达导致肝中的肿瘤形成,并且发现FGF19的中和抗体抑制小鼠中的肿瘤生长。此外,已在多种肿瘤类型中观察到FGFR4的过度表达,所述肿瘤类型包括肝细胞癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌、肺癌以及甲状腺癌过度表达。此外,已报导横纹肌肉瘤中FGFR4的活化性突变(Taylor等JCI 2009,119:3395)。用选择性小分子抑制剂靶向FGFR4可因此证明有益于治疗某些癌症。

[0006] 持续需要开发用于治疗癌症和其他疾病的新药,并且本文所述的FGFR4抑制剂有助于解决此需要。

发明内容

[0007] 本公开涉及具有式(I)的FGFR4抑制剂：



[0009] 或其药学上可接受的盐，其中成分变量定义于本文中。

[0010] 本公开还涉及药物组合物，其包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体。

[0011] 本公开还涉及抑制FGFR4酶的方法，其包括使所述酶与式(I)化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0012] 本公开还涉及一种治疗与FGFR4酶的异常活性或表达有关的疾病的方法，其包括向有需要的患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0013] 本公开还涉及式(I)化合物，其用于治疗与FGFR4酶的异常活性或表达有关的疾病。

[0014] 本公开还涉及一种用于在有需要的患者中治疗由FGFR4酶或其突变体介导的病症的方法，其包括向所述患者施用根据本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

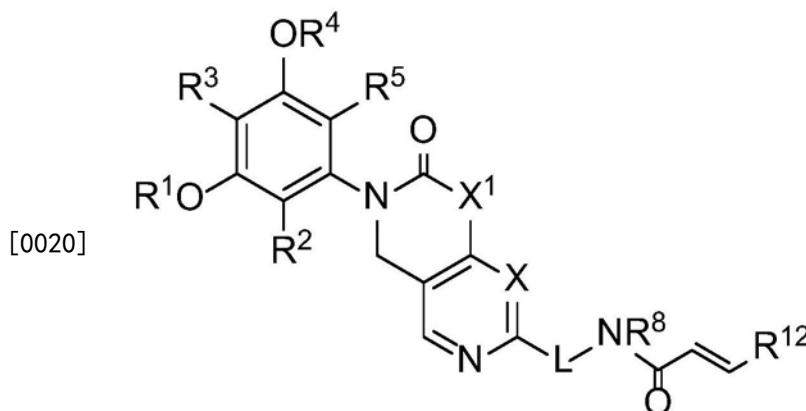
[0015] 本公开还涉及一种用于在有需要的患者中治疗由FGFR4酶或其突变体介导的病症的方法，其包括向所述患者施用根据本发明的化合物或其药学上可接受的盐或包含根据本发明的化合物的组合物与如本文所述的另一种疗法或治疗剂的组合的步骤。

[0016] 本公开还涉及式(I)化合物在制备用于疗法中的药剂中的用途。

[0017] 详细描述

[0018] 化合物

[0019] 在一个方面中，本公开提供式(I)化合物：



(I)

[0021] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0022] X^1 为 $CR^{10}R^{11}$ 或 NR^7 ;

[0023] X 为N或 CR^6 ;

[0024] R^1 为C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基;

[0025] R^2 为H、卤代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、CN或C₁₋₃烷氧基;

[0026] R^3 为H、卤代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、CN或C₁₋₃烷氧基;

[0027] R^4 为C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基;

[0028] R^5 为H、卤代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、CN或C₁₋₃烷氧基;

[0029] R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤代基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、C(0) $NR^{c4}R^{d4}$ 、OC(0) $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(0)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(0)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(0)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(0)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(0)2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(0)2NR^{c4}R^{d4}$ 、S(0) R^{b4} 、S(0) $NR^{c4}R^{d4}$ 、S(0) $2R^{b4}$ 、S(0) $2NR^{c4}R^{d4}$ 、C₂₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分;其中 R^6 和 R^7 的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自 R^{10A} 的取代基取代;

[0030] L为-($CR^{13}R^{14}$)_n-,其中 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基或4至7元杂环烷基,其中C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基或4至7元杂环烷基任选地被1至3个 R^{17} 基团取代;或 R^{13} 和 R^{14} 连同其所连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基或4至6元杂环烷基;其中C₃₋₆环烷基或4至6元杂环烷基任选地被1至3个 R^{17} 成员取代;下标n为1、2或3;在一些实施方案中,下标n为1或2。

[0031] R^8 为H或C₁₋₄烷基,其任选地被卤代基、CN、 OR^{a9} 、C(0) $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(0)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(0)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(0)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(0)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(0)2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(0)2NR^{c9}R^{d9}$ 、S(0) R^{b9} 、S(0) $NR^{c9}R^{d9}$ 、S(0) $2R^{b9}$ 、S(0) $2NR^{c9}R^{d9}$ 、苯基、C₃₋₇环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分或具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分取代;其中 R^8 的所述苯基、C₃₋₇环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1或2个 R^{19} 取代;

[0032] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至10元杂环烷基部分;其中 R^{10} 和 R^{11} 的所述

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个R^{10A}取代；

[0033] 在每次出现时，R^{10A}独立地选自卤代基、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)R^{b4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)R^{b4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{10A}的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0034] 在每次出现时，R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0035] 可选地，R^{c4}和R^{d4}连同其所连接的氮原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0036] 各R^{e4}独立地为H或C₁₋₄烷基；

[0037] 可选地，R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基；其中所述3、4、5、6或7元环烷基和4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个R^{10A}取代；

[0038] R¹²为H或C₁₋₄烷基，其任选地被R¹⁷取代；

[0039] 在每次出现时，R¹⁷独立地选自卤代基、CN、NO₂、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^{a7}、NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)R^{b7}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R¹⁷的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0040] 在每次出现时，R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}的所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0041] 可选地，R^{c7}和R^{d7}连同其所连接的氮原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0042] 在每次出现时，R^{e7}独立地为H或C₁₋₄烷基；

[0043] 在每次出现时，R¹⁹独立地选自卤代基、CN、NO₂、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C

(0) OR^{a9} 、 $OC(0)R^{b9}$ 、 $OC(0)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(0)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(0)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(0)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(0)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(0)2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(0)2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(0)R^{b9}$ 、 $S(0)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(0)2R^{b9}$ 、 $S(0)2NR^{c9}R^{d9}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基以及 C_{1-4} 卤代烷基；

[0044] 在每次出现时， R^{a9} 、 R^{c9} 和 R^{d9} 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基；并且

[0045] 在每次出现时， R^{b9} 独立地为 C_{1-4} 烷基。在一个实施方案中，Y为0。在另一实施方案中，Y为 NR^8 。

[0046] 在式(I)化合物的一些实施方案中：

[0047] X^1 为 $CR^{10}R^{11}$ 或 NR^7 ；

[0048] X为N或 CR^6 ；

[0049] R^1 为 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

[0050] R^2 为H、卤代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、CN或 C_{1-3} 烷氧基；

[0051] R^3 为H、卤代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、CN或 C_{1-3} 烷氧基；

[0052] R^4 为 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基；

[0053] R^5 为H、卤代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、CN或 C_{1-3} 烷氧基；

[0054] R^6 选自H、卤代基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(0)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $OC(0)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(0)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(0)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(0)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(0)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(0)2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(0)2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(0)R^{b4}$ 、 $S(0)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(0)2R^{b4}$ 、 $S(0)2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中 R^6 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自 R^{10A} 的取代基取代；

[0055] R^7 选自H、 $C(0)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(0)R^{b4}$ 、 $S(0)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(0)2R^{b4}$ 、 $S(0)2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中 R^7 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自 R^{10A} 的取代基取代；

[0056] L为 $-(CR^{13}R^{14})_n-$ ，其中 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、5至10元杂芳基或4至7元杂环烷基任选地被1至3个 R^{17} 基团取代；

[0057] 下标n为1或2；

[0058] R^8 为H或 C_{1-4} 烷基，其任选地被卤代基、CN、 OR^{a9} 、 $C(0)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(0)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(0)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(0)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(0)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(0)2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(0)2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(0)R^{b9}$ 、 $S(0)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(0)2R^{b9}$ 、 $S(0)2NR^{c9}R^{d9}$ 、苯基、 C_{3-7} 环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分或者具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分取代；其中 R^8 的所述苯基、 C_{3-7} 环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1或2个 R^{19} 取代；

[0059] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至10元杂环烷基部分；其中 R^{10} 和 R^{11} 的所述

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个R^{10A}取代；

[0060] 在每次出现时，R^{10A}独立地选自卤代基、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)R^{b4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、S(O)R^{b4}、S(O)R^{b4}、S(O)R^{b4}、S(O)R^{b4}、S(O)R^{b4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{10A}的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0061] 在每次出现时，R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0062] 可选地，R^{c4}和R^{d4}连同其所连接的氮原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0063] 在每次出现时，R^{e4}为H或C₁₋₄烷基；

[0064] 可选地，R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基；其中所述3、4、5、6或7元环烷基和4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个R^{10A}取代；

[0065] R¹²为H或C₁₋₄烷基，其任选地被R¹⁷取代；

[0066] 在每次出现时，R¹⁷独立地选自卤代基、CN、NO₂、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^{a7}、NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、S(O)R^{b7}、S(O)R^{b7}、S(O)R^{b7}、S(O)R^{b7}、S(O)R^{b7}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R¹⁷的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0067] 在每次出现时，R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}的所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0068] 可选地，R^{c7}和R^{d7}连同其所连接的氮原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0069] 在每次出现时，R^{e7}独立地为H或C₁₋₄烷基；

[0070] 在每次出现时，R¹⁹独立地选自卤代基、CN、NO₂、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C

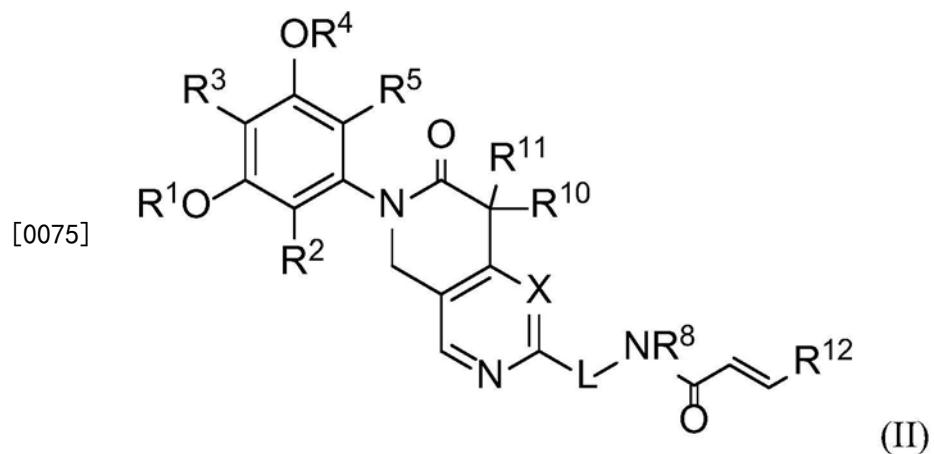
(0) OR^{a9}、OC(0)R^{b9}、OC(0)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(0)R^{b9}、NR^{c9}C(0)OR^{a9}、NR^{c9}C(0)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(0)R^{b9}、NR^{c9}S(0)2R^{b9}、NR^{c9}S(0)2NR^{c9}R^{d9}、S(0)R^{b9}、S(0)NR^{c9}R^{d9}、S(0)2R^{b9}、S(0)2NR^{c9}R^{d9}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基以及C₁₋₄卤代烷基；

[0071] 在每次出现时，R^{a9}、R^{c9}和R^{d9}独立地选自H和C₁₋₄烷基；并且

[0072] 在每次出现时，R^{b9}独立地为C₁₋₄烷基。

[0073] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R⁷选自H、C(0)NR^{c4}R^{d4}、S(0)R^{b4}、S(0)NR^{c4}R^{d4}、S(0)2R^{b4}、S(0)2NR^{c4}R^{d4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R⁷的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R^{10A}的取代基取代。

[0074] 在式(I)化合物的一些实施方案中，本公开提供一种FGFR4抑制剂，其为具有式(II)的化合物：



[0076] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0077] X为N或CR⁶；

[0078] R¹为C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基；

[0079] R²为H、卤代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、CN或C₁₋₃烷氧基；

[0080] R³为H、卤代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、CN或C₁₋₃烷氧基；

[0081] R⁴为C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基；

[0082] R⁵为H、卤代基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、CN或C₁₋₃烷氧基；

[0083] R⁶为H、卤代基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(0)NR^{c4}R^{d4}、OC(0)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(0)R^{b4}、NR^{c4}C(0)OR^{a4}、NR^{c4}C(0)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(0)R^{b4}、NR^{c4}S(0)2R^{b4}、NR^{c4}S(0)2NR^{c4}R^{d4}、S(0)R^{b4}、S(0)NR^{c4}R^{d4}、S(0)2R^{b4}、S(0)2NR^{c4}R^{d4}、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R⁶的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R^{10A}的取代基取代；

[0084] L为-(CR¹³R¹⁴)_n-，其中R¹³和R¹⁴各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基，其中所述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基任选

地被1至3个R¹⁷基团取代,其中各R¹⁷成员任选地被1至3个R¹⁹成员取代;下标n为1、2或3;

[0086] R^{10} 选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至10元杂环烷基部分；其中R¹⁰的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5至10元杂芳基和4至10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个R^{10A}取代；

[0087] 在每次出现时, R^{10A} 独立地选自卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中 R^{10A} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自 R^{19} 的取代基取代；

[0088] 在每次出现时, R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 各自独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 卤代烷基、苯基、C₃₋₆ 环烷基、具有碳和 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 6 元杂芳基部分以及具有碳和 1、2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 至 7 元杂环烷基部分; 其中 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 的所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、苯基、C₃₋₆ 环烷基、5 至 6 元杂芳基和 4 至 7 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{19} 的取代基取代;

[0089] 可选地, R^{c4} 和 R^{d4} 连同其所连接的氮原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基, 其任选地被1、2或3个独立地选自 R^{19} 的取代基取代:

[0090] R^{e4} 为H或C₁₋₄烷基：

[0091] R^{11} 选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0092] 可选地, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基; 其中所述3、4、5、6或7元环烷基和4、5、6、7、8、9或10元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个 R^{10A} 取代;

[0093] R^{12} 为H或C₁₋₄烷基,其任选地被R¹⁷取代;

[0094] 在每次出现时, R^{17} 独立地选自卤代基、CN、 NO_2 、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=NR^{e7})NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 $S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 卤代烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3

一个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R¹⁷的所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0095] 在每次出现时，R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}各自独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄卤代烷基、苯基、C₃₋₆环烷基、具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分以及具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{a7}、R^{b7}、R^{c7}和R^{d7}的所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0096] 可选地，R^{c7}和R^{d7}连同其所连接的氮原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

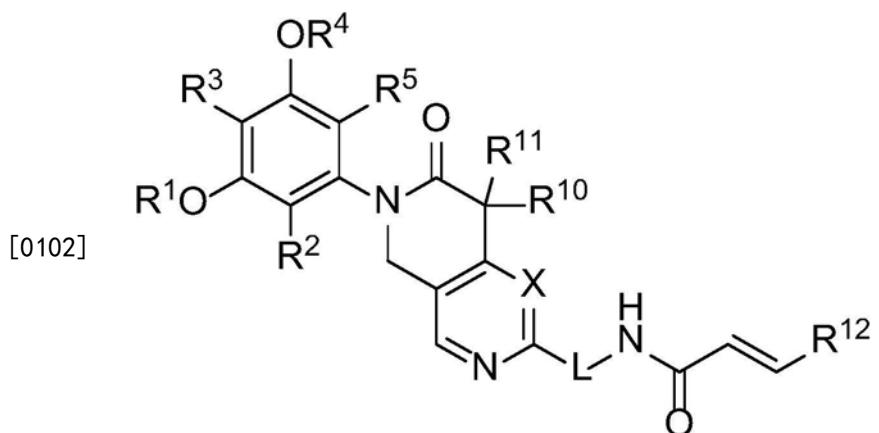
[0097] 在每次出现时，R^{e7}为H或C₁₋₄烷基；

[0098] 在每次出现时，R¹⁹独立地选自卤代基、CN、NO₂、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)R^{b9}、NR^{c9}S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基以及C₁₋₄卤代烷基；

[0099] 在每次出现时，R^{a9}、R^{c9}和R^{d9}独立地选自H和C₁₋₄烷基；并且

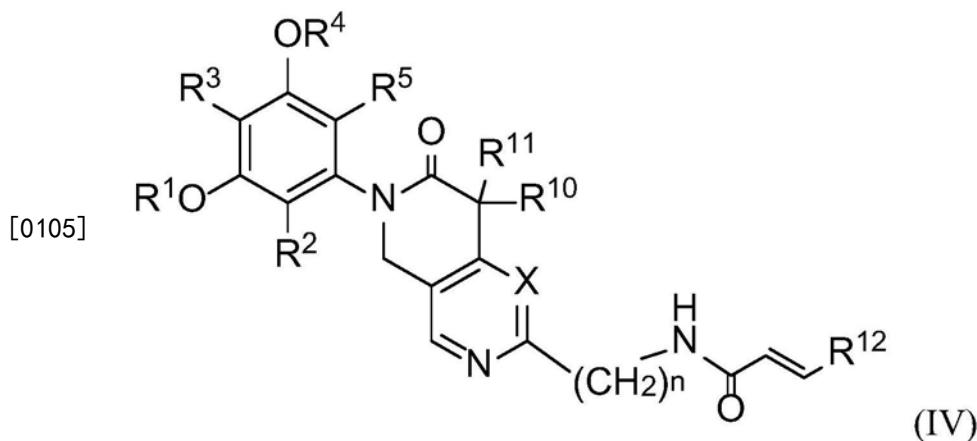
[0100] 在每次出现时，R^{b9}为C₁₋₄烷基。

[0101] 在式(I)化合物的一些实施方案中，本公开提供作为FGFR4抑制剂并具有式(III)的化合物或其药学上可接受的盐：



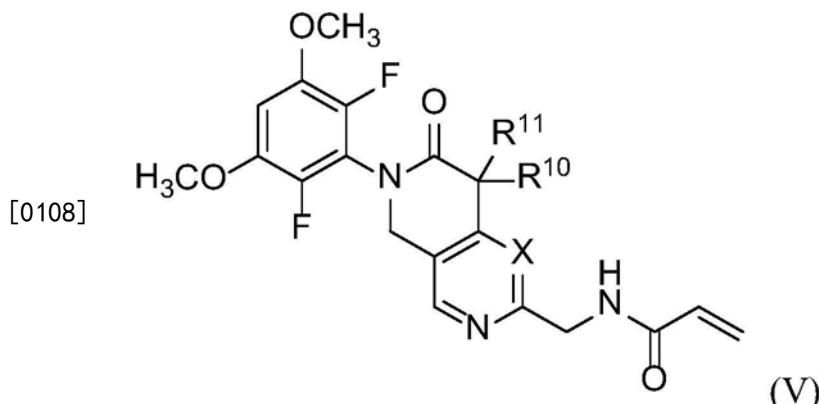
[0103] 变量R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹²、X以及L如式(I)化合物的任一实施方案中所定义。

[0104] 在式(I)化合物的一些实施方案中，本公开提供作为FGFR4抑制剂并具有式(IV)的化合物或其药学上可接受的盐：



[0106] 变量R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹²、X以及n如式(I)化合物的任一实施方案中所定义。

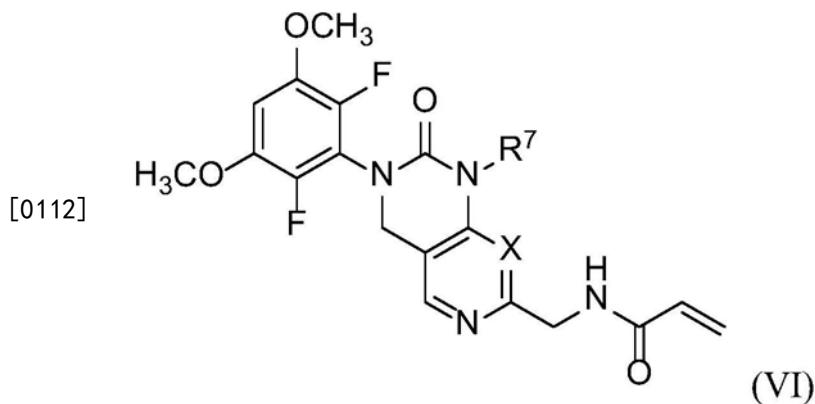
[0107] 在式(I)化合物的一些实施方案中,本公开提供具有FGFR4抑制活性的式(V)化合物或其药学上可接受的盐。



[0109] 在式(V)化合物的一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基,其任选地被1或2个R^{10A}基团取代。

[0110] 在式(I)化合物的某些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一个实施方案中,X为CH。在另一实施方案中,X为N。

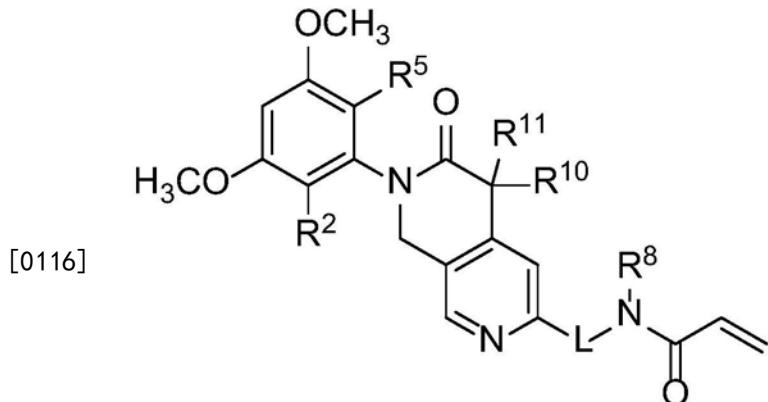
[0111] 在式(I)化合物的一些实施方案中,本公开提供具有FGFR4抑制活性的式(VI)化合物或其药学上可接受的盐。



[0113] 在式(VI)化合物的一些实施方案中,R⁷为C₁₋₆烷基、苯基、5或6元杂芳基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环烷基,其各自任选地被1至2个选自卤代基、C₁₋₄烷基、CN、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、苯基、C₃₋₆环烷基、5或6元杂芳基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环烷基的成员取代。

[0114] 在式(I)化合物的某些实施方案中, R^7 为甲基、乙基、异丙基、正丁基、氰基甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、3-吡啶基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢呋喃-3-基、3,3-二氟环丁基、2-甲氧基乙基、环丙基甲基、2,2-二氟乙基、苄基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基或(四氢呋喃-3-基)甲基。在一个实施方案中, X 为 CH 。在另一实施方案中, X 为 N 。

[0115] 在一些实施方案中, 本公开提供具有式(Ia)的FGFR4抑制剂:



(Ia)

[0117] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0118] R^2 为 F 或 Cl ;

[0119] R^5 为 F 或 Cl ;

[0120] L 为 $-(CR^{13}R^{14})_n-$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基, 其中 C_{1-6} 烷基或 C_{6-10} 芳基任选地被 1 至 3 个 R^{17} 基团取代; 或 R^{13} 和 R^{14} 连同其所连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 4 至 6 元杂环烷基; 其中 C_{3-6} 环烷基或 4 至 6 元杂环烷基任选地被 1 至 3 个 R^{17} 取代;

[0121] R^8 为 H 或 $甲基$;

[0122] R^{10} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、具有碳和 1、2 或 3 个独立地选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5 至 10 元杂芳基部分以及具有碳和 1、2 或 3 个独立地选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 4 至 10 元杂环烷基部分; 其中 R^{10} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5 至 10 元杂芳基和 4 至 10 元杂环烷基各自任选地被 1、2、3 或 4 个 R^{10A} 取代;

[0123] 在每次出现时, R^{10A} 独立地选自卤代基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、具有碳和 1、2 或 3 个独立地选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5 至 6 元杂芳基部分以及具有碳和 1、2 或 3 个独立地选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 4 至 7 元杂环烷基部分; 其中 R^{10a} 的所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、5 至 6 元杂芳基和 4 至 7 元杂环烷基各自任选地被 1、2 或 3 个独立地选自 R^{19} 的取代基取代;

[0124] 在每次出现时, R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 独立地选自 H 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 卤代烷基、苯基、 C_{3-6} 环烷基、具有碳和 1、2 或 3 个独立地选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5 至 6 元杂芳基部

分以及包含碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分；其中R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}的所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、苯基、C₃₋₆环烷基、5至6元杂芳基和4至7元杂环烷基各自任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0125] 可选地，R^{c4}和R^{d4}连同其所连接的氮原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基，其任选地被1、2或3个独立地选自R¹⁹的取代基取代；

[0126] 在每次出现时，R^{e4}独立地为H或C₁₋₄烷基；

[0127] R¹¹选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和C₁₋₆卤代烷基；

[0128] 可选地，R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基；其中所述3、4、5、6或7元环烷基和4、5、6或7元杂环烷基各自任选地被1、2、3或4个R^{10A}取代；

[0129] 在每次出现时，R¹⁷独立地选自OH、CN、氨基、卤代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄卤代烷基以及C₁₋₄卤烷氧基；

[0130] 在每次出现时，R¹⁹独立地选自卤代基、CN、NO₂、OR^{a9}、SR^{a9}、C(0)R^{b9}、C(0)NR^{c9}R^{d9}、C(0)OR^{a9}、OC(0)R^{b9}、OC(0)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(0)R^{b9}、NR^{c9}C(0)OR^{a9}、NR^{c9}C(0)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(0)R^{b9}、NR^{c9}S(0)2R^{b9}、NR^{c9}S(0)2NR^{c9}R^{d9}、S(0)R^{b9}、S(0)NR^{c9}R^{d9}、S(0)2R^{b9}、S(0)2NR^{c9}R^{d9}、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基以及C₁₋₄卤代烷基；

[0131] 在每次出现时，R^{a9}、R^{c9}和R^{d9}独立地选自H和C₁₋₄烷基；并且

[0132] 在每次出现时，R^{b9}独立地为C₁₋₄烷基。

[0133] 在如上文所述的式(Ia)化合物的一些实施方案中，L为-(CR¹³R¹⁴)_n-，其中R¹³和R¹⁴各自独立地为H、C₁₋₆烷基和C₆₋₁₀芳基，其中C₁₋₆烷基和C₆₋₁₀芳基任选地被1至3个独立地选择的R¹⁷基团取代。

[0134] 在一些实施方案中，X为N。

[0135] 在一些实施方案中，X为CR⁶。

[0136] 在一些实施方案中，R⁶为H、卤代基、CN或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，R⁶为H。在一些实施方案中，R⁶为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，R⁶为甲基。在一些实施方案中，R⁶为卤代基。在一些实施方案中，R⁶为CN。

[0137] 在一些实施方案中，R¹为C₁₋₃烷基。在一些实施方案中，R¹为甲基。

[0138] 在一些实施方案中，R²为卤代基。在一些实施方案中，R²为氟代。在一些实施方案中，R²为氯代。

[0139] 在一些实施方案中，R³为H。

[0140] 在一些实施方案中，R⁴为C₁₋₃烷基。在一些实施方案中，R⁴为甲基。

[0141] 在一些实施方案中，R⁵为卤代基。在一些实施方案中，R⁵为氟代。在一些实施方案中，R⁵为氯代。

[0142] 在一些实施方案中，R²为氟代并且R⁵为氟代。在一些实施方案中，R²为氯代并且R⁵为氯代。

[0143] 在一些实施方案中，R⁷为C₁₋₆烷基、苯基、5或6元杂芳基、C₃₋₆环烷基或4至6元杂环烷基，其各自任选地被1至2个选自卤代基、C₁₋₄烷基、CN、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、苯基、C₃₋₆环烷基、5或6元杂芳基或4至6元杂环烷基的成员取代。

[0144] 在一些实施方案中，R⁷为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、氰基甲基、2,2,2-三氟

乙基、苯基、3-吡啶基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢呋喃-3-基、3,3-二氟环丁基、2-甲氧基乙基、环丙基、环丙基甲基、2,2-二氟乙基、苄基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、(四氢呋喃-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-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(1-甲基磺酰基哌啶-4-基)甲基、四氢吡喃-4-基、环丁基、环戊基、异丁基、1-(环丁基甲基)或4-甲基-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺。

[0145] 在一些实施方案中, R^7 为甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、氰基甲基、2,2,2-三氟乙基、苯基、3-吡啶基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢呋喃-3-基、3,3-二氟环丁基、2-甲氧基乙基、环丙基、环丙基甲基、2,2-二氟乙基、苄基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基或(四氢呋喃-3-基)甲基。

[0146] 在一些实施方案中, R^7 为乙基、丙基、异丙基、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-吡唑-3-基、四氢呋喃-3-基、3,3-二氟环丁基、2-甲氧基乙基、环丙基、环丙基甲基、3-氟苄基、吡啶-3-基甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基或(四氢呋喃-3-基)甲基。

[0147] 在一些实施方案中, R^7 为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-甲基磺酰基哌啶-4-基)甲基、四氢吡喃-4-基、环丁基、环戊基、异丁基、1-(环丁基甲基)或4-甲基-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺。

[0148] 在一些实施方案中, R^1 为 C_{1-3} 烷基; R^2 为卤代基; R^3 为 H; R^4 为 C_{1-3} 烷基; 并且 R^5 为卤代基。

[0149] 在一些实施方案中, R^1 为 C_{1-3} 烷基; R^2 为 F; R^3 为 H; R^4 为 C_{1-3} 烷基; 并且 R^5 为 F。

[0150] 在一些实施方案中, R^1 为甲基; R^2 为 F; R^3 为 H; R^4 为甲基; 并且 R^5 为 F。

[0151] 在一些实施方案中, R^1 为 C_{1-3} 烷基; R^2 为 Cl; R^3 为 H; R^4 为 C_{1-3} 烷基; 并且 R^5 为 Cl。

[0152] 在一些实施方案中, R^1 为甲基; R^2 为 Cl; R^3 为 H; R^4 为甲基; 并且 R^5 为 Cl。

[0153] 在一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{10} 为甲基。

[0154] 在一些实施方案中, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为甲基。

[0155] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自为甲基。

[0156] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成3、4、5或6元环烷基。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成3、4或5元环烷基。

[0157] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环丙基。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环丁基。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环戊基。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环己基。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环庚基。

[0158] 在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环丙基, 其任选地被1或2个 R^{10A} 取代。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环丁基, 其任选地被1或2个 R^{10A} 取代。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形成环戊基, 其任选地被1或2个 R^{10A} 取代。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 连同其所连接的碳原子一起形

成环己基,其任选地被1或2个R^{10A}取代。

[0159] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0160] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成环丙基或环戊基。

[0161] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成4、5、6或7元杂环烷基。

[0162] 在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成四氢吡喃基(例如,2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基或4-四氢吡喃基)、四氢呋喃基(例如,2-四氢呋喃基或3-四氢呋喃基)、四氢噻吩基(例如,2-四氢噻吩基或3-四氢噻吩基)、吡咯烷基(例如,2-吡咯烷基或3-吡咯烷基)、哌啶基(例如,2-哌啶基、3-哌啶基或4-哌啶基)、2-吗啉基或3-吗啉基,其各自任选地被1或2个R^{10A}基团取代。在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成四氢吡喃基。在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成四氢呋喃基,其任选地被1或2个R^{10A}取代。在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成四氢呋喃基,其任选地被R^{10A}取代。在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成氮杂环丁烷基。在一些实施方案中,R¹⁰和R¹¹连同其所连接的碳原子一起形成氮杂环丁烷基,其任选地被R^{10A}取代。

[0163] 在一些实施方案中,L为-(CR¹³R¹⁴)_n-,其中R¹³和R¹⁴各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基,其各自任选地被1至3个R¹⁷基团取代;并且n为1或2。在一些实施方案中,L为-(CR¹³R¹⁴)_n-,其中R¹³和R¹⁴各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、5至10元杂芳基或4至10元杂环烷基。

[0164] 在一些实施方案中,L为-(CR¹³R¹⁴)_n-,其中R¹³和R¹⁴各自独立地为H或者R¹³和R¹⁴连同其所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或4至7元杂环烷基,其中3至6元环烷基或4至7元杂环烷基任选地被1或2个R¹⁷基团取代。在一些实施方案中,L为-(CR¹³R¹⁴)_n-,其中R¹³和R¹⁴各自独立地为H或者R¹³和R¹⁴连同其所连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或4至7元杂环烷基。

[0165] 在一些实施方案中,L为-CH₂C(R¹³)(R¹⁴)-或-C(R¹³)(R¹⁴)CH₂-,其中R¹³和R¹⁴连同其所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基,其各自任选地被1或2个R¹⁷基团取代。在一些实施方案中,L为-CH₂C(R¹³)(R¹⁴)-或-C(R¹³)(R¹⁴)CH₂-,其中R¹³和R¹⁴连同其所连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0166] 在一些实施方案中,L为-CH₂C(R¹³)(R¹⁴)-或-C(R¹³)(R¹⁴)CH₂-,其中R¹³和R¹⁴连同其所连接的碳原子一起形成四氢吡喃基(例如,2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基或4-四氢吡喃基)、四氢呋喃基(例如,2-四氢呋喃基或3-四氢呋喃基)、四氢噻吩基(例如,2-四氢噻吩基或3-四氢噻吩基)、吡咯烷基(例如,2-吡咯烷基或3-吡咯烷基)、哌啶基(例如,2-哌啶基、3-哌啶基或4-哌啶基)、2-吗啉基或3-吗啉基,其各自任选地被1或2个R¹⁷基团取代。在一些实施方案中,L为-CH₂C(R¹³)(R¹⁴)-或-C(R¹³)(R¹⁴)CH₂-,其中R¹³和R¹⁴连同其所连接的碳原子一起形成四氢吡喃基(例如,2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基或4-四氢吡喃基)、四氢呋喃基(例如,2-四氢呋喃基或3-四氢呋喃基)、四氢噻吩基(例如,2-四氢噻吩基或3-四氢噻吩基)、吡咯烷基(例如,2-吡咯烷基或3-吡咯烷基)、哌啶基(例如,2-哌啶基、3-哌啶基或4-哌啶基)、

2-吗啉基或3-吗啉基。

[0167] 在一些实施方案中, L 为 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 为 1、2 或 3。在一个实施方案中, L 为 CH_2- 。

[0168] 在一些实施方案中,L为- $(\text{CH}_2)_n-$,其中n为1或2。

[0169] 在一个优选实施方案中, R^8 为 H。在另一个优选实施方案中, R^{12} 为 H。在另一个优选实施方案中, X 为 CH。在另一个优选实施方案中, X 为 N。

[0170] 在一些实施方案中, R^{17} 为甲基。

[0171] 在一些实施方案中, R^8 为 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^8 为 H 或甲基。在一些实施方案中, R^8 为 H。在一些实施方案中, R^8 为甲基。

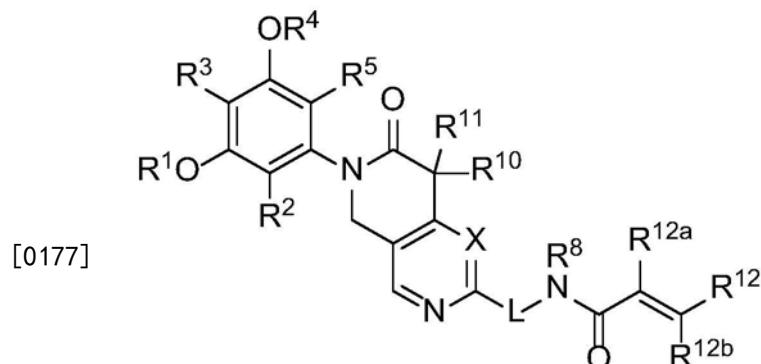
[0172] 在一些实施方案中, R^{12} 为 H 或 C_{1-4} 烷基, 其任选地被 R^{17} 取代; 其中在每次出现时, R^{17} 独立地选自卤代基、 CN 、 OR^{a7} 、 $C(O)R^{b7}$ 、 $C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(O)OR^{a7}$ 、 $OC(O)R^{b7}$ 、 $OC(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(O)OR^{a7}$ 、 $NR^{c7}C(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)R^{b7}$ 、 $S(O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(O)_2R^{b7}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基以及 C_{1-4} 卤代烷基。

[0173] 在一些实施方案中,在每次出现时, R^a 、 R^c 和 R^d 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基; 并且各 R^b 独立地为 C_{1-4} 烷基。

[0174] 在一些实施方案中, R^{12} 为 H 或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为被 $-N(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^{12} 为甲基。在一些实施方案中, R^{12} 为被哌啶-1-基取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{12} 为 $-CH_2$ (哌啶-1-基)。

[0175] 在一些实施方案中, R^{12} 为 H 。

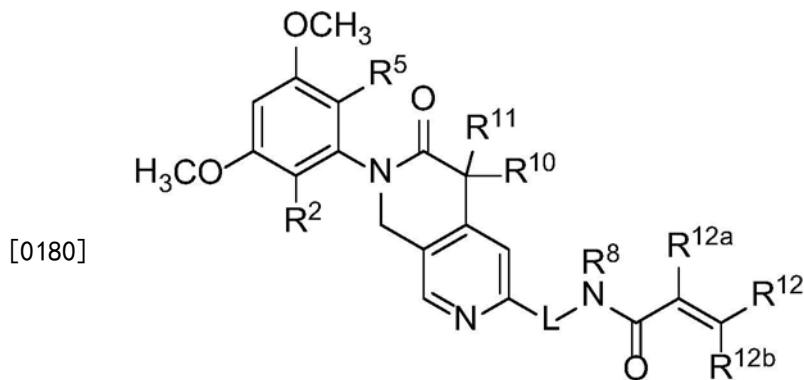
[0176] 在一些实施方案中,本公开提供一种FGFR4抑制剂,其为具有式(Ib)的化合物:



(Ib)

[0178] 或其药学上可接受的盐,其中X、L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、R¹⁰、R¹¹和R¹²如本文所定义;R^{12a}为H;并且R^{12b}为H。

[0179] 在一些实施方案中,本发明为一种FGFR4抑制剂,其为具有式(Ic)的化合物:



(Ic)

[0181] 或其药学上可接受的盐,其中L、R²、R⁵、R⁸、R¹⁰、R¹¹以及R¹²如本文所定义;R^{12a}为H;且R^{12b}为H。

[0182] 在一些实施方案中,R^{12a}为H、F、甲基或三氟甲基。

[0183] 在一些实施方案中,R^{12b}为H、F、甲基或三氟甲基。

[0184] 进一步了解的是,为清晰起见描述于单独实施方案的上下文中的某些本发明特征也可组合提供于单一实施方案中。相反地,为简洁起见描述于单一实施方案的上下文中的各种本发明特征也可分别地或以任何合适子组合提供。

[0185] 在本说明书中的各处,本发明化合物的取代基以组或范围形式公开。明确意图本发明包括此类组和范围的成员的各个和每个个别的子组合。举例而言,术语“C₁₋₆烷基”明确意图个别地公开甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0186] 在本说明书的各处描述了各种芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基环。除非另外规定,否则这些环可在原子价所允许的任何环成员处连接至分子的其余部分。举例而言,术语“吡啶环”或“吡啶基”可以是指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基环。

[0187] 术语“n元”(其中n为整数)通常描述某一部分中的成环原子数,其中成环原子数为n。举例而言,哌啶基为6元杂环烷基环的实例,吡唑基为5元杂芳基环的实例,吡啶基为6元杂芳基环的实例,并且1,2,3,4-四氢-萘为10元环烷基的实例。

[0188] 对于变量出现一次以上的本发明化合物,各变量可为独立地选自定义所述变量的组的不同部分。举例而言,当描述结构具有同时存在于同一化合物上的两个R基团时,所述两个R基团可代表独立地选自定义R的组的不同部分。

[0189] 定义

[0190] 如本文所用,短语“任选地被取代的”意指未取代的或取代的。

[0191] 如本文所用,术语“取代的”意指氢原子被非氢基团置换。应了解给定原子处的取代受原子价限制。

[0192] 如本文所用,与化学基团组合采用的术语“C_{i-j}”(其中i和j为整数)指示化学基团中碳原子的数目范围,其中i-j定义范围。举例而言,C₁₋₆烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。

[0193] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的术语“烷基”是指可为直链或支链的饱和烃基。在一些实施方案中,烷基含有1至6、1至4或1至3个碳原子。烷基部分的实例包括但

不限于诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基以及类似基团的化学基团。在一些实施方案中，烷基为甲基、乙基或丙基。

[0194] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“ C_{i-j} 亚烷基”意指可为直链或支链的、具有i至j个碳原子的饱和二价连接烃基。在一些实施方案中，所述亚烷基含有1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。亚烷基部分的实例包括但不限于以下化学基团：诸如亚甲基、亚乙基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,3-亚丙基、1,2-亚丙基、1,1-亚丙基、亚异丙基以及类似基团。

[0195] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。在一些实施方案中，烯基部分含有2至6个或2至4个碳原子。示例性烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基以及类似基团。

[0196] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的“炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的烷基。在一些实施方案中，炔基部分含有2至6或2至4个碳原子。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基以及类似基团。

[0197] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的“卤代基”或“卤素”包括氟代、氯代、溴代和碘代。在一些实施方案中，卤代基为F或Cl。在一些实施方案中，卤代基为F。

[0198] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“卤代烷基”是指具有至多全价的卤素原子取代基(可相同或不同)的烷基。在一些实施方案中，卤素原子为氟原子。在一些实施方案中，烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。示例性卤代烷基包括 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 以及类似基团。

[0199] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“烷氧基”是指式-0-烷基的基团。在一些实施方案中，烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基以及类似基团。在一些实施方案中，烷氧基为甲氧基。

[0200] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“卤烷氧基”是指式-0-(卤代烷基)的基团。在一些实施方案中，烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。示例性卤烷氧基为- OCF_3 。

[0201] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的“氨基”是指 NH_2 。

[0202] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“烷氨基”是指式-NH(烷基)的基团。在一些实施方案中，烷氨基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性烷氨基包括甲氨基、乙氨基、丙氨基(例如，正丙氨基和异丙氨基)以及类似基团。

[0203] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“二烷氨基”是指式-N(烷基)₂的基团。示例性二烷氨基包括二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基(例如，二(正丙基)氨基和二(异丙基)氨基)以及类似基团。在一些实施方案中，各烷基独立地具有1至6或1至4个碳原子。

[0204] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“烷硫基”是指式-S-烷基的基团。在一些实施方案中，所述烷基具有1至6或1至4个碳原子。

[0205] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“环烷基”是指非芳族环烃，包括环化烷基和烯基。环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环、桥环或螺环)环系统。环烷基定义还包括具有稠合至环烷基环(即与其具有共同键)的一个或多个芳环(例如芳基

或杂芳基环)的部分,例如环戊烷、环己烯、环己烷以及类似物的苯并衍生物,或环戊烷或环己烷的吡啶并衍生物。环烷基的成环碳原子可任选地被氧基取代。环烷基还包括亚环烷基。术语“环烷基”还包括桥头环烷基(例如含有至少一个桥头碳的非芳族环烃部分,诸如金刚烷-1-基)和螺环烷基(例如含有至少两个在单个碳原子处稠合的环的非芳族烃部分,诸如螺[2.5]辛烷以及类似物)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10个环成员或3至7个环成员或3至6个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环。在一些实施方案中,环烷基为单环。在一些实施方案中,环烷基为C₃₋₇单环环烷基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎烷基、降蒈烷基、四氢萘基、八氢萘基、二氢茚基以及类似基团。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0206] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系统,其可任选地含有一个或多个亚烯基或亚炔基作为环结构的部分,其具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。杂环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠环、桥环或螺环)环系统。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。杂环烷基定义还包括具有稠合至非芳族杂环烷基环(即与其具有共同键)的一个或多个芳环(例如芳基或杂芳基环)的部分,例如1,2,3,4-四氢-喹啉和类似物。杂环烷基还可包括桥头杂环烷基(例如含有至少一个桥头原子的杂环烷基部分,诸如氮杂金刚烷-1-基和类似基团)以及螺杂环烷基(例如含有至少两个在单个原子处稠合的环的杂环烷基部分,诸如[1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-N-基]和类似基团)。在一些实施方案中,杂环烷基具有3至10个成环原子、4至10个成环原子或3至8个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至5个杂原子、1至4个杂原子、1至3个杂原子或1至2个杂原子。杂环烷基的环中的碳原子或杂原子可氧化形成羧基、N-氧化物或磺酰基(或其他氧化键)或氮原子可被季铵化。在一些实施方案中,杂环烷基部分为C₂₋₇单环杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为吗啉环、吡咯烷环、哌嗪环、哌啶环、二氢吡喃环、四氢吡喃环、氮杂环丁烷环或四氢呋喃环。在一些实施方案中,杂环烷基为具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环烷基部分。在一些实施方案中,杂环烷基为具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的4至10元杂环烷基部分。

[0207] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的术语“芳基”是指单环或多环(例如具有2个稠环)芳烃部分,诸如但不限于苯基、1-萘基、2-萘基以及类似基团。在一些实施方案中,芳基具有6至10个碳原子或6个碳原子。在一些实施方案中,芳基为单环或双环基团。在一些实施方案中,芳基为苯基或萘基。

[0208] 如本文所用,单独或与其他术语组合采用的术语“杂芳基”是指具有一个或多个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员的单环或多环(例如具有2个或3个稠环)芳烃部分。在一些实施方案中,杂芳基为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噁二唑基、异噁唑基、嘌呤基、咔唑基、苯并咪唑基、吲哚啉基、吡咯基、唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并异噁唑基、咪唑并[1,2-b]噻唑基或类似基团。杂芳基的环中的碳原子或杂原子可氧化形成羧基、N-氧化物或磺酰基(或其他氧化键)或氮原子可被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基部分为C₂₋₇单环杂芳基。

键)或氮原子可被季铵化,条件为保持环的芳族性质。在一些实施方案中,杂芳基为5至10元杂芳基。在另一个实施方案中,杂芳基为5至6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基为具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基部分。在一些实施方案中,杂芳基为具有碳和1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳基部分。

[0209] 本文所述的化合物可为不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除非另外指示,否则意指所有立体异构物,诸如对映异构物和非对映异构物。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。如何由非光学活性起始物质制备光学活性形式的方法在本领域中为已知的,诸如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键和类似物的许多几何异构物也可存在于本文所述的化合物中,并且所有此类稳定异构物皆涵盖在本发明中。描述本发明化合物的顺式和反式几何异构物并且其可作为异构物的混合物形式或作为分离异构物形式分离。

[0210] 化合物的外消旋混合物的拆分可通过本领域中已知的方法来进行。示例性方法包括使用作为光学活性成盐有机酸的手性拆分酸进行分步再结晶。用于分步再结晶法的合适拆分剂为例如光学活性酸,诸如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、杏仁酸、苹果酸、乳酸的D和L形式,或各种光学活性樟脑磺酸。适用于分步结晶法的其他拆分剂包括立体异构纯形式的甲基苄基胺(例如,S形式和R形式,或非对映异构纯形式)、2-苯基甘油醇、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己乙胺、1,2-二氨基环己烷和类似物。外消旋混合物的拆分也可通过在填充有光学活性拆分剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘胺酸)的柱上洗脱来进行。合适的洗脱溶剂组合物可由本领域技术人员确定。

[0211] 本发明化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换并伴随质子迁移而产生。互变异构形式包括质子转移互变异构物,其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子转移互变异构物包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对以及质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环形式,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚和2H-异吲哚以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代而在空间上锁定为一种形式。

[0212] 本发明化合物还包括在中间物或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。举例而言,氢的同位素包括氘和氚。

[0213] 如本文所用,术语“化合物”意指包括所描绘结构的所有立体异构物、几何异构物、互变异构物和同位素。

[0214] 所有化合物及其药学上可接受的盐均可连同其他物质诸如水和溶剂(例如呈水合物和溶剂合物形式)一起发现或可被分离。

[0215] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其盐为基本上分离的。“基本上分离”意指化合物从其形成或检测时所处的环境至少部分或基本上分离。部分分离可包括(例如)富集本发明的化合物的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%本发明的化合物或其盐的组合物。用于分离化合物及其盐的方法在本领域中为常规的。

[0216] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指示在合理医学判断范围内适合与人类和

动物的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症的、符合合理的效益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0217] 本发明还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用，“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物，其中母体化合物通过使现有酸或碱部分转化成其盐形式而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的无机酸或有机酸盐；酸性残基(诸如羧酸)的碱式盐或有机盐；以及类似物。本发明的药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言，此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应来制备；一般而言，非水性介质如醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)是优选的。适合的盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418页和Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) 中，其各自以引用的方式整体并入本文中。

[0218] 本文中可使用以下缩写:AcOH(乙酸)；Ac₂O(乙酸酐)；aq. (水溶液)；atm. (大气)；Boc(叔丁氧基羰基)；br(宽峰)；Cbz(羧基苄基)；calc. (计算)；d(二重峰)；dd(二组二重峰)；DCM(二氯甲烷)；DEAD(偶氮二甲酸二乙酯)；DIAD(偶氮二甲酸N,N'-二异丙酯)；DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)；DMF(N,N-二甲基甲酰胺)；Et(乙基)；EtOAc(乙酸乙酯)；g(克)；h(小时)；HATU(六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲)；HCl(盐酸)；HPLC(高效液相色谱)；Hz(赫兹)；J(偶合常数)；LCMS(液相色谱-质谱法)；m(多重峰)；M(摩尔)；mCPBA(3-氯过氧化苯甲酸)；MgSO₄(硫酸镁)；MS(质谱法)；Me(甲基)；MeCN(乙腈)；MeOH(甲醇)；mg(毫克)；min. (分钟)；mL(毫升)；mmol(毫摩尔)；N(正常)；NaHCO₃(碳酸氢钠)；NaOH(氢氧化钠)；Na₂SO₄(硫酸钠)；NH₄Cl(氯化铵)；NH₄OH(氢氧化铵)；nM(纳摩尔)；NMR(核磁共振光谱法)；OTf(三氟甲磺酸盐)；Pd(钯)；Ph(苯基)；pM(皮摩尔)；PMB(对甲氧基苄基)；POCl₃(磷酰基氯)；RP-HPLC(反相高效液相色谱)；s(单峰)；t(三重峰或第三)；TBS(叔丁基二甲基硅基)；tert(叔)；tt(三组三重峰)；t-Bu(叔丁基)；TFA(三氟乙酸)；THF(四氢呋喃)；μg(微克)；μL(微升)；μM(微摩尔)；wt% (重量百分比)。

[0219] 合成

[0220] 本发明的化合物(包括其盐)可使用已知的有机合成技术并根据各种可能的合成途径来制备。

[0221] 用于制备本发明化合物的反应可在适合溶剂中进行，所述适合溶剂可容易由有机合成领域技术人员选择。适合溶剂可基本上不与起始物质(反应物)、中间物或产物在进行反应的温度(例如可在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度)下反应。既定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。根据特定反应步骤，适于特定反应步骤的溶剂可由技术人员选择。

[0222] 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要和对适当保护基的选择可易于由本领域技术人员确定。保护基的化学可见于例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, Wiley& Sons, 公司, New York (1999)，所述文献以引用的方式整体并入本文中。

[0223] 可根据本领域中已知的任何适合方法监测反应。举例而言，产物形成可通过以下

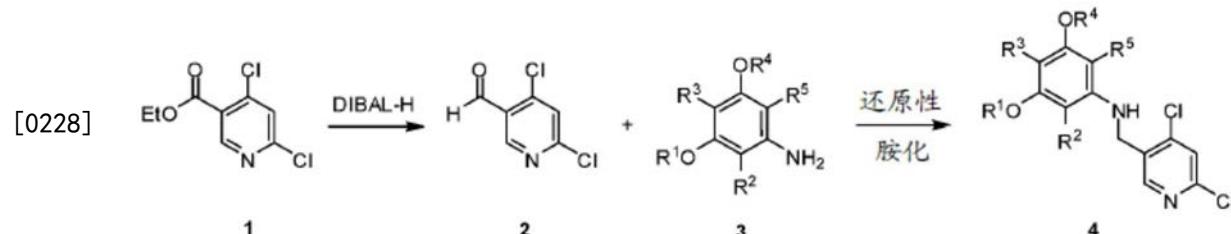
各项进行监测：光谱手段，诸如核磁共振光谱法（例如，¹H或¹³C）、红外光谱法、分光光度测定法（例如UV-可见光）或质谱，或色谱，诸如高效液相色谱（HPLC）或薄层色谱。

[0224] 如本文使用的表达“环境温度”、“室温（room temperature）”和“室温（r.t.）”是在本领域中所理解的，并且一般是指大约为进行反应的室的温度（例如约20℃至约30℃的温度）的温度，例如反应温度。

[0225] 本发明化合物可由本领域技术人员根据文献中已知的制备途径来制备。下文方案中提供用于制备本发明化合物的示例性合成方法。

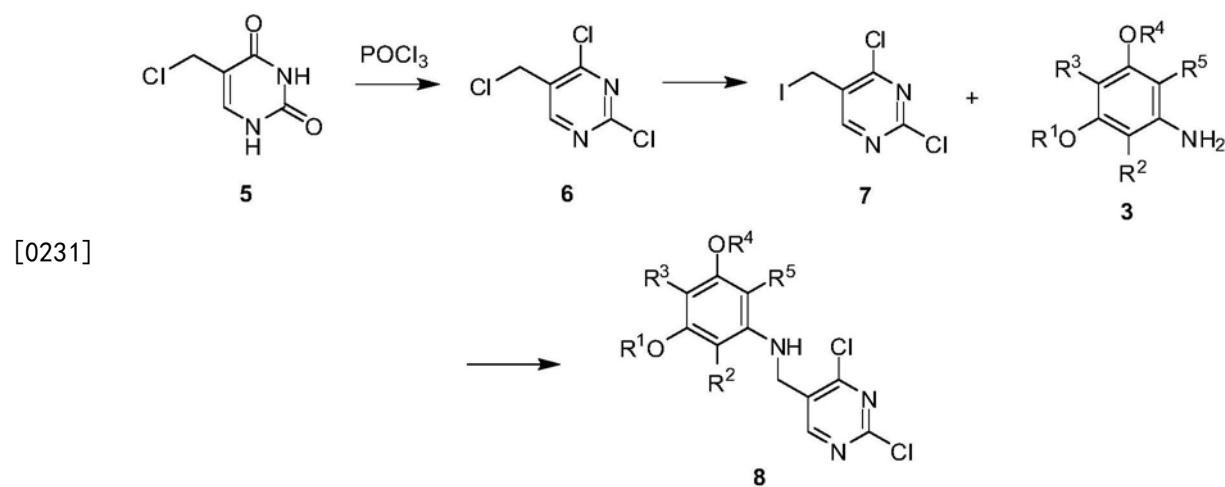
[0226] 式4化合物可使用如方案1中所概述的程序来合成。使用氢化二异丁铝（DIBAL-H）还原酯1可得到对应醛2。在酸诸如乙酸或三氟乙酸（TFA）存在下使用合适还原剂诸如三乙酰氧基硼氢化钠[Na (OAc)₃·BH]用苯胺3还原性胺化醛2可得到式4的胺。

[0227] 方案1



[0229] 式8的取代的二氯嘧啶可通过方案2中所述的方法制备。用磷酰氯（POCl₃）处理可商购获得的5-(氯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮5,可得到式6的三氯化嘧啶。化合物6可使用碘化钠（NaI）、碘化四丁铵（Bu₄NI）或等效碘化物试剂转化成式7的碘化物。化合物7可在合适的碱诸如二异丙基乙胺（ⁱPr₂NEt）、碳酸铯（Cs₂CO₃）或氢化钠（NaH）存在下与苯胺3偶合得到式8的二氯嘧啶。

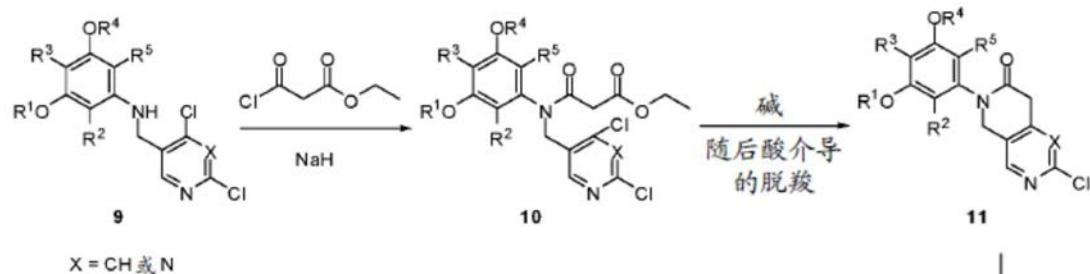
[0230] 方案2



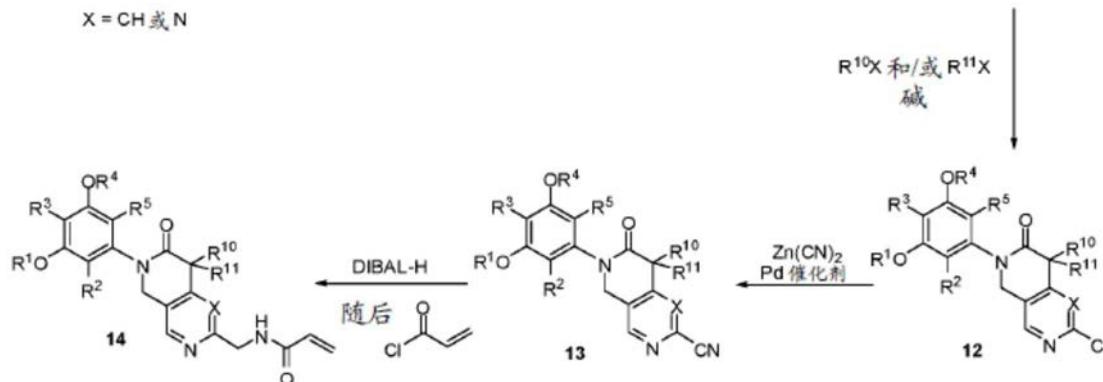
[0232] 化合物14的合成概述于方案3中。化合物9可用含3-氯-3-氧基丙酸乙酯和NaH的THF处理以提供酰胺10。内酰胺11可通过用强碱诸如含NaH或Cs₂CO₃的DMF处理化合物10，并且接着进行酸诸如HCl介导的脱羧来制备。 α 取代的内酰胺12可通过用碱诸如含NaH或Cs₂CO₃的DMF或乙腈处理化合物11，并且接着添加卤化物R¹⁰X和/或R¹¹X（X为卤代基，诸如Cl、Br或I）来获得。当用含Zn (CN)₂/Pd (dppf)₂Cl₂的DMF处理时，氯化物12可转化成化合物13。用DIBAL-H还原化合物13可得到对应胺，其在碱诸如*i*Pr₂NEt存在下用丙烯酰氯来丙烯酰化可

得到酰胺14。

[0233] 方案3

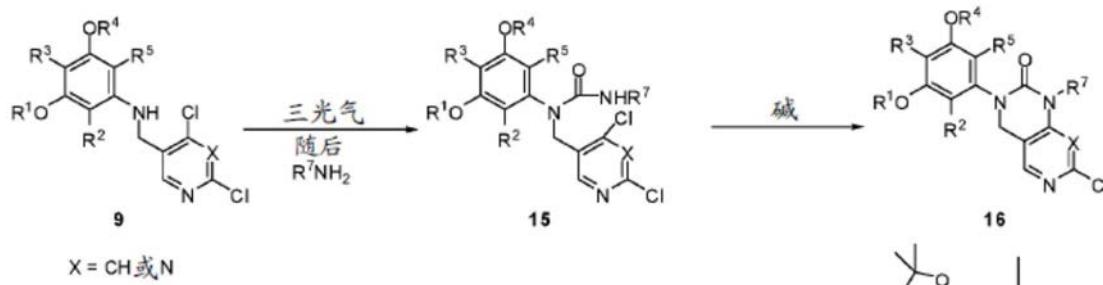


[0234]



[0235] 烯烃17可根据方案4中所示的程序进行合成。因此,化合物9首先在碱诸如吡啶存在下用三光气处理,并且随后在另一种碱(例如DIPEA)的存在下用胺R⁷NH₂处理得到脲15。在用适当碱(例如Cs₂CO₃)处理之后,对15进行环化以产生环状脲16,其可随后使用标准铃木(Suzuki)条件在4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷存在下转化成化合物17。

[0236] 方案4



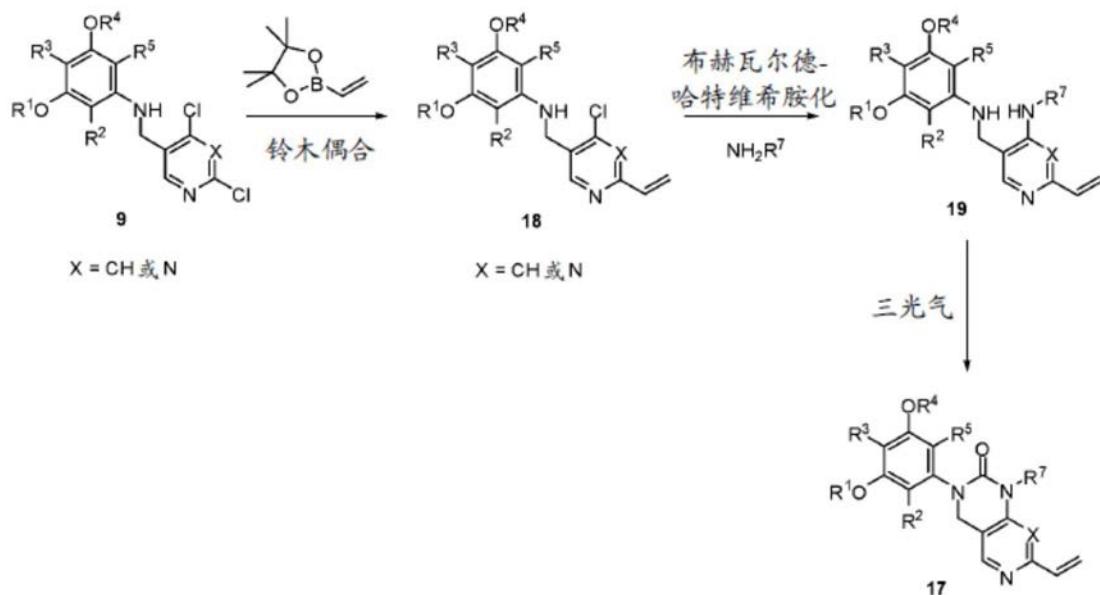
[0237]



[0238] 烯烃17可通过方案5中所概述的替代程序来制备。在化合物9与4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷之间的铃木偶合可提供烯烃18,其可在标准布赫瓦尔德-哈特维希 (Buchwald-Hartwig) 胺化条件下使用试剂诸如像Pd (OAc)₂/Xantphos/Cs₂CO₃或Pd₂(dba)₃/BINAP/NaOtBu等转化成对应胺19。在碱诸如Et₃N或DIPEA存在下用三光气处理胺

19可得到化合物17。

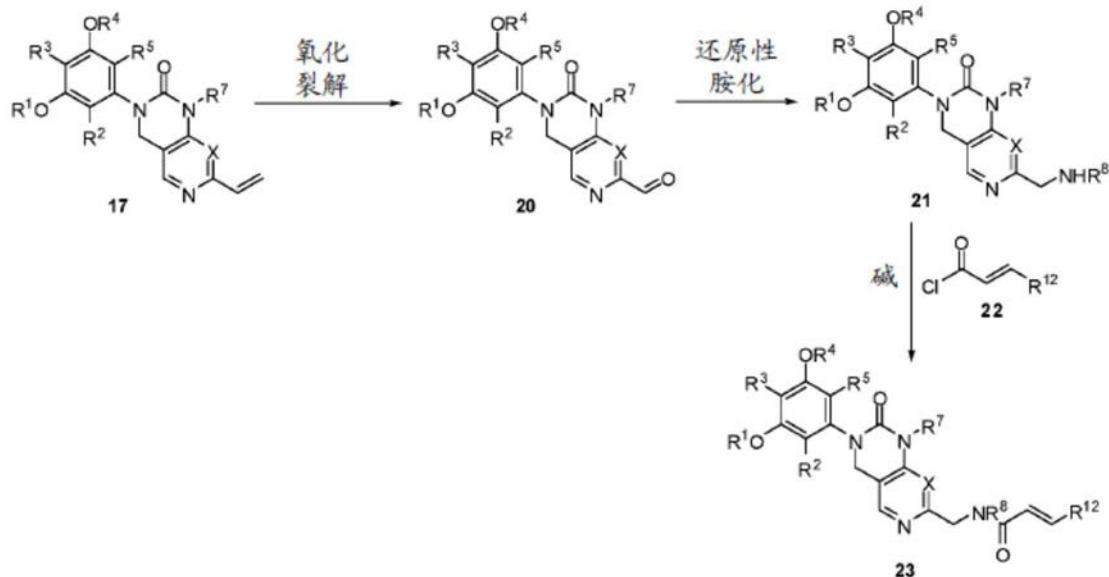
[0239] 方案5



[0240]

[0241] 化合物23可通过方案6中所述的方法来合成。使用 $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ 氧化裂解烯烃17可提供醛20。化合物20随后通过还原性胺化转化成对应胺21。在胺21与酰基氯22之间的偶合反应可在碱诸如*iPr*₂NEt或Et₃N存在下发生,从而得到酰胺23。

[0242] 方案6



[0243]

[0244] 使用方法

[0245] 本发明化合物可抑制FGFR4酶的活性。举例而言,本发明化合物可用于通过向需要抑制所述酶的细胞、个体或患者施用抑制量的本发明化合物来抑制所述细胞或个体或患者中FGFR4酶的活性。

[0246] 在一些实施方案中,本发明化合物对酶FGFR4的选择性超过FGFR1、FGFR2和/或FGFR3中的一种或多种。在一些实施方案中,本发明化合物对酶FGFR4的选择性超过FGFR1、FGFR2和FGFR3。在一些实施方案中,本发明化合物对酶FGFR4的选择性超过VEGFR2。在一些

实施方案中,选择性为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。

[0247] 作为FGFR4抑制剂,本发明化合物适用于治疗与FGFR4酶或FGFR配体的异常表达或活性相关的各种疾病。抑制FGFR的化合物将适用于提供在肿瘤中防止生长或诱导细胞凋亡(具体而言通过抑制血管生成)的手段。因此预期所述化合物将证明适用于治疗或预防增生性病症,诸如癌症。具体地说,具有受体酪氨酸激酶的活化性突变体或受体酪氨酸激酶上调的肿瘤可尤其对抑制剂敏感。

[0248] 在某些实施方案中,FGFR4或其突变体活性受到不可逆的抑制。在某些实施方案中,FGFR4或其突变体活性通过共价修饰FGFR4的Cys 552而受到不可逆抑制。

[0249] 在某些实施方案中,本发明提供一种用于在有需要的患者中治疗FGFR4介导的病症的方法,其包括向所述患者施用根据本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0250] 举例而言,本发明化合物适用于治疗癌症。示例性癌症包括膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈部癌(例如,喉癌、下咽部癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌以及口癌)、肾癌、肝癌(例如,肝细胞癌、胆管细胞癌)、肺癌(例如,腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、小细胞性和非小细胞性癌、支气管癌、支气管腺瘤、胸膜肺母细胞瘤)、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、食管癌、胆囊癌、胰腺癌(例如外分泌胰腺癌)、胃癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、皮肤癌(例如,鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤(Kaposis sarcoma)、梅克尔(Merkel)细胞皮肤癌)以及脑癌(例如,星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤、神经外胚层肿瘤、松果体肿瘤)。

[0251] 其他示例性癌症包括造血系统恶性肿瘤,诸如白血病或淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性肿瘤(例如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、毛状细胞淋巴瘤、慢性骨髓性淋巴瘤、急性淋巴母细胞性淋巴瘤、AIDS相关性淋巴瘤以及伯基特氏(Burkitt)淋巴瘤。

[0252] 可用本发明化合物治疗的其他癌症包括眼部肿瘤、神经胶母细胞瘤、黑素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤以及骨肉瘤。

[0253] 本发明化合物也可适用于抑制肿瘤转移(metastasis)。

[0254] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于在有需要的患者中治疗肝细胞癌的方法,其包括向所述患者施用根据本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0255] 在一些实施方案中,本发明提供一种用于在有需要的患者中治疗横纹肌肉瘤、食管癌、乳腺癌或头颈部癌的方法,其包括向所述患者施用根据本发明的化合物或其药学上可接受的组合物的步骤。

[0256] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗癌症的方法,其中所述癌症选自肝细胞癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、黑素瘤、间皮瘤、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、睾丸癌、甲状腺癌、鳞状细胞癌、神经胶母细胞瘤、成神经细胞瘤、子宫癌以及横纹肌肉瘤。

[0257] 如本文所用,术语“细胞”意指体外、离体或体内细胞。在一些实施方案中,离体细胞可为从生物体(诸如哺乳动物)切除的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞

可为细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞为生活在生物体(诸如哺乳动物)中的细胞。

[0258] 如本文所用,术语“接触”是指使指定部分在活体外系统或活体内系统中集合在一起。举例而言,使FGFR4酶与本发明化合物“接触”包括向具有FGFR的个体或患者(诸如人类)施用本发明化合物,以及例如将本发明化合物引入到含有包含FGFR4酶的细胞制剂或纯化制剂的样品中。

[0259] 如本文所用,可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,并且最优选为人类。

[0260] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人类中引出研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物反应或医学反应的活性化合物或药剂的量。

[0261] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”是指1)预防疾病,例如在可能易患疾病、病状或病症但尚未经历或显示所述疾病的病理或症状的个体中预防疾病、病状或病症;2)抑制疾病,例如在正在经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、病状或病症(即遏制病理和/或症状的进一步发展),或者3)改善疾病,例如在正在经历或显示疾病、病状或病症的病理或症状的个体中改善疾病、病状或病症(即逆转病理和/或症状)。

[0262] 组合疗法

[0263] 一种或多种额外药剂或治疗方法,例如像抗病毒剂、化学治疗剂或其他抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、辐射、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如,IL2、GM-CSF等)和/或酪氨酸激酶抑制剂可与本发明化合物组合用于治疗FGFR相关疾病、病症或病状。所述药剂可与本发明化合物组合于单一剂型中,或所述药剂可作为单独剂型同时或依次施用。

[0264] 预期与本发明化合物组合使用的合适抗病毒剂可包括核昔和核昔酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核昔逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂以及其他抗病毒药物。

[0265] 示例性合适NRTI包括齐多夫定(AZT);地丹诺辛(dd1);扎西他滨(ddC);司他夫定(d4T);拉米夫定(3TC);阿巴卡韦(1592U89);阿德福韦二匹伏酯(adevir dipivoxil)[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(BMS-180194);BCH-10652;恩奇他滨(emtricitabine)[(-)-FTC]; β -L-FD4(也称为 β -L-D4C并且命名为 β -L-2',3'-双脱氧-5-氟-胞嘧啶核昔);DAPD,((-)- β -D-2,6,-二氨基-嘌呤二氧戊环);以及洛德腺昔(FddA)。典型的合适NNRTI包括奈韦拉平(BI-RG-587);地拉韦啶(BHAP,U-90152);依法韦仑(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)-嘧啶二酮);以及(+)-胡桐素A(NSC-675451)和B。典型的合适蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(Ro 31-8959);利托那韦(ABT-538);印地那韦(MK-639);奈非那韦(AG-1343);安泼那韦(141W94);拉西那韦(BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;以及AG-1 549。其他抗病毒剂包括羟基脲、病毒唑、IL-2、IL-12、喷他夫西以及Yissum Project第11607号。

[0266] 适用于与本发明化合物组合用于治疗癌症的药剂包括化学治疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射疗法。本发明化合物可有效地与抗激素剂组合来治疗乳腺癌和其他肿瘤。适合的实例为抗雌激素剂,包括但不限于他莫昔芬(tamoxifen)和托瑞米芬(toremifene);芳香酶抑制剂,包括但不限于来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)

和依西美坦(exemestane)；肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松(prednisone))、孕酮(例如乙酸甲地孕酮(megestrol acetate))和雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群(fulvestrant))。适用于治疗前列腺癌和其他癌症的抗激素剂也可与本发明化合物组合。这些药剂包括抗雄激素，包括但不限于氟他胺(flutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)和尼鲁胺(nilutamide)；促黄体生成激素释放激素(LHRH)类似物，包括亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)和组胺瑞林(histrelin)；LHRH拮抗剂(例如地格瑞克(degarelix))；雄激素受体阻断剂(例如恩杂鲁胺(enzalutamide))；以及抑制雄激素产生的药剂(例如阿比特龙(abiraterone))。

[0267] 尤其对于已对靶向疗法产生原发抗性或后天抗性的患者，本发明化合物可与针对膜受体激酶的其他药剂组合或按顺序使用。这些治疗剂包括针对EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1或Flt-3以及针对癌症相关融合蛋白激酶(诸如Bcr-Abl和EML4-Alk)的抑制剂或抗体。针对EGFR的抑制剂包括吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib)，并且针对EGFR/Her2的抑制剂包括但不限于达可替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼(lapatinib)以及来那替尼(neratinib)。针对EGFR的抗体包括但不限于西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)和奈昔木单抗(necitumumab)。c-Met的抑制剂可与FGFR抑制剂组合使用。这些抑制剂包括奥纳珠单抗(onartuzumab)、提万替尼(tivantinib)和INC-280。针对Abl(或Bcr-Abl)的药剂包括伊马替尼(imatinib)、达沙替尼(dasatinib)、尼罗替尼(nilotinib)和普纳替尼(ponatinib)，并且针对Alk(或EML4-ALK)的药剂包括克唑替尼(crizotinib)。

[0268] 血管生成抑制剂与FGFR抑制剂组合可能在一些肿瘤中有效。这些抑制剂包括针对VEGF或VEGFR的抗体或VEGFR的激酶抑制剂。针对VEGF的抗体或其他治疗性蛋白质包括贝伐单抗(bevacizumab)和阿柏西普(afiblercept)。VEGFR激酶的抑制剂和其他抗血管生成抑制剂包括但不限于舒尼替尼(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)以及凡德他尼(vandetanib)。

[0269] 在癌症中细胞内信号传导路径的活化是频繁的，并且靶向这些路径的组分的药剂已与受体靶向药剂组合来增强功效和减小抗性。可与本发明化合物组合的药剂的实例包括PI3K-AKT-mTOR路径的抑制剂、Raf-MAPK路径的抑制剂、JAK-STAT路径的抑制剂以及蛋白质伴侣蛋白(protein chaperone)和细胞周期进程的抑制剂。

[0270] 针对PI3激酶的药剂包括但不限于妥拉昔布(topilaralisib)、艾迪昔布(idelalisib)、布帕昔布(buparlisib)。mTOR抑制剂诸如雷帕霉素(rapamycin)、西罗莫司(sirolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)以及依维莫司(everolimus)可与FGFR抑制剂组合。其他适合实例包括但不限于威罗菲尼(vemurafenib)和达拉菲尼(dabrafenib)(Raf抑制剂)以及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)和GDC-0973(MEK抑制剂)。一种或多种JAK(例如，卢索替尼(ruxolitinib)、巴瑞克替尼(baricitinib)、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90(例如，坦螺旋霉素(tanespimycin))、周期素依赖性激酶(例如，帕博昔布(palbociclib))、HDAC(例如，帕比司他(panobinostat))、PARP(例如，奥拉帕尼(olaparib))和蛋白酶体(例如，硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))的抑制剂也可与本发明化合物组合。在一些实施方案中，JAK抑制剂对JAK1的选择性超过JAK2和

JAK3。

[0271] 其他适用于与本发明化合物组合的药剂包括化学疗法组合,诸如肺癌和其他实体肿瘤中所用的基于铂的双重疗法(顺铂或卡铂加吉西他宾(gemcitabine);顺铂或卡铂加多西他赛(docetaxel);顺铂或卡铂加紫杉醇(paclitaxel);顺铂或卡铂加培美曲塞(pemetrexed))或吉西他宾加紫杉醇结合粒子(**Abraxane®**)。

[0272] 合适的化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如烷基化剂(包括但不限于氮芥(nitrogen mustard)、亚乙基亚胺衍生物、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯),诸如尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(CytoxanTM)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙基-蜜胺、三亚乙基硫代-磷酰胺、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链佐星(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)以及替莫唑胺(temozolomide)。

[0273] 与本发明化合物组合使用的其他合适药剂包括:达卡巴嗪(DTIC),任选地连同其他化学疗法药物,诸如卡莫司汀(BCNU)和顺铂;“达特茅斯方案(Dartmouth regimen)”,其由DTIC、BCNU、顺铂和他莫西芬组成;顺铂、长春碱和DTIC的组合;或替莫唑胺。根据本发明的化合物也可与免疫疗法药物组合,其包括细胞因子诸如干扰素α、介白素-2和肿瘤坏死因子(TNF)。

[0274] 合适的化学治疗剂或其他抗癌剂包括例如抗代谢物(包括但不限于叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷去胺酶抑制剂),诸如甲胺喋呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他汀(pentostatine)以及吉西他宾。

[0275] 合适的化学治疗剂或其他抗癌剂进一步包括例如某些天然产物及其衍生物(例如长春花生物碱(vinca alkaloid)、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子(lymphokine)和表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)),诸如长春碱、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、阿糖胞苷(arac)、紫杉醇(TAXOLTM)、米拉霉素(mithramycin)、去氧助间型霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、干扰素(尤其为IFN-α)、依托泊苷(etoposide)以及替尼泊苷(teniposide)。

[0276] 其他细胞毒性剂包括诺维本(navilbene)、CPT-11、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、里罗克菲、环磷酰胺、异环磷酰胺以及多罗克菲。

[0277] 也合适的细胞毒性剂诸如为表鬼臼毒素;抗肿瘤酶;拓扑异构酶抑制剂;丙卡巴肼;米托蒽醌;铂配位络合物,诸如顺铂和卡铂;生物反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗剂;甲酰四氢叶酸;替加氟;以及造血生长因子。

[0278] 其他抗癌剂包括诸如曲妥珠单抗(Herceptin)的抗体治疗剂、共刺激分子(诸如CTLA-4、4-1BB和PD-1)的抗体或细胞因子(IL-10、TGF-β等)的抗体。

[0279] 其他抗癌剂还包括阻断免疫细胞迁移的抗癌剂,诸如趋化因子受体(包括CCR2和CCR4)的拮抗剂。

[0280] 其他抗癌剂还包括加强免疫系统的抗癌剂,诸如佐剂或过继性T细胞转移。

[0281] 抗癌疫苗包括树突状细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。

[0282] 用于安全且有效地施用大多数这些化学治疗剂的方法为本领域技术人员已知的。此外,其施用描述于标准文献中。例如,多种化学治疗剂的施用描述于“Physicians' Desk Reference”(PDR,例如1996年版本,Medical Economics Company, Montvale, NJ)中,其公开内容以引用的方式并入本文中,如同全文阐述一般。

[0283] 药物制剂和剂型

[0284] 当用作药物时,本发明化合物可以药物组合物形式施用,所述药物组合物是指本发明化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载体的组合。这些组合物可以制药领域中熟知的方式制备,并且根据需要局部治疗还是全身性治疗和待治疗的区域,可通过多种途径施用。施用可为局部(包括眼部和黏膜,包括鼻内递送、阴道递送和直肠递送)、经肺(例如,通过吸入或吹入散剂或气雾剂,包括通过喷雾器;气管内、鼻内、经表皮和经皮)、眼部、经口或胃肠外。用于眼部递送的方法可包括局部施用(滴眼剂)、结膜下、眼周或玻璃体内注射或通过以手术方式置于结膜囊中的气囊导管或眼部插入物来引入。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内,例如鞘内或心室内施用。胃肠外施用可呈单一单次剂量形式,或可例如通过连续灌注泵达成。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴片、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体以及散剂。常规药物载体、水性、粉末状或油性基质、增稠剂和类似物可为必需或合乎需要的。

[0285] 本发明还包括药物组合物,其含有与一种或多种药学上可接受的载体组合的一种或多种上述本发明化合物作为活性成分。在制备本发明组合物时,活性成分通常与赋形剂混合、由赋形剂稀释或封闭在这种载体内呈例如胶囊、药囊、纸或其他容器形式。当赋形剂充当稀释剂时,其可为充当活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体材料。因此,所述组合物可呈以下形式:片剂、丸剂、散剂、口含锭、囊剂、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%活性化合物的软膏剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液以及无菌封装粉末。

[0286] 在制备制剂时,活性化合物可在与其他成分组合之前进行研磨以提供适当粒度。如果活性化合物基本上不可溶,则其可研磨至小于200目的粒径。如果活性化合物基本上可溶于水,则粒径可通过研磨来调整以提供制剂中基本上均匀的分布,例如约40目。

[0287] 合适赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、褐藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆以及甲基纤维素。制剂可另外包括:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及调味剂。本发明组合物可被配制以使活性成分在通过使用本领域中已知的程序施用于患者之后快速、持续或延迟释放。

[0288] 所述组合物可配制成单位剂型,每个剂量含有约5mg至约100mg,更通常约10mg至约30mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类个体和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单元,每个单元含有经过计算以产生所需治疗作用的预定量的活性材料以及合适的药物赋形剂。

[0289] 活性化合物可在广泛剂量范围内是有效的并且通常以药物有效量施用。然而,应理解实际施用的化合物的量将通常由医师根据相关情况来确定,所述情况包括待治疗的病

状、所选施用途径、施用的实际化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重性以及类似情况。

[0290] 为了制备固体组合物,诸如片剂,使主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称为均质时,活性成分通常均匀分散在整个组合物中,以便组合物可易于细分成同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。接着将此固体预配制制剂细分成上述类型的单位剂型,所述单位剂型含有例如0.1mg至约500mg本发明的活性成分。

[0291] 本发明的片剂或丸剂可被包衣或以其他方式混配以提供给予作用延长的优势的剂型。举例而言,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者呈位于前者之上的包膜形式。两种组分可由肠溶层分离,所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解并且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括多种聚合酸和聚合酸与诸如虫胶、十六醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0292] 本发明的化合物和组合物可并入以便经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液以及具有可食油(诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)的调味的乳液,以及酏剂和类似药物媒介物。

[0293] 用于吸入或吹入的组合物包括药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液、以及散剂。液体或固体组合物可含有如上所述的合适药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过经口或经鼻呼吸途径施用以达成局部或全身性作用。组合物可通过使用惰性气体进行雾化。雾化溶液可直接从雾化装置呼吸,或雾化装置可连接于面罩或间歇式正压呼吸机。溶液、悬浮液或散剂组合物可经口或经鼻自以适当方式递送制剂的装置施用。

[0294] 施用于患者的化合物或组合物的量将根据所施用物、施用目的(诸如预防或治疗)、患者状态、施用方式以及类似因素而变化。在治疗应用中,组合物可以足以治愈或至少部分遏制疾病及其并发症的症状的量施用于已罹患所述疾病的患者。有效剂量将取决于所治疗的疾病状况,以及主治临床医师根据各种因素诸如疾病严重性、患者年龄、体重和一般状况以及类似因素所作出的判断。

[0295] 施用于患者的组合物可以是呈上述药物组合物形式。这些组合物可通过常规灭菌技术灭菌,或可被无菌过滤。水溶液可被包装以用于按原样使用,或可冻干,冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常将在3与11之间、更优选为5至9并且最优选为7至8。应理解使用某些上述赋形剂、载体或稳定剂将导致形成药物盐。

[0296] 本发明化合物的治疗剂量可根据以下而变化:例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和状况以及处方医师的判断。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可根据许多因素而变化,所述因素包括剂量、化学特性(例如,疏水性)和施用途径。举例而言,本发明化合物可提供在含有约0.1w/v%至约10w/v%化合物的生理缓冲水溶液中以用于胃肠外施用。一些典型剂量范围为每日每kg体重约1 μ g至约1g。在一些实施方案中,剂量范围为每日每kg体重约0.01mg至约100mg。剂量可能取决于诸如疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状态、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配方以及其施用途径的变量。有效剂量可由从体外或动物模型测试系统获得的剂量-反应曲线外推而来。

[0297] 本发明化合物还可与一种或多种其他活性成分组合配制,所述一种或多种其他活性成分可包括任何药剂,诸如抗病毒剂、疫苗、抗体、免疫增强剂、免疫抑制剂、消炎剂以及类似物。

[0298] 标记的化合物和测定方法

[0299] 本发明的另一方面涉及荧光染料、自旋标记、重金属或放射性标记的本发明化合物,其将不仅适用于成像,而且适用于测定(体外和体内)以便定位和定量组织样品(包括人类)中的FGFR酶,以及通过标记的化合物的抑制结合来鉴别FGFR酶配体。因此,本发明包括含有此类标记的化合物的FGFR酶测定。

[0300] 本发明进一步包括同位素标记的本发明化合物。“同位素”或“放射性标记”的化合物为本发明化合物,其中一个或多个原子被所具有的原子质量或质量数不同于自然界中通常所见(即天然存在)的原子质量或质量数的原子置换或取代。可并入本发明化合物中的合适放射性核素包括但不限于²H(也写成D,即氘)、³H(也写成T,即氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、³⁶Cl、⁸²Br、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I以及¹³¹I。并入本发明的放射性标记化合物中的放射性核素将取决于所述放射性标记的化合物的特定应用。举例而言,对于体外FGFR酶标记和竞争测定,并入有³H、¹⁴C、⁸²Br、¹²⁵I、¹³¹I或³⁵S的化合物通常将是最适用的。对于放射成像应用,¹¹C、¹⁸F、¹²⁵I、¹²³I、¹²⁴I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br或⁷⁷Br通常将是最适用的。

[0301] 应理解“放射性标记的”或“标记的化合物”为已并入有至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自由³H、¹⁴C、¹²⁵I、³⁵S以及⁸²Br组成的组。用于将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法适用于本发明化合物并且在本领域中为熟知的。

[0302] 放射性标记的本发明化合物可用于筛选测定中以鉴别/评价化合物。一般而言,可评价新合成或鉴别的化合物(即测试化合物)减小放射性标记的本发明化合物与FGFR4酶的结合的能力。因此,测试化合物与放射性标记的化合物竞争结合于FGFR4酶的能力直接与其结合亲和力相关联。

[0303] 试剂盒

[0304] 本发明还包括适用于例如治疗或预防FGFR相关疾病或病症、肥胖症、糖尿病以及本文提及的其他疾病的药物试剂盒,其包括一个或多个容器,所述一个或多个容器含有包含治疗有效量的本发明化合物的药物组合物。此类试剂盒在必要时还可包含各种常规药物试剂盒组分中的一种或多种,诸如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、额外容器等,如本领域技术人员应容易了解。呈插页或标签形式的说明书也可包括于试剂盒中,指示待施用的组分的量、施用准则和/或混合组分的准则。

[0305] 本发明将借助于特定实施例更详细地加以描述。提供以下实施例以达成说明目的,并且不旨在以任何方式限制本发明。本领域技术人员应容易了解可改变或修改以生成基本上相同的结果的多种非关键性参数。已发现实施例的化合物为如下文所述的一种或多种FGFR的抑制剂。

实施例

[0306] 下文提供本发明化合物的实验程序。所有起始材料皆为可商购获得的或易于根据本领域中已知的程序合成。在Waters质量定向分离系统上对一些所制备的化合物进行制备型LC-MS纯化。用于操作这些系统的基本设备装备、方案和控制软件已详细描述于文献中。

参见例如“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K.Bлом, J.Combi.Chem., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K.Bлом, R.Sparks, J.Doughty, G.Everlof, T.Haque, A.Combs, J.Combi.Chem., 5, 670 (2003); 以及“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Bлом, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Combi.Chem., 6, 874-883 (2004)。通常在以下条件下对分离的化合物进行分析性液相色谱质谱分析 (LCMS) 以用于纯度检验: 仪器: Agilent 1100 系列, LC/MSD; 柱: Waters SunfireTM C₁₈ 5μm 粒径, 2.1×5.0mm; 缓冲液: 移动相A: 含0.025% TFA的水以及移动相B: 乙腈; 梯度2%至80% B, 在3分钟内, 流动速率为2.0毫升/分钟。

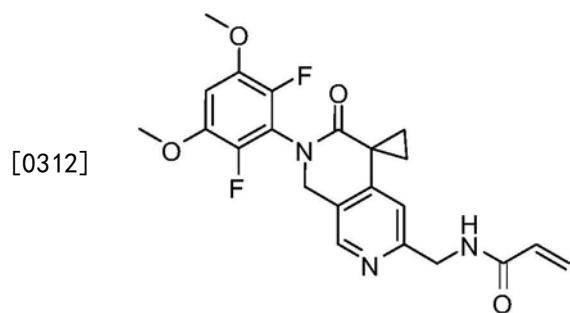
[0307] 一些所制备的化合物也如实施例中所示地以制备规模通过具有MS检测器的反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 或快速色谱 (硅胶) 来分离。典型制备型反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 柱条件如下:

[0308] pH=2纯化: Waters SunfireTM C₁₈ 5μm 粒径, 19×100mm 柱, 用以下洗脱: 移动相A: 含0.1% TFA (三氟乙酸) 的水以及移动相B: 乙腈; 流动速率为30毫升/分钟, 使用如文献 [参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Bлом, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)] 中所述的化合物特异性方法优化方案 (Compound Specific Method Optimization protocol) 优化每种化合物的分离梯度。30×100mm 柱所用的流动速率通常为60毫升/分钟。

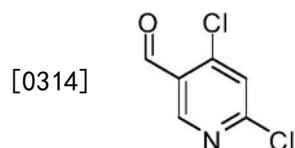
[0309] pH=10纯化: Waters XBridge C₁₈ 5μm 粒径, 19×100mm 柱, 用以下洗脱: 移动相A: 含0.15% NH₄OH 的水以及移动相B: 乙腈; 流动速率为30毫升/分钟, 使用如文献 [参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Bлом, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)] 中所述的化合物特异性方法优化方案优化每种化合物的分离梯度。30×100mm 柱所用的流动速率通常为60毫升/分钟。

[0310] 实施例1

[0311] N- {[2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基]甲基} 丙烯酰胺



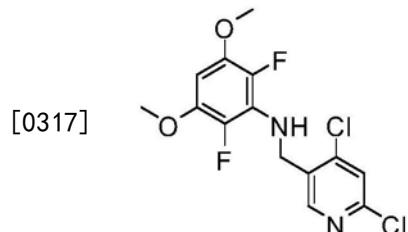
[0313] 步骤1: 4,6-二氯烟碱醛



[0315] 在-78°C下向2,4-二氯-5-乙酯基吡啶 (10.0g, 45.4mmol) 于二氯甲烷 (100.0mL) 中

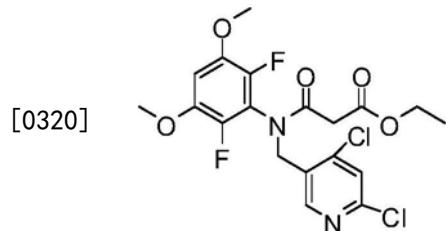
的搅拌溶液中逐滴添加含二异丁基氢化铝的二氯甲烷 (50.0mL, 1.0M, 50.0mmol)。在2小时之后, 将反应用罗谢尔盐 (Rochelle's salt) 的饱和溶液淬灭。在搅拌12小时之后, 用DCM (3×150mL) 萃取水溶液。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩以得到粗醛 (7.51g, 42.9mmol), 其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。C₆H₄Cl₂NO [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 176.0; 实验值: 176.0。

[0316] 步骤2:N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



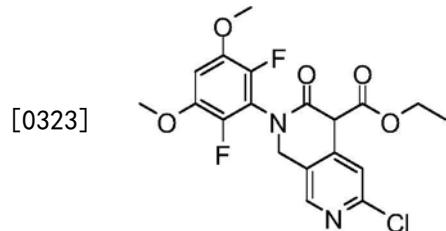
[0318] 在室温下向2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (9.03g, 47.7mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (38.0g, 180mmol) 于二氯甲烷 (60mL) /三氟乙酸 (30mL) 中的搅拌溶液中小份添加4,6-二氯烟碱醛 (8.00g, 45.5mmol)。1小时之后, 在真空中除去挥发物并且添加饱和NaHCO₃水溶液 (200mL)。将所得混合物用DCM (3×150mL) 萃取。合并有机层, 用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物在硅胶上 (用含0至0-40% EtOAc的己烷洗脱) 纯化以得到所需产物 (15.0g)。C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 349.0; 实验值: 349.1。

[0319] 步骤3:3-[[(4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基]-3-氧基丙酸乙酯



[0321] 在室温下向N-[(4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (3.50g, 10.0 mmol) 于四氢呋喃 (20mL) 中的搅拌溶液中添加NaH (60% w/w 于矿物油中, 421mg, 10.5mmol)。在10分钟之后, 逐滴添加乙基丙二酰氯 (1.92mL, 15.0mmol)。在另外1小时之后, 将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 并且用DCM (3×100mL) 萃取。合并有机层, 用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物在硅胶上 (用含0至0-35% EtOAc的己烷洗脱) 纯化以得到所需产物 (4.20g, 9.1mmol)。C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 463.1; 实验值: 463.1。

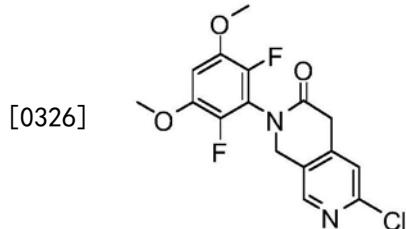
[0322] 步骤4:6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-氨基-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-4-甲酸乙酯



[0324] 在室温下向3-[[(4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨

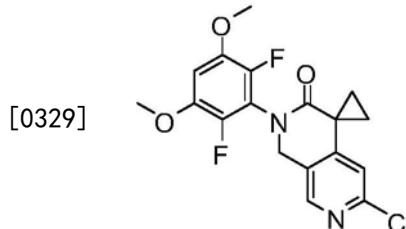
基]-3-氧基丙酸乙酯(1.50g,3.24mmol)于DMF(15.mL)中的搅拌溶液中添加NaH(60%w/w于矿物油中,337mg,8.42mmol)。随后将所得混合物升温至110℃。在5小时之后,冷却反应物至室温,添加饱和NH₄Cl水溶液(50mL)以形成沉淀。过滤之后,在真空中干燥固体以得到粗环化产物(0.95g,2.23mmol)。C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₅[M+H]⁺m/z的LC-MS计算值:427.1;实验值:427.0。

[0325] 步骤5:6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,2-二氢-2,7-萘啶-3(4H)-酮



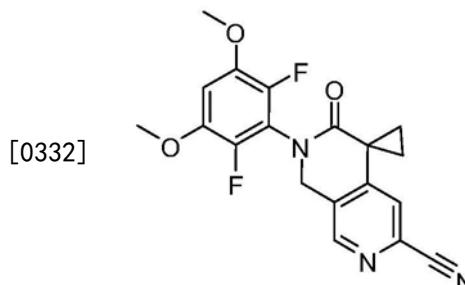
[0327] 在室温下向6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-氧基-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-4-甲酸乙酯(0.95g,2.23mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加氯化氢(4.0M于二噁烷中,2mL,8mmol)。将所得混合物升温至100℃。4小时之后,冷却反应物至室温,用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并且用DCM(3×100mL)萃取。合并有机层,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物在硅胶上(用含0至30%EtOAc的DCM洗脱)纯化以得到所需产物(0.75g,2.12mmol)。C₁₆H₁₄ClF₂N₂O₃[M+H]⁺m/z的LC-MS计算值:355.1;实验值:355.1。

[0328] 步骤6:6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4']-[2,7]萘啶]-3'-酮



[0330] 在室温下向6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮(1.50g,4.23mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中依次添加碳酸铯(3.03g,9.30mmol)和1-溴-2-氯-乙烷(701μL,8.46mmol)。5小时之后,将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并且用DCM(3×75mL)萃取。合并有机层,用Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物在硅胶上(用含0至50%EtOAc的己烷洗脱)纯化以得到所需产物(1.20g,3.15mmol)。C₁₈H₁₆ClF₂N₂O₃[M+H]⁺m/z的LC-MS计算值:381.1;实验值:381.1。

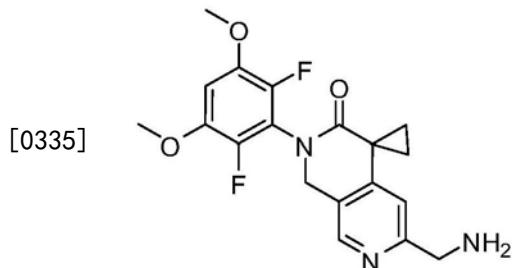
[0331] 步骤7:2'--(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4']-[2,7]萘啶]-6'-甲腈



[0333] 在130℃下在N₂气氛下将6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-

3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮 (0.40g, 1.0mmol)、氰化锌 (0.12g, 1.0mmol) 和与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II) (1:1) (86mg, 0.10mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (6.9mL) 中的反应混合物搅拌6小时。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 并且用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶上(用含0至20%EtOAc的DCM洗脱)纯化以得到所需产物 (0.28g)。C₁₉H₁₆F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 372.1; 实验值: 372.1。

[0334] 步骤8: 6'- (氨基甲基)-2'- (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



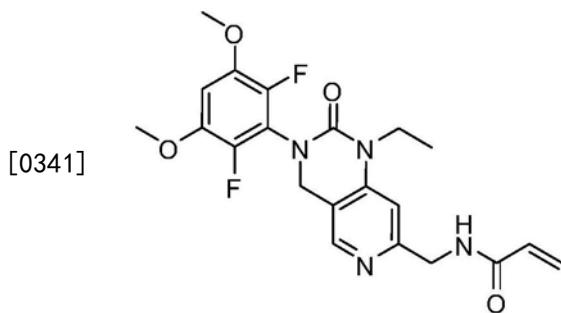
[0336] 在-78°C下向2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-甲腈 (99.9mg, 0.269mmol) 于THF (5mL) 中的搅拌溶液中添加二异丁基氢化铝 (1.0M于甲苯中, 0.54mL, 0.54mmol)。2小时之后, 将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物于制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水+TFA) 上纯化以得到呈其TFA盐形式的所需产物 (15mg)。C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 376.2; 实验值: 376.1。

[0337] 步骤9: N- {[2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基]甲基} 丙烯酰胺

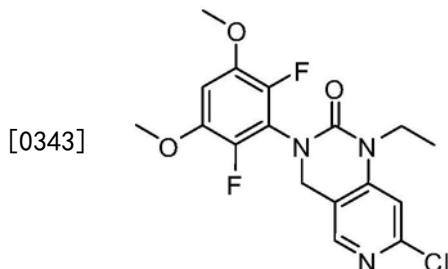
[0338] 在室温下向6'- (氨基甲基)-2'- (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮 (25.5mg, 0.068mmol) 于二氯甲烷 (4.0mL) 中的搅拌溶液中依次添加N,N-二异丙基乙胺 (46μL, 0.27mmol) 和2-丙烯酰氯 (2-propenoyl chloride) (5.8μL, 0.072mmol)。在3分钟之后, 将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥、过滤并且在减压下浓缩至干燥。将粗产物于制备型HPLC (pH=2, 乙腈/水+TFA) 上纯化以得到呈其TFA盐形式的所需产物 (15mg)。C₂₂H₂₂F₂N₃O₄ [M+H]⁺ m/z 的LCMS计算值: 430.2; 实验值: 430.1。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) : δ 8.63 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.07 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.31 (dd, J=17.1, 10.2Hz, 1H), 6.11 (dd, J=17.1, 2.1Hz, 1H), 5.62 (dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.43 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.76 (q, J=3.9Hz, 2H), 1.46 (q, J=4.0Hz, 2H)。

[0339] 实施例2

[0340] N- ((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基) 甲基) 丙烯酰胺

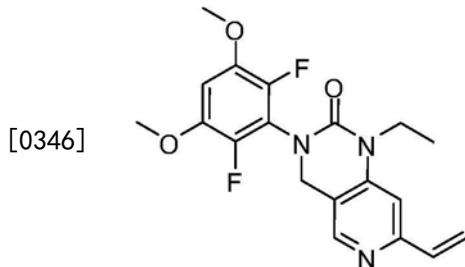


[0342] 步骤1:7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0344] 在0℃下首先向三光气(344mg, 1.16mmol)于CH₂Cl₂(12mL, 190mmol)中的溶液中添加吡啶(0.250mL, 3.09mmol)。随后将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,接着添加N-[(4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如实施例1步骤2中所制备, 900mg, 2.58mmol)于CH₂Cl₂(8.0mL)中的溶液。在0℃下将反应混合物搅拌1小时,之后将含乙胺的THF(2.0M, 6.4mL, 13mmol)添加至所述反应混合物,接着添加N,N-二异丙基乙胺(920μL, 5.3mmol)。随后将所得混合物升温至室温,搅拌过夜,用饱和NaHCO₃(水溶液)淬灭并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩得到粗中间物1-((4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基)-1-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-乙基脲。将粗中间物首先溶解于DMF(20mL)中,接着添加Cs₂CO₃(1.70g, 5.2mmol)。随后在95℃下将反应混合物搅拌5小时直至完成,冷却至室温,用水淬灭并且用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并且浓缩。将所得材料通过柱色谱(含25%至55%EtOAc的己烷)纯化以得到呈微黄色固体的产物。C₁₇H₁₇ClF₂N₃O₃[M+H]⁺m/z的LC-MS计算值:384.1;实验值:384.1。

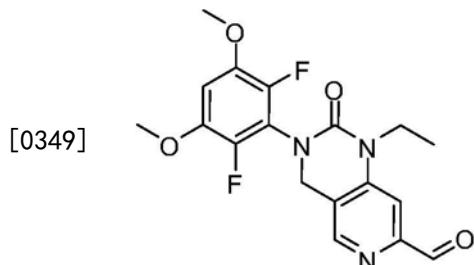
[0345] 步骤2:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-乙烯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0347] 在120℃下将7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(460mg, 1.20mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(240μL, 1.4mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.08g, 0.07mmol)和碳酸钾(0.66g, 4.8mmol)于1,4-二噁烷(12mL)和水(4.3mL)中的混合物搅拌过夜。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,

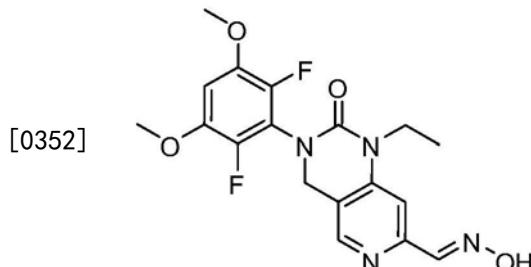
并且用乙酸乙酯($3 \times 20\text{mL}$)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶(用含0至40% EtOAc 的己烷洗脱)上纯化得到所需产物。 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ m/z 的LC-MS计算值:376.1;实验值:376.1。

[0348] 步骤3:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲醛



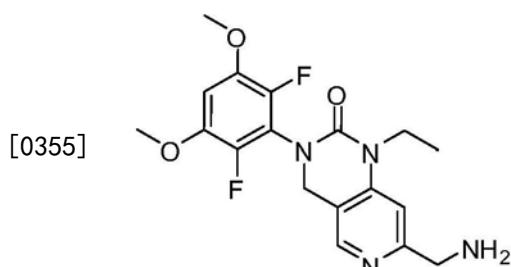
[0350] 在室温下向3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-乙烯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.32g,0.85mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(5mL)中的溶液中添加四氧化锇(0.81mL,4% w/w,0.13mmol)。将反应混合物搅拌5分钟,随后添加过碘酸钠(0.547g,2.56mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1小时,随后用水稀释并且用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用水和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。残余物未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0351] 步骤4:(E)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲醛肟



[0353] 在室温下将盐酸羟胺(0.21g,3.0mmol)添加至粗3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲醛(0.31g,0.80mmol)和碳酸钾(0.12g,0.85mmol)于甲醇(6mL)中的浆液中。在70°C下将所得混合物搅拌1小时。除去挥发物并且将残余物用乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机层用饱和 NaHCO_3 溶液、盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗产物直接用于下一步骤中。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ m/z 的LC-MS计算值:393.1;实验值:393.1。

[0354] 步骤5:7-(氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



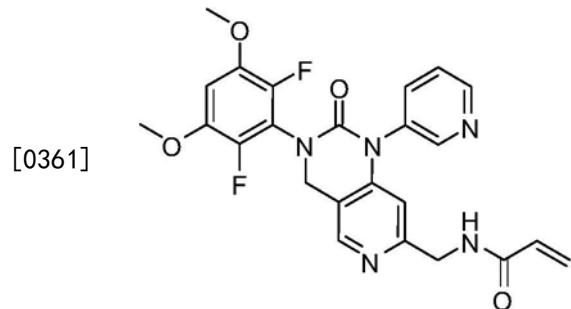
[0356] 在室温下将锌(440mg, 6.8mmol)分数份添加至粗(E)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-甲醛肟(0.30g, 0.76mmol)于乙酸(3mL)中的溶液中。在室温下将所得反应混合物搅拌1小时。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭，并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并且在减压下浓缩。将氯化氢(0.54mL, 4.0M于1,4-二噁烷中, 2.2mmol)添加至残余物中。在真空中浓缩混合物，得到呈其HCl盐形式的粗产物(0.30g)。C18H21F2N4O3 [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 379.2; 实验值: 379.1。

[0357] 步骤6:N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氨基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺

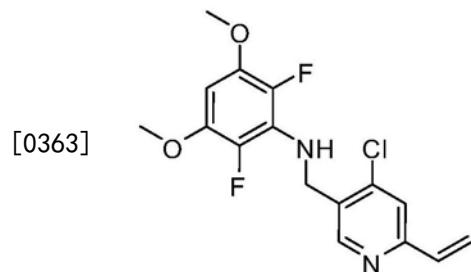
[0358] 在室温下向粗7-(氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(0.28, 0.74mmol)和三乙胺(350μL, 2.5mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加2-丙烯酰氯(70μL, 0.86mmol)。在30分钟之后，将反应混合物用MeOH稀释，并且通过RP-HPLC(pH=2)纯化以得到呈其TFA盐形式的所需产物。C21H23F2N4O4 [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 433.2; 实验值: 433.1。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 88.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.08 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.32 (dd, J=17.1, 10.2Hz, 1H), 6.15 (dd, J=17.1, 2.0Hz, 1H), 5.68 (dd, J=10.2, 2.0Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.57 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.92 (q, J=5.0Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.18 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0359] 实施例3

[0360] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氨基-1-(吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



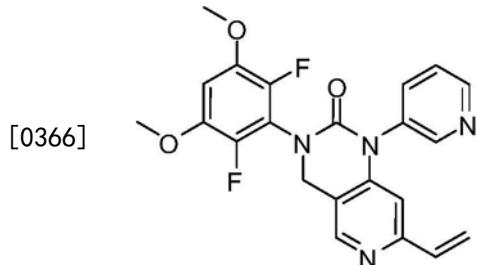
[0362] 步骤1:N-((4-氯-6-乙烯基吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



[0364] 在120℃下将N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(如实实施例1步骤2中所制备, 2.00g, 5.73mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(0.98mL, 5.8mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.4g, 0.3mmol)和碳酸钾(3.2g, 23mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和水(2.0mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭，并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并且在

减压下浓缩。将残余物在硅胶(用含0至25%EtOAc的己烷洗脱)上纯化以得到所需产物(1.3g)。 $C_{16}H_{16}ClF_2N_2O_2$ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 341.1; 实验值: 341.1。

[0365] 步骤2: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-3-基)-7-乙烯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0367] 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(100.0mg, 0.2935mmol)、乙酸钯(6.6mg, 0.029mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(18mg, 0.029mmol)和碳酸铯(290mg, 0.89mmol)于1,4-二噁烷(6mL, 80mmol)中的搅拌溶液中添加3-吡啶胺(39mg, 0.41mmol)。在130°C下在N₂气氛下搅拌所得混合物。在冷却至室温之后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤并且在减压下浓缩。粗N-((2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-乙烯基吡啶-4-基)吡啶-3-胺不经进一步纯化即使用。 $C_{21}H_{21}F_2N_4O_2$ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 399.2; 实验值: 399.2。

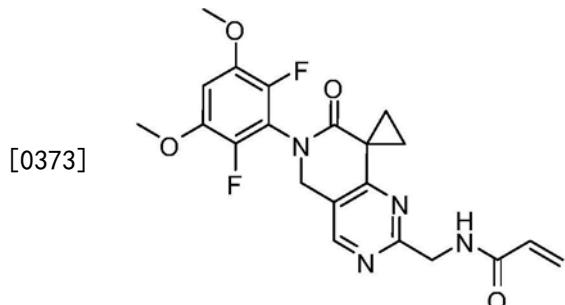
[0368] 在0°C下将三光气(87mg, 0.29mmol)添加至粗N-((2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-乙烯基吡啶-4-基)吡啶-3-胺和N,N-二异丙基乙胺(310μL, 1.8mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中。15分钟之后, 将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 用EtOAc稀释。分离有机层并且将其用水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且在真空中浓缩以得到所需产物, 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。 $C_{22}H_{19}F_2N_4O_3$ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 425.2; 实验值: 425.2。

[0369] 步骤3:N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺

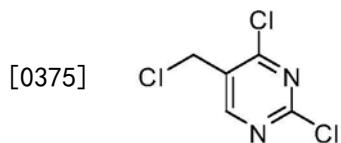
[0370] 标题化合物使用与对实施例2步骤3至6所述的程序类似的程序来制备, 其中在步骤3中用3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(吡啶-3-基)-7-乙烯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮置换3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-7-乙烯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。 $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ [M+H]⁺ m/z 的LC-MS计算值: 482.2; 实验值: 482.2。

[0371] 实施例4

[0372] N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-氧基-6',7'-二氢-5'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯酰胺

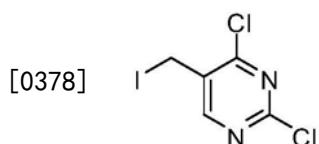


[0374] 步骤1:2,4-二氯-5-(氯甲基) 嘧啶



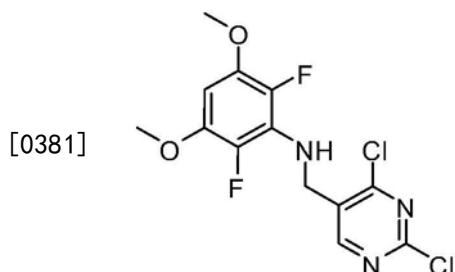
[0376] 在室温下向5-(羟甲基)尿嘧啶(5.0g, 35mmol)于磷酰氯(25mL, 270mmol)和甲苯(6.0mL)中的搅拌溶液中逐滴添加N,N-二异丙基乙胺(26mL, 150mmol)。在110°C下将所得溶液加热过夜。在冷却至室温之后,将反应混合物在减压下浓缩,用1N HCl(100mL)和水(200mL)稀释并且用DCM萃取。合并有机层,将其用Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物在硅胶(用含0-40%EtOAc的DCM洗脱)上纯化以得到6.4g所需产物。C₅H₄Cl₃N₂[M+H]⁺m/z的LCMS计算值:196.9;实验值:197.0。

[0377] 步骤2:2,4-二氯-5-(碘甲基) 嘧啶



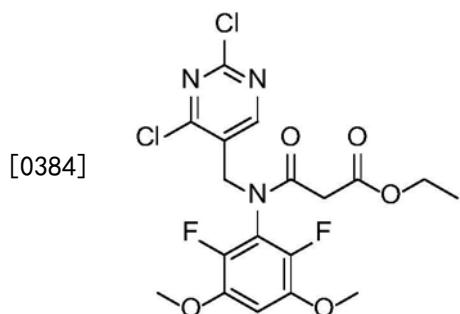
[0379] 在室温下向2,4-二氯-5-(氯甲基) 嘧啶(1.50g, 7.60mmol)于丙酮(10mL)中的搅拌溶液中添加碘化钠(1.20g, 7.98mmol)。搅拌5小时之后,过滤反应混合物,并且用丙酮洗涤固体。将滤液和洗涤的溶液合并且浓缩。将残余物在硅胶(用含0-40%EtOAc的己烷洗脱)上纯化以得到1.5g所需产物。C₅H₄Cl₂IN₂[M+H]⁺m/z的LCMS计算值:288.9;实验值:288.8。

[0380] 步骤3:N-[(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



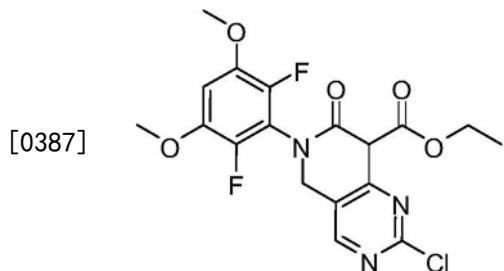
[0382] 在80°C下将2,4-二氯-5-(碘甲基) 嘎啶(1.50g, 5.19mmol)、2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(1.08g, 5.71mmol)于N,N-二异丙基乙胺(4mL)中的混合物搅拌2小时。在冷却至室温之后,在减压下浓缩反应混合物。将残余物在硅胶(用含0-40%EtOAc的DCM洗脱)上纯化以得到1.70g所需产物。C₁₃H₁₂Cl₂F₂N₃O₂[M+H]⁺m/z的LCMS计算值:350.0;实验值:350.0。

[0383] 步骤4:3-(((2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基)(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基)-3-氧基丙酸乙酯



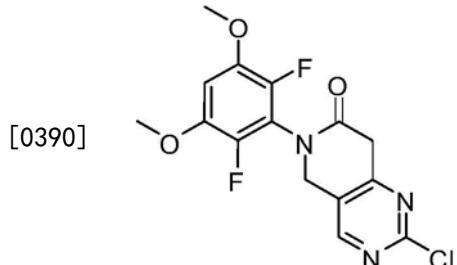
[0385] 标题化合物使用与对实施例1步骤3所述的程序类似的程序制备,其中用N-[(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺置换N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺。 $C_{18}H_{18}Cl_2F_2N_3O_5$ [M+H]⁺ m/z 的LCMS计算值:464.1;实验值:464.0。

[0386] 步骤5:2-氯-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸乙酯



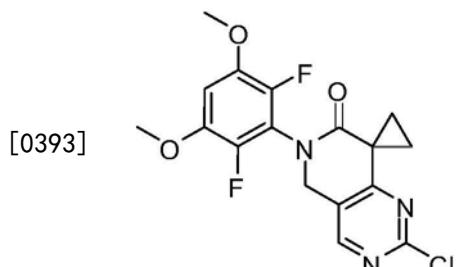
[0388] 在室温下将3-[(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]-3-氧基丙酸乙酯(1.2g,2.6mmol)和2-(叔丁基亚氨基)-N,N-二乙基-1,3-二甲基-1,3,2λ(5)-二氮杂磷杂环己烷(phosphinan)-2-胺(1.5mL,5.17mmol)于二氯甲烷(6mL)中的混合物搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,并且将残余物在硅胶(用含0-40%EtOA的DCM洗脱)上纯化以得到0.88g所需产物。 $C_{18}H_{17}ClF_2N_3O_5$ [M+H]⁺ m/z 的LCMS计算值:428.1;实验值:428.0。

[0389] 步骤6:2-氯-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮



[0391] 标题化合物使用与对实施例1步骤5所述的程序类似的程序来制备,其中用2-氯-6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲酸乙酯置换6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-氧基-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-4-甲酸酯。 $C_{15}H_{13}ClF_2N_3O_3$ [M+H]⁺ m/z 的LCMS计算值:356.1;实验值:356.1。

[0392] 步骤7:2'-氯-6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5',6'-二氢-7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-7'-酮



[0394] 标题化合物使用与对实施例1步骤6所述的程序类似的程序来制备,其中用2-氯-

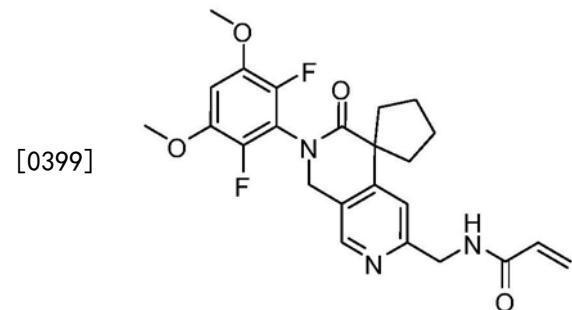
6-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7(6H)-酮置換6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮。 $C_{17}H_{15}ClF_2N_3O_3[M+H]^+$ m/z 的 LCMS 计算值: 382.1; 实验值: 382.0。

[0395] 步骤8:N-((6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7'-氨基-6',7'-二氢-5'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-2'-基)甲基)丙烯酰胺

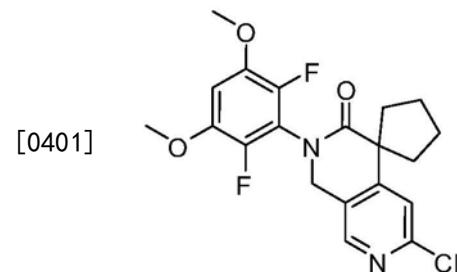
[0396] 标题化合物使用与对实施例2步骤2至6所述的程序类似的程序来制备, 其中在步骤2中用2'-氯-6'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5',6'-二氢-7'H-螺[环丙烷-1,8'-吡啶并[4,3-d]嘧啶]-7'-酮置換7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。 $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4[M+H]^+$ m/z 的 LCMS 计算值: 431.2; 实验值: 431.1。

[0397] 实施例5

[0398] N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氨基-2',3'-二氢-1'H-螺[环戊烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基)甲基)丙烯酰胺



[0400] 步骤1:6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环戊烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



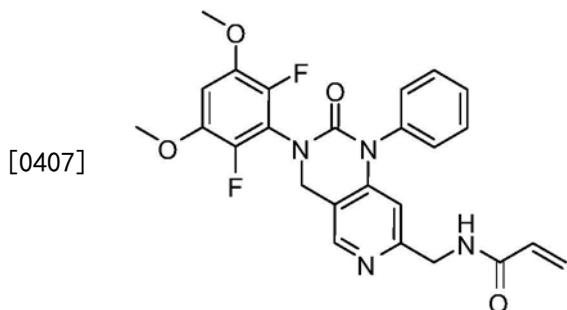
[0402] 标题化合物使用与对实施例1步骤6所述的程序类似的程序来制备, 其中用1,4-二溴丁烷置換1-溴-2-氯-乙烷。 $C_{20}H_{20}ClF_2N_2O_3[M+H]^+$ m/z 的 LCMS 计算值: 409.1; 实验值: 409.1。

[0403] 步骤2:N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氨基-2',3'-二氢-1'H-螺[环戊烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基)甲基)丙烯酰胺

[0404] 标题化合物使用与对实施例2步骤2至6所述的程序类似的程序来制备, 其中在步骤2中用6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环戊烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮置換7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。 $C_{24}H_{26}F_2N_3O_4[M+H]^+$ m/z 的 LCMS 计算值: 458.2; 实验值: 458.2. 1H NMR (600MHz, DMSO) 88.74 (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)。

[0405] 实施例6

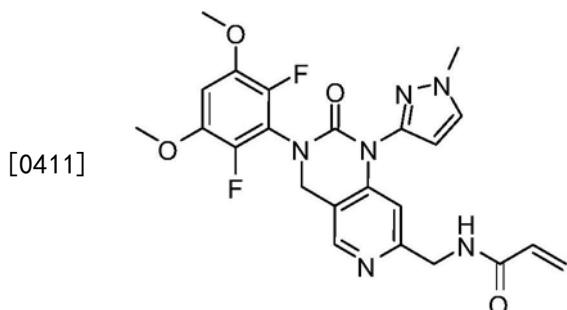
[0406] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-苯基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0408] 标题化合物使用与对实施例3所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤2中用苯胺置换3-吡啶胺。 $C_{25}H_{23}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:481.2;实验值:481.2。

[0409] 实施例7

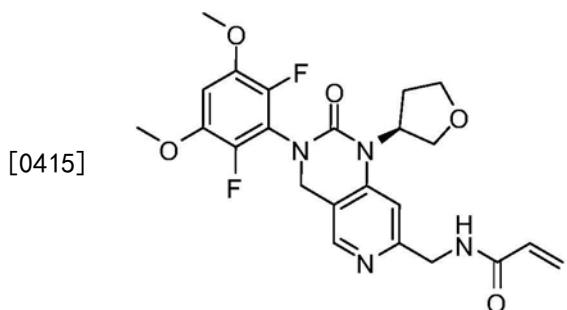
[0410] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0412] 标题化合物使用与对实施例3所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤2中用1-甲基-1H-吡唑-3-胺置换3-吡啶胺。 $C_{23}H_{23}F_2N_6O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:485.2;实验值:485.2。

[0413] 实施例8

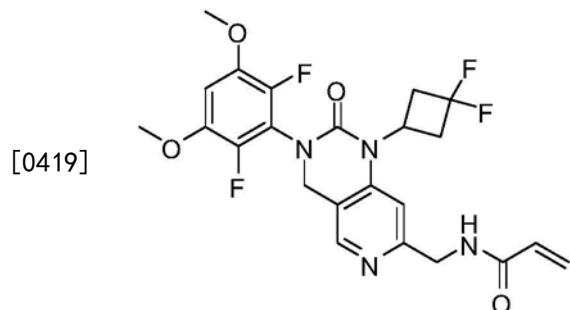
[0414] (S)-N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(四氢呋喃-3-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0416] 标题化合物使用与对实施例3所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤2中用(S)-四氢呋喃-3-胺置换3-吡啶胺。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_5 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:475.2;实验值:475.1。

[0417] 实施例9

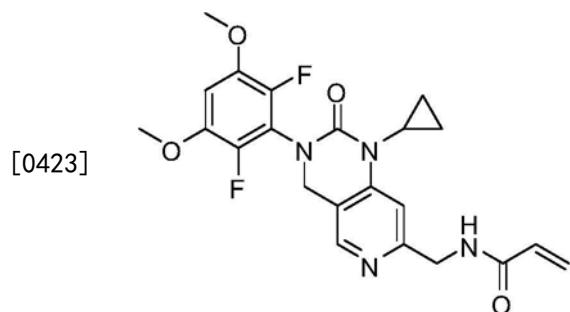
[0418] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3,3-二氟环丁基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0420] 标题化合物使用与对实施例3所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤2中用3,3-二氟环丁胺置换3-吡啶胺。 $C_{23}H_{23}F_4N_4O_4 [M+H]^+$ m/z 的LCMS计算值:495.2;实验值:495.2。

[0421] 实施例10

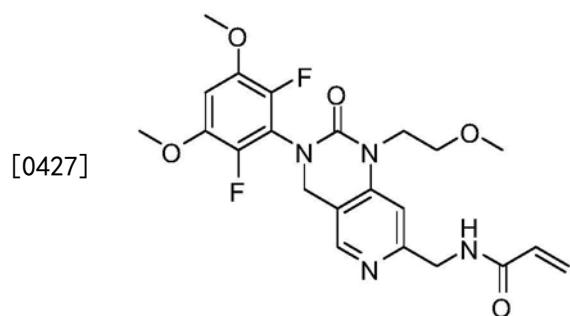
[0422] N-((1-环丙基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0424] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用环丙胺置换乙胺。 $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ m/z 的LCMS计算值:445.2;实验值:445.2。

[0425] 实施例11

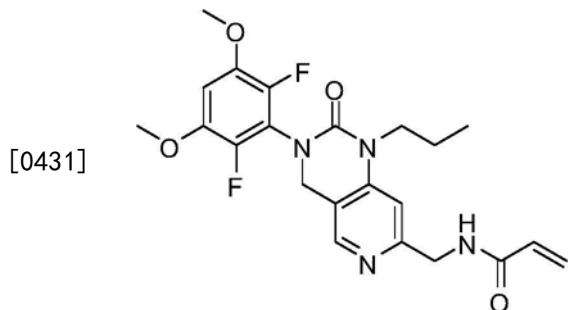
[0426] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0428] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用2-甲氧基乙胺置换乙胺。 $C_{22}H_{25}F_2N_4O_5 [M+H]^+$ m/z 的LCMS计算值:463.2;实验值:463.2。 1H NMR (500MHz, DMSO-d₆): 88.83 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.07 (t, J=8.2Hz, 1H), 6.33 (dd, J=17.1, 10.2Hz, 1H), 6.15 (dd, J=17.1, 2.0Hz, 1H), 5.68 (dd, J=10.2, 2.0Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.06 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.55 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.22 (s, 3H)。

[0429] 实施例12

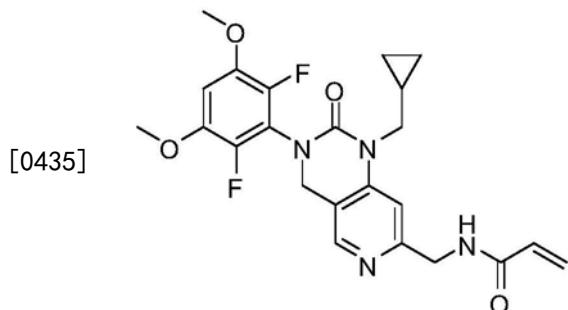
[0430] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-丙基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0432] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用丙-1-胺置换乙胺。 $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:447.2;实验值:447.2。

[0433] 实施例13

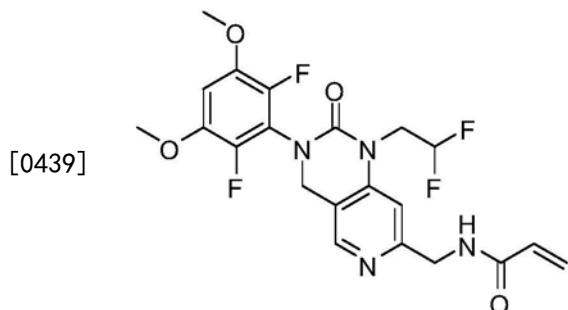
[0434] N-((1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0436] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用环丙基甲胺置换乙胺。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:459.2;实验值:459.1。

[0437] 实施例14

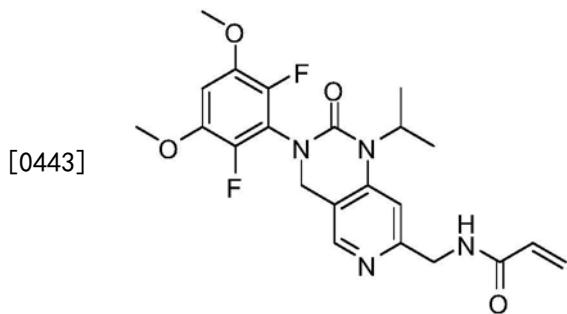
[0438] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2,2-二氟乙基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0440] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用2,2-二氟乙胺置换乙胺。 $C_{21}H_{21}F_4N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:469.2;实验值:469.1。

[0441] 实施例15

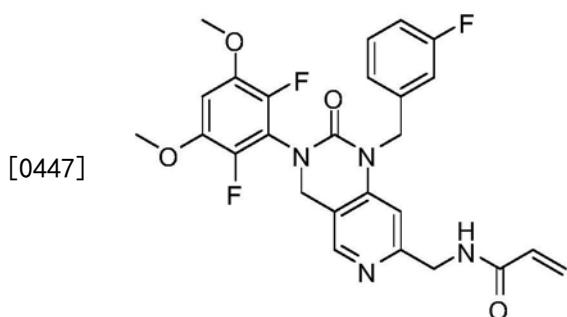
[0442] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-异丙基-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0444] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用丙-2-胺置换乙胺。 $C_{22}H_{25}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:447.2;实验值:447.2

[0445] 实施例16

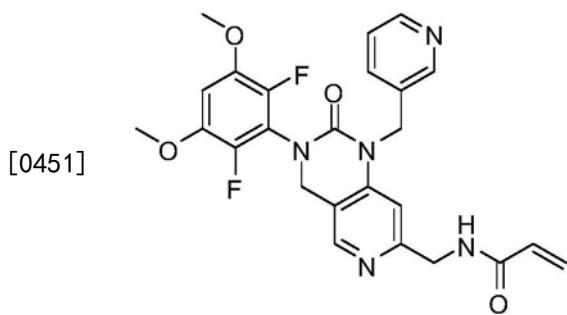
[0446] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(3-氟苄基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0448] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用(3-氟苯基)甲胺置换乙胺。 $C_{26}H_{24}F_3N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:513.2;实验值:513.2

[0449] 实施例17

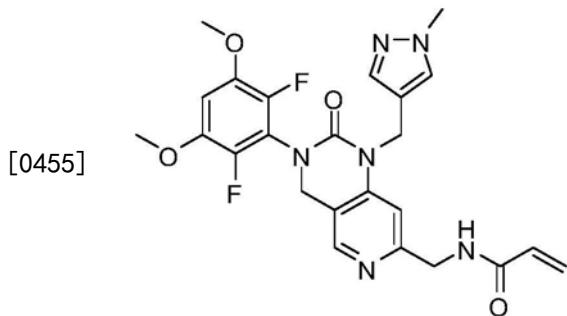
[0450] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0452] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用吡啶-3-基甲胺置换乙胺。 $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:496.2;实验值:496.2

[0453] 实施例18

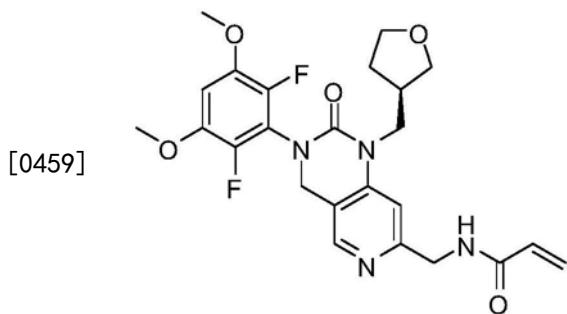
[0454] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0456] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用吡啶-3-基甲胺置换乙胺。 $C_{24}H_{25}F_2N_6O_4[M+H]^+$ 的LCMS计算值:499.2;实验值:499.2

[0457] 实施例19

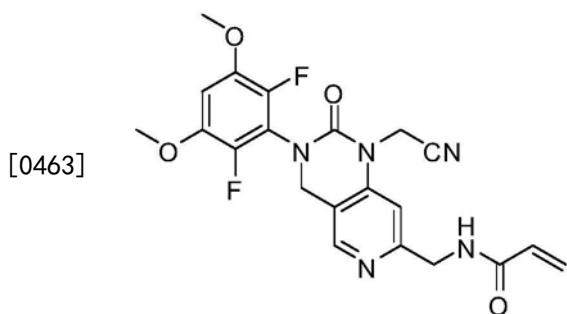
[0458] (R)-N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0460] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用(R)-(四氢呋喃-3-基)甲胺置换乙胺。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5$ [M+H]⁺ m/z 的LCMS计算值: 489.2; 实验值: 489.2

[0461] 实施例20

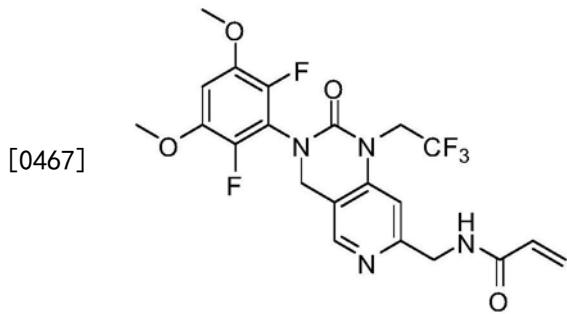
[0462] N-((1-(氰基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0464] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用2-氨基乙腈置换乙胺。 $C_{21}H_{20}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z 的LCMS计算值: 444.2; 实验值: 444.2

[0465] 实施例21

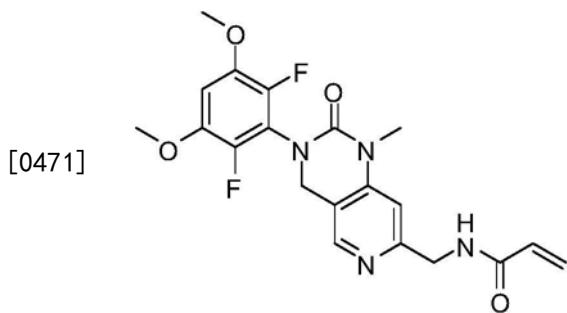
[0466] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0468] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用2,2,2-三氟乙胺置换乙胺。 $C_{21}H_{20}F_5N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:487.1;实验值:487.1

[0469] 实施例22

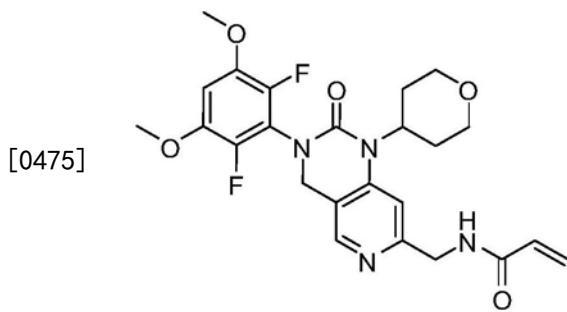
[0470] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0472] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用甲胺置换乙胺。 $C_{20}H_{21}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:419.2;实验值:419.1

[0473] 实施例23

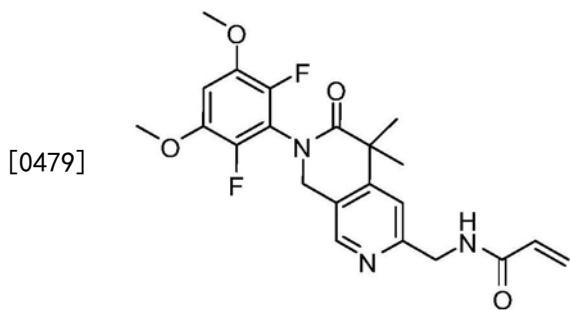
[0474] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0476] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用四氢-2H-吡喃-4-胺置换乙胺。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:489.2;实验值:489.2

[0477] 实施例24

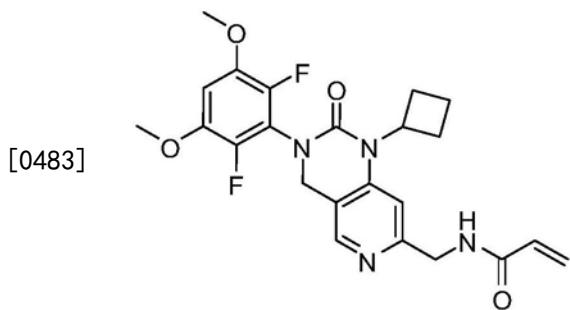
[0478] N-((7-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧基-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-基)甲基)丙烯酰胺



[0480] 标题化合物使用与对实施例1所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤6中用碘甲烷置换1-溴-2-氯-乙烷。 $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:432.2;实验值:432.2

[0481] 实施例25

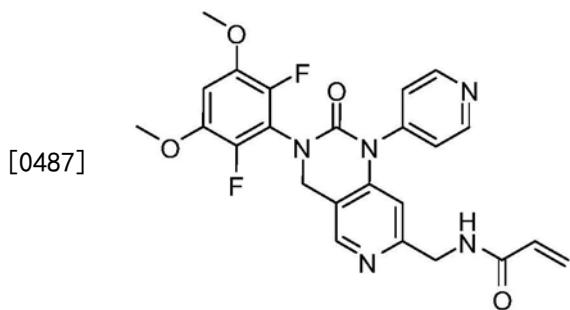
[0482] N-((1-环丁基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0484] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用环丁胺置换乙胺。 $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:459.2;实验值:459.1。 1H NMR (500MHz, dmso) δ 8.82 (t, J =5.8Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.05 (t, J =8.1Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.33 (dd, J =17.1, 10.2Hz, 1H), 6.14 (dd, J =17.1, 2.0Hz, 1H), 5.67 (dd, J =10.2, 2.0Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.50 (d, J =5.9Hz, 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)。

[0485] 实施例26

[0486] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺

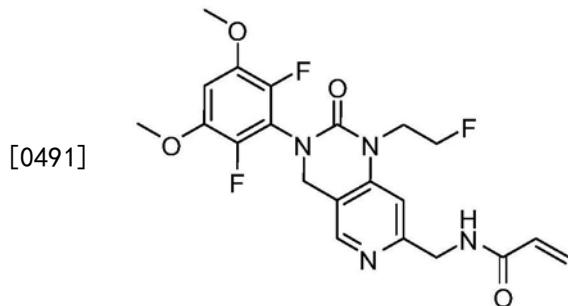


[0488] 标题化合物使用与对实施例3所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤2中用4-氨基吡啶置换3-吡啶胺。 $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:482.2;实验值:482.1

[0489] 实施例27

[0490] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟乙基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡

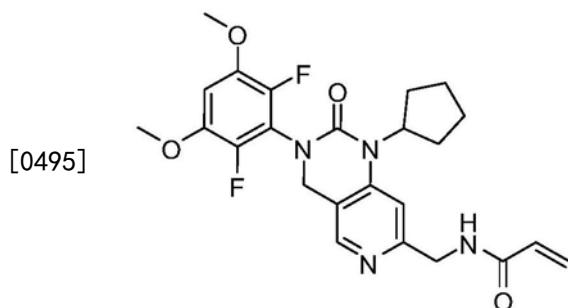
啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0492] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用盐酸2-氟乙胺置换乙胺。 $C_{21}H_{22}F_3N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:451.2;实验值:451.1

[0493] 实施例28

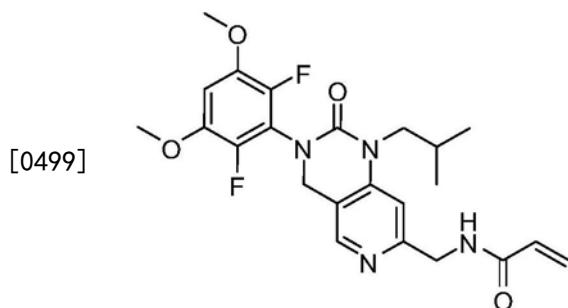
[0494] N-((1-环戊基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0496] 标题化合物使用与对实施例3所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤2中用环戊胺置换3-吡啶胺。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:473.2;实验值:473.1

[0497] 实施例29

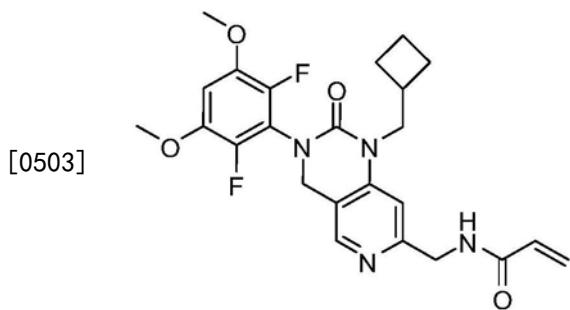
[0498] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-异丁基-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0500] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用2-甲基丙-1-胺置换乙胺。 $C_{23}H_{27}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:461.2;实验值:461.2

[0501] 实施例30

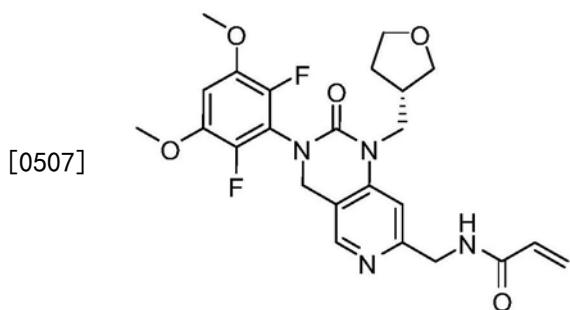
[0502] N-((1-(环丁基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



[0504] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用环丁基甲胺置换乙胺。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4 [M+H]^+$ m/z 的LCMS计算值:473.2;实验值:473.2

[0505] 实施例31

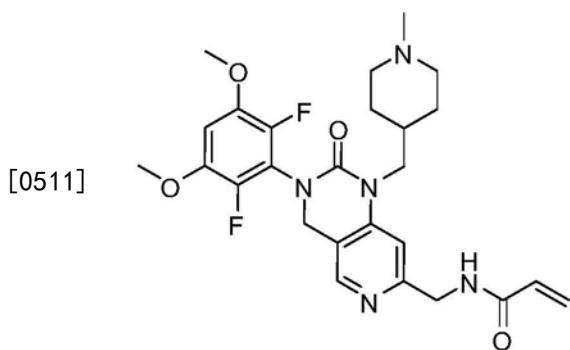
[0506] (S)-N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



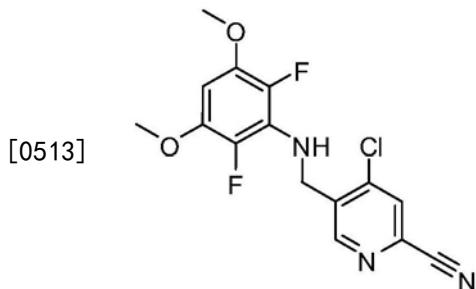
[0508] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序来制备,其中在步骤1中用(S)-(四氢呋喃-3-基)甲胺置换乙胺。 $C_{24}H_{27}F_2N_4O_5 [M+H]^+$ m/z 的LCMS计算值:489.2;实验值:489.2

[0509] 实施例32

[0510] 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-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺

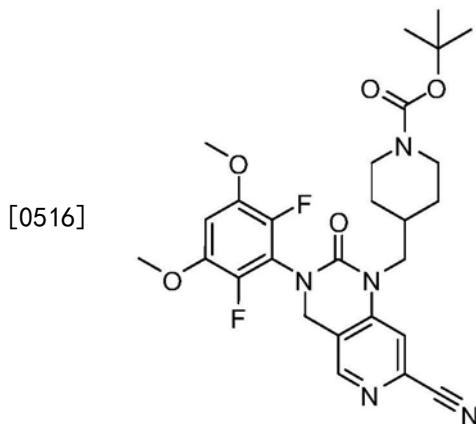


[0512] 步骤1:4-氯-5-((2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基氨基)甲基)甲基吡啶腈



[0514] 在125°C-130°C下在N₂气氛下将N-[(4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (如实施例1步骤2中所制备, 3.50g, 10.0mmol) 、氰化锌 (0.79g, 6.7mmol) 、三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (0.92g, 1.0mmol) 和与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁] 二氯钯 (II) (1:1) (0.82g, 1.0mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的搅拌混合物加热1.5小时。将反应混合物随后冷却至室温, 用饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 并且用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶 (用含0-25% EtOAc的己烷洗脱) 上纯化以得到2.57g所需产物。C₁₅H₁₃ClF₂N₃O₂ [M+H]⁺ m/z的LCMS计算值: 340.1; 实验值: 340.0

[0515] 步骤2: 4- {[7-氰基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氨基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基] 甲基} 味啶-1-甲酸叔丁酯

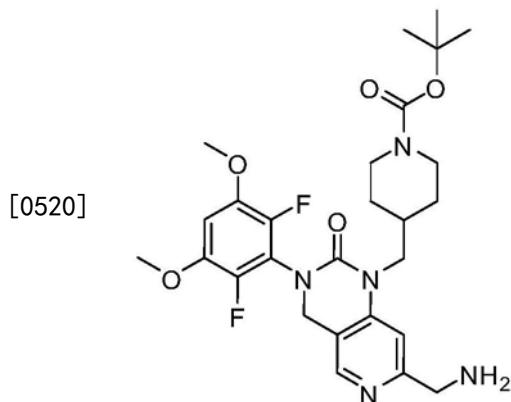


[0517] 在110°C下在N₂气氛下将4-氯-5- {[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基} 吡啶-2-甲腈 (200mg, 0.6mmol) 、4-(氨基甲基) 味啶甲酸叔丁酯 (170μL, 0.82mmol) 、乙酸钯 (13mg, 0.059mmol) 、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (37mg, 0.059mmol) 和碳酸铯 (580mg, 1.8mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的搅拌混合物加热5小时。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 过滤并且将滤液在减压下浓缩。残余物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0518] 在室温下向上述残余物于四氢呋喃 (8mL) 中的搅拌溶液中依次添加N,N-二异丙基乙胺 (620μL, 3.5mmol) 和三光气 (170mg, 0.59mmol) 。30分钟之后, 添加NaOH (2N于水中, 2mL) 。在30°C下搅拌所得混合物1小时。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 并且用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶 (用含0-45% EtOAc的己烷洗脱) 上纯化以得到0.20g所需产物。C₂₇H₃₁F₂N₅NaO₅ [M+Na]⁺ m/z的LCMS计算值: 566.2; 实验值: 566.2

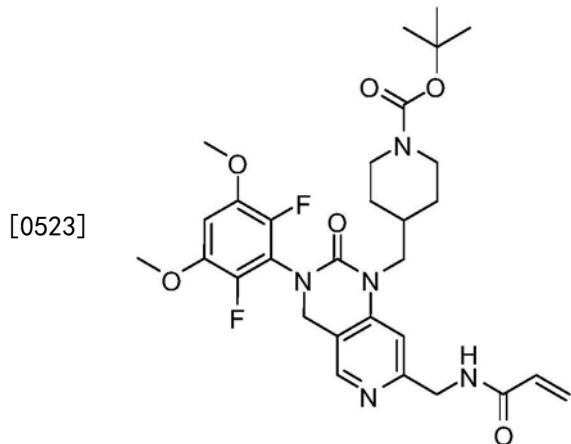
[0519] 步骤3: 4- ((7-(氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氨基-3,4-二氢

吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



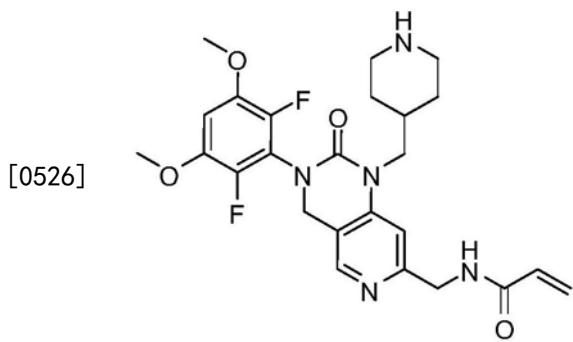
[0521] 在室温下向4-{{[7-氟基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.4mmol)于甲醇(5.0mL)中的溶液中依次添加HCl(1.0M于水中,680μL,0.68mmol)和Pd/C(10%w/w,20mg)。在室温下在H₂气氛下将所得混合物搅拌2小时。过滤反应混合物,并且在减压下浓缩滤液得到呈其HCl盐形式的粗产物。C₂₇H₃₆F₂N₅O₅[M+H]⁺m/z的LCMS计算值:548.3;实验值:548.3。

[0522] 步骤4:4-((7-(丙烯酰氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0524] 在室温下向4-((7-(氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(186mg,0.34mmol)于乙腈(2mL)中的搅拌溶液中依次添加三乙胺(160μL,1.1mmol)和2-丙烯酰氯(27μL,0.34mmol)。30分钟之后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物在硅胶(用含0-100%EtOAc的DCM洗脱)上纯化以得到0.09g所需产物。C₃₀H₃₈F₂N₅O₆[M+H]⁺m/z的LCMS计算值:602.3;实验值:602.2。

[0525] 步骤5:N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



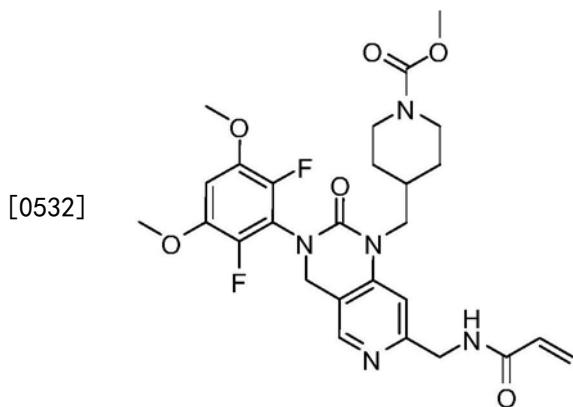
[0527] 在室温下向4-((7-(丙烯酰氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg,0.15mmol)于DCM(1mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。1小时之后,在减压下除去挥发物以得到呈其TFA盐形式的所需产物。 $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:502.2;实验值:502.2。

[0528] 步骤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-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺

[0529] 在室温下向N-{{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]甲基}丙烯酰胺2,2,2-三氟乙酸酯(15mg,0.030mmol)于四氢呋喃(1mL)中的搅拌溶液中依次添加甲醛(10.0M于水中,6.2 μ L,0.062mmol)和N,N-二异丙基乙胺(14 μ L,0.082mmol)。5分钟之后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(13mg,0.062mmol)。另外2小时之后,将反应混合物用MeOH稀释并且通过RP-HPLC(pH=10,乙腈/水+NH4OH)纯化以得到所需产物。 $C_{26}H_{32}F_2N_5O_4 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:516.2;实验值:516.2。

[0530] 实施例33

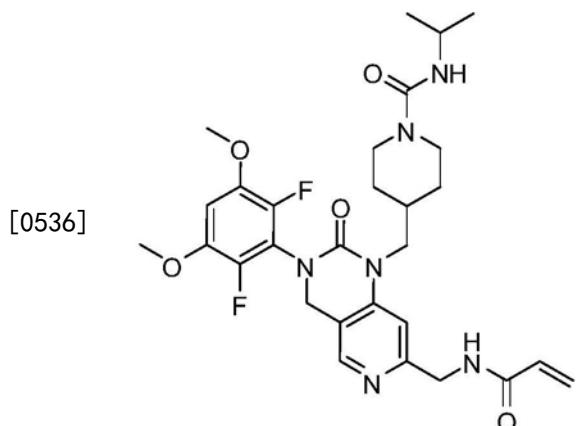
[0531] 4-((7-(丙烯酰氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-甲酸甲酯



[0533] 在室温下向N-{{[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-1-(哌啶-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]甲基}丙烯酰胺2,2,2-三氟乙酸酯(如实施例32步骤5中所制备,15mg,0.030mmol)于四氢呋喃(1.0mL)中的搅拌溶液中依次添加N,N-二异丙基乙胺(14 μ L,0.082mmol)和氯甲酸甲酯(2.4 μ L,0.031mmol)。30分钟之后,将反应混合物用MeOH稀释并且通过RP-HPLC(pH=10,乙腈/水+NH4OH)纯化以得到所需产物。 $C_{27}H_{32}F_2N_5O_6 [M+H]^+$ 的LCMS计算值:560.2;实验值:560.3。

[0534] 实施例34

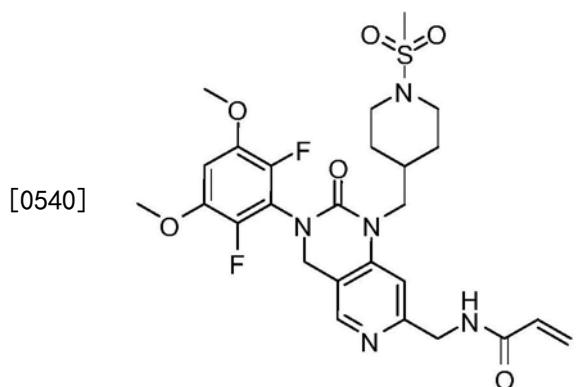
[0535] 4-((7-(丙烯酰氨基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基)甲基)-N-异丙基哌啶-1-甲酰胺



[0537] 标题化合物使用与对实施例33所述的程序类似的程序来制备,其中用2-异氰酸丙烷置换氯甲酸甲酯。 $C_{29}H_{37}F_2N_6O_5$ [M+H]⁺ m/z的LCMS计算值:587.3;实验值:587.2

[0538] 实施例35

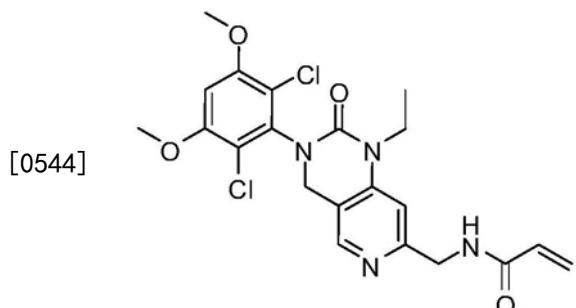
[0539] N-((3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-((1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲基)-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺



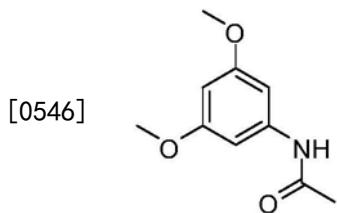
[0541] 标题化合物使用与对实施例33所述的程序类似的程序来制备,其中用甲烷磺酰氯置换氯甲酸甲酯。 $C_{26}H_{32}F_2N_5O_6S$ [M+H]⁺ m/z的LCMS计算值:580.2;实验值:580.1

[0542] 实施例36

[0543] N-((3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺

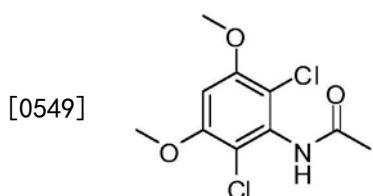


[0545] 步骤1:N-(3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺



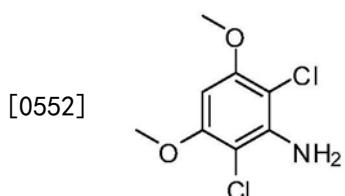
[0547] 向3,5-二甲氧基苯胺(15.0g,97.9mmol)于甲苯(200mL)中的搅拌溶液中逐滴添加乙酸酐(10.2mL,108mmol)。3小时之后,将反应混合物用100mL己烷稀释,过滤并且将固体用甲苯/己烷(2:1,30mL)洗涤,随后用己烷洗涤。将固体在减压下干燥以得到所需化合物(18.9g)。 $C_{10}H_{14}NO_3[M+H]^+$ 的LCMS计算值:196.1;实验值:196.2。

[0548] 步骤2:N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺



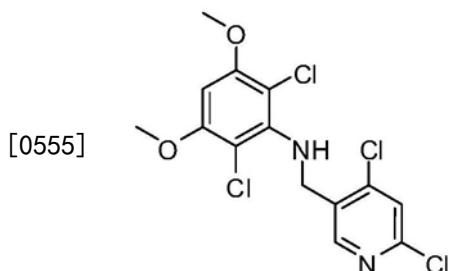
[0550] 在0℃下经5分钟向N-(3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺(16.0g,82.0mmol)于乙腈(200mL)中的搅拌溶液中逐滴添加磺酰氯(13.0mL,160mmol)。30分钟之后,将反应用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(125mL)淬灭,过滤并且将固体用水和己烷洗涤以得到所需产物(8.5g)。将滤液用100mL饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释随后用EtOAc萃取。将有机层合并,用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物在硅胶(用含0-40%EtOAc的己烷洗脱)上纯化以得到另外10.0g所需产物。 $C_{10}H_{12}Cl_2NO_3[M+H]^+$ 的LCMS计算值:264.0;实验值:263.9。

[0551] 步骤3:2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺



[0553] 将N-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙酰胺(8.5g,32mmol)溶解于乙醇(160mL)中随后添加氢氧化钾(9.0g,160mmol)于水(80mL)中的溶液。将混合物加热至回流并且搅拌48小时。在反应冷却至室温之后,经由过滤收集白色沉淀并且用冷水洗涤随后干燥以得到所需固体(6.0g)。 $C_8H_{10}Cl_2NO_2[M+H]^+$ 的LCMS计算值:222.0;实验值:221.9。

[0554] 步骤4:2,6-二氯-N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲氧基苯胺



[0556] 标题化合物使用与对实施例1步骤2所述的程序类似的程序来制备,其中用2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯胺置换2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺。 $C_{14}H_{13}Cl_4N_2O_2[M+H]^+$ 的LCMS计

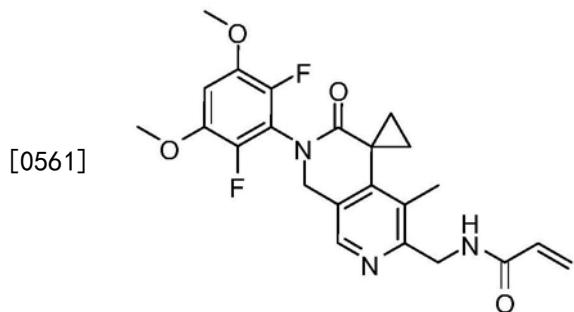
算值:381.0;实验值:381.0

[0557] 步骤5:N-((3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-2-氧基-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)甲基)丙烯酰胺

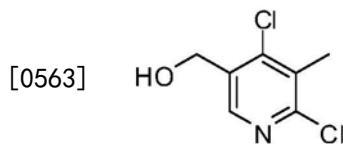
[0558] 标题化合物使用与对实施例2所述的程序类似的程序制备,其中在步骤1中用2,6-二氯-N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲氧基苯胺(步骤4)置换2,6-二氟-N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-3,5-二甲氧基苯胺。 $C_{21}H_{23}Cl_2N_4O_4$ [M+H]⁺m/z的LCMS计算值:465.1;实验值:465.1。

[0559] 实施例37

[0560] N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-3'-氧基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基)甲基)丙烯酰胺

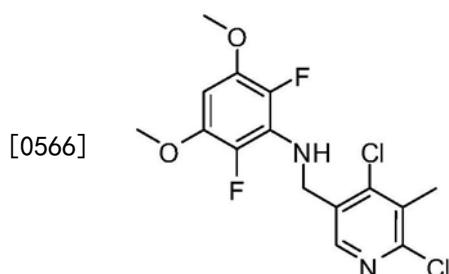


[0562] 步骤1: (4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲醇



[0564] 在-78°C下向4,6-二氯-5-甲基烟碱酸乙酯(6.70g,28.6mmol)于二氯甲烷(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1.0M于甲苯中,60.0mL,60.0mmol)。1小时之后,将反应混合物用饱和酒石酸钾钠水溶液(7mL)淬灭随后在室温下搅拌过夜。分离有机层并且用DCM萃取水层。将合并的有机层用MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到粗产物(5.46g)。 $C_7H_8Cl_2NO$ [M+H]⁺m/z的LCMS计算值:192.0;实验值:192.0

[0565] 步骤2: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

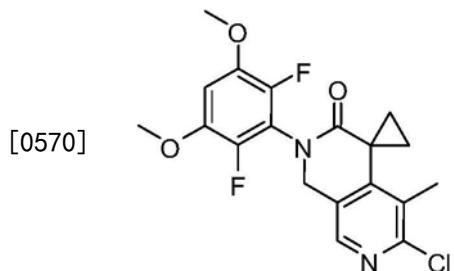


[0567] 在0°C下向(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲醇(5.46g,28.4mmol)于二氯甲烷(100mL)中的搅拌溶液中依次添加N,N-二异丙基乙胺(9.90mL,56.9mmol)和甲烷磺酰氯(2.9mL,37mmol)。另外2小时之后,将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并且用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。残余物未经进一步纯化便用于下一步骤中。

[0568] 将2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(7.5g,40.0mmol)添加至含上述残余物的N,N-二异

丙基乙胺(24mL, 140mmol)中。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物在硅胶(用含0-25%EtOAc的己烷洗脱)上纯化以得到7.5g所需产物。C₁₅H₁₅Cl₂F₂N₂O₂[M+H]⁺m/z的LCMS计算值: 363.0; 实验值: 363.0

[0569] 步骤3: 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



[0571] 标题化合物使用与对实施例1步骤3至6所述的程序类似的程序制备, 其中在步骤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(步骤2)置换N-((4,6-二氯吡啶-3-基)甲基)-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺。C₁₉H₁₈Cl₂F₂N₂O₃[M+H]⁺m/z的LCMS计算值: 395.1; 实验值: 395.1。

[0572] 步骤4:N-((2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-3'-氧基-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基)甲基)丙烯酰胺

[0573] 标题化合物使用与对实施例2步骤2至6所述的程序类似的程序来制备, 其中在步骤2中用6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-5'-甲基-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮(步骤3)置换7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮。C₂₃H₂₄Cl₂F₂N₃O₄[M+H]⁺m/z的LCMS计算值: 444.2; 实验值: 444.2。

[0574] 实施例A

[0575] FGFR酶促测定

[0576] 在酶测定中测量例示化合物的抑制剂效能, 所述酶测定使用FRET测量法检测产物形成来测量肽磷酸化。在DMSO中连续稀释抑制剂并且将0.5μL的体积转移至384孔板的孔中。对于FGFR3, 将10μL体积的在测定缓冲液(50mM HEPES、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.01% Tween-20、5mM DTT, pH 7.5)中稀释的FGFR3酶(Millipore)添加至板中并且预温育在5-10分钟与多达4小时之间的时间。板上包括适当对照物(酶空白和无抑制剂的酶)。通过将在测定缓冲液中含有生物素化EQEDEPEGDYFEWLE肽底物(SEQ ID N0:1)和ATP(最终浓度分别为500nM和140μM)的10μL溶液添加至孔中来开始测定。将所述板在25℃下温育1小时。通过添加10μL/孔的淬灭溶液(50mM Tris、150mM NaCl、0.5mg/mL BSA, pH 7.8; 30mM EDTA与3.75nM Eu-抗体PY20和180nM APC-抗生蛋白链菌素的Perkin Elmer Lance试剂)来结束反应。使板平衡约1小时, 随后在PheraStar板读取器(BMG Labtech)上扫描所述孔。

[0577] 在等效条件下, 在酶和ATP浓度有以下变化的情况下测量FGFR1、FGFR2和FGFR4: FGFR1分别为0.02nM和210uM, FGFR2分别为0.01nM和100uM并且FGFR4分别为0.04nM和600uM。所述酶购自Millipore或Invitrogen。

[0578] 使用GraphPad prism3来分析数据。通过将数据拟合至具有可变斜率的S形剂量-反应方程来推导IC₅₀值。Y=最低值+(最高值-最低值)/(1+10^Y((Log IC₅₀-X)*希尔斜率)) ,

其中X为浓度对数并且Y为反应。认为IC₅₀为1μM或1μM以下的化合物具有活性。

[0579] 根据FGFR酶促测定发现本发明化合物为FGFR4的选择性抑制剂。表1提供在稀释于测定缓冲液中、添加至板并且预温育4小时之后FGFR酶促测定中所测定的本发明化合物的IC₅₀数据。符号：“+”指示IC₅₀小于10nM；“++”指示IC₅₀大于或等于10nM但小于30nM；“+++”指示IC₅₀大于或等于30nM但小于200nM；并且“++++”指示IC₅₀大于或等于200nM。

[0580] 表1

样品编号	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	+++	+++	+++	++
[0581]	17	++++	++++	++
	18	+++	+++	+
	19	++++	++++	+
	20	++++	++++	+
	21	++++	++++	+
	22	++++	++++	++
	23	++++	+++	++
	24	++++	++++	+++
	25	++++	++++	++
	26	++++	++++	++
	27	++++	++++	+
	28	+++	+++	+
	29	+++	+++	+
	30	+++	+++	+
	31	++++	++++	+
[0582]	32	++++	++++	+++
	33	++++	+++	+
	34	++++	++++	+
	35	++++	++++	+
	36	++++	++++	+
	37	++++	++++	++

[0583] 表2提供在稀释于测定缓冲液中、添加至板并且预温育5至10分钟之后FGFR酶促测定中所测定的本发明化合物的IC₅₀数据。符号：“+”指示IC₅₀小于10nM；“++”指示IC₅₀大于或等于10nM但小于30nM；“+++”指示IC₅₀大于或等于30nM但小于200nM；并且“++++”指示IC₅₀大于或等于200nM。

[0584] 表2

[0585]	样品编号	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)	FGFR4 IC50 (nM)
	1	+++	++++	++++	+

[0586] 实施例B

[0587] FGFR4细胞和活体内测定

[0588] 示例性化合物在细胞、组织和/或动物中的FGFR4抑制活性可根据本领域中所述的一种或多种测定或模型来证明,诸如像French等“Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models,”PLoS ONE,2012年5月,第7卷,第5期,e36713,其以引用的方式整体并入本文中。

[0589] 除本文所述的修改之外,本发明的各种修改也将为本领域技术人员根据以上描述所显而易见的。所述修改也旨在属于所附权利要求书的范围内。本申请中引用的各个参照文献,包括所有专利、专利申请和公布皆以引用的方式整体并入本文中。

序列表

<110> 因赛特公司

<120> 作为 FGFR4 抑制剂的双环杂环

<130> 20443-0392WO1

<150> US 62/192,661

<151> 2015-07-15

<150> US 62/118,699

<151> 2015-02-20

<160> 1

[0001] <170> FastSEQ 的 Windows 4.0 版

<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