

發明專利說明書

【發明名稱】

成纖維細胞生長因子受體抑制劑、含有其的藥物製劑及其用途

【交叉參考相關申請案】

本申請案要求於 2017 年 08 月 08 日提交中國專利局、申請號為 201710672089.X 發明名稱為“成纖維細胞生長因子受體抑制劑及其用途”的中國專利申請案的優先權，其全部內容藉由引用結合在本申請案中。

【技術領域】

本發明屬於醫藥技術領域，關於成纖維細胞生長因子受體(FGFR)不可逆抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、立體異構體及其應用。

【先前技術】

酪氨酸激酶受體在腫瘤血管的生成、腫瘤細胞的增殖、遷移以及浸潤方面發揮著重要的作用，目前已經相繼有100多個酪氨酸激酶抑制劑藥物上市或進入臨床試驗階段。這些小分子酪氨酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)多以可逆性抑制的方式來發揮作用，由此帶來了一些缺點：①選擇性不夠好，②藥效不夠強烈和持久，③易引發耐藥性。因此，促使科學家將研究方向集中在不可逆的TKI的開發上。

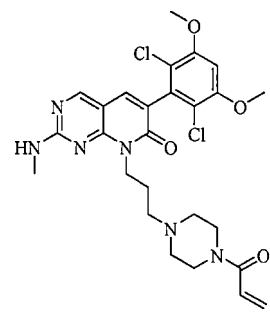
不可逆性TKI通常以可逆性TKI的骨架結構為原型，在合適的位置連接上親電的功能團，該親電的功能團可以與

酪氨酸激酶的ATP結合域附近的半胱氨酸殘基(富電子的親核結構)發生親電反應形成共價鍵，從而不可逆的抑制激酶活性。與可逆性TKI相比，不可逆性TKI具有諸多獨特的優勢：①不可逆性TKI以永久性滅活的方式來發揮作用，這種抑制酶活性的方式使得其作用更為強烈而持久，即使藥物分子從循環系統中被完全清除掉，其藥效也仍能維持。②因為其與激酶的結合並不存在ATP競爭性，也使得激酶突變的可能性降低而減輕或規避了耐藥性的產生。③因其分子結構上的親電功能團可選擇性地與半胱氨酸殘基上的巰基反應，因此不可逆性TKI的選擇性非常高。基於以上特點，開發不可逆的TKI正逐漸成為研發的熱點方向。

成纖維細胞生長因子受體(fibroblast growth factor receptor, FGFR)是屬於酪氨酸激酶受體家族中的重要一員，FGFR包含4個成員，即FGFR-1、FGFR-2、FGFR-3和FGFR-4。它們多為單鏈的糖蛋白分子，分子質量在110-150kd，結構分為胞外區，跨膜區和胞內區組成。在正常生理條件下，FGFR與其配體成纖維細胞生長因子(fibroblast growth factor, FGF)結合，FGFR發生二聚體化以及自身的磷酸化，啟動下游的訊號路徑，如JAK/STAT路徑、磷脂酶C路徑、磷酸鹽肌醇-3-激酶PI3K以及MAPK訊號路徑，以上訊號路徑在腫瘤生長和血管發生過程中發揮著重要的作用。FGFR的異常與多種腫瘤的發生有密切關係，如膀胱癌(包括泌尿道上皮癌等)、乳腺癌、膽管癌、胃癌、卵巢癌、唾腺癌、結直腸癌、非小細胞肺癌、小細

胞肝癌、肝癌、子宮內膜癌、宮頸癌、胰腺癌、橫紋肌肉瘤、多發性骨髓瘤、前列腺癌、食道癌、膠質瘤、骨髓增生異常綜合征、侏儒綜合征、腎盂腫瘤、軟骨肉瘤、黑色素瘤等。

儘管目前已經公開了一系列的 FGFR 的不可逆抑制劑的專利申請，如 WO2015120049 專利公開了化合物 PRN1371，目前處於臨床 I 期，化學結構如下：



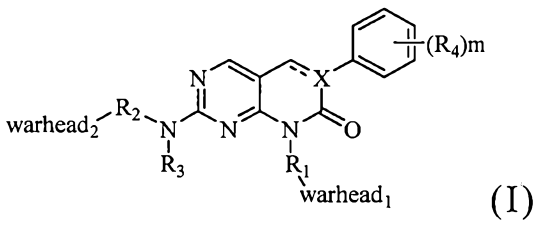
目前尚無 FGFR 的不可逆抑制劑藥物，尤其是對泛 (FGFR)pan-FGFR 具有高選擇性的不可逆抑制劑上市。

【發明內容】

本發明的一個目的是提供一類新型的 pan-FGFR 不可逆抑制劑，此類抑制劑對 pan-FGFR 具有很好的抑制活性，為由 pan-FGFR 異常介導的疾病的治療提供了可能性。本發明還提供上述 FGFR 抑制劑的應用。

本發明採用的技術方案如下：

通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體(FGFR)不可逆抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、立體異構體：



其中，

warhead₁ 和 warhead₂ 指的是能夠與親核試劑形成共價鍵的部分，warhead₁ 和 warhead₂ 不同時存在；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

當 warhead₁ 存在時，R₁ 選自 C₁₋₆ 亞烷基、C₂₋₈ 亞烯基、C₂₋₈ 亞炔基、鹵代 C₁₋₆ 亞烷基或 -(L₁)n-Cy₁-(L₂)t-(Cy₂)p-；當 warhead₁ 不存在時，R₁ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、鹵代 C₁₋₆ 烷基或 -(L₁)n-Cy₁-(L₂)t-(Cy₂)p；

當 warhead₂ 存在時，R₂ 選自 C₁₋₆ 亞烷基、C₂₋₈ 亞烯基、C₂₋₈ 亞炔基、鹵代 C₁₋₆ 亞烷基或 -(L₃)q-Cy₃-；當 warhead₂ 不存在時，R₂ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、鹵代 C₁₋₆ 烷基或 -(L₃)q-Cy₃；

Cy₁、Cy₂ 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代，或未經取代的 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，成環碳原子可任選被氧化為 C(O)，成環硫原子可任選被氧化為 S(O)、S(O)₂ 或 S(O)(N)；

Cy₃ 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，成環碳原子可任選被氧化為 C(O)，成環硫原子可任選被氧化為 S(O)、S(O)₂ 或 S(O)(N)；

R_a 、 R_b 分別獨立地選自：

(i) 氫；

(ii) 羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{2-6} 烯基羰基氨基或 $=CH_2$ ；

(iii) 任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基或 C_{1-6} 烷基硫基，所述的 3-8 員雜環基可任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基取代；

(iv) 任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基取代的 3-8 員環烷基、5-8 員環烯基或 3-8 員雜環基；或

(v) 氨基-羰基、氰基-羰基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基氨基-羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基-羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、3-8 員環烷基-羰基或 3-8 員雜環基-羰基；

R_3 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基，或任選被取代基 Q_1 取代的 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，所述取代基 Q_1 選自：羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、

醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺醯基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；

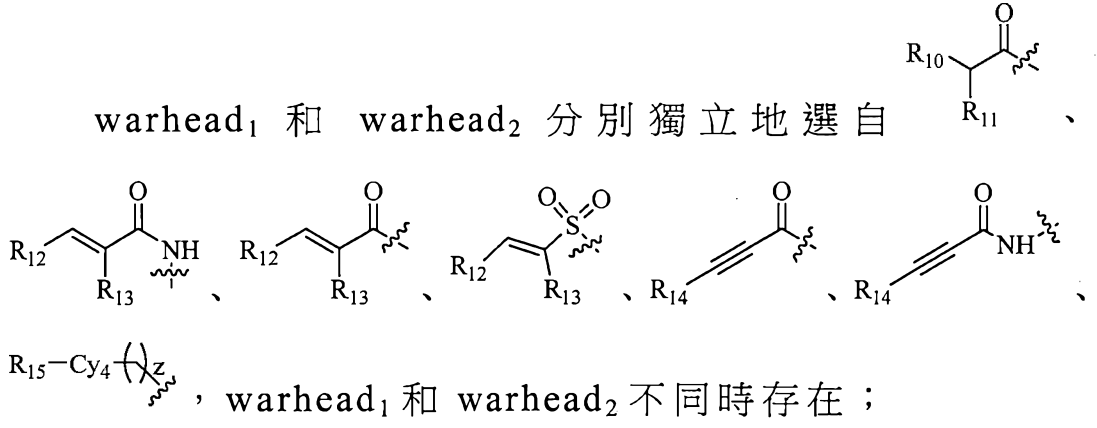
R_4 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基，或任選被取代基 Q_2 取代的 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，所述取代基選自：羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺醯基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；或者，兩個相鄰的 R_4 與它們分別連接的原子一起形成 3-8 員環烷基、3-8 員環烯基、3-8 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基；

L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵、 $-N(Rc)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 C_{1-6} 亞烷基、 C_{2-8} 亞烯基或 C_{2-8} 亞炔基， Rc 選自氫或 C_{1-6} 烷基；

n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團。

本發明的另一種實施方式涉及通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 分別獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基；

Cy_4 選自如下基團的二價基：3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基；

z 為 0-4 的整數；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

當 $warhead_1$ 存在時， R_1 選自 C_{1-6} 亞烷基、鹵代 C_{1-6} 亞烷基或 $-(L_1)n-Cy_1-(L_2)t-(Cy_2)p-$ ；當 $warhead_1$ 不存在

時， R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p$ ；

當 $warhead_2$ 存在時， R_2 選自 C_{1-6} 亞烷基、鹵代 C_{1-6} 亞烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3-$ ；當 $warhead_2$ 不存在時， R_2 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3$ ；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，成環碳原子可任選地被氧化為 $C(O)$ ，成環硫原子可任選被氧化為 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

Cy_3 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，成環碳原子可任選地被氧化為 $C(O)$ ，成環硫原子可任選被氧化為 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

R_a 、 R_b 分別獨立地選自：

(i)氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{2-8} 烯基羰基氨基或 $=CH_2$ ，

(ii)任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基或 C_{1-6} 烷

基硫基，

(iii)任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基取代的 3-8 員環烷基或 3-8 員雜環基，或

(iv)氨基-羰基、氰基-羰基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基氨基-羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基-羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、3-8 員環烷基-羰基或 3-8 員雜環基-羰基；

R_3 選自氫或 C_{1-6} 烷基；

R_4 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基磺醯基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；

L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵、 $-N(R_c)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 或 C_{1-6} 亞烷基， R_c 選自氫或 C_{1-6} 亞烷基；

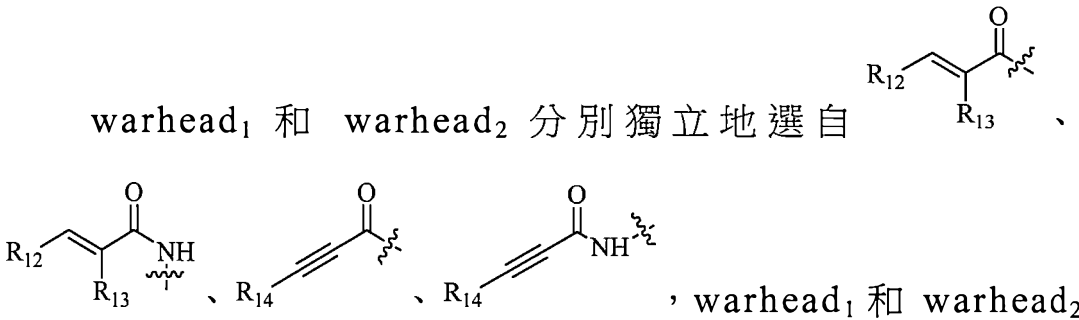
n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 R_1 為 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ， t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或苯基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多

個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

本發明的另一種實施方式涉及通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



不同時存在；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

當 warhead₁ 存在時， R_1 選自 C_{1-4} 亞烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ；當 warhead₁ 不存在時， R_1 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ；

當 warhead₂ 存在時， R_2 選自 C_{1-4} 亞烷基、鹵代 C_{1-4} 亞烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3-$ ；當 warhead₂ 不存在時， R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3-$ ；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、7-12 員螺雜環基或芳基；

Cy_3 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或 7-12 員螺雜環基；

R_a 、 R_b 分別獨立地為氫、 C_{1-4} 烷基或羥基 C_{1-4} 烷基；

R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

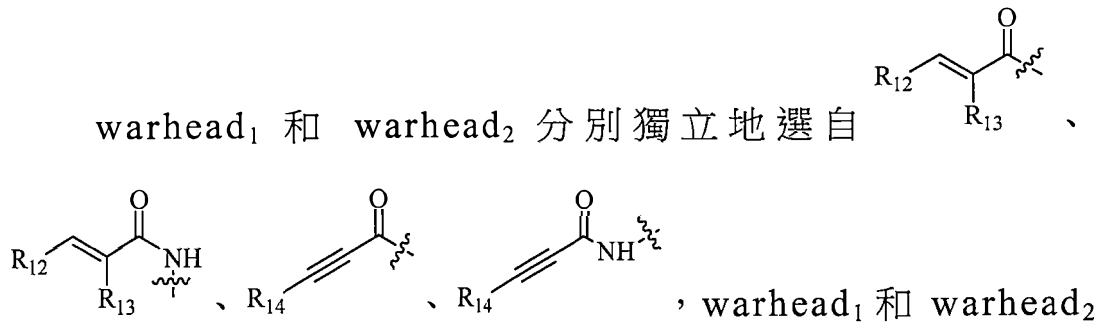
R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 R_1 為 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ， t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或苯基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

本發明的另一種實施方式涉及通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



不同時存在；

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $==$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $==$ 代表單鍵；

當 $warhead_1$ 存在時， R_1 選自 C_{1-4} 亞烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ；當 $warhead_1$ 不存在時， R_1 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p$ ；

當 $warhead_2$ 存在時， R_2 選自 C_{1-4} 亞烷基或

$-(L_3)q-Cy_3-$ ；當 $warhead_2$ 不存在時， R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)q-Cy_3$ ；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基；

Cy_3 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基、6-11 員并雜環基；

R_a 、 R_b 分別獨立地選自：

(i) 氫、羥基、氨基、氰基或鹵素，或

(ii) C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、羥基 C_{1-4} 烷基、氰基 C_{1-4} 烷基或鹵代 C_{1-4} 烷基；

L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；

n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

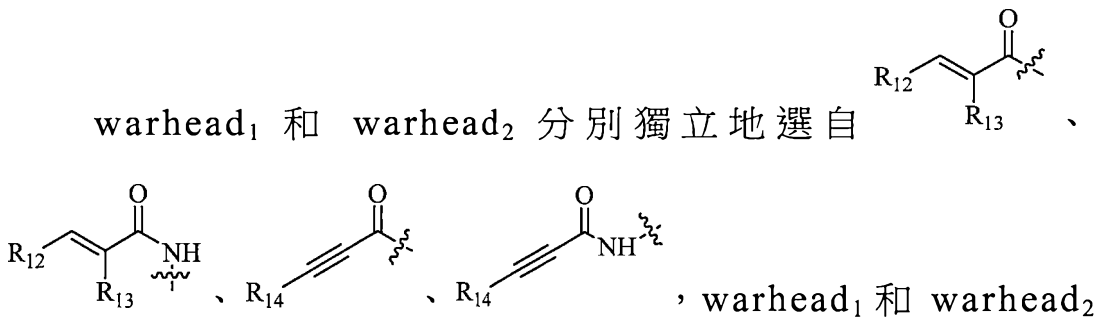
R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 R_1 為 $-(L_1)n-Cy_1-(L_2)t-(Cy_2)p-$ ， t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

本發明的另一種實施方式涉及通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的

鹽、立體異構體，其中：



不同時存在；

R₁₂、R₁₃、R₁₄ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

當 warhead₁ 存在時，R₁ 選自 C₁₋₄ 亞烷基或 -(L₁)n-Cy₁-(L₂)t-(Cy₂)p-；當 warhead₁ 不存在時，R₁ 選自氫、C₁₋₄ 烷基或 -(L₁)n-Cy₁-(L₂)t-(Cy₂)p；

當 warhead₂ 存在時，R₂ 選自 C₁₋₄ 亞烷基或 -(L₃)q-Cy₃-；當 warhead₂ 不存在時，R₂ 選自氫、C₁₋₄ 烷基或 -(L₃)q-Cy₃；

Cy₁、Cy₂ 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或 7-12 員螺雜環基；

Cy₃ 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或 7-12 員螺雜環基；

R_a 為氫或 C₁₋₄ 亞烷基；

R_b 為氫、C₁₋₄ 亞烷基或經基 C₁₋₄ 烷基；

L₁、L₂、L₃ 分別獨立地為鍵或 C₁₋₄ 亞烷基；

n、t、p、q 分別獨立地為 0 或 1；

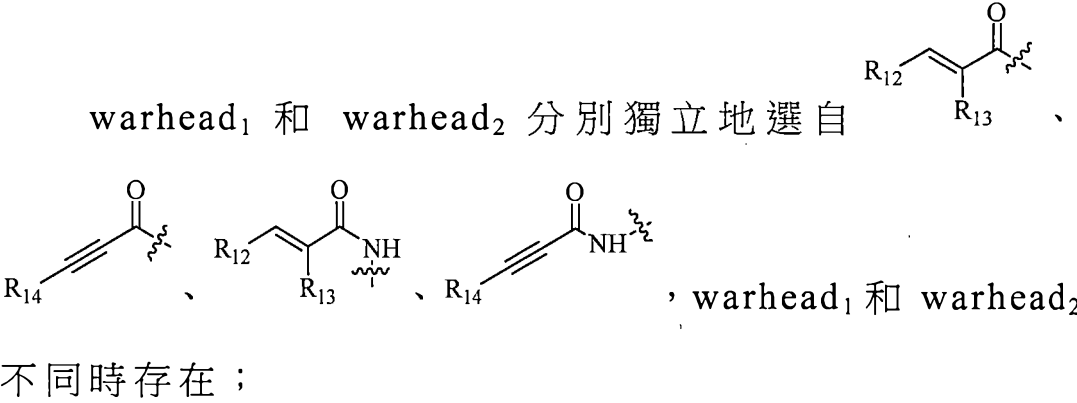
R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 R_1 為 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ， t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

本發明的另一種實施方式涉及通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

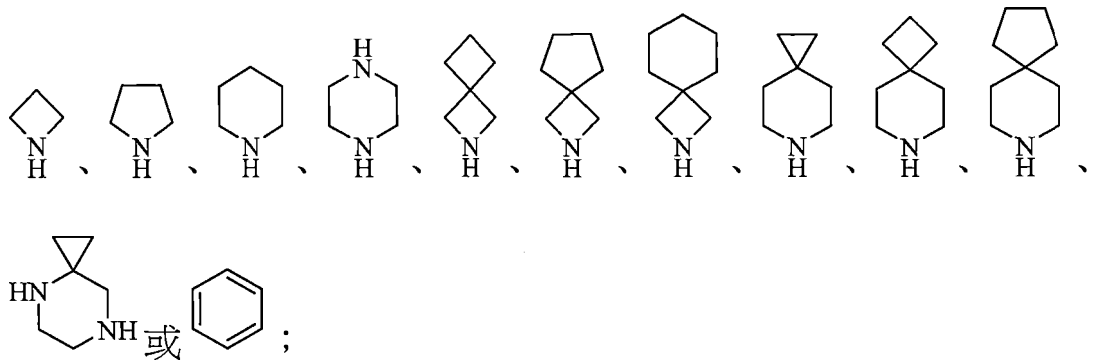
X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

當 $warhead_1$ 存在時， R_1 選自 C_{1-4} 亞烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ；當 $warhead_1$ 不存在時， R_1 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p$ ；

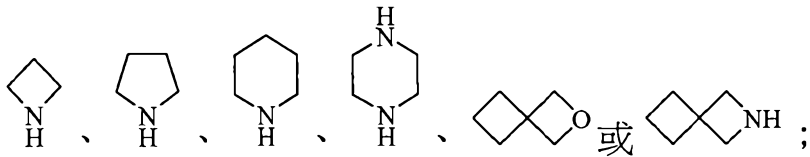
當 $warhead_2$ 存在時， R_2 選自 C_{1-4} 亞烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3-$ ；當 $warhead_2$ 不存在時， R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基

或 $-(L_3)q-Cy_3$;

Cy_1 和 Cy_2 分別獨立地選自如下結構的一價基或二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的



Cy_3 選自如下如結構的一價基或二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的



R_a 、 R_b 分別獨立的選自氫、 C_{1-4} 烷基或羥基 C_{1-4} 烷基；

L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；

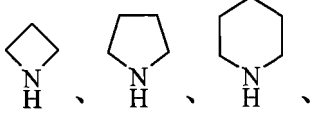
n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

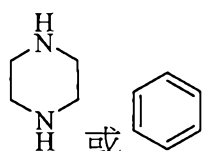
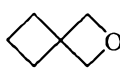
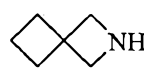
R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

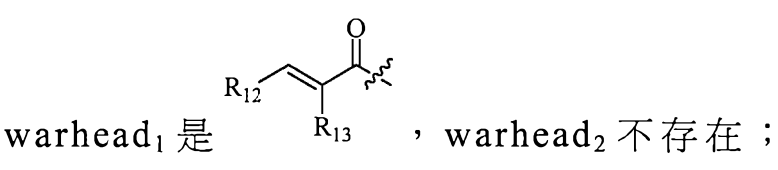
m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 R_1 為 $-(L_1)n-Cy_1-(L_2)t-(Cy_2)p-$ ， t 和 p 為 0，且 Cy_1

為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 、

 或  的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的  或  的一價基。

本發明的另一種實施方式涉及通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N ，當 X 為 C 時， $==$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $==$ 代表單鍵；

R_1 為 $-(L_1)_n-Cy_1-$ ；

Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 7-12 員亞螺雜環基，較佳 7-12 員含 N 亞螺雜環基， $warhead_1$ 與 Cy_1 中任意的成環 N 雜原子相連；

L_1 為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；

R_a 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_2 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

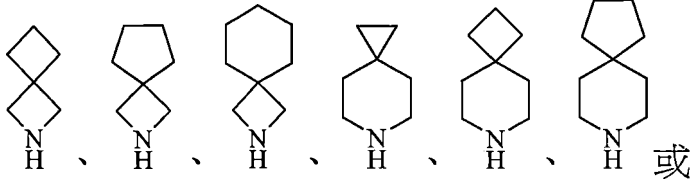
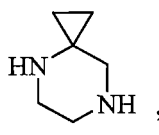
R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

n 為 0 或 1；

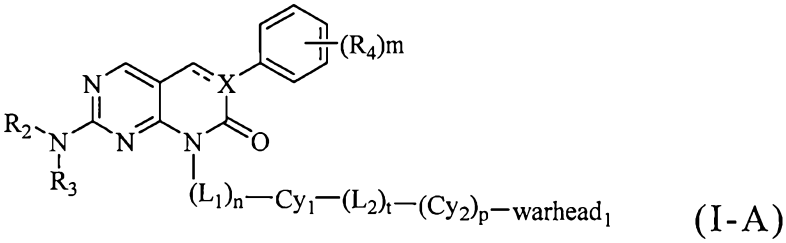
m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團。

本發明的另一種實施方式涉及通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：

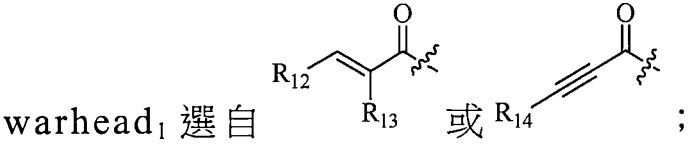
Cy₁ 為如下結構的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或

未經取代的  或 ，warhead₁ 與 Cy₁ 中任意的成環 N 雜原子相連。

本發明的另一種實施方式涉及前述的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，所述成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑如通式 (I-A) 所示：



其中，



R₁₂、R₁₃、R₁₄ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時，代表雙鍵，當 X 為 N 時，代表單鍵；

R₂ 選自氫、C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或-(L₃)_q-Cy₃；

Cy₁、Cy₂ 分別獨立地選自如下基團的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基；

Cy₃ 選自如下基團：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基；

R_a、R_b 分別獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₂₋₄ 烯基羰基氨基、=CH₂ 或任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、C₁₋₄ 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺醯基或 C₁₋₄ 烷基硫基；

R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₄ 烷基磺醯基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 羰基氨基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基磺醯基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基磺醯基或 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基；

L₁、L₂、L₃ 分別獨立地為鍵、-N(R_c)-、-O-、-S-或 C₁₋₄ 亞烷基，R_c 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

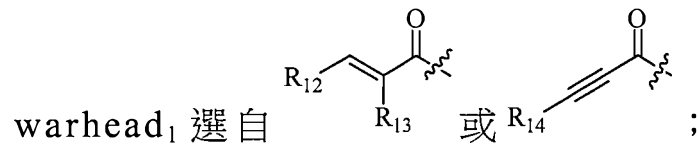
n、t、p、q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團；

當 t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I-A)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：

其中，



R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3$ ；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地選自如下基團的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或 7-12 員螺雜環基；

Cy_3 選自如下基團：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或 7-12 員螺雜環基；

R_a 、 R_b 分別獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基或羥基 C_{1-4} 烷基；

R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

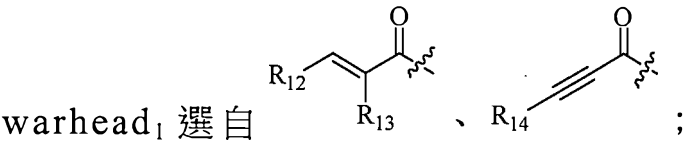
L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵、或 C_{1-4} 亞烷基；

n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I-A)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立的選自如下基團的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員含氮單雜環基、6-11 員含氮橋雜環基或 7-12 員含氮螺雜環基；

R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3$ ；

Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 7-12 員螺雜環基；

R_a 、 R_b 、 R_3 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

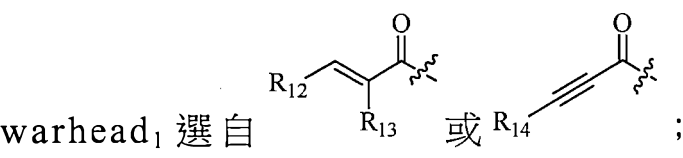
L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；

n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員含氮單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

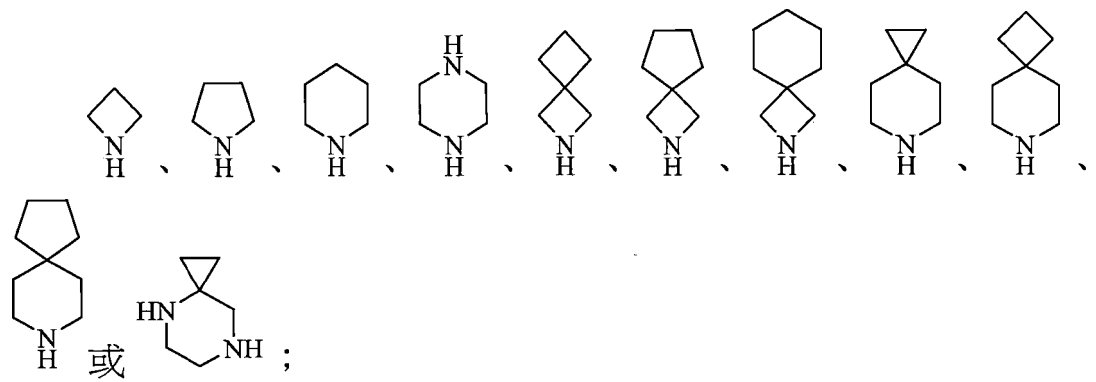
本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I-A)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地選自如下結構的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的



R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)q-Cy_3$ ；

Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 7-12 員螺雜環基；

R_a 、 R_b 、 R_3 分別獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基；

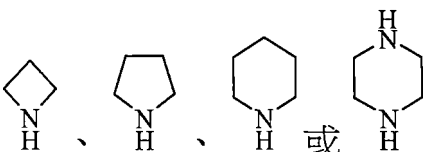
R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；

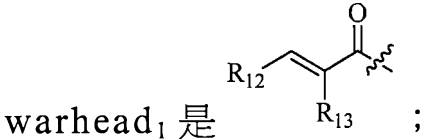
n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 t 和 p 為 0 時，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，

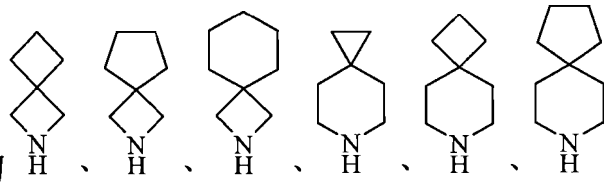
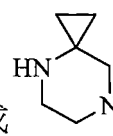
或未經取代的  的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I-A)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

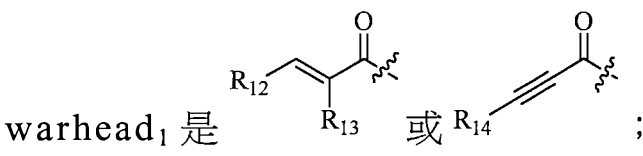
Cy_1 為如下結構的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代

的  或 ， $warhead_1$ 與 Cy_1 中任意的成環 N 雜原子相連；

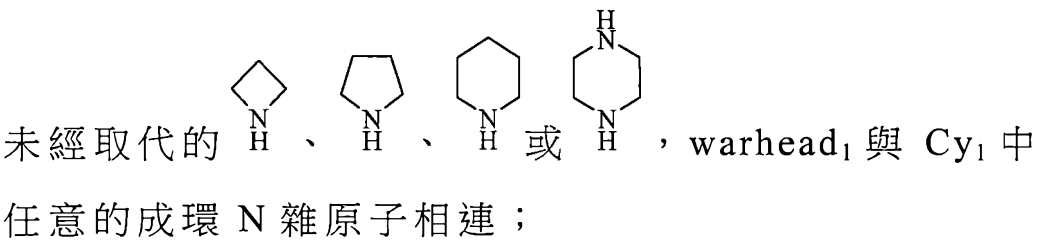
t 、 p 分別為 0；

n 為 0 ；
R_a 選自氫或 C₁₋₄ 烷基 ；
R₂ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基 ；
R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基 ；
R₄ 選自氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基 ；
m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團。

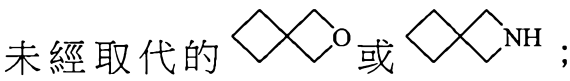
本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I-A)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R₁₂、R₁₃、R₁₄ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基 ；
Cy₁ 為如下結構的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或



t、p 分別為 0 ；
R₂ 選自氫、C₁₋₄ 烷基或為 -(L₃)_q-Cy₃- ；
Cy₃ 為如下結構的一價基：經一至多個 R_b 取代的，或



n、q 分別獨立地為 0 或 1 ；
R_a、R_b 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基 ；

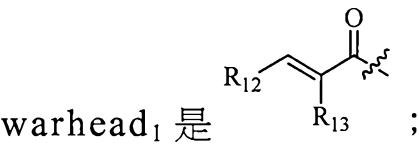
R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

L_1 、 L_3 分別獨立地為鍵、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ；

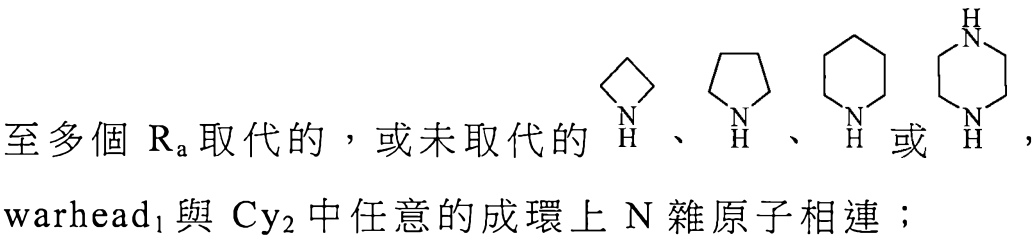
m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團。

本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I-A)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地為如下結構的二價基：任選被一



n 、 t 分別為 0；

p 為 1；

R_a 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

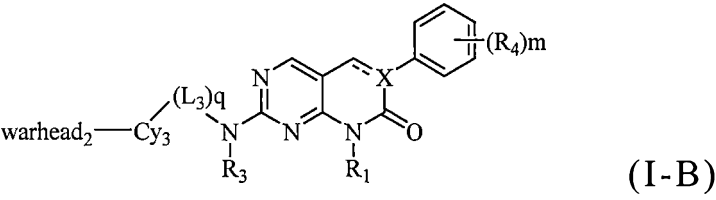
R_2 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

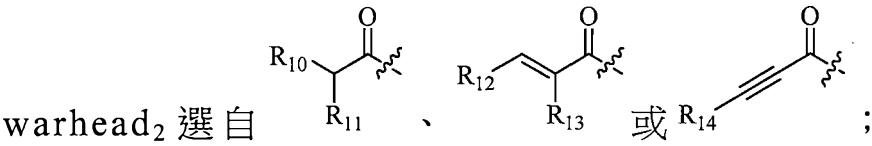
R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團。

本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，所述成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑如通式(I-B)所示：



其中，



R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

R₁ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

Cy₃ 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員亞單雜環基；

R_b 選自：

(i)氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₂₋₄ 烯基羰基氨基或=CH₂；

(ii)任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、C₁₋₄ 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄

烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺醯基或 C_{1-4} 烷基硫基；

(iii)任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基或 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基取代的 3-8 員環烷基或 3-8 員雜環基；或

(iv)氨基-羰基、氰基-羰基、 C_{1-4} 烷基-羰基、 C_{1-4} 烷基氨基-羰基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基-羰基、 C_{1-4} 烷氧基-羰基、3-8 員環烷基-羰基或 3-8 員雜環基-羰基；

R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 羰基氨基、 C_{1-4} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-4} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺醯基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基；

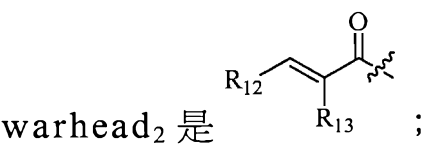
L_3 分別為鍵、 $-N(R_c)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 C_{1-4} 烷基， R_c 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

q 為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團。

本發明的另一種實施方式涉及前述通式(I-B)所示的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接

受的鹽、立體異構體：

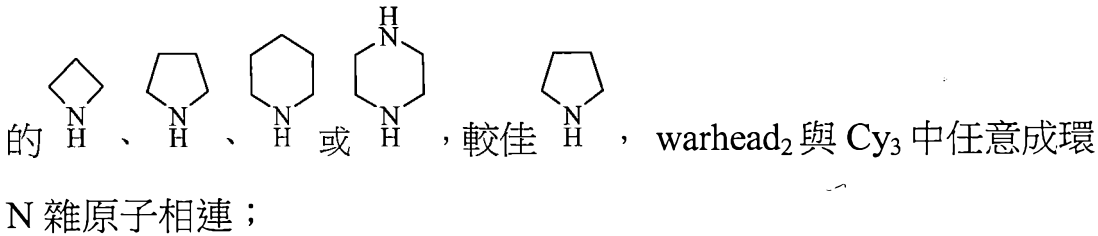


R₁₂、R₁₃ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時，====代表雙鍵，當 X 為 N 時，====代表單鍵；

R₁ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

Cy₃ 為如下結構的二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代



q 為 0；

R_b 選自氫、C₁₋₄ 烷基或羥基 C₁₋₄ 烷基，較佳為羥基 C₁₋₄ 烷基；

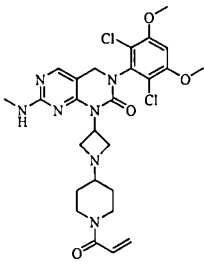
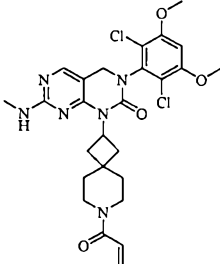
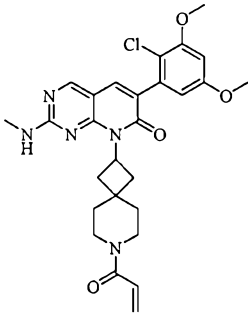
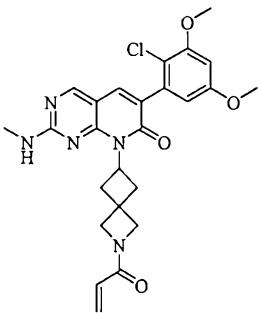
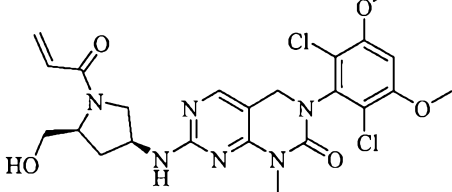
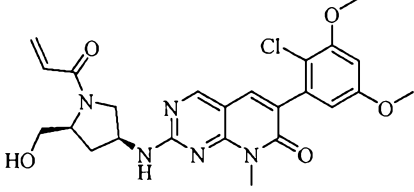
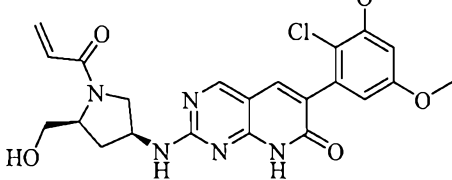
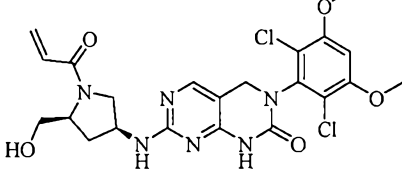
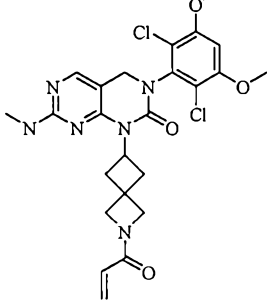
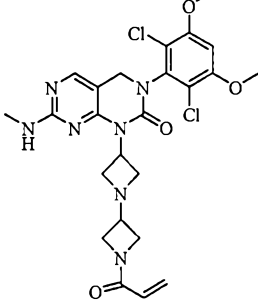
R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 選自氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團。

在另一較佳例中，式(I)所示的化合物、其藥學上可接受的鹽或其立體異構體為，所述化合物為：

表 1

序號	結構	序號	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

序號	結構	序號	結構
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

序號	結構	序號	結構
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

序號	結構	序號	結構
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

本發明還提供了含有前述的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體的藥物製劑。

在本發明的一些具體實施方式中，所述藥物製劑包含一種或多種藥用載體。

本發明所述的藥用載體可以是一種或多種適合於人使用的固體或液體填料或凝膠物質。所述藥用載體較佳具有足夠的純度和足夠低的毒性，並且與本發明活性成分(成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體)具有相容性且不明顯減低活性成分的藥效。例如，藥用載體可以填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、水性溶劑或非水性溶劑等。

本發明所述的藥物製劑，可以製成藥學上可接受的任意劑型，以任何合適的給藥方式，例如藉由口服、腸胃外、直腸或經肺給藥等方式施用於需要這種治療的患者或受試者。用於口服給藥時，可以製成片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑等。用於腸胃外給藥時，可以製成注射液、注射用無菌粉末等。

在本發明的一些具體實施方式中，本發明所述的藥物製劑，其進一步包含一種或多種第二治療活性劑，所述的第二治療活性劑為抗代謝物、生長因子抑制劑、有絲分類抑制劑、抗腫瘤激素類、烷化劑類、金屬類、拓撲異構酶抑制劑、激素藥、免疫調節劑、腫瘤抑制基因、癌疫苗、免疫檢查點或腫瘤免疫治療相關的抗體和小分子藥物。

本發明還提供了前述的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、以及前述的藥物製劑在製備治療 FGF(成纖維細胞生長因子)/FGFR 異常介導的疾病的藥物中的應用。本發明所述的 FGF/FGFR 異常介導的疾病為癌症；所述的癌症包括肺

癌、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺導管癌、頭頸癌、子宮內膜癌、宮體癌、直腸癌、肝癌、腎癌、腎盂癌、食管癌、食管腺癌、神經膠質瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、女性生殖系統癌症、原位癌、淋巴瘤、神經纖維瘤病、骨癌、皮膚癌、腦癌、結腸癌、睪丸癌、胃腸道間質瘤、口腔癌、咽癌、多發性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大腸絨毛腺瘤、黑色素瘤、細胞瘤和肉瘤和/或骨髓增生異常綜合症。

本發明還提供了前述的成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體、以及前述的藥物製劑在治療疾病中的應用。

在本發明的一些具體實施方式中，所述疾病包括FGF/FGFR異常介導的疾病，所述的FGF/FGFR異常介導的疾病為癌症；所述的癌症包括肺癌、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺導管癌、頭頸癌、子宮內膜癌、宮體癌、直腸癌、肝癌、腎癌、腎盂癌、食管癌、食管腺癌、神經膠質瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、女性生殖系統癌症、原位癌、淋巴瘤、神經纖維瘤病、骨癌、皮膚癌、腦癌、結腸癌、睪丸癌、胃腸道間質瘤、口腔癌、咽癌、多發性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大腸絨毛腺瘤、黑色素瘤、細胞瘤和肉瘤和/或骨髓增生異常綜合症。

本發明還提供了一種治療疾病的方法，該方法包括向有需要的患者給藥治療有效量的前述的成纖維細胞生長

因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，或前述的藥物製劑，其中，所述疾病包括 FGF/FGFR 異常介導的疾病，所述的 FGF/FGFR 異常介導的疾病為癌症；所述的癌症包括肺癌、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺導管癌、頭頸癌、子宮內膜癌、宮體癌、直腸癌、肝癌、腎癌、腎盂癌、食管癌、食管腺癌、神經膠質瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、女性生殖系統癌症、原位癌、淋巴瘤、神經纖維瘤病、骨癌、皮膚癌、腦癌、結腸癌、睪丸癌、胃腸道間質瘤、口腔癌、咽癌、多發性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大腸絨毛腺瘤、黑色素瘤、細胞瘤和肉瘤和/或骨髓增生異常綜合症。

本發明所述的“治療有效量”是指當給藥到患者時至少能夠減輕患者病症的症狀的前述成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，以及前述的藥物製劑的量。包含“治療有效量”的實際量會根據多種情況而變化，多種情況包括但不限於所治療的特定病症、病症的嚴重程度、患者的體格和健康狀況以及給藥途徑。熟練的醫療從業者可容易地使用醫療領域中已知的方法確定合適的量。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

本發明所述的“鹵素”是指氟、氯、溴和碘等，較佳氟

和氮。

本發明所述的“鹵代”是指取代基中的任一氫原子可被一個或多個相同或不同的鹵素取代。“鹵素”如前文所定義。

本發明說書的“一價基”和“二價基”是指化合物失去一個或兩個氫原子所形成的基團。

本發明所述的“C₁₋₆ 烷基”指含有 1-6 個碳原子的烴部分去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈的烷基，如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、2-甲基丁基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、異己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基和 1-甲基-2-甲基丙基等。所述“C₁₋₄ 烷基”指含有 1-4 個碳原子的上述實例。

本發明所述的“C₁₋₆ 亞烷基”是指前述的“C₁₋₆ 烷基”進一步去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈的二價烷基。

本發明所述的“C₂₋₈ 烯基”指含有碳碳雙鍵的 2-8 個碳原子的烯烴部分去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈或環狀的烯烴基，如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、1-己烯基、1,4-己二烯基、環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、1,4-環己二烯基、環庚烯基、1,4-環庚二烯基、環辛烯基、1,5-環辛二烯基

等。

本發明所述的“C₂₋₈ 亞烯基”是指前述的“C₂₋₈ 烯基”進一步去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈的二價烯烴基。

本發明所述的“3-12 員環烯基”，在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環(包括以并、螺、橋的形式稠合)的情形，例如 3-8 員單環烯、7-11 員螺環烯、7-11 員并環烯、6-11 員橋環烯等。

本發明所述的“C₂₋₈ 炔基”指含有碳碳三鍵的 2-8 個碳原子的炔烴部分去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈的炔烴基，如乙炔基、丙炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基等。

本發明所述的“C₂₋₈ 亞炔基”是指前述的“C₂₋₈ 炔基”進一步去除一個氫原子衍生的直鏈或支鏈的二價炔烴基。

本發明所述的“C₁₋₆ 烷基氨基”、“(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基”、“C₁₋₆ 烷基羰基氨基”、“C₁₋₆ 烷基磺醯氨基”、“C₁₋₆ 烷基氨基羰基”、“(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基-羰基”、“C₁₋₆ 烷氧基-羰基”、“C₁₋₆ 烷基磺醯基”、“C₁₋₆ 烷基硫基”、“C₁₋₆ 烷基-羰基”、“3-8 員環烷基-羰基”、“3-8 員雜環基-羰基”分別指 C₁₋₆ 烷基-NH-、(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)N-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-NH-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-NH₂-、C₁₋₆ 烷基-NH-C(O)-、(C₁₋₆ 烷基)(C₁₋₆ 烷基)N-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-O-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、C₁₋₆ 烷基-S-、C₁₋₆ 烷基-C(O)-、3-8 員環烷基-C(O)-、3-8 員雜環基-C(O)-；所述“C₁₋₆ 烷基”如前文所定義，較佳為“C₁₋₄ 烷基”。

本發明所述的“C₁₋₆ 烷氧基”是指前文所定義的“C₁₋₆ 烷基”藉由氧原子與母體分子連接的基團，即“C₁₋₆ 烷基-O-”基團，如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基和正己氧基等。所述的“C₁₋₄ 烷氧基”指含有 1-4 個碳原子的上述實例，即“C₁₋₄ 烷基-O-”基團。

本發明所述的“稠環”是指由兩個或兩個以上環狀結構以并、螺、橋的連接方式所形成的多環系結構。所述的并環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此公用兩個相鄰的環原子(即共用一個鍵)所形成的稠環結構。所述的橋環是指有兩個或兩個以上環狀結構彼此共用兩個非相鄰的環原子所形成的稠環結構。所述的螺環是指由兩個或兩個以上環狀結構彼此共用一個環原子所形成的稠環結構。

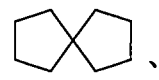
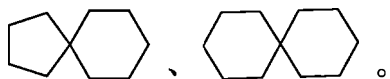
本發明所述的“環烷基”，是指 3-12 員環烷基，可以是單環、雙環、或者多環環烷基系統(也稱為稠環系統)。在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環(包括以并、螺、橋的形式稠合)的情形。

單環系統是含 3-8 個碳原子的環烴基基團。3-8 員單環烷基實例包括但不限於：環丙烷基、環丁烷基、環戊烷基、環己烷基、環庚烷基、環辛烷基等。稠環環烷基包括并環環烷基、橋環環烷基、螺環環烷基。

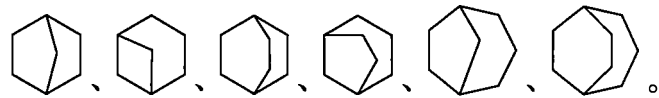
并環環烷基可以為 6-11 員并環環烷基、7-10 員并環環烷基，其的代表性例子包括但不限於雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙

環[3.3.1]壬烷和雙環[4.2.1]壬烷。

所述的螺環基可以為 7-12 員螺環基、7-11 員螺環基，

其實例包括但不限於：、、、、。

所述的橋環基可以為 6-11 員橋環基、7-10 員橋環基，

其實例包括但不限於：。

本發明所述的“3-12 員雜環基”是指至少一個環碳原子被選自 O、S、N 的雜原子替代的非芳香性的環狀基團，較佳 1-3 個雜原子，同時包括碳原子、氮原子和硫原子可以被氧代。

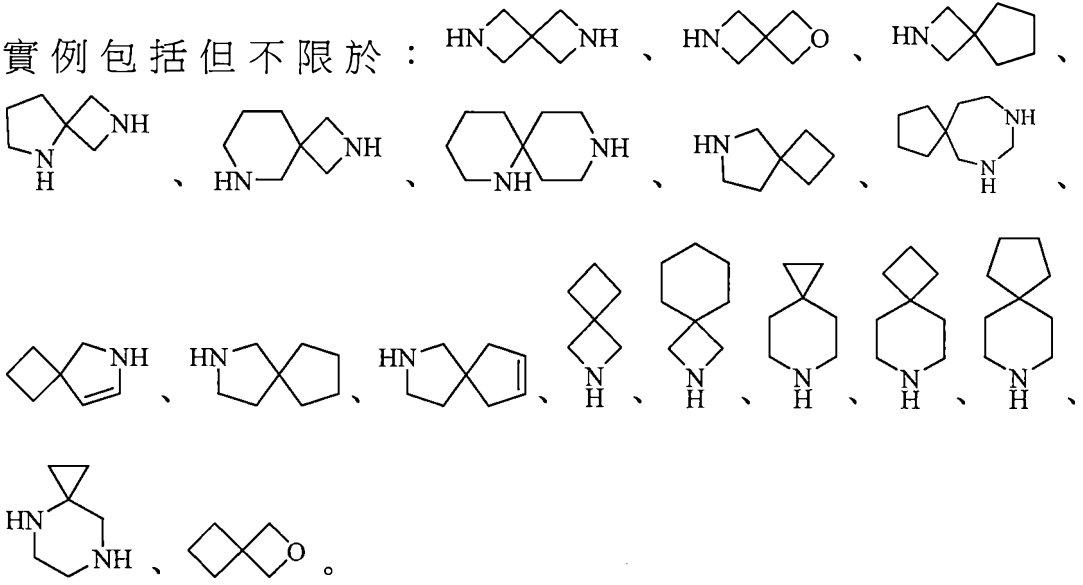
“雜環基”，是指單環雜環基、雙環雜環基系統或多環雜環基系統(也稱為稠環系統)，包括飽和、部分飽和的雜環基，但不包括芳環。在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環(包括以并、螺、橋的形式稠合)、飽和、部分飽和的情形。

本發明說述的“亞單雜環基”是指前述的“單雜環基”進一步去除一個氫原子衍生的至少一個環碳原子被選自 O、S、N 的雜原子替代的二價單環狀基團。單雜環基可以為 3-8 員雜環基、3-8 員飽和雜環基、3-6 員雜環基、4-7 員員雜環基、5-7 員雜環基、5-6 員雜環基、5-6 員含氧雜環基、3-8 員含氮雜環基、5-6 員含氮雜環基、5-6 員飽和雜環基等。“3-8”員飽和雜環基，其實例包括但不限於氮

雜環丙烷基、氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基、氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基、硫雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡咯基、四氫噁吩基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,2-噻唑烷基、1,3-噻唑烷基、四氫-2H-吡喃基、四氫-2H-噻喃基、呋啶基、呋嗪基、吡咯基、嗎啉基、1,4-二氧雜環己烷基、1,4-氧硫雜環己烷基；“3-8”員部分飽和雜環基，其實例包括但不限於 4,5-二氫異噁唑基、4,5-二氫噁唑基、2,5-二氫噁唑基、2,3-二氫噁唑基、3,4-二氫-2H-吡咯基、2,3-二氫-1H-吡咯基、2,5-二氫-1H-咪唑基、4,5-二氫-1H-咪唑基、4,5-二氫-1H-吡唑基、4,5-二氫-3H-吡唑基、4,5-二氫噻唑基、2,5-二氫噻唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、2H-噻喃基、4H-噻喃基、2,3,4,5-四氫吡啶基、1,2-異噁嗪基、1,4-異噁嗪基或 6H-1,3-噁嗪基等。稠雜環包括并雜環基、螺雜環基、橋雜環基，可以是飽和的、部分飽和的或不飽和的，但不是芳香性的。稠雜環基是稠合到苯環、5-6 員的單環環烷基、5-6 員單環環烯基、5-6 員單環雜環基或 5-6 員單環雜芳基的 5-6 員單環雜環基環。所述的并雜環基可以為 6-11 員并環基、7-10 員并環基、6-10 員并環基、6-12 員飽和并環基，代表性實例包括但不限於：3-氮雜雙環[3.1.0]己烷基、3,6-二氮雜雙環[3.2.0]庚烷基、3,8-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、3,7-二氮雜雙環[4.2.0]辛烷基、八氫吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-b]吡咯基、八氫吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪基、八氫-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、2,3-二氫苯并呋

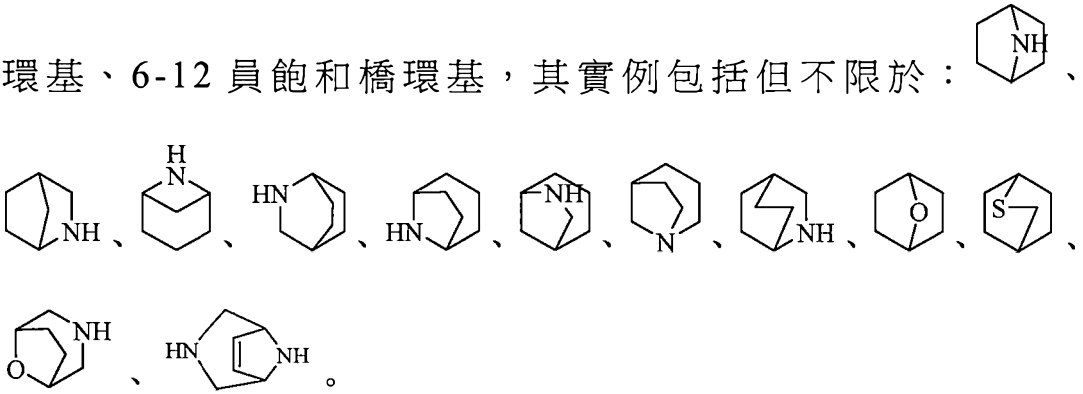
喃-2-基、2,3-二氫苯并呋喃-3-基、二氫吡啶-1-基、二氫吡啶-2-基、二氫吡啶 3-基、2,3-二氫苯并噻吩-2 基、八氫-1H-吡啶基、八氫苯并呋喃基。

所述的螺雜環基可以為 6-12 員螺雜環基、7-12 員螺雜環基、7-12 員含 N 螺雜環基、6-12 員飽和螺環基，其



本發明說述的“亞螺雜環基”是指前述的“螺雜環基”進一步去除一個氫原子衍生的至少一個環碳原子被選自 O、S、N 的雜原子替代的二價螺環狀基團。

所述的橋雜環基可以為 6-11 員橋雜環基、7-11 員橋雜



本發明所述“芳基”，是指含有 6-14 個碳原子的環狀

芳香性基團，包括 6-8 員單環芳基和 8-14 員稠環芳基，較佳 6-8 員單環芳基。6-8 員單環芳基可以是苯基、吡唑、環辛四烯基等。8-14 員稠環芳基可以是萘、菲等。

本發明所述“雜芳基”可以是 5-10 員雜芳基，是指至少一個環碳原子被選自 O、S、N 的雜原子替代的芳香性的環狀基團，較佳 1-3 個雜原子，同時包括碳原子、硫原子被氧代的情況，例如碳原子被 C(O)替代，硫原子被 S(O)、S(O)₂ 替代。雜芳基包括單雜芳基和稠雜芳基，在不特別指明的情況下，包括可能形成的所有單環、稠環、全部芳香、部分芳香的情形。單雜芳基可以為 5-7 員雜芳基、5-6 員雜芳基，其實例包括但不僅限於呋喃基、咪唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、噻嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。在某些實施例中，稠雜芳基是稠合到苯基環、5 員或 6 員單環環烷基、5 員或 6 員單環環烯基、5 員或 6 員單環雜環基、或 5 員或 6 員單環雜芳基的 5 員或 6 員單環雜芳環，其中稠合的環烷基、環烯基和雜環基被作為獨立氧代基或硫代基的一個或兩個基團選擇性取代。稠雜芳基可以為 8-12 員并雜芳基、9-10 員并雜芳基，例子包括但不限於苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氫喹啉-2-基、5,6-二氫異喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吲唑基、吲哚基、異喹啉基、萘啶基、嘌呤基、喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉-2-

基、5,6,7,8-四氫喹啉基、5,6,7,8-四氫喹啉-4-基、5,6,7,8-四氫異喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氫并[c][1,2,5]噁二唑基和 6,7-二氫并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)酮基。

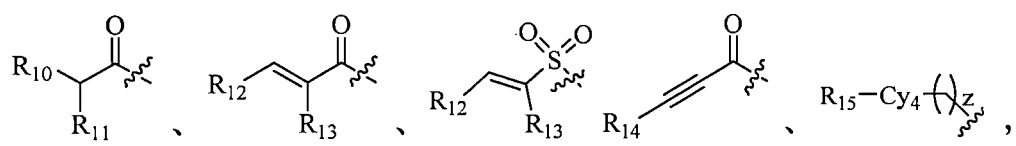
本發明所述的“藥學上可接受的鹽”是指可藥用的酸和碱的加成鹽或其溶劑化物。這樣的可藥用鹽包括諸如以下的酸的鹽：鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸、亞硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、氫碘酸、鏈烷酸(諸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 是 $0 \sim 4$))等。碱的鹽：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽等。本領域技術人員知曉多種無毒的可藥用加成鹽。

本發明式(I)化合物的“立體異構體”是指當式(I)、(I-A)、(I-B)化合物存在不對稱碳原子時，會產生對映異構體；當化合物存在碳碳雙鍵或環狀結構時，會產生順反異構體；當化合物存在酮或肟時，會產生互變異構體，所有式(I)、(I-A)、(I-B)化合物的對映異構體、非對映異構體、消旋異構體、順反異構體、互變異構體、幾何異構體、差向異構體及其混合物，均包括在本發明範圍中。

本發明所述的“warhead”指的是能夠與親核試劑形成共價鍵的部分。“親核試劑”是指向親電體供給電子對以在反應中形成化學鍵的物質。在一些實施方案中，親核試劑可為氧親核試劑，例如，水或羥基；氮親核試劑，例如，胺；或硫親核試劑，例如，硫氫基，諸如，胱氨酸殘基側鏈中的硫氫基。

本發明所述的“warhead”是指抑制劑中可逆地或不可

逆地參與供體(例如，蛋白質)與底物的反應的部分。
warhead 可(例如)與蛋白質形成共價鍵，或可生成穩定過渡態，或是可逆不可逆烷基化劑。例如，warhead 可為抑制劑上可參與鍵形成反應的官能基，其中在 warhead 的一部分與供體(例如蛋白質的氨基酸殘基)之間形成新的共價鍵。warhead 是親電體且“供體”是親核劑，諸如半胱氨酸殘基側鏈。適宜做 warhead 部分的包括但不限於以下結構：

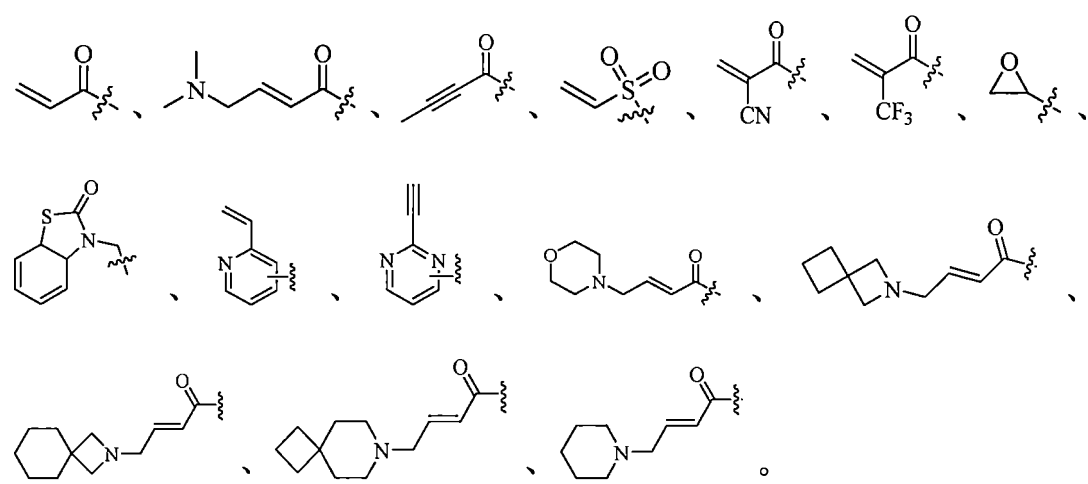


R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅ 分別獨立的選自氫、鹵素、氰基、C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、Cy₄ 或任選被取代基取代的 C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基、Cy₄、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基，所述取代基選自：羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、C₁₋₄ 烷基磺醯氨基、3-12 員雜環基；

Cy₄ 選自 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基。

z 為 0-4 的整數。

更佳的具體實例為：



本發明提供的成纖維細胞生長因子受體(FGFR)不可逆抑制劑，或其藥學上可接受的鹽、立體異構體對成纖維細胞生長因子受體具有高效的和高選擇性的抑制作用，可以應用於 FGF/FGFR 異常介導的相關疾病治療，尤其是在癌症疾病方面的治療。

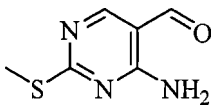
具體實施方式

本文中使用的縮寫“NMP”是指 N-甲基吡咯烷酮；“DIPEA”是指 N,N-二異丙基乙胺；“TLC”是指薄層色譜；“PE:EA”是指石油醚:乙酸乙酯；“TFA”是指三氟乙酸；“THF”是指四氫呋喃；“EA”是指乙酸乙酯；“DCM:MeOH”是指二氯甲烷:甲醇；“DCM”是指二氯甲烷；“MTBE”是指甲基叔丁基醚；“TFAA”是指三氟乙酸酐；“TEA”是指三乙胺；，“LAN”是指四氫鋁鎂；“Boc”是指叔丁氧羰基；“MsCl”是指甲磺酰氯；“DEAD”是指偶氮二甲酸二乙酯；“PPh₃”是指三苯基磷；“mCPBA”是指間氯過氧苯甲酸；“LC-MS”是指液相色譜-質譜聯用。

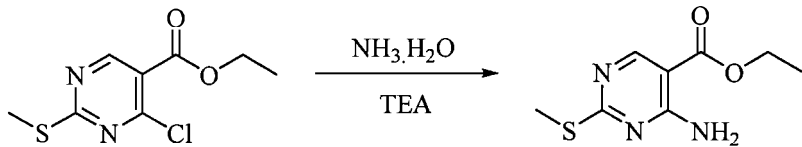
根據下述實施例及實驗例，可以更好地理解本發明。

然而，本案所屬技術領域中具有通常知識者容易理解，實施例所描述的內容僅用於說明本發明，而不應當也不會限制申請專利範圍中所詳細描述的本發明。另外，下述實施例及實驗例中所涉及的材料、儀器等，除有特殊說明外，均可以從商業途徑購得。

製備例 1:中間體 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛的合成

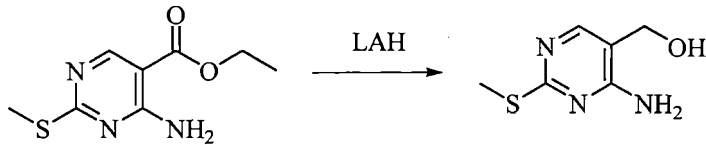


步驟 1: 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯的合成



將原料 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(15 g, 64.4 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(100 mL)中，加入三乙胺(19.6 g, 193.4 mmol, 3.00 eq)，降溫至 0℃，緩慢加入氨水(7.8 g, 1288 mmol, 20.0 eq)，加完升至室溫反應過夜，LC-MS 檢測反應完全，靜置分液，水相用乙酸乙酯萃取一次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經甲基叔丁基醚漿洗後得白色固體狀產物(11.8 g, 產率: 87%)。

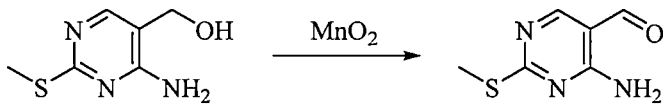
步驟 2: (4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇的合成



將原料 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(11.8 g,

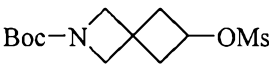
55.3 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(100 mL)中，降溫至 0℃，分批加入四氫鋁鋰(4.8 g, 127.4 mmol, 2.3 eq)，加完自然升至室溫反應 2 小時，LC-MS 檢測反應完全，向體系中加入四氫呋喃(100 mL)，降溫至 0℃，依次緩慢加入水(10 mL)和 15%NaOH(10 mL)，過濾，濾液乾燥，濃縮得黃色固體狀產品(10.0g，粗品)。

步驟 3: 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛的合成

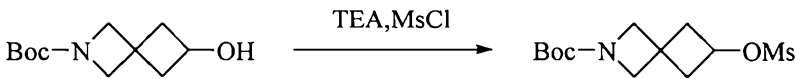


將原料(4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇(10.0 g,粗品, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(100 mL)中，加入二氧化錳(40.6 g, 467.2 mmol, 8.4 eq)，室溫反應過夜，LC-MS 檢測反應完全，過濾，濾液乾燥，濃縮，粗品經乙酸乙酯漿洗後得黃色固體狀產物(7.7 g，兩步產率: 82.3%)。

製備例 2: 中間體 6-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



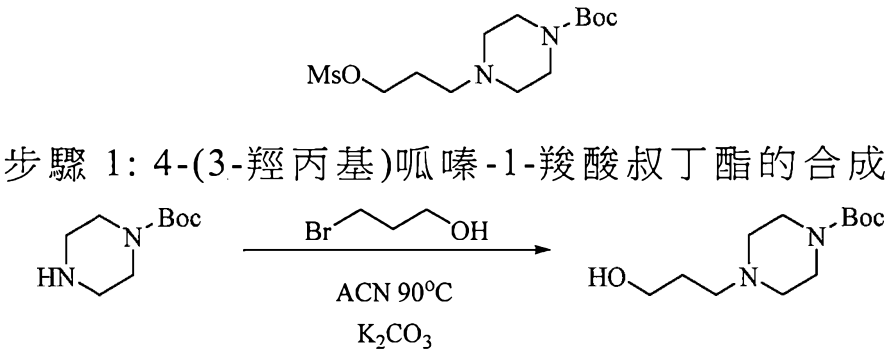
步驟 1: 6-((甲基磺醯基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



將原料 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(1.1 g, 5 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(15 mL)，加入三乙胺(1.5 g, 15 mmol, 3.0 eq)和甲磺醯氯(573 mg, 5 mmol, 1.0 eq)，

室溫反應 2 小時。LC-MS 檢測反應完全，反應液倒入水中，二氯甲烷萃取，合併有機相，飽和食鹽水洗滌兩次，乾燥，濃縮得白色固體狀產物(1.2 g，產率: 82%)。

製備例 3:中間體 4-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



將原料叔丁基 哌嗪-1-羧酸酯(7 g, 0.0376 mol, 1.0 eq)溶於乙腈(50 mL)，加入 3-溴丙烷-1-醇(5.2 g, 0.0376 mol, 1.0 eq)和碳酸鉀(15.5 g, 0.1127 mol, 3.0 eq)。反應四個小時後 TLC 檢測反應完全，減壓濃縮，殘留物倒入水(200 mL)中，再加入二氯甲烷(200 mL×3)萃取，有機相乾燥，濃縮得黃色液體狀產品(8.82 g，收率: 96%)。

步驟 2: 4-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成

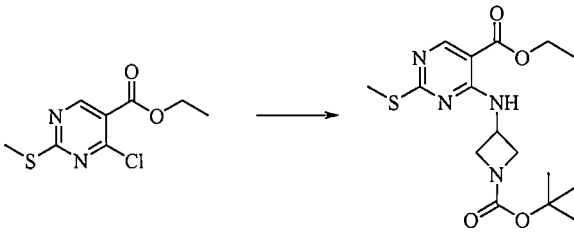


將原料 4-(3-羥丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(8.82 g, 0.0361 mol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(80 mL)，加入三乙胺(16.4 g, 0.1623 mol, 4.5 eq)和甲磺醯氯(6.28 g, 0.0541 mol, 1.5 eq)的二氯甲烷(20 mL)溶液，反應 12 小時，TLC 檢測反應完全。向反應瓶中加入水(100 mL)，二氯甲烷萃取(100

mL×3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE:EA=1:1)純化得黃色液體狀產品(6.58 g, 收率:57%)。

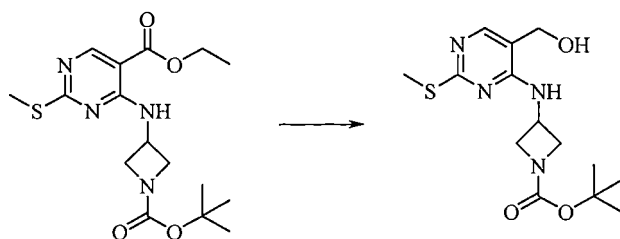
實施例 1：1-(1-(1-丙烯鹽基吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氮嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成(化合物 1)

步驟 1：4-((1-(叔丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯的合成



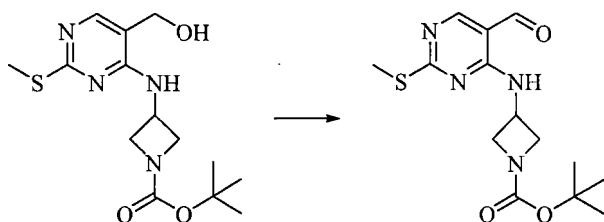
將 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5.0 g, 21.5 mmol, 1.0 eq)溶解在 1,4-二氧六環(30 mL)中，加入三乙胺(7.6 g, 75.3 mmol, 3.5 eq)和 3-氨基氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(4.4 g, 25.8 mmol, 1.2 eq)，95℃加熱反應 10 h，TLC 監測反應完全，反應液冷卻至室溫，濃縮，加入水(50 mL)，乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE:EA=10:1~3:1)，得到 4-((1-(叔丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(7.5 g, 收率:95%)。

步驟 2：3-((5-(羥甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將四氫鋁鋰(1.2 g, 31.6 mmol, 1.5 eq)溶於 THF(50 mL)中，降溫至 0℃，加入 THF(20 mL)溶解的 4-((1-(叔丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-基)氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯(7.5 g, 20.4 mmol, 1.0 eq)，0℃反應 2.5 h，TLC 監測反應完全，冰浴下加入水(1.2 mL)，攪拌 10 min，加入質量分數 15%的氫氧化鈉水溶液(1.2 g)，攪拌 15 min，加入水(3.5 mL)，攪拌 10 min，抽濾，濾餅用 THF 少量多次洗滌，濾液用無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100: 1~ 20: 1)，得到 3-((5-(羥甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.09 g，收率:47%)。

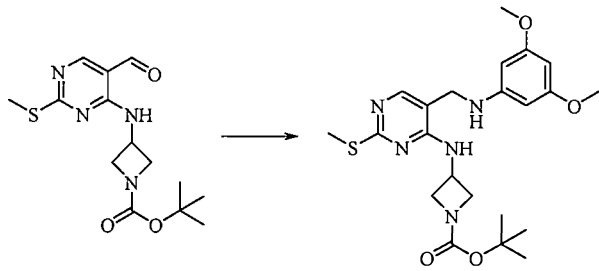
步驟 3: 3-((5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將 3-((5-(羥甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.1 g, 9.5 mmol, 1.0 eq)溶於 THF(60 mL)中，加入二氧化錳(6.6 g, 75.7 mmol, 8.0 eq)，45℃攪拌反應 12 h，TLC 監測反應完全，經矽藻土過濾，濾餅

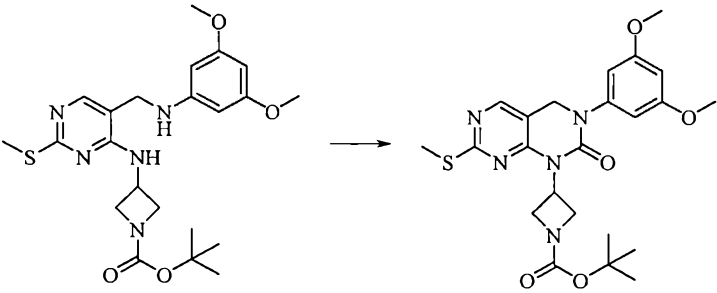
用 THF 少量多次洗滌，濾液濃縮，得到 3-((5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.76 g，收率:90%)。

步驟 4：3-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



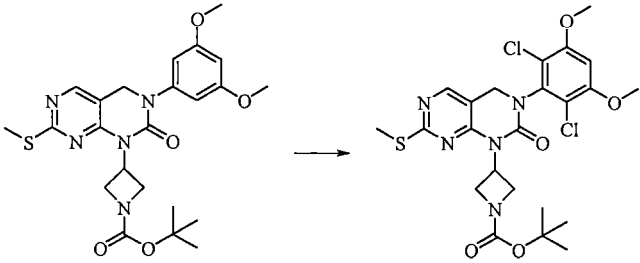
將 3-((5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 3.1 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(15 mL)中，加入醋酸(0.5 mL)和 3,5-二甲氧基苯胺(0.7 g, 4.6 mmol, 1.5 eq)，攪拌反應 15 min，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(3.3 g, 15.4 mmol, 5.0 eq)，攪拌反應 8 h，TLC 監測反應完全，用飽和碳酸氫鈉溶液調節溶液 pH=7~8，DCM 萃取(3×50 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1~60:1)，得到 3-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(973 mg，收率: 70%)。

步驟 5：3-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸叔丁酯的合成



將 3-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 2.2 mmol, 1.0 eq)溶於 THF(20 mL)中，降溫至 0℃，加入三乙胺(657.5 mg, 6.5 mmol, 3.0 eq)和固體三光氣(771.5 mg, 2.6 mmol, 1.2 eq)，室溫攪拌反應 2 h，75℃ 反應 1.5 h，LC-MS 監測反應完全，冷卻至室溫，加入飽和氯化銨水溶液(50 mL)，DCM 萃取(3×50 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1~60:1)，得到 3-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸叔丁酯(845 mg，收率:80%)。

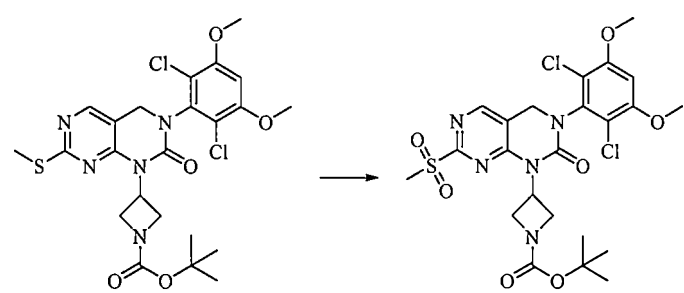
步驟 6：3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將 3-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-甲酸叔

丁酯(1.9 g, 3.9 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(20 mL)中，降溫至 0℃，加入 DCM(2 mL)溶解的磺醯氯(1.3 g, 9.6 mmol, 2.5 eq)，0℃攪拌反應 15 min，將反應液滴加入飽和碳酸氫鈉水溶液中(50 mL)，DCM 萃取(3×50 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM：MeOH=100:1~60:1)，得到 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.67 g，收率:61%)。

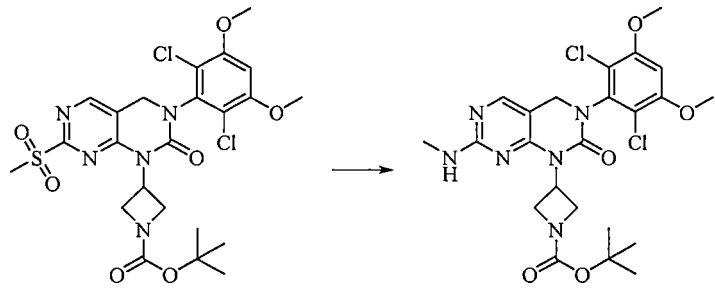
步驟 7：3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(800.0 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(20 mL)中，降溫至 0℃，加入間氯過氧苯甲酸 (496.2 mg, 2.8 mmol, 2.0 eq)，0℃攪拌反應 2 h，LC-MS 監測反應完全，反應液直接進行下一步，無需純化。

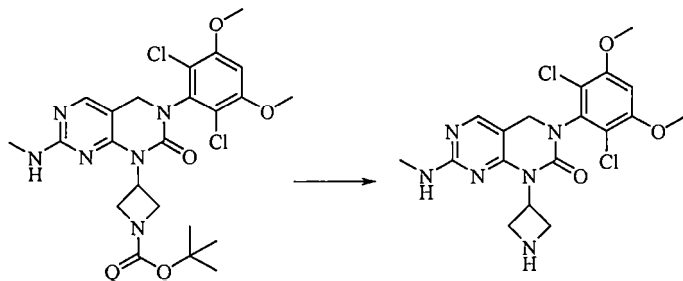
步驟 8：3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環

丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺酰基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯上一步反應液加入蜂管中，加入甲胺水溶液(10 mL)，45℃ 密封反應 2 h，LCMS 監測反應完全，冷卻至室溫，分液，水相擁 DCM 萃取(20 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM：MeOH=100:1~60:1)，得到 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(600 mg，兩步收率:77%)。

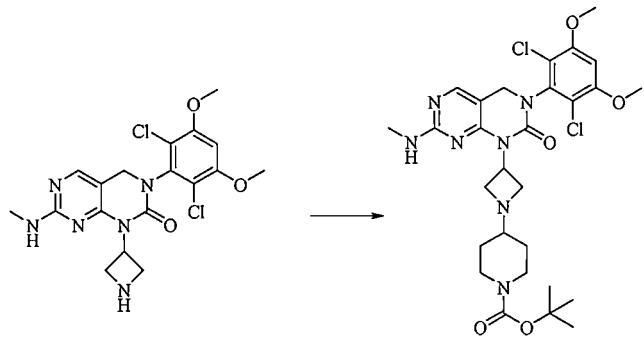
步驟 9：1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環

丁烷-1-羧酸叔丁酯(600.0 mg, 1.1 mmol, 1.0 eq)溶於 EtOH(10 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(25%, 10 mL)，室溫攪拌反應 3 h，LC-MS 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)，DCM 萃取(3×50 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到 1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(460 mg，收率:94%)。

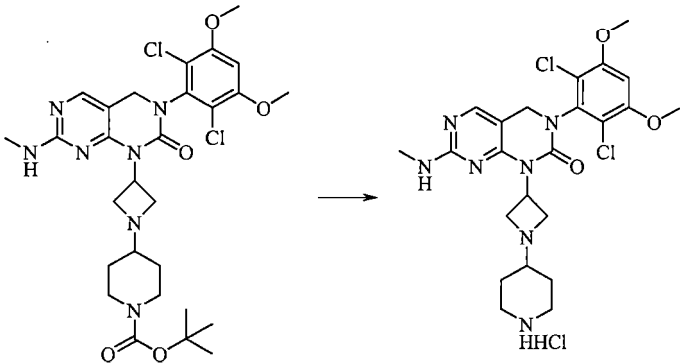
步驟 10：4-(3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-基)吡啶-1-羧酸叔丁酯的合成



將叔丁基 1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(460.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(125 mL)中，加入醋酸(0.5 mL)和 4-氧代吡啶-1-甲酸叔丁酯(330 mg, 1.6 mmol, 1.5 eq)，攪拌反應 2 h，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(665.7 mg, 3.1 mmol, 3.0 eq)，攪拌反應 8 h，TLC 監測反應完全，用飽和碳酸氫鈉溶液調節溶液 pH=7~8，分液，DCM 萃取(2×50 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析

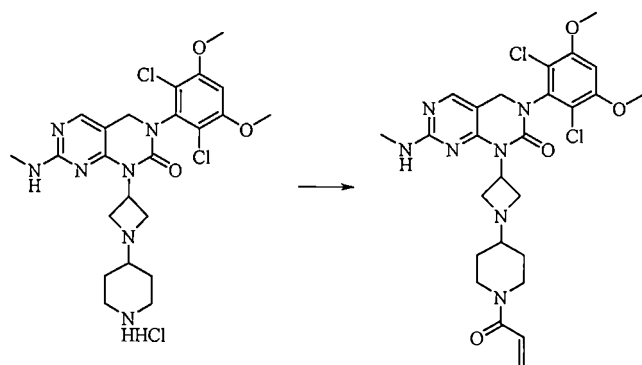
(DCM:MeOH=100:1~20:1)，得到 4-(3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (406.3 mg，收率：62%)。

步驟 11：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(1-(哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽的合成



將 4-(3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(406.3 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq) 溶於 EtOH(15 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(10 mL)，室溫攪拌反應 3 h，LC-MS 監測反應完全，濃縮，得到 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(1-(哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(364.8 mg，收率：100%)。

步驟 12：1-(1-(1-丙烯醯基哌啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



化合物 1

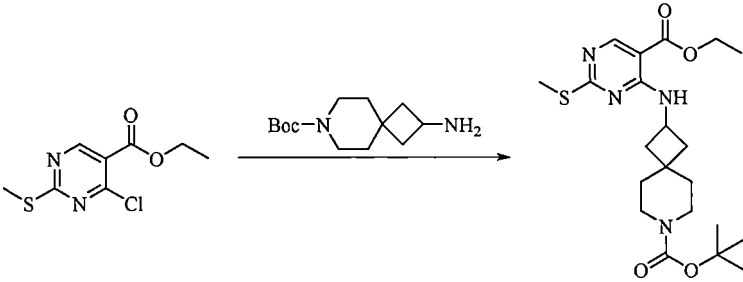
將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(1-(吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽 (364.8 mg, 0.7 mmol, 1.0 eq), 溶於 THF(10 mL)中, 加入三乙胺(198.1 mg, 2.0 mmol, 3.0eq), 攪拌反應 10 min, 緩慢滴加 THF(2 mL)溶解的丙烯醯氯(70.9 mg, 0.8 mmol, 1.2 eq), 室溫攪拌反應 2 h, TLC 監測反應完全, 加入飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL), EA 萃取(2×50 mL), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1~20:1), 得到 1-(1-(1-丙烯醯基吡啶-4-基)氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(200 mg, 收率:53%)。

分子式: $C_{26}H_{31}Cl_2N_7O_4$ 分子量: 576.48
LC-MS(*m/z*)=576.18 [$M+H^+$].

^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ (ppm):8.00 (s, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.03-6.08 (m, 1H), 5.62-5.65 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.28(s, 1H), 3.82-3.95 (m, 10H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.87-2.98 (m, 3H), 2.77-2.78 (s, 3H), 2.26(m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.10 (m, 2H).

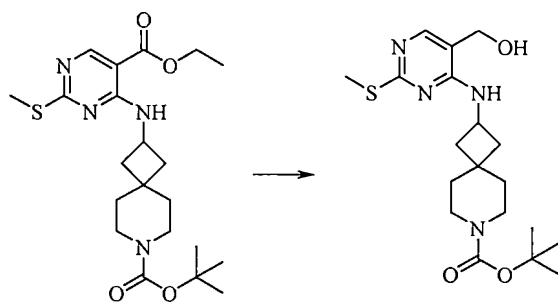
實施例 2：1-(7-丙烯鹽基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氮嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成(化合物 2)

步驟 1：2-((5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



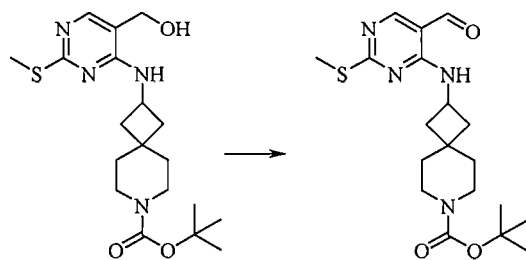
將 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(3.4 g, 14.55 mmol, 1.0 eq)溶解在 1,4-二氧六環(30 mL)中，室溫下依次向體系中加入 2-氨基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(4.2 g, 17.47 mmol, 1.2 eq)和三乙胺(4.4 g, 43.69 mmol, 3.0 eq)，加完升至 98℃ 回流攪拌過夜。TLC 監測反應完全，反應液濃冷卻後加入飽和氯化銨水溶液(100 mL)，攪拌 5 分鐘後再加入二氯甲烷(150 mL×3)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析(200-300 目矽膠；石油醚:乙酸乙酯=40:1)分離得到 2-((5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(6.49 g, 收率: 100%)。

步驟 2：2-((5-(羥甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯合成



在 0℃ 下，將四氫鋁鋰 (842.5 mg, 22.2 mmol, 1.5 eq) 加入四氫呋喃(10 mL)中，攪拌下緩慢滴加 2-((5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(6.49 g, 14.8 mmol, 1.0 eq)的四氫呋喃溶液(30 mL)，體系溫度控制在 5℃ 以下，滴畢，緩慢升至室溫攪拌過夜。TLC 顯示反應完全，將體系冷卻至 0℃，加入水(842.4 mg)，攪拌 20 分鐘後，再在此溫度下滴加 15%氫氧化鈉水溶液(842.5 mg)，攪拌 20 分鐘後，再次在 0℃ 下滴加水(2.5 g)攪拌 40 分鐘後抽濾，濾液無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(200-300 目矽膠；二氯甲烷和甲醇=150:1~40:1)得到 2-((5-(羥甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(3.14 g，收率：57.0%)。

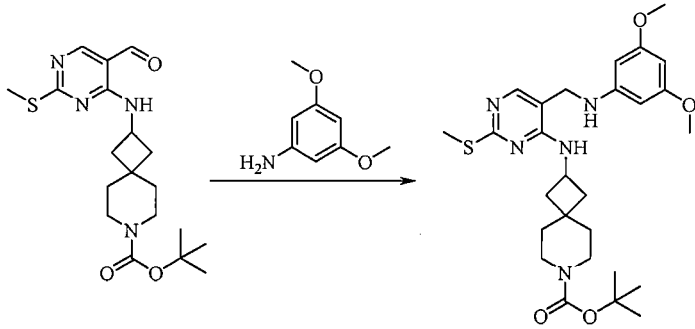
步驟 3：2-((5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將 2-((5-(羥甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜

螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(3.12 g, 7.9 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(20 mL)中，攪拌下室溫下加入二氧化錳(6.8 g, 79 mmol, 10.0 eq)，加畢，室溫攪拌過夜。TLC 顯示反應完全，將體系用矽藻土過濾，濾液無水硫酸鈉乾燥後抽濾，濾液濃縮得到 2-((5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(3.56 g 粗品，收率：100%)。

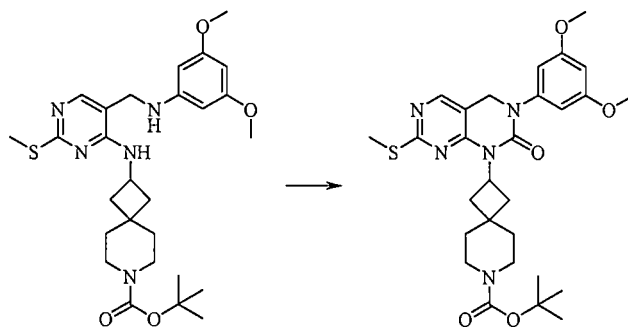
步驟 4：2-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將 2-((5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(3.56 g, 9.0 mmol, 1.0 eq)和 3,5-二甲氧基苯胺(2.06 g, 13.5 mmol, 1.5 eq)溶於四氫呋喃(30 mL)中，滴加乙酸(0.5 mL)，室溫攪拌 1 小時，冰水浴下分批加入三乙醯氧基硼氫化鈉(9.5 g, 45 mmol, 5.0 eq)，升至室溫攪拌過夜。TLC 顯示反應完全，將體系冷卻至 0℃，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(60 mL)，用二氯甲烷(150×3 mL)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(200-300 目矽膠；二氯甲烷和甲醇

=200:1)得到 2-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 (2.89 g, 收率: 61.4%)。

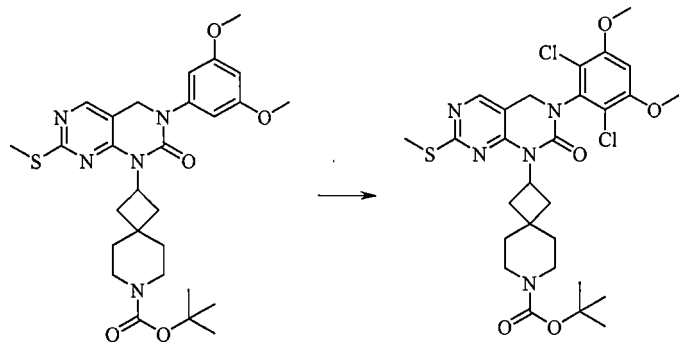
步驟 5：2-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將 2-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 (2.89 g, 5.45 mmol, 1.0 eq) 溶解於四氫呋喃 (20 mL) 中，攪拌下降溫至 0℃，滴加三乙胺 (1.65 g, 16.35 mmol, 3.0 eq)。滴畢在此溫度下攪拌 10 分鐘，滴加三光氣 (1.46 g, 7.08 mmol, 1.3 eq) 的四氫呋喃溶液 (5 mL)，滴畢，緩慢升至室溫攪拌 1 小時，然後升溫至 72℃ 回流 2 小時。LC-MS 顯示無原料，將體系冷卻至室溫，向體系中加入飽和氯化銨水溶液 (50 mL)，用二氯甲烷 (150 mL×3) 萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離 (200-300 目矽膠；二氯甲烷和甲醇=200:1) 得到 2-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 (1.76 g, 收

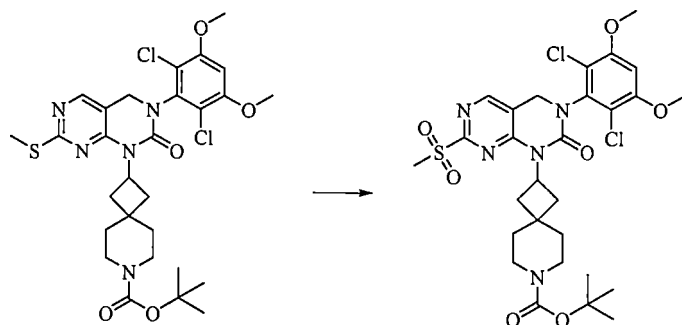
率 58.6%)。

步驟 6：2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



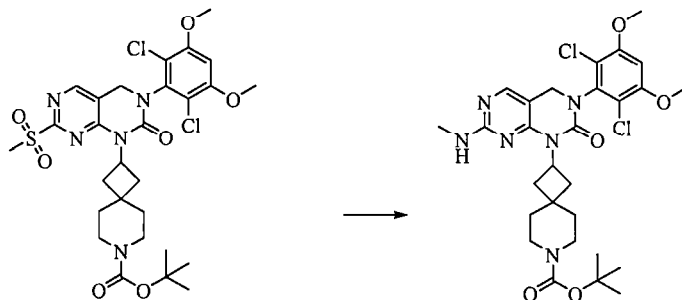
將 2-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(1.76 g, 3.16 mmol, 1.0 eq)溶解於二氯甲烷(15 mL)中，降溫至 0℃，滴加碘醯氯(1.06 g, 7.9 mmol, 2.5 eq)的二氯甲烷溶液(10 mL)。滴畢在此溫度下攪拌 15 分鐘，將反應液滴加到飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到 2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(1.71 g 粗品,收率:89.4%)。

步驟 7：2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將 2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(1.71 g, 2.73 mmol, 1.0 eq)溶解於二氯甲烷 (15 mL)中，降溫至 0℃攪拌 30 分鐘，分批加入間氯過氧苯甲酸(1.17 g, 6.82 mmol, 2.5 eq)的二氯甲烷懸濁液(10 mL)，加完在此溫度下攪拌 15 分鐘，將體系滴加到飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮得到 2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(1.52 g, 收率:84.9%)。

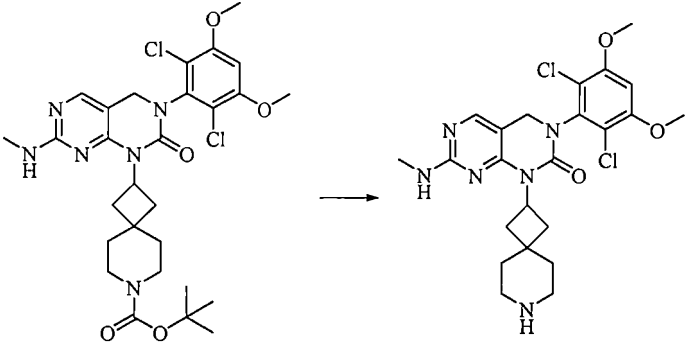
步驟 8：2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將 2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯

基)-2-氧代-3,4-二氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(1.52 g, 2.31 mmol, 1.0 eq)加入到甲胺水溶液(30 mL)中，45℃加熱 3 小時。TLC 顯示反應完全，降至室溫，用二氯甲烷(150 mL×3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(200-300 目矽膠；二氯甲烷和甲醇=200:1~80:1)得到 2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(574.1 mg, 收率 41.3%)。

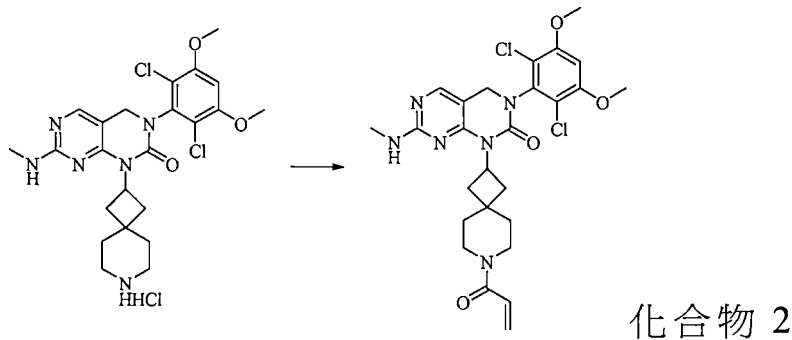
步驟 9：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽的合成



將 2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(574.1 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq)加入到乙醇(4 mL)中，降溫至 0℃，滴加氯化氫乙醇溶液(15 mL)，加完後升至室溫攪拌過夜。TLC 顯示反應完全，將體系濃縮得到 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-*d*]

嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(569.8 mg 粗品，收率 100%)。

步驟 10：1-(7-丙烯醯基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(569.8 mg 粗品，0.94 mmol)加入四氫呋喃(15 mL)中，降溫至 0℃，依次滴加三乙胺(339.9 mg, 3.36 mmol)和丙烯醯氯(121.6 mg, 1.34 mmol)，加完升至室溫攪拌 2 小時。TLC 顯示反應完全，向體系濃中加入飽和氯化銨水溶液(20 mL)，用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(200-300 目矽膠；二氯甲烷和甲醇=200:1~80:1)得到 1-(7-丙烯醯基-7-氮雜螺[3.5]壬-2-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(180.75 mg, 2 步收率 34.2 %)。

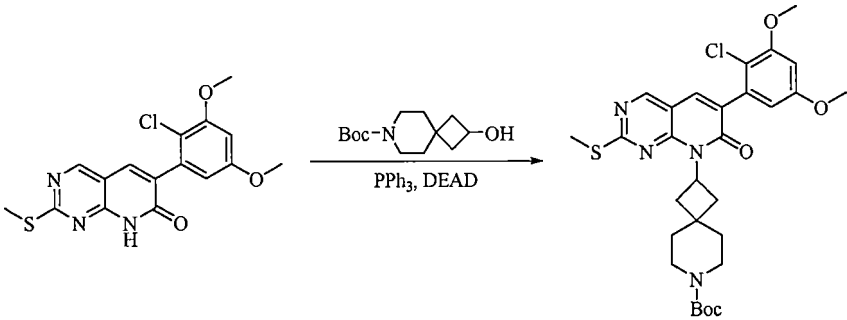
分子式：C₂₆H₃₀Cl₂N₆O₄ 分子量：561.46
LC-MS(Pos, *m/z*)=562.2 [M+H⁺].

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 7.98 (s, 1H),

6.97-7.01 (m, 1H), 6.73-6.83 (m, 1H), 6.03-6.07 (m, 2H), 5.62-5.75 (s, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.31-3.50 (m, 4H), 2.78-2.79 (s, 3H), 2.25-2.35 (m, 4H), 1.51-1.58 (m, 4H).

實施例 3：8-(7-丙烯鹽基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成(化合物 3)

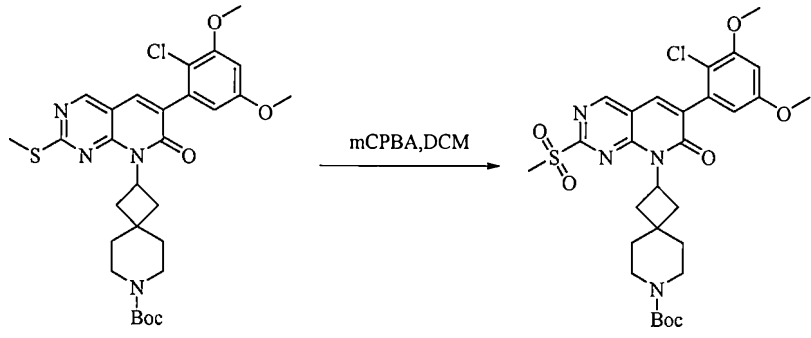
步驟 1：2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(726 mg, 2 mmol, 1.0 eq)、2-羥基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(483 mg, 2 mmol, 1.0 eq)和三苯基磷 (787 mg, 3 mmol, 1.5 eq) 溶解在四氫呋喃(10 mL)中，緩慢加入偶氮二甲酸二乙酯(522 mg, 3 mmol, 1.5 eq)，25℃反應 4 h。TLC 監測反應完全，反應液倒入水中，加入 EA 萃取，合併有機相，濃縮，粗品經過矽膠柱層析純化(PE:EA=2:1)得 2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-7-氮

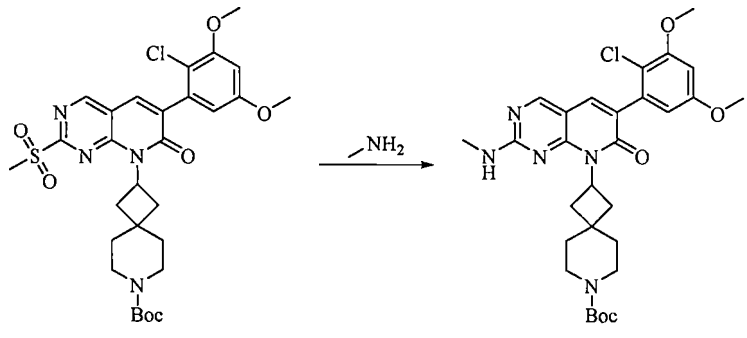
雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(1.1 g, 收率 93%)。

步驟 2：2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基磺基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將 2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(587 mg, 1 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(10 mL)中，加入間氯過氧苯甲酸(246 mg, 1 mmol, 1.0 eq, 質量分數 70%)，25℃反應 2 h，TLC 監測反應完全，反應液不經處理直接用於下步。

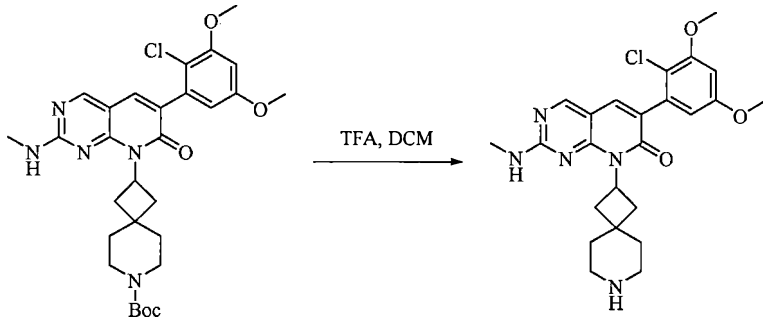
步驟 3：2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯的合成



將上步所得反應液直接加入甲胺水溶液中(10 mL),

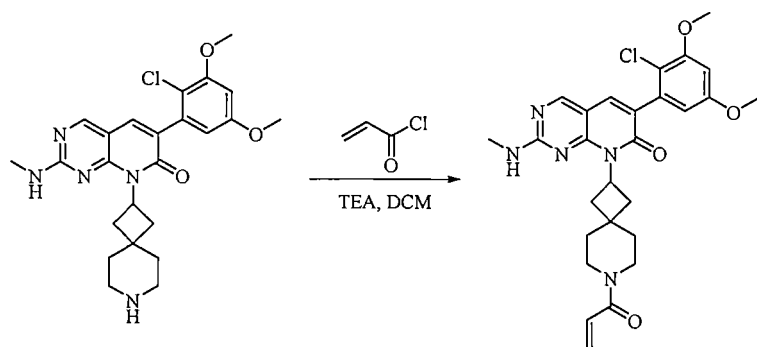
25°C 反應 4 h。LC-MS 檢測反應完全，反應液靜止分液，有機相乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE: EA=1: 1)得 2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(230 mg, 收率 40%)。

步驟 3：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-酮的合成



將 2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(230 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(5 mL)中，加入三氟乙酸(1 mL), 25°C 反應 2 h。TLC 監測反應完全，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM: MeOH =10: 1)得 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-酮(100 mg, 收率 53%)。

步驟 4：8-(7-丙烯醯基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



化合物 3

將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-酮(100mg, 0.213 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(2 mL)中，加入三乙胺(65 mg, 0.639 mmol)和丙烯醯氯(19.2 mg, 0.213 mmol)。25℃反應 2 h，TLC 監測反應完全，反應液倒入水中，加入二氯甲烷萃取，合併有機相，濃縮，粗品經過矽膠柱層析(EA 洗脫)得 8-(7-丙烯醯基-7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(60 mg, 產率 54%)。

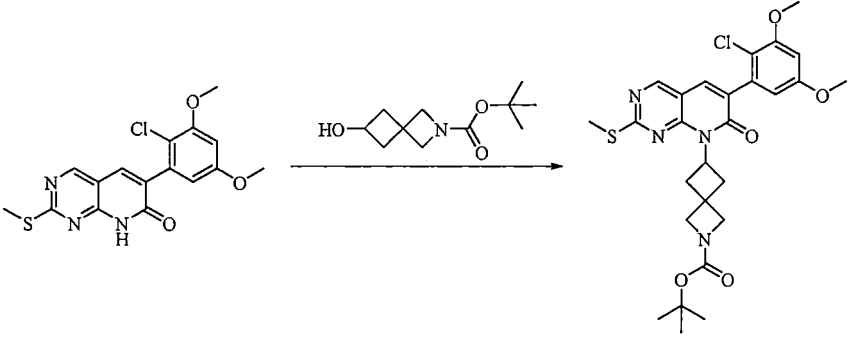
分子式： $C_{27}H_{30}ClN_5O_4$ 分子量：524.02
LC-MS(Pos, m/z)=524.2 [$M+H^+$]

^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.92 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59-6.60 (m, 1H), 6.04-6.08 (m, 2H), 5.62-5.65 (d, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.91-2.92 (m, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.47 (s, 2H).

實施例 4 8-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并

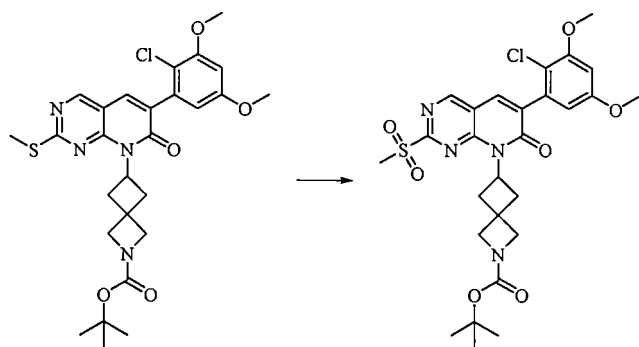
[2,3-*d*]嘧啶-7-(8*H*)-酮的合成(化合物 4)

步驟 1：6-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



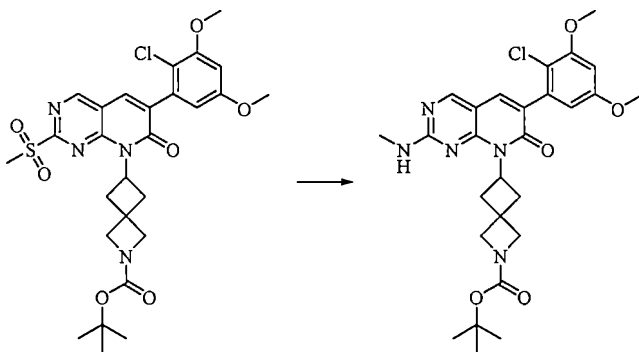
將原料 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(300 mg, 0.825 mmol, 1.2 eq)溶解在 THF(7.5 mL)中，加入 6-羥基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(49 mg, 0.229 mmol, 1 eq)和三苯基膦(180 mg, 0.687 mmol, 3 eq)，冷卻至 0℃，氮氣保護下，滴加 DEAD(120 mg, 0.687 mmol, 3 eq)，緩慢升至室溫攪拌過夜。TLC 監測反應完全，向反應液中加入水(5 mL)，攪拌 10 min，DCM 萃取，濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(PE:EA=10:1~5:1)得到類白色固體狀產品(603 mg 粗品)。

步驟 2：6-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



將中間體 6-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(603 mg 粗品, 按 0.971 mmol 計, 1 eq)溶於 DCM(5 mL)中, 冷卻至 0℃ 以下, 加入 mCPBA(263 mg, 1.068 mg, 1.1 eq), 0℃ 反應 1 小時, TLC 監測反應完全, 反應液不經處理直接投下步反應。

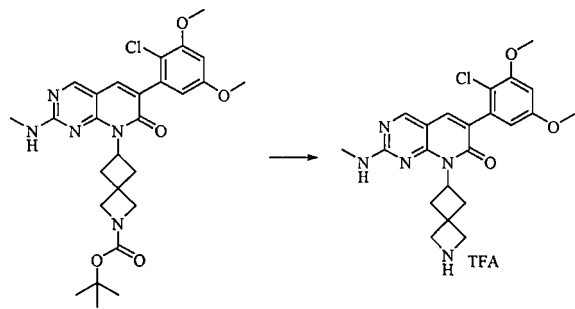
步驟 3：6-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成：



將上步所得反應液中加入甲胺溶液(20 mL)中, 封管內 50℃ 反應過夜, DCM 萃取(20 mL×3), 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液濃縮, 粗品經矽膠柱層析分離(PE:EA=5:1~1:1)得到類白色固體狀產品(187 mg)。

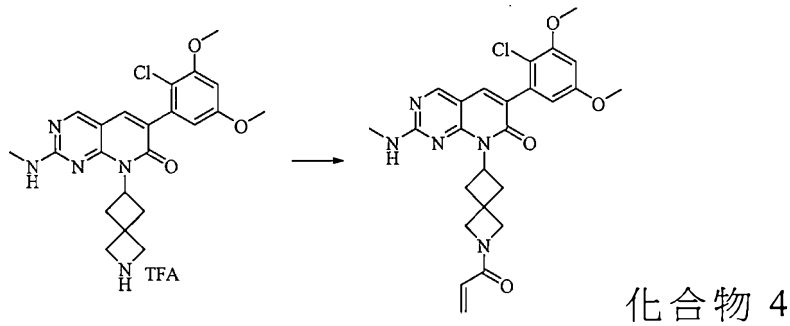
步驟 4：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮 三氟乙

酸鹽的合成：



將中間體 6-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(187 mg)溶於 DCM(3 mL)中，冷卻至 0℃，加入 TFA(3 mL)，攪拌升至室溫反應 2 小時，TLC 監測反應完全，減壓濃縮得到產物(109 mg 粗品)，直接投下一步反應。

步驟 5：8-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-(8*H*)-酮的合成：



將中間體 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)-8-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮 三氟乙酸鹽(109 mg 粗品)溶於 THF(5 mL)中，加入三乙胺(124 mg, 1.23 mmol, 5 eq)，冷卻至-10℃，緩慢加入丙烯醯氯(26.6 mg, 0.296 mmol, 1.2 eq)的 DCM(5 mL)溶

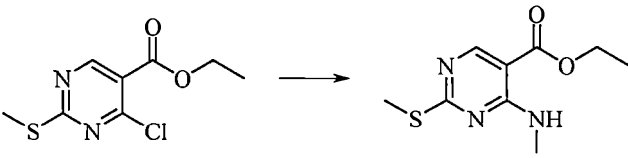
液，攪拌反應 1 小時，TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉溶液，攪拌，DCM 萃取(20 mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(DCM: MeOH=150: 1~80: 1)得到白色固體狀產品(12 mg, 收率: 9.8%)。

分子式: C₂₅H₂₆ClN₅O₄ 分子量: 495.96
LC-MS(Pos, *m/z*)=496.2 [M+H]⁺.

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.93 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.20-6.28 (m, 1H), 6.05-6.10 (d, 1H), 5.64-5.67 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.81-3.90 (m, 7H), 2.92(s, 3H), 2.72(s, 3H), 2.16-2.21 (t, 1H).

實施例 5：7-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成(化合物 5)

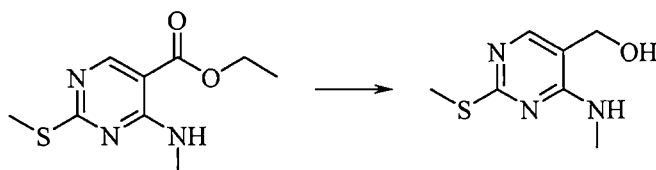
步驟 1：4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯的合成



將 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(22.0 g, 94.55 mmol, 1.0 eq)溶解在 THF(100 mL)中，加入 TEA(28.70 g, 283.65 mmol, 3.0 eq)，緩慢滴加甲胺水溶液(100mL)，溫度不超過 30℃，加畢，室溫(25℃)反應過夜，TLC 監測。

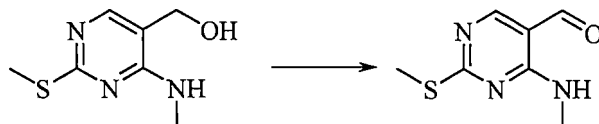
TLC 監測反應完全，減壓旋幹反應液，加入水(50 mL)，室溫(25℃)攪拌 10 min，反應液抽濾，濾餅用水洗滌(少量多次洗滌)，濾餅晾乾，得到固體 4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(16.98 g 粗品)。

步驟 2：(4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇的合成



將四氫鋁鋰(4.01 g, 105.47 mmol, 1.5 eq)溶於 THF(500 mL)中，冰鹽浴降溫至 -10℃ ~ -5℃，緩慢滴加 4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(15.98 mg 粗品, 70.31 mmol, 1.0 eq)的 THF(120 mL)溶液中，滴加過程中控制溫度 -10℃ ~ -5℃，滴加完畢，緩慢升至室溫(25℃)，室溫(25℃)攪拌反應過夜(12h)，TLC 監測。TLC 監測反應完全，依次加水(4 mL)、10%氫氧化鈉水溶液(4 mL)和水(12 mL)淬滅四氫鋁鋰，抽濾，濾餅用 THF 洗滌，濾液合併，加入無水硫酸鎂乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(洗脫劑 PE:EA=5:1, 2:1)得到(4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇(11.24 g, 收率: 86.33%)。

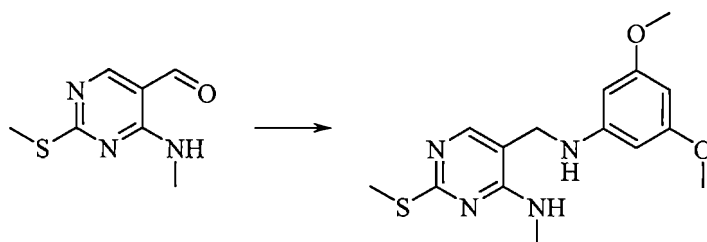
步驟 3：4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛的合成



將(4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇(11.24 g, 60.67 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(582 mL)中，加入二氧化錳

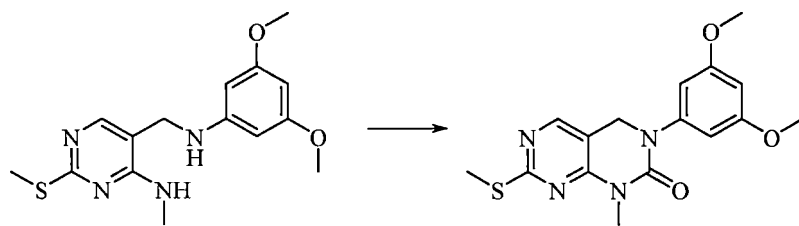
(42.20 g, 485.36 mmol, 8.0 eq)，室溫(25℃)攪拌過夜，TLC 監測。TLC 監測反應完全，反應液用矽藻土抽濾，濾液濃縮，得到 4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(10.68 g, 收率: 96.04%)。

步驟 4：5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-*N*-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺的合成



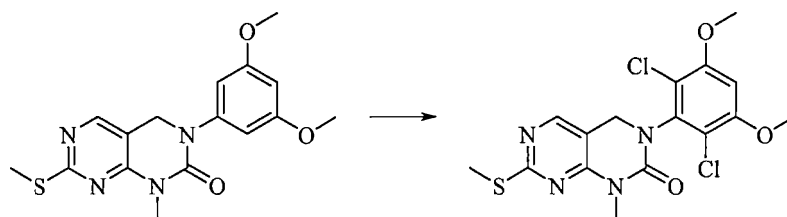
將 4-(甲基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(5.18 g, 28.27 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(173 mL)中，加入 3,5-二甲氧基苯胺(5.20 g, 33.92 mmol, 1.2 eq)，攪拌至溶解，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(21.97 g, 103.67 mmol, 3.7eq)，室溫(25℃)攪拌過夜(12 h)。TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉水溶液調節 pH=7-8，分液，用 DCM(20 mL×3)萃取水相，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(洗脫劑 PE:EA=10:1~4:1)，得到 5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-*N*-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(5.44g，收率: 60.0%)。

步驟 5: 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮合成



將 5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-*N*-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(3.84 g, 12.0 mmol, 1.0 eq)溶於 THF(40.0 mL)中，冰水浴降溫至 0℃，加入 TEA(3.64 g, 18.0 mmol, 1.5 eq)攪拌 5 min，在氮氣保護下，於 0℃ 下緩慢加入三光氣(5.64 g, 36.0 mmol, 3.0eq)的 THF(20.0 mL)溶液，加畢，緩慢升至室溫(25℃)攪拌 2h，然後升溫 70℃ 回流過夜(12h)。TLC 監測反應完全，向反應液加入飽和氯化銨水溶液(20 mL)洗滌，有固體產物析出，過濾，濾餅用冰水洗滌(10 mL×3)，濾餅烘乾，得到 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(2.80g，收率：67.5%)。

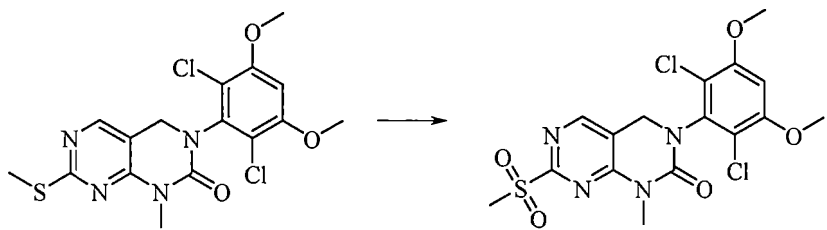
步驟 6：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(2.16 g, 6.24 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(90 mL)中，冰鹽浴降溫至 0℃，緩慢滴加磺酰氯(2.10 g, 15.60 mmol, 2.5 eq)的 DCM(5 mL)溶液，加畢，0

℃ 攪拌 15 min，TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應液。分液，水相用 DCM 萃取(10 mL×3)，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(洗脫劑 MeOH:DCM=0~1:30)，得到 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(620.00 mg，收率:18.5%)。

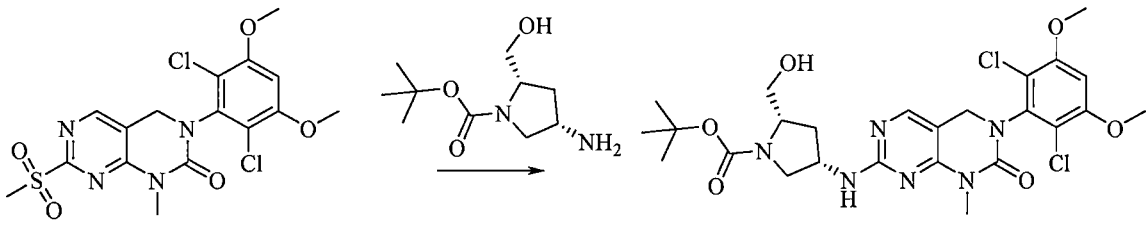
步驟 7：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(620.00 mg, 1.49 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(18 mL)中，冰鹽浴降溫至 0℃，緩慢加入間氯過氧化苯甲酸(70%) (737.70 mg, 2.98 mmol, 2.0 eq)，加畢，緩慢升至室溫(25℃)攪拌過夜(12 h)。TLC 監測反應完全，加入飽和硫代硫酸鈉水溶液(5 mL)，加入飽和碳酸氫鈉水溶液調節 pH=7-8，分液，水相用 DCM 萃取(10 mL×3)，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(洗脫劑 MeOH:DCM=0~1:100)，得到 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲基磺醯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(280.00 mg，收率: 42.0%)。

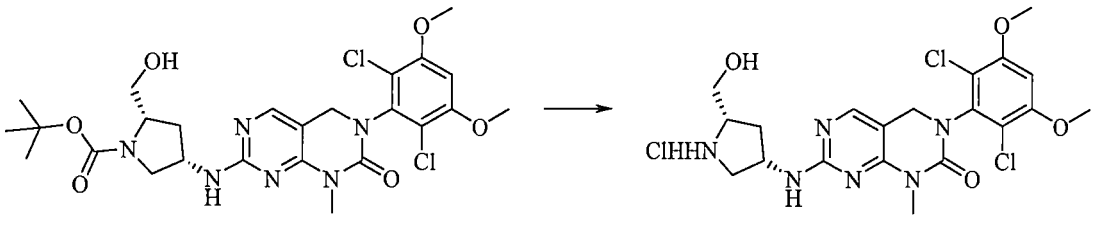
步驟 8：(2*S*,4*S*)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-

甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



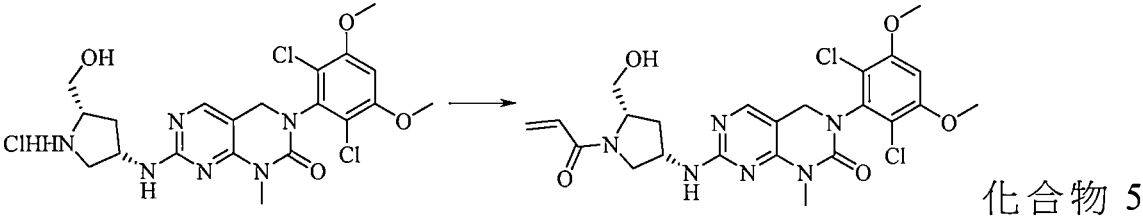
將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮 (280.00 mg, 0.63 mmol, 1.0 eq) 溶於 *N*-甲基-2-吡咯烷酮 (10 mL) 中，加入 (2*S*,4*S*)-4-氨基-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (545.00 mg, 2.52 mmol, 4.0 eq)，TEA (318.40 mg, 3.15 mmol, 5.0 eq)，加畢，反應升溫至 100℃ 過夜 (12 h)。TLC 監測反應完全，加飽和氯化銨水溶液 (10 mL)，水 (10 mL)，EA 萃取 (15 mL×3)，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離 (洗脫劑 MeOH:DCM=0~1:50)，得到 (2*S*,4*S*)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (83.70 mg, 收率: 22.8%)。

步驟 9：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(((3*S*,5*S*)-5-(羟甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-1-甲基-3,4-二氢嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽的合成



將(2*S*,4*S*)-4-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(83.00 mg, 0.142 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(2.0 mL)中，加入氯化氫/乙醇溶液(5 mL)，室溫(25℃)攪拌過夜(12h)。TLC 監測反應完全，減壓濃縮，得到 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(((3*S*,5*S*)-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-1-甲基-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(84.88 mg 粗品)。

步驟 10：7-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(((3*S*,5*S*)-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-1-甲基-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(84.88 mg 粗品, 0.142 mmol)溶於 THF(18 mL)中，加入 TEA(49.48 mg, 0.489 mmol)，室溫(25℃)攪拌 15 min，冰鹽浴降溫至 0℃，緩慢加入丙烯醯氯(14.75 mg, 0.163 mmol)的 THF(1 mL)溶液，加畢，緩慢升至室溫(25℃)攪拌 30 min。TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，用 EA 萃取(20 mL×3)，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析分離(洗脫劑 MeOH:DCM=0~3:100)得到

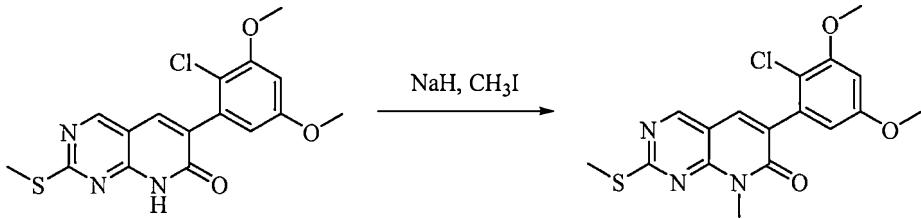
7-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(34.00 mg, 兩步產率 44.6%)。

分子式: $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O_5$, 分子量: 537.40, LC-MS(Pos, m/z)=538.9 $[M+H^+]$.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.01 (s, 1H), 7.40-7.52 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.55-6.69 (m, 1H), 6.10-6.17 (m, 1H), 5.64-5.67 (m, 1H), 5.00-5.07 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.35-4.36 (m, 2H), 4.28-4.29 (m, 3H), 3.83-3.87 (m, 6H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.25-3.26 (m, 3H).

實施例 6：2-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成(化合物 6)

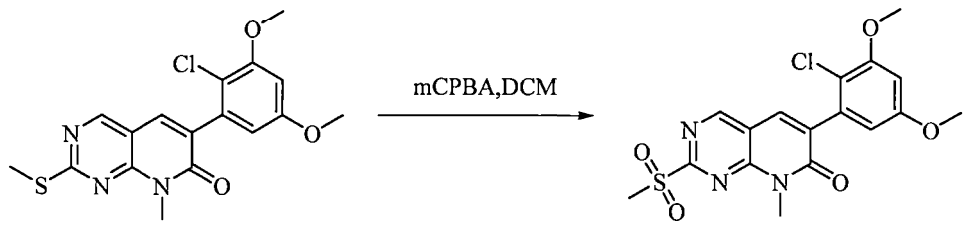
步驟 1：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(600 mg, 1.65 mmol, 1.0eq)溶於四氫呋喃(10 mL),降溫至 0°C,加入氫化鈉(125 mg, 3.63 mmol, 2.2 eq),攪拌兩小時後加入碘甲烷(703 mg, 4.96 mmol, 3.0 eq),室溫攪拌過夜。LC-MS 檢測反應完全,反應液倒入水中,二氯甲烷萃取,合併有機相,乾燥,濃縮,粗

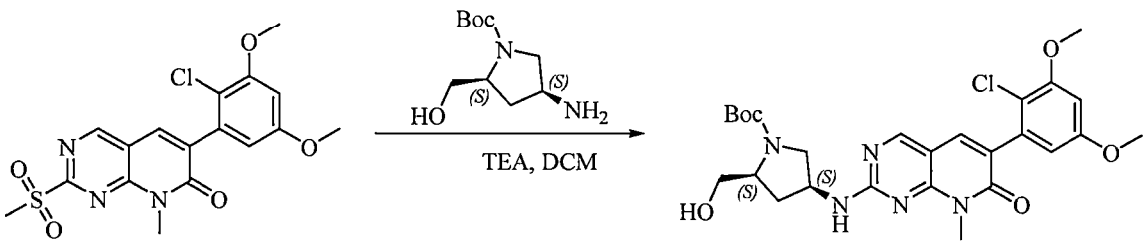
品加入二氯甲烷打漿得 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(400 mg, 收率 60%)。

步驟 2：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(400 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq)溶於 DMF(6 mL)，加入 mCPBA(質量分數 70%，183 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq)，室溫反應兩小時，TLC 檢測反應完全，反應液直接用於下步。

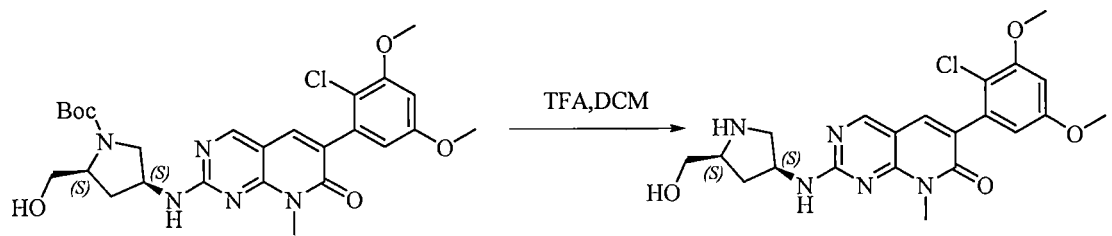
步驟 3：(2*S*,4*S*)-4-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將上步反應液加入事先溶於 DMF(5 mL)的(2*S*,4*S*)-4-氨基-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(230 mg, 1.06 mmol, 1.0 eq)，加入三乙胺(537 mg, 5.30 mmol, 3.0 eq)，50℃反應 4 h，TLC 監測反應完全，反應液倒入水中，加入 EA 萃

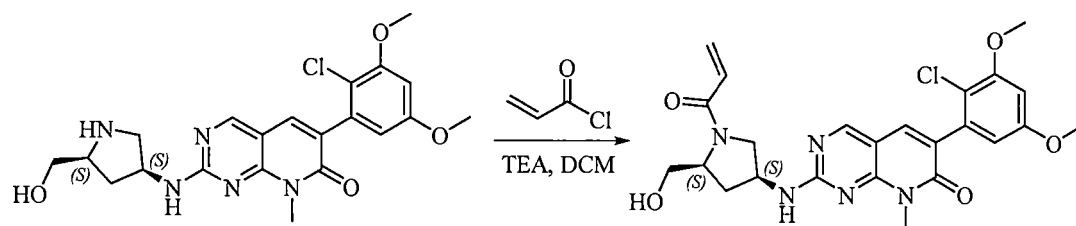
取，合併有機相，用水和飽和食鹽水各洗一次，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE:EA=1:1) (2*S*,4*S*)-4-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(140 mg, 收率 25%)。

步驟 4：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(((3*S*,5*S*)-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 (2*S*,4*S*)-4-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(140 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(2 mL)中，加入三氟乙酸(0.5 mL)，室溫反應兩小時。LC-MS 檢測反應完後，反應液濃縮，粗品經矽膠柱層析 (DCM:MeOH=10:1) 得 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(((3*S*,5*S*)-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(80mg, 收率 70%)。

步驟 5：2-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



化合物 6

將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(((3*S*,5*S*)-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(80 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq)溶解於 DMF(1 mL)和 THF(2 mL)混合溶液中，加入三乙胺(55 mg, 0.54 mmol, 3.0 eq)和丙烯醯氯(16 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq)，室溫反應 2 h。TLC 監測反應完全，反應液倒入水中，加入 EA 萃取，合併有機相，用水和飽和食鹽水各洗一次，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(EA)得 2-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(34 mg, 收率 38%)。

分子式： $C_{24}H_{26}ClN_5O_5$ 分子量：499.95

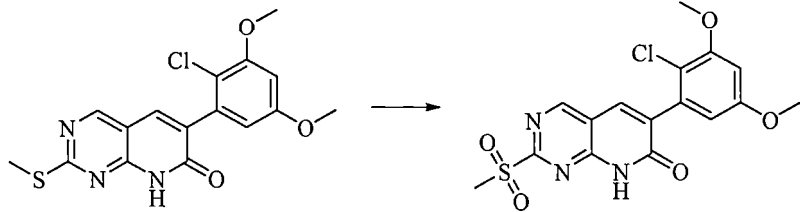
LC-MS(Pos, m/z)=500.1 $[M+H^+]$.

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.47 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50-6.51 (d, 1H), 6.43-6.45 (m, 2H), 5.74-5.77 (m, 1H), 4.72-4.77 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.13-4.17 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.73-3.82 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 1.90 (s, 1H).

實施例 7: 2-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧

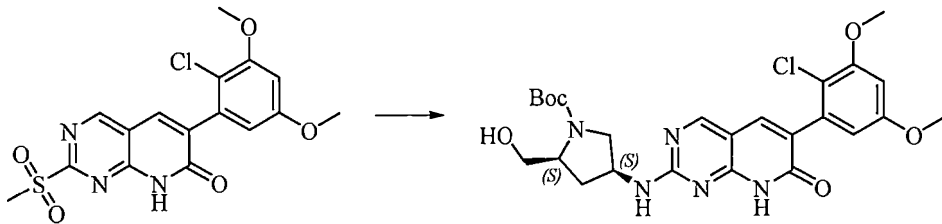
啉-7(8*H*)-酮的合成(化合物 7)

步驟 1：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啉-7(8*H*)-酮的合成



將原料 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啉-7(8*H*)-酮(300 mg, 0.825 mmol, 1.0 eq)加入 THF 中，加熱溶解。降溫至 0℃，滴加 THF 溶解的 mCPBA(318.8 mg, 0.907 mmol, 1.1 eq)。加完攪拌反應 2h，TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉溶液，用 DCM 萃取(20 mL×3)，有機相合併，乾燥，濃縮得 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啉-7(8*H*)-酮(390 mg)。

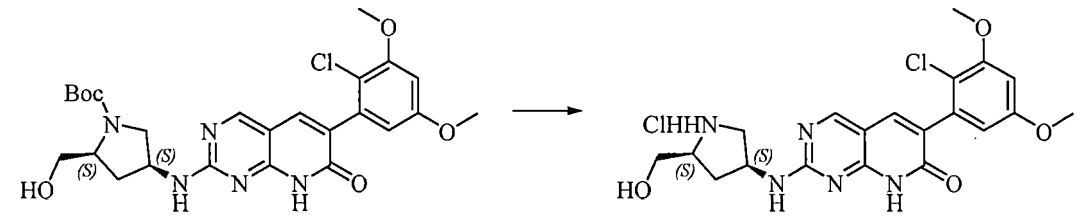
步驟 2：(2*S*,4*S*)-4-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧代-7,8-二氫吡啉并[2,3-*d*]嘧啉-2-基)氨基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啉-7(8*H*)-酮(270 mg, 0.682 mmol, 1.0 eq)、(2*S*,4*S*)-4-氨基-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(295 mg,

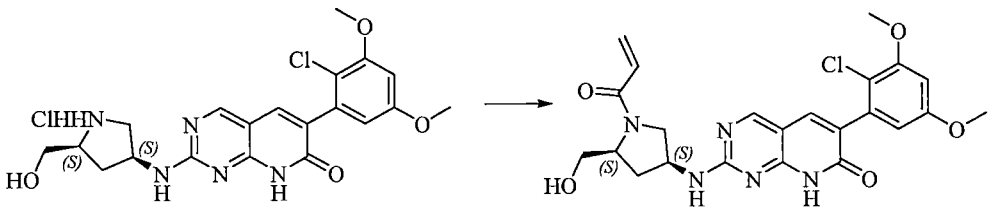
1.364 mmol, 2.0 eq)和 DIPEA(176.3 mg, 1.364 mmol, 2.0 eq)溶於 NMP (5 mL)中，90℃反應 5h。TLC 監測反應完全，將反應液倒入水中 (30 mL)，加入 DCM (30 mL)，攪拌分液，水相用 DCM (20 mL)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液(20 mL)洗，有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化 (PE:EA=10:1~5:1) 得 (2*S*,4*S*)-4-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧代-7,8-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(76 mg, 收率: 21%)。

步驟 3：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(((3*S*,5*S*)-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮鹽酸鹽的合成



將 (2*S*,4*S*)-4-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧代-7,8-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(羥甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(76 mg, 0.143 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇 (5 mL)中，降溫至 0℃，滴加氯化氫乙醇溶液(5 mL)，反應 6 h 後 TLC 監測反應完全，濃縮，粗品用 THF 溶解，濃縮，重複三次，所得粗品直接投入下一步。

步驟 4：2-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



化合物 7

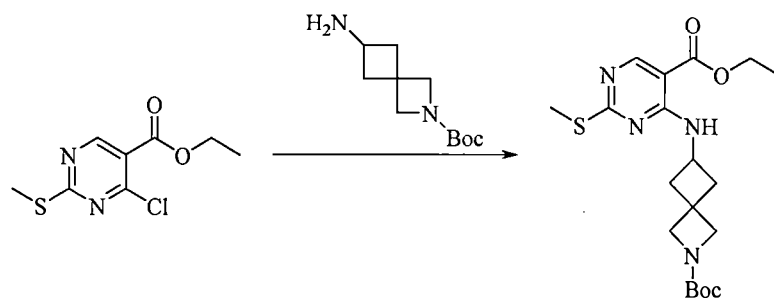
將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(((3*S*,5*S*)-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮鹽酸鹽(粗品, 0.143 mmol, 1.0 eq)溶於 THF (10 mL)中，加入三乙胺 (72.35 mg, 0.715 mmol, 5.0 eq)降溫至 0℃，緩慢加入丙烯醯氯(12.94 mg, 0.143 mmol, 1.0 eq)，反應 1h 後 TLC 監測原料剩餘少許，補加丙烯醯氯(12.94 mg, 0.143 mmol, 1.0 eq)，反應 2h 後 TLC 顯示原料少量剩餘，加入飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)和 DCM(10 mL)，分液，水相用 DCM 萃取(10 mL)，合併有機相，濃縮，粗品經製備薄層色譜分離 (DCM:MeOH=20:1)得 2-(((3*S*,5*S*)-1-丙烯醯基-5-(羥甲基)吡咯烷-3-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(32 mg, 收率: 46%)。

分子式 :C₂₃H₂₄ClN₅O₅ 分子量 : 485.93
LC-MS(Pos , *m/z*)=486.2 [M+H⁺].

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12.12 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91-8.13 (m, 1H), 7.70-7.74 (s, 1H), 6.58-6.68 (m, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 6.23-6.24 (m, 1H), 6.05-6.10 (s, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.79 (m, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (s, 2H).

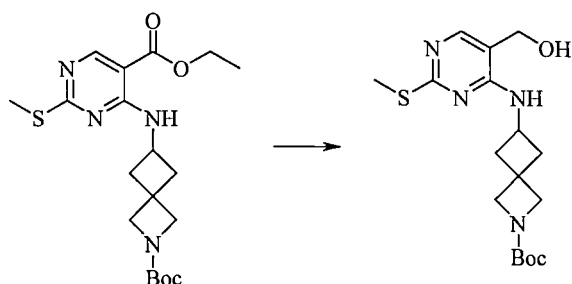
實施例 8：1-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘓啶并[4,5-*d*]嘓啶-2(1*H*)-酮的合成(化合物 9)

步驟 1：6-((5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘓啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



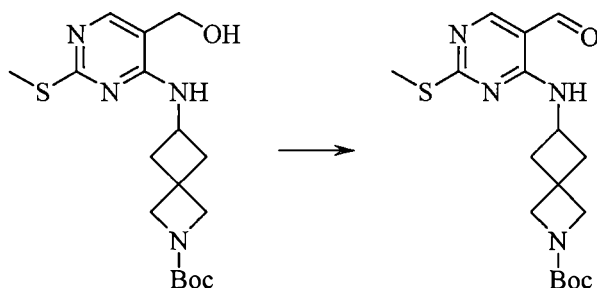
將原料 6-氨基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(5.0 g, 23.55 mmol, 1.0 eq)溶解在四氫呋喃(100 mL)中，室溫下依次加入 4-氯-2-(甲硫基)嘓啶-5-甲酸乙酯(8.2 g, 35.32 mmol, 1.5 eq)和三乙胺(7.1 g, 70.65 mmol, 3.0 eq)，加完室溫攪拌過夜。TLC 監測反應完全，加入飽和氯化銨水溶液(100 mL)，攪拌 5 分鐘，加入二氯甲烷(150 mL×3)萃取，有機相用無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(矽膠規格：200-300 目，二氯甲烷：甲醇=200:1~90:1)得到產品(8.15 g，收率：84.8%)。

步驟 2：6-((5-(羥基甲基)-2-(甲硫基)嘓啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成



將四氫鋁鋰(2.26 g, 59.7 mmol, 3.0 eq)加入四氫呋喃(50 mL)攪拌，降溫至 0℃，攪拌下緩慢滴加 6-((5-(乙氧基羰基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(8.15 g, 19.9 mmol, 1.0 eq)的四氫呋喃溶液(30 mL)，控制溫度在 5℃ 以下反應 6 小時。TLC 顯示反應完全，0℃ 下加入水(2.26 g)攪拌 20 分鐘後，滴加 15% 氫氧化鈉水溶液(2.26 g)，攪拌 20 分鐘，，滴加水(6.78 g)，攪拌 2 小時，抽濾，濾液無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(矽膠規格：200-300 目，石油醚：乙酸乙酯=10:1~3:1)得到產物(2.2 g, 收率：30.5%)。

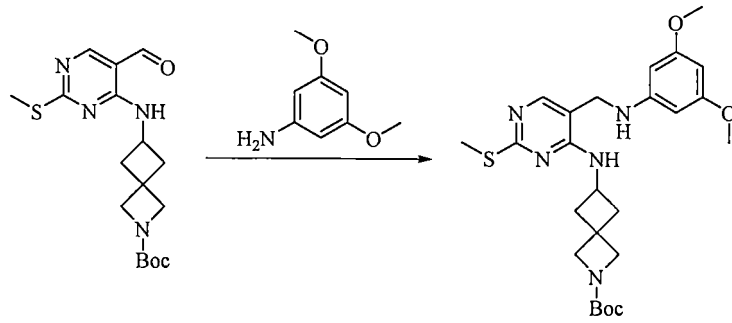
步驟 3：6-((5-甲醯基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯的合成



將 6-((5-(羥基甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(3.03 g, 8.26 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(60 mL)中，攪拌下加入二氧化錳(7.18 g, 82.6 mmol, 10.0 eq)，加畢，室溫攪拌過夜。TLC 顯示反應完全，經矽藻土過濾，濾液無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析(矽膠規格：200-300 目，石油醚：乙酸乙酯=20:1~5:1)分離得到產物(2.70 g, 收率：90.0%)。

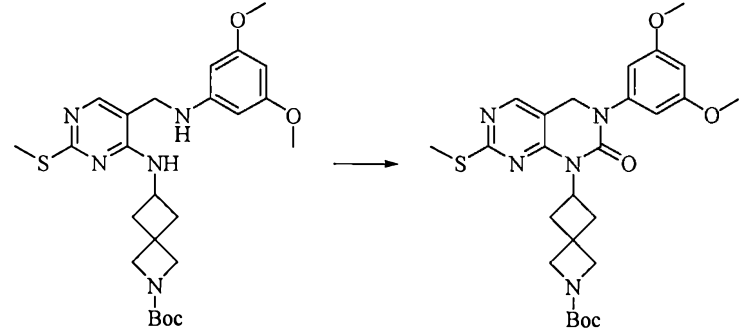
步驟 4：6-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)

嘧啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



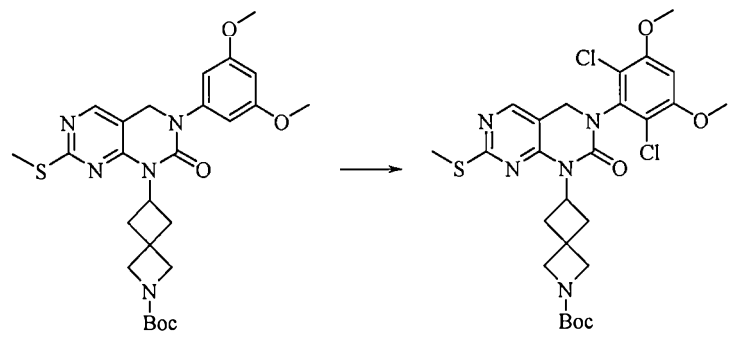
將 6-((5-甲氧基-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(2.6 g, 7.13 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(50 mL)中，攪拌溶解，加 3,5-二甲氧基苯胺(1.63 g, 10.69 mmol, 1.5 eq)和乙酸(0.6 mL)，滴畢，室溫攪拌 2 小時，冰水浴下分批加入三乙氧基硼氫化鈉(7.55 g, 35.65 mmol, 5.0 eq)，加畢，室溫攪拌過夜。TLC 顯示反應完全，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(150 mL)，用二氯甲烷(150×3 mL)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(矽膠規格：200-300 目，石油醚：乙酸乙酯=10:1)得產物(2.68 g，收率：72.4%)。

步驟 5：6-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



將 6-((5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(2.68 g, 5.34 mmol, 1.0 eq)溶解於四氫呋喃(33 mL)中，降溫至 0℃，滴加三乙胺(1.62 g, 16.02 mmol, 3.0 eq)，滴畢，攪拌 10 分鐘，滴加三光氣(2.06 g, 6.94 mmol, 1.3 eq)的四氫呋喃溶液(10 mL)，滴畢，緩慢升至室溫攪拌 1 小時，加熱至 70℃ 反應 3.5 小時。LC-MS 顯示無原料，冷卻至室溫，加入飽和氯化銨水溶液(60 mL)，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(矽膠規格：200-300 目，石油醚:乙酸乙酯=10:1~5:1)得產物(1.69 g, 收率: 60.3%)。

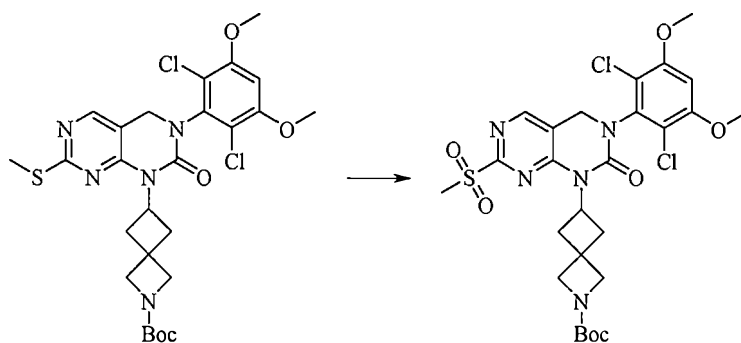
步驟 6：6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



將 6-(3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(1.69 g, 3.2 mmol, 1.0 eq)溶解於二氯甲烷(12 mL)中，降溫至 0℃ 攪拌 30 分鐘，滴加磺醯氯(1.08 g, 8.0 mmol, 2.5 eq)的二氯甲烷溶液(5 mL)，滴畢，此溫度

下攪拌 15 分鐘，TLC 反應完全。將體系滴加到飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)中，攪拌，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(矽膠規格：200-300 目，二氯甲烷:甲醇=200:1)得到產品(702.3 mg，收率：36.9%)。

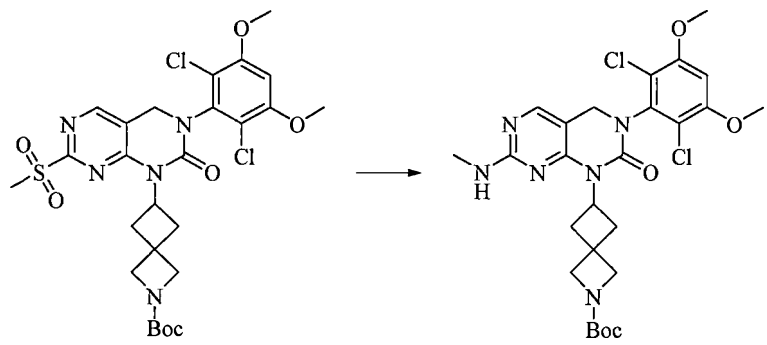
步驟 7：6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



將 6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(448.1 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq)溶解於二氯甲烷 (10 mL)中，降溫至 0℃，攪拌 30 分鐘，分批加入間氯過氧苯甲酸(323.9 mg, 1.87 mmol, 2.5 eq)，加畢，攪拌 3 小時，TLC 監測反應完全。反應液加入飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)，分液，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液減壓濃縮得到產品(589.6 mg 粗品，收率：100.0%)。

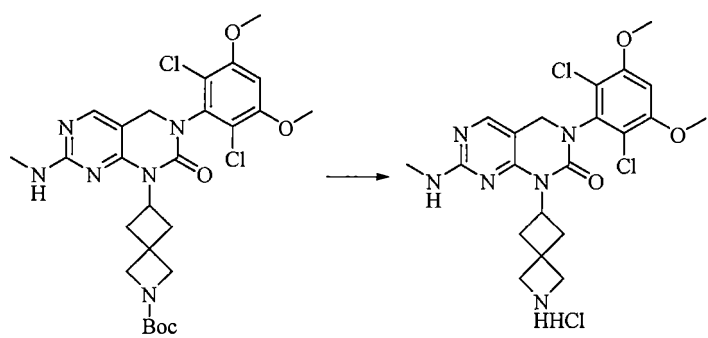
步驟 8：6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜

螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



將 6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺酰基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(335.7 mg 粗品, 0.42 mmol, 1.0 eq)加入到甲胺水溶液(15 mL)中，45℃加熱攪拌 4 小時，TLC 顯示反應完全。降溫至室溫，用二氯甲烷(150 mL×3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(矽膠規格：200-300 目，二氯甲烷:甲醇=200:1~100:1)得到產品(105.5 mg, 收率: 43.3%)。

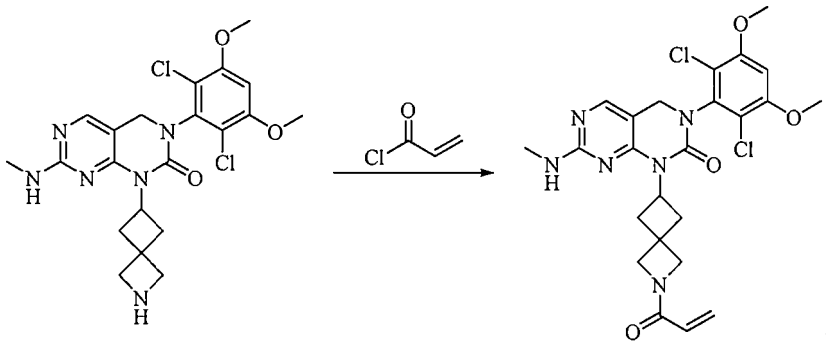
步驟 9：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽的合成



將 6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜

螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(105.5 mg, 0.182 mmol, 1.0 eq) 加入到乙醇(3 mL)中，降溫至 0℃，滴加氯化氫的乙醇溶液(3 mL)，滴畢，升至室溫攪拌 2 小時，TLC 顯示反應完全，將反應液濃縮得到產品(128.6 mg 粗品，收率：100.0%)。

步驟 10：1-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



化合物 9

將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(128.6 mg 粗品, 0.18 mmol, 1.0 eq)加入四氫呋喃(4 mL)中，降溫至 0℃，依次滴加三乙胺(81.3 mg, 0.804 mmol, 4.4 eq)和丙烯醯氯(29.1 mg, 0.321 mmol, 1.7 eq)，滴畢，升至室溫攪拌 2 小時，TLC 顯示反應完全。向體系濃中加入飽和氯化銨水溶液(10 mL)，用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液經製備薄層色譜純化(二氯甲烷:甲醇=30:1)得到產品(11.1 mg, 收率: 11.5%)。

分子式: C₂₄H₂₆Cl₂N₆O₄

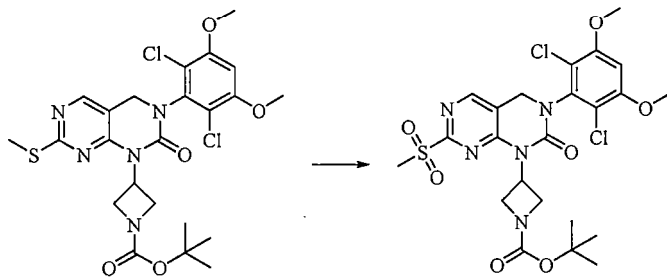
分子量: 533.41

LC-MS(m/z)=533.0 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.98 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.24-6.28 (m, 1H), 6.08-6.09 (m, 1H), 5.63 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.86 (s, 1H), 2.79-2.80 (m, 3H), 2.66-2.68 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.10 (s, 1H), 0.83-0.86 (m, 1H).

實施例 9：1-(1'-丙烯醯基[1,3'-聯吡啶丁啶]-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5- d]嘧啶-2(1H)-酮的合成(化合物 10)

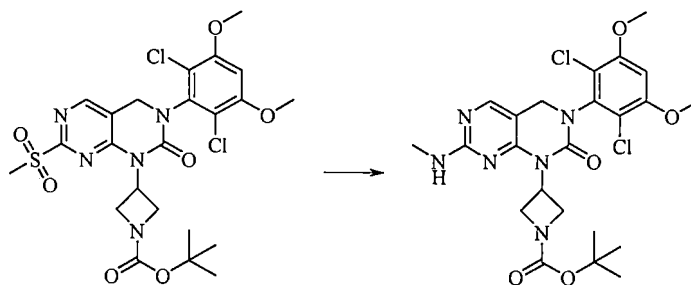
步驟 1：3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5- d]嘧啶-1(2H)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5- d]嘧啶-1(2H)基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(700.0 mg, 1.3 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(20 mL)中，降溫至 0℃，加入間氯過氧苯甲酸(434.2 mg, 2.5 mmol, 2.0 eq)，0℃攪拌反應 2 h，LC-MS 監測反應完全，反應液直接進行下一步，無需純化。

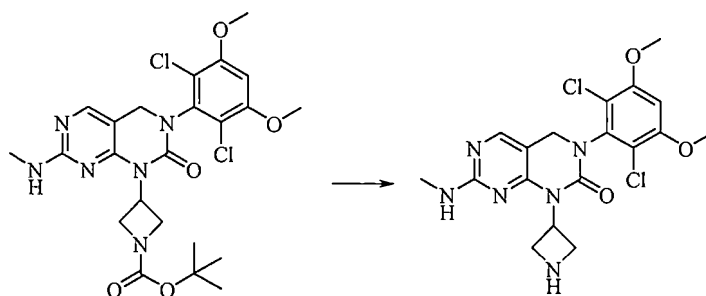
步驟 2：3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5- d]嘧啶-1(2H)-基)氮雜環

丁烷-1-羧酸叔丁酯的合成



將上一步反應液加入封管中，加入甲胺水溶液(10 mL)，45 °C 反應 2 h，LC-MS 監測反應完全，冷卻至室溫，分液，水相用 DCM 萃取(20 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1~60:1)，得到 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(470 mg，兩步收率:69%)。

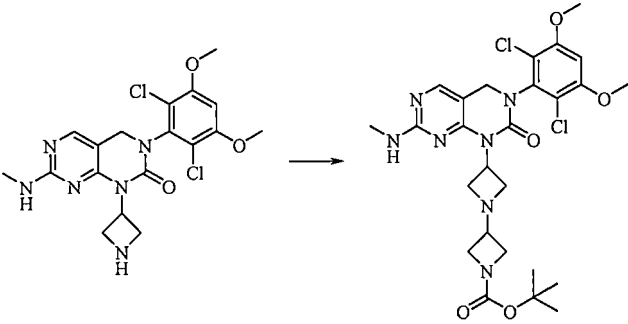
步驟 3：1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-
酮的合成



將 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(470.0 mg, 0.9 mmol, 1.0 eq)溶於 EtOH(10 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(10 mL)，室溫攪拌

反應 3 h，LCMS 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉水溶液(50 mL)，DCM 萃取(3×50 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到 1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(340 mg，收率:89%)。

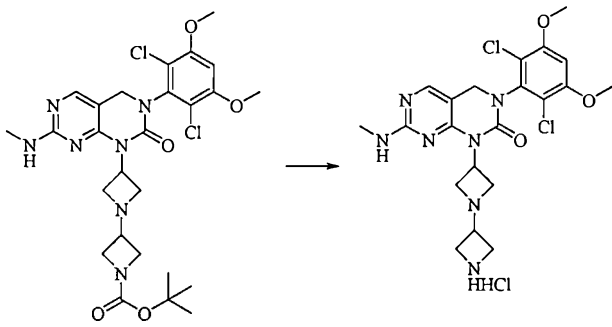
步驟 4：3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-[-1,3'-聯吡丁啶]-1'-羧酸叔丁酯的合成



將 1-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(340.0 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq)溶於 DCM(125 mL)中，加入醋酸(0.5 mL)和 3-氧代氮雜環丁烷-1-羧酸叔丁酯(198.7 mg, 1.2 mmol, 1.5 eq)，攪拌反應 2 h，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(492.1 mg, 2.3 mmol, 3.0 eq)，攪拌反應 8 h，TLC 監測反應完全，用飽和碳酸氫鈉溶液調節溶液 pH=7~8，分液，DCM 萃取(2×50 mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1~20:1)，得到 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧

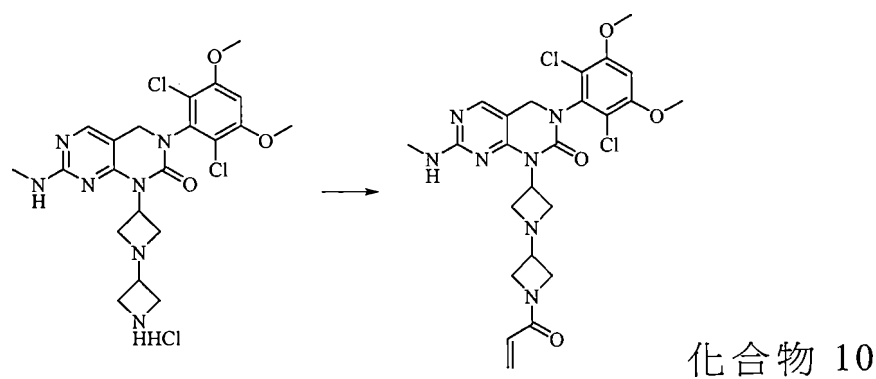
啖-1(2*H*)-基)-[1,3'-聯吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(240 mg，收率：52%)。

步驟 5：1-([1,3'-聯吡啶]-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽的合成



將 3-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-[1,3'-聯吡啶]-1'-羧酸叔丁酯(240.0 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq)溶於 EtOH(15 mL)中，加入氯化氫乙醇溶液(10 mL)，室溫攪拌反應 3 h，LC-MS 監測反應完全，濃縮，得到 1-([1,3'-聯吡啶]-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(320 mg，收率：100%)。

步驟 6：1-(1'-丙烯醯基[1,3'-聯吡啶]-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



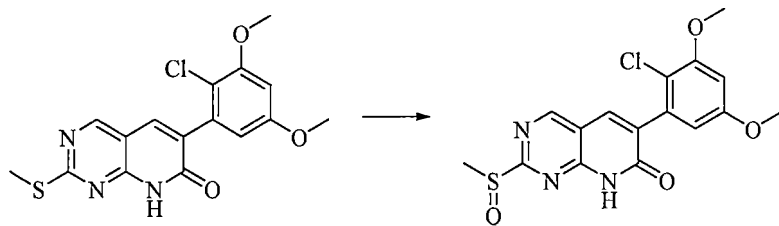
將 1-([1,3'-聯吡丁啶]-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(320.0 mg, 0.6 mmol, 1.0 eq)，溶於 THF(15 mL)中，加入三乙胺(244.1 mg, 2.4 mmol, 4.0eq)，攪拌反應 10 min，緩慢滴加 THF(1 mL)溶解的丙烯醯氯(81.8 mg, 0.9 mmol, 1.5 eq)，室溫攪拌反應 2 h，TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉溶液(20 mL)，EA 萃取(2×50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=100:1~20:1)得到 1-(1'-丙烯醯基[1,3'-聯吡丁啶]-3-基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(100 mg, 收率:30%)。

分子式： $C_{24}H_{27}Cl_2N_7O_4$ 分子量：548.43
LC-MS(*m/z*)=548.1 [M+H⁺].

¹HNMR(400 MHz, DMSO) δ(ppm):8.00 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.25-6.29(m, 1H), 6.05-6.09 (m, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 4.39 (m, 3H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 10H), 3.62-3.64 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.77-2.78 (s, 3H).

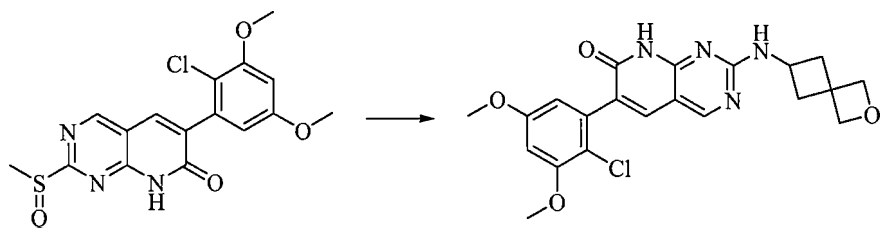
實施例 10：2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-8-(3-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)丙基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成(化合物 12)

步驟 1：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基亞磺醯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



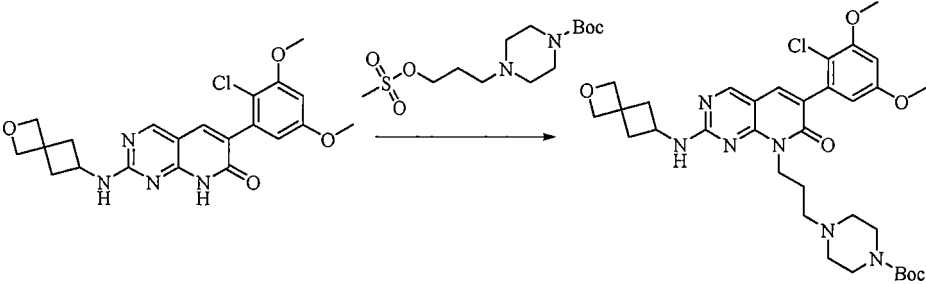
將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(580 mg, 1.754 mmol, 1.0 eq)溶解在四氫呋喃(15 mL)中，降溫 0℃，滴加 70% mCPBA(616.3 mg, 1.754 mmol, 1.1 eq)的四氫呋喃(2 mL)溶液，加完 0℃ -5℃ 攪拌 3h。TLC 監測反應完全，向反應液中依次加入飽和碳酸鈉溶液(10 mL)，飽和食鹽水(10 mL)，硫代硫酸鈉溶液(10 mL)，攪拌 10 min，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基亞磺醯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(605.7 mg, 收率: 100%)。

步驟 2：2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基亞磺醯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(605.7 mg, 1.594 mmol, 1.0 eq)、2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-胺鹽酸鹽(475.5 mg, 3.188 mmol, 2.0 eq)和三乙胺(806 mg, 7.970 mmol, 5.0 eq)溶於 1,4-二氧六環(10 mL)中，加完升溫至 95℃ 反應 2 h。TLC 監測無原料，減壓濃縮，粗品加水(10 mL×1)打漿 10 min，濾餅再用乙酸乙酯(50 mL×2)打漿，過濾，濾餅 60℃ 乾燥得 2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(220 mg, 收率: 32%)。

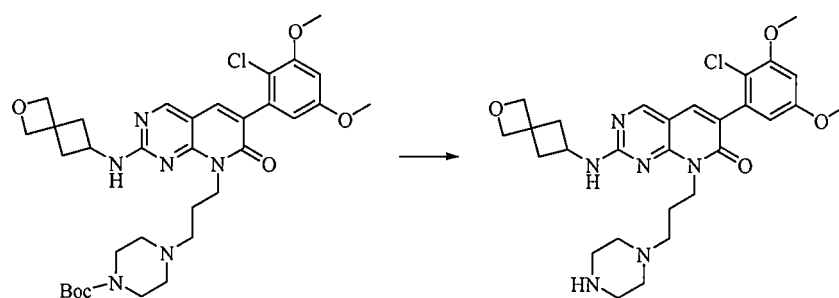
步驟 3: 4-(3-(2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



將 2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(220 mg, 0.5129 mmol, 1.0 eq)溶於 DMF(5 mL)中，加入 4-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(248 mg, 0.769 mmol, 1.5 eq)和碳酸鉀(212.3 mg, 1.539 mmol, 3.0 eq)。加畢，升溫 90℃ 攪拌 0.5 h。TLC 監測無原料，降溫至 30℃，將反應液倒入冰水中，用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱

層析純化(EA:PE=1:2, MeOH:DCM=1:30)得到 4-(3-(2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(288 mg, 收率: 78.6%)。

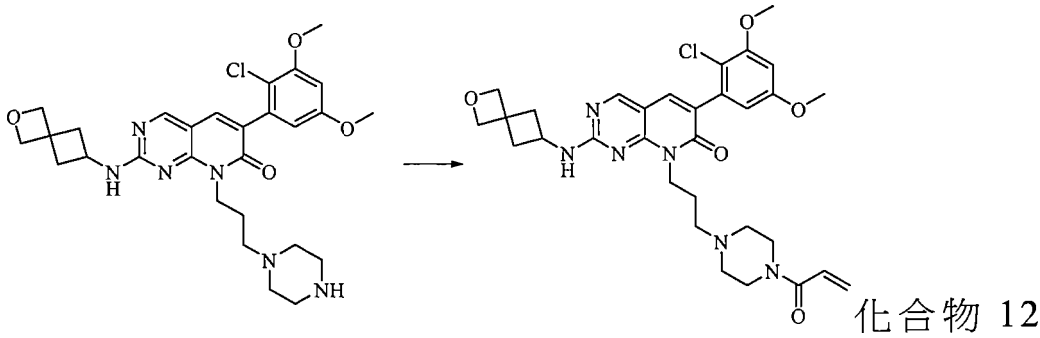
步驟 4：2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-(哌嗪-1-基)丙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)酮的合成



將 4-(3-(2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(288 mg, 0.440 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(5 mL)中，降溫至 0℃，滴加三氟乙酸(1.5 mL)，滴畢，0℃反應 3h，減壓濃縮掉溶劑，粗品用四氫呋喃(50 mL)溶解，濃縮，重複三次，得到油狀液體，加水，用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，水相用碳酸鈉溶液調 pH=8-9，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，有機相合併，乾燥，過濾，濃縮得 2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-(哌嗪-1-基)丙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)酮(129 mg, 收率: 52.8%)。

步驟 5：2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-8-(3-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)丙基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡

啉并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3-(呋嗪-1-基)丙基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)酮(129 mg, 0.2323 mmol, 1.0 eq)溶於四氫呋喃(5 mL)中，加入三乙胺(117.5 mg, 1.162 mmol, 5.0 eq)，降溫至 0℃，滴加丙烯醯氯(21 mg, 0.232 mmol, 1.0 eq)。加完 0℃ 攪拌 1h。TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸鈉溶液(10 mL)，攪拌 20 min，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層色譜純化得到 2-((2-氧雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-8-(3-(4-丙烯醯基呋嗪-1-基)丙基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(56 mg, 收率：39.6%)。

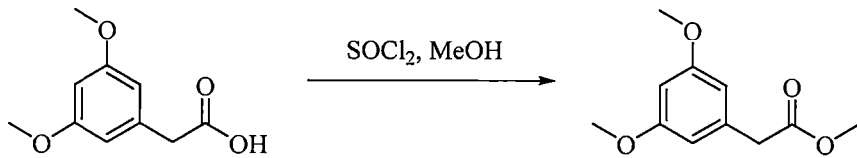
分子式： $C_{31}H_{37}ClN_6O_5$ 分子量：609.13
LC-MS(Pos, m/z)=609.3 [$M+H^+$].

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.16-8.17 (s, 1H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 6.73-6.78(s, 1H), 6.06-6.10 (m, 1H), 5.64-5.67 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.31-3.50 (m, 4H), 2.67 (m, 2H),

2.31-2.51 (m, 6H), 1.26 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.92 (m, 1H).

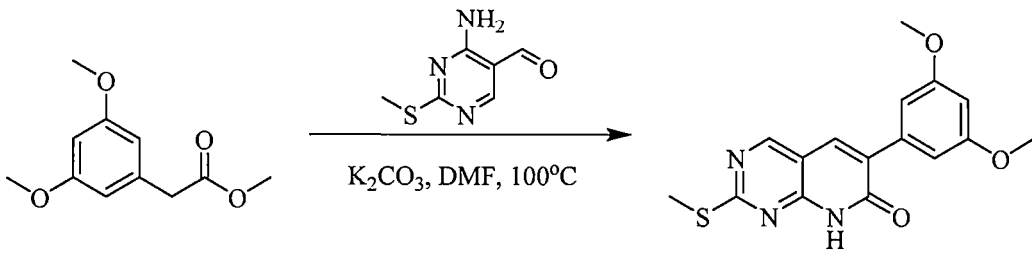
實施例 11: 8-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺環[3.3]庚烷-6-基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成(化合物 15)

步驟 1: 2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯的合成



將 2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸(25 g, 0.13 mol, 1.0 eq)溶於甲醇(250 mL)，加入 DMF(0.5 mL)和氯化亞砷(5 mL)，室溫反應 2 小時，濃縮，加入水，用乙酸乙酯萃取兩次，合併有機相，飽和碳酸氫鈉洗滌兩次，乾燥，濃縮得淡黃色油狀產物(28 g，產率: 100%)。

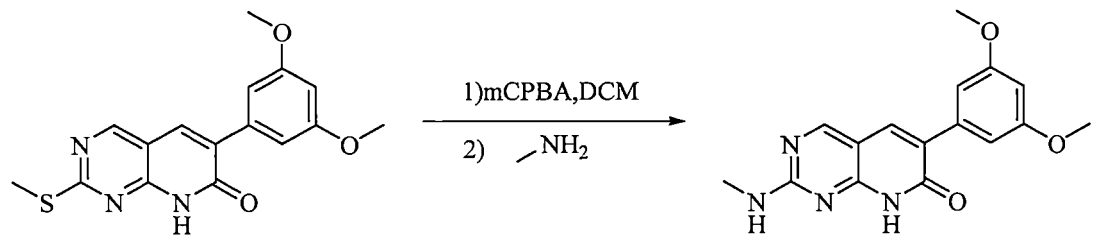
步驟 2: 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成



將 2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯(14.3 g, 68.25 mmol, 1.5 eq)和 4-氨基-2(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(7.7 g, 45.5 mmol, 1.0 eq)溶於 DMF(50 mL)中，加入碳酸鉀(12.5g, 91 mmol, 3.0 eq)，升溫至 70°C 反應 5 小時，LC-MS 檢測反應完，反應液倒入水中，乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗滌兩次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經乙酸乙酯漿洗後

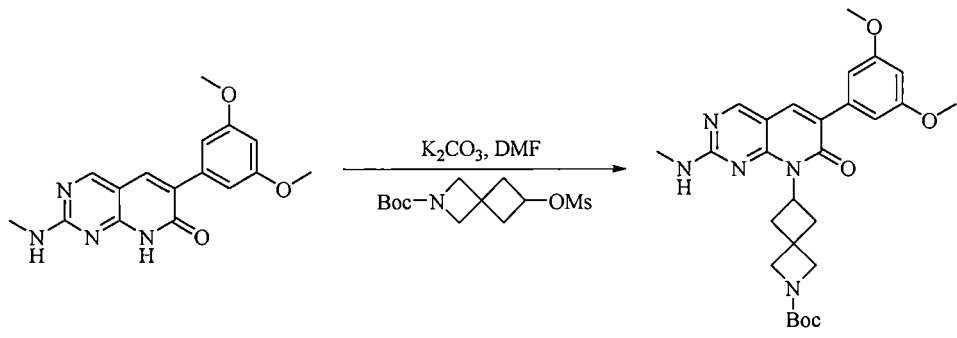
得黃色固體狀產物(3.8 g, 產率: 26%)。

步驟 3: 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(3.8 g, 11.54 mmol, 1.0 eq)溶於 DMF(30 mL)中，降溫至 0℃，加入 70%間氯過氧苯甲酸(2.84 g, 11.54 mmol, 1.0 eq)，反應 2 小時後，將反應液加入到甲胺水溶液(30 mL)中，升溫至 50℃反應 1 小時，反應體系中有固體析出，過濾，濾餅用二氯甲烷淋洗兩次，烘乾得產物(1.9 g, 產率: 53%)。

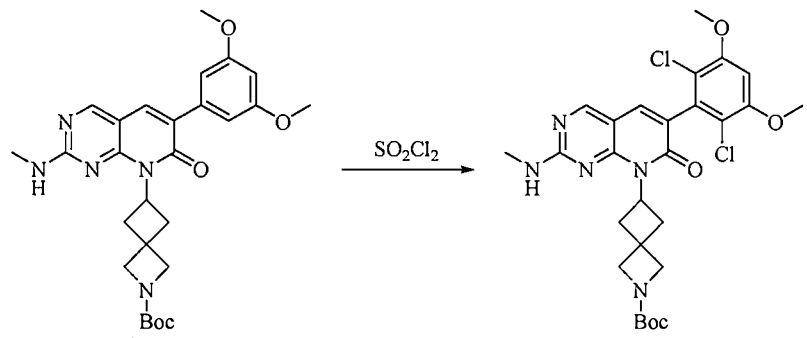
步驟 4: 6-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺環[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



將 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(313 mg, 1 mmol)和 6-((甲基磺基)氧基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(437 mg, 1.5 mmol,

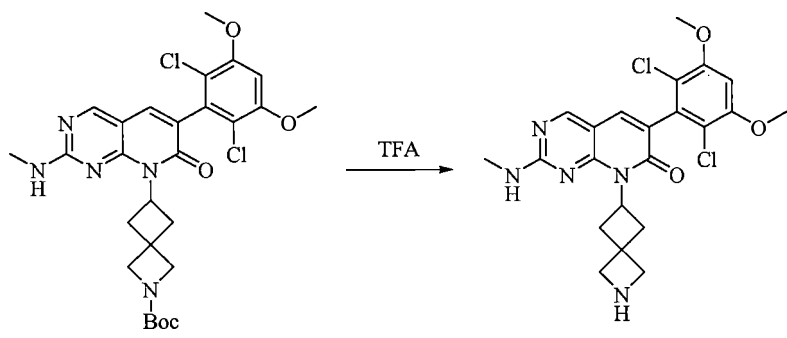
1.5 eq)溶於 DMF(15 mL)中，加入碳酸鉀(414 mg, 3 mmol, 3.0 eq)，升溫至 100°C 反應 12 小時。LC-MS 檢測反應完全，反應液倒入水中，乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗滌兩次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE: EA=1: 1)得淡黃色固體狀產物(230 mg, 產率: 45%)。

步驟 5: (6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



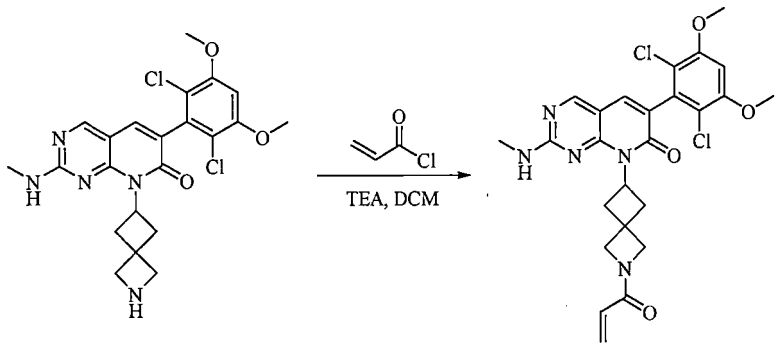
將 6-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺環[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(230 mg, 0.45 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(5 mL)，降溫至 0°C，加入磺酰氯(135 mg, 1 mmol)，室溫反應 2 小時，LC-MS 檢測反應完全，反應液倒入水中，二氯甲烷萃取，飽和食鹽水洗滌兩次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE: EA=1: 1)得淡黃色固體狀產物(110 mg, 產率: 42.4%)。

步驟 6: 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)酮的合成



將(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(110 mg, 0.19 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，加入三氟乙酸(0.5 mL)，室溫反應 2 小時，LC-MS 檢測反應完全，濃縮得淡黃色油狀產物(150 mg 粗品，產率:100%)，按理論量直接投於下一步反應。

步驟 7: 8-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺環[3.3]庚烷-6-基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



化合物 15

將 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(2-氮雜-螺[3.3]庚-6-基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)酮(150 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(3 mL)中，加入三乙胺(160 mg, 1.57 mmol, 8.0 eq)和丙烯醯氯(28.5 mg, 0.31 mmol, 1.6 eq)，25℃反應 2 h，TLC 監測反應完全，反應液倒入水中，加入二氯甲烷萃取，合併有機相，濃縮，

粗品經矽膠柱層析(EA)純化得淡黃色固體狀產品(40 mg, 產率: 40%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.94 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.18-6.29 (m, 1H), 6.04-6.09 (d, 1H), 5.63-5.66 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.98 (s, 7H), 3.84 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H).

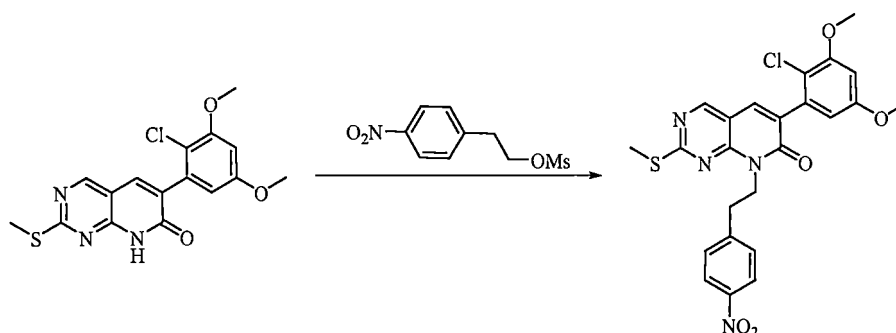
分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$

分子量: 530.41

LC-MS(Pos, m/z)=530.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

實施例 :12 : *N*-(4-(2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)乙基)苯基)丙烯鹽胺的合成(化合物 17)

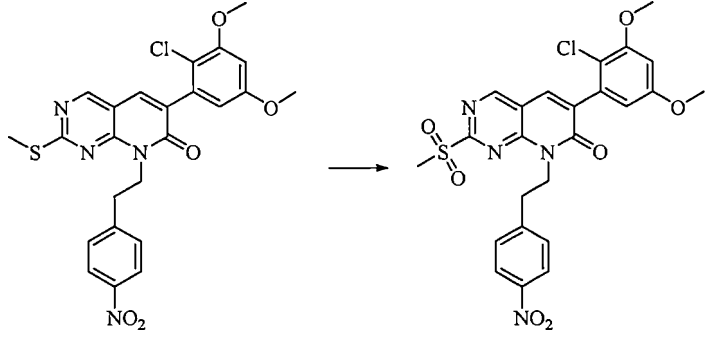
步驟 1 : 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)-8-(4-硝基苯)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(3.0 g, 8.25 mmol)、4-硝基苯乙基甲磺酸酯(5.67 g, 23.1 mmol)和 K_2CO_3 (2.28 g, 16.5 mmol)先後加入 DMF (40 mL)中, 50°C 反應 2h。將反應液冷卻後倒入水(60 mL)中, 再加入 EA(10 mL), 攪拌 2 min 後, 抽

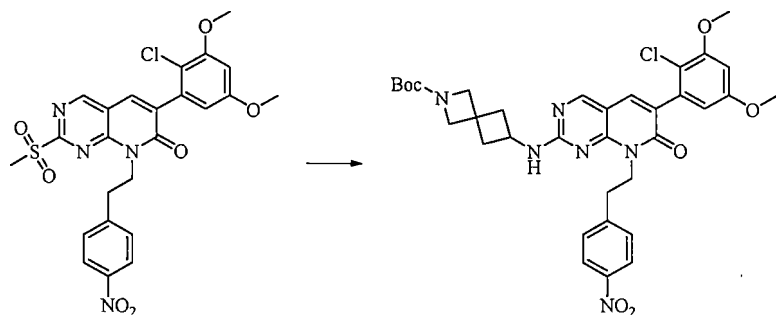
濾，濾餅烘乾得白色固體狀產物(3.2 g，收率：75.6%)。

步驟 2：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲磺酰基)-8-(4-硝基苯乙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



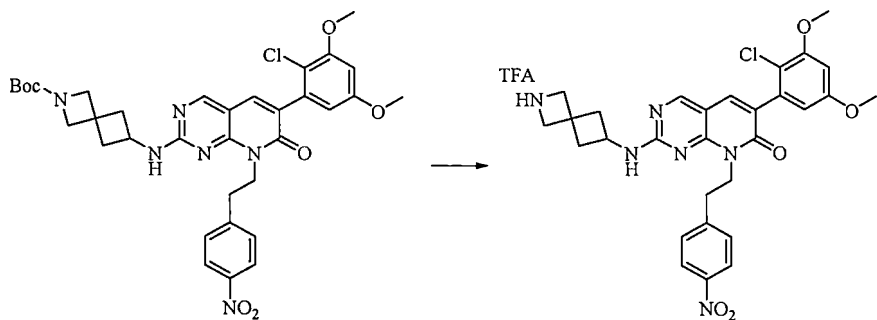
將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)-8-(4-硝基苯)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(400 mg, 0.78 mmol, 1.0 eq)溶解在二氯甲烷 (5 mL)中，降溫 0℃。滴加 70% mCPBA(301.4 mg, 0.86 mmol, 1.1 eq)的二氯甲烷(3 mL)中，加畢，室溫攪拌 2h。TLC 監測反應完全，向反應液中依次加入飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)，食鹽水(10 mL)，攪拌 10 min，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE:EA=5:1)得 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲磺酰基)-8-(4-硝基苯乙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(397 mg, 收率：93.6%)。

步驟 2：6-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-硝基苯乙基)-7-氧代-7,8-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2 基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



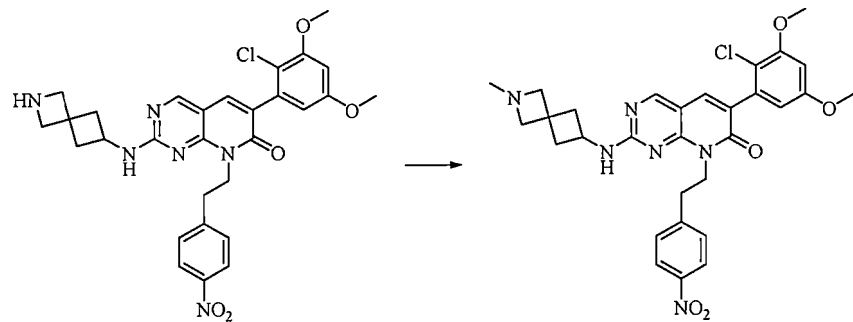
將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲磺醯基)-8-(4-硝基苯)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(397 mg, 0.73 mmol, 1.0 eq)、6-氨基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(618.5 mg, 2.91 mmol, 4.0 eq)和三乙胺(368.5 mg, 3.64 mmol, 5.0 eq)溶於 1,4-二氧六環(5 mL)中，升溫至 95℃ 反應過夜。TLC 監測無原料，加飽和氯化銨水溶液(10 mL)，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合併有機相，用無水硫酸乾燥，過濾，母液減壓濃縮得 6-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-硝基苯乙基)-7-氧代-7,8-二氮吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2 基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(280 mg, 收率：56.7%)。

步驟 3：2-((2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-硝基苯乙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮三氟乙酸鹽的合成



將 6-((6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-硝基苯乙基)-7-氧代-7,8-二氫吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2 基)氨基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(280 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(5 mL)中，降溫 0℃，滴加三氟乙酸溶液(5 mL)，室溫攪拌 2 h。TLC 監測無原料，濃縮，粗品用 THF(50 mL)溶解，真空濃縮，重複三次，得到 2-((2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-硝基苯乙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮三氟乙酸鹽，按理論量投入下一步。

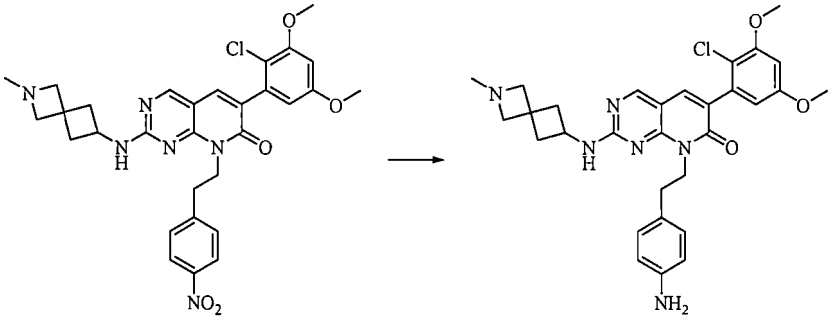
步驟 4：6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-8-(4-硝基苯乙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將上步所得粗品溶於甲醇(10 mL)中，加入 37%甲醛水溶液(83.8 mg, 1.03 mmol, 2.5 eq)加畢，氮氣保護下室溫攪拌 1h。降溫至 0℃，分批加入三乙醯氧基硼氫化鈉(318.8 mg, 1.24 mmol, 3.0 eq)，氮氣保護下室溫攪拌過夜。TLC 監測反應完全，加入飽和碳酸氫鈉溶液(10 mL)和飽和食鹽水(10 mL)，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得固體 6-(2-氯-3,5-二甲氧

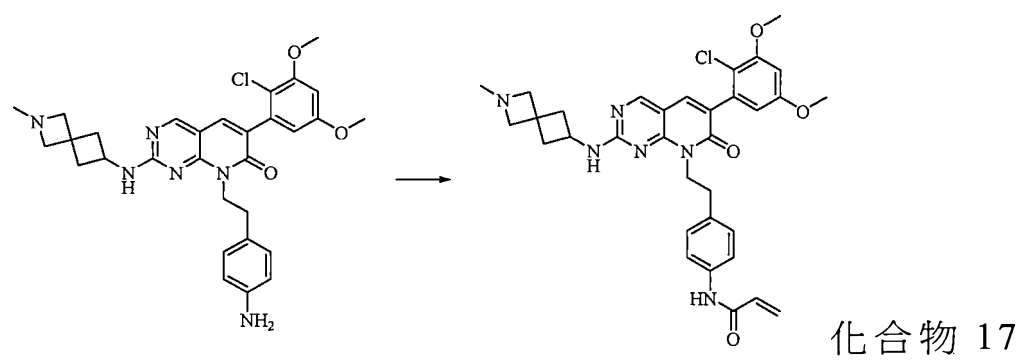
基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-8-(4-硝基苯乙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(200 mg, 收率: 80%)。

步驟 5：8-(4-氨基苯乙基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-8-(4-硝基苯乙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(200 mg, 0.338 mmol, 1.0 eq)溶於甲醇(10 mL)中，加入飽和氯化銨溶液(3 mL)，鐵粉(378.9 mg, 6.766 mmol, 20 eq)加畢，升溫回流攪拌 2h。TLC 監測反應完成，趁熱過濾，濾餅用甲醇淋洗，濾液減壓濃縮得到固體，用二氯甲烷(100 mL×3)打漿，過濾，濾液減壓濃縮得到 8-(4-氨基苯乙基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(142 mg, 收率: 75%)。

步驟 6：N-(4-(2-(6-(2-氯-3,5 二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)乙基)苯基)丙烯醯胺的合成



將 8-(4-氨基苯乙基)-6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(142 mg, 0.253 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(5 mL)中，降溫至 0℃，滴加丙烯醯氯(22.8 mg, 0.253 mmol, 1.0 eq)，加完 0℃攪拌 2h。TLC 監測反應完成，加入飽和碳酸鈉溶液(10 mL)，攪拌 20min，分液，水相用二氯甲烷(50 mL×2)萃取，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經製備薄層色譜純化得到 *N*-(4-(2-(6-(2-氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((2-甲基-2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)乙基)苯基)丙烯醯胺(5 mg，收率：3%)。

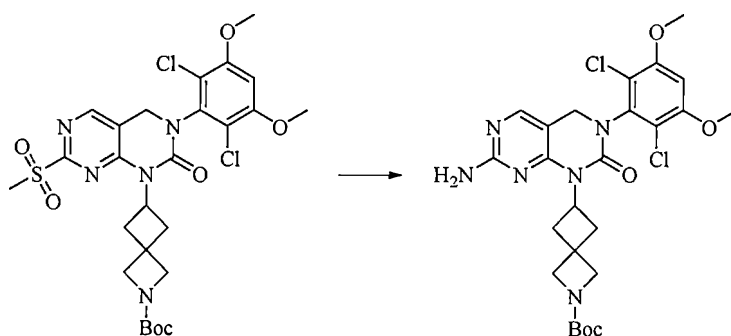
分子式 :C₃₃H₃₅ClN₆O₄ 分子量：615.13
LC-MS(Pos，*m/z*)=615.21 [M+H⁺].

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆)δ(ppm): 8.78 (s, 1H), 7.70-7.75 (s, 1H), 7.65-7.68 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.70-6.75 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.20-6.25 (m, 1H), 5.73-5.75 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 4H), 4.25 (m, 1H), 3.80-3.85 (s, 3H), 3.75-3.78 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.80-2.85 (s, 3H), 2.65-2.68 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H),

1.40-1.45 (m, 2H).

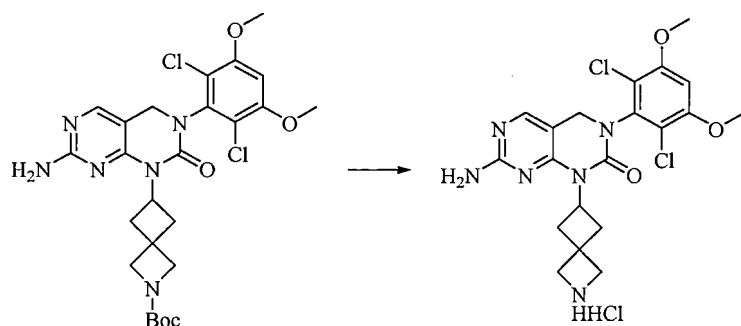
實施例 13：1-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-7-氨基-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成(化合物 18)

步驟 1：6-(7-氨基-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯的合成



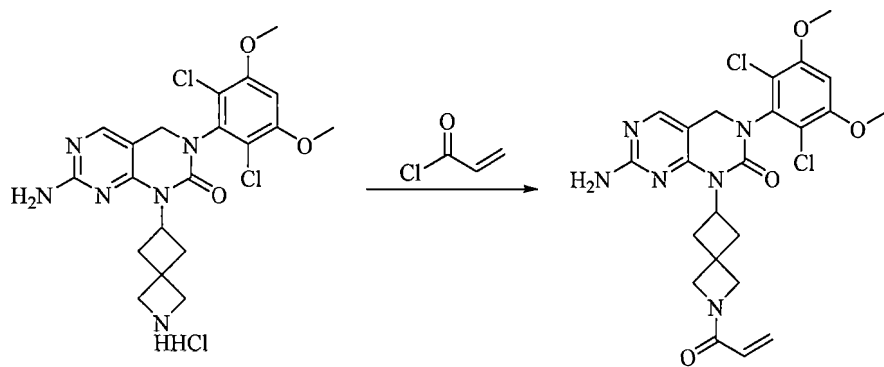
將 6-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(169.8 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 加入到胺水溶液(10 mL)中，60℃加熱 5 小時，TLC 顯示反應完全。體系降溫至室溫後用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液濃縮，粗品經矽膠柱層析純化(矽膠規格：200-300 目，二氯甲烷:甲醇=200:1~30:1)得到產品(59.2 mg，收率：49.8%)。

步驟 2：7-氨基-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽的合成



將 6-(7-氨基-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)-2-氮雜螺[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯(59.2 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq)加入到乙醇(1 mL)中，體系降溫至 0℃，滴加氯化氫乙醇溶液(2 mL)，滴畢，升至室溫攪拌 2 小時，TLC 顯示反應完全，將體系濃縮得到產品(57.2 mg 粗品，收率：100.0%)。

步驟 3：1-(2-丙烯醯基-2-氮雜螺[3.3]庚-6-基)-7-氨基-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



化合物 18

將 7-氨基-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氮雜螺[3.3]庚烷-6-基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮鹽酸鹽(57.2 mg 粗品, 0.10 mmol, 1.0 eq)加入四氫呋喃(3 mL)中，降溫至 0℃，依次滴加三乙胺(37.3 mg, 0.36 mmol, 3.6 eq)和丙烯醯氯(13.6 mg, 0.13 mmol, 1.3 eq)，滴

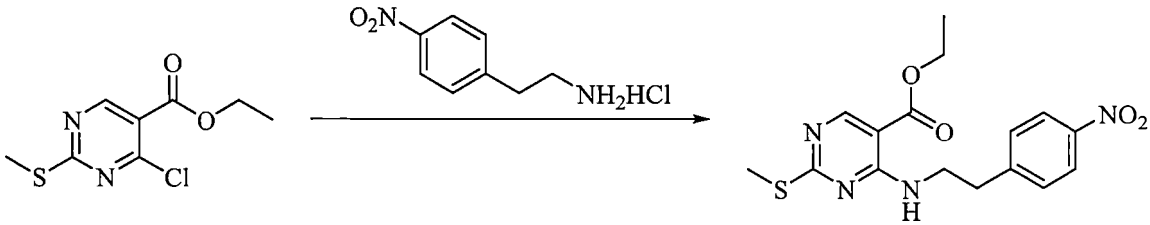
畢，升至室溫攪拌 1 小時，TLC 顯示反應完全。向體系中加入飽和氯化銨水溶液(10 mL)，用二氯甲烷(30 mL×3)萃取，有機相無水硫酸鈉乾燥，抽濾，濾液經製備薄層色譜純化(二氯甲烷:甲醇=30:1)得到產品(1.8 mg，收率: 3.4%)。

分子式： $C_{23}H_{24}Cl_2N_6O_4$ 分子量： 519.38
LC-MS(m/z)=520.08 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.64-6.99 (s, 1H), 6.21-6.30 (m, 1H), 6.04-6.08 (m, 1H), 5.55-5.65 (m, 1H), 5.31-5.33 (m, 1H), 4.28-4.31 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.94-3.98 (s, 6H), 3.84-3.86 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 0.83-0.86 (m, 2H).

實施例 14： *N*-(4-(2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)苯基)丙烯醯胺的合成(化合物 19)

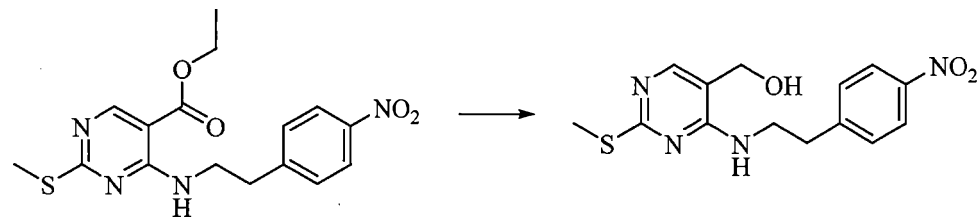
步驟 1： 2-(甲硫基)-4-((4-硝基苯乙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯的合成



將 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(20.0 g, 86.2 mmol, 1.0 eq)、2-(4-硝基苯基)乙-1-胺鹽酸鹽(20.9 g, 103.4 mmol, 1.2 eq)和三乙胺(26.2 g, 258.6 mmol, 3.0 eq)溶於四

氫呋喃(200.0 mL)，室溫攪拌 2h，TLC 顯示反應完全。過濾，濾液減壓濃縮得黃色固體 2-(甲硫基)-4-((4-硝基苯乙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(33.0 g)直接用於下一步。

步驟 2：2-(甲硫基)-4-((4-硝基苯乙基)氨基)嘧啶-5-基)甲醇的合成



將四氫鋁鋰(4.9 g, 129.3 mmol, 1.5 eq)溶於四氫呋喃(200.0 mL)中，0℃下緩慢滴入 2-(甲硫基)-4-((4-硝基苯乙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(33.0 g)的四氫呋喃(100.0 mL)溶液，0℃下攪拌 1h，TLC 顯示反應完全。冰浴下加入水(4.9 mL)，攪拌 2min，冰浴下加入 10%氫氧化鈉水溶液(4.9 mL)，攪拌 2min，再加入水(15.0 mL)，攪拌 15min，矽藻土過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=300:1~40:1)純化得黃色固體狀產物(4.0 g, 收率: 14.5%)。

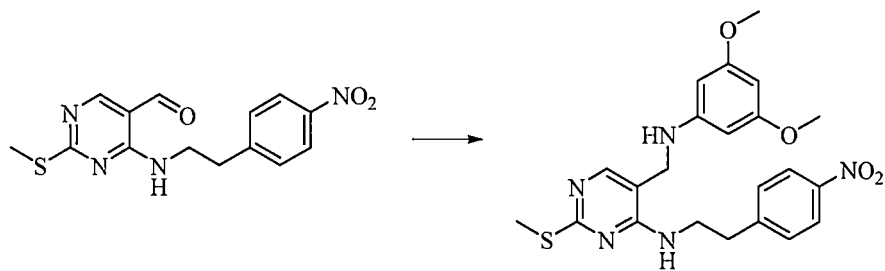
步驟 3：2-(甲硫基)-4-((4-硝基苯乙基)氨基)嘧啶-5-基)甲醛的合成



將 2-(甲硫基)-4-((4-硝基苯乙基)氨基)嘧啶-5-基)甲醇(3.56 g, 11.122 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(70.0 mL)和四氫呋喃(10.0 mL)的混合溶劑中，加入二氧化錳(7.74 g,

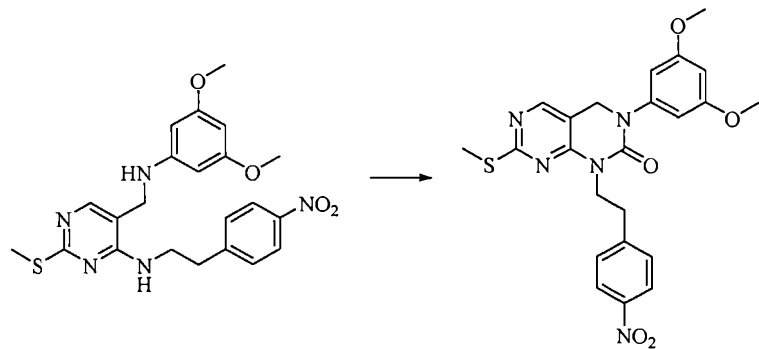
88.975 mmol, 8.0 eq), 室溫攪拌過夜。TLC 檢測反應完全, 經矽藻土過濾, 濾液減壓濃縮, 粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=300:1~150:1)純化得黃色固體狀產物(2.78 g, 收率: 78.1%)。

步驟 4: 5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)-*N*-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺的合成



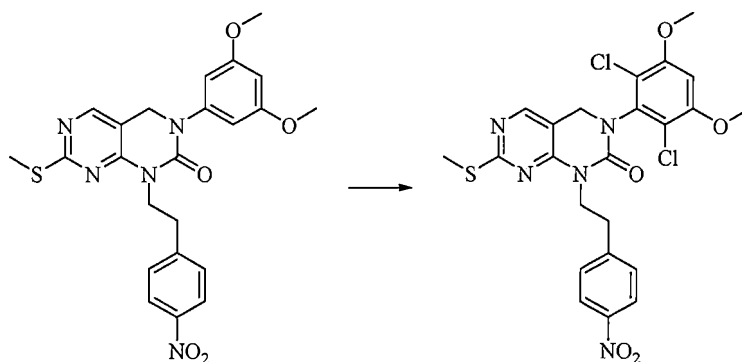
將 2-(甲硫基)-4-((4-硝基苯乙基)氨基)嘧啶-5-甲醛(2.78 g, 8.732 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(50 mL)中, 加入 3,5-二甲氧基苯胺(1.604 g, 10.478 mmol, 1.2 eq)和三乙醯氧基硼氫化鈉(4.627 g, 21.830 mmol, 2.5 eq), 室溫下攪拌過夜。TLC 檢測反應完全, 加入飽和碳酸氫鈉溶液淬滅, 二氯甲烷(10.0 mL)萃取三次, 有機相乾燥, 減壓濃縮, 粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=250:1~100:1)純化得黃色固體狀產品(2.68 g, 收率: 70%)。

步驟 5: 3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 5-(((3,5-二甲氧基苯基)氨基)甲基)-2-(甲硫基)-*N*-(4-硝基苯基)嘧啶-4-胺(2.68 g, 5.883 mmol, 1.0 eq) 溶於四氫呋喃(50.0 mL)，0℃加入三光氣(1.89 g, 6.471 mmol, 1.1 eq)，室溫下攪拌 1h，降溫至 0℃，加入三乙胺(1.79 g, 17.649 mmol, 3.0 eq)，升溫至 70℃反應 1.5h，TLC 檢測反應完全。向反應液中加入飽和氯化銨淬滅，乙酸乙酯萃取三次，水洗，飽和氯化鈉溶液洗，有機相乾燥，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=300:1~200:1)純化得白色固體狀產物(2.42 g，收率：90.3%)。

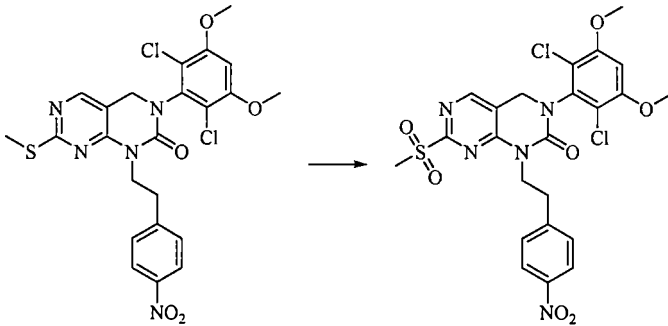
步驟 6：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(500.0 mg, 1.038 mmol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(10.0 mL)，降溫至 0℃，加入二氯甲烷(2.0 mL)稀釋的二氯亞砷(349.1 mg, 2.596 mmol, 2.5 eq)，反應 15min 後，加入飽和碳酸氫鈉溶液淬滅，二氯甲烷萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，甲基叔丁基醚漿洗得白色固體狀產物(478.0 mg，收率：

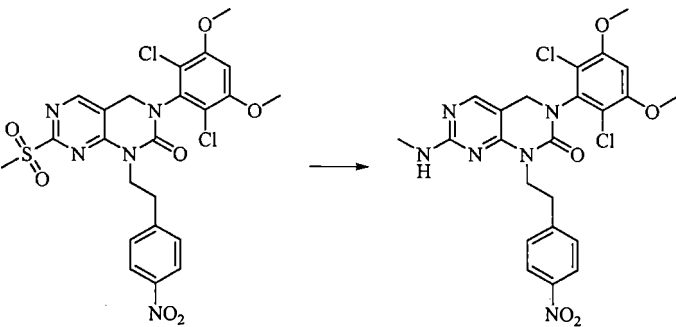
83.62%)。

步驟 7：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



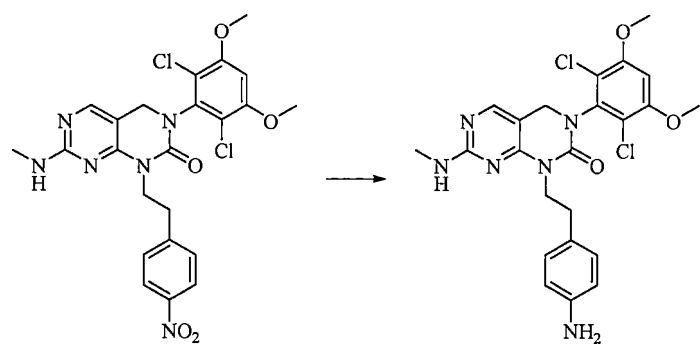
將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲硫基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮(478.0 mg, 0.868 mmol, 1.0 eq)，溶於二氯甲烷(15.0 mL)，降溫至 0℃，加入間氯過氧苯甲酸(470.9 mg, 1.910 mmol, 2.2 eq)，反應 1h，TLC 顯示反應完全。加入飽和碳酸氫鈉淬滅，二氯甲烷萃取，有機相乾燥，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析 (DCM:MeOH=500:1~400:1) 純化得白色固體狀產物 (360.0 mg，收率：75.7%)。

步驟 8：3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基磺醯基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮 (336.0 mg, 0.6546mmol, 1.0 eq)、甲胺溶液(286.7 mg, 2.308 mmol, 4.0 eq)和三乙胺(350.3 mg, 3.462 mmol, 6.0 eq)溶於二氧六環(5.0 mL)和四氫呋喃(2.0 mL)中，80℃回流 3h，TLC 顯示反應完全。加入水，二氯甲烷萃取，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=300:1~200:1)純化得類白色固體狀產物(194.0 mg, 收率: 55.4%)。

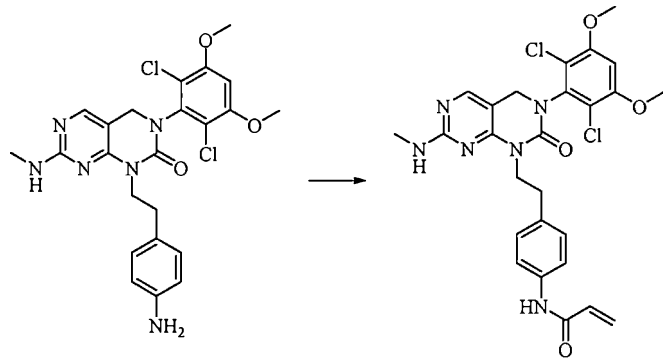
步驟 9：1-(4-氨基苯乙基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮的合成



將 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-1-(4-硝基苯基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮 (194.0 mg, 0.364 mmol, 1.0 eq)溶於乙醇(5.0 mmol)，加入鐵粉(814.7 mg, 14.549 mmol, 40.0 eq)和飽和氯化銨溶液(2.5 mL)，80℃回流 1.5h。TLC 顯示反應完全，過濾，濾液減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=300:1~200:1)純化得產物(65.0 mg, 收率:

33.5%)。

步驟 10：N-(4-(2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)苯基)丙烯醯胺的合成



化合物 19

將 1-(4-氨基苯乙基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2(1*H*)-酮 (20.0 mg, 0.0377 mmol, 1.0 eq) 溶於四氫呋喃(1.0 mL)，加入三乙胺(11.4 mg, 0.113 mmol, 3.0 eq)，0℃ 加入丙烯醯氯(5.1 mg, 0.0566 mmol, 1.5 eq)，緩慢升至室溫，1h 後 TLC 顯示反應完全。加入飽和碳酸氫鈉淬滅，二氯甲烷萃取三次，乙酸乙酯萃取三次，有機相合併，無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，粗品經矽膠柱層析(DCM:MeOH=90:1~50:1)純化得白色固體 N-(4-(2-(3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-(甲基氨基)-2-氧代-3,4-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-1(2*H*)-基)乙基)苯基)丙烯醯胺(6.0 mg，收率：30%)。

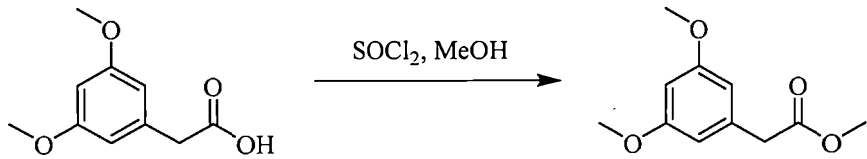
分子式：C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₄ 分子量：557.43
LC-MS(Pos, *m/z*)=558.4[M+H]⁺

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59-7.57 (d, 2H), 7.20-7.18 (d, 2H), 6.99 (s,

1H), 6.46-6.39 (m, 1H), 6.27-6.22 (d, 1H), 5.76-5.73 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.14-4.13 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 2.90-2.86 (m, 5H), 2.02-1.99(m, 1H).

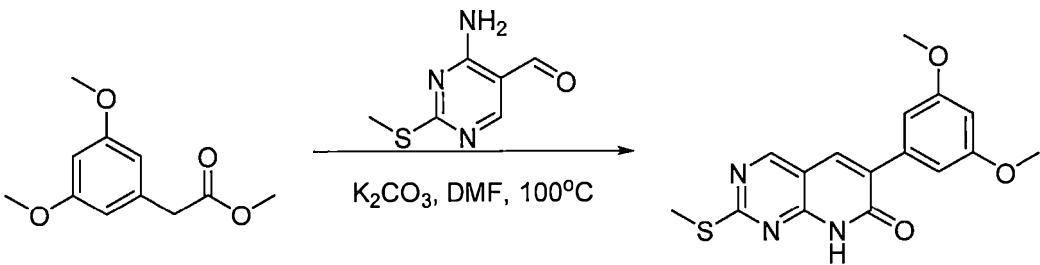
對比例 1： 8-(3-(4-丙烯醯基吡嗪-1-基)丙基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成(PRN1371，簡稱化合物 A)

步驟 1: 2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯的合成



將原料 2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸(50 g, 0.26 mol, 1.0 eq)溶於甲醇(500 mL)，加入 DMF(0.5 mL)和氯化亞砷(10 mL)，室溫反應 12 個小時，LC-MS 檢測反應完全，濃縮，加入水，用乙酸乙酯萃取兩次，合併有機相，飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌兩次，乾燥，濃縮得淡黃色油狀產物(53 g, 收率: 100%)。

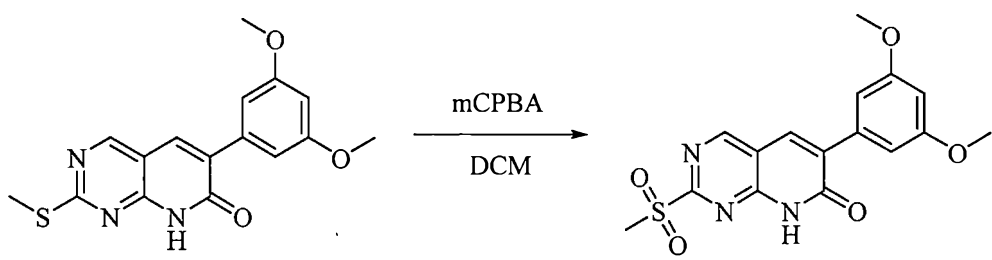
步驟 2: 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯(19.6 g, 0.0931 mol, 1.5 eq)和 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(10.5 g, 0.0621 mol, 1.0 eq)溶於 NMP(20 mL)中，加入碳酸鉀(17.1 g, 0.124 mol, 3.0 eq)，升溫至 100°C 反應 12 個小時，LC-MS

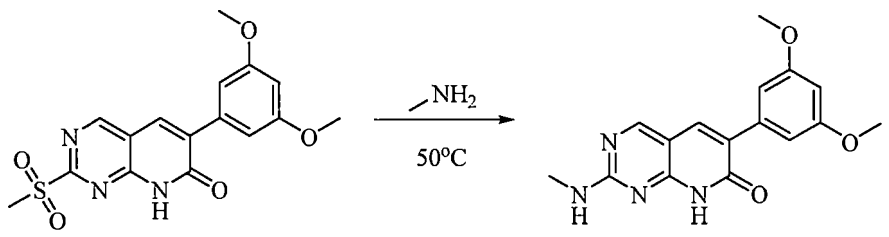
檢測反應完全，反應液倒入水中，乙酸乙酯萃取，飽和食鹽水洗滌兩次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經乙酸乙酯漿洗後得白色固體狀產物(14.745 g, 收率: 72%).

步驟 3: 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(4.0 g, 0.0121 mol, 1.0 eq)溶於 DMF(50 mL)中，降溫至 0℃，加入 70%間氯過氧苯甲酸(3.5 g, 0.0134 mol, 1.1 eq)，反應 2 小時，LC-MS 檢測反應完全，反應液直接用於下步反應。

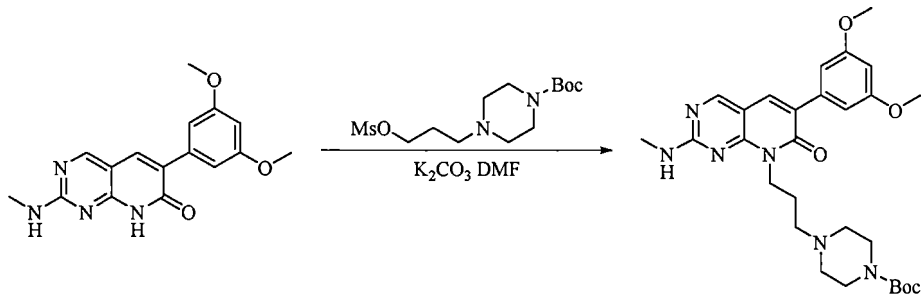
步驟 4: 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基磺醯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(4.178 g, 0.0121 mol, 1.0 eq)溶於甲氨甲醇溶液(300 mL)中，50℃ 反 12 個小時後，LC-MS 檢測反應完全，加入水(200 mL)，攪拌 10 min，過濾，濾餅用二氯甲烷淋洗兩次，烘乾後得產物(2.75 g, 收率:

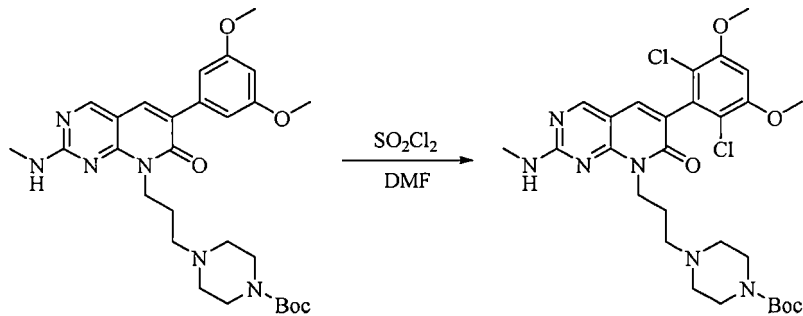
72.7%)。

步驟 5: 4-(3-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成



將 6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(2.75 g, 0.0088 mol, 1.0 eq)和 4-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.256 mg, 0.0132 mol, 1.5 eq)混合於 DMF(50 mL)中，加入碳酸鉀(3.645 g, 0.0264 mol, 3.0 eq)，升溫至 90℃ 反應 3 小時，LC-MS 檢測反應完全，反應液倒入水中，二氯甲烷萃取，飽和食鹽水洗滌兩次，合併有機相，乾燥，濃縮得淡黃色油狀產物(4.738 g, 收率: 100%)。

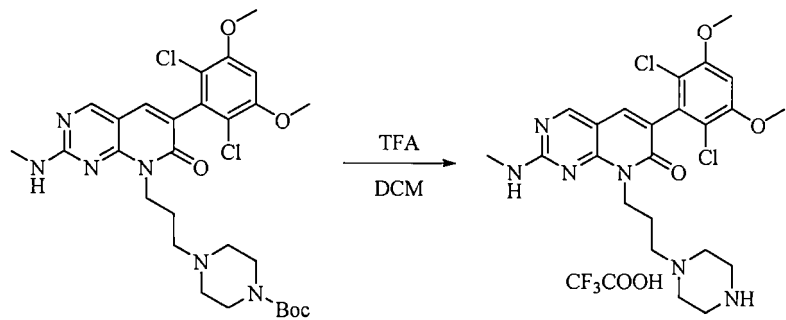
步驟 5: 4-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)-7-氧代吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



將 4-(3-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)-7-氧代吡

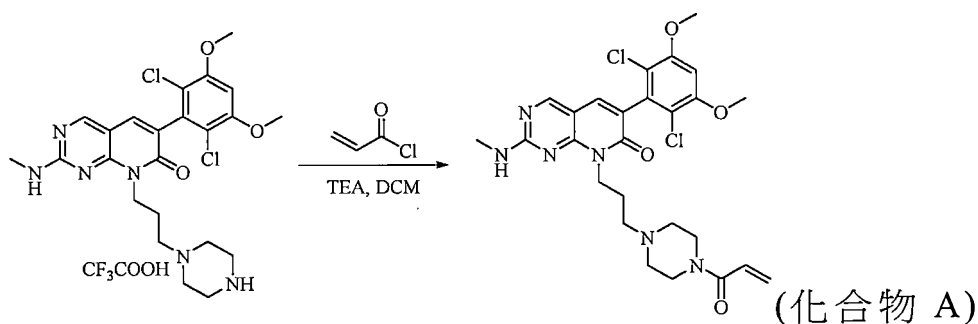
啉并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.738 g, 0.0088 mol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(100 mL)，降溫至 0 °C，加入磺酰氯(2.969 g, 0.022 mol, 2.5 eq)，室溫反應 2 小時。LC-MS 檢測反應完全，反應液倒入水中，二氯甲烷萃取，飽和食鹽水洗滌兩次，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品經矽膠柱層析(PE: EA = 1: 1)純化得淡黃色固體狀產物(5.432 g, 收率: 100%)。按理論量直接投於下一步反應。

步驟 6: 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(3-(哌嗪-1-基)丙基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮三氟乙酸鹽



將 4-(3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-7-氧代吡啉并[2,3-*d*]嘧啶-8(7*H*)-基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(5.346 g, 0.0088 mol, 1.0 eq)溶於二氯甲烷(50 mL)，加入三氟乙酸(50 mL)，室溫反應 2 小時，LC-MS 檢測反應完全，濃縮得產物(4.465 g 粗品)，按理論量直接投於下一步反應。

步驟 7: 8-(3-(4-丙烯醯基哌嗪-1-基)丙基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)吡啉并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮的合成



將 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)-8-(3-(吡嗪-1-基)丙基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮三氟乙酸鹽 (4.465 g, 0.0088 mol, 1.0 eq) 溶於四氫呋喃 (50 mL) 中，在加入三乙胺 (4.452 g, 0.044 mol, 5.0 eq)，在 0℃ 加入丙烯酸鹽氯 (1.5 g, 0.0088 mol, 1.0 eq)，0~5℃ 反應 2 h，LC-MS 監測反應完全，反應液倒入飽和碳酸鈉水溶液 (50 mL) 中，攪拌 20min 後，加入二氯甲烷萃取 (100 mL×3)，合併有機相，乾燥，濃縮，粗品先經矽膠柱層析 (MeOH:DCM=1:150) 純化，再加入甲基叔丁基醚漿洗，抽濾得黃色固體狀產物 (600 mg, 3 步收率: 13%)。

分子式: $C_{26}H_{30}Cl_2N_6O_4$ 分子量: 561.46
LC-MS(Pos, m/z)=561.11[M+H]⁺.

¹HNMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8.618 (s, 1H), 7.892 (s, 1H), 7.675 (s, 1H), 6.976 (s, 1H), 6.732-6.800 (m, 1H), 6.054-6.101 (m, 1H), 5.633-5.665 (m, 1H), 4.282-4.368 (d, 2H), 3.951 (s, 6H), 3.445-3.462 (d, 4H), 2.910-2.921 (d, 3H), 2.301-2.389 (d, 6H), 1.837 (s, 2H).

與先前技術相比，本發明的化合物具有以下創新點：
①化合物對 FGFR 各亞型的酶學抑制活性更強，因 FGFR 基因異常的癌細胞殺傷活性更優。②化合物在動物及人的

體內外 PK 方面成藥性更強，可保證給藥後動物及人體內有著較佳的暴露量，從而利於藥物抑癌效果的體現。③化合物在動物藥效模型上呈現了較優的抑制效果，因此預測其在人體內的臨床應用效果較佳。

根據下述實驗例，可以更好地理解本發明。然而，本案所屬技術領域中具有通常知識者容易理解，實驗例所描述的內容僅用於說明本發明，而不應當也不會限制申請專利範圍中所詳細描述的本發明。

實驗例 1 本發明化合物的細胞活性測試

Hep3B 為肝細胞癌 FGFR 異常細胞，來源於 ATCC

RT112/84 為膀胱癌 FGFR 異常細胞，來源於 ECACC

SNU-16 為胃癌 FGFR 異常細胞，來源於 ATCC

測試物：本發明的化合物，其結構見前文所示。

測試儀器：EnSpire™ 或 EnVision™ 多功能酶標儀。

試驗方法：

各株細胞接種于 96 孔板中貼壁培養過夜後，加入不同濃度的化合物(12 個劑量組，3 倍梯度 DMSO 稀釋)使終濃度為 0.17-30000nM，其中 DMSO 終含量均為 5%(v/v)。陰性對照孔僅含有 5% DMSO 的培養基，陽性對照孔為含有細胞及 5% DMSO 的培養基。在 37°C，5% CO₂，95% 濕度下培養 72 h 後待測。每孔加入 30μL Cell titer-Glo™ 試劑，室溫培養 30min 後，酶標儀讀取化學發光終資料。

細胞活力抑制率按照如下公式計算：

抑制率(%) = $\frac{\text{最大發光值} - \text{化合物孔發光值}}{\text{最大發光值} - \text{最小發光值}} \times 100\%$

其中，最大發光值由陽性對照孔得到，最小發光值由陰性對照孔得到，使用 XLFit 回歸得到 IC50 數值，回歸曲線為 $\text{fit} = (A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D))))$ ，其中，A 為化合物最小抑制率，B 為化合物最大抑制率，C 為 IC50，D 為斜率。

測試結果如表 2-3 所示：

表 2 本發明化合物對細胞活力的抑制活性(IC50)

化合物	Hep3B(nM)	RT112/84(nM)	SNU-16(nM)
2	74	19	13
3	-	123	-
4	110	-	-
5	-	69	92
6	-	-	149
12	66	22	7
17	-	84	-

表 3 本發明化合物對細胞活力的抑制活性(IC50)

化合物	Hep3B(nM)	RT112/84(nM)	SNU-16(nM)
9	26	8	2
14	-	123	50
15	29	25	2
19	22	11	-

-表示未測試。

由表 2-3 結果可見，本發明的化合物對 Hep3B、RT112/84、SNU-16 等 FGFR 異常的細胞活力具有良好的抑制活性，說明本發明化合物可以用來治療由 FGF/FGFR 異常介導的癌症如肝癌、胃癌、膀胱癌，具有非常好的臨

床使用價值。

實驗例 2 本發明化合物的酶學活性測試

FAM 標記的多肽底物 P22 來源於 GL Biochem

測試物：本發明中的化合物，其結構見前文所示。

測試儀器：使用 Caliper EZ ReaderTM II 藥物篩選平臺。

試驗方法：

1. 化合物板準備

a) 在 96 孔板上設置化合物的 10 個劑量組，每孔加入 DMSO，3 倍梯度 DMSO 稀釋，得各化合物的稀釋液；化合物的最高濃度為 500 μ M；

b) 將步驟 a) 製備的各化合物稀釋液轉移至 384 孔板中，藉由 1 $\times$ 激酶緩衝液(50 mM HEPES，Ph 7.5；0.0015% Brij-35；2 mM DTT)稀釋，使每孔含有 5 μ L 10%DMSO(v/v) 溶解的 5 $\times$ 化合物溶液，使得最高終濃度為 10 μ M。陰性對照孔為 5 μ L 含有 10% DMSO 的 1 $\times$ 激酶緩衝液。

2. 實驗步驟

向步驟 1b) 中的 5 $\times$ 化合物溶液中加入 10 μ L 2.5 $\times$ 酶液，在室溫中反應 10min 後，加入總體積為 10 μ L 的事先溶解於 1 $\times$ 激酶緩衝液中的 FAM 標記的多肽底物，與 ATP 啟動反應後，培養 30 分鐘加入 25 μ L 終止液(100 mM HEPES，pH 7.5；0.015% Brij-35；0.2% Coating Reagent #3；50 mM EDTA)終止反應 Caliper 讀取終資料。

測試結果如表 4 所示：

表 4 本發明化合物對 FGFR 的抑制活性(IC50)

化合物	FGFR1 (nM)	FGFR2 (nM)	FGFR3 (nM)	FGFR4 (nM)
2	2	-	-	-
9	2	3	3	71
12	9	5	27	-
15	3	2	8	78

-表示未測試。

由表 4 實驗結果可見，本發明的化合物對 FGFR 具有良好的抑制活性，說明本發明化合物在治療由 FGF/FGFR 異常介導的疾病方面具有較好的臨床應用潛力。

實驗例 3 本發明化合物的小鼠藥代動力學評價

1、目的：

評價本發明化合物在 BalbC 雌性裸小鼠(南京大學-南京生物醫藥研究院)體內的藥代動力學參數，并考察其生物利用度。

2、動物給藥及樣品採集：

將化合物 9 用 0.5%CMC-Na 水溶液(含 0.5%吐溫-80)分散製備混懸劑，化合物 9 的混懸劑以 10.0 mg/kg 的劑量向 BalbC 裸小鼠(共 9 隻，分 3 組，每組 3 隻)灌胃給藥(化合物 9 的混懸劑)，採血時間點為給藥後：15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h，24 h，30 h。

將化合物 9 用二甲基乙醯胺(DMA):聚氧乙烯蓖麻油(EL): 10%羥丙基-β-環糊精(HP-β-CD)生理鹽水: 1M HCl = 5:5:89.5:0.5 (v/v/v/v)溶解製備溶液，化合物 9 的溶液以 4.0 mg/kg 的劑量給予 BalbC 裸小鼠(共 9 隻，分 3 組，每組 3 隻)以推注給藥，採血時間點為給藥後(每隻採集 3 個時間

點)：5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，6 h，8 h, 24 h。

經眼眶後靜脈叢採集 100 μ L 左右的血液，血液採集後放置到含有 EDTA-K₂ 抗凝管中。血液樣品在 4℃ 條件下 8000 rpm 離心 6 min 得到血漿樣品，血漿必需在血液採集後的 30 min 內製備，血漿測試前存放在 -80℃ 冰箱內。

3、樣品分析方法：

從 -80℃ 冰箱中取出來源於 9 隻小鼠個體的待測樣品，室溫自然融化後渦旋 5 min；分別精密吸取每個時間點不同個體小鼠 10 μ L 血漿樣品至 1.5 mL 離心管中(精密吸取標準曲線血漿 30 μ L)；加入 200 μ L 濃度為 100 ng/mL 的甲苯磺丁脲的甲醇溶液(內標工作溶液)，混勻；渦旋 5 min 後，12000 rpm 離心 5 min；精密吸取 50 μ L 上清液至預先加有 150 μ L/每孔水的 96 孔板中；渦旋混勻 5 min，進行 LC-MS/MS 測定，進樣體積為 10 μ L。

4、資料處理方法：

化合物濃度使用 AB 公司的 Analyst 1.6.3 輸出結果。Microsoft Excel 計算均值、標準差、變異係數等參數 (Analyst 1.6.3 直接輸出的不用計算)，藥代動力學參數採用 Pharsight Phoenix 6.1 軟體 NCA 計算。

結果如表 5 所示：

表 5 化合物 9 在 BalbC 裸小鼠體內的 PK 參數(iv：4mg/kg，po：10 mg/kg，n=9)

化合物	T _{max} po (h)	AUC _{inf} iv/po (h*ng/mL)	F%
-----	----------------------------	---------------------------------------	----

化合物 9	0.25	621/478	30.7
-------	------	---------	------

註 $T_{\max}$ po：達峰時間， AUC_{inf} iv/po：藥-時曲線下面積，F%：
生物利用度

結論：本發明化合物具有較好的體內暴露量和生物利用度。

實驗例 4 本發明化合物的人肝微粒體穩定性評價

目的：評價化合物本發明化合物的人肝微粒體穩定性。

表 6 溫孵體系的構成

需要加入的物質	初始濃度	所占比例(%)	最終濃度
磷酸緩衝液	100 mM	50	50 mM
MgCl ₂	20 mM	5	1 mM
肝微粒體	20 mg 蛋白/mL	2.5	0.5 mg 蛋白/mL
需要補加的水	-	22.5	-
化合物	10 μM	10	1 μM
β-NADPH	10 mM	10	1 mM

試驗步驟：

(1). 從-80℃冰箱中取出肝微粒體(20 mg 蛋白/mL)，
置於 37℃水浴恒溫振盪器上預溫孵 3 min，融化待用。

(2). 按照上面“實驗溫孵體系的構成”比例，製備溫孵
體系混合溶液(不含化合物和 β-NADPH)，置於 37℃水浴恒
溫振盪器上預培養 2 min 。

(3). 對照組(不含 β-NADPH):分別取 30 μL 水和 30 μL
化合物工作溶液(10 μM)加入到 240 μL 步驟(2)所述溫孵
體系混合液中，渦旋 30s，混勻，反應總體積 300 μL，複
樣。放入到 37℃水浴恒溫振盪器中進行培養，並開始計
時，取樣時間點為 0 min 和 60 min。

(4). 樣品組：分別取 70 μL β-NADPH 溶液(10 mM)和
70 μL 化合物工作溶液(10 μM)加入 560 μL 步驟(2)所述混
合溶液中，反應總體積 700 μL，渦旋 30s，混勻，複孔。

放入到 37℃ 水浴恒溫振盪器中進行培養，並開始計時，取樣時間點為計時後 0 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 60 min。

(5). 渦旋 3 min 後，12000 rpm 離心 5 min。

(6). 取上清液 50 μL 加入 150 μL 水，渦旋混勻，LC/MS/MS 進樣分析。

資料分析：

用下列 一級動力學公式計算半衰期 ($t_{1/2}$) 和清除率 (Cl)：

$$C_t = C_0 * e^{-kt}$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / k = 0.693 / k$$

$$Cl_{int} = V_d * k$$

$$V_d = 1 / \text{肝微粒體中蛋白含量}$$

註：k 為化合物剩餘量的對數與時間作圖的斜率，Vd 為表觀分佈容積。

結果如表 7 所示：

表 7

化合物	人肝微粒體				
	60 min 剩餘量 (%)	R ²	t _{1/2} (min)	Cl _{int} (mL/min/mg)	E _H %
化合物 2	13.4%	0.982	19.6	0.0708	75
化合物 9	45.3%	0.992	50.6	0.0274	54
化合物 15	34.5%	0.977	36.9	0.0376	62
化合物 A	7.4%	0.998	15.9	0.0874	79

註：R²：決定係數；t_{1/2}：清除半衰期；Cl_{int}：固有清除率；E_h：肝提取率。

從上述結果可以看出我們的化合物相比先前技術公開的化合物 A 在人肝微粒體有較低的清除率。

實驗例 5 本發明化合物的犬血漿穩定性評價

目的：評價本發明化合物犬血漿穩定性。

工作溶液製備：

受試物：取化合物 2 mg 左右，先用 DMSO 配製成 5 mM 的儲備液，再用 DMSO 稀釋成 1 mM 溶液，最後用水稀釋成 50 μ M 的待測化合物工作溶液，待用。

終止液：取化合物甲苯磺丁脲 2 mg 左右，先用 DMSO 配製成 1 mg/mL 的儲備液，最後用乙腈稀釋成 100 ng/mL 的終止液，并 4℃ 保存，待用。

試驗步驟：

- 1). 將冰凍的 Beagle 犬血漿(購買於瑞德肝臟疾病研究(上海)有限公司)置 37℃ 水浴恒溫振盪器中預培養解凍備用。
- 2). 取 10 μ L 待測化合物工作溶液(50 μ M)加到 490 μ L Beagle 犬血漿中，待測物終濃度 1 μ M，兩個複樣。
- 3). 渦旋混勻，置於 37℃ 水浴恒溫振盪器中培養。
- 4). 在對應的時間點(T=0 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h; 0 h 的樣品不進行溫育)取反應液 40 μ L，加入 400 μ L 的終止液(100 ng/mL 的甲苯磺丁脲乙腈溶液)，混勻後置 -80℃ 凍存。
- 6). 待培養實驗完成後，解凍各時間點樣品管，混勻後至 4 °C 離心機中 12000 rpm 離心 5 min。
- 7). 取 96 孔樣品板加入 150 μ L 的水，取步驟 6)中離心後的上清液 50 μ L 至樣品孔中，混勻後進行進樣分析。

資料分析：

化合物在血漿中的穩定性採用化合物經各時間點培養後的保留百分率來評價，樣品的濃度用測試化合物的峰面積和內標峰面積之比表示。

計算公式如下：保留率(%)= C_{Tn}/C_{T0}

其中， C_{Tn} 為化合物在各培養時間點後終溶液測定濃度， $n=0.5\text{ h}$ ， 1 h ， 2 h ，

4 h ； C_{T0} 為化合物在起始培養時終溶液測定濃度。

結果如表 8 所示：

表 8

化合物	時間	保留率(n=2)
化合物 A	4 h	5.95%
	2 h	38.2%
	1 h	74.2%
	0.5 h	92.3%
	0 h	100%
化合物 9	4 h	89.8%
	2 h	98.8%
	1 h	99.2%
	0.5 h	104%
	0 h	100%

結論：從上述結果可以看出我們的化合物相比先前技術公開的化合物 A 具有較好的犬血漿穩定性

以上所述僅為本發明的較佳實施例而已，並不用以限制本發明，凡在本發明的精神和原則之內，所做的任何修改、等同替換、改進等，均應包含在本發明保護的範圍之內。

【符號說明】

無。

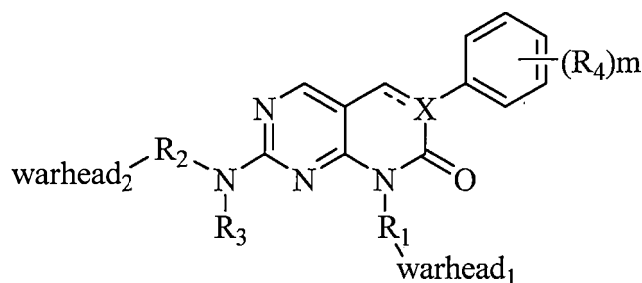
發明摘要

【發明名稱】

成纖維細胞生長因子受體抑制劑、含有其的藥物製劑及其用途

【中文】

本發明屬於醫藥技術領域，具體關於式 I 所示的成纖維細胞生長因子受體(FGFR)不可逆抑制劑，其藥學上可接受的鹽、立體異構體。本發明還關於這些化合物的藥物製劑、藥物組合物及其應用。 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 m 、 X 、 warhead_1 、 warhead_2 如說明書中所定義。本發明化合物對成纖維細胞生長因子受體具有高效的和高選擇性的抑制作用，可以應用於 FGF/FGFR 異常介導的相關疾病治療，尤其是在癌症疾病方面的治療。



I

【英文】

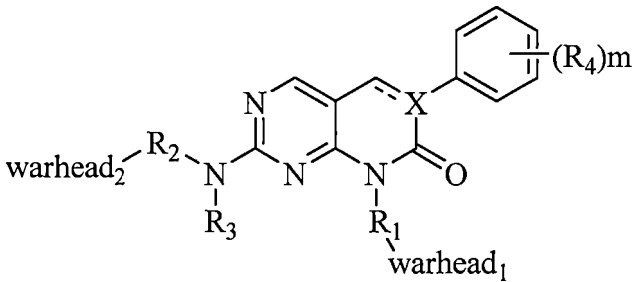
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：
無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

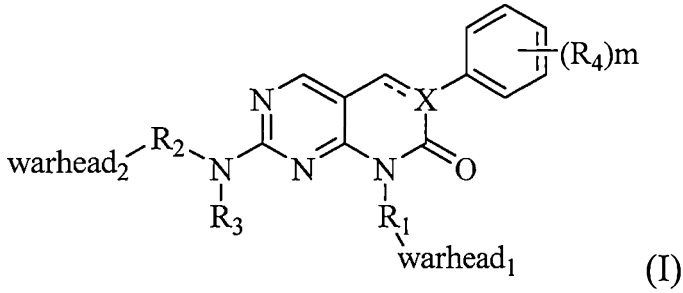
式 I



I

申請專利範圍

1. 一種通式(I)所示的成纖維細胞生長因子受體(FGFR)不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體：



其中，

warhead₁ 和 warhead₂ 指的是能夠與親核試劑形成共價鍵的部分，warhead₁ 和 warhead₂ 不同時存在；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時，==代表雙鍵，當 X 為 N 時，==代表單鍵；

當 warhead₁ 存在時，R₁ 選自 C₁₋₆ 亞烷基、C₂₋₈ 亞烯基、C₂₋₈ 亞炔基、鹵代 C₁₋₆ 亞烷基或 -(L₁)n-Cy₁-(L₂)t-(Cy₂)p-；當 warhead₁ 不存在時，R₁ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、鹵代 C₁₋₆ 烷基或 -(L₁)n-Cy₁-(L₂)t-(Cy₂)p；

當 warhead₂ 存在時，R₂ 選自 C₁₋₆ 亞烷基、C₂₋₈ 亞烯基、C₂₋₈ 亞炔基、鹵代 C₁₋₆ 亞烷基或 -(L₃)q-Cy₃-；當 warhead₂ 不存在時，R₂ 選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、鹵代 C₁₋₆ 烷基或 -(L₃)q-Cy₃；

Cy₁、Cy₂ 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代，或未經取代的 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員

雜芳基，成環碳原子可任選被氧化為 $C(O)$ ，成環硫原子可任選被氧化為 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $S(O)(N)$ ；

Cy_3 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，成環碳原子可任選被氧化為 $C(O)$ ，成環硫原子可任選被氧化為 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 或 $S(O)(N)$ ；

R_a 、 R_b 分別獨立地選自：

(i) 氫；

(ii) 羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{2-6} 烯基、羰基、氨基或 $=CH_2$ ；

(iii) 任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基或 C_{1-6} 烷基硫基，所述的 3-8 員雜環基可任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基取代；

(iv) 任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基取代的 3-8 員環烷基、5-8 員環烯基或 3-8

員雜環基；或

(v) 氨基-羰基、氰基-羰基、 C_{1-6} 烷基-羰基、 C_{1-6} 烷基氨基-羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基-羰基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、3-8 員環烷基-羰基或 3-8 員雜環基-羰基；

R_3 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 烷基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基，或任選被取代基 Q_1 取代的 3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，所述取代基 Q_1 選自：羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺醯基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基；

R_4 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、鹵代 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-6} 烷基磺醯基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 羰基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺醯基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基，或任選被取代基 Q_2 取代的 3-12

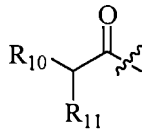
員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，所述取代基選自：羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 羰基氨基、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基、C₁₋₆ 烷基氨基磺醯基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基磺醯基或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基；或者，兩個相鄰的 R₄ 與它們分別連接的原子一起形成 3-8 員環烷基、3-8 員環烯基、3-8 員雜環基、芳基或 5-6 員雜芳基；

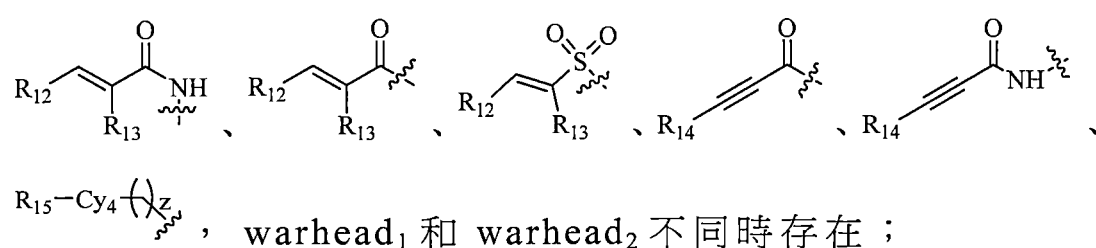
L₁、L₂、L₃ 分別獨立地為鍵、-N(Rc)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NH-、-C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、C₁₋₆ 亞烷基、C₂₋₈ 亞烯基或 C₂₋₈ 亞炔基，Rc 選自氫或 C₁₋₆ 烷基；

n、t、p、q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團。

2. 如請求項 1 所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：

warhead₁ 和 warhead₂ 分別獨立地選自 、



R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 分別獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基或鹵代 C_{1-6} 烷基；

Cy_4 選自如下基團的二價基：3-12 員環烷基、3-12 員環烯基、3-12 員雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基；

z 為 0-4 的整數；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $==$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $==$ 代表單鍵；

當 $warhead_1$ 存在時， R_1 選自 C_{1-6} 亞烷基、鹵代 C_{1-6} 亞烷基或 $-(L_1)n-Cy_1-(L_2)t-(Cy_2)p-$ ；當 $warhead_1$ 不存在時， R_1 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷基或 $-(L_1)n-Cy_1-(L_2)t-(Cy_2)p$ ；

當 $warhead_2$ 存在時， R_2 選自 C_{1-6} 亞烷基、鹵代 C_{1-6} 亞烷基或 $-(L_3)q-Cy_3-$ ；當 $warhead_2$ 不存在時， R_2 選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵代 C_{1-6} 烷基或 $-(L_3)q-Cy_3$ ；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，成環碳原子可任選地被氧化為 $C(O)$ ，成環硫原子可任選被氧化為 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

Cy_3 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b

取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基、芳基或 5-10 員雜芳基，成環碳原子可任選地被氧化為 C(O)，成環硫原子可任選被氧化為 S(O)或 S(O)₂；

R_a、R_b 分別獨立地選自：

(i)氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₂₋₈ 烯基羰基氨基或=CH₂，

(ii)任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基、C₁₋₆ 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺醯基或 C₁₋₆ 烷基硫基，

(iii)任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基或(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基取代的 3-8 員環烷基或 3-8 員雜環基，或

(iv)氨基-羰基、氰基-羰基、C₁₋₆ 烷基-羰基、C₁₋₆ 烷基氨基-羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基-羰基、C₁₋₆ 烷氧基-羰基、3-8 員環烷基-羰基或 3-8 員雜環基-羰基；

R₃ 選自氫或 C₁₋₆ 烷基；

R₄ 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、鹵代

C₁₋₆ 烷基、鹵代 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₆ 烷基磺醯基、C₁₋₆ 烷基羰基氨基，(C₁₋₆ 烷基)₂ 羰基氨基、C₁₋₆ 烷基氨基羰基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基羰基、C₁₋₆ 烷基氨基磺醯基、(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基磺醯基或 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆₄ 烷氧基；

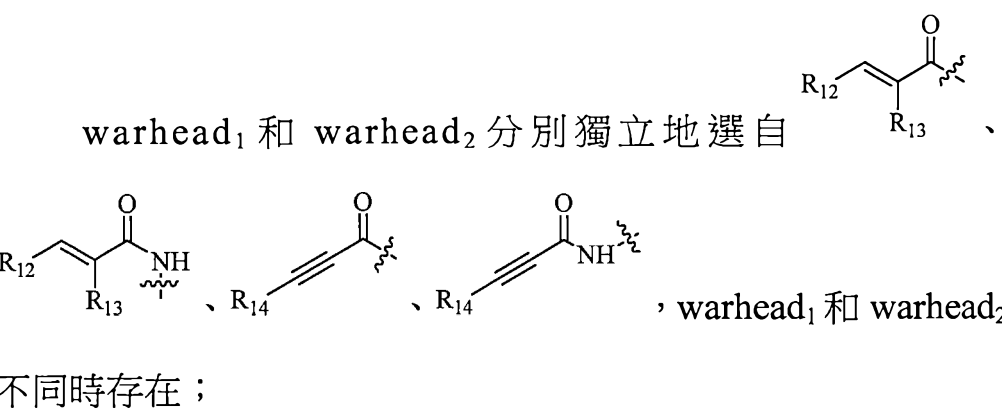
L₁、L₂、L₃ 分別獨立地為鍵、-N(R_c)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-或 C₁₋₆ 亞烷基，R_c 選自氫或 C₁₋₆ 亞烷基；

n、t、p、q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團；

當 R₁ 為 -(L₁)_n-Cy₁-(L₂)_t-(Cy₂)_p-，t 和 p 為 0，且 Cy₁ 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基或苯基的二價基時，R₂ 為 -(L₃)_q-Cy₃，且 Cy₃ 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

3. 如請求項 2 所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R₁₂、R₁₃、R₁₄ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

當 warhead₁ 存在時，R₁ 選自 C₁₋₄ 亞烷基或 -(L₁)_n-Cy₁-(L₂)_t-(Cy₂)_p-；當 warhead₁ 不存在時，R₁ 選自 氫、C₁₋₄ 烷基或 -(L₁)_n-Cy₁-(L₂)_t-(Cy₂)_p；

當 warhead₂ 存在時，R₂ 選自 C₁₋₄ 亞烷基或 -(L₃)_q-Cy₃-；當 warhead₂ 不存在時，R₂ 選自 氫、C₁₋₄ 烷基或 -(L₃)_q-Cy₃；

Cy₁、Cy₂ 分別獨立地選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基；

Cy₃ 選自如下基團或其二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基、6-11 員并雜環基；

R_a、R_b 分別獨立地選自：

(i) 氫、羥基、氨基、氰基或鹵素，或

(ii) C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、羥基 C₁₋₄ 烷基、氰基 C₁₋₄ 烷基或鹵代 C₁₋₄ 烷基；

L₁、L₂、L₃ 分別獨立地為鍵或 C₁₋₄ 亞烷基；

n、t、p、q 分別獨立地為 0 或 1；

R₃ 選自 氫或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 選自 氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

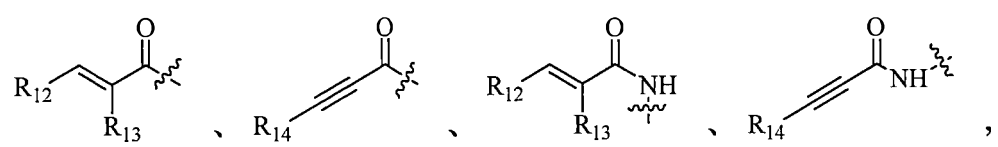
m 是 0-5 的整數，當 m ≥ 2 時，R₄ 可以選自相同

或不同的基團；

當 R_1 為 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ， t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

4. 如請求項 1 或 2 所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：

$warhead_1$ 和 $warhead_2$ 分別獨立地選自



$warhead_1$ 和 $warhead_2$ 不同時存在；

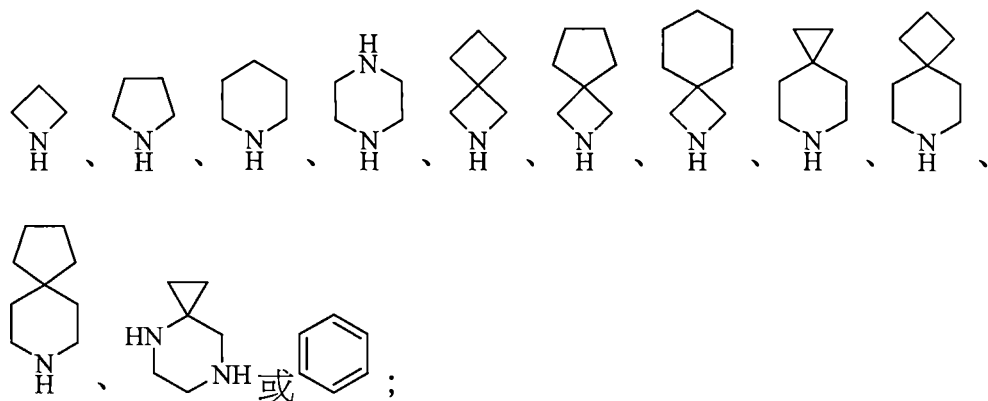
R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $==$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $==$ 代表單鍵；

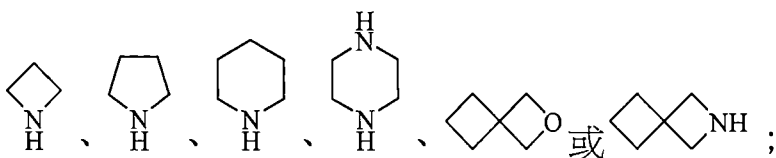
當 $warhead_1$ 存在時， R_1 選自 C_{1-4} 亞烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p-$ ；當 $warhead_1$ 不存在時， R_1 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_1)_n-Cy_1-(L_2)_t-(Cy_2)_p$ ；

當 $warhead_2$ 存在時， R_2 選自 C_{1-4} 亞烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3-$ ；當 $warhead_2$ 不存在時， R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3$ ；

Cy_1 和 Cy_2 分別獨立的選自如下結構的一價基或二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代



Cy₃ 選自如下結構的一價基或二價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的



R_a、R_b 分別獨立的選自氫、C₁₋₄ 烷基或羥基 C₁₋₄ 烷基；

L₁、L₂、L₃ 分別獨立地為鍵或 C₁₋₄ 亞烷基；

n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

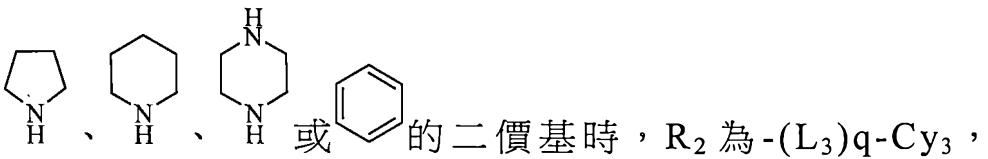
R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 選自氫、鹵素原子、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

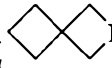
m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 R_1 為 $-(L_1)n-Cy_1-(L_2)t-(Cy_2)p-$ ， t 和 p 為 0，

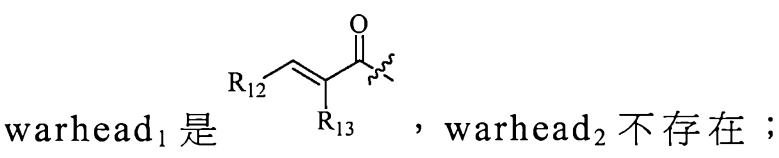
且 Cy₁ 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 、



且 Cy₃ 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 

或  的一價基。

5. 如請求項 3 所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R₁₂、R₁₃ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

R₁ 為 -(L₁)_n-Cy₁-；

Cy₁ 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 7-12 員亞螺雜環基，較佳前述 7-12 員含 N 亞螺雜環基，warhead₁ 與 Cy₁ 中任意的成環 N 雜原子相連；

L₁ 為鍵或 C₁₋₄ 亞烷基；

R_a 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R₂ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

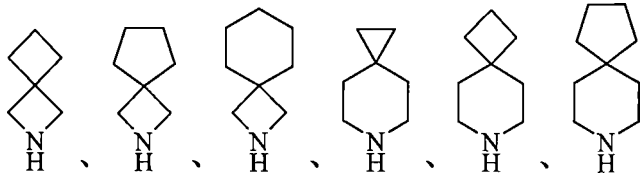
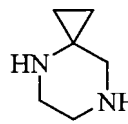
R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 選自氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

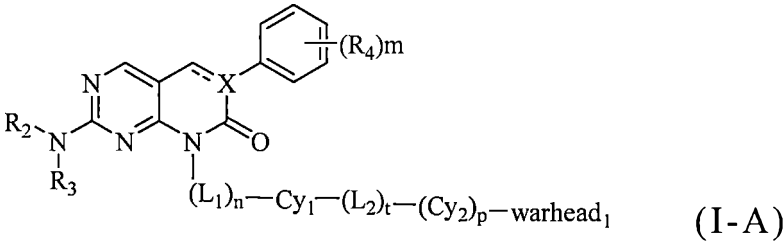
n 為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團。

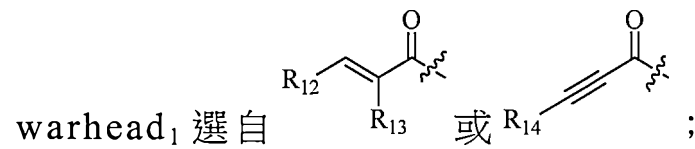
6. 如請求項 5 所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：
Cy₁ 為如下結構的二價基：經一至多個 R_a 取代

的，或未經取代的 ，
或 ，warhead₁ 與 Cy₁ 中任意的成環 N 雜原子相連。

7. 如請求項1或2所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中，前述成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑如通式(I-A)所示：



其中，



R₁₂、R₁₃、R₁₄ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

R₂ 選自氫、C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷基或-(L₃)_q-Cy₃；

Cy₁、Cy₂ 分別獨立地選自如下基團的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基；

C_{y3} 選自如下基團：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基、6-11 員橋雜環基、7-12 員螺雜環基或 6-11 員并雜環基；

R_a 、 R_b 分別獨立地選自氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{2-4} 烯基羰基氨基、 $=CH_2$ 或任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 C_{1-4} 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺醯基或 C_{1-4} 烷基硫基；

R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基、鹵代 C_{1-4} 烷基、鹵代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 羰基氨基、 C_{1-4} 烷基氨基羰基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基羰基、 C_{1-4} 烷基氨基磺醯基、 $(C_{1-4}$ 烷基)₂ 氨基磺醯基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{1-4} 烷氧基；

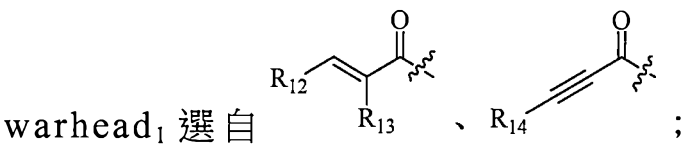
L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵、 $-N(R_c)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 或 C_{1-4} 亞烷基， R_c 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；

當 t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

8. 如請求項7所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立的選自如下基團的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員含氮單雜環基、6-11 員含氮橋雜環基或 7-12 員含氮螺雜環基；

R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)_q-Cy_3$ ；

Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 7-12 員螺雜環基；

R_a 、 R_b 、 R_3 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；

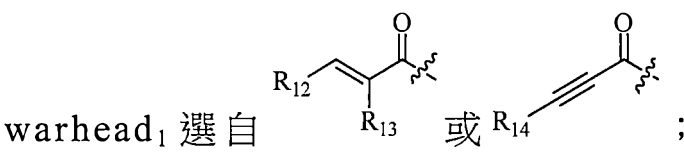
n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同

或不同的基團；

當 t 和 p 為 0，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的 3-8 員含氮單雜環基的二價基時， R_2 為 $-(L_3)q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 7-12 員螺雜環基。

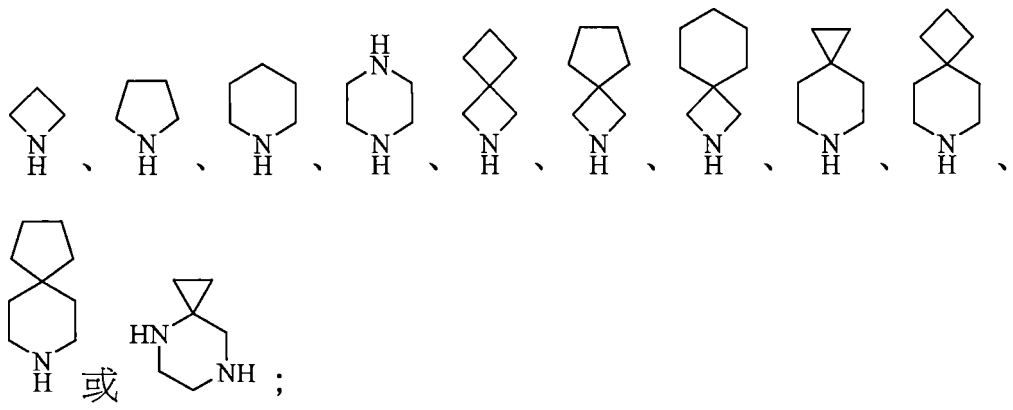
9. 如請求項8所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $\equiv$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $\equiv$ 代表單鍵；

Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地選自如下結構的二價基：
經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的

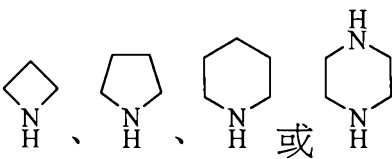


R_2 選自氫、 C_{1-4} 烷基或 $-(L_3)q-Cy_3$ ；

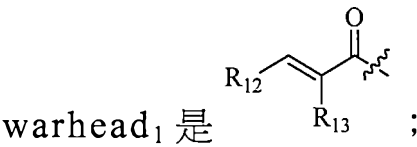
Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 7-12 員螺雜環基；

R_a 、 R_b 、 R_3 分別獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基；

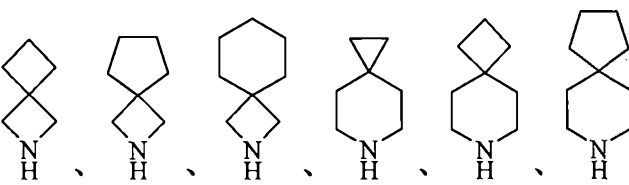
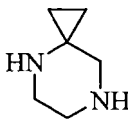
- R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
 L_1 、 L_2 、 L_3 分別獨立地為鍵或 C_{1-4} 亞烷基；
 n 、 t 、 p 、 q 分別獨立地為 0 或 1；
 m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團；
當 t 和 p 為 0 時，且 Cy_1 為經一至多個 R_a 取代

的，或未經取代的  的二價基時，
 R_2 為 $-(L_3)_q-Cy_3$ ，且 Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或
未經取代的 7-12 員螺雜環基。

10. 如請求項 7 至 9 中任一項所記載之成纖維細胞生長因子
受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構
體，其中：

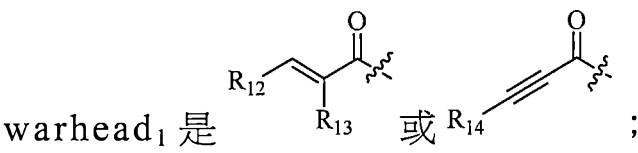


- R_{12} 、 R_{13} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；
 Cy_1 為如下結構的二價基：經一至多個 R_a 取代

的，或未經取代的 
或 ， $warhead_1$ 與 Cy_1 中任意的成環 N 雜原子
相連；

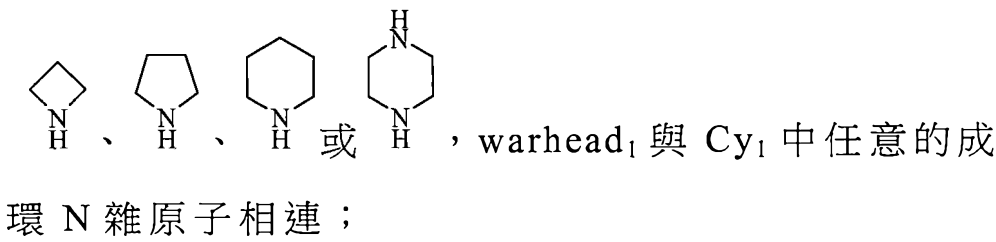
- t、p 分別為 0；
- n 為 0；
- R_a 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；
- R₂ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；
- R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；
- R₄ 選自氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；
- m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團。

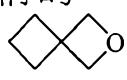
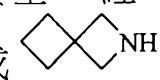
11. 如請求項7至9中任一項所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



R₁₂、R₁₃、R₁₄ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

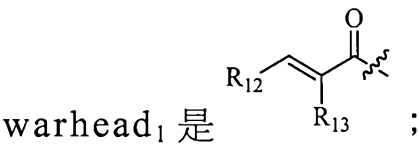
Cy₁ 為如下結構的二價基：經一至多個 R_a 取代的，或未經取代的



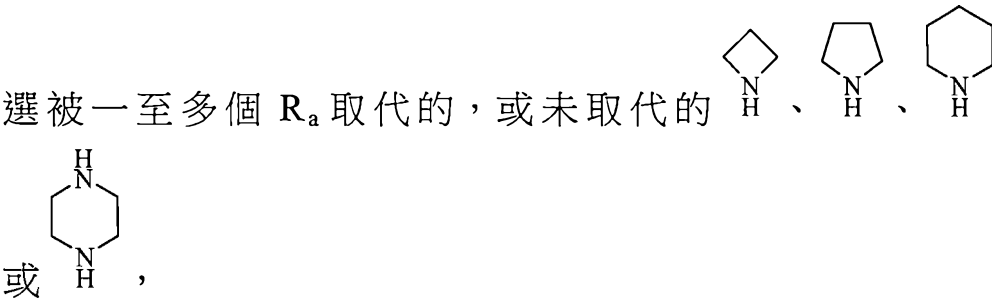
- t、p 分別為 0；
- R₂ 選自氫、C₁₋₄ 烷基或為 -(L₃)_q-Cy₃；
- Cy₃ 為如下結構的一價基：經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的  或  ；
- n、q 分別獨立地為 0 或 1；

- R_a 、 R_b 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；
- R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；
- R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；
- L_1 、 L_3 分別獨立地為鍵、 C_{1-4} 烷基；
- m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團。

12. 如請求項7至9中任一項所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：



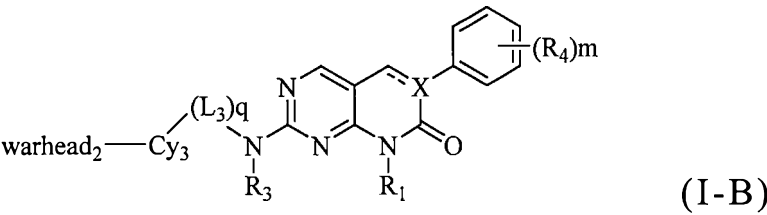
- R_{12} 、 R_{13} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；
- Cy_1 、 Cy_2 分別獨立地為如下結構的二價基：任



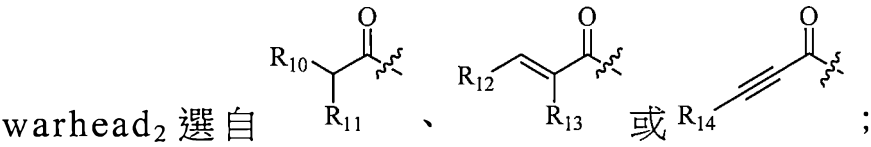
- warhead_1 與 Cy_2 中任意的成環 N 雜原子相連；
- n 、 t 分別為 0；
- p 為 1；
- R_a 選自氫或 C_{1-4} 烷基；
- R_2 選自氫或 C_{1-4} 烷基；
- R_3 選自氫或 C_{1-4} 烷基；
- R_4 選自氫、鹵素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

m 是 0-5 的整數，當 $m \geq 2$ 時， R_4 可以選自相同或不同的基團。

13. 如請求項1或2所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中，前述成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑如通式 (I-B) 所示：



其中，



R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 分別獨立地選自氫或 C_{1-4} 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時， $==$ 代表雙鍵，當 X 為 N 時， $----$ 代表單鍵；

R_1 選自氫或 C_{1-4} 烷基；

Cy_3 為經一至多個 R_b 取代的，或未經取代的 3-8 員亞單雜環基；

R_b 選自：

(i) 氫、羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{2-4} 烯基、羰基、氨基或 $=CH_2$ ；

(ii) 任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧 C_{1-4} 烷氧基、

C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基、
C₁₋₄ 烷基磺醯氨基或 3-8 員雜環基取代的 C₁₋₄ 烷基、
C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、鹵代
C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、
C₁₋₄ 烷基磺醯基或 C₁₋₄ 烷基硫基；

(iii)任選被羥基、氨基、羧基、氰基、硝基、鹵
素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基或(C₁₋₄ 烷
基)₂ 氨基取代的 3-8 員環烷基或 3-8 員雜環基；或

(iv)氨基-羰基、氰基-羰基、C₁₋₄ 烷基-羰基、C₁₋₄
烷基氨基-羰基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基-羰基、C₁₋₄ 烷氧基-
羰基、3-8 員環烷基-羰基或 3-8 員雜環基-羰基；

R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

R₄ 選自氫、羥基、氨基、氰基、硝基、鹵素、
羧基、醯胺基、氨基羰基、氨基磺醯基、C₁₋₄ 烷基、
C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基、鹵代
C₁₋₄ 烷基、鹵代 C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、
C₁₋₄ 烷基磺醯基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基，(C₁₋₄ 烷基)₂ 羰
基氨基、C₁₋₄ 烷基氨基羰基、(C₁₄ 烷基)₂ 氨基羰基、
C₁₋₄ 烷基氨基磺醯基、(C₁₋₄ 烷基)₂ 氨基磺醯基或 C₁₋₄
烷氧基 C₁₋₄ 烷氧基；

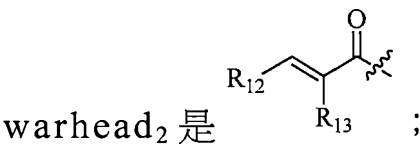
L₃ 分別為鍵、-N(R_c)-、-O-、-S-或 C₁₋₄ 烷基，R_c
選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

q 為 0 或 1；

m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同

或不同的基團。

14. 如請求項13所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中：

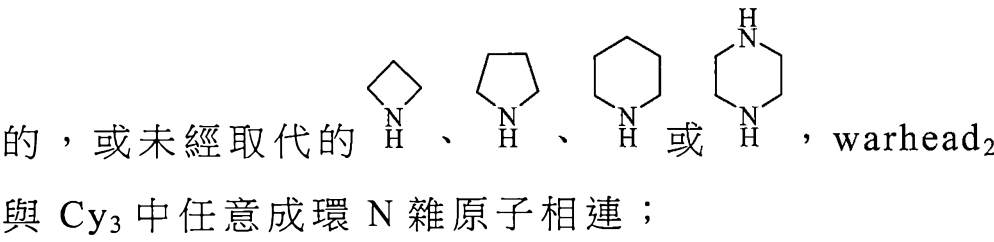


R₁₂、R₁₃ 分別獨立地選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

X 選自 C 或 N，當 X 為 C 時，====代表雙鍵，當 X 為 N 時，====代表單鍵；

R₁ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

Cy₃ 為以下結構的二價基：經一至多個 R_b 取代



q 為 0；

R_b 選自氫、C₁₋₄ 烷基或經基 C₁₋₄ 烷基；

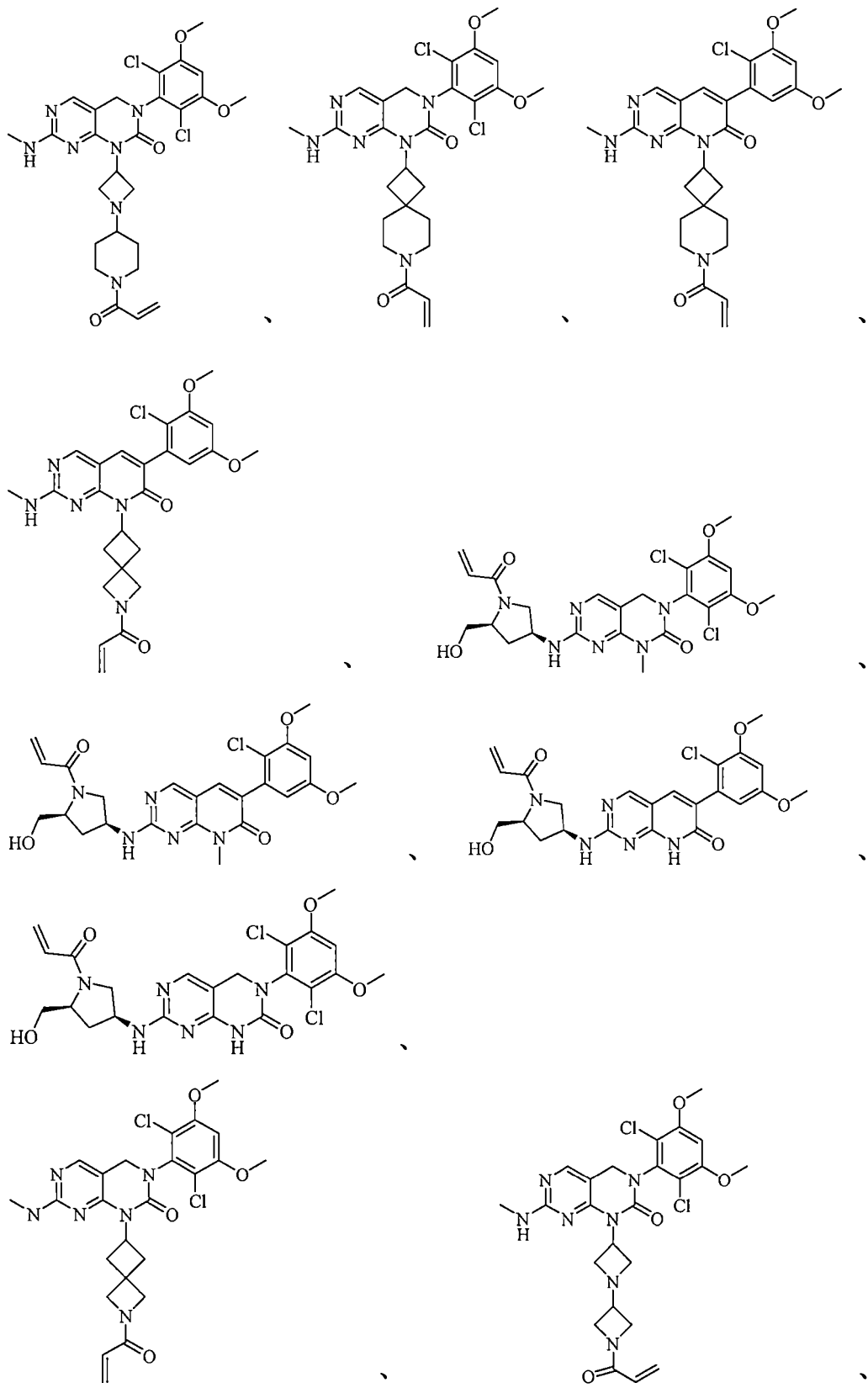
R₃ 選自氫或 C₁₋₄ 烷基；

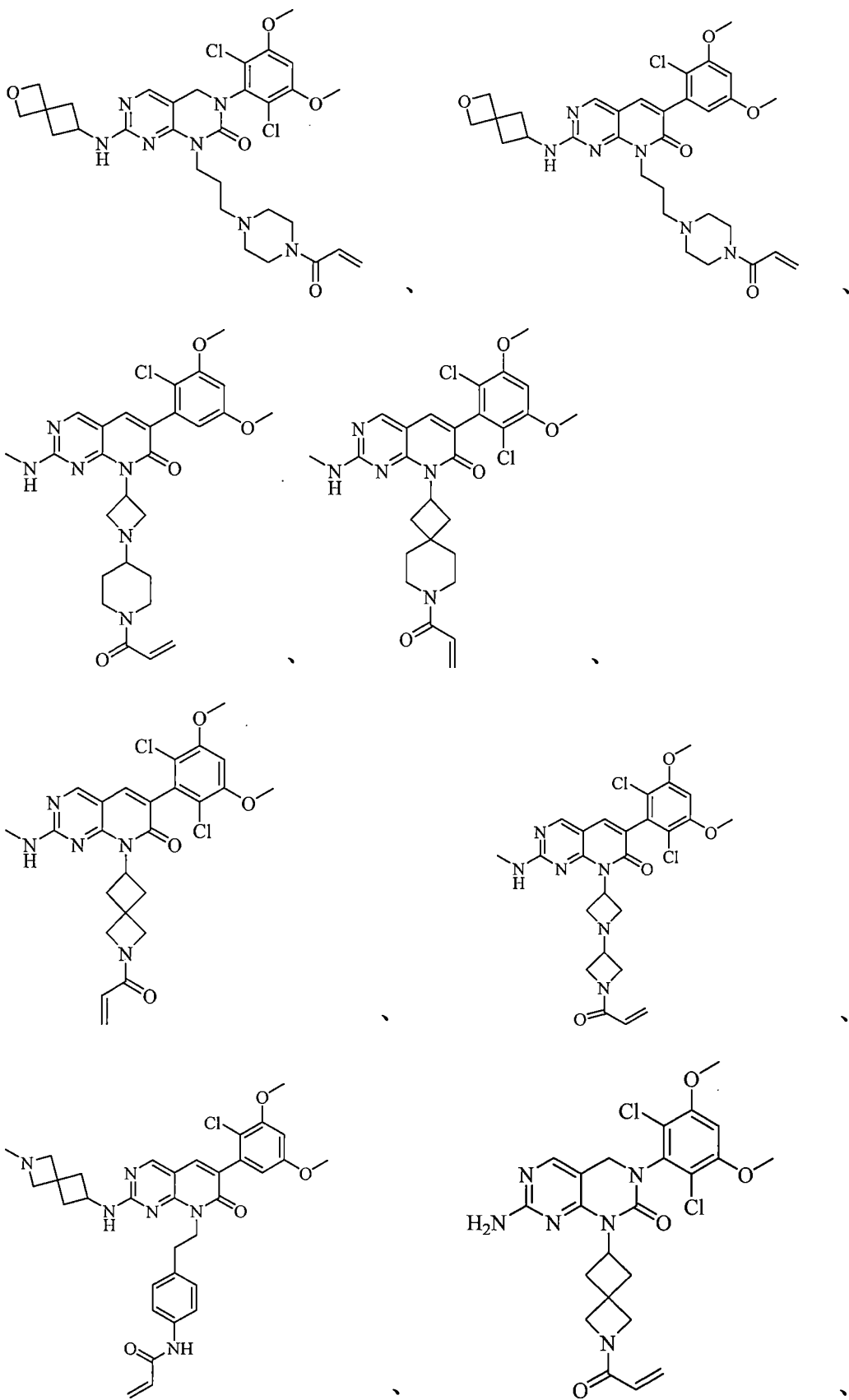
R₄ 選自氫、鹵素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基；

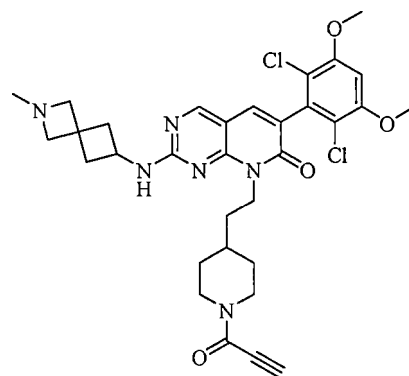
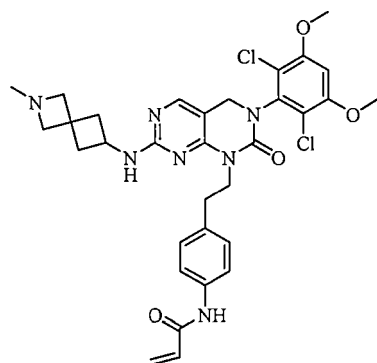
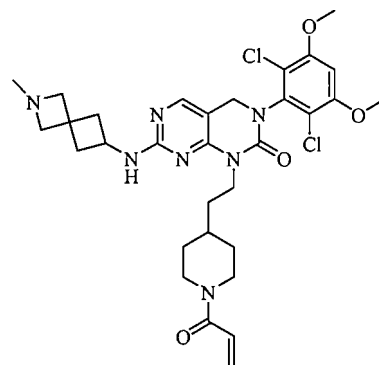
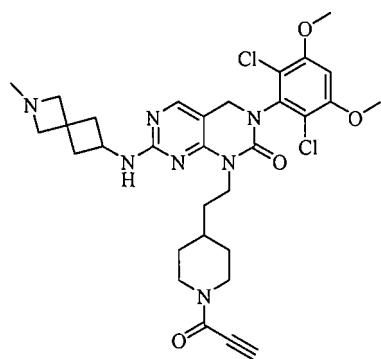
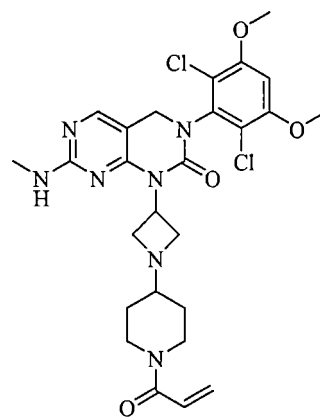
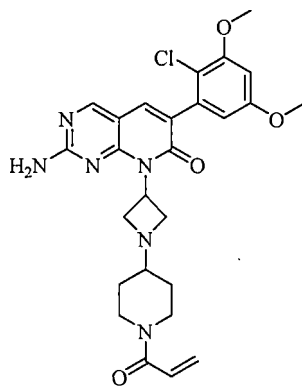
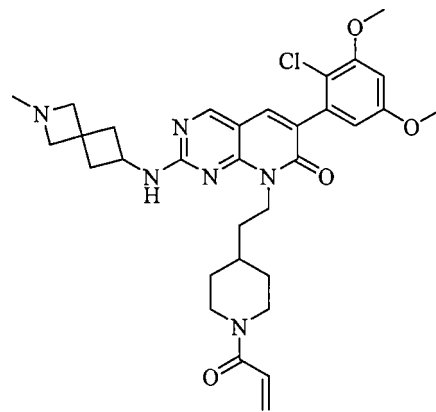
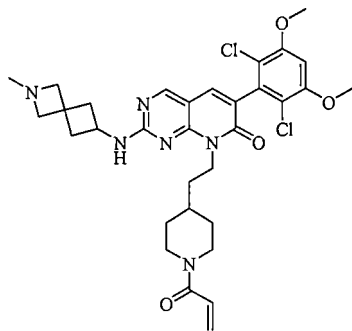
m 是 0-5 的整數，當 m≥2 時，R₄ 可以選自相同或不同的基團。

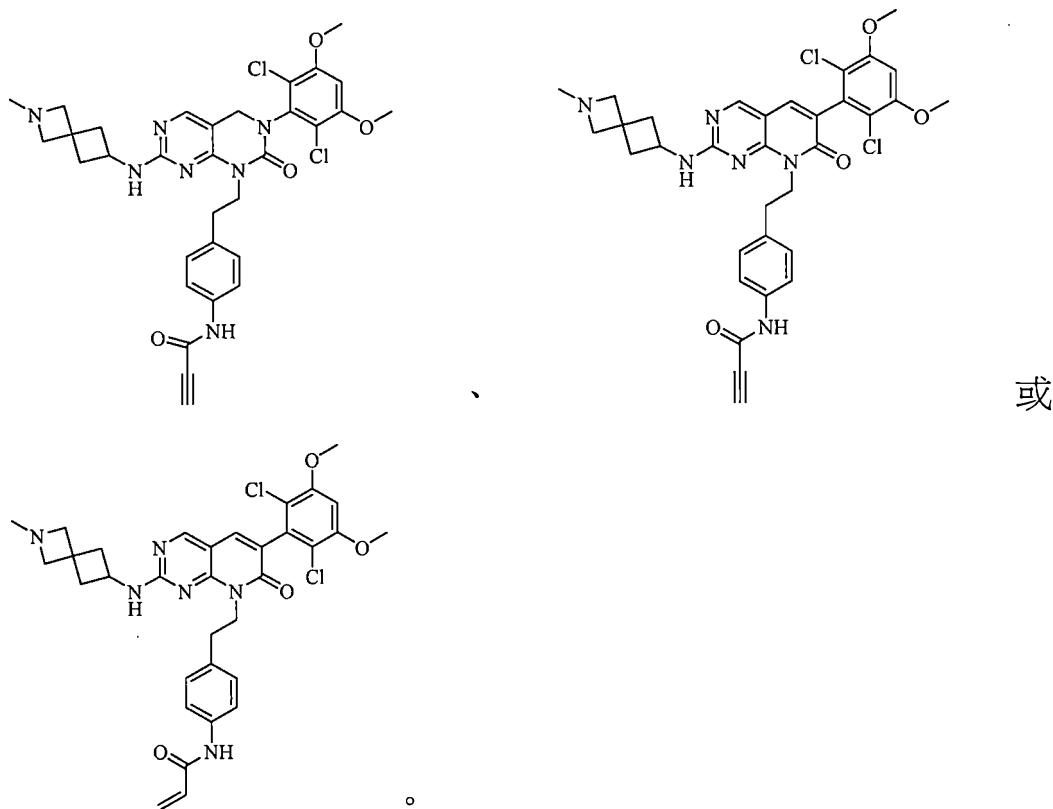
15. 如請求項1至3中任一項所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體，其中，前述成纖維細胞生長因子受體不可逆抑

制劑選自如下結構的化合物：









16. 一種含有請求項1至15中任一項所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體的藥物製劑，較佳地，前述藥物製劑包含一種或多種藥用載體，還較佳地，前述藥物製劑更包含一種或多種第二治療活性劑，前述第二治療活性劑為抗代謝物、生長因子抑制劑、有絲分類抑制劑、抗腫瘤激素類、烷化劑類、金屬類、拓撲異構酶抑制劑、激素藥、免疫調節劑、腫瘤抑制基因、癌疫苗、免疫檢查點或腫瘤免疫治療相關的抗體和小分子藥物。
17. 一種請求項1至15中任一項所記載之成纖維細胞生長因子受體不可逆抑制劑或其藥學上可接受的鹽、立體異構體或者請求項16所記載之藥物製劑在製備治療

FGF/FGFR異常介導的疾病的藥物中的應用，

較佳地，前述 FGF/FGFR 異常介導的疾病為癌症；前述癌症包括肺癌、鱗狀上皮細胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、乳腺癌、乳腺導管癌、頭頸癌、子宮內膜癌、宮體癌、直腸癌、肝癌、腎癌、腎盂癌、食管癌、食管腺癌、神經膠質瘤、前列腺癌、甲狀腺癌、女性生殖系統癌症、原位癌、淋巴瘤、神經纖維瘤病、骨癌、皮膚癌、腦癌、結腸癌、睪丸癌、胃腸道間質瘤、口腔癌、咽癌、多發性骨髓瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、大腸絨毛腺瘤、黑色素瘤、細胞瘤和肉瘤和/或骨髓增生異常綜合症。