

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年2月15日 (15.02.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/028664 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/097044

(22) 国际申请日: 2017年8月11日 (11.08.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610668101.5 2016年8月12日 (12.08.2016) CN
201611187674.2 2016年12月20日 (20.12.2016) CN

(71) 申请人: 江苏豪森药业集团有限公司 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。上海翰森生物医药科技有限公司 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市张江高科技园区金科路3728号2号楼, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 高鹏 (GAO, Peng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。孙广俊 (SUN, Guangjun); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。谭松良 (TAN, Songliang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。刘磊 (LIU, Lei); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。包如迪 (BAO, Rudi); 中国江苏省连云港市经济技术开发区, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区

东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

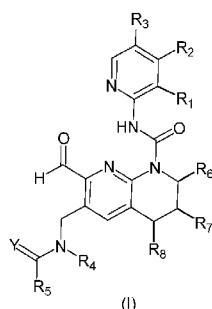
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: FGFR4 INHIBITOR AND PREPARATION METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: FGFR4抑制剂及其制备方法和应用



(57) Abstract: Provided are an FGFR4 inhibitor with the structure of formula (I) and a preparation method and use thereof. The series of compounds of formula (I) have a very strong inhibitory effect on the FGFR4 kinase activity, and have a very high selectivity; and same can be widely used to prepare drugs for treating cancers, in particular, liver cancer, stomach cancer, prostate cancer, skin cancer, ovarian cancer, lung cancer, breast cancer or colon cancer, and it is expected that same can be developed into a new generation of FGFR4 inhibitor drugs.

(57) 摘要: 提供一种具有式 (I) 结构的 FGFR4 抑制剂及其制备方法和应用。所述式 (I) 系列化合物对 FGFR4 激酶活性具有很强的抑制作用, 并具有非常高的选择性, 可广泛应用于制备治疗癌症特别是肝癌、胃癌、前列腺癌、皮肤癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌或结肠癌的药物, 有望开发成新一代 FGFR4 抑制剂药物。



WO 2018/028664 A1

FGFR4抑制剂及其制备方法和应用

技术领域

5 本发明属于药物合成领域，具体涉及一种FGFR4抑制剂及其制备方法和应用。

背景技术

成纤维细胞生长因子受体（FGFR）属于受体酪氨酸激酶跨膜受体，包括 4 个受体亚型，分别为 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。FGFR 调节细胞增殖、
10 生存、分化和迁移等多种功能，在人体发育和成人各项机体功能中发挥重要作用。FGFR 在多种人类肿瘤中表现异常，包括基因扩增、突变和过表达，是肿瘤靶向治疗研究的重要靶点。

FGFR4 是 FGFR 受体家族中的一员，通过与其配体成纤维细胞生长因子 19（FGF19）的结合，在细胞膜上形成二聚体，这些二聚体的形成可引起 FGFR4
15 自身细胞内关键的酪氨酸残基磷酸化，从而激活细胞内多个下游信号通路，这些细胞内信号通路在细胞增殖、生存及抗凋亡过程中起重要作用。FGFR4 在许多癌症中过表达，是肿瘤恶性侵袭的预测因素。减少和降低 FGFR4 表达能减少细胞增生和促进细胞凋亡。最近越来越多的研究表明约三分之一左右的肝癌患者 FGF19/FGFR4 信号通路持续激活，是导致该部分患者肝癌发生的主要致癌因素。
20 同时 FGFR4 表达或高表达也和许多其他肿瘤的密切相关，如胃癌、前列腺癌、皮肤癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌等。

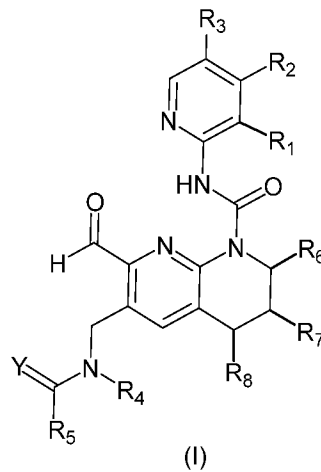
肝癌发病率在我国高居全球之首，每年新发和死亡患者约占全球肝癌总数的一半。目前我国肝癌的发病率约为 28.7/10 万，2012 年有 394770 例新发病例，成为死亡率仅次于胃癌、肺癌的第三大恶性肿瘤。原发性肝癌发病是多因素、多
25 步骤的复杂过程，其侵袭性强，预后差。手术治疗如肝切除和肝移植可提高部分病人的生存率，但只有有限病人可以进行手术治疗，并且手术后大多数病人由于复发和转移仍预后较差。Sorafenib 是目前市场上批准的唯一一个肝癌治疗药物，临床也只能延长 3 个月左右的总体生存期，治疗效果并不理想，因此迫切需要开发靶向新分子的肝癌系统治疗药物。FGFR4 作为相当一部分肝癌的主要致癌因素，其小分子抑制剂的开发具有重大的临床应用潜力。
30

目前已有一些 FGFR 抑制剂作为抗肿瘤药物进入临床研究阶段，但这些都主要是针对 FGFR1、2 和 3 的抑制剂，对 FGFR4 的活性抑制较弱，且 FGFR1-3 的抑制具有高血磷症等靶点相关副作用。FGFR4 高选择性抑制剂能有效治疗
35 FGFR4 信号通路异常导致的癌症疾病，并可避免 FGFR1-3 抑制导致的高血磷症等相关副作用，针对 FGFR4 的高选择性小分子抑制剂在肿瘤靶向治疗领域具有重大应用前景。

发明内容

发明人在研究过程中发现一种具有式(I)结构的FGFR4抑制剂,该系列化合物对FGFR4激酶活性具有很强的抑制作用,并具有非常高的选择性,可广泛应用于制备治疗癌症特别是肝癌、胃癌、前列腺癌、皮肤癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌或结肠癌的药物,有望开发成新一代FGFR4抑制剂药物。

本发明第一方面提供一种式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



其中,

10 R_1 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、3-8元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

15 R_2 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、3-8元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$,

20 任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、3-8元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代;

25 或者, R_1 和 R_2 与直接相连的碳原子一起形成5-7元环基或5-7元杂环基,任选进一步被一个或多个选自卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、

$-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_3 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硫氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{1-8} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷氧基或 3-8 元杂环氧基，

任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基巯基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基巯基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基巯基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_4 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基巯基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基巯基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基巯基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_5 选自氢、 C_{1-8} 烷基或 3-8 元杂环基，任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基巯基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基巯基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基巯基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

或者，

R_4 和 R_5 与直接相连的酰胺基团一起形成 5-7 元含内酰胺杂环基，任选进一步被一个或多个选自卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基巯基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基巯基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基巯基、 $-C_{0-8}-S(O)_tR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代，条件是所述取代基不为羟基、乙酰基、 C_{1-3} 烷基或二 C_{1-3} 烷基氨基；

R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、3-8元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或

5 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

R_9 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{1-8} 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的3-8元杂环基、卤取代 C_{1-8} 烷基、苯基、对甲基苯基、氨基、单 C_{1-8} 烷基氨基、二 C_{1-8} 烷基氨基或 C_{1-8} 烷酰氨基;

10 R_{10} 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-8} 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{5-10} 芳基、卤取代 C_{1-8} 烷基或羟取代 C_{1-8} 烷基;

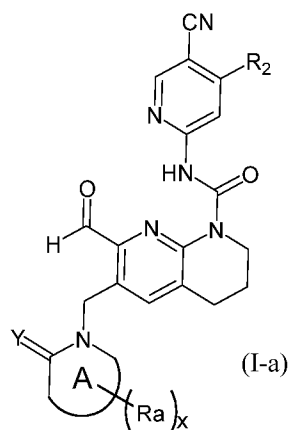
R_{11} 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、卤取代 C_{1-8} 烷基、卤取代 C_{1-8} 烷氧基、羟取代 C_{1-8} 烷基或羟取代 C_{1-8} 烷氧基;

15 R_{12} 、 R_{13} 各自独立的选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷基 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的3-8元杂环基、取代或未取代的 C_{5-10} 芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基或 C_{1-8} 烷酰基;

Y选自O或S;

r为0、1或2。

20 作为优选的方案,根据所述的式(I)化合物,其为通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐: :



其中:

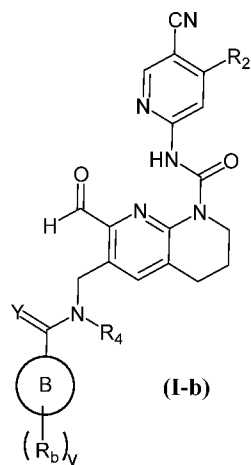
A为5-6元的杂环基或杂芳基;

25 Ra选自氢、氘、卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$

或-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀的取代基所取代，条件是所述取代基不为羟基、乙酰基或二C₁₋₃烷基氨基；且

x 为 0、1、2 或 3。

- 5 作为优选的方案，根据所述的式(I)化合物，其为通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



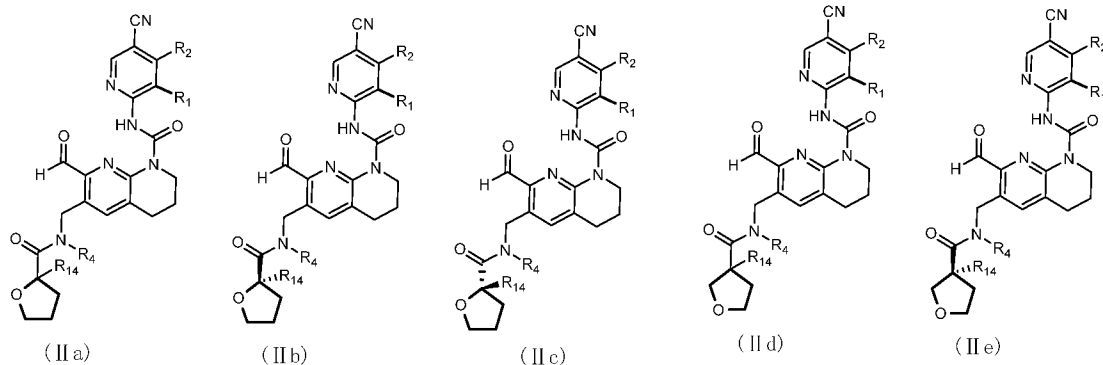
其中：

B 为 5-6 元的杂环基、芳基和杂芳基；

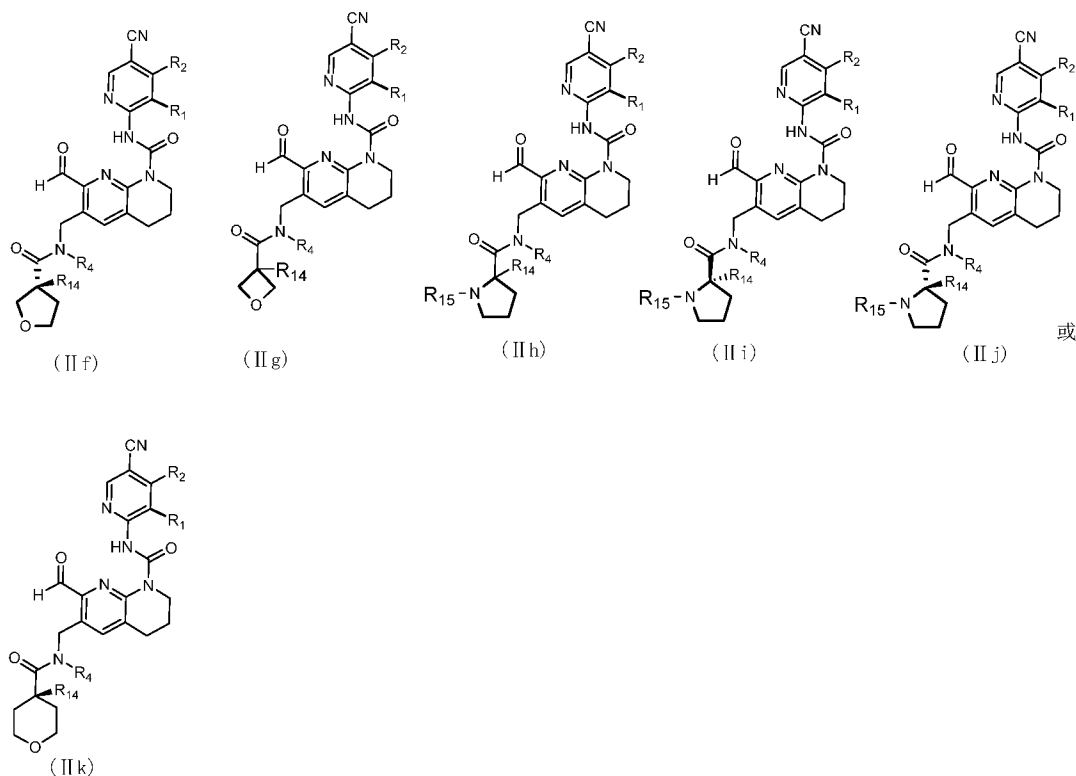
- 10 R_b 选自氢、氘、卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈链炔基、卤取代 C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基氧基、C₅₋₁₀芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-N(R₁₂)-C(O)R₁₁或-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀的取代基所取代，条件是所述取代基不为羟基、乙酰基或二
- 15 C₁₋₃烷基氨基；且

y 为 0、1、2 或 3。

作为更进一步优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐选自如下式(II a)、(II b)、(II c)、(II d)、(II e)或(II f)(II g)、(II h)、(II i)、(II j)或(II k)化合物：



20



R_{14} 、 R_{15} 各自独立的选自氢、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_4 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷氧基、氨基 C_{1-8} 烷基、羟基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-8} 烷基、3-8元杂环基 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基或3-8元杂环基。

作为更进一步优选的方案，其中所述的 R_1 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙酰氧基、氨基或乙酰氨基；

R_2 选自3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、3-8元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 或 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ ，

其中所述的3-8元杂环基、3-8元杂环氧基和3-8元杂环硫基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、羟基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环氧基、3-8元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

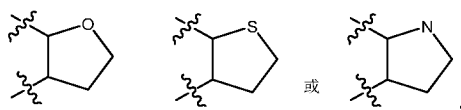
R₉选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和3-8元杂环基，其中所述的C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和3-8元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、C₁₋₈烷基或C₁₋₈烷氧基的取代基所取代；

R₁₀选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基，其中所述的C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、C₁₋₈烷基或C₁₋₈烷氧基的取代基所取代；

R₁₁选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷氧基、卤取代C₁₋₈烷基、卤取代C₁₋₈烷氧基、羟取代C₁₋₈烷基或羟取代C₁₋₈烷氧基；

R₁₂、R₁₃各自独立的选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基，其中所述的C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基和3-8元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、C₁₋₈烷基或C₁₋₈烷氧基的取代基所取代；

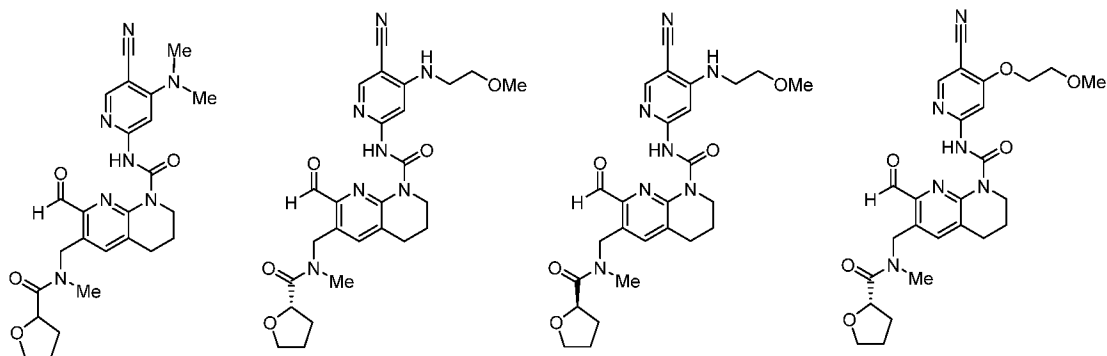
或者，R₁和R₂与直接相连的碳原子一起形成5-7元环基或5-7元杂环基，所述5-7元杂环基选自如下结构：

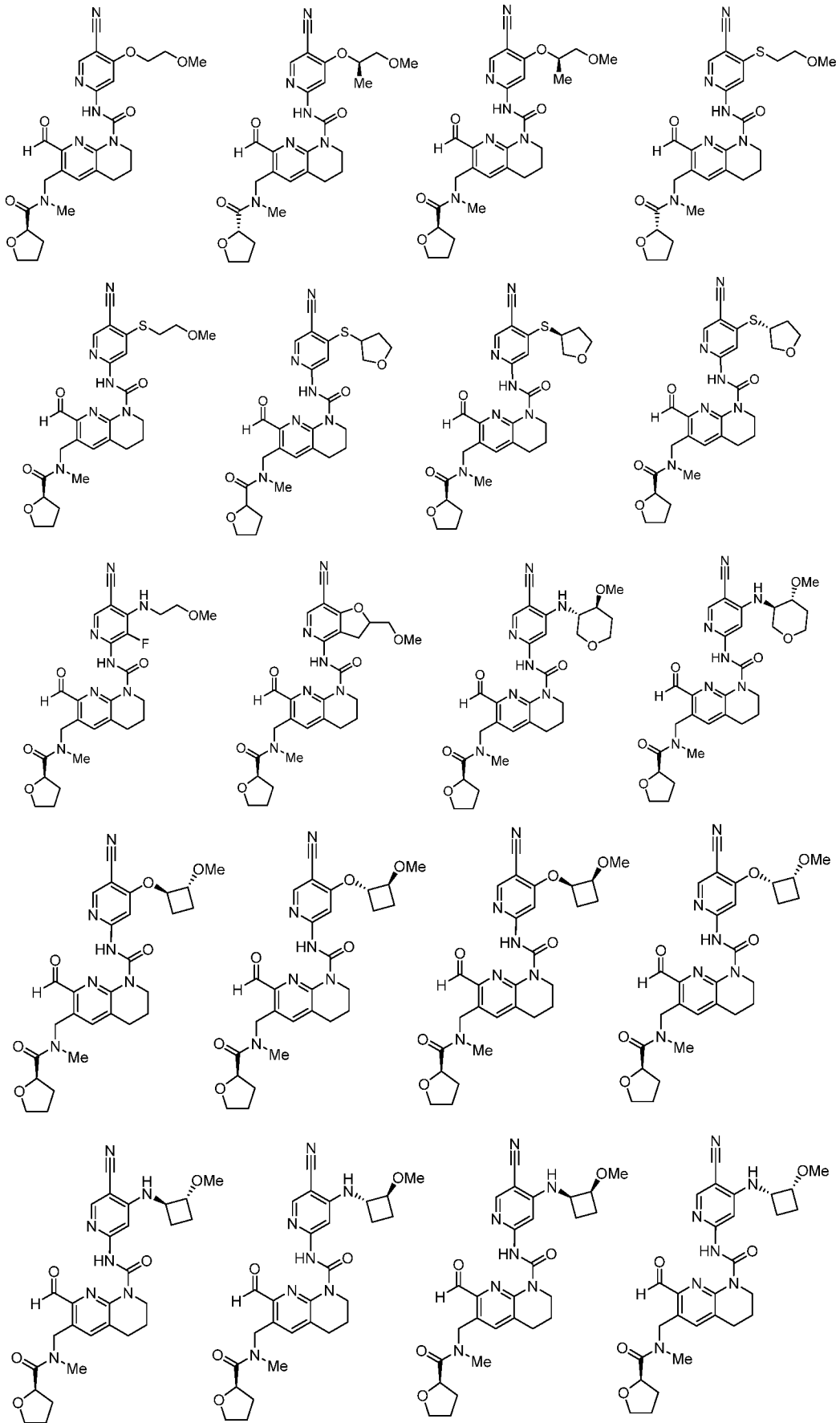


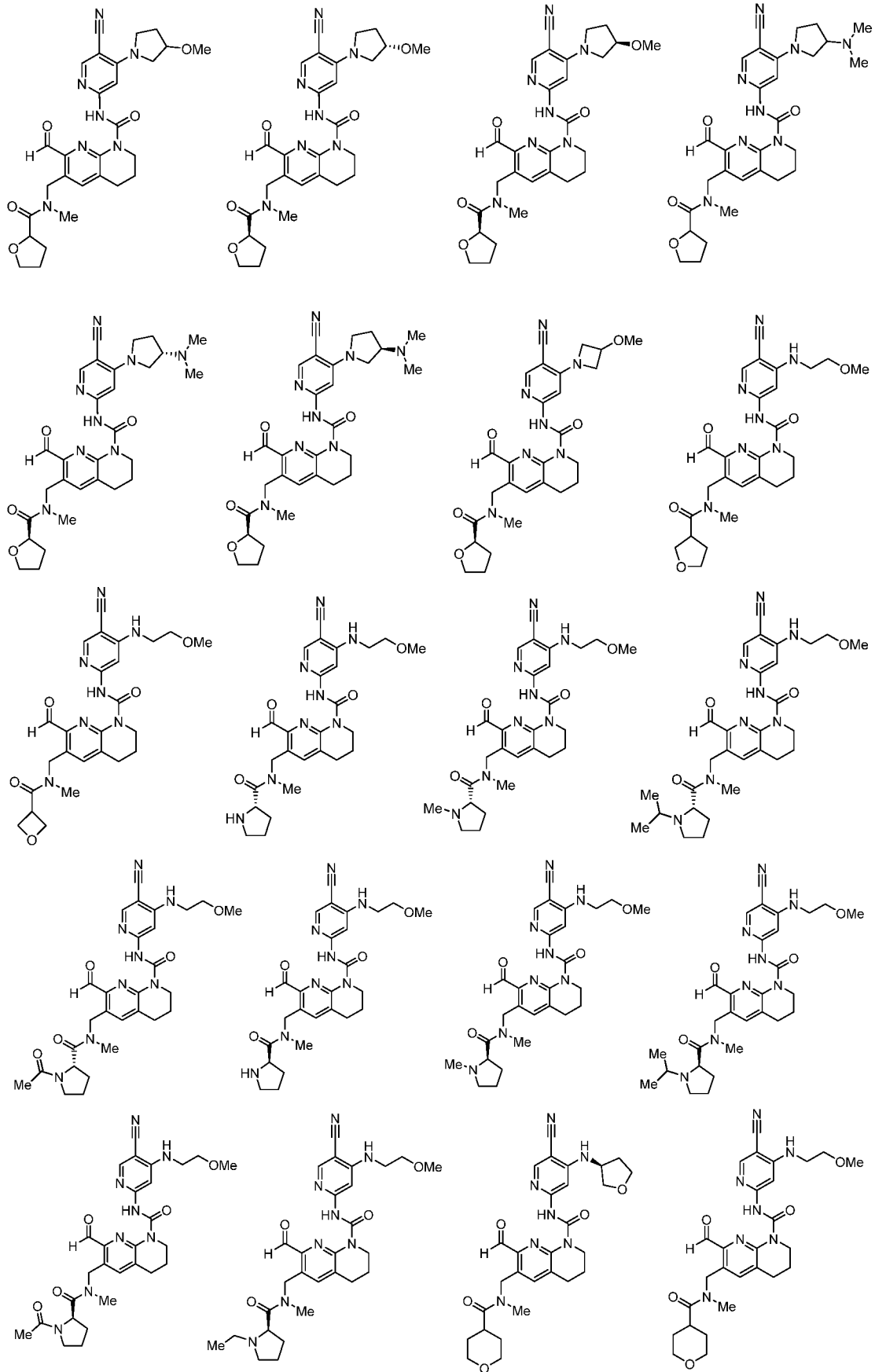
任选进一步被一个或多个选自卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈链炔基、卤取代C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基氧基、C₅₋₁₀芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-N(R₁₂)-C(O)R₁₁或-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀的取代基所取代；

R₄选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、乙氧乙基、甲氧甲基、氨基甲基、羟基甲基、羟基乙基、醛基、甲基乙酰基、环丙基、环丙甲基、烯丙基、乙炔基或3-氧杂环丁基。

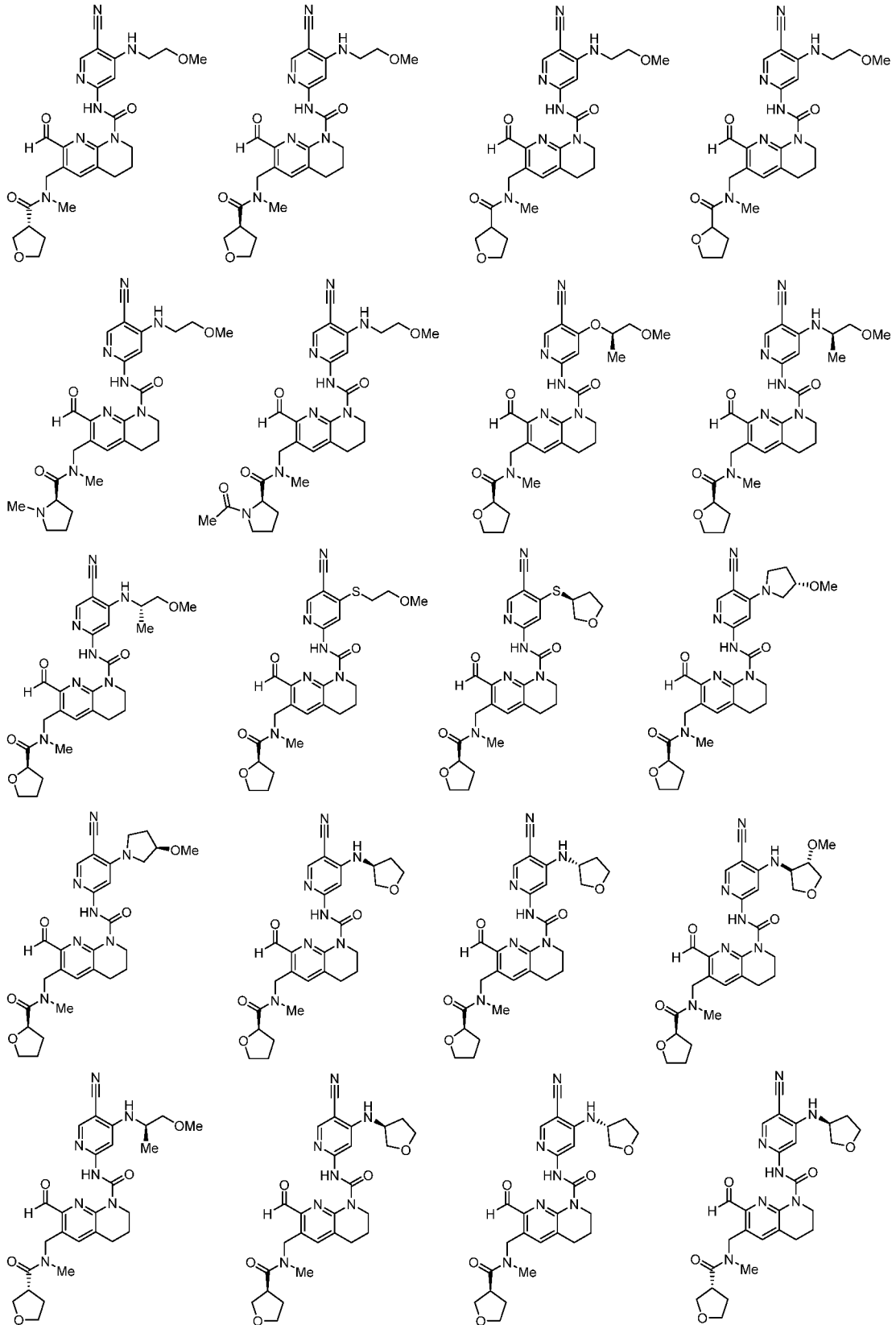
作为最优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，包括但不限于如下化合物：



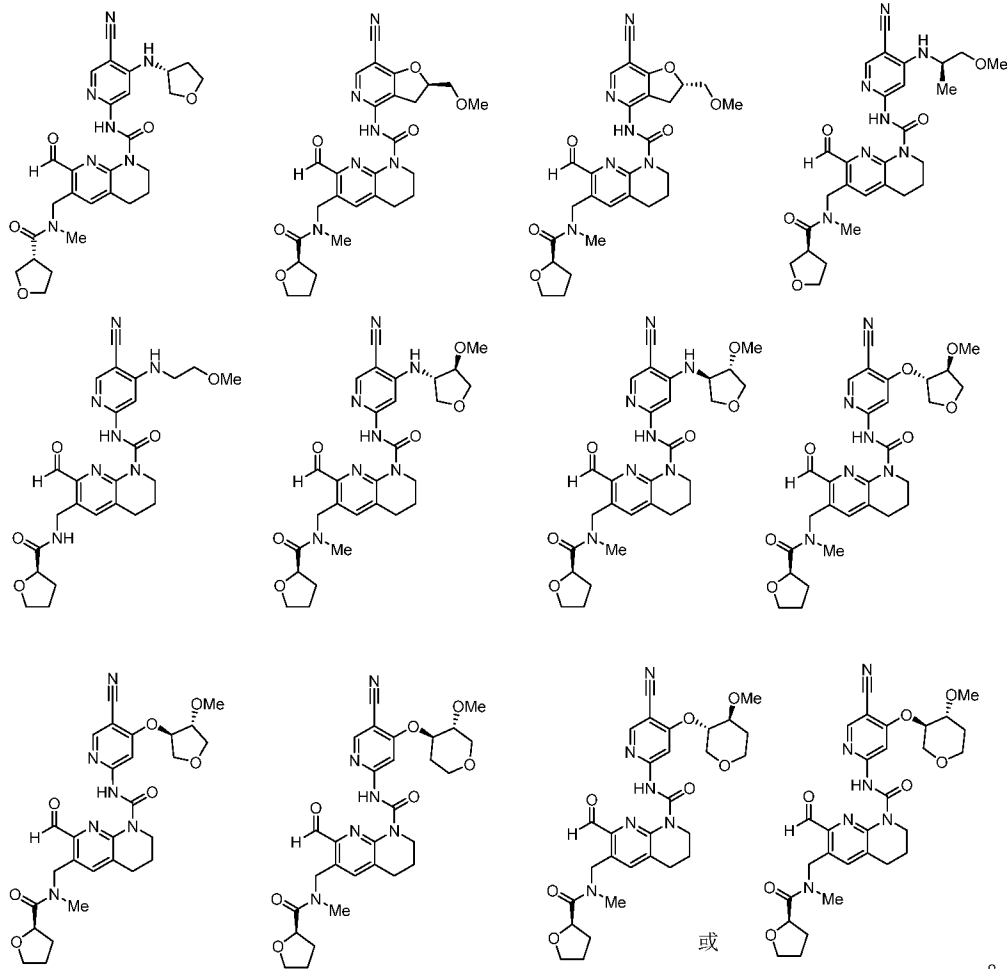




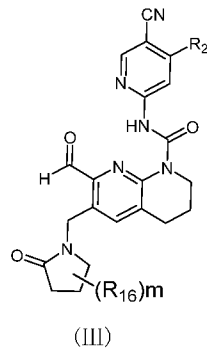
5



5



5 作为优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐选自如下式 (III) 化合物：

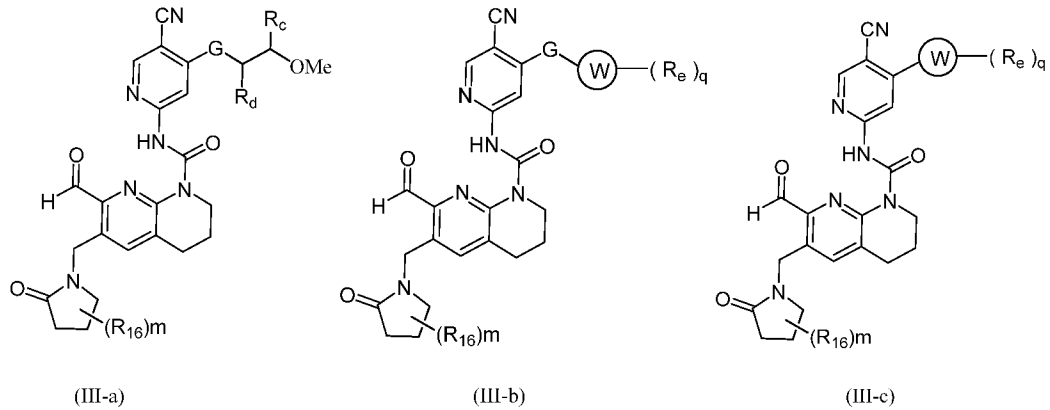


10 R_{16} 选自氢、氘、卤素、巯基、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、硝基、叠氮基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代，条件是所述取代基不为羟基、乙酰基或二 C_{1-3} 烷基氨基。

m 选自 0、1、2 或 3。

作为进一步优选的方案，其中所述的 R_{16} 选自卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、烯丙基、炔基、三氟甲基、环丙基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙酰氧基、乙酰氨基、氨基、二甲基氨基或乙氧羰基。

5 作为优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐选自如下式 (III-a)、(III-b) 和 (III-c) 化合物：



其中：

G 选自 NH、O、S；

10 W 环选自 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基，其中所述的 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 或 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代；

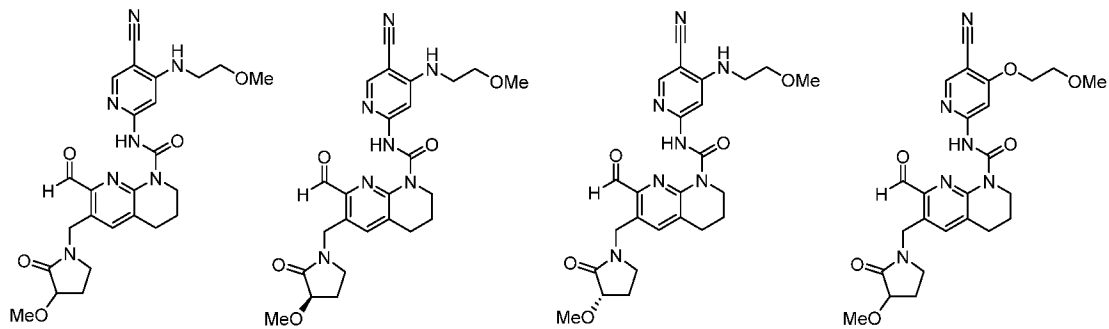
R_c 和 R_d 各自独立的选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素；

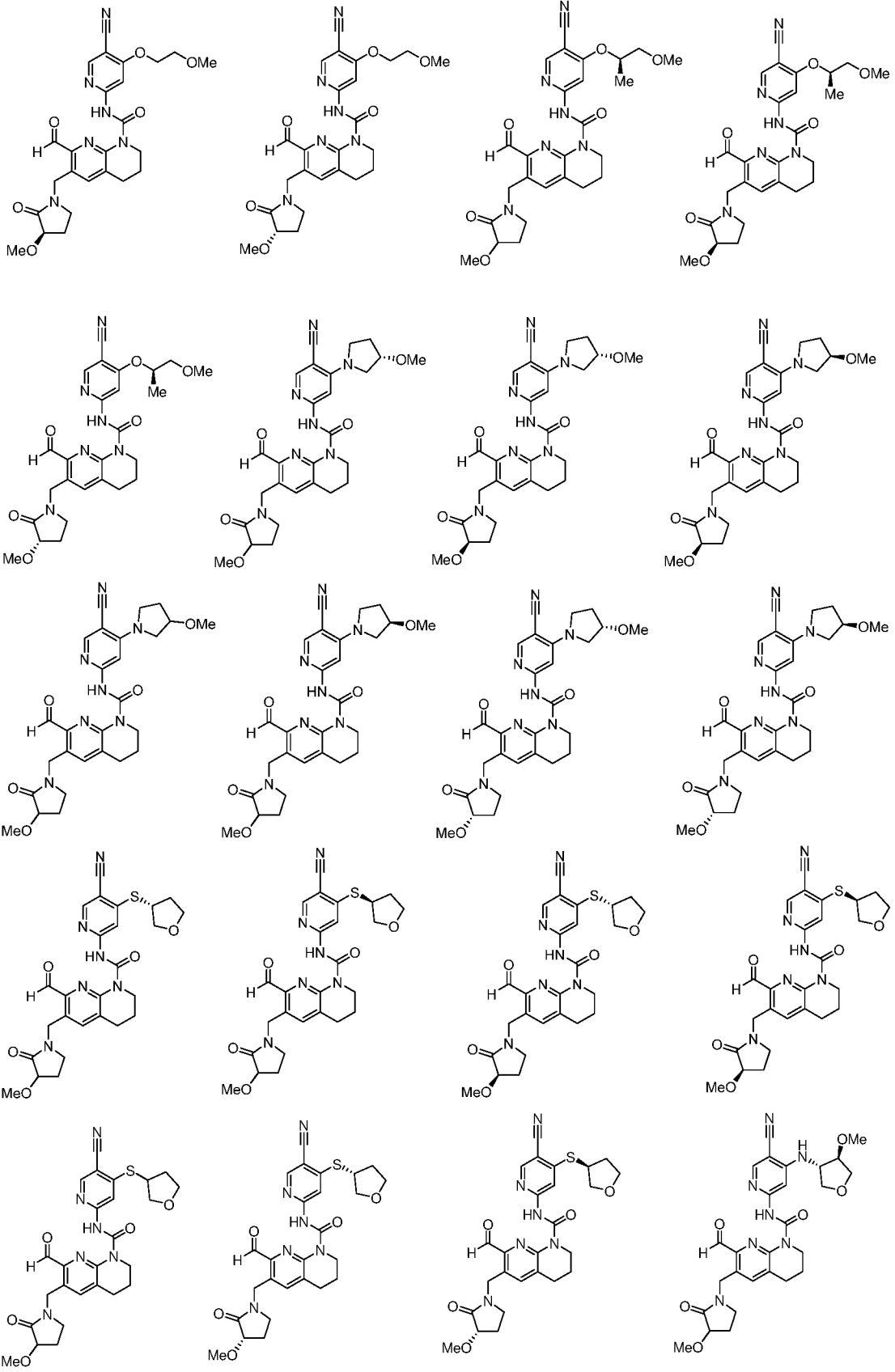
R_e 选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ ；且

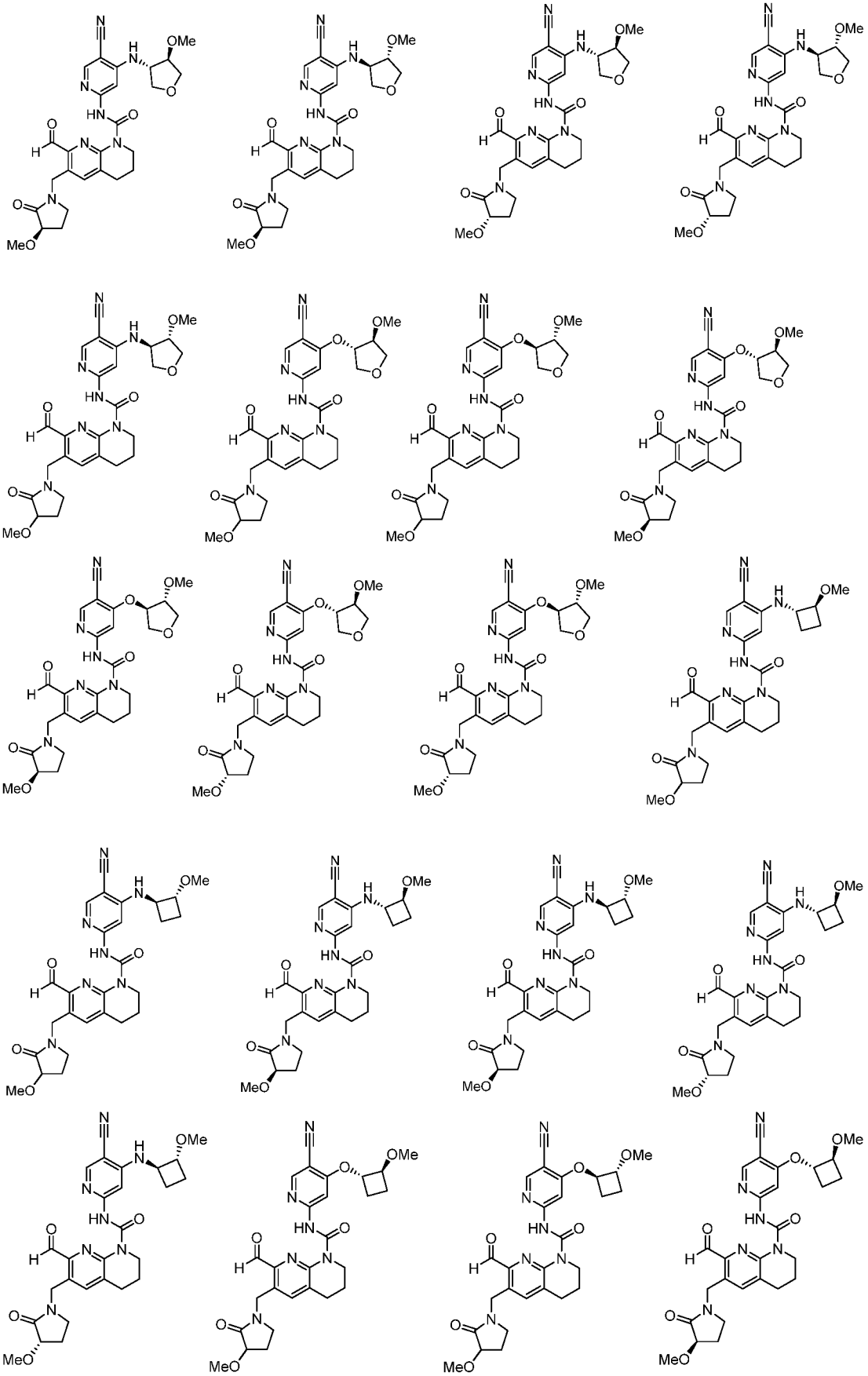
15 q 选自 0、1、2、3；

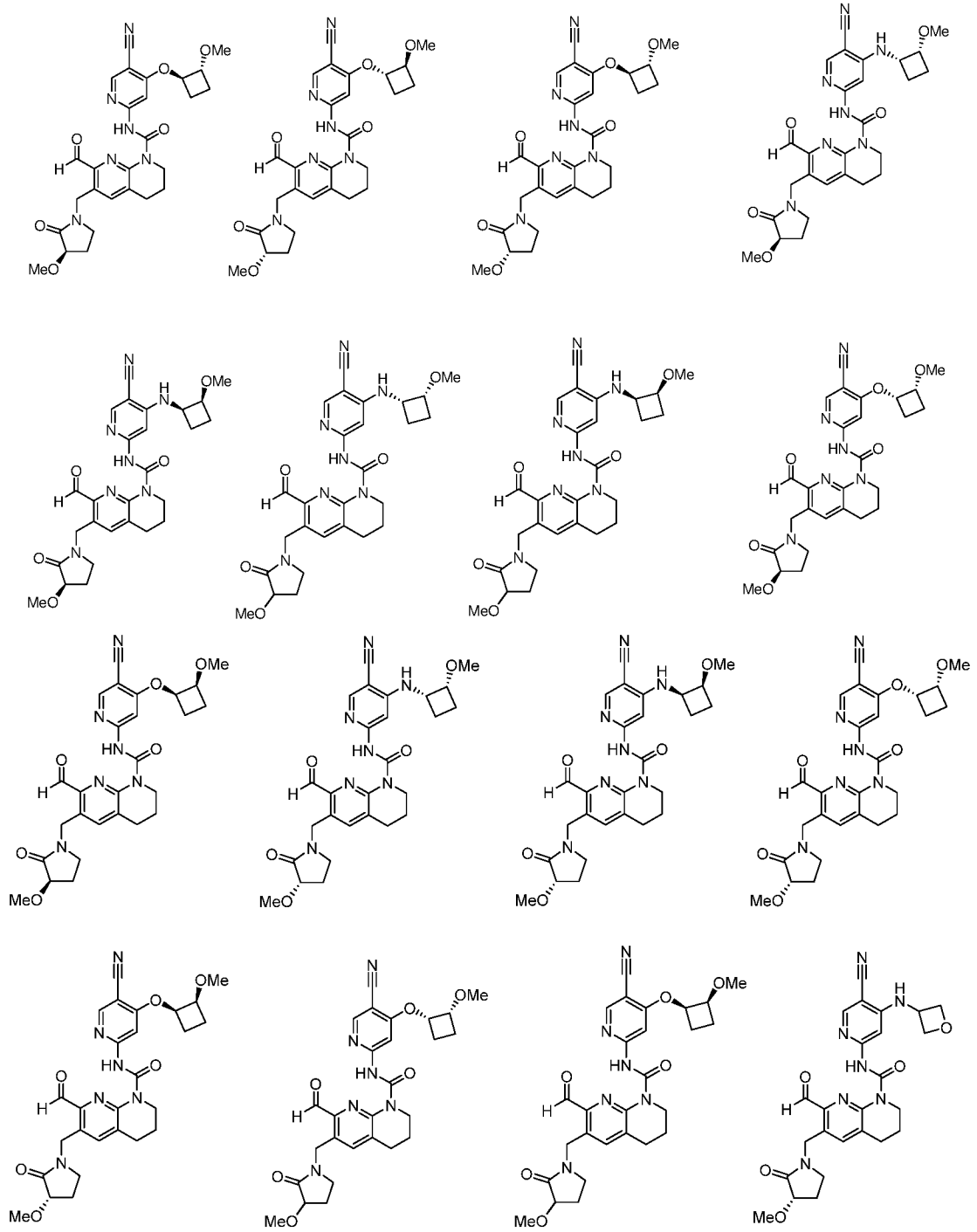
R_{16} 、m 如权利要求 7 所述。

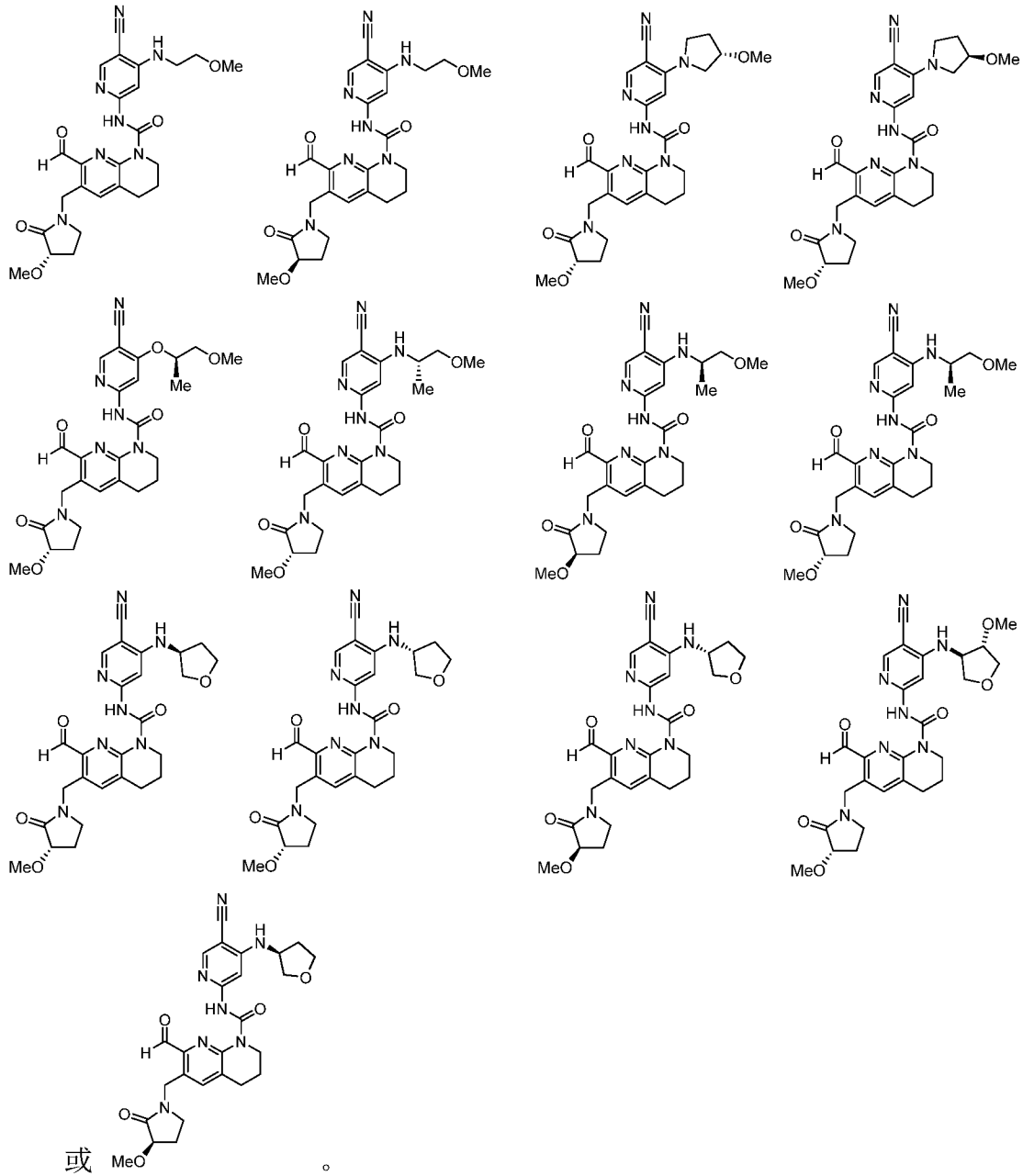
作为最优选的方案，所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐包括但不限于如下化合物：











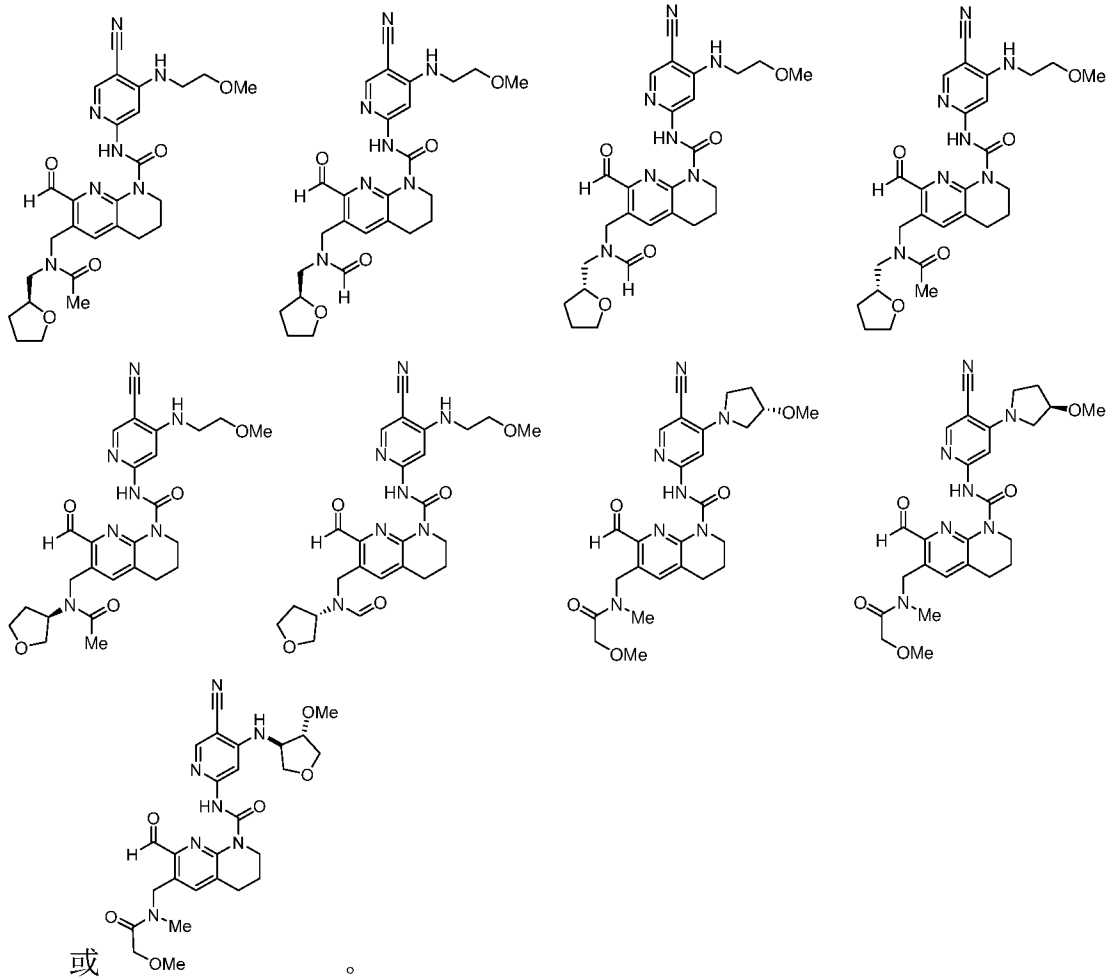
5 作为优选的方案，其中所述的 R_4 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧 C_{1-8} 烷基、氨基 C_{1-8} 烷基、羟基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-8} 烷基、3-8 元杂环基 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基；

R_5 选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-8} 烷基、3-8 元杂环基 C_{1-8} 烷基、羟基 C_{1-8} 烷基。

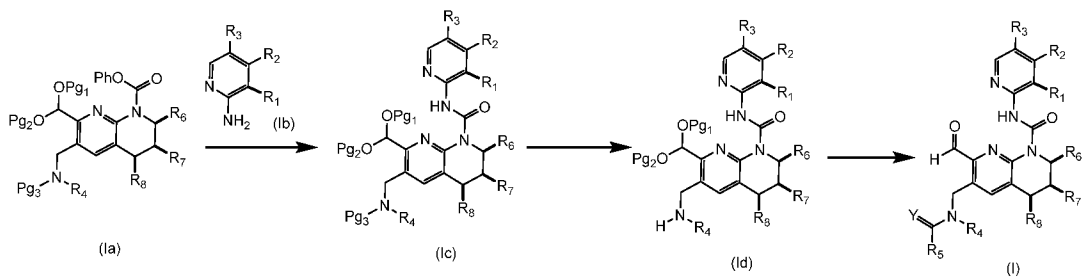
10 作为进一步优选的方案，其中所述的 R_4 选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、氨甲基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环戊基甲基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢呋喃基甲基、四氢噻吩基甲基、四氢吡咯基甲基、四氢咪唑基甲基；

15 R_5 选自氢、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧甲基、乙氧乙基。

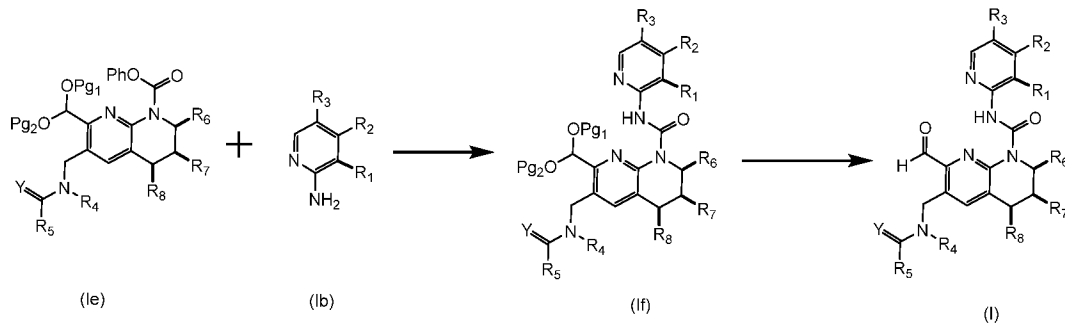
作为最优选的方案,所述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,包括但不限于如下化合物:



本发明第二方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法,包括如下步骤:



或者,



其中： R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 Y 、 r 如权利要求1所定义；

Pg_1 、 Pg_2 为羟基保护基，各自独立的优选自苄基、2-四氢呋喃、甲氧基甲基、乙氧基乙基、 C_{1-8} 烷基、烯丙基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基或叔丁基二苯基硅基，或者， Pg_1 、 Pg_2 共同选自亚乙基或亚丙基，各自独立的更优选自甲基、乙基或苄基，或者， Pg_1 、 Pg_2 共同选自亚乙基；

Pg_3 为氨基保护基，优选自叔丁氧羰基、烯丙基羰基、苄氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基或苄氧羰基，更优选自叔丁氧羰基。

10 本发明的另一方面涉及一种药物组合物，其含有治疗有效剂量的各通式所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。本发明还涉及一种制备上述组合物的方法，其包括将各通式所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用的盐与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂相混合。

15 本发明第三方面提供一种药物组合物，其包括治疗有效剂量的前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。本发明第四方面提供一种前述式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，或前述药物组合物在制备FGFR4抑制剂药物中的应用。

20 本发明还涉及一种治疗预防和/或治疗预防具有FGFR4抑制剂介导的病理学特征的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐，或包含其的药物组合物。

25 本发明第五方面提供一种前述式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或前述药物组合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

30 本发明另一方面涉及一种治疗癌症的方法，该方法包括向患者施用治疗有效剂量的本发明的通式(I)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其可药用盐。该方法显示出突出的疗效和较少的副作用，其中所述的癌症可以选自乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胃癌、直肠癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌、口腔癌、前列腺癌、骨癌、肾癌、

5 卵巢癌、膀胱癌、肝癌、输卵管肿瘤、卵巢瘤、腹膜肿瘤、IV 期黑色素瘤、神经胶质瘤、横纹肌肉瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、乳突肾性瘤、头颈部肿瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和非小细胞肺癌；作为优选的方案，所述癌症可以是肝癌、胃癌、前列腺癌、皮肤癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、胶质瘤或横纹肌肉瘤。

具体实施方式

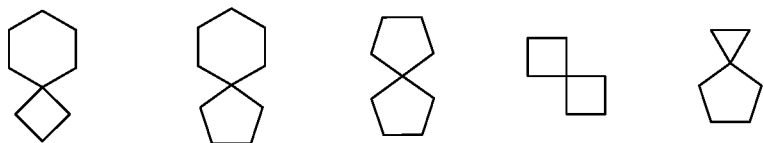
详细说明：除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

10 “C₁₋₈ 烷基”指包括 1 至 8 个碳原子的直链烷基和含支链烷基，烷基指饱和的脂族烃基团，优选 1 至 6 个碳原子的烷基，更优选 1 至 3 个碳原子的烷基；例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1，1-二甲基丙基、1，2-二甲基丙基、2，2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1，1，2-三甲基丙基、1，1-二甲基丁基、15 1，2-二甲基丁基、2，2-二甲基丁基、1，3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2，3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2，3-二甲基戊基、2，4-二甲基戊基、2，2-二甲基戊基、3，3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2，3-二甲基己基、2，4-二甲基己基、2，5-二甲基己基、2，2-二甲基己基、3，3-二甲基己基、4，4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基或其各种支链异构体等。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，“C₃₋₈ 环烷基”指包括 3 至 8 个碳原子的环烷基，优选包含 3 至 6 个碳原子；更优选 4 至 6 个碳原子；例如：

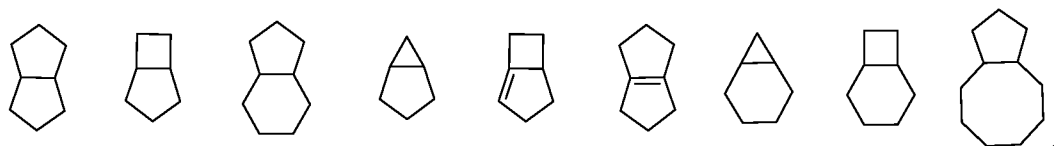
25 单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。

多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，螺环烷基的非限制性实施例包含：

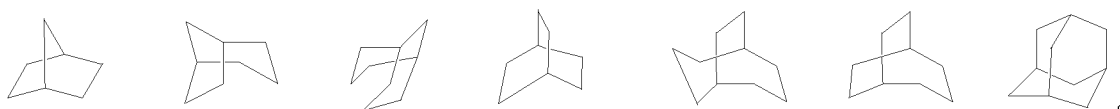


“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有

完全共轭的 π 电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，稠环烷基的非限制性实施例包含：



“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基的非限制性实施例包含：



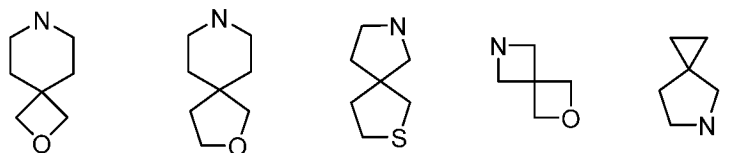
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代。

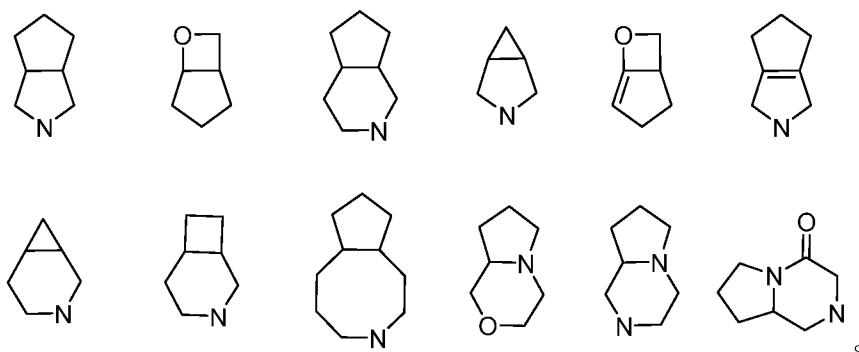
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳。“5-10 元杂环基”指包含 5 至 10 个环原子的环基，“3-8 元杂环基”指包含 3 至 8 个环原子的环基，优选 5-6 元杂环基。

单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、吡喃基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等，优选吡咯烷基、四氢呋喃基和吡喃基。

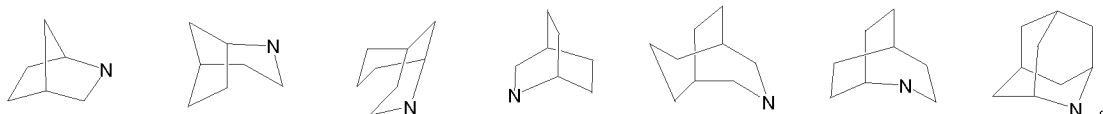
多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。螺环烷基的非限制性实施例包含：



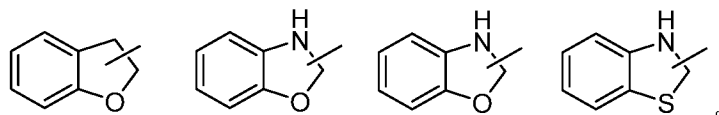
- “稠杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，稠杂环基的非限制性实施例包含：



- “桥杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$ (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子，其余环原子为碳。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，桥环烷基的非限制性实施例包含：

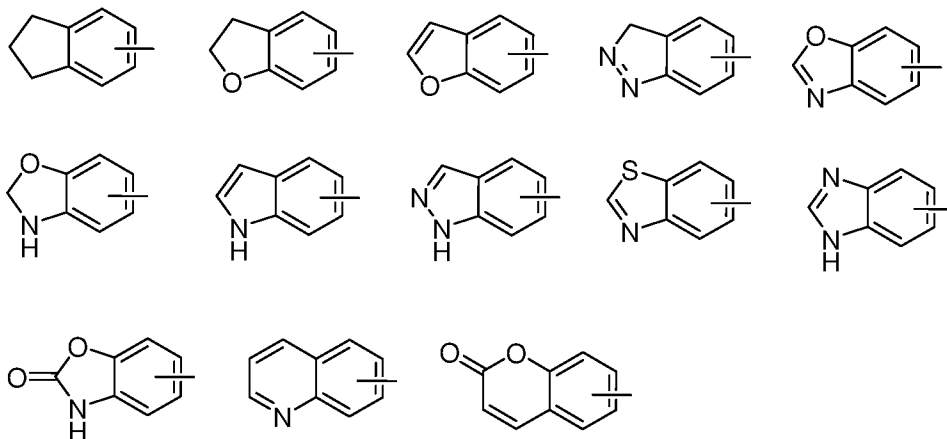


- 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实施例包含：



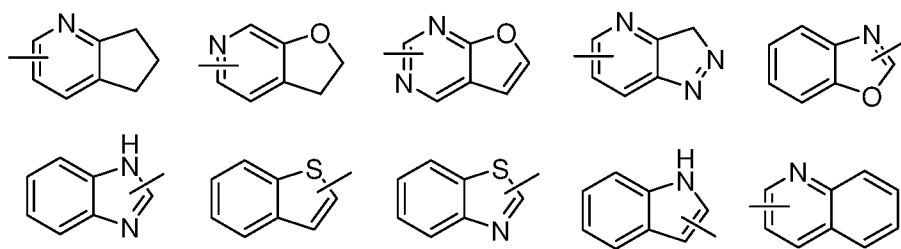
- 杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氨基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代。

“芳基”指全碳单环或稠合多环 (也就是共享毗邻碳原子对的环) 基团, 具有共轭的 π 电子体系的多环 (即其带有相邻对碳原子的环) 基团, “C₅₋₁₀ 芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基, “5-10 元芳基”指含有 5-10 个碳的全碳芳基, 优选 5-8 元芳基, 更有选 5-6 元芳基; 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 非限制性实施例包含:



芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氨基、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、C₃₋₈ 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、C₅₋₁₀ 芳基、C₅₋₁₀ 芳基氧基、C₅₋₁₀ 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-N(R₁₂)-C(O)R₁₁ 或 -N(R₁₂)-C(O)OR₁₀ 的取代基所取代。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子的杂芳族体系, 所述杂原子包括氮、氧和 S(O)_r (其中 r 是整数 0、1、2) 的杂原子, 5-7 元杂芳基指含有 5-7 个环原子的杂芳族体系, 5-10 元杂芳基指含有 5-10 个环原子的杂芳族体系, 优选 5-6 元杂芳基; 例如咪唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N- 烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 非限制性实施例包含:



杂芳基可以是任选取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氨基、C₁₋₈ 烷基、

C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基， C_{2-8} 链烯基指含有 2-8 个碳的直链或含支链烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。

烯基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代。

“炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基， C_{2-8} 链炔基指含有 2-8 个碳的直链或含支链炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。

炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代。

“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。“ C_{1-8} 烷氧基”指含 1-8 个碳的烷基氧基，优选 1-6 个碳的烷基氧基，更优选 1-3 个碳的烷基氧基，非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基，优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代。

“环烷氧基”指和-O-(未取代的环烷基)，其中环烷基的定义如上所述。“C₃₋₈环烷氧基”指含3-8个碳的环烷基氧基，非限制性实施例包含环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈链炔基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基氧基、C₅₋₁₀芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-N(R₁₂)-C(O)R₁₁或-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀的取代基所取代。

“卤取代的C₁₋₈烷基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-8个碳烷基基团，例如二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基等。

“卤取代的C₁₋₈烷氧基”指烷基上的氢任选的被氟、氯、溴、碘原子取代的1-8个碳烷氧基基团。例如二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基等。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“THF”指四氢呋喃。

“EtOAc”指乙酸乙酯。

20 “MeOH”指甲醇。

“DMF”指N、N-二甲基甲酰胺。

“DIPEA”指二异丙基乙胺。

“TFA”指三氟乙酸。

“MeCN”指乙腈。

25 “DMA”指N,N-二甲基乙酰胺。

“Et₂O”指乙醚。

“DCE”指1,2-二氯乙烷。

“DIPEA”指N,N-二异丙基乙胺。

“NBS”指N-溴代琥珀酰亚胺。

30 “NIS”指N-碘代丁二酰亚胺。

“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

“Pd₂(dba)₃”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

“Dppf”指1,1'-双二苯基膦二茂铁。

“HATU”指2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

35 “KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

“LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

“MeLi”指甲基锂。

“n-BuLi”指正丁基锂。

“NaBH(OAc)₃”指三乙酰氧基硼氢化钠。

“NaBH(CN)₃”指三氰基硼氢化钠。

5 “X选自A、B、或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达了相同的意义，即表示X可以是A、B、C中的任意一种或几种。

“立体异构”包含几何异构（顺反异构）、旋光异构、构象异构三类。

10 本发明所述的氢原子均可被其同位素氘所取代，本发明涉及的实施例化合物中的任一氢原子也均可被氘原子取代。

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

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

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

下面结合实施例对本发明做进一步详细、完整地说明，但决非限制本发明，本发明也并非仅局限于实施例的内容。

25 本发明的化合物结构是通过核磁共振（NMR）或/和液质联用色谱（LC-MS）来确定的。NMR化学位移(δ)以百万分之一（ppm）的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜（DMSO-*d*₆），氘代甲醇（CD₃OD）和氘代氯仿（CDCl₃），内标为四甲基硅烷（TMS）。

30 液质联用色谱LC-MS的测定用Agilent 1200 Infinity Series质谱仪。HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪（Sunfire C18 150×4.6 mm色谱柱）和Waters 2695-2996高压液相色谱仪（Gimini C18 150×4.6 mm色谱柱）。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，TLC 采用的规格是 0.15 mm~0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

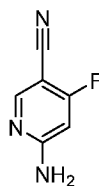
35 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到，或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

在无特殊说明的情况下，本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，反应温度单位为摄氏度。

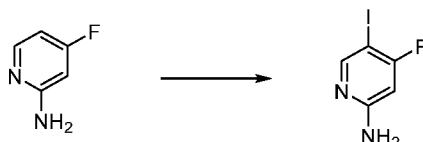
中间体的制备

中间体 1: 6-氨基-4-氟尼古丁腈的制备

5



第一步: 4-氟-5-碘吡啶-2-胺的制备

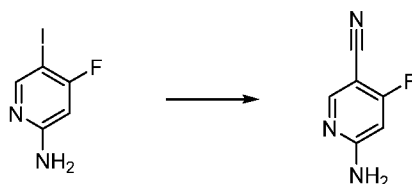


10

4-氟吡啶-2-胺(9 g, 80 mmol), NIS (19.8 g, 88 mmol), TFA (3.65 g, 32 mmol) 混合于 MeCN (290 mL) 中, 室温反应过夜。用乙酸乙酯 (300 mL) 稀释, 饱和 Na₂SO₃ 水溶液 (150 mL × 2) 洗涤, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 4-氟-5-碘吡啶-2-胺(15.8 g, 83%)。

MS m/z (ESI): 238.9 [M+H]⁺.

第二步: 6-氨基-4-氟尼古丁腈的制备



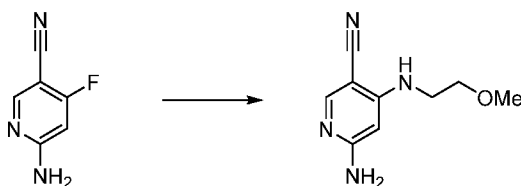
15

4-氟-5-碘吡啶-2-胺(15.8 g, 66.4 mmol), Zn(CN)₂ (8.2 g, 69.8 mmol), Zn (0.87 g, 13.3 mmol) 混合于 DMA (55 mL) 中, 氮气氛围下加入 Pd₂(dba)₃ (2.4 g, 2.62 mmol) 和 dppf (7.4 g, 13.35 mmol), 氮气置换 3 次, 氮气氛围下升温至 110°C 反应 3h。反应液冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) 分液, 水相用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得标题化合物 6-氨基-4-氟尼古丁腈(7.3 g, 80%)。

20

MS m/z (ESI): 138.1 [M+H]⁺.

中间体 2: 6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)尼古丁腈的制备

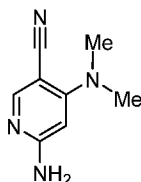


6-氨基-4-氟尼古丁腈(4.11 g, 30 mmol), 2-甲氧基乙烷-1-胺 (4.5 g, 60 mmol), DIPEA (1.16 g, 90 mmol) 混合于 DMF (120 mL) 中, 60°C 反应过夜。浓缩反应液, 残留物溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入饱和 NaHCO₃ (100 mL) 水溶液分液, 有机相用饱和 NaCl 水溶液 (50 mL × 2) 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物 6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)尼古丁腈(3.84 g, 67%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 6.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.29-3.22 (m, 5H);

MS m/z (ESI): 193.1 [M+H]⁺.

中间体 3: 6-氨基-4-(二甲氨基)尼古丁腈的制备

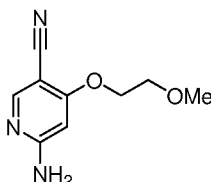


10

6-氨基-4-(二甲氨基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 163.2 [M+H]⁺.

中间体 4: 6-氨基-4-(2-甲氧基乙氧基)尼古丁腈的制备

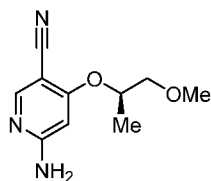


15

6-氨基-4-(2-甲氧基乙氧基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 194.2 [M+H]⁺.

中间体 5: (R)-6-氨基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)尼古丁腈的制备

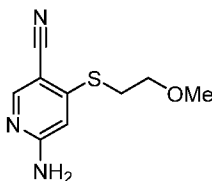


(R)-6-氨基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

20

MS m/z (ESI): 208.2 [M+H]⁺.

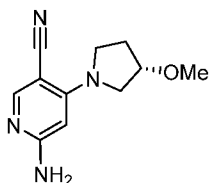
中间体 6: 6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)硫代)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)硫代)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 210.3 [M+H]⁺.

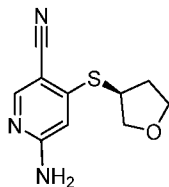
中间体 7: (S)-6-氨基-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)尼古丁腈的制备



(S)-6-氨基-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 219.3 [M+H]⁺.

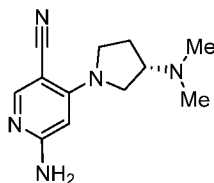
5 中间体 8: (S)-6-氨基-4-((四氢呋喃-3-基)硫代)尼古丁腈的制备



(S)-6-氨基-4-((四氢呋喃-3-基)硫代)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 222.3 [M+H]⁺.

中间体 9: (S)-6-氨基-4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)尼古丁腈的制备

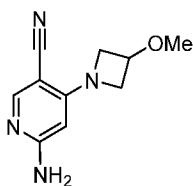


10

(S)-6-氨基-4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 232.3 [M+H]⁺.

中间体 10: 6-氨基-4-(3-甲氧基吡啶丁啉-1-基)尼古丁腈的制备

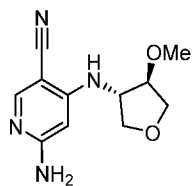


15

6-氨基-4-(3-甲氧基吡啶丁啉-1-基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 205.2 [M+H]⁺.

中间体 11: 6-氨基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)尼古丁腈的制备



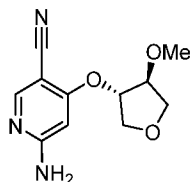
6-氨基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)尼古丁腈的制备方法参照

20

中间体 2。

MS m/z (ESI): 235.3 [M+H]⁺.

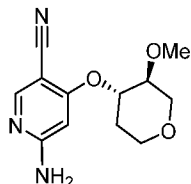
中间体 12: 6-氨基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 236.2 [M+H]⁺.

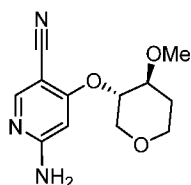
- 5 中间体 13: 6-氨基-4-(((3S,4S)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)氧代)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-(((3S,4S)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)氧代)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 250.3 [M+H]⁺.

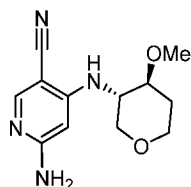
- 10 中间体 14: 6-氨基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氧代)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氧代)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 250.3 [M+H]⁺.

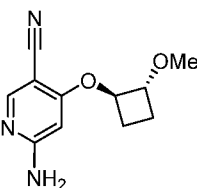
- 15 中间体 15: 6-氨基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 249.2 [M+H]⁺.

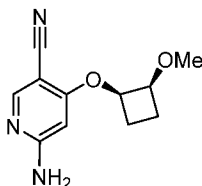
- 20 中间体 16: 6-氨基-4-((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

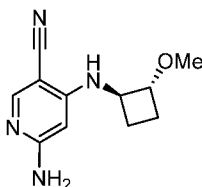
MS m/z (ESI): 220.2 [M+H]⁺.

中间体 17: 6-氨基-4-((1R,2S)-2-甲氧基环丁氧基)尼古丁腈的制备



5 6-氨基-4-((1R,2S)-2-甲氧基环丁氧基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。MS m/z (ESI): 220.2 [M+H]⁺.

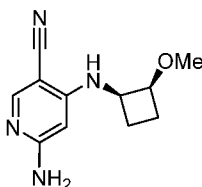
中间体 18: 6-氨基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

10 MS m/z (ESI): 219.2 [M+H]⁺.

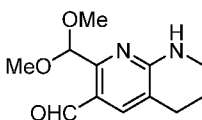
中间体 19: 6-氨基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)尼古丁腈的制备



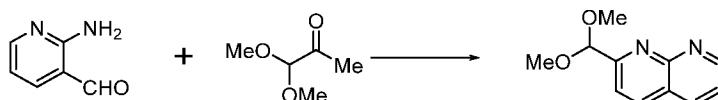
6-氨基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)尼古丁腈的制备方法参照中间体 2。

MS m/z (ESI): 219.2 [M+H]⁺.

15 中间体 20: 2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲醛的制备



第一步: 2-(二甲氧基甲基)-1,8-二氮杂萘的制备



20 2-氨基尼古丁醛 (25.0 g, 205 mmol), 1,1-二甲氧基丙烷-2-酮 (31.4 g, 266 mmol) 混合溶于乙醇 (500 mL) 和水 (50 mL) 的混合溶剂中, 再滴加入 NaOH 水溶液 (3 M, 88.7 mL, 266 mmol), 然后在室温下搅拌 3 小时。浓缩反应液, 残余液用 EtOAc 溶解后, 用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得标题化合物 2-(二甲氧基甲基)-1,8-二氮杂萘 (42.3g), 直接用于下一步反应。

第二步: 7-(二甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘的制备



往 2-(二甲氧基甲基)-1,8-二氮杂萘 (42.3 g, 205 mmol) 的乙醇溶液 (600 mL) 中加入 PtO_2 (1.25 g), 常温常压在氢气氛下反应 36 小时后, 用硅藻土滤除催化剂。滤液浓缩, 得标题化合物 7-(二甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘 (42.7 g), 直接用于下一步反应。

第三步: 6-溴-7-(二甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘的制备

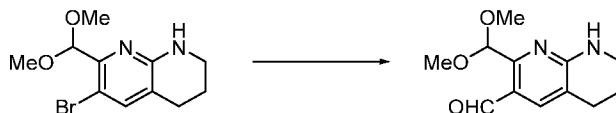


室温下, 向 7-(二甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘 (42.7 g, 205 mmol) 的 MeCN 溶液 (1 L) 中, 分批加入 NBS (38.3 g, 215 mmol), 然后继续搅拌 1 小时。浓缩反应液, 残余物用 CH_2Cl_2 溶解后, 依次用 1 M NaOH 水溶液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物 6-溴-7-(二甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘 (47.5 g, 三步总收率 81%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 3.45 (s, 6H), 3.38 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.88 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 287.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步: 2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲醛的制备

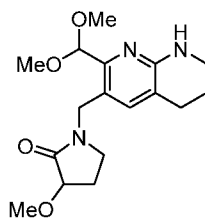


-78°C 下, 向 6-溴-7-(二甲氧基甲基)-1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘 (114 mg, 0.397 mmol) 的 THF 溶液 (3 mL) 中滴加入 MeLi (1.6 M THF 溶液, 0.30 mL, 0.48 mmol)。反应在该温度下搅拌 5 分钟后, 滴加入 $n\text{-BuLi}$ (1.6 M THF 溶液, 0.50 mL, 0.80 mmol), 并继续在该温度下搅拌 15 分钟。缓慢滴加入干燥的 DMF (0.12 mL, 1.6 mmol)。反应缓慢升至室温, 再搅拌 30 分钟。向反应液中加入饱和 NH_4Cl 水溶液, 搅拌 5 分钟后, 用 CH_2Cl_2 萃取两次, 合并有机相, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩后柱层析, 得标题化合物 2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲醛 (73 mg, 78%)。

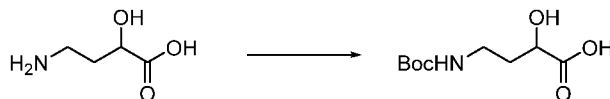
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.32 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.49 (m, 8H), 2.76 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.91 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中间体 21: 1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮的制备



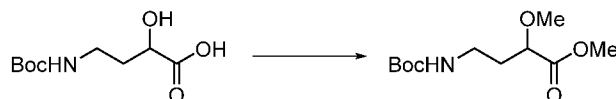
第一步：4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丁酸的制备



- 冰水浴下，向 4-氨基-2-羟基丁酸 (10 g, 84 mmol), K_2CO_3 (34.8 g, 252 mmol) 的 H_2O (80 mL) 溶液中，缓慢滴加 Boc_2O (20 g, 84 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 溶液，室温反应过夜。反应液用 Et_2O (30 mL \times 2) 洗涤，水相用盐酸 (2 N) 调至 pH 4-5，用 $EtOAc$ (100 mL \times 3) 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩，得标题化合物 4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丁酸 (12.2 g, 66%)。

MS m/z (ESI): 220.2 $[M+H]^+$.

- 10 第二步：甲基 4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯的制备



- 冰水浴下，向 4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丁酸 (1 g, 4.6 mmol), Ag_2O (4.23 g, 18.3 mmol) 的无水 DMF (10 mL) 溶液中，缓慢滴加 MeI (6.5 g, 45.6 mmol)，冰水浴下避光反应过夜。反应用乙酸乙酯 (500 mL) 稀释，有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL \times 5)，无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析，得标题化合物甲基 4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯 (0.33g, 29%)。

MS m/z (ESI): 248.3 $[M+H]^+$.

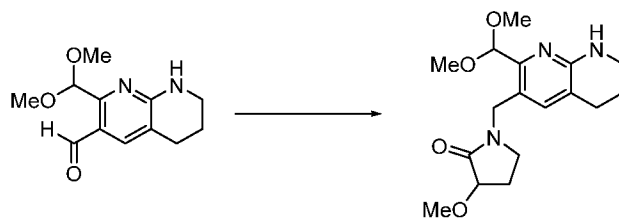
第三步：甲基 4-氨基-2-甲氧基丁酸酯盐酸盐的制备



- 20 冰水浴下，向甲基 4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯 (0.33 g, 1.33 mmol) 的 CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液中，加入盐酸二氧六环 (5 mL)，缓慢升温至室温，再搅拌 2 小时，反应液浓缩，得标题化合物甲基 4-氨基-2-甲氧基丁酸酯盐酸盐，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 148.2 $[M+H]^+$.

- 25 第四步：1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮的制备

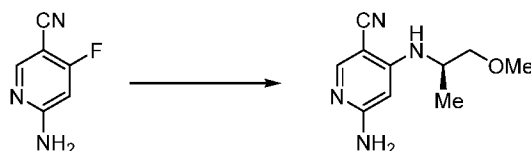


室温下，将 2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲醛 (130 mg, 0.55 mmol)、4-氨基-2-甲氧基丁酸酯盐酸盐 (121 mg, 0.66 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 溶液。然后加入三乙胺 (73 mg, 0.72 mmol)，再加入无水乙酸 (6.6 mg, 0.11 mmol)，三乙酰基硼氢化钠 (175 mg, 0.83 mmol)。然后在室温下搅拌过夜，次日反应液浓缩后柱层析，得标题化合物 1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮(91 mg, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.57-2.32 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.06-1.88 (m, 3H);

MS m/z (ESI): 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

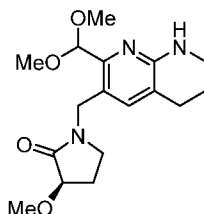
中间体 22: (R)-6-氨基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)尼古丁腈的制备



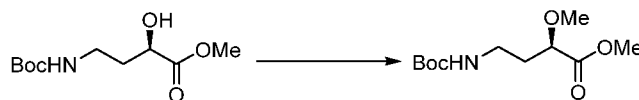
室温下，将 6-氨基-4-氟尼古丁腈(1.5 g, 10.9 mmol)，(R)-1-甲氧基丙烷-2-胺(1.2 g, 13 mmol) 溶于 DMA (10 mL) 中，加入 DIPEA (4.2 g, 33 mmol)，升温至 130°C。反应液在此温度下搅拌 12 小时，浓缩后柱层析得到化合物(R)-6-氨基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)尼古丁腈(2 g, 89%)。

MS m/z (ESI): 207.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中间体 23: (R)-1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮的制备



第一步甲基 (R)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯的合成

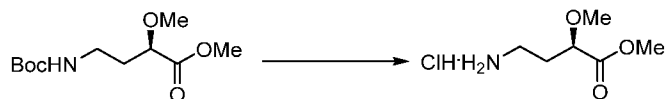


将甲基 (R)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-羟基丁酸酯 (6.0 g, 25.7 mmol) 溶于干燥的 DMF (200 mL) 中，冷却到 8°C，氮气氛下分批加入 Ag_2O (23.8 g, 102.9

mmol), 滴加 MeI (36.5 g, 257.2 mmol)。反应在 8°C 下避光搅拌 18 小时, 然后用 EtOAc (200 mL) 稀释, 硅藻土过滤, 浓缩后柱层析得到化合物甲基 (R)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯 (3.9 g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.80 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

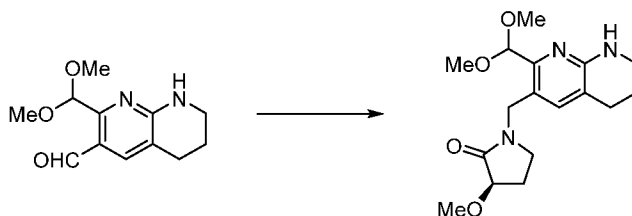
第二步甲基 (R)-4-氨基-2-甲氧基丁酸酯的合成



将甲基 (R)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯(1.5 g, 6.1 mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (5 mL) 中, 冷却到 5°C, 氮气氛围下加入盐酸二氧六环溶液 (8 mL), 逐渐升至室温并在该温度下搅拌 2.5 小时, 反应液浓缩后得到化合物甲基 (R)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯的盐酸盐, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 148.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步(R)-1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮的合成

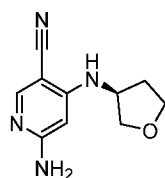


2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲醛(1.0 g, 4.2 mmol), 甲基 (R)-4-((叔-丁氧基羰基)氨基)-2-甲氧基丁酸酯盐酸盐 (0.75 g, 5.1 mmol) 溶于 DCE (15 mL), 加入三乙胺 (0.56 g, 5.5 mmol), 然后加入无水乙酸 (63.5 mg, 1.06 mmol), 反应在室温下搅拌 12 小时, 然后用 CH_2Cl_2 (100 mL) 稀释, 有机相依次用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到化合物(R)-1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮(1.1 g, 77%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 1H), 2.81 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.57-2.32 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.06-1.88 (m, 3H);

MS m/z (ESI): 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

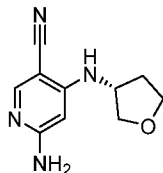
中间体 24: (S)-6-氨基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)尼古丁腈的制备



6-氨基-4-氟尼古丁腈 (2.54 g, 20 mmol), (S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐 (4.94 g, 40 mmol), DIPEA (0.77 g, 60 mmol) 混合于 DMF (60 mL) 中, 110°C 反应过夜。浓缩反应液, 残留物溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入饱和 NaHCO₃ (100 mL) 水溶液分液, 有机相用饱和 NaCl 水溶液 (50 mL × 2) 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物(S)-6-氨基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)尼古丁腈 (2.85 g, 70%)。

MS m/z (ESI): 205.1 [M+H]⁺.

中间体 25: (R)-6-氨基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)尼古丁腈的制备



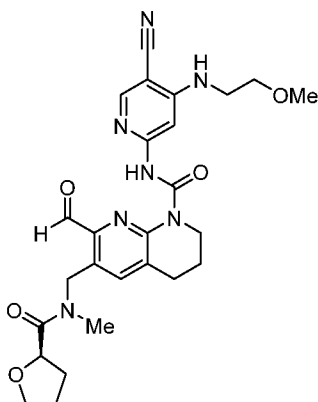
6-氨基-4-氟尼古丁腈 (2.54 g, 20 mmol), (R)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐 (4.94 g, 40 mmol), DIPEA (0.77 g, 60 mmol) 混合于 DMF (60 mL) 中, 110°C 反应过夜。浓缩反应液, 残留物溶于二氯甲烷 (100 mL), 加入饱和 NaHCO₃ (100 mL) 水溶液分液, 有机相用饱和 NaCl 水溶液 (50 mL × 2) 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物(R)-6-氨基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)尼古丁腈 (2.68 g, 66%)。

MS m/z (ESI): 205.1 [M+H]⁺.

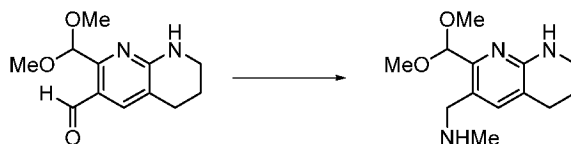
实施例的制备

实施例 1

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

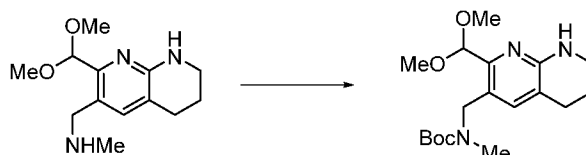


第一步: 1-(2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-N-甲基甲胺的制备



往 2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲醛 (2.00 g, 8.44 mmol)、甲胺盐酸盐 (5.60 g, 84.4 mmol) 的 MeOH 溶液 (60 mL) 中一次性加入 NaBH₃CN (1.32 g, 21.1 mmol)。然后在室温下搅拌过夜，反应液减压下浓缩，用 CH₂Cl₂ 溶解，依次用 1 M KOH 水溶液，饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品直接用于下一步反应。MS m/z (ESI): 252.2 [M+H]⁺。

第二步：叔丁基((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯的制备

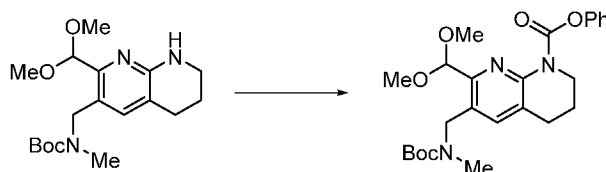


冰水浴下，往 1-(2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-N-甲基甲胺 (上一步的粗品，约 8.44 mmol)、DIPEA (2.36 mL, 14.3 mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液 (50 mL) 中滴加入 Boc₂O (2.20 mL, 9.55 mmol)，室温下搅拌过夜，浓缩，柱层析得标题化合物叔丁基((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯 (2.20 g，两步收率 74%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ7.03 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.40 (m, 8H), 2.70 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 1.26 (s, 9H);

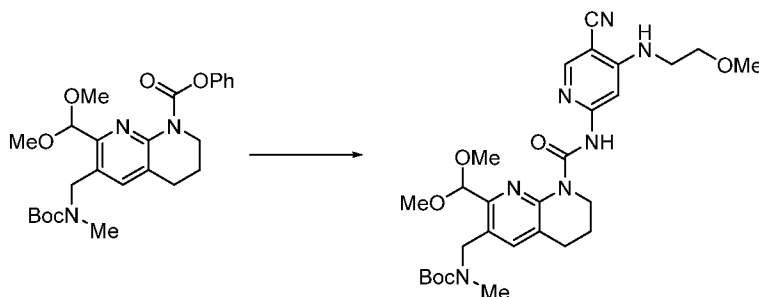
MS m/z (ESI): 252.1 [M+H]⁺。

第三步：苯基 6-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-7-(二甲氧基甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-羧酸酯的制备



干冰-丙酮浴下，往叔丁基((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯 (1.92 g, 5.46 mmol)，碳酸二苯酯 (1.40 g, 6.56 mmol) 的 THF 溶液 (40 mL) 中滴加入 LiHMDS 的 THF 溶液 (1 M, 6.01 mL, 6.01 mmol)，加完后，缓慢升温至室温，再搅拌 30 分钟。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应后，用 CH₂Cl₂ 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析，得苯基 6-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-7-(二甲氧基甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-羧酸酯 (1.80 g, 70%)。MS m/z (ESI): 472.2 [M+H]⁺。

第四步：叔丁基((8-((5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酰)-2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯的制备

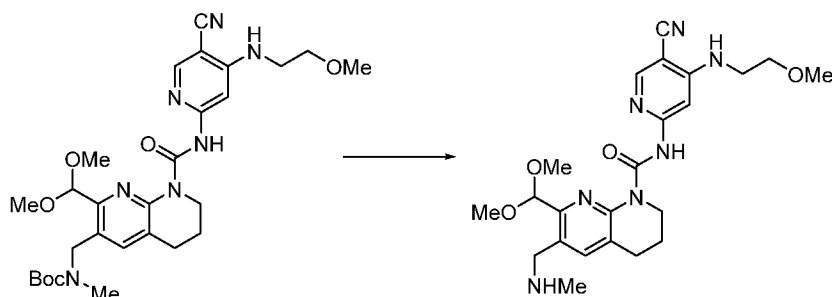


干冰-丙酮浴下，往苯基 6-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-7-(二甲氧基甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-羧酸酯 (1.80 g, 3.82 mmol)，6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)尼古丁腈 (1.00 g, 5.00 mmol) 的 THF 溶液中，滴加入 LiHMDS (1 M, 6.11 mL, 6.11 mmol)，加完后，缓慢升至室温，并搅拌过夜。用饱和氯化铵水溶液淬灭，再用 CH₂Cl₂ 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析得叔丁基((8-((5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酰)-2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯 (1.95 g, 90%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ13.72 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (br s, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 8H), 3.38 (s, 3H), 2.81 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.50 (m, 9H);

MS m/z (ESI): 570.2 [M+H]⁺.

第五步：N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((甲基氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备

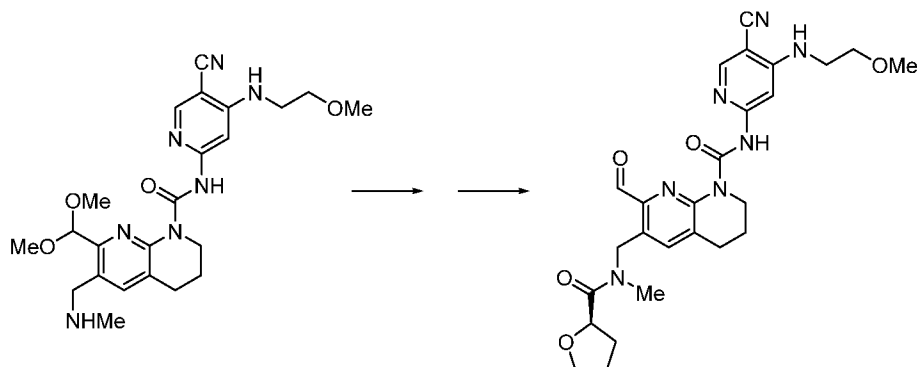


叔丁基((8-((5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)氨基甲酰)-2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)(甲基)氨基甲酸酯(2.00 g, 3.51 mmol) 溶于 0.3 M 的盐酸甲醇溶液中，室温下搅拌 4 天。冰水浴下，滴加入三乙胺，直至反应液呈现碱性。反应液浓缩后，残余物用 CH₂Cl₂ 溶解，再用饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析，得 N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((甲基氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺 (1.00 g, 61%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ13.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.99 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 470.2 [M+H]⁺.

第六步: (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备



- 5 N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((甲基氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺 (270 mg, 0.575 mmol), (R)-四氢呋喃-2-羧酸 (80 mg, 0.690 mmol), DIPEA (0.190 mL, 1.15 mmol), HATU (284 mg, 0.748 mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液 (5 mL), 在室温下搅拌一小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水依次洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品用 THF (11 mL) 溶解, 然后依次加入水 (4 mL), 浓盐酸 (1.5 mL)。室温下搅拌一小时。往反应液中小心滴加入饱和碳酸氢钠水溶液, 直至不冒泡, 并出现大量不溶物为止。用 CH₂Cl₂ 萃取两次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析得(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺 (226 mg, 75%)。

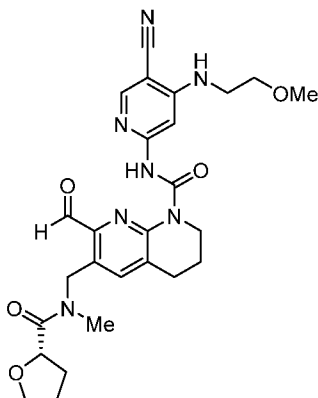
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.60 (m, 1H), 10.27 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.00 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]⁺.

20

实施例 2

(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



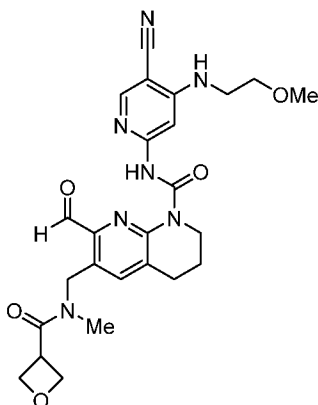
(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.64 (m, 1H), 10.28 (m, 1H), 8.19 (m, 1H),
5 7.56 (m, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.65 (m, 2H),
3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.00 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]⁺.

实施例 3

10 N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基噁丁环-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基噁丁环-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

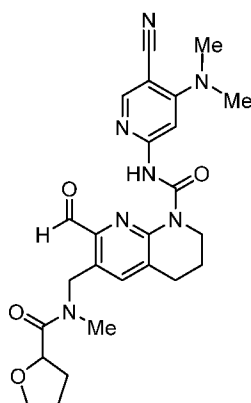
15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.60 (m, 1H), 10.23 (m, 1H), 8.17 (m, 1H),
7.57 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.85 (m, 4H), 4.08 (m, 2H), 3.85 (m, 1H),
3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.82 (s, 2H),
2.05 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 508.2 [M+H]⁺.

20

实施例 4

N-(5-氰基-4-(二甲氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



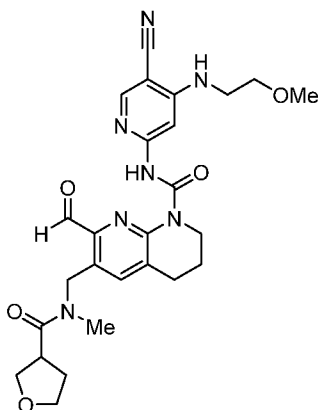
N-(5-氰基-4-(二甲氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 13.57 (m, 1H), 10.25 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 5.00 (m, 3H), 4.00 (m, 4H), 3.27 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.04 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 492.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 5

N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

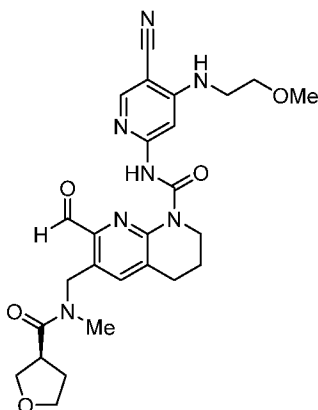
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 13.61 (m, 1H), 10.28 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.93 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.00 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 6

(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

20



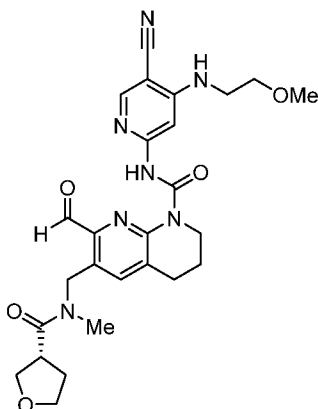
(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.59 (m, 1H), 10.25 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.00 (m, 6H), 3.65 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.05 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]⁺.

实施例 7

10 (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



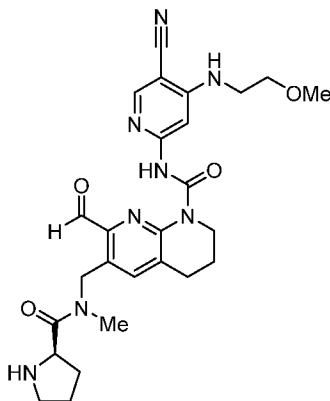
(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.60 (m, 1H), 10.24 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.09 (m, 3H), 3.91 (m, 3H), 3.60 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.00 (m, 5H), 2.08 (m, 4H);

MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]⁺.

实施例 8

20 (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



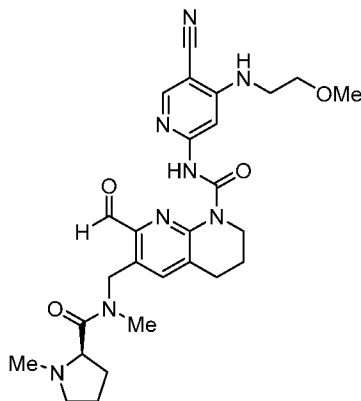
(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 521.2 [M+H]⁺.

5

实施例 9

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-6-((N,1-二甲基吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)甲基)-7-甲酰基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10 (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-6-((N,1-二甲基吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)甲基)-7-甲酰基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

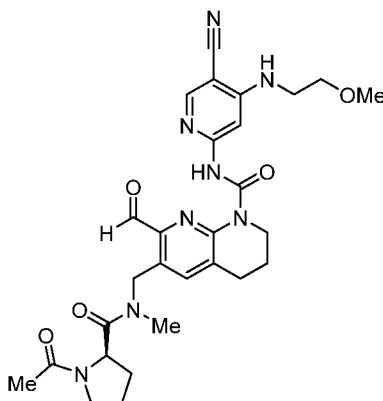
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.61 (m, 1H), 10.25 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.20 (m, 11H);

15

MS m/z (ESI): 535.2 [M+H]⁺.

实施例 10

(R)-6-((1-乙酰基-N-甲基吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)甲基)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



20

(R)-6-((1-乙酰基-N-甲基吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)甲基)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

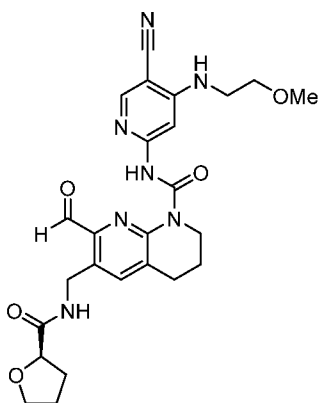
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 13.40 (m, 1H), 10.25 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.39 (m, 4H), 4.11 (m, 2H), 3.48 (m, 6H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (m, 5H), 2.04 (m, 9H);

MS m/z (ESI): 563.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

实施例 11

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

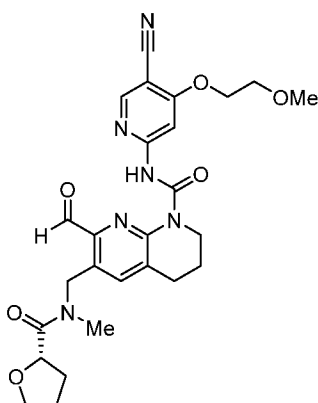


(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 12

(S)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



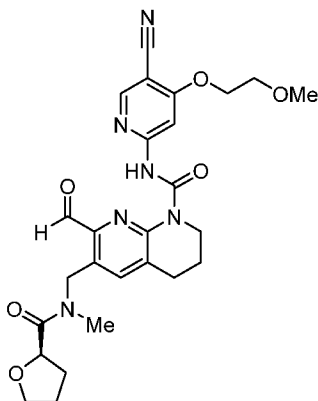
(S)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

20

MS m/z (ESI): 523.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 13

(R)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳
杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

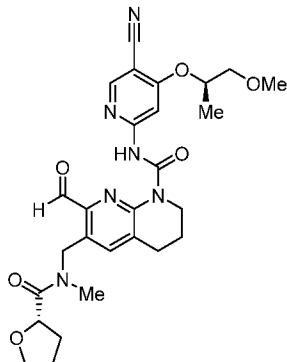


(R)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃
5 -2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实
施例 1。

MS m/z (ESI): 523.2 [M+H]⁺.

实施例 14

10 N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-N-甲基四
氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

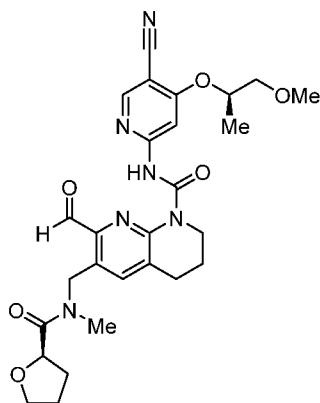


N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-N-甲
基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备
方法参照实施例 1。

15 MS m/z (ESI): 536.2 [M+H]⁺.

实施例 15

N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基
四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

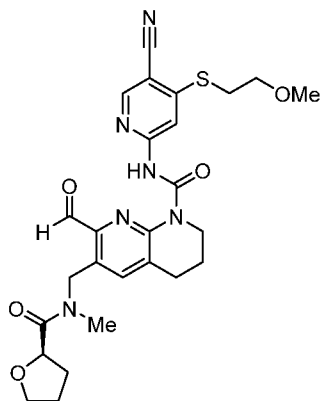
- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 14.20-13.80 (m, 1H), 10.50-10.30 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 1H), 5.28-4.88 (m, 2H), 4.78-4.45 (m, 1H), 4.17-3.84 (m, 4H), 3.71-3.55 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.65-1.80 (m, 6H), 1.47 (s, 3H);

MS m/z (ESI): 537.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

实施例 16

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



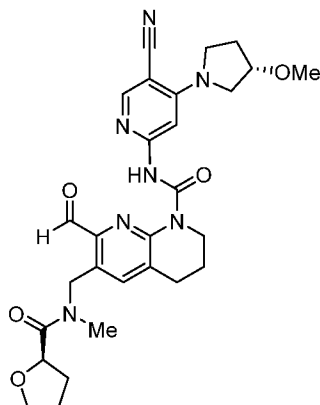
- 15 (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 14.20-13.80 (m, 1H), 10.50-10.25 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 1H), 5.25-4.85 (m, 2H), 4.77-4.45 (m, 1H), 4.15-3.83 (m, 4H), 3.77 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.15-2.78 (m, 5H), 2.55-1.70 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 17

N-(5-氰基-4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



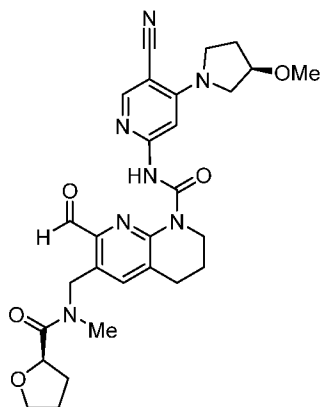
5 N-(5-氰基-4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 14.20-13.80 (m, 1H), 10.50-10.25 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 1H), 5.25-4.85 (m, 2H), 4.77-4.45 (m, 1H), 4.20-3.74 (m, 9H), 3.38 (s, 3H), 3.15-2.78 (m, 5H), 2.55-1.70 (m, 8H);

10 MS m/z (ESI): 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 18

N-(5-氰基-4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



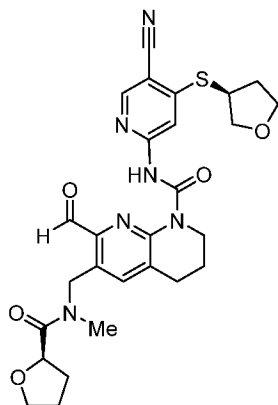
15 N-(5-氰基-4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 14.20-13.80 (m, 1H), 10.50-10.25 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 1H), 5.25-4.85 (m, 2H), 4.77-4.45 (m, 1H), 4.20-3.74 (m, 9H), 3.38 (s, 3H), 3.15-2.78 (m, 5H), 2.55-1.70 (m, 8H);

20 MS m/z (ESI): 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 19

N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



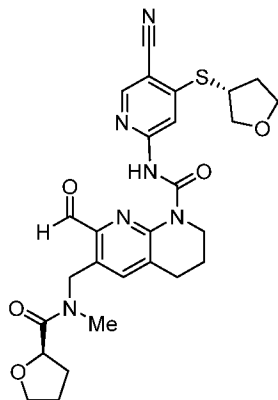
- 5 N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 14.20-13.80 (m, 1H), 10.50-10.25 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 1H), 5.25-4.85 (m, 2H), 4.77-4.45 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.20-3.74 (m, 8H), 3.15-2.78 (m, 5H), 2.55-1.70 (m, 8H);

- 10 MS m/z (ESI): 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 20

N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

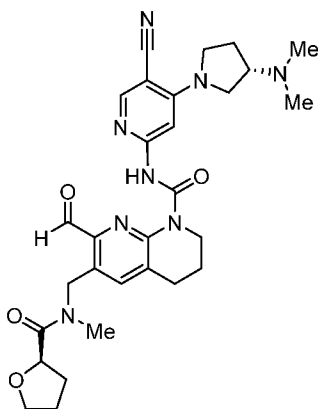


- 15 N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 21

- 20 **N-(5-氰基-4-((S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺**

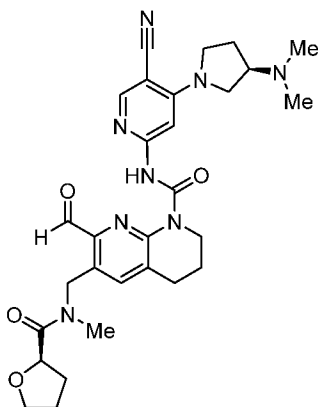


N-(5-氰基-4-((S)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 561.3 [M+H]⁺.

实施例 22

N-(5-氰基-4-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

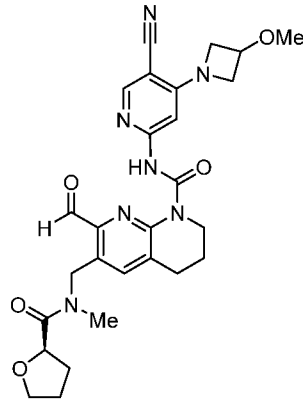


10 N-(5-氰基-4-((R)-3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 561.3 [M+H]⁺.

实施例 23

15 **(R)-N-(5-氰基-4-(3-甲氧基吡啶-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺**

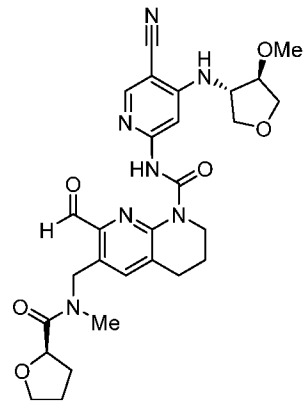


(R)-N-(5-氰基-4-(3-甲氧基吡丁啉-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

实施例 24

N-(5-氰基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

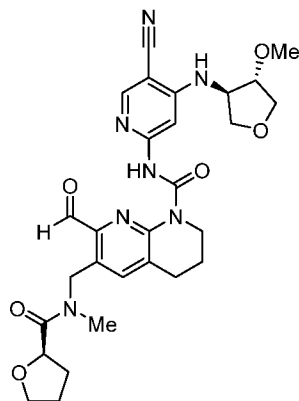
N-(5-氰基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 564.2 [M+H]⁺.

15

实施例 25

N-(5-氰基-4-(((3R,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

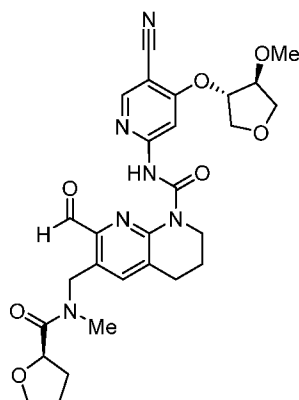


N-(5-氰基-4-(((3R,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 564.2 [M+H]⁺.

实施例 26

N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

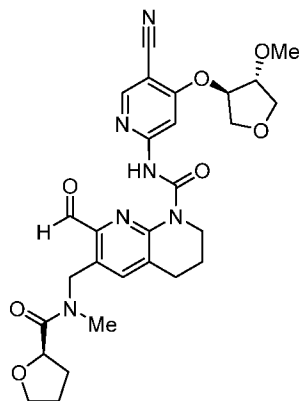
N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 565.2 [M+H]⁺.

15

实施例 27

N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

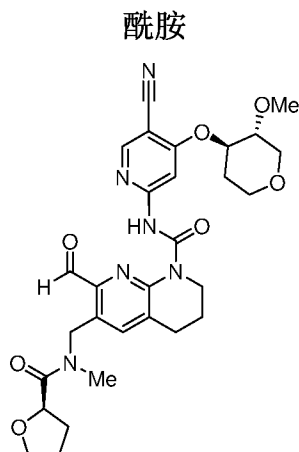


N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 565.2 [M+H]⁺.

实施例 28

N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

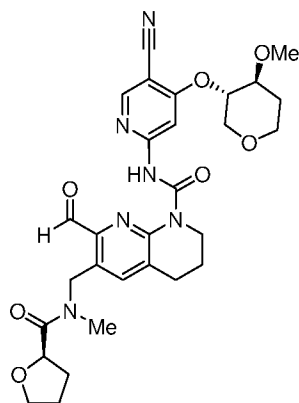
N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-3-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 579.2 [M+H]⁺.

15

实施例 29

N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

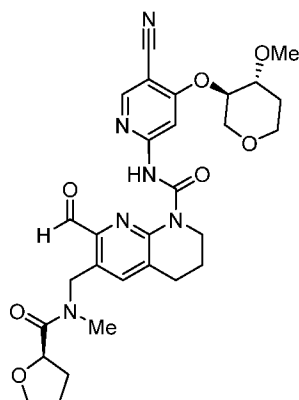


N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 579.2 [M+H]⁺.

实施例 30

N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

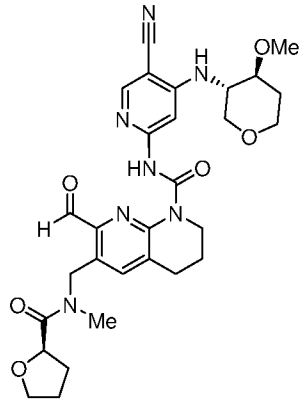
N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 579.2 [M+H]⁺.

15

实施例 31

N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

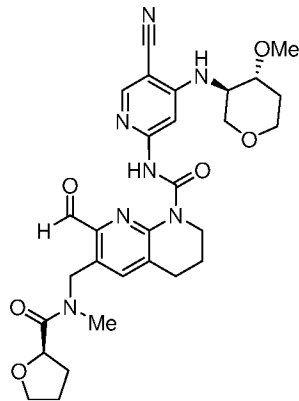


N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢吡喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 578.2 [M+H]⁺.

实施例 32

N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢吡喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

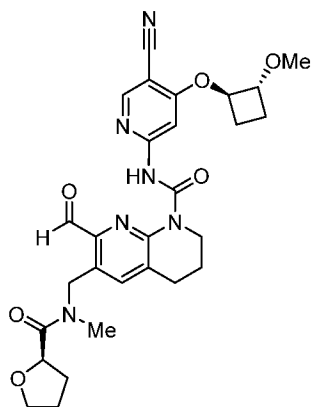
N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢-2H-吡喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢吡喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 578.2 [M+H]⁺.

15

实施例 33

N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢吡喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

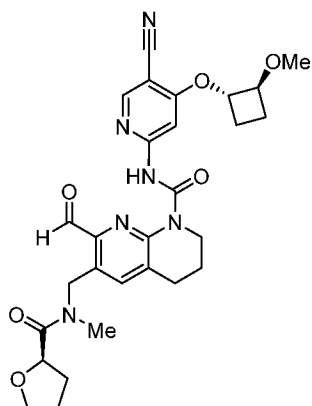


N-(5-氰基-4-((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺.

实施例 34

N-(5-氰基-4-((1S,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

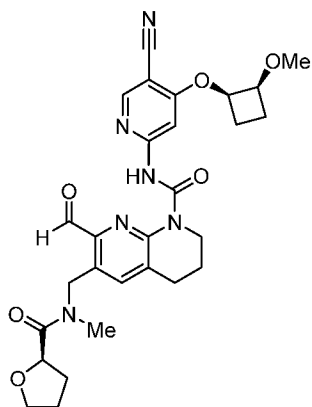


10 N-(5-氰基-4-((1S,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺.

实施例 35

15 N-(5-氰基-4-((1R,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

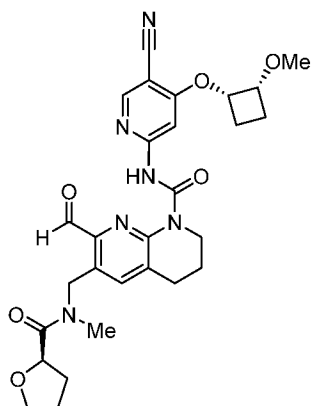


N-(5-氰基-4-((1R,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺.

实施例 36

N-(5-氰基-4-((1S,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

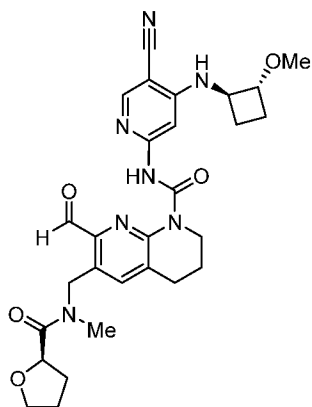


10 N-(5-氰基-4-((1S,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺.

实施例 37

15 N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

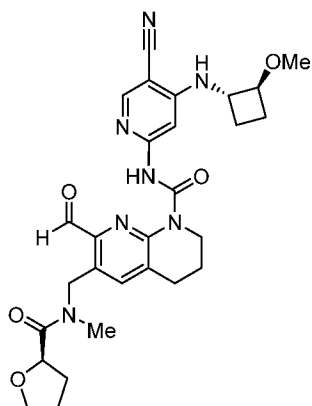


N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 548.2 [M+H]⁺.

实施例 38

N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

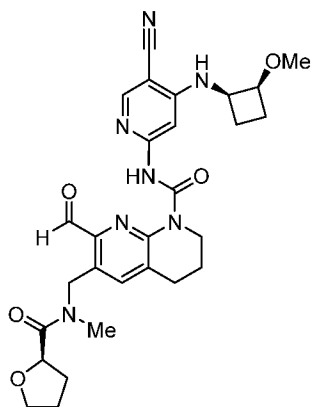


10 N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 548.2 [M+H]⁺.

实施例 39

15 N-(5-氰基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

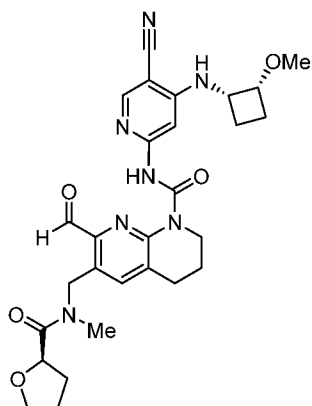


N-(5-氰基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 548.2 [M+H]⁺.

实施例 40

N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

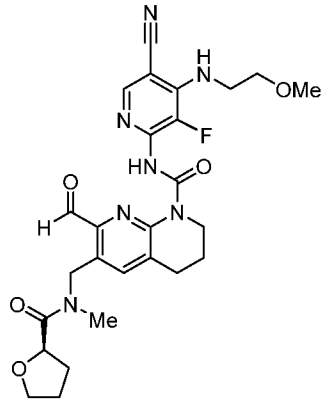


10 N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 548.2 [M+H]⁺.

实施例 41

15 (R)-N-(5-氰基-3-氟-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

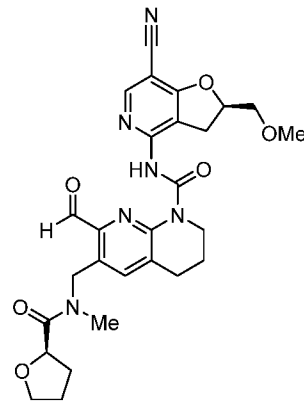


(R)-N-(5-氰基-3-氟-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 540.2 [M+H]⁺.

实施例 42

N-((R)-7-氰基-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

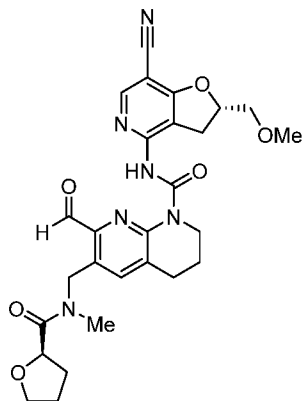
N-((R)-7-氰基-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 535.2 [M+H]⁺.

15

实施例 43

N-((S)-7-氰基-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

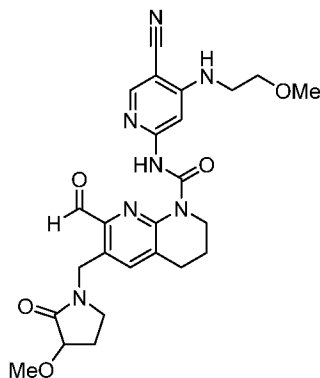


N-((S)-7-氰基-2-(甲氧基甲基)-2,3-二氢吡喃并[3,2-c]吡啶-4-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢吡喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

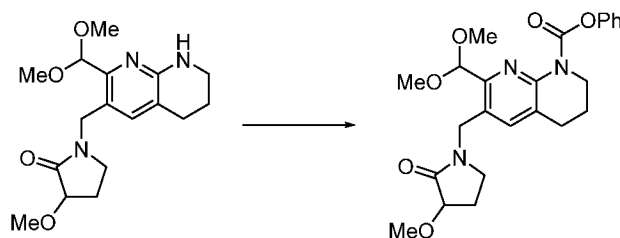
5 MS m/z (ESI): 535.2 [M+H]⁺.

实施例 44

N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10 第一步：苯基 7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-羧酸酯的制备



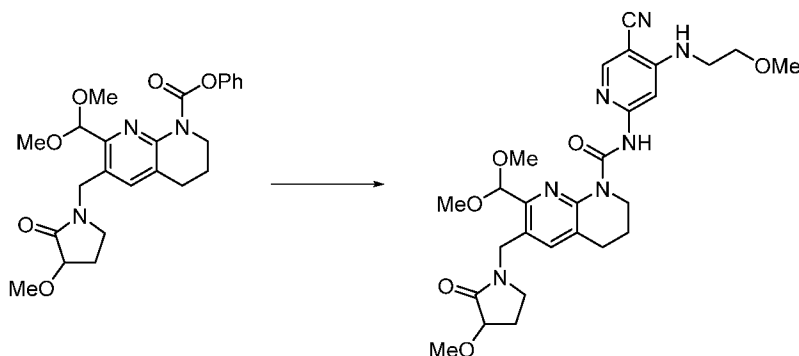
15 1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮(91 mg, 0.27 mmol), 碳酸二苯酯(70 mg, 0.33 mmol) 混合于 THF (5 mL) 中, N₂ 氛围下, 冷却至-78℃, 滴加 LiHMDS (0.54 mL, 0.54 mmol) 的 THF 溶液, 自然升至室温反应过夜。加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (2 mL), EtOAc (50 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物苯基

7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-羧酸酯(61 mg, 49%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.17-7.04 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.65 (q, $J = 15.2$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.31 (d, $J = 3.9$ Hz, 6H), 3.19-3.00 (m, 1H), 2.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 456.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步: N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备



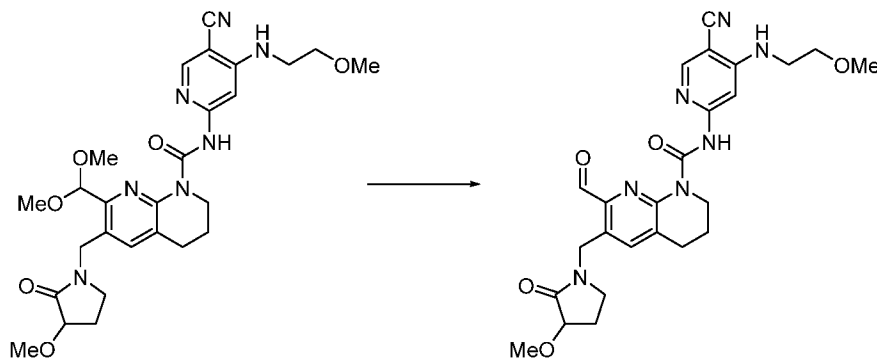
10

6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)尼古丁腈(34 mg, 0.18 mmol), 苯基 7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-羧酸酯(68 mg, 0.15 mmol) 混合于 THF (5 mL) 中, N_2 氛围下, 冷却至 -78°C , 滴加 LiHMDS 的 THF (0.33 mL, 0.33 mmol) 溶液, 自然升至室温反应过夜。加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (50 mL), EtOAc (50 mL \times 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物 N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺(51 mg, 46%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.18 (dd, $J = 12.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.03-3.87 (m, 3H), 3.56 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 5.3$ Hz, 8H), 3.34 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.10 (dm, 1H), 2.74 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H);

MS m/z (ESI): 554.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 第三步: N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备



5 N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺(51 mg, 0.09 mmol) 溶于 THF/水 (体积比: 11/4, 1.5 mL) 中, 加入浓 HCl (0.15 mL, 1.8 mmol), 室温反应 2 h。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL), 乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得标题化合物 N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺(15 mg, 32%)。

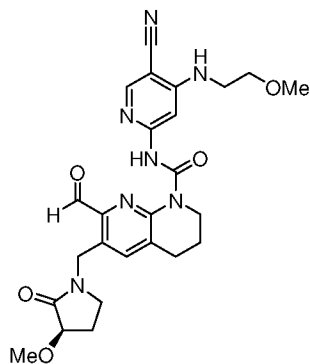
10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.58 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H);

MS *m/z* (ESI): 508.2 [M+H]⁺.

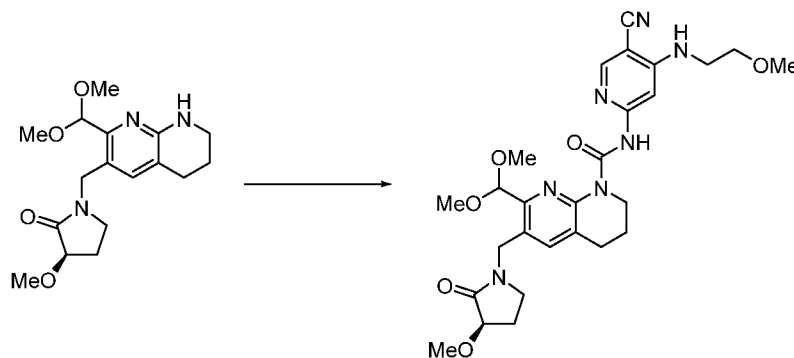
15

实施例 45

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



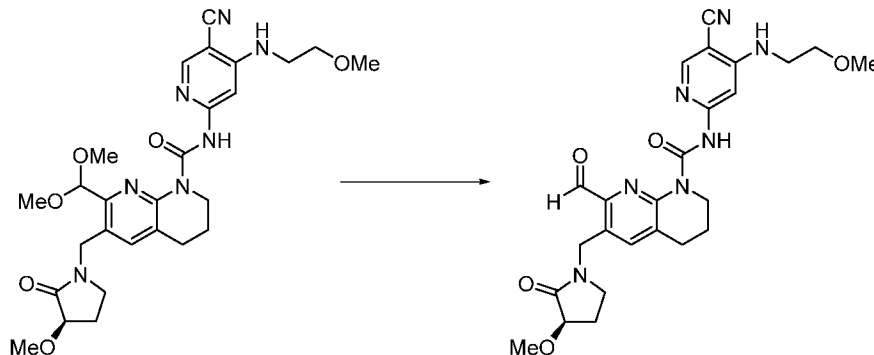
20 第一步: (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的合成



5℃下，将 6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)尼古丁腈(358 mg, 1.9 mmol) 的 DMF (2.5 mL) 溶液缓慢滴加到 N,N'-羰基二(1,2,4-三氮唑) (306 mg, 1.9mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中，并在 5℃下搅拌 1 小时。然后缓慢升至室温，再搅拌 1.5h，
 5 滴加(R)-1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮 (250 mg, 0.75 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液，室温搅拌过夜。然后滴加水 (20 mL)，将反应液中析出的固体过滤，干燥得到(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺(0.28 g, 67%)。

10 MS m/z (ESI): 554.2 [M+H]⁺.

第二步：(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的合成



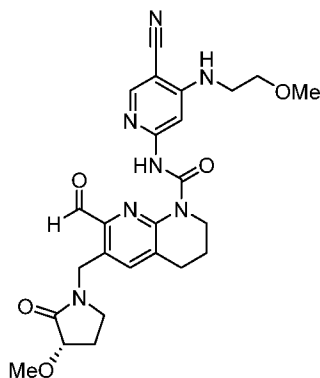
15 (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44 第三步。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.58 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H);

20 MS m/z (ESI): 508.2 [M+H]⁺.

实施例 46

(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



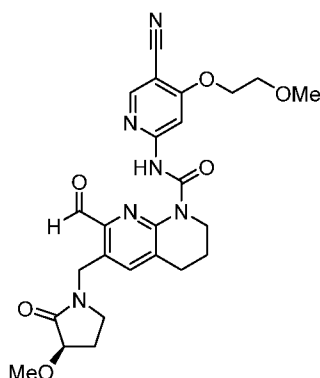
5 (S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.58 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H);

MS m/z (ESI): 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 47

15 (R)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

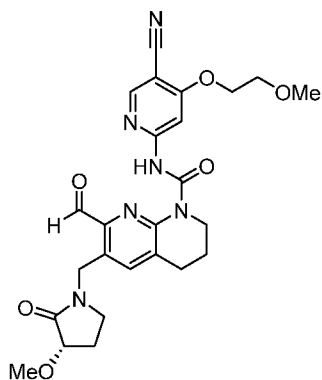


(R)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

20 MS m/z (ESI): 509.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 48

(S)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

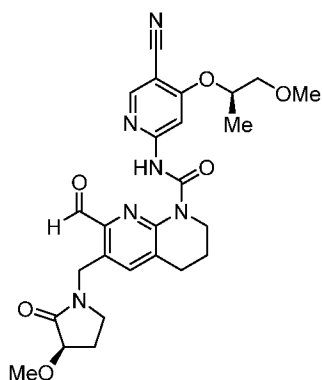


(S)-N-(5-氰基-4-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 509.1 [M+H]⁺.

实施例 49

N-(5-氰基-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

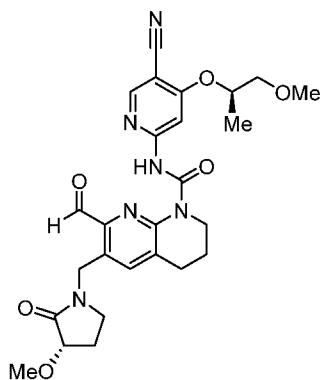


10 N-(5-氰基-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 523.1 [M+H]⁺.

实施例 50

15 N-(5-氰基-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

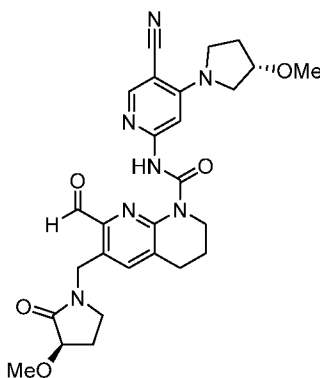


N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.82 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.88-4.82 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.46-3.36 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 2.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H);
- 10 MS m/z (ESI): 523.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 51

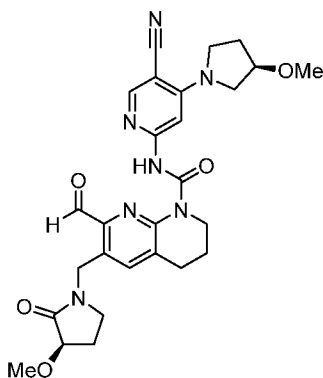
N-(5-氰基-4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



- 15 N-(5-氰基-4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。
- MS m/z (ESI): 534.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 52

- 20 N-(5-氰基-4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

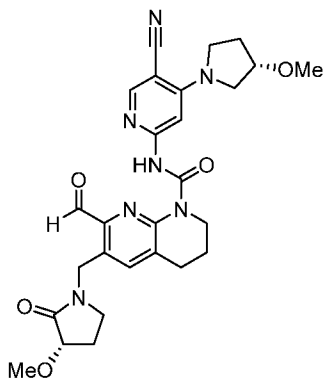


N-(5-氰基-4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 53

N-(5-氰基-4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



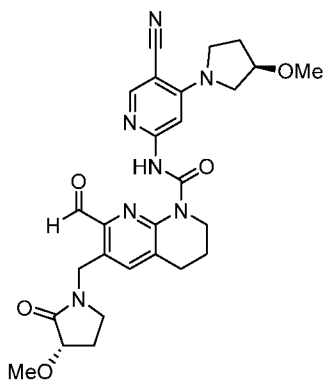
10 N-(5-氰基-4-((S)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 3H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 4H);

15 MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

实施例 54

20 N-(5-氰基-4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



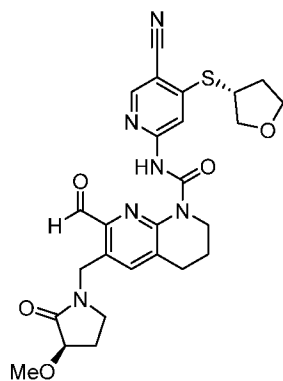
N-(5-氰基-4-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.50 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 3H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.44-3.34 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 4H);

10 MS m/z (ESI): 534.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 55

N-(5-氰基-4-((R)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

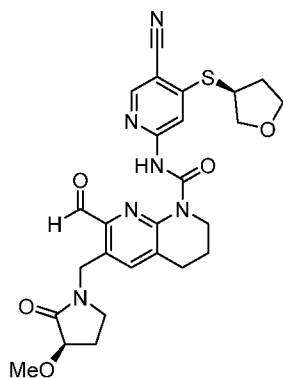


15 N-(5-氰基-4-((R)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 537.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 56

20 N-(5-氰基-4-((S)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

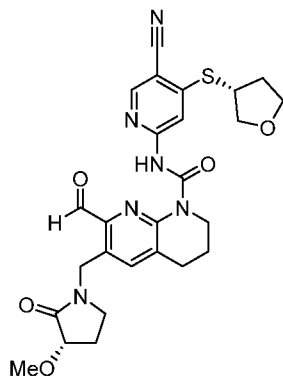


N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 537.1 [M+H]⁺.

实施例 57

N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

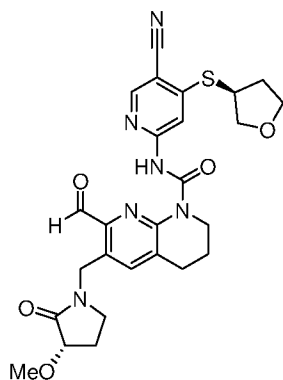


10 N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 537.1 [M+H]⁺.

实施例 58

15 N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

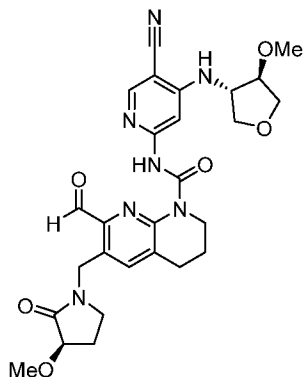


N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)硫代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 537.1 [M+H]⁺.

实施例 59

N-(5-氰基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

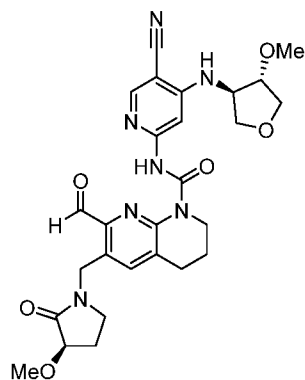


10 N-(5-氰基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 550.1 [M+H]⁺.

实施例 60

15 N-(5-氰基-4-(((3R,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

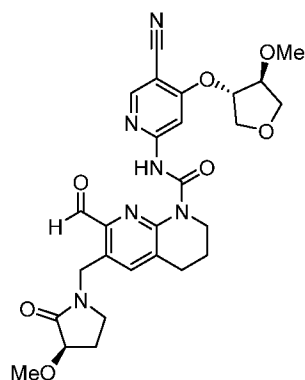


N-(5-氰基-4-(((3R,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 550.1 [M+H]⁺.

实施例 61

N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

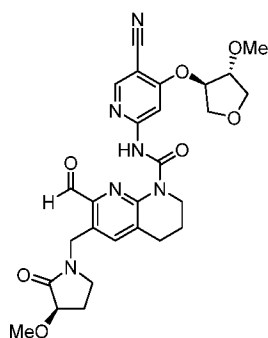


10 N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 551.1 [M+H]⁺.

实施例 62

15 N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



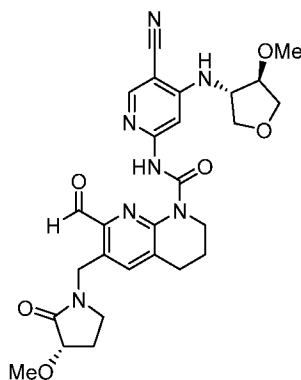
N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 551.1 [M+H]⁺.

5

实施例 63

N-(5-氰基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

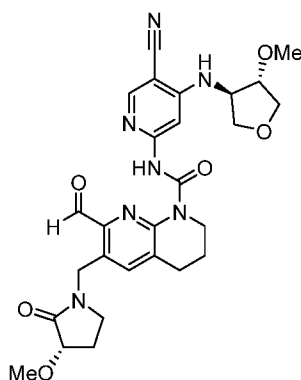


N-(5-氰基-4-(((3S,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 550.1 [M+H]⁺.

实施例 64

N-(5-氰基-4-(((3R,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



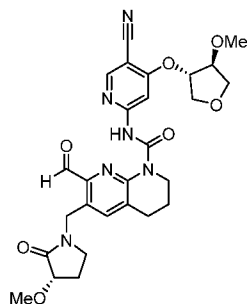
N-(5-氰基-4-(((3R,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

20

MS m/z (ESI): 550.1 [M+H]⁺.

实施例 65

N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

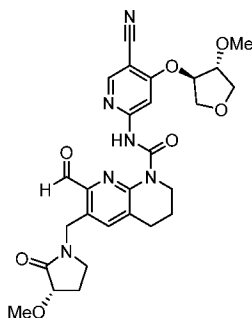


N-(5-氰基-4-(((3S,4S)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 551.1 [M+H]⁺.

实施例 66

N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

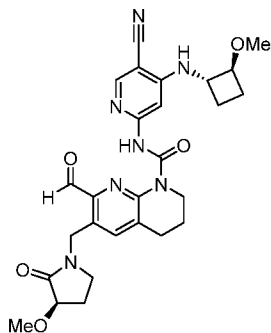


10 N-(5-氰基-4-(((3R,4R)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氧代)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 551.1 [M+H]⁺.

实施例 67

15 N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

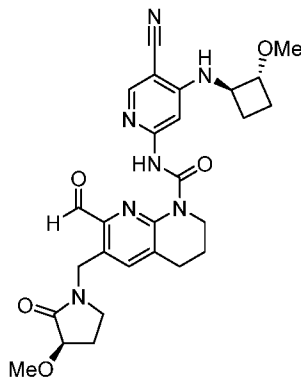


20 N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 68

N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



5

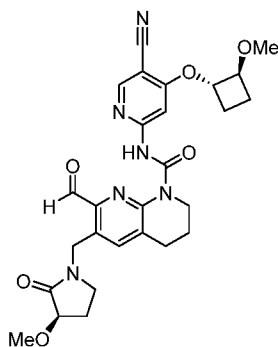
N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

10

实施例 69

N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



15

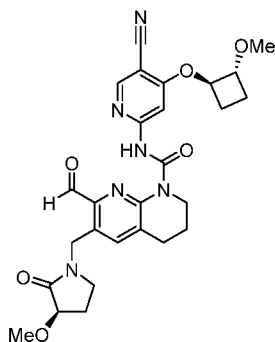
N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+H]⁺.

实施例 70

N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

20

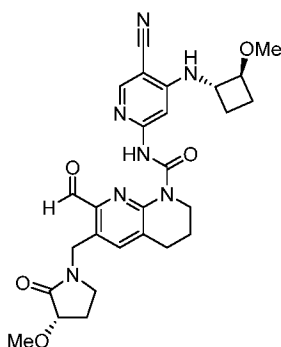


N-(5-氰基-4-((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 535.1 [M+H]⁺.

实施例 71

N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

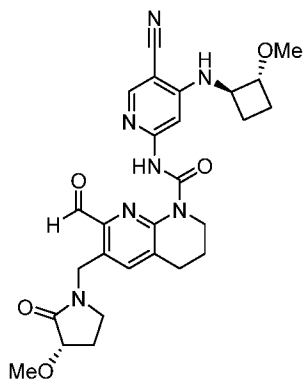


10 N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 72

15 N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



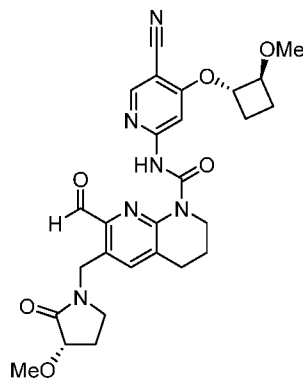
N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

5

实施例 73

N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

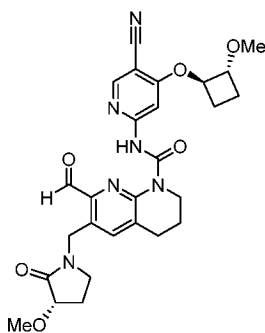


N-(5-氰基-4-(((1S,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 74

N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



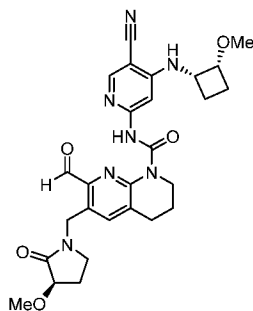
N-(5-氰基-4-(((1R,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

20

MS m/z (ESI): 535.1 [M+H]⁺.

实施例 75

N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

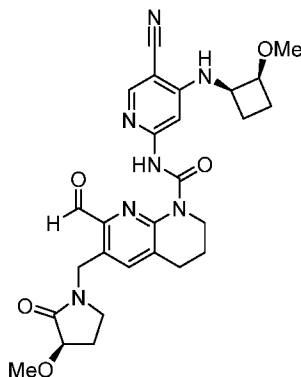


N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 76

N-(5-氰基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

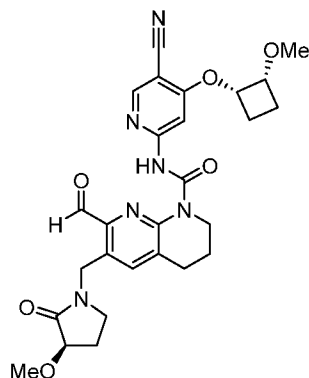


10 N-(5-氰基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 77

15 **N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺**



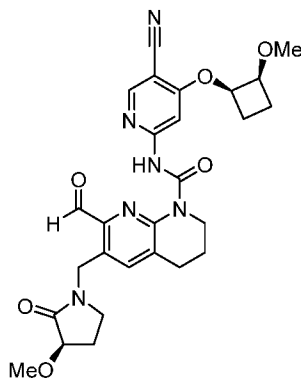
N-(5-氰基-4-((1S,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+H]⁺.

5

实施例 78

N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

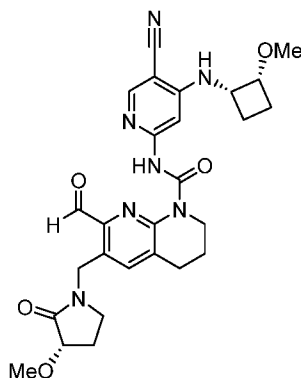


N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+H]⁺.

实施例 79

N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



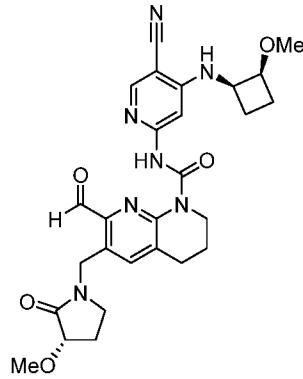
N-(5-氰基-4-(((1S,2R)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

20

MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 80

N-(5-氰基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

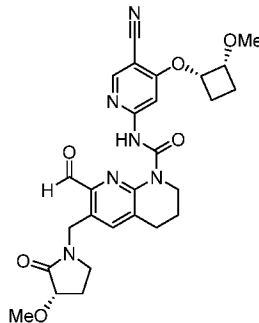


N-(5-氰基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

5 MS m/z (ESI): 534.1 [M+H]⁺.

实施例 81

N-(5-氰基-4-((1S,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

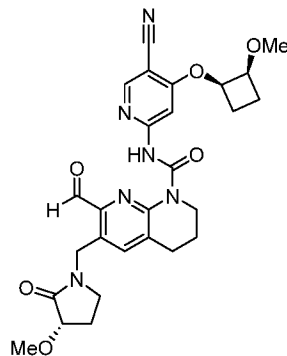


10 N-(5-氰基-4-((1S,2R)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+H]⁺.

实施例 82

15 N-(5-氰基-4-(((1R,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



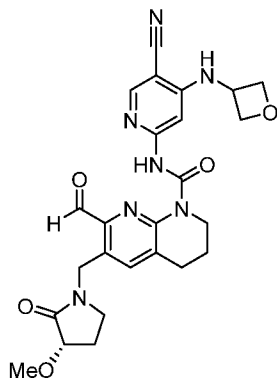
N-(5-氰基-4-((1R,2S)-2-甲氧基环丁氧基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+H]⁺.

5

实施例 83

(S)-N-(5-氰基-4-(噁丁环-3-基氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



(S)-N-(5-氰基-4-(噁丁环-3-基氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.66 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.97 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H);

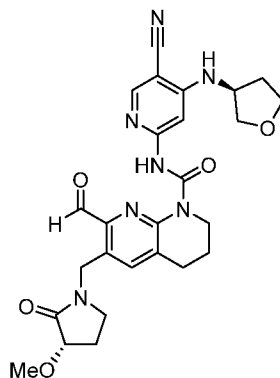
15

MS m/z (ESI): 506.2 [M+H]⁺.

实施例 84

N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

20



N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

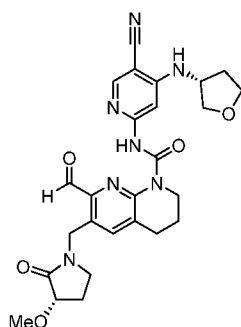
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.64 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 5H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H).

MS *m/z* (ESI): 520.2 [M+H]⁺.

10

实施例 85

N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



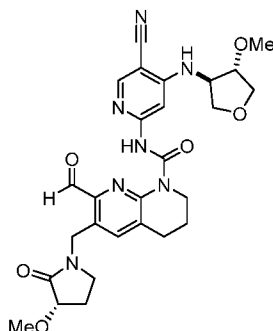
N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.64 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 5H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H);

MS *m/z* (ESI): 520.2 [M+H]⁺.

实施例 86

N-(5-氰基-4-(((反式)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

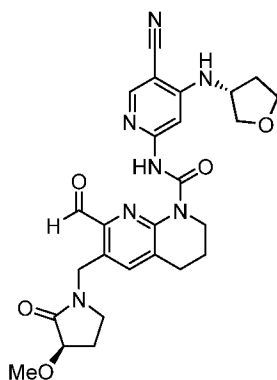


N-(5-氰基-4-(((反式)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.65 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.02-4.88 (m, 3H), 4.16-4.06 (m, 5H), 4.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H);
MS m/z (ESI): 550.2 [M+H]⁺.

实施例 87

10 N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

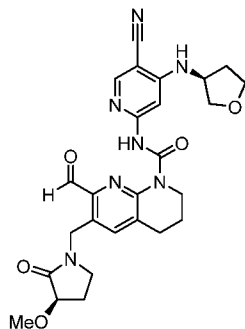


15 N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.63 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 3H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47-3.34 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.15-1.88 (m, 4H);
MS m/z (ESI): 520.2 [M+H]⁺.

实施例 88

N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



25

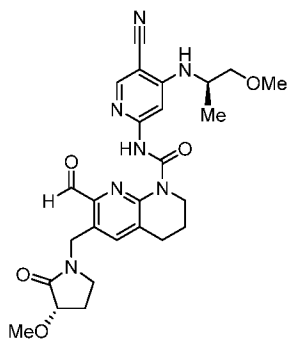
N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

MS m/z (ESI): 520.2 [M+H]⁺.

5

实施例 89

N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

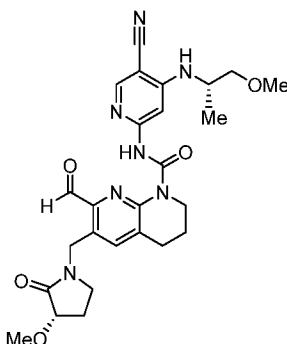
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.55 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.20-5.14 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 4.02-3.98 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 4H), 3.31-3.26 (m, 1H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 522.2 [M+H]⁺.

实施例 90

N-(5-氰基-4-(((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

20



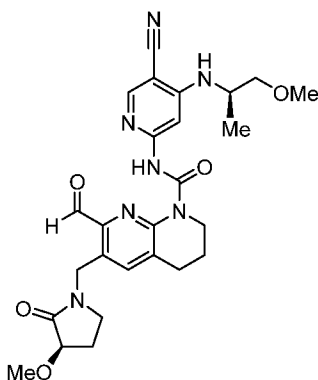
N-(5-氰基-4-(((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 44。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.55 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.16-3.87 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.32-1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

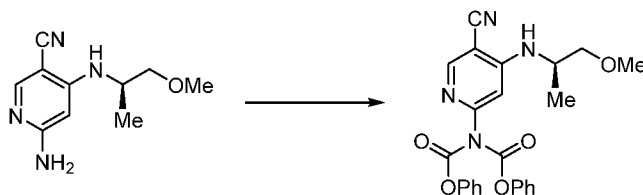
实施例 91

N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备



10

第一步：二苯基 (R)-5-氰基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基二甲酸酯的合成



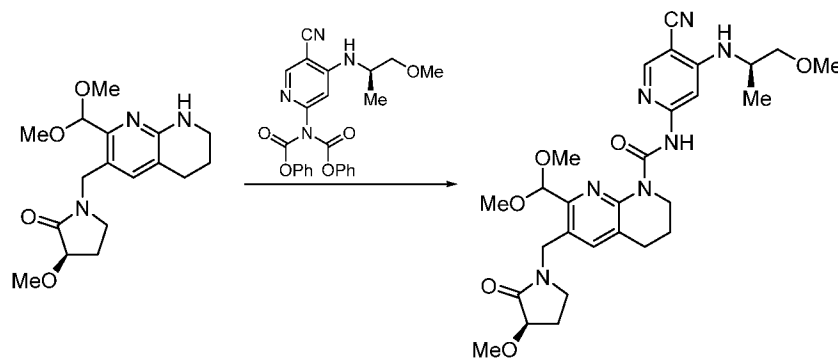
15

室温下，将(R)-6-氨基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)尼古丁腈 (1g, 4.9mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (10 mL) 中，依次加入吡啶 (1.92 g, 24 mmol)，氯甲酸苯酯 (1.9 g, 12mmol) 室温搅拌 5 小时，然后反应液用 CH_2Cl_2 (100 mL) 稀释，有机相依次用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，并用无水硫酸钠干燥，浓缩后柱层析得到化合物二苯基 (R)-5-氰基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基二甲酸酯 (1.56 g, 72%)。

20

MS m/z (ESI): 447.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步：N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的合成

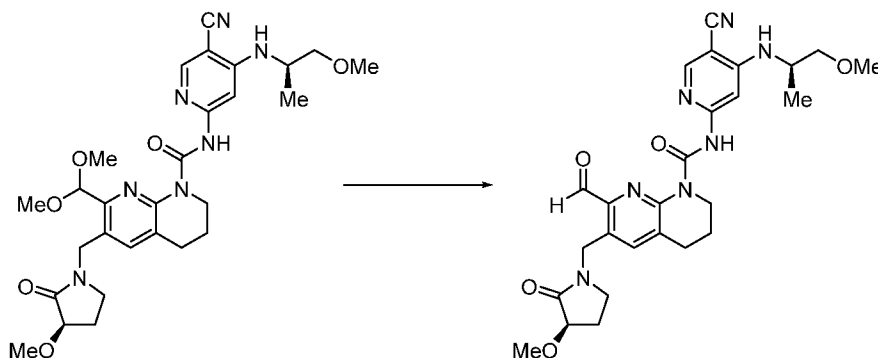


室温下, 将(R)-1-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-3-甲氧基吡咯烷-2-酮 (0.3 g, 0.9 mmol), 二苯基 (R)-(5-氰基-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基二甲酸酯 (0.64 g, 1.3 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 升温至 105°C, 在此温度下搅拌 8 小时, 然后反应冷却至室温。用 CH₂Cl₂ (100 mL) 稀释, 有机相依次用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到化合物 N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-(二甲氧基甲基)-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺 (0.23 g, 45%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.01-3.99(m, 3H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.37-2.12 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H);

MS *m/z* (ESI): 568.2 [M+H]⁺.

第三步: N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺合成



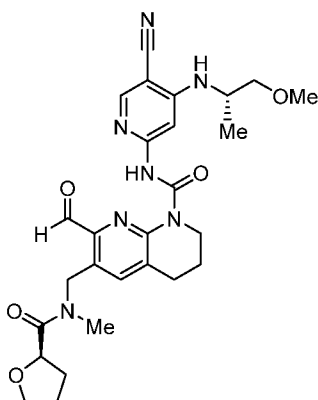
N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-3-甲氧基-2-羰基吡咯烷-1-基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备同实施例 44 第三步。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.55 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.16-3.87 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.34-3.21 (m, 2H), 2.91 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.20-1.86 (m, 3H), 1.32-1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 92

N-(5-氰基-4-(((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



10

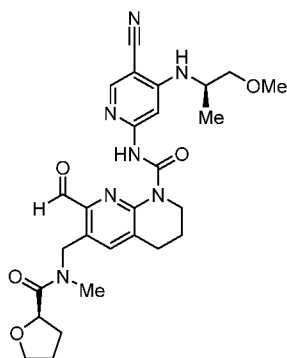
N-(5-氰基-4-(((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 14.20-13.80 (m, 1H), 10.50-10.30 (m, 1H), 8.50-8.35 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 1H), 5.18-4.80 (m, 2H), 4.70-4.40 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 4H), 3.45-3.25 (m, 6H), 3.05-2.75 (m, 5H), 2.35-1.70 (m, 6H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H);

MS m/z (ESI): 536.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 93

N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



20

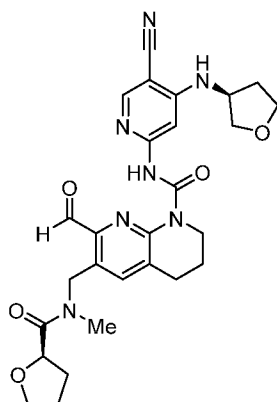
N-(5-氰基-4-(((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 14.20-13.80 (m, 1H), 10.50-10.30 (m, 1H),
5 8.50-8.35 (m, 2H), 7.65-7.45 (m, 1H), 5.18-4.80 (m, 2H), 4.70-4.40 (m, 1H), 4.10-3.80
(m, 4H), 3.45-3.25 (m, 6H), 3.05-2.75 (m, 5H), 2.3-1.705 (m, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Hz,
3H);

MS *m/z* (ESI): 536.2 [M+H]⁺.

实施例 94

10 N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



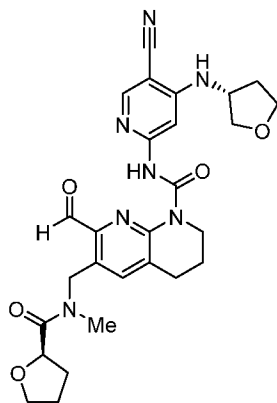
15 N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.61 (m, 1H), 10.25 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55
(m, 2H), 4.75 (m, 4H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 8H), 3.00 (m, 5H), 2.04 (m, 8H);

MS *m/z* (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

实施例 95

20 N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



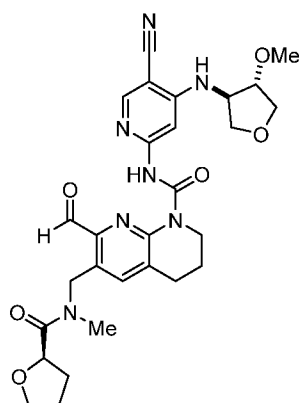
N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.60 (m, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 5.10 (m, 3H), 4.80 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 9H), 3.00 (m, 6H), 2.10 (m, 6H);

MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

实施例 96

N-(5-氰基-4-(((反式)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



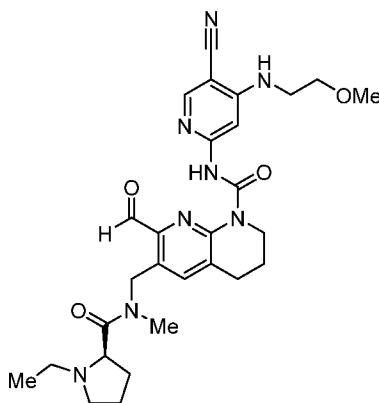
N-(5-氰基-4-(((反式)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-2-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.70-13.58 (m, 1H), 10.27-10.22 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63-7.45 (m, 1H), 5.22-5.09 (m, 1H), 5.02-4.85 (m, 2H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 5H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.96-2.88 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 5H);

MS m/z (ESI): 564.2 [M+H]⁺.

实施例 97

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-6-((1-乙基-N-甲基吡咯烷-2-碳杂草酰氨基)甲基)-7-甲酰基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

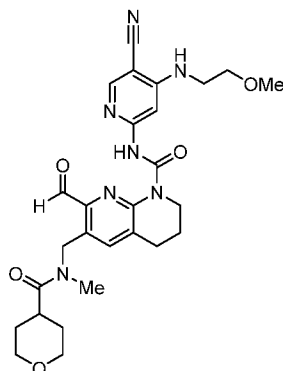


(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-6-((1-乙基-N-甲基吡咯烷-2-基)-2-碳杂草酰氨基)甲基)-7-甲酰基-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 13.50 (m, 1H), 10.25 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.64 (m, 3H), 3.49 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (m, 7H), 2.46 (m, 1H), 2.03 (m, 6H), 1.28 (m, 3H);
MS m/z (ESI): 549.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 98

- 10 N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢-2H-吡喃-4-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

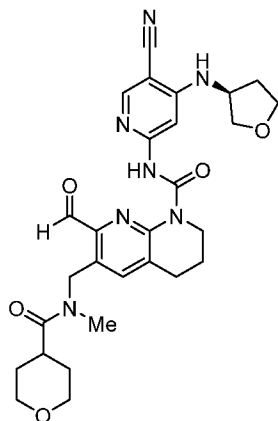


N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢-2H-吡喃-4-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 13.64 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 7H), 3.00 (m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.03 (m, 4H), 1.65 (m, 2H);
MS m/z (ESI): 536.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 实施例 99

(S)-N-(5-氰基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢-2H-吡喃-4-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

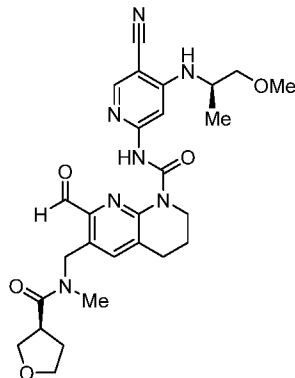


(S)-N-(5-氰基-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-甲基四氢-2H-吡喃-4-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 13.68 (m, 1H), 10.27 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.00 (m, 8H), 3.48 (m, 2H), 3.08 (m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.03 (m, 8H);
MS m/z (ESI): 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 100

- 10 N-(5-氰基-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((S)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

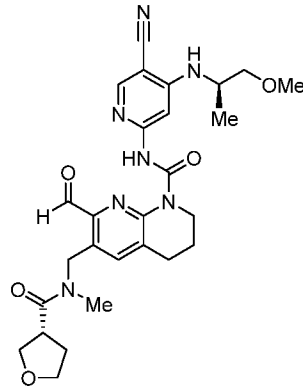


- 15 N-(5-氰基-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((S)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 536.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 101

N-(5-氰基-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((R)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

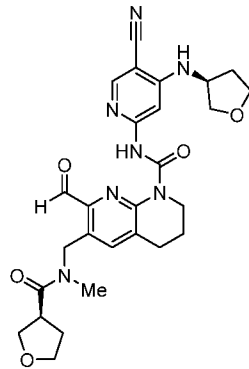


N-(5-氰基-4-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((R)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

5 MS m/z (ESI): 536.2 [M+H]⁺.

实施例 102

N-(5-氰基-4-((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((S)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

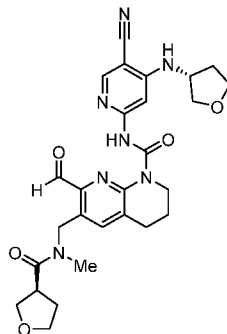


10 N-(5-氰基-4-((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((S)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

实施例 103

15 N-(5-氰基-4-((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((S)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



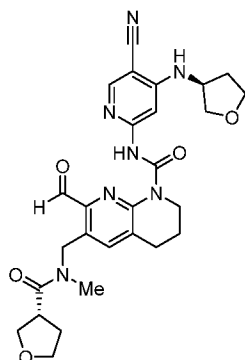
N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((S)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

5

实施例 104

N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺

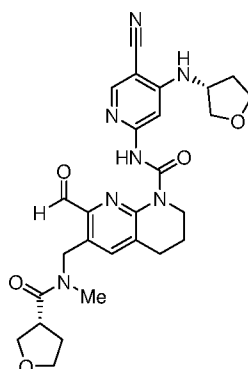


10 N-(5-氰基-4-(((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

实施例 105

15 N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



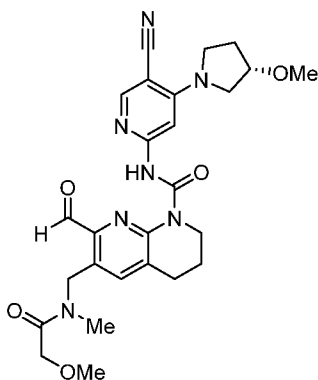
N-(5-氰基-4-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-(((R)-N-甲基四氢呋喃-3-碳杂草酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

20

MS m/z (ESI): 534.2 [M+H]⁺.

实施例 106

(S)-N-(5-氰基-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((2-甲氧基-N-甲基乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



(S)-N-(5-氰基-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((2-甲氧基-N-甲基乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

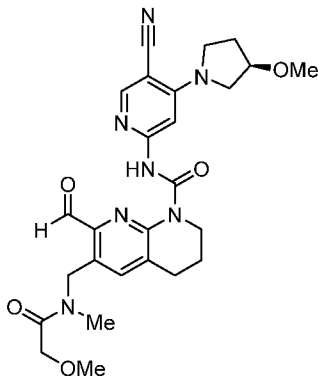
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.54-13.40 (m, 1H), 10.26-10.22 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63-7.40 (m, 2H), 5.08-4.96 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 4H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 3H);

MS m/z (ESI): 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

实施例 107

(R)-N-(5-氰基-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((2-甲氧基-N-甲基乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



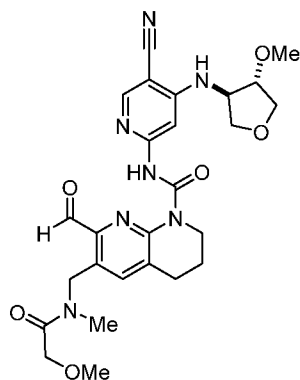
15 (R)-N-(5-氰基-4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((2-甲氧基-N-甲基乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.54-13.40 (m, 1H), 10.26-10.22 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.63-7.40 (m, 2H), 5.08-4.96 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.11-4.05 (m, 4H), 3.84-3.77 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 3H);

MS m/z (ESI): 522.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 108

N-(5-氰基-4-(((反式)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((2-甲氧基-N-甲基乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



N-(5-氰基-4-(((反式)-4-甲氧基四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-6-((2-甲氧基-N-甲基乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 1。

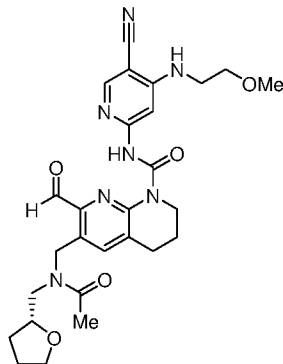
- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.70-13.56 (m, 1H), 10.26-10.22 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63-7.41 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 7H), 3.92-3.89 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 538.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

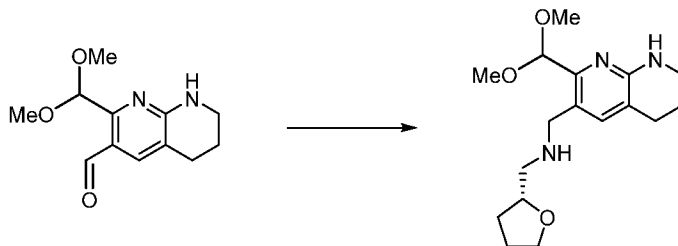
10

实施例 109

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



15 第一步: (R)-1-(2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲胺的制备

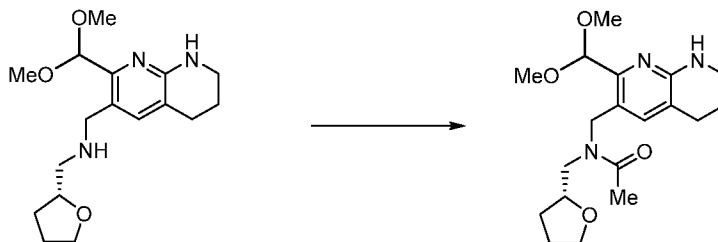


在 100mL 单口瓶中将 2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-甲醛 (1.0 g, 4.2 mmol) 和 (R)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲胺 (0.6 g, 5.9 mmol) 溶于甲醇 (35mL), 加入氰基硼氢化钠 (0.68g, 10.8 mmol), 在室温条件下搅拌过夜。LC-MS 监测原

料转化完全，停止反应，减压浓缩后柱层析得到(R)-1-(2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲胺 (0.75 g, 55%)。

MS m/z (ESI): 322.0[M+H]⁺。

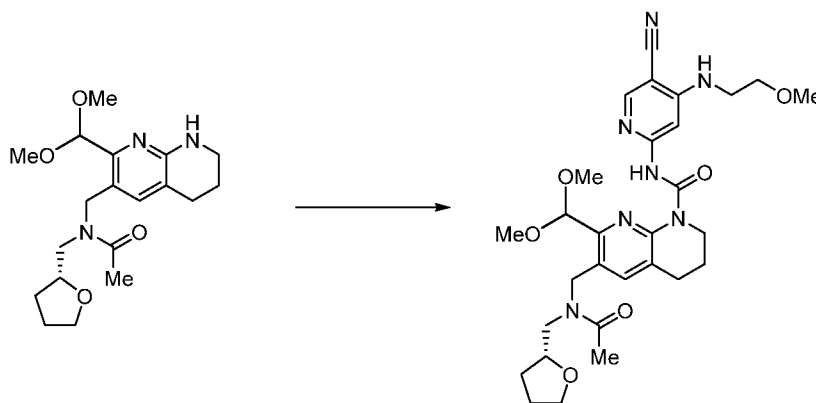
5 第二步: (R)-N-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺的制备



10 在 100mL 单口瓶中将(R)-N-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺(150 mg, 0.47 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)，加入乙酸酐 (57 mg, 0.56 mmol) 和 DIPEA(0.3 mL)，在室温条件下搅拌过夜。停止反应，加入水 (50mL) 淬灭反应,用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后柱层析分离得到(R)-N-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺 (90 mg, 53%)。

MS m/z (ESI): 364.2 [M+H]⁺。

15 第三步: (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备



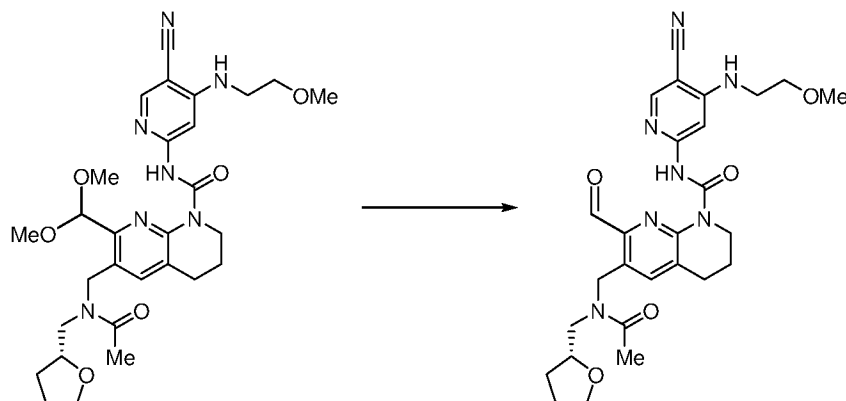
20 在 100mL 单口瓶中将 6-氨基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)尼古丁腈(90mg, 0.47 mmol)溶于无水 DMF (1 mL)，用冰浴冷却至 0°C，将二(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲酮 (80 mg, 0.48 mol) 溶于 DMF(1 mL)滴入上述溶液中，10 分钟后滴加完毕，继续在 0°C 下搅拌 45 分钟，然后在室温下搅拌 90 分钟，将(R)-N-((2-(二甲氧基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,8-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰胺 (70 mg, 0.19 mmol) 溶于 DMF(1.5 mL)加入上述反应中，在室温条件下搅拌过夜。停止反应，加入水 (40mL) 淬灭反应,用乙酸乙酯 (40mL×2) 萃取，合并有机相用饱和氯化钠 (50mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后制备薄层析分离得到

25

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺 (32mg, 31%)。

MS m/z (ESI): 582.2 [M+H]⁺.

第四步: (R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备



在 100mL 单口瓶中将(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺(36.0 mg, 0.06 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL), 加入 4 mol/L 的盐酸 (1.5 mL), 在室温条件下搅 4h。停止反应, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (30mL), 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用制备薄层分离得(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺 (26.0 mg, 78%)。

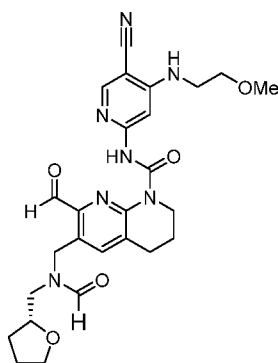
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.55(d, *J* = 34.0Hz, 1 H), 10.25 (d, *J* = 34.0Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.58 (t, 2H), 5.33(s, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 3H), 3.88-3.62 (m, 4H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.41(s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.25(s, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.47 (m, 1H);

MS m/z (ESI): 536.2 [M+H]⁺.

20

实施例 110

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



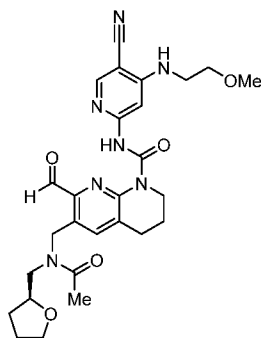
(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 109。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.61-13.52 (m, 1H), 10.24 (s, 1 H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 5.32(s, 1H), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.11-3.62(m, 7H), 3.51-3.47(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 2.96-2.83 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.57-1.41 (m, 1H);

MS m/z (ESI): 522.2[M+H]⁺.

实施例 111

10 (S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



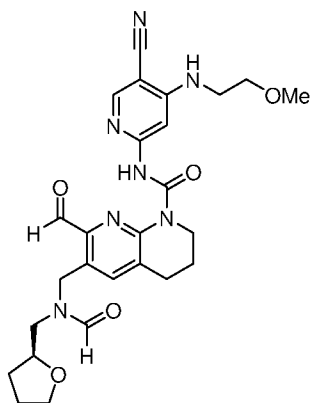
15 (S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 109。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 13.65-13.5 (m, 1H), 10.25 (d, *J* = 34.0Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.8Hz, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 5.33(s, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 3H), 3.88-3.62 (m, 4H), 3.51-3.43 (m, 3H), 3.41(s, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.25(s, 2H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H);

MS m/z (ESI): 536.2 [M+H]⁺.

实施例 112

(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 109。

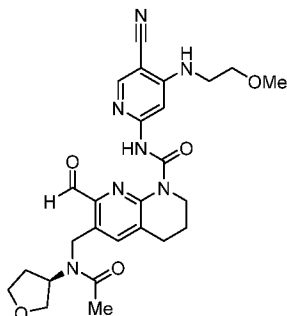
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.60-13.52 (m, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66-7.50 (m, 2H), 5.32(s, 1H), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.11-3.62(m, 7H), 3.51-3.47(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 5H), 1.53-1.43 (m, 1H);

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

10

实施例 113

(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-(四氢呋喃-3-基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



(R)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-(四氢呋喃-3-基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 109。

15

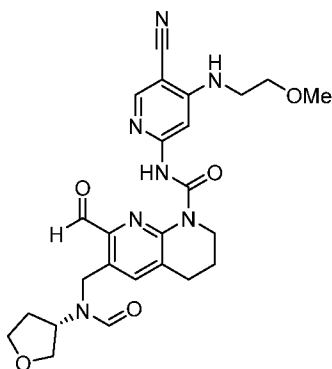
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.57-13.45 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.32 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.60-3.78 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (m, 2H);

20

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

实施例 114

(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-(四氢呋喃-3-基)甲酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺



(S)-N-(5-氰基-4-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-2-基)-7-甲酰基-6-((N-(四氢呋喃-3-基)甲酰氨基)甲基)-3,4-二氢-1,8-二氮杂萘-1(2H)-甲酰胺的制备方法参照实施例 109。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.57-13.46 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 6H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H);

MS m/z (ESI): 508.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

生物学测试评价

1. FGFR4 酶学实验

本实验采用荧光共振能量转移 (TR-FRET) 的方法测试化合物对 FGFR4 激酶活性的抑制作用, 并得出化合物对 FGFR4 激酶活性的半数抑制浓度 IC_{50} 。

- 1) 在 384 孔板中加入 1~5 μL FGFR4 酶溶液, 酶终浓度为 0.1~5 nM。
- 2) 加入 1~5 μL 梯度稀释好的化合物溶液。
- 15 3) 加入 1~5 μL 底物混合液包含底物多肽终浓度 5~50 nM 和 ATP 终浓度 10~200 μM 。
- 4) 室温孵育 0.5~3 小时。
- 5) 加入 10 μL EDTA 和含标记抗体的检测液, 室温孵育 1 小时。
- 6) 酶标仪测定各板孔的 665 nm 荧光信号值。
- 20 7) 通过荧光信号值计算抑制率。
- 8) 根据不同浓度的抑制率通过曲线拟合得出化合物的 IC_{50} , 具体实施例酶学活性见表 1。

2. FGFR1 酶学实验

本实验采用荧光共振能量转移 (TR-FRET) 的方法测试化合物对 FGFR1 激酶活性的抑制作用, 并得出化合物对 FGFR1 激酶活性的半数抑制浓度 IC_{50} 。

- 1) 在 384 孔板中加入 1~5 μL FGFR1 酶溶液, 酶终浓度为 0.1~5 nM。
- 2) 加入 1~5 μL 梯度稀释好的化合物溶液。
- 3) 加入 1~5 μL 底物混合液包含底物多肽终浓度 5~50 nM 和 ATP 终浓度 10~200

uM。

- 4) 室温孵育 0.5~3 小时。
- 5) 加入 10 uL EDTA 和含标记抗体的检测液，室温孵育 1 小时。
- 6) 酶标仪测定各板孔的 665 nm 荧光信号值。
- 5) 7) 通过荧光信号值计算抑制率。

根据不同浓度的抑制率通过曲线拟合得出化合物的 IC₅₀，具体实施例酶学活性见表 1。

表 1

化合物编号	FGFR4 IC ₅₀ (nM)	FGFR1 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	0.90	>10000
实施例 2	0.72	>10000
实施例 3	2.40	>10000
实施例 4	4.54	>10000
实施例 5	1.45	>10000
实施例 6	0.74	>10000
实施例 7	1.62	>10000
实施例 9	0.74	>10000
实施例 10	1.88	>10000
实施例 15	2.53	>10000
实施例 16	1.98	>10000
实施例 18	4.2	>10000
实施例 44	1.94	>10000
实施例 45	0.92	>10000
实施例 46	0.92	>10000
实施例 50	1.20	>10000
实施例 53	7.17	>10000
实施例 54	2.46	>10000
实施例 83	1.32	>10000
实施例 84	1.01	>10000
实施例 85	1.01	>10000
实施例 86	1.34	>10000
实施例 87	1.10	>10000
实施例 89	1.00	>10000
实施例 90	4.99	>10000
实施例 91	1.16	>10000

实施例 92	9.01	>10000
实施例 93	2.09	>10000
实施例 94	1.67	>10000
实施例 95	1.75	>10000
实施例 96	1.52	>10000
实施例 97	1.47	>10000
实施例 98	0.98	>10000
实施例 99	1.95	>10000
实施例 106	2.79	>10000
实施例 107	1.49	>10000
实施例 108	1.07	>10000
实施例 109	2.62	>10000
实施例 110	4.31	>10000
实施例 111	3.71	>10000
实施例 112	9.00	>10000
实施例 114	2.99	>10000

从具体实施例化合物酶学活性数据来看，本发明系列化合物对 FGFR4 激酶活性具有很强的抑制作用，而对 FGFR1 激酶活性几乎没有抑制作用。因此，本发明系列化合物对 FGFR4 激酶活性具有非常高的选择性。

3. Hep 3B 细胞增殖抑制实验

5 本实验采用 CellTiter-Glo 的方法测试化合物对 Hep 3B 细胞增殖的抑制作用，并得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度 IC₅₀。

- 1) 在 96 孔细胞培养板中接种 50~100 uL 的 Hep 3B 细胞悬液，密度为 $1\sim5 \times 10^4$ 细胞/mL，将培养板于培养箱培养 16~24 小时 (37°C, 5% CO₂)。
- 2) 向培养板细胞中加入梯度稀释的不同浓度的待测化合物溶液，将培养板在培养箱孵育 72 小时 (37°C, 5% CO₂)。
- 10 3) 每孔加入 50~100 uL CellTiter-Glo 试剂，室温振荡或静置 5~30 分钟。
- 4) 酶标仪测定各板的化学发光信号值。
- 5) 通过化学发光信号值计算抑制率。
- 6) 根据不同浓度的抑制率通过曲线拟合得出化合物的 IC₅₀，具体实施例细胞活
- 15 性见表 2。

4. HuH-7 细胞增殖抑制实验

本实验采用 CellTiter-Glo 的方法测试化合物对 HuH-7 细胞增殖的抑制作用，并得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度 IC₅₀。

- 1) 在 96 孔细胞培养板中接种 50~100 uL 的 HuH-7 细胞悬液, 密度为 $1\sim5 \times 10^4$ 细胞/mL, 将培养板于培养箱培养 16~24 小时 (37°C, 5% CO₂)。
- 2) 向培养板细胞中加入梯度稀释的不同浓度的待测化合物溶液, 将培养板在培养箱孵育 72 小时 (37°C, 5% CO₂)。
- 5 3) 每孔加入 50~100 uL CellTiter-Glo 试剂, 室温振荡或静置 5~30 分钟。
- 4) 酶标仪测定各板的化学发光信号值。
- 5) 通过化学发光信号值计算抑制率。
- 6) 根据不同浓度的抑制率通过曲线拟合得出化合物的 IC₅₀, 具体实施例细胞活性见表 2。

10

5. SK-HEP-1 细胞增殖抑制实验

本实验采用 CellTiter-Glo 的方法测试化合物对 SK-HEP-1 细胞增殖的抑制作用, 并得出化合物抑制细胞增殖活性的半数抑制浓度 IC₅₀。

- 1) 在 96 孔细胞培养板中接种 50~100 uL 的 SK-HEP-1 细胞悬液, 密度为 $1\sim5 \times 10^4$ 细胞/mL, 将培养板于培养箱培养 16~24 小时 (37°C, 5% CO₂)。
- 15 2) 向培养板细胞中加入梯度稀释的不同浓度的待测化合物溶液, 将培养板在培养箱孵育 72 小时 (37°C, 5% CO₂)。
- 3) 每孔加入 50~100 uL CellTiter-Glo 试剂, 室温振荡或静置 5~30 分钟。
- 4) 酶标仪测定各板的化学发光信号值。
- 20 5) 通过化学发光信号值计算抑制率。

根据不同浓度的抑制率通过曲线拟合得出化合物的 IC₅₀, 具体实施例细胞活性见表 2。

表 2

化合物编号	Hep 3B IC ₅₀ (nM)	HuH-7 IC ₅₀ (nM)	SK-HEP-1 IC ₅₀ (nM)
实施例 1	7.3	11.0	>10000
实施例 2	5.3	5.9	>10000
实施例 3	5.4	38.8	>10000
实施例 5	9.1	31.7	>10000
实施例 6	2.7	9.7	>10000
实施例 7	4.7	10.6	>10000
实施例 9	8.2	31.0	>10000
实施例 15	3.5	8.0	>10000
实施例 16	3.9	10.7	>10000
实施例 44	6.0	6.9	>10000
实施例 45	1.9	8.3	>10000
实施例 46	2.3	9.0	>10000
实施例 50	2.3	9.4	>10000

实施例 54	4.4	11.3	>10000
实施例 83	4.7	5.5	>10000
实施例 84	2.4	11.0	>10000
实施例 85	2.6	4.6	>10000
实施例 86	3.0	13.1	>10000
实施例 87	2.2	5.4	>10000
实施例 89	1.9	2.3	>10000
实施例 91	1.5	3.3	>10000
实施例 93	3.7	5.0	>10000
实施例 94	3.9	13.8	>10000
实施例 95	2.8	12.9	>10000
实施例 96	3.5	11.2	>10000
实施例 97	9.8	43.7	>10000
实施例 98	2.7	11.2	>10000
实施例 99	5.5	12.0	>10000
实施例 106	5.8	21.1	>10000
实施例 107	1.6	7.3	>10000
实施例 108	2.5	10.0	>10000
实施例 109	6.0	11.1	>10000
实施例 110	8.3	28.5	>10000
实施例 111	8.3	21.5	>10000
实施例 114	8.6	26.7	>10000

从具体实施例化合物细胞活性数据来看，本发明系列化合物对 FGF19 和 FGFR4 高表达的 Hep 3B 和 HuH-7 细胞增殖活性具有很强的抑制作用，而对 FGF19 和 FGFR4 低表达的 SK-HEP-1 细胞增殖无抑制作用，表现出很好细胞活性和选择性。

5

6. 大鼠的 PK 分析

本发明优选实施例的大鼠药物代谢动力学试验采用 SD 大鼠（上海杰思捷实验动物有限公司）进行。

给药方式：单次灌胃给药。

10

给药剂量：5 毫克/10 毫升/千克。

制剂处方：0.5% CMC 和 1% Tween 80，超声溶解。

取样点：给药后 0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时。

样品处理：

15

1、静脉采血 1.0 mL，置于 K2EDTA 试管中，室温 $1000\sim 3000 \times g$ 离心 5~20 min 分离血浆，于 -80°C 保存。

2、血浆样品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉淀，混合后 $500\sim 2000 \times g$ 转离心 5~20

分钟。

- 3、取处理后溶液 100 uL 进行 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度，LC/MS/MS 分析仪器：AB Sciex API 4000。

液相分析：

- 5 液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵
 色谱柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm
 移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为乙腈
 流速：0.8mL/min
 洗脱时间：0-3.5 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	80%	20%
0.5	80%	20%
1.2	10%	90%
2.6	10%	90%
2.7	80%	20%
3.8	80%	20%

- 10 质谱分析：

质谱仪设置条件：正离子电喷雾电离(ESI)模式。

主要参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，大鼠药代实验结果见下表 3 所示

表 3

实施例 编号	药代实验(5mg/kg)					
	达峰时间	血药浓度	曲线面积	曲线面积	半衰期	平均滞留时间
	t_{max} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng/mL × h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL × h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT(h)
1	2	2073	6800	6926	1.1	3.1
2	2	2202	5822	5904	1.2	2.5
3	2	2228	6348	6656	1.6	3.3
5	2	3574	13038	13428	1.2	3.2
9	2	1700	4400	4800	1.3	3.0
10	2	1960	5260	5340	1.0	2.8
15	2	2693	7158	7968	1.5	3.0
16	2	3145	8756	8369	1.4	2.5
44	2	3010	9692	9824	1.0	2.9
45	2	3762	12115	12280	1.1	3.2
46	2	3287	10670	11327	1.0	2.9
50	2	2350	9215	9245	0.8	2.5

54	2	2869	7132	7869	1.0	2.7
83	2	2326	7520	7588	0.9	3.0
84	2	2620	8864	8954	0.9	3.1
85	2	2116	7280	7374	0.9	3.3
86	2	2764	6828	6896	1.0	2.7
87	2	3356	12403	14659	1.2	2.6
89	2	1994	3099	3130	1.0	2.5
91	0.5	2790	12900	13030	0.9	2.8
93	2	2859	9423	9483	0.9	2.5
94	2	3747	12996	12374	0.8	2.8
98	2	2689	6697	6843	0.9	3.1
107	4	1945	2630	2670	1.0	2.8

从表中大鼠药代实验结果可以看出：本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质，暴露量 AUC 和最大血药浓度 C_{max} 都表现良好。

7. FGFR4 药效试验步骤及试验结果

5 7.1 试剂和材料

Hep 3B2.1-7 细胞株来自中科院细胞库，MEM 细胞培养基、胎牛血清、胰蛋白酶购自 Life Technologies 公司，细胞培养瓶购自 Corning 公司，一次性细胞计数板购自 Eppendorf 公司，台盼蓝溶液购自 Sigma 公司。一次性无菌注射器购自国药集团，一次性小鼠灌胃针购自 FUCHIGAMI 公司，眼科手术剪和眼科手术镊购自国药集团。BALB/cA-nude 裸小鼠，5-7 周，♀，购自上海西普尔一必凯实验动物有限公司。

7.2 细胞培养及细胞悬液制备

a, 从细胞库中取出一株 Hep 3B 细胞，用 MEM 培养基（MEM+10%FBS+1%Glu+1%SP）复苏细胞，复苏后的细胞置细胞培养瓶中（在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等）置于 CO_2 培养箱中培养（培养箱温度为 $37^\circ C$ ， CO_2 浓度为 5%）。

b, 待细胞铺满培养瓶底部 80-90%后传代，传代后细胞继续置于 CO_2 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

c, 收集培养好的细胞，用全自动细胞计数仪计数，根据计数结果用 PBS 重悬细胞，制成细胞悬液（密度 $7 \times 10^7 / mL$ ），置于冰盒中待用。

7.3 细胞接种、量瘤：

1. 接种前混匀细胞，用 1 mL 注射器抽取 0.5 mL 细胞悬液、排除气泡，然后将注射器置于冰袋上待用。
2. 左手保定好裸鼠，用 75%酒精消毒裸鼠右侧背部皮肤，30 秒后开始接种。
3. 接种时右手持 1mL 注射器，于裸鼠右侧背部靠右肩位置皮下接种 0.1mL 细胞悬液；接种间隙，将注射器置于冰袋上。依次给试验裸鼠接种。
- 5 4. 根据肿瘤生长情况，在接种后第 14-16 天量瘤、并计算肿瘤大小。
 肿瘤体积计算：肿瘤体积 (mm³) =长(mm)×宽(mm)×宽(mm)/2
5. 根据肿瘤大小，采用随机分组的方法进行分组，。
6. 开始给予治疗药物后每周量瘤、称重两次。
- 10 7. 用 Excel 等软件处理数据。
- 7.4 给药：
 1. 给药前核对裸鼠物编号、称重，取 1 mL 注射器去掉针头、换为 8 号小鼠灌胃针后抽取相应体积的药物、排除空气待用。
 2. 左手保定好裸鼠，右手持注射器灌胃，依次给试验裸鼠灌胃。
 - 15 3. 给药频率：2 次/天。
 *溶媒：0.5% CMC/1%吐温 80。
- 7.5 试验结果如下表 4 所示

表 4

分组	动物数量 (只)	给药天数 (天)	抑瘤率
空白对照	5	14	-
实施例 1	5	10	92.8%
实施例 2	5	10	90.8%
实施例 7	5	14	103.9%
实施例 16	5	14	86.3%
实施例 45	5	14	110.9%
实施例 46	5	14	104.2%
实施例 53	5	14	109.4%
实施例 54	5	14	96.3%
实施例 87	5	14	130.2%
实施例 91	5	14	181.7%
实施例 94	5	14	73.0%

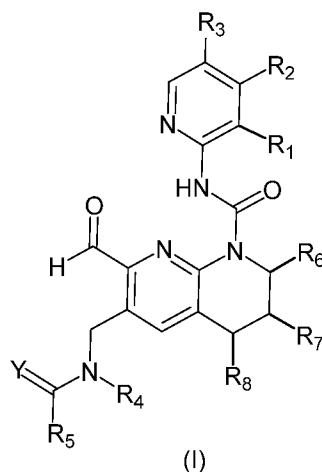
实施例 95	5	14	76.6%
实施例 98	5	14	103.5%

7.6 结果

从上述结果中可以看出，上述实施例的抑瘤率明显，部分实施例化合物在一定时间内能够减小肿瘤的大小，甚至消除肿瘤。

权利要求书:

1. 一种通式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



5 其中,

R_1 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基、3-8 元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$;

10 R_2 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基、3-8 元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$,

15 任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基、3-8 元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代;

20 或者, R_1 和 R_2 与直接相连的碳原子一起形成 5-7 元环基或 5-7 元杂环基, 任选进一步被一个或多个选自卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代;

25 R_3 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硫氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、 C_{1-8} 烷基氧基、 C_{3-8} 环烷基氧基或 3-8 元杂环氧基,

任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、
5 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_4 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基，任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环
10 基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_5 选自氢、 C_{1-8} 烷基或 3-8 元杂环基，任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、
20 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

或者，

R_4 和 R_5 与直接相连的酰胺基团一起形成 5-7 元含内酰胺杂环基，任选进一步被一个或多个选自卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、
25 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代，条件是所述取代基不为羟基、乙酰基、 C_{1-3}
30 烷基或二 C_{1-3} 烷基氨基；

R_6 、 R_7 、 R_8 各自独立的选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、
35 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ ；

R₉选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基C₁₋₈烷氧基、C₂₋₈链烯基、C₃₋₈环烷基、取代或未取代的3-8元杂环基、卤取代C₁₋₈烷基、苯基、对甲基苯基、氨基、单C₁₋₈烷基氨基、二C₁₋₈烷基氨基或C₁₋₈烷酰氨基；

5 R₁₀选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₅₋₁₀芳基、卤取代C₁₋₈烷基或羟取代C₁₋₈烷基；

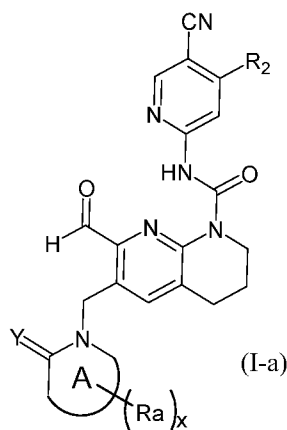
R₁₁选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈环烷氧基、卤取代C₁₋₈烷基、卤取代C₁₋₈烷氧基、羟取代C₁₋₈烷基或羟取代C₁₋₈烷氧基；

10 R₁₂、R₁₃各自独立的选自氢、氘、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷基C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈烷氧基C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基C₁₋₈烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈链炔基、C₃₋₈环烷基、取代或未取代的3-8元杂环基、取代或未取代的C₅₋₁₀芳基、取代或未取代的5-10元杂芳基或C₁₋₈烷酰基；

Y选自O或S；

r为0、1或2。

15 2.根据权利要求1所述的式(I)化合物、其为通式(I-a)所示的化合物，其立体



异构体或其药学上可接受盐，

其中：

R₂和Y如权利要求1中所定义；

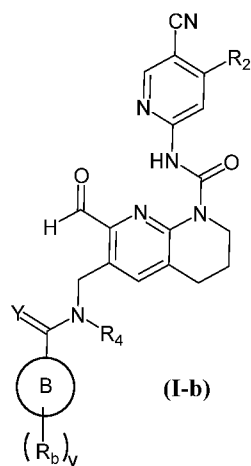
A为5-6元的杂环基或杂芳基；

20 Ra选自氢、氘、卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈链炔基、卤取代C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、3-8元杂环基氧基、3-8元杂环基硫基、C₅₋₁₀芳基、C₅₋₁₀芳基氧基、C₅₋₁₀芳基硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、-C₀₋₈-S(O)_rR₉、-C₀₋₈-O-R₁₀、-C₀₋₈-C(O)OR₁₀、-C₀₋₈-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-O-C(O)R₁₁、-C₀₋₈-NR₁₂R₁₃、-C₀₋₈-C(O)NR₁₂R₁₃、-N(R₁₂)-C(O)R₁₁或-N(R₁₂)-C(O)OR₁₀的取代基所取代，条件是所述取代基不为羟基、乙酰基或二

25 C₁₋₃烷基氨基；且

x为0、1、2或3。

3.根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其为通式(I-b)所示的化合物,其立体异构体或其药学上可接受盐,



其中:

5 R_2 、 R_4 和 Y 如权利要求 1 中所定义;

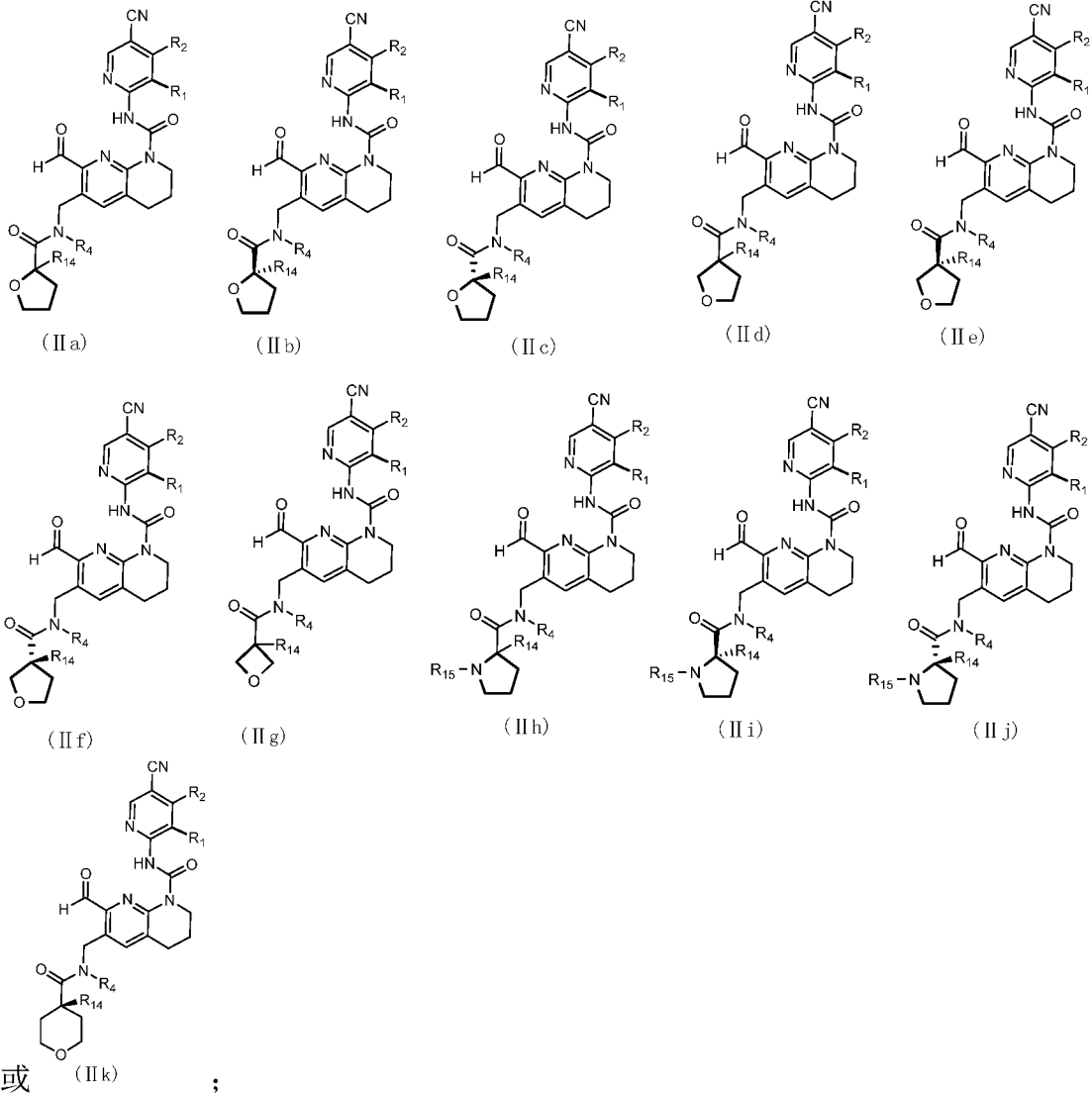
B 为 5-6 元的杂环基、芳基和杂芳基;

R_b 选自氢、氘、卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代,条件是所述取代基不为羟基、乙酰基或二 C_{1-3} 烷基氨基;且

y 为 0、1、2 或 3。

15

4.根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其特征在于,选自如下式 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe) 或 (IIf) (IIg)、(IIh)、(IIi)、(IIj) 或 (IIk) 化合物:



R_{14} 、 R_{15} 各自独立的选自氢、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_4 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、卤代 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧 C_{1-8} 烷基、氨基 C_{1-8} 烷基、羟基 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基 C_{1-8} 烷基、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、3-8 元杂环基 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基。

5. 根据权利要求 1-4 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，

R_1 选自氢、氘、卤素、羟基、巯基、氰基、硝基、叠氮基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、环丙基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙酰氧基、氨基或乙酰氨基；

R_2 选自 3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基、3-8 元杂环硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、
5 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 或 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ ，其中所述的 3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基和 3-8 元杂环硫基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、羟基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、
卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环氧基、3-8 元杂环硫基、
 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、
10 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

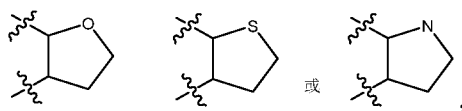
R_9 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基和 3-8 元杂环基，其中所述的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基和 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代；

R_{10} 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基，其中所述的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代；

R_{11} 选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 环烷氧基、卤取代 C_{1-8} 烷基、卤取代 C_{1-8} 烷氧基、羟取代 C_{1-8} 烷基或羟取代 C_{1-8} 烷氧基；

R_{12} 、 R_{13} 各自独立的选自氢、氘、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基，其中所述的 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基或 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代；

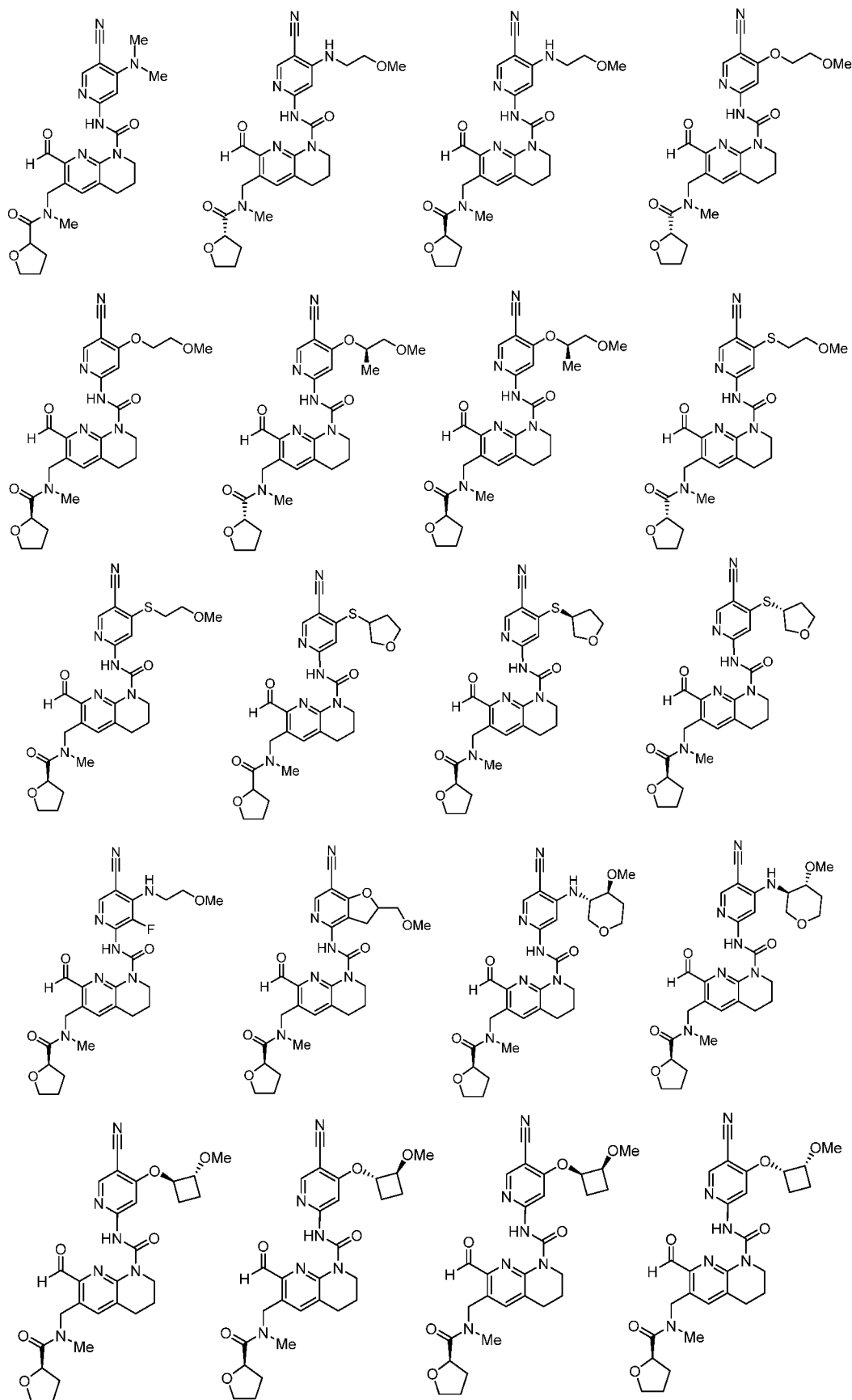
或者， R_1 和 R_2 与直接相连的碳原子一起形成 5-7 元环基或 5-7 元杂环基，所述 5-7 元杂环基选自如下结构：

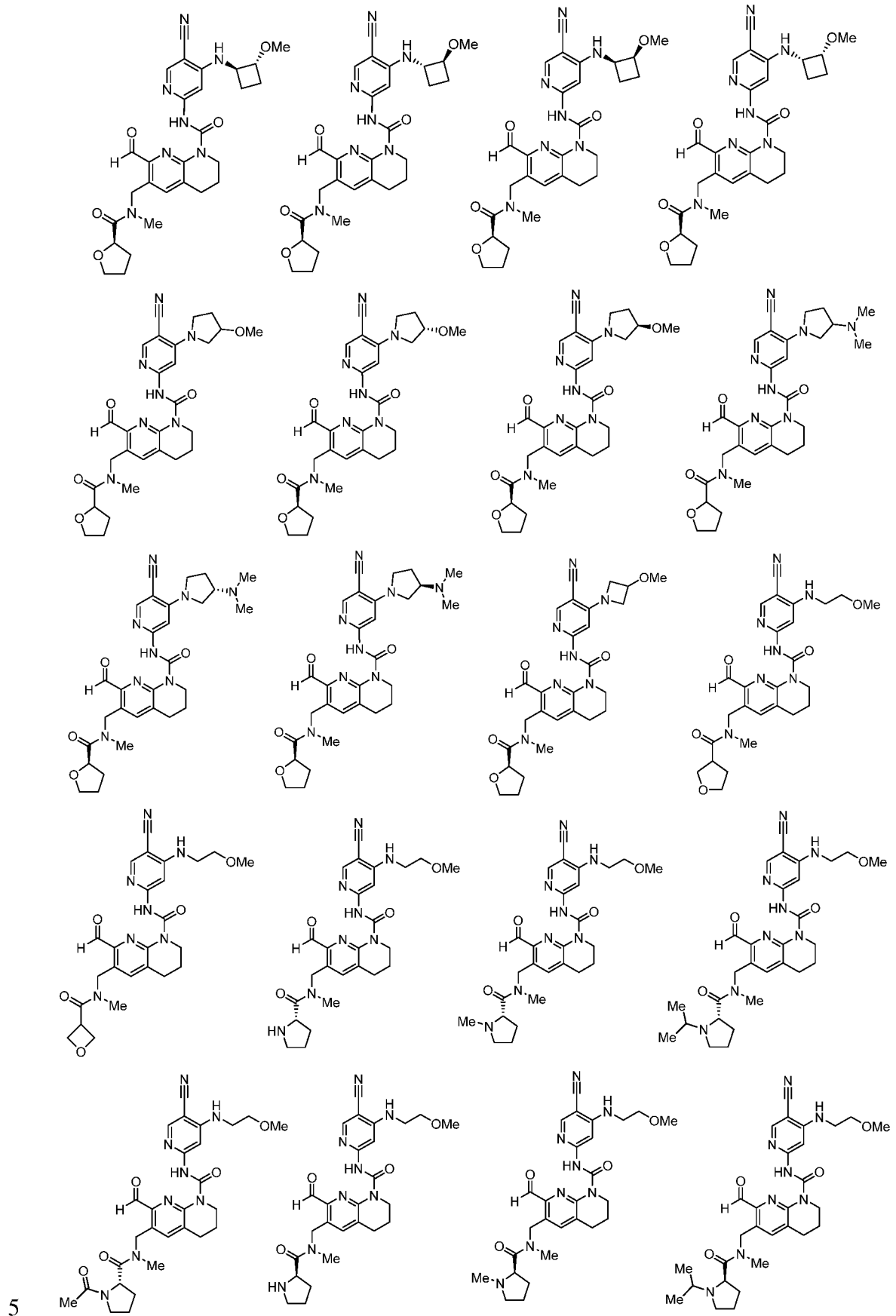


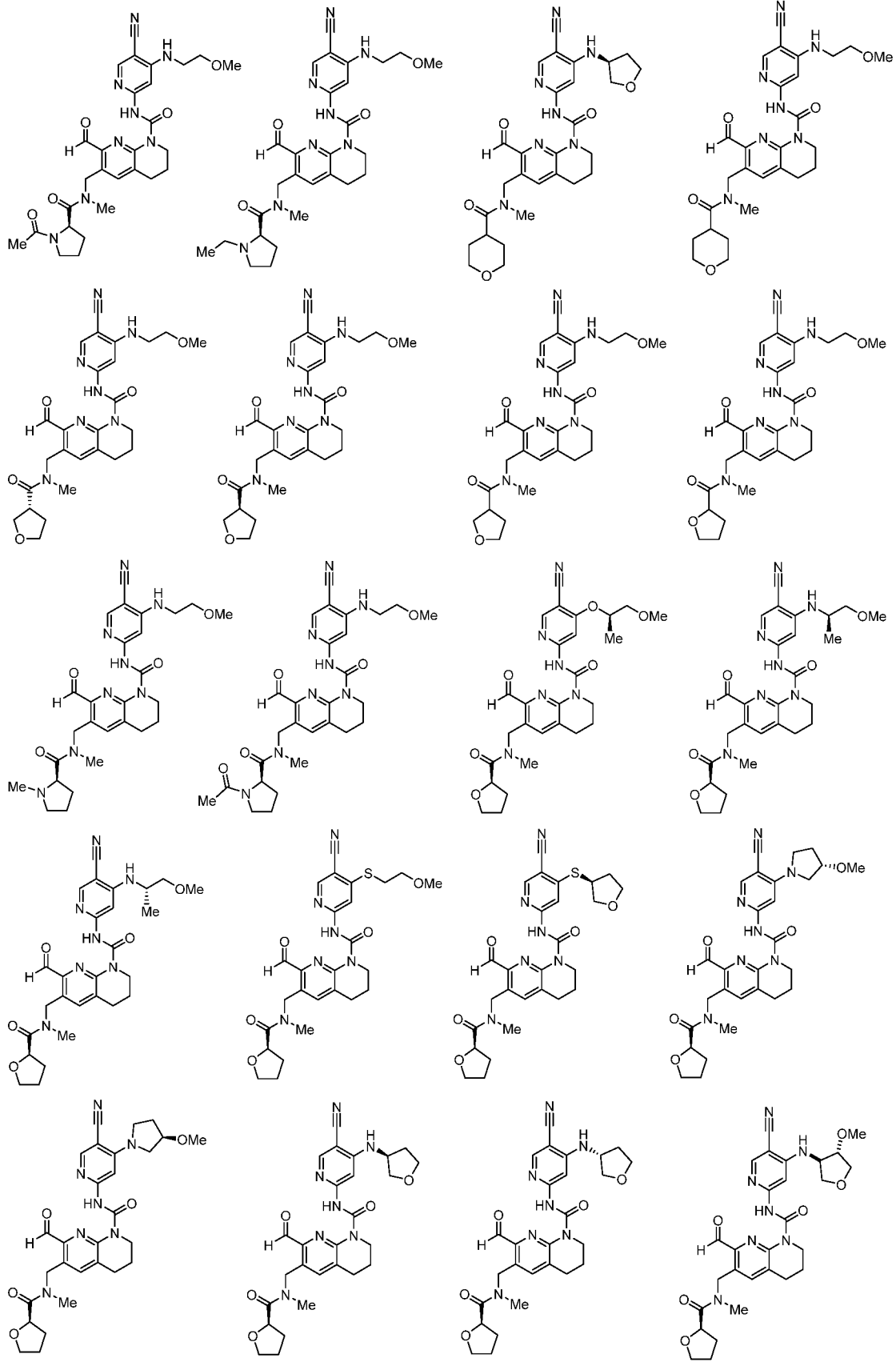
25 任选进一步被一个或多个选自卤素、巯基、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、
30 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、
 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代；

R_4 选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、乙氧乙基、甲氧甲基、氨基、羟基甲基、醛基、甲基乙酰基、羟基乙基、环丙基、环丙甲基、烯丙基、乙炔基或 3-氧杂环丁基。

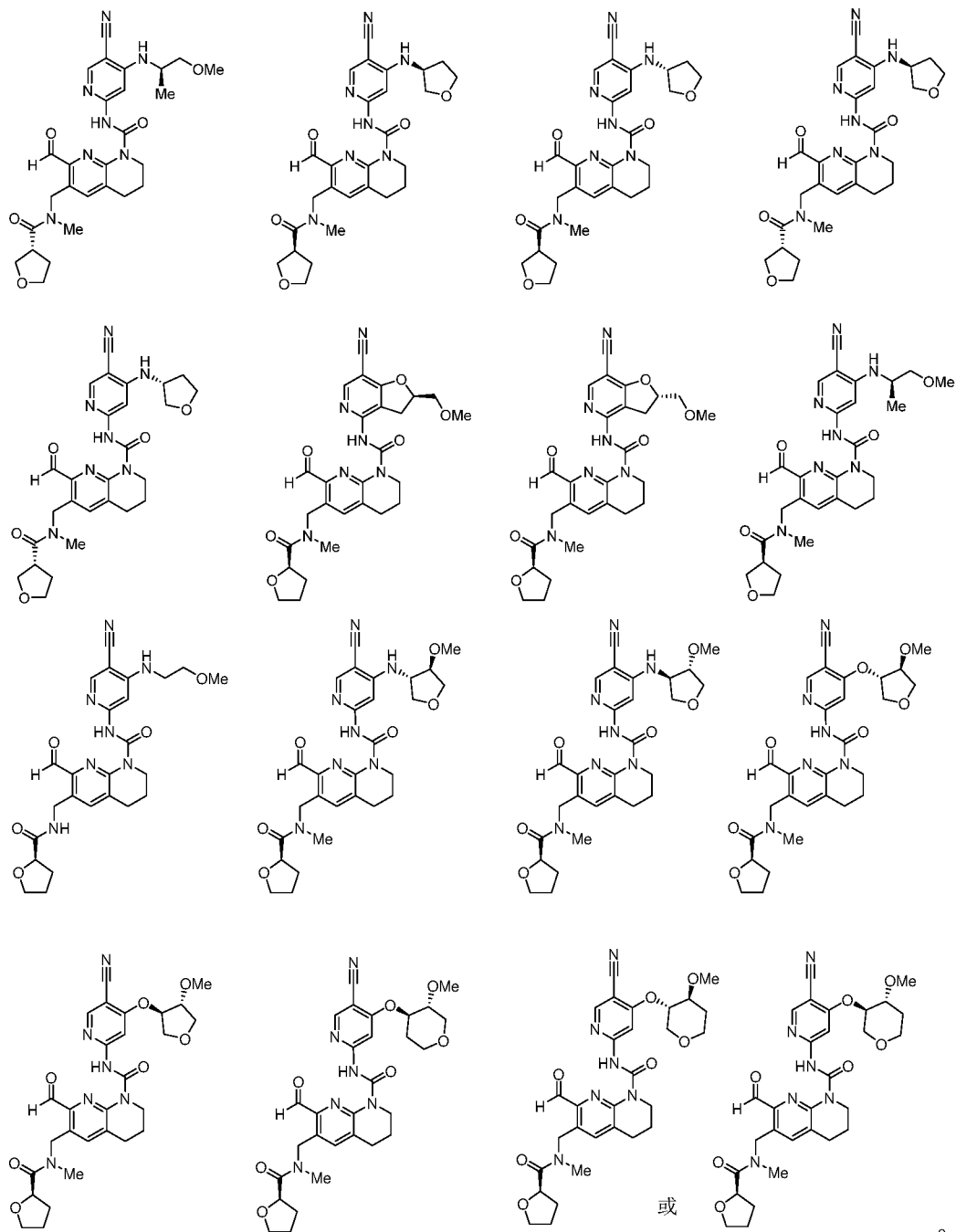
6. 根据权利要求 1-5 任一所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 其特征在于, 选自如下化合物:



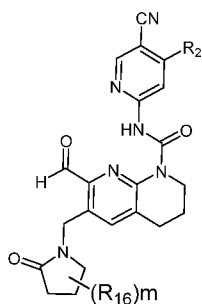




5



7. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，
 5 其特征在于，选自如下式 (III) 化合物：



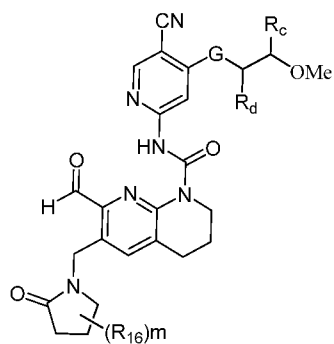
(III)

R_{16} 选自卤素、巯基、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、硝基、叠氨基、 C_{2-8} 链烯基、 C_{2-8} 链炔基、卤取代 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、3-8 元杂环基氧基、3-8 元杂环基硫基、 C_{5-10} 芳基、 C_{5-10} 芳基氧基、 C_{5-10} 芳基硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、 $-C_{0-8}-S(O)_rR_9$ 、 $-C_{0-8}-O-R_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)OR_{10}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-O-C(O)R_{11}$ 、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 、 $-C_{0-8}-C(O)NR_{12}R_{13}$ 、 $-N(R_{12})-C(O)R_{11}$ 或 $-N(R_{12})-C(O)OR_{10}$ 的取代基所取代，条件是所述取代基不为羟基、乙酰基或二 C_{1-3} 烷基氨基；优选 C_{1-8} 烷氧基、卤素、巯基、氰基、硝基、叠氨基、烯丙基、炔基、三氟甲基、环丙基、3-氧杂环丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙酰氧基、乙酰氨基、氨基、二甲基氨基或乙氧羰基，且

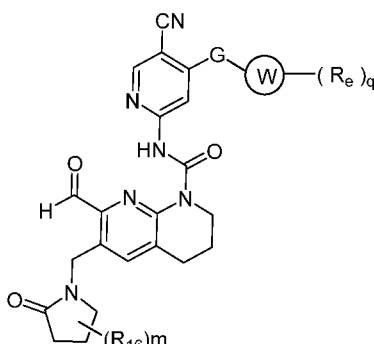
m 为 0、1、2 或 3；

R_2 如权利要求 1 所述。

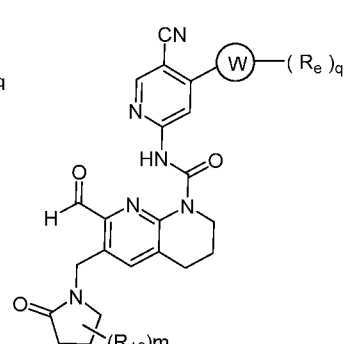
8. 根据权利要求 1-7 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自如下式 (III-a)、(III-b) 和 (III-c) 化合物：



(III-a)



(III-b)



(III-c)

其中：

G 选自 NH 、 O 、 S ；

W 环选自 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基，其中所述的 C_{3-8} 环烷基和 3-8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ 或 C_{1-8} 烷氧基的取代基所取代；

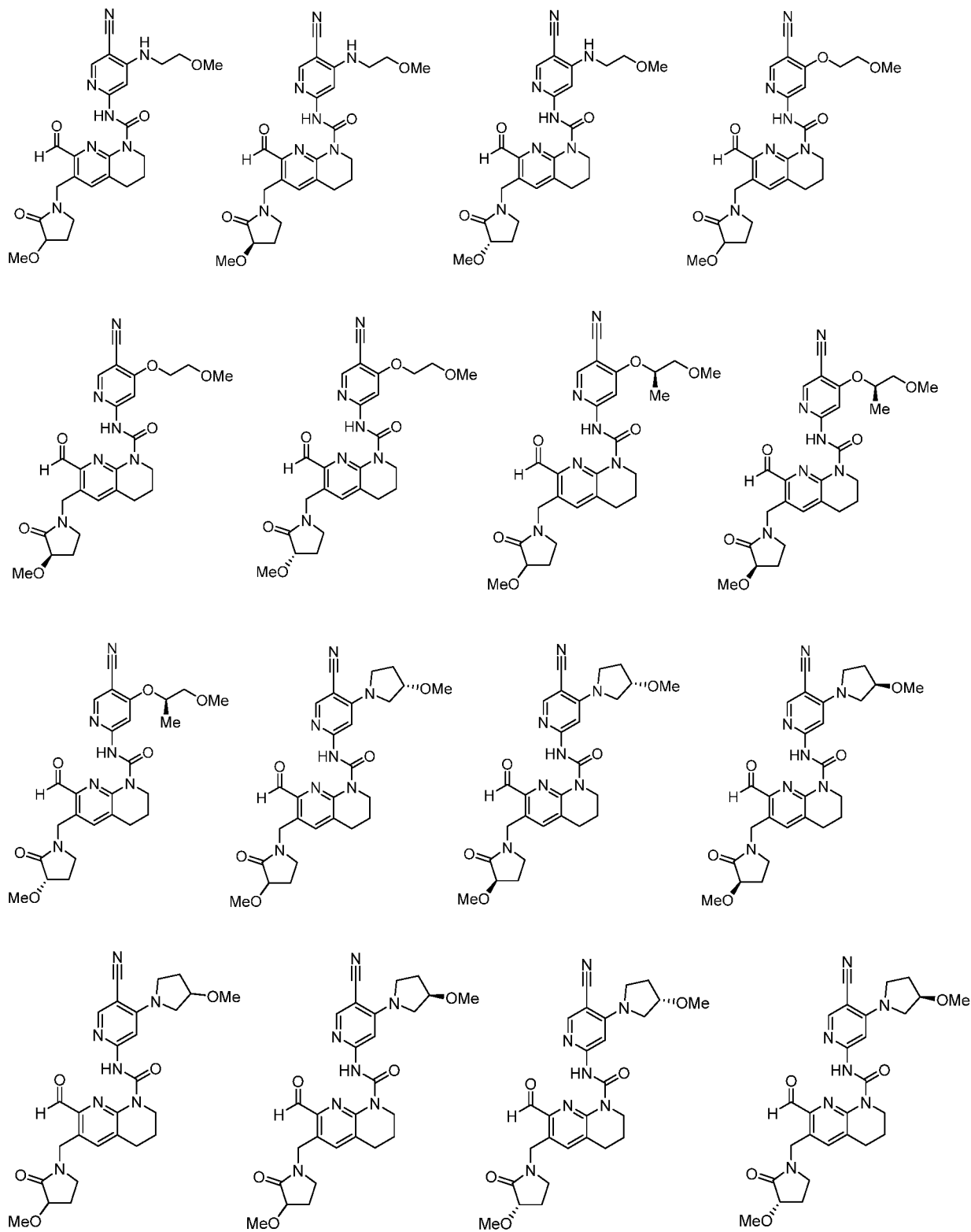
R_c 和 R_d 各自独立的选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素；

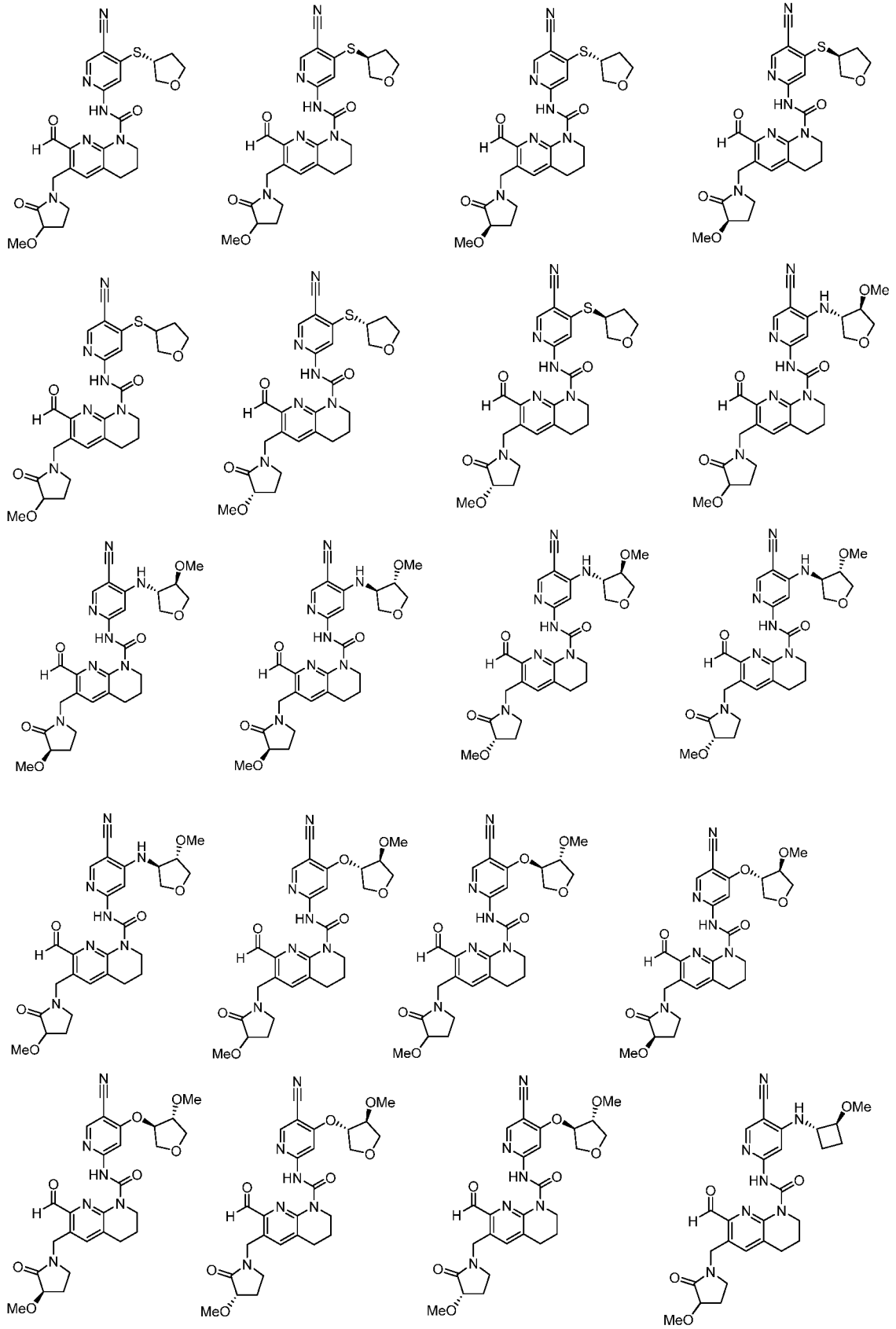
R_e 选自氢、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 $-C_{0-8}-NR_{12}R_{13}$ ；且

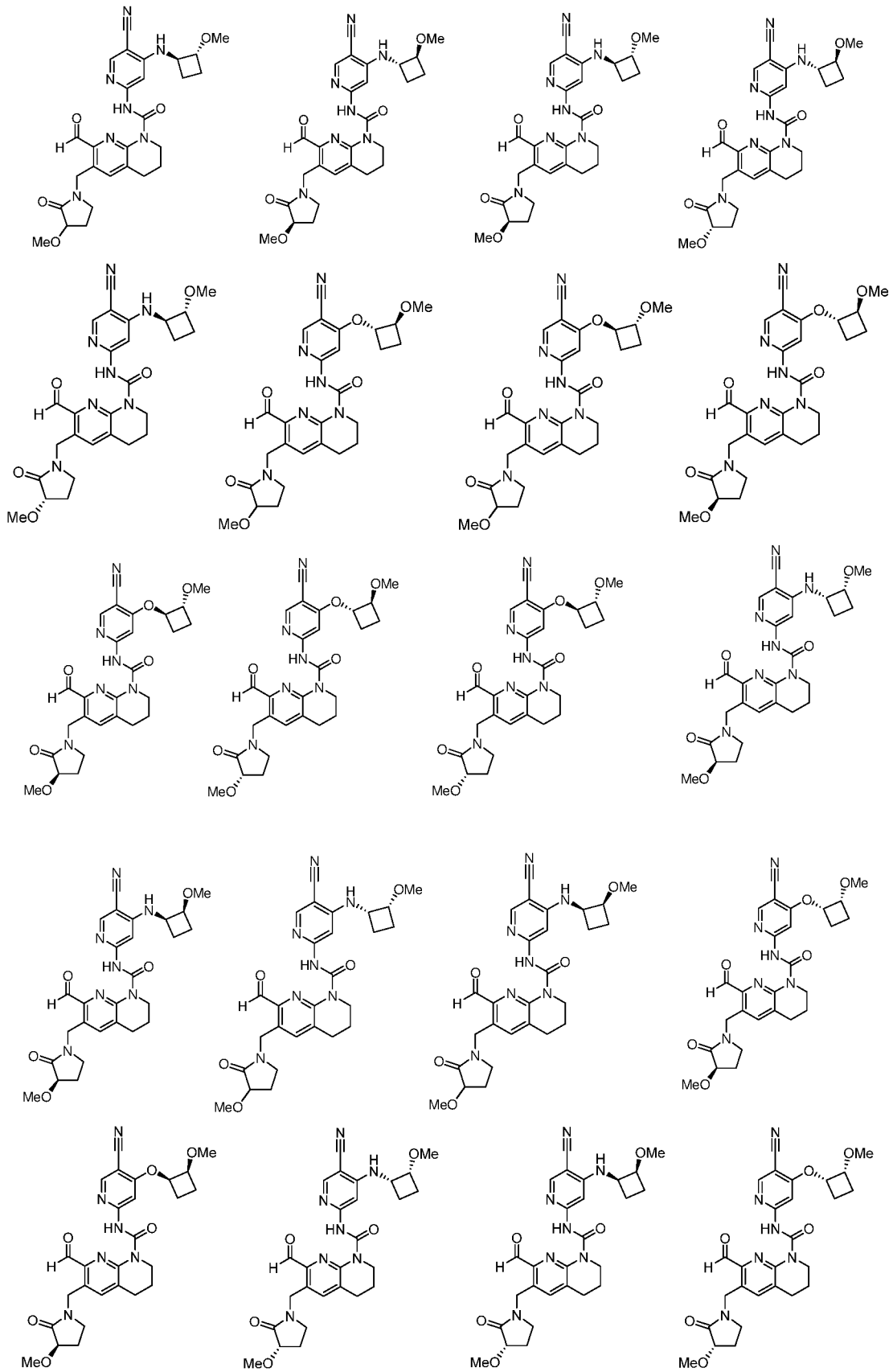
q 选自 0、1、2、3；

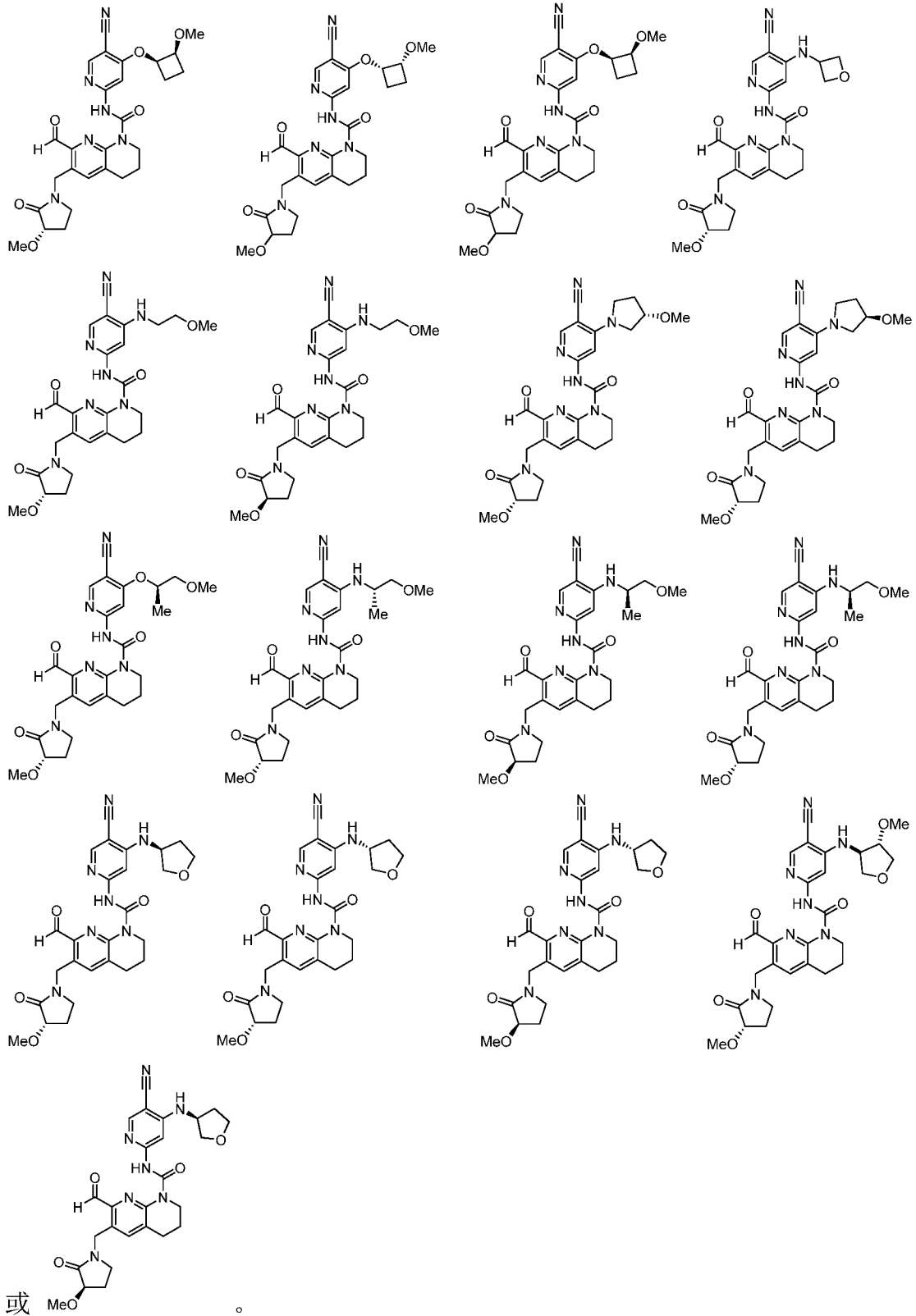
R₁₆、m 如权利要求 7 所述。

9. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，
5 其特征在于，选自如下化合物：









10. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，R₄选自氢、氘、C₁₋₈烷基、卤代C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧C₁₋₈烷基、氨

基 C₁₋₈ 烷基、羟基 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₈ 烷基、3-8 元杂环基 C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 链烯基、C₂₋₈ 链炔基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基；

R₅ 选自氢、C₁₋₈ 烷基、C₁₋₈ 烷氧 C₁₋₈ 烷基、卤代 C₁₋₈ 烷基、C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₈ 烷基、3-8 元杂环基 C₁₋₈ 烷基、羟基 C₁₋₈ 烷基。

5

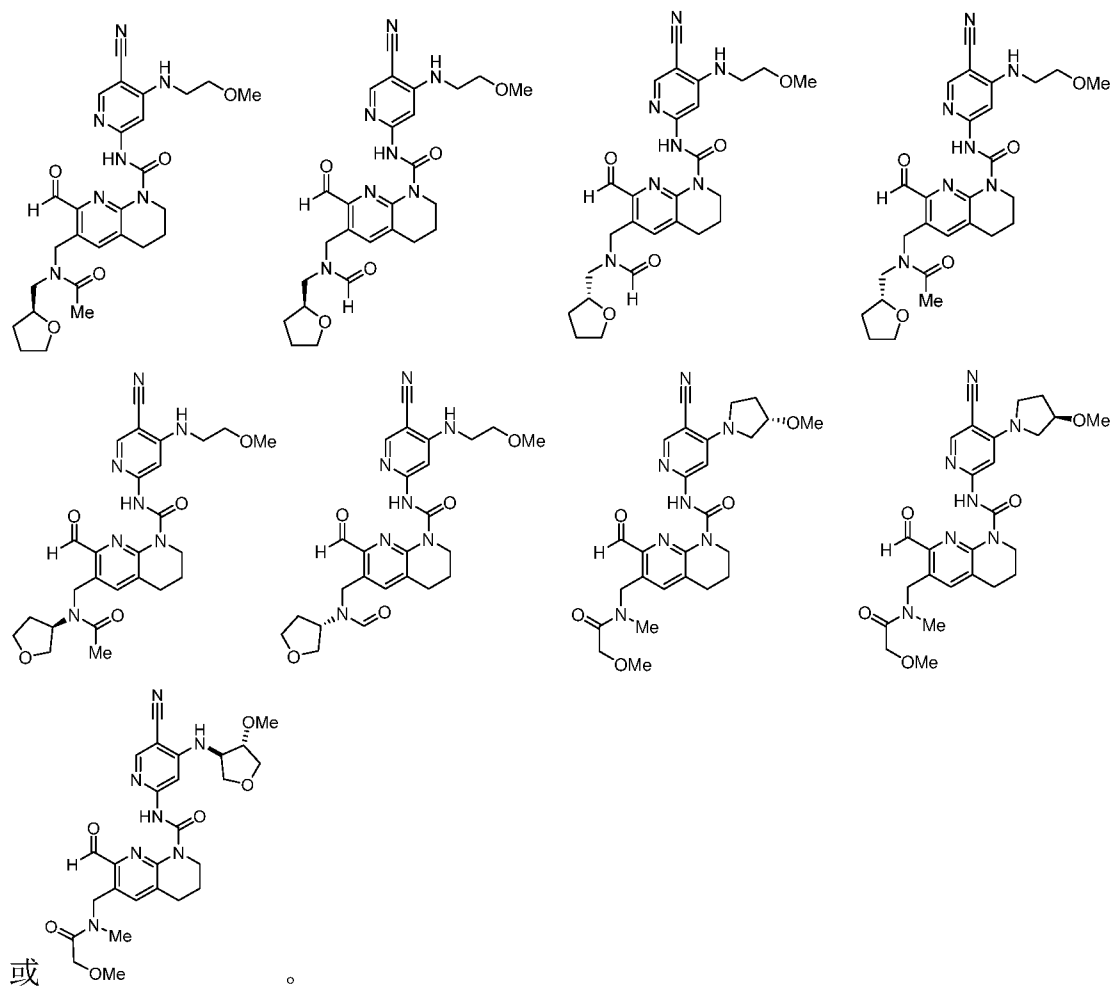
11. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，R₄ 选自氢、氘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、氨基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基、环戊基、环戊基甲基、四氢呋喃基、四氢呋喃基甲基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢咪唑基甲基、四氢咪唑基甲基、四氢吡咯基甲基、四氢咪唑基甲基；

10

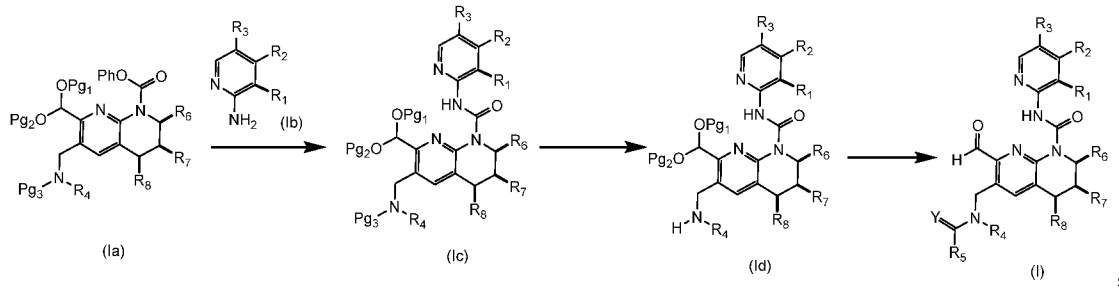
R₅ 选自氢、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲氧甲基、甲氧乙基、乙氧甲基、乙氧乙基。

12. 根据权利要求 10 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐，其特征在于，选自如下化合物：

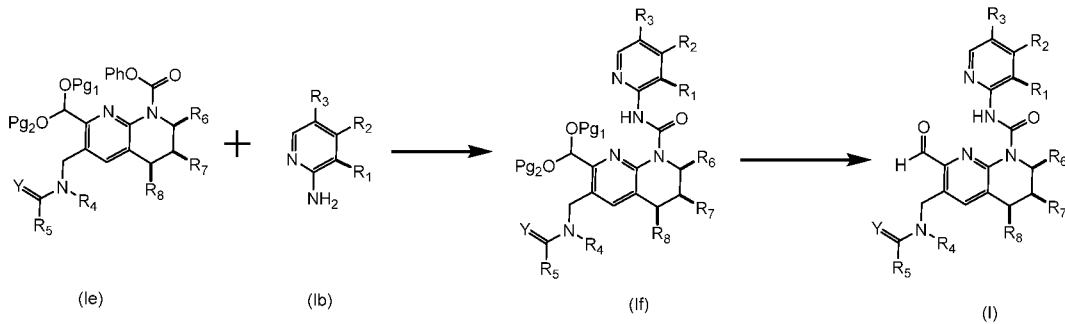
15



13. 权利要求 1-12 任一所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐的制备方法, 包括如下步骤:



或者,



5

其中: R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 Y 、 r 如权利要求 1 所定义;

Pg_1 、 Pg_2 为羟基保护基, 各自独立的优选自苄基、2-四氢呋喃、甲氧基甲基、乙氧基乙基、 C_{1-8} 烷基、烯丙基、三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基或叔丁基二苯基硅基, 或者, Pg_1 、 Pg_2 共同选自亚乙基或亚丙基, 各自独立的更优选自甲基、乙基或苄基, 或者, Pg_1 、 Pg_2 共同选自亚乙基;

Pg_3 为氨基保护基, 优选自叔丁氧羰基、烯丙基羰基、苄氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、三甲基硅乙氧羰基或苄氧羰基, 更优选自叔丁氧羰基。

15 14. 一种药物组合物, 其包括治疗有效剂量的权利要求 1-13 任一所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐及可药用的载体。

15. 权利要求 1-13 任一所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐, 或权利要求 14 所述的药物组合物在制备 FGFR4 抑制剂药物中的应用。

20

16. 根据权利要求 1-13 任一所述的式 (I) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 或权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

25 17. 根据权利要求 16 所述的应用, 其中所述癌症是肝癌、胃癌、前列腺癌、皮肤癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、胶质瘤或横纹肌肉瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/097044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 519/00 (2006.01) i; A61K 31/444 (2006.01) i; A61K 31/4375 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 江苏豪森药业, 上海翰森生物医药科技, 高鹏, 孙广俊, 谭松良, 刘磊, 包如迪, 成纤维细胞, 癌, 肿瘤, 激酶, 抑制, 二氮杂萘, 酰胺, FGFR?, cancer?, tumor?, kinase, inhibitor?, amide, phthalazine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105683188 A (NOVARTIS CO., LTD.) 15 June 2016 (15.06.2016), description, paragraphs [0008], [0020]-[0054], [0637], [0659], [1872], [1979], [2010], [2040], [2045], [2055], [2059], [2064], [2170] and [2228]	1-17
A	CN 104011051 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD.) 27 August 2014 (27.08.2014), description, page 1	1-17
A	ZHOU, Wenjun et al. A Structure-Guided Approach to Creating Covalent FGFR Inhibitors Chemistry & Biology, 26 March 2010 (26.03.2010), vol. 17, pp. 285-295	1-17
A	WO 2010119284 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED et al.) 21 October 2010 (21.10.2010), description, pages 3-5	1-17

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search

29 September 2017

Date of mailing of the international search report

24 November 2017

Name and mailing address of the ISA
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No. (86-10) 62019451

Authorized officer

CHI, Lina

Telephone No. (86-10) 61648243

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/097044

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105683188 A	15 June 2016	EP 3060563 A1	31 August 2016
		WO 2015059668 A1	30 April 2015
		WO 2016054483 A1	07 April 2016
		US 20160102092 A1	14 April 2016
		US 20150119385 A1	30 April 2015
		JP 2016534072	04 November 2016
		KR 1020160075644	29 June 2016
CN 104011051 A	27 August 2014	JP 6169583 B2	26 July 2017
		GB 201118656 D0	07 December 2011
		JP 2014534211 A	18 December 2014
		KR 20140096034 A	04 August 2014
		EP 2776435 A1	17 September 2014
		US 2016235744 A1	18 August 2016
		US 9309242 B2	12 April 2016
		US 2014288053 A1	25 September 2014
		CN 104011051 B	10 May 2017
		TW 201333004 A	16 August 2013
WO 2010119284 A1	21 October 2010	WO 2013061080 A1	02 May 2013
		EP 2419427 A1	22 February 2012
		JP 2012524055 A	11 October 2012
		US 8481531 B2	09 July 2013
		EP 2419427 B1	06 April 2016
		JP 5718897 B2	13 May 2015
		US 2012035171 A1	09 February 2012

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPODOC, CNKI, CNPAT, CNTXT, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), 江苏豪森药业, 上海翰森生物医药科技, 高鹏, 孙广俊, 谭松良, 刘磊, 包如迪, 成纤维细胞, 癌, 肿瘤, 激酶, 抑制, 二氮杂萘, 酰胺, FGFR?, cancer?, tumor?, kinase, inhibitor?, amide, phthalazine</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105683188 A (诺华股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 说明书第0008, 0020-0054, 0637, 0659, 1872, 1979, 2010, 2040, 2045, 2055, 2059, 2064, 2170, 2228段</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104011051 A (阿斯特克斯治疗有限公司) 2014年 8月 27日 (2014 - 08 - 27) 说明书第1页</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ZHOU Wenjun等. "A Structure-Guided Approach to Creating Covalent FGFR Inhibitors" Chemistry & Biology, 第17卷, 2010年 3月 26日 (2010 - 03 - 26), 第285-295页</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2010119284 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED等) 2010年 10月 21日 (2010 - 10 - 21) 说明书第3-5页</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105683188 A (诺华股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 说明书第0008, 0020-0054, 0637, 0659, 1872, 1979, 2010, 2040, 2045, 2055, 2059, 2064, 2170, 2228段	1-17	A	CN 104011051 A (阿斯特克斯治疗有限公司) 2014年 8月 27日 (2014 - 08 - 27) 说明书第1页	1-17	A	ZHOU Wenjun等. "A Structure-Guided Approach to Creating Covalent FGFR Inhibitors" Chemistry & Biology, 第17卷, 2010年 3月 26日 (2010 - 03 - 26), 第285-295页	1-17	A	WO 2010119284 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED等) 2010年 10月 21日 (2010 - 10 - 21) 说明书第3-5页	1-17
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 105683188 A (诺华股份有限公司) 2016年 6月 15日 (2016 - 06 - 15) 说明书第0008, 0020-0054, 0637, 0659, 1872, 1979, 2010, 2040, 2045, 2055, 2059, 2064, 2170, 2228段	1-17															
A	CN 104011051 A (阿斯特克斯治疗有限公司) 2014年 8月 27日 (2014 - 08 - 27) 说明书第1页	1-17															
A	ZHOU Wenjun等. "A Structure-Guided Approach to Creating Covalent FGFR Inhibitors" Chemistry & Biology, 第17卷, 2010年 3月 26日 (2010 - 03 - 26), 第285-295页	1-17															
A	WO 2010119284 A1 (ASTEX THERAPEUTICS LIMITED等) 2010年 10月 21日 (2010 - 10 - 21) 说明书第3-5页	1-17															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2017年 9月 29日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2017年 11月 24日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>迟丽娜</p> <p>电话号码 (86-10)010-61648243</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/097044

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105683188	A	2016年 6月 15日	EP	3060563	A1	2016年 8月 31日
				WO	2015059668	A1	2015年 4月 30日
				WO	2016054483	A1	2016年 4月 7日
				US	20160102092	A1	2016年 4月 14日
				US	20150119385	A1	2015年 4月 30日
				JP	2016534072		2016年 11月 4日
				KR	1020160075644		2016年 6月 29日
CN	104011051	A	2014年 8月 27日	JP	6169583	B2	2017年 7月 26日
				GB	201118656	D0	2011年 12月 7日
				JP	2014534211	A	2014年 12月 18日
				KR	20140096034	A	2014年 8月 4日
				EP	2776435	A1	2014年 9月 17日
				US	2016235744	A1	2016年 8月 18日
				US	9309242	B2	2016年 4月 12日
				US	2014288053	A1	2014年 9月 25日
				CN	104011051	B	2017年 5月 10日
				TW	201333004	A	2013年 8月 16日
WO	2013061080	A1	2013年 5月 2日				
WO	2010119284	A1	2010年 10月 21日	EP	2419427	A1	2012年 2月 22日
				JP	2012524055	A	2012年 10月 11日
				US	8481531	B2	2013年 7月 9日
				EP	2419427	B1	2016年 4月 6日
				JP	5718897	B2	2015年 5月 13日
				US	2012035171	A1	2012年 2月 9日