



## (12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 109627239 B

(45) 授权公告日 2021.10.12

(21) 申请号 201811201617.4  
(22) 申请日 2013.07.11  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 109627239 A

(43) 申请公布日 2019.04.16  
(30) 优先权数据  
61/670,379 2012.07.11 US  
61/746,666 2012.12.28 US

(62) 分案原申请数据  
201380042618.8 2013.07.11

(73) 专利权人 缆图药品公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 小尼尔·比富尔科  
娜塔莎·布鲁杰孟  
布赖恩·L·霍道什  
约瑟夫·L·基姆  
昌德拉塞卡·V·曼德拉  
史蒂文·M·翁劳斯基

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256  
代理人 陈文平

(51) Int.Cl.  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 239/42 (2006.01)  
C07D 475/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 239/84 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 3/06 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)

### (56) 对比文件

US 2003045525 A1,2003.03.06  
CN 101490016 A,2009.07.22  
CN 1302301 A,2001.07.04  
CN 1183099 A,1998.05.27  
WO 2004063195 A1,2004.07.29  
CN 102083800 A,2011.06.01  
Mel C. Schroeder等.Soluble 2-Substituted Aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl Ureas.Structure-Activity Relationships against Selected Tyrosine Kinases and Exploration of in Vitro and in Vivo Anticancer Activity.《J. Med. Chem.》.2001,第44卷第1915-1926页.

审查员 吴姗姗

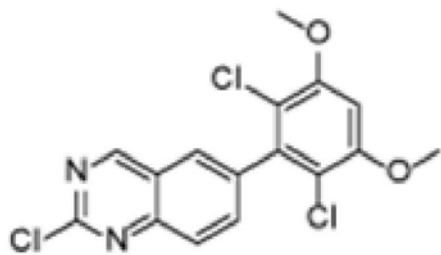
权利要求书1页 说明书109页 附图5页

(54) 发明名称  
成纤维细胞生长因子受体的抑制剂

### (57) 摘要

本发明描述的是FGFR抑制剂、包含这些化合物的药物组合物、以及使用这些化合物及组合物用于抑制酪氨酸激酶活性的方法。

1. 一种化合物, 其为:



。

## 成纤维细胞生长因子受体的抑制剂

[0001] 本申请是2013年7月11日递交的申请号为201380042618.8,发明名称为“成纤维细胞生长因子受体的抑制剂”的分案申请。

[0002] 要求优先权

[0003] 本申请要求享有2012年7月11日提交的美国专利序列号为 61/670,379,以及2012年12月28日提交的美国专利序列号为 61/746,666的优先权,上述申请的全部内容通过引证在此全部并入本发明。

### 技术领域

[0004] 本发明描述的是一种化合物、制备该化合物的方法、药物组合物、以及使用所述化合物和组合物用以抑制酪氨酸激酶活性的方法。

### 背景技术

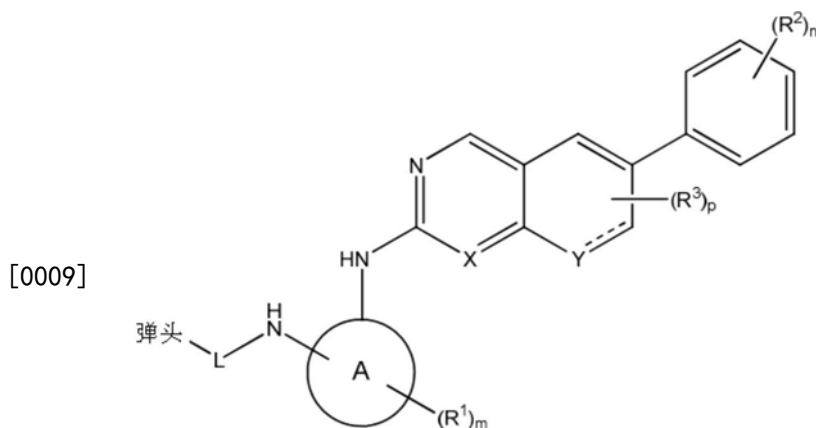
[0005] 成纤维细胞生长因子受体4 (FGFR-4) 指的是一种在人体中由 FGFR-4基因编码的蛋白质。该蛋白质是成纤维细胞生长因子受体家族中的成元,在整个进化期间各成员之间的氨基酸序列是高度保守的。FGFR家族的成元1-4在其配体亲和力及组织分布方面彼此不同。一种全长的代表性蛋白质是由一种细胞外区域、一种单一疏水性跨膜片段以及一种细胞质酪氨酸激酶域组成,其中所述细胞外区域是由三个免疫球蛋白样结构域构成。蛋白质的细胞外部分与纤维母细胞生长因子相互作用,从而启动下游信号的级联,最终影响有丝分裂发生和分化。FGFR-4基因的基因组结构含有18个外显子。尽管已经发现了选择性剪切,但是却并没有证据显示该蛋白质的IgIII域的C末端的半部三种可替代的形式之间变化,例如在FGFR 1-3所示的形式之间。

[0006] 异位矿化,其特征存在于在软组织中的不当的钙磷沉积,所述异位矿化已在用FGFR-1抑制剂处理的大鼠中被观测到 (Brown, AP等人 (2005), Toxicol. Pathol., 第449-455页)。这表明FGFR-4 的选择性抑制,而不是FGFR的其它同种型的抑制,其中包括 FGFR-1,可能会合乎避免某些毒性的需要。FGFR-4优选与纤维母细胞生长因子19 (FGF19) 结合,并且近来已与某些肉瘤、肾细胞癌、乳癌及肝癌的进展相关。

### 发明内容

[0007] 本发明描述了FGFR-4的抑制剂。并且,本发明进一步描述了一种药物制剂,其含有FGFR-4的抑制剂。

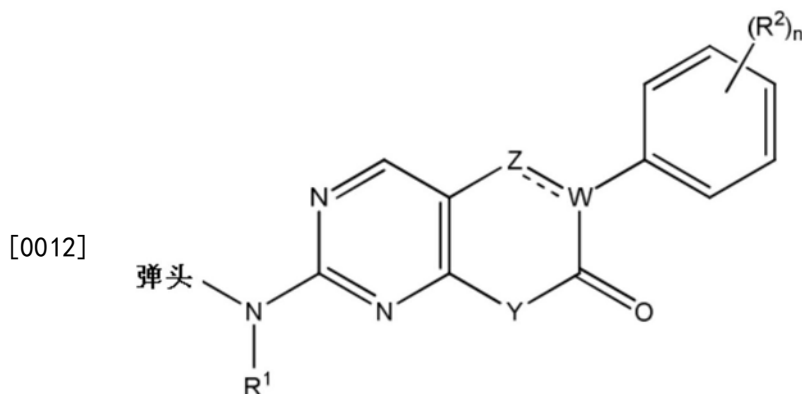
[0008] 在一个方面,本发明的特征在于一种式1化合物,或者其药学上可接受的盐:



式 I

[0010] 其中弹头 (warhead) 指的是能够与亲核剂形成共价键的部分; 环A是3-8元芳基、杂芳基、杂环或者脂环基团; X是CH或者 N; Y是CH或者N-R<sup>4</sup>, 其中R<sup>4</sup>为H或者C<sub>1-6</sub>烷基; L为 -[C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)]<sub>q</sub>-, 其中R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自独立地为H或者C<sub>1-6</sub>烷基; 且 q为0-4; R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>各自独立地为卤基、氰基、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、氧代基、胺基、酰胺基、烷基脲、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选取代的C<sub>1-6</sub>杂环基; m是0-3; n是0-4; 以及, p是 0-2。在某些实施方式中, 环A为苯基, 例如, 1,2-二取代苯基; R<sup>2</sup>为卤基或甲氧基; n为2或者4; X为N; R<sup>1</sup>为甲基; 及/或者 m为1。

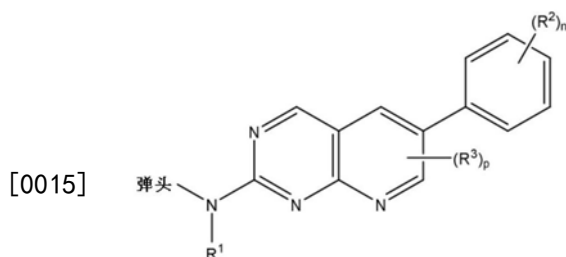
[0011] 在另一方面, 本发明的特征在于一种式II的化合物, 或者其药学上可接受的盐:



式 II

[0013] 其中弹头 (warhead) 指的是能够与亲核剂形成共价键的部分; W是C或者N; Z是CH或者N; Y是CH或者N-R<sup>4</sup>, 其中R<sup>4</sup>是H或者C<sub>1-6</sub>烷基; R<sup>1</sup>为H或者C<sub>1-6</sub>烷基; R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>各自独立地为卤基、氰基、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选取代的C<sub>1-6</sub>杂环基; n为0-4; 并且, p为0-2。在某些实施方式中, R<sup>2</sup>是卤基或甲氧基; n是2或者4; Y为N-R<sup>4</sup>, 其中R<sup>4</sup>是甲基; 和/或, R<sup>1</sup>是甲基。

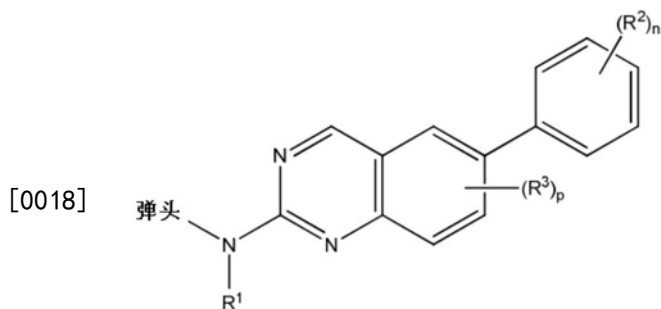
[0014] 在另一方面, 本发明的特征在于一种式III的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式 III

[0016] 其中弹头指的是能够与亲核剂形成共价键的部分； $R^1$ 是H或者任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基，包括二烷基胺基烷基； $R^2$ 及 $R^3$ 各自独立地是卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基； $n$ 为0-4；并且， $p$ 为0-2。在某些实施方式中， $R^2$ 是卤基或甲氧基； $n$ 为2或者4。在某些实施方式中， $R^1$ 是甲基；在其他的实施方式中， $R^1$ 是二乙基胺基丁基。

[0017] 在另一个方面，本发明的特征在于一种式IV的化合物，或其药学上可接受的盐：

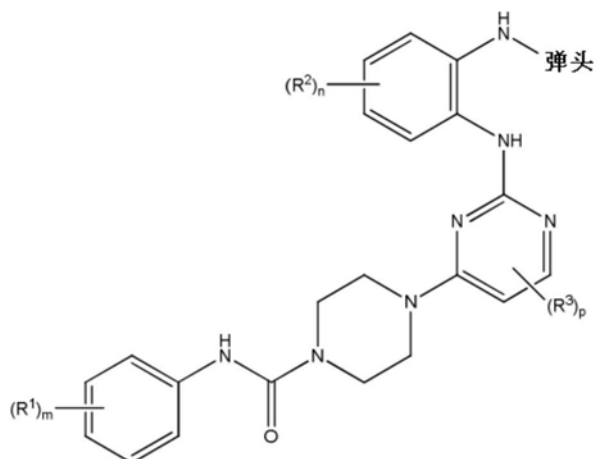


式 IV

[0019] 其中弹头指的是能够与亲核剂形成共价键的部分； $R^1$ 是H或者任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基； $R^2$ 及 $R^3$ 各自独立地是卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基； $n$ 为0-4；并且， $p$ 为0-2。在某些实施方式中， $R^2$ 是卤基或者甲氧基； $n$ 为2或者4；和/或， $R^1$ 是甲基。

[0020] 在另一个方面，本发明的特征在于一种式V的化合物，或其药学上可接受的盐：

[0021]

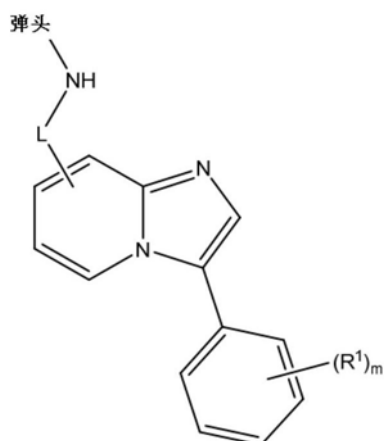


式 V

[0022] 其中弹头指的是能够与亲核剂形成共价键的部分;  $R^1$ - $R^3$ 各自独立地为卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基;任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基酰胺基; $m$ 是0-3; $n$ 是0-4;且 $p$ 是0-2。

[0023] 在另一个方面,本发明的特征在于一种式VI的化合物,或者其药学上可接受的盐:

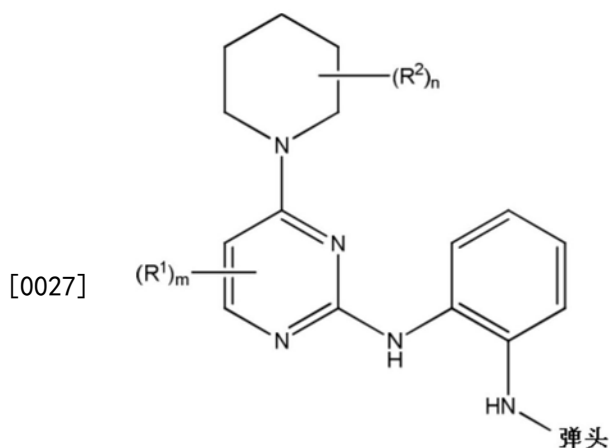
[0024]



式 VI

[0025] 其中弹头指的是能够与亲核剂形成共价键的部分; $L$ 是芳基、杂芳基、或者 $-[C(R^5)(R^6)]_q-$ ,其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自独立地是H或 $C_{1-6}$ 烷基;并且, $q$ 是0-4;各 $R^1$ 独立地为卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、氧代基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基;以及, $m$ 是0-3。在一些实施方式中, $L$ 是亚烷基;在其它实施方式中, $L$ 为苯基。在一些实施方式中, $R^1$ 为三氟乙基脲。

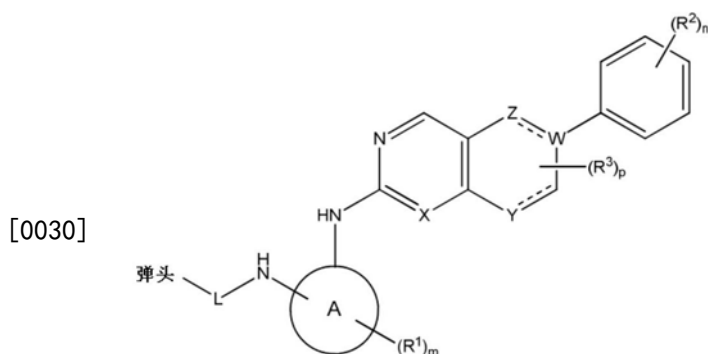
[0026] 在另一个方面,本发明的特征在于一种式VII化合物或者其药学上可接受的盐:



式 VII

[0028] 其中弹头为能够与亲核剂形成共价键的部分； $R^1$ 和 $R^2$ 的各者独立地为卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、氧代基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基磺酰胺基、任选取代的烷基脒、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基； $m$ 是0-3；以及， $n$ 是0-4。

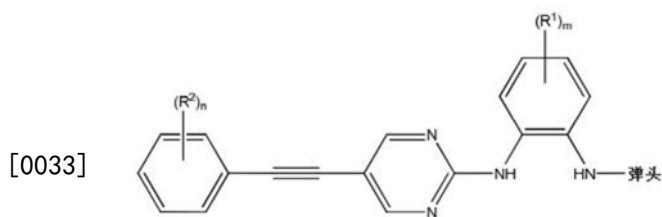
[0029] 在另一个方面，本发明的特征在于一种式VIII是化合物，或其药学上可接受的盐：



式 VIII

[0031] 其中弹头指的是能够与亲核剂形成共价键的部分；环A是 3-8元芳基、杂芳基、杂环或者脂环基团；W是C或N，X和Z 各自独立地是CH或者N；Y是CH或者N- $R^4$ ，其中 $R^4$ 是H或  $C_{1-6}$ 烷基；L是 $-[C(R^5)(R^6)]_q^-$ ，其中 $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是H或者  $C_{1-6}$ 烷基；以及， $q$ 是0-4； $R^1$ - $R^3$ 各自独立地为卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、氧代基、胺基、酰胺基、烷基脒、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基； $m$ 是0-3； $n$ 是 0-4；且 $p$ 是0-2。在一些实施方式中，环A是苯基； $R^2$ 为卤基或者甲氧基； $n$ 为2或者4；X为N； $R^1$ 为甲基；及/或者 $m$ 为1。

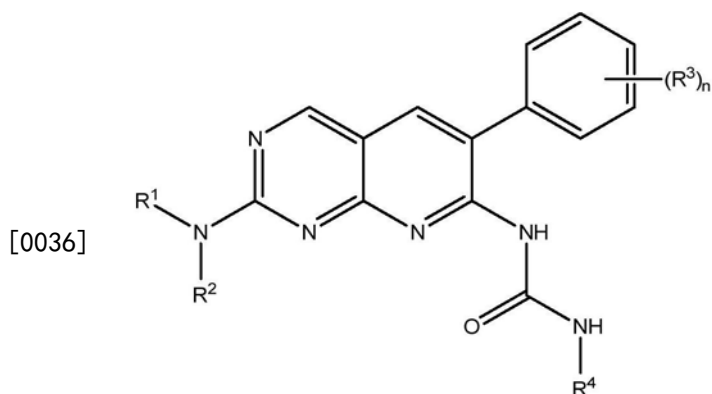
[0032] 在另一方面，化合物指的是式IX的化合物或其药学上可接受的盐：



式 IX

[0034] 其中弹头指的是能够与亲核剂形成共价键的部分;  $R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地为卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、氧代基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的杂环基;  $m$ 为0-3; 且 $n$ 为0-4。

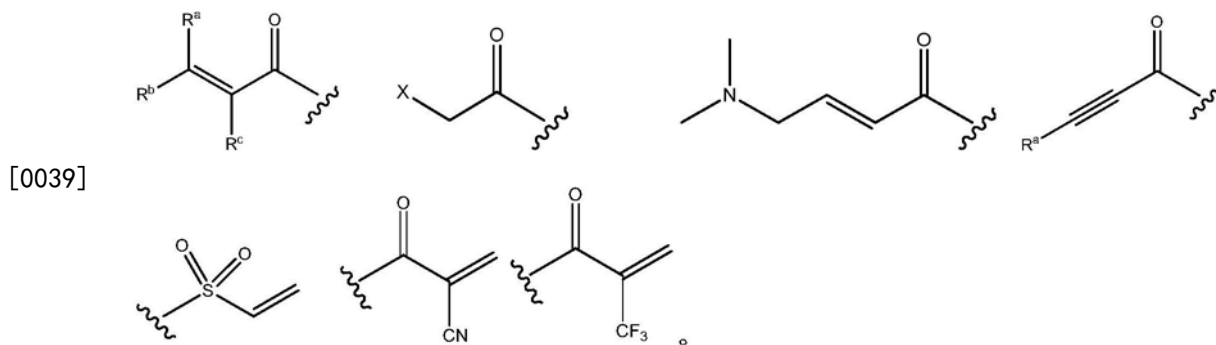
[0035] 在另一方面, 本发明的特征在于一种式X化合物或其药学上可接受的盐:



式 X

[0037] 其中, $R^1$ 指的是弹头部分; $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基,其任选地被卤基、胺基、羟基或者氰基进行取代;各 $R^3$ 独立地为卤基、胺基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基,以及 $n$ 为2-5;且 $R^4$ 为任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0038] 在本发明中所公开的化合物,弹头指的是与亲核剂具有反应性的部分,例如能够与亲核剂形成共价键的部分。弹头的实例包括,但不限于,烷基卤化物、磺酸烷基酯、杂芳基卤化物、环氧化物、卤基乙酰胺、顺丁烯二酰亚胺、磺酸酯、 $\alpha$ - $\beta$ 不饱和酮、 $\alpha$ - $\beta$ 不饱和酯、乙烯基砜、炔丙基酰胺、丙烯酰胺。在这种情况下,例如,丙烯酰胺和炔丙基酰胺,所述弹头的N指的是上文中所示的化学式中邻近的N。示例性弹头的结构如下所示:

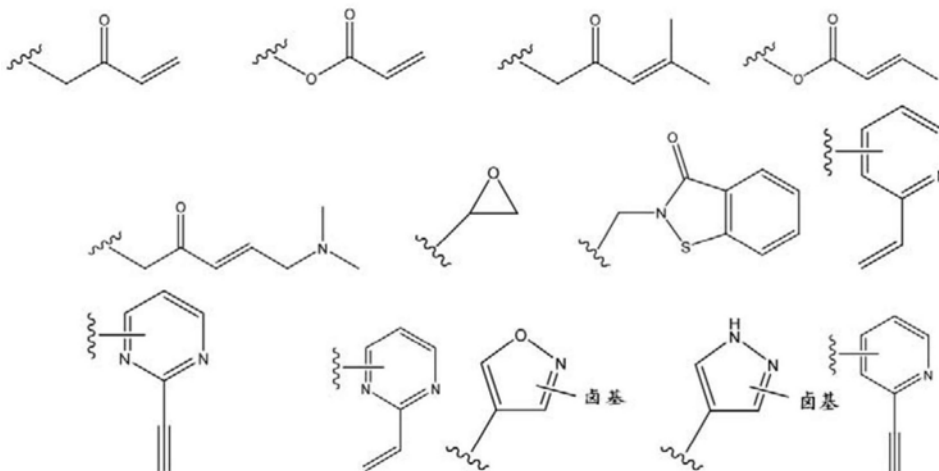


[0040] 其中,X是离去基团,例如卤基或活化的羟基部分(例如,三氟甲磺酸酯基);并且, $R^a$ 、 $R^b$ 和 $R^c$ 各自独立地为H、被取代或未被取代的 $C_{1-4}$ 烷基、被取代或未被取代的 $C_{1-4}$ 环烷基、

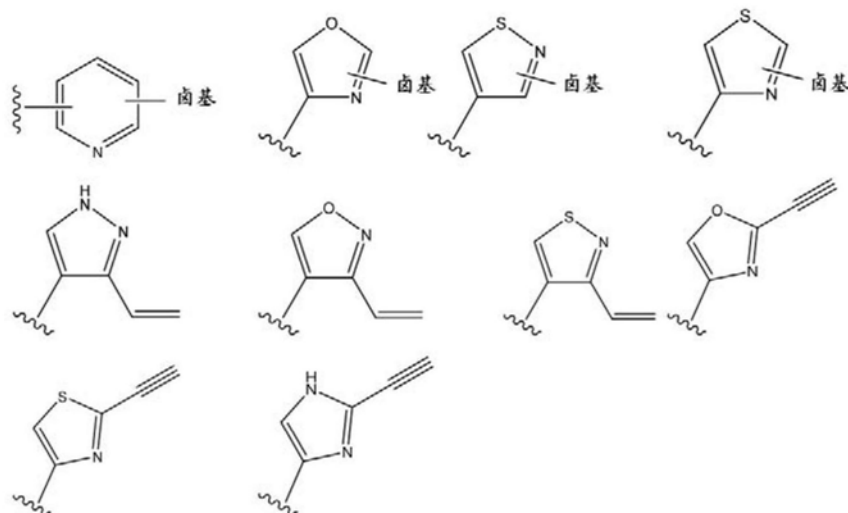


或氰基。

[0041] 在以上所示的化学式中,所述弹头通常连接到抑制剂上的N 原子上。在另一个实施方式中,弹头可以任选地连接到除N以外的原子上。示例性弹头的实例包括,但不限于,



[0042]



[0043] 弹头的其它实例可参见例如W0 2010/028236及W0 2011/034907中。

[0044] 在某些实施方式中,本发明的FGFR-4抑制剂对FGFR-1活性的抑制比对FGFR-4活性的抑制更为有效。例如,本发明的 FGFR-4抑制剂抑制FGFR-4活性可比其抑制FGFR-1活性更为有效至少10倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍或至少500 倍。

[0045] 在一个方面,选择性可通过比较由本发明化合物在相同类型的分析中所引起的对FGFR-1及FGFR-4的抑制来进行测量。在一个实施方式中,用于测量FGFR-1及FGFR-4的抑制的分析指的是本发明中所述的任何分析。通常,所述抑制是以 $IC_{50}$  (50%酶活性受抑制所处的抑制剂浓度)表示的,并且因此通过等式:  $(IC_{50} \text{ FGFR-1}) / (IC_{50} \text{ FGFR-4})$  来测量选择性倍数。相同的测量和计算也可被用于测量超过FGFR-2和FGFR-3的选择性。

[0046] 任何其它的FGFR活性分析都可用于测定本发明化合物对 FGFR-1及FGFR-4的相对抑制,只要所述分析应用了被本领域技术人员所认为是在测量FGFR活性中的相同参数即可。

[0047] 在另一个方面,本发明的特征在于一种药物组合物,其包含药学上可接受的载剂及本发明所公开的化合物。

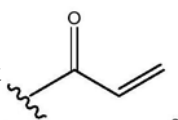
[0048] 在另一个方面,本发明的特征在于FGFR-4的一种共价抑制剂。在一些实施方式中,

当在生物化学分析中进行测量时,相比于其对FGFR-1活性的抑制来说,FGFR-4的共价抑制剂可更为有效地对FGFR-4活性进行抑制。所述抑制剂可含有弹头。

[0049] 在另一个方面,本发明的特征在于,当在生物化学分析中进行测量时,相比于其对FGFR-1活性的抑制来说,一种化合物可更为有效地对FGFR-4活性进行抑制,其中所述化合物的分子量小于1500道尔顿(dalton)。举例来说,当在生物化学分析中进行测量时,相比于其对FGFR-1活性的抑制来说,所述化合物会至少更有效地对FGFR-4活性抑制至少10、50、100、200或者500倍。在某些情况下,该化合物可形成一种连接到FGFR-4 上共价键,例如与FGFR-4的Cys 522。

[0050] 在另一个方面,本发明的特征在于一种受抑制的FGFR-4蛋白质,其包含一种抑制剂,所述抑制剂具有与FGFR-4的半胱氨酸残基链接的共价键。所述共价键是在抑制剂上的弹头部分的一部分与FGFR-4的半胱氨酸残基(例如蛋白质的半胱氨酸残基552) 的一部分

之间形成。所述弹头可以是



[0051] 在另一个方面,本发明的特征在于一种用于治疗由FGFR-4 介导的病状、特征在于FGFR-4过度表现的病状、特征在于FGFR4 扩增的病状、由FGF19介导的病状、特征在于FGF-19扩增的病状、或者特征在于FGF19过度表现的病状的方法,任何这些方法都包括向个体给药治疗有效量的本发明所公开的化合物。

[0052] 在另一个方面,本发明的特征在于一种通过为个体给药治疗有效量的本发明所公开的化合物从而治疗任何下述病状的方法:肝细胞癌、乳癌、卵巢癌、肺癌、肝癌、肉瘤或者高脂血症。

[0053] 本发明包括上述实施方式的所有可能组合。

[0054] 附图简要说明

[0055] 图1是一种显示不具有、以及具有结合的抑制剂的FGFR4 蛋白质的质量的光谱。

[0056] 图2是一种显示不具有、以及具有结合的抑制剂的FGFR4 蛋白质的质量的光谱。

[0057] 图3是一种显示化合物25的caspase活性的曲线图,其显示了处理的Hep3B细胞中化合物的Caspase 3/7活性,其中化合物 25显示3.055e-008M的IC50值,且BGJ398显示3.234e-007M 的IC50值。

[0058] 图4是一种结合于FGFR4蛋白质的化合物52的晶体结构的图。

[0059] 图5是一种结合于FGFR4蛋白质的化合物25的晶体结构的图。

[0060] 图6是一种描述化合物25的抗肿瘤效应的线图。此线图描述了化合物25 (100mg/kg PO BID) 组(□)、化合物25 (300mg/kg PO BID) 组(▲)、BGJ398 (20mg/kg PO QD) 组(▽)、以及Sorafenib (30mg/kg PO QD) 组(◇) 针对裸小鼠中的Hep3b异种移植肿瘤的抗肿瘤效果。数据表示为:平均值±SEM,n=9。统计学意义上的显著差异(单向ANOVA)。

[0061] 图7是一种描述携带Hep3B的裸小鼠的肿瘤重量的条形图。此条形图描述了携带Hep3B的裸小鼠的肿瘤重量。数据表示为:平均值±SEM,n=9。统计学意义上的显著差异(单向ANOVA)。化合物25 (100mg/kg PO BID) 组、化合物25 (300mg/kg PO BID) 组、BGJ398 (20mg/kg PO QD) 组、以及Sorafenib (30mg/kg PO QD) 组vs. 媒剂组。

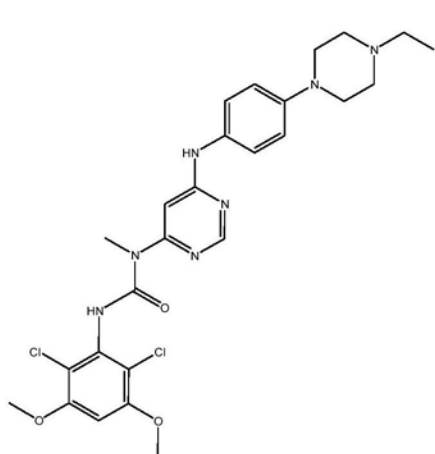
[0062] 图8是一种描述携带Hep3B的裸小鼠的体重变化(%)的线图。此线图描述的是,在

给药媒介剂和化合物25 (100mg/kg PO BID) 组(□)、化合物25 (300mg/kg PO BID) 组(▲)、BGJ398 (20mg/kg PO QD) 组(▽)、以及Sorafenib (30mg/kg PO QD) 组(◇)之后,携带Hep3B的裸小鼠的体重变化(%)。数据表示为:平均值±SEM, n=9。

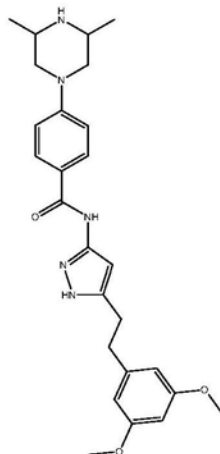
## 具体实施方式

[0063] 已知的全FGFR抑制剂,例如BGJ398及AZD4547。

[0064]



BGJ398



AZD4547

[0065] 迄今为止这些化合物(即全FGFR抑制剂)尚未被报导针对 FGFR4会比针对FGFR的其它亚型(即FGFR1、FGFR2及FGFR3) 更为有效。事实上,AZD 4547对于FGFR4的有效性小于其对于其它三种亚型的有效性。

[0066] 与BGJ398和AZD4547不同,在本发明的下文中所揭露的化合物可以与FGFR4蛋白质形成共价键;举例来说,化合物可与 FGFR4的半胱氨酸残基,例如残基552处的半胱氨酸,形成共价键。FGFR1-3并不含有所述半胱氨酸。因此,在化合物与FGFR4 之间形成共价键的这种能力就是本发明所公开化合物对于 FGFR4的选择性方面的重要因素。

[0067] 下文描述中的提出的或者在下列图式中所说明的结构和不见配置的细节并不意欲对本发明进行限制。用以实施本发明所包含的其它实施方式及不同方式被特意地包含在本发明之内。此外,本发明中使用的表述及术语系出于描述目的并且因而不应被视为对本发明的限制。在本发明中使用“包括(including)”、“包含(includes)”、“含(include)”,“包括(comprising)”,或者“具有(having)”、“含有(containing)”,“涉及(involving)”及它们的变化形式,意味着其可涵盖在其后所列的条目及其等效物,以及其它条目。

### [0068] 定义

[0069] 正如在本发明中所使用的,“脂族基团”指的是一种直链、支链或环状烃基基团,并且包括饱和和不饱和基团,例如烷基、烯基及炔基。

[0070] 正如在本发明中所使用的,“烯基”指的是一种含有至少一个双键的脂族基团。

[0071] 正如在本发明中所使用的,“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基 (alkoxy)”指的是具有连接到其上的氧基团的烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁基氧基及其类似基团。

[0072] 正如在本发明中所使用的,“烷基”指的是饱和的脂族基团,包括直链烷基、支链烷

基、环烷基(脂环)基团、烷基取代的环烷基、以及环烷基取代的烷基。“亚烷基”指的是一种双重基团,也就是说,指的是一种在两端上被取代的脂族基团。在一些实施方式中,直链烷基或支链烷基在其骨架中具有30个或30个以下的碳原子(例如为C1-C30的直链,为C3-C30的支链),以及,在其它实施方式中,其可具有20个或20个以下、或者10个或10个以下的碳原子。同样,某些环烷基可在其环结构中具有3-10个碳原子,且在一些实施方式中可在环结构中具有5、6或7个碳。正如在本发明中所使用的,术语“烯基”指的是含有至少一个双键的脂族基团;正如在本发明中所使用的,术语“炔基”指的是含有至少一个三键的脂族基团。

[0073] 正如在本发明中所使用的,“烷基硫基”指的是具有连接于其上的硫基团的烃基。在一些实施方式中,“烷基硫基”部分是由-S-烷基、-S-烯基或者-S-炔基其中之一表示。代表性的烷基硫基包括甲硫基、乙硫基及其类似基团。

[0074] 正如在本发明中所使用的,“酰胺基”指的是 $-C(=O)-N(R^1)(R^2)$ 或 $-N(R^1)-C(=O)-R^2$ ,其中, $R^1$ 及 $R^2$ 的每一个都为H或烷基。

[0075] 正如在本发明中所使用的,“胺基”指的是 $-NH_2$ 、 $-NH$ (烷基)或者 $-N$ (烷基)(烷基)。

[0076] 正如在本发明中所使用的,“扩增”指的是在癌细胞中产生可赋予生长或者存活优势的基因或染色体片段的其它拷贝。

[0077] 正如在本发明中所使用的,“芳烷基”指的是芳基(例如芳族基团或杂芳族基团)取代的烷基。

[0078] 正如在本发明中所使用的,“芳基”指的是可含有0至4个杂原子的5、6、及7元单环芳族基团,例如苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、三唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基及嘧啶基及其类似基团。在环结构中,具有杂原子的彼等芳基亦可称为“芳基杂环”或者“杂芳族物”。芳族环可在一个或者多个环的位置上被如上所述的这些取代基所取代,所述取代基例如是卤素、迭氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、多环基、羟基、烷氧基、胺基、硝基、硫氢基、亚胺基、酰胺基、磷酸酯基、膦酸酯基、亚膦酸酯基、羰基、羧基、硅烷基、醚、烷基硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、或其类似基团。术语“芳基”还包括具有两个或两个以上的环的多环系统,其中所具有的环中的两个或者两个以上碳是与其两个邻接环(该等环为“稠环”)所共有的,其中所述环的至少一个为例如芳族,其它环可为环烷基、环烯基、环炔基、芳基和/或杂环基。每个环可含有例如5-7个成员。

[0079] 正如在本发明中所使用的,术语“碳环”或者“环烷基”指的是一种芳族或非芳族环,其中所述环的每个原子都是碳。

[0080] 正如在本发明中所使用的,“共价抑制剂”指的是一种可与蛋白质形成共价键的抑制剂。

[0081] 可使用下述所示的等式来计算组合物的“镜像异构过量”或者“镜像异构过量%”。在下述所示的实例中,组合物含有90%的一种镜像异构物(例如,S-镜像异构物)及10%的另一镜像异构物(即 R-镜像异构物)。

[0082]  $ee = (90 - 10) / 100 = 80\%$ 。

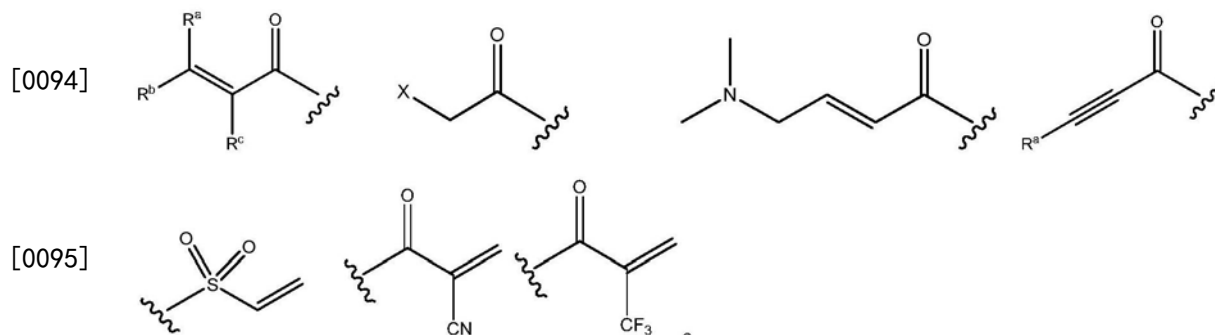
[0083] 因此,含有90%一种镜像异构物和10%另一镜像异构物的组合物被称为具有80%的镜像异构过量。本发明所述的一些组合物所含有的镜像异构过量为至少50%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或者至少99%的化合物1(S-镜像异构物)。换言之



机化合物的非环及环状、支链及无支链、碳环及杂环、芳族及非芳族的取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可为一种或多种取代基且可是相同的或不同的。为了本发明的目的,杂原子例如氮可能具有氢取代基和/或本发明所述的有机化合物的任何可允许的取代基,其满足杂原子的化合价。所述取代基可包括本发明所述的任何取代基,例如卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(例如硫酯、硫乙酸酯基或硫甲酸酯基)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯基、膦酸酯基、亚膦酸酯基、胺基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、迭氮基、硫氢基、烷基硫基、硫酸酯基、磺酸酯基、胺磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、或者芳族或杂芳族部分。本领域所属技术人员可以理解的,在烃链上取代的部分在适当的时候其自身可被取代。举例来说,被取代的烷基的取代基可包括被取代及未被取代形式的胺基、迭氮基、亚胺基、酰胺基、磷酰基(包括膦酸酯基及亚膦酸酯基)、磺酰基(包括硫酸酯基、磺酰胺基、胺磺酰基及磺酸酯基)及硅烷基、以及醚、烷基硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯基及酯)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 及其类似基团。示例性取代的烷基如下所述。环烷基可进一步由烷基、烯基、烷氧基、烷基硫基、胺基烷基、羰基取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 及其类似基团取代。烯基和炔基基团可以进行类似的取代以产生例如胺基烯基、胺基炔基、酰胺基烯基、酰胺基炔基、亚胺基烯基、亚胺基炔基、硫基烯基、硫基炔基、羰基取代的烯基或炔基。

[0092] 正如在本发明中所使用的,每个上述表述的定义,例如烷基、m、n等,当其在任何结构中出现一次以上时,所述定义旨在同一结构中不同位置上具有相互独立的定义。

[0093] “弹头部分”或者“弹头”指的是抑制剂的可逆或者不可逆地参与到例如蛋白质的供体与受质的反应中的部分。例如,弹头可与蛋白质形成共价键,或者弹头可产生稳定过渡状态,或者弹头可为可逆的或者不可逆的烷基化剂。举例来说,弹头部分可为在抑制剂上的一种官能基团,该官能基团可参与键形成反应,其中一种新的共价键会在弹头的一部分与供体(例如,蛋白质的胺基酸残基)之间形成。在实施方式中,弹头是一种亲电子试剂,并且,“供体”为一种亲核剂,所述亲核剂例如是半胱胺酸残基的侧链。适合的弹头的实例包括,但不限于,以下所示的基团:



[0096] 其中X为离去基团,例如卤基或活化羟基部分(例如三氟甲磺酸酯基);且 $R_a$ 、 $R_b$ 及 $R_c$ 的每个各自独立地为H、被取代或未被取代的 $C_{1-4}$ 烷基、被取代或未被取代的 $C_{1-4}$ 环烷基、或者氰基。

[0097] 本发明所述的化合物可在构成这些化合物的一个或者多个原子处含有非天然比例的原子同位素。举例来说,化合物可用放射性同位素进行放射性标记,例如氚( $^3\text{H}$ )或者碳-14( $^{14}\text{C}$ )。本发明揭露的化合物的所有同位素变化的形式,无论其是否具有放射性,都意欲涵盖到本发明的范畴之内。举例来说,氘化的化合物或者含有 $^{13}\text{C}$ 的化合物意欲涵盖在本发明的范畴内。

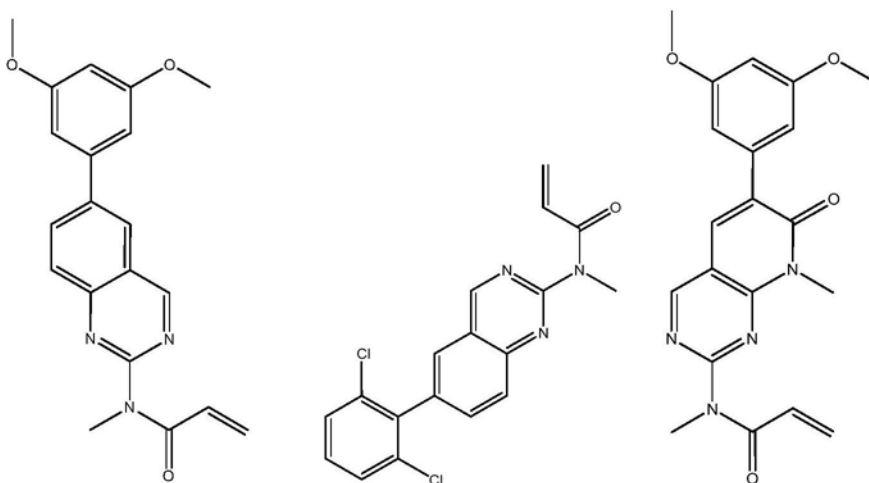
[0098] 某些化合物可以不同的互变异构形式存在,并且本发明所述的化合物的所有可能的互变异构形式都意欲涵盖在本发明的范畴内。

[0099] 除非另外陈述,否则本发明所述结构亦意欲包括该结构的所有异构形式(例如镜像异构、非镜像异构及几何(或构形)异构);例如,各不对称中心的R及S组态、Z及E双键异构物、以及Z及E构形异构物。据此可知,本发明化合物的单一立体化学异构物以及镜像异构、非镜像异构及几何(或构形)异构混合物是在本发明的范畴内。除非另外陈述,否则本发明化合物的所有互变异构形式皆在本发明的范畴内。

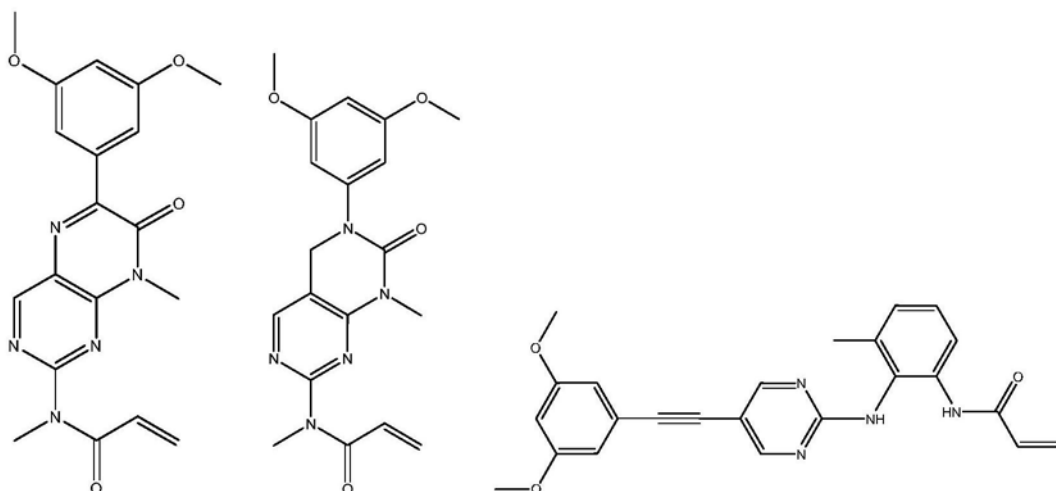
[0100] 本发明所述的化合物可呈游离碱的形式而使用,或呈盐的形式而使用。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、顺丁烯二酸盐、反丁烯二酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡萄糖酸盐、乳糖酸盐及月桂基磺酸盐及其类似物。(参见例如Berge等人(1977), *Pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 66:1-19.)

[0101] 本发明揭露的某些化合物可以未溶合的形式以及溶合的形式存在,包括水合形式。一般来说,溶合形式等同于未溶合形式且涵盖在本发明的范畴内。本发明揭露的某些化合物可以多种结晶或者非晶形式存在。一般来说,所有的实物形式皆等效用于由本发明涵盖的用途且意欲在本发明的范畴内。

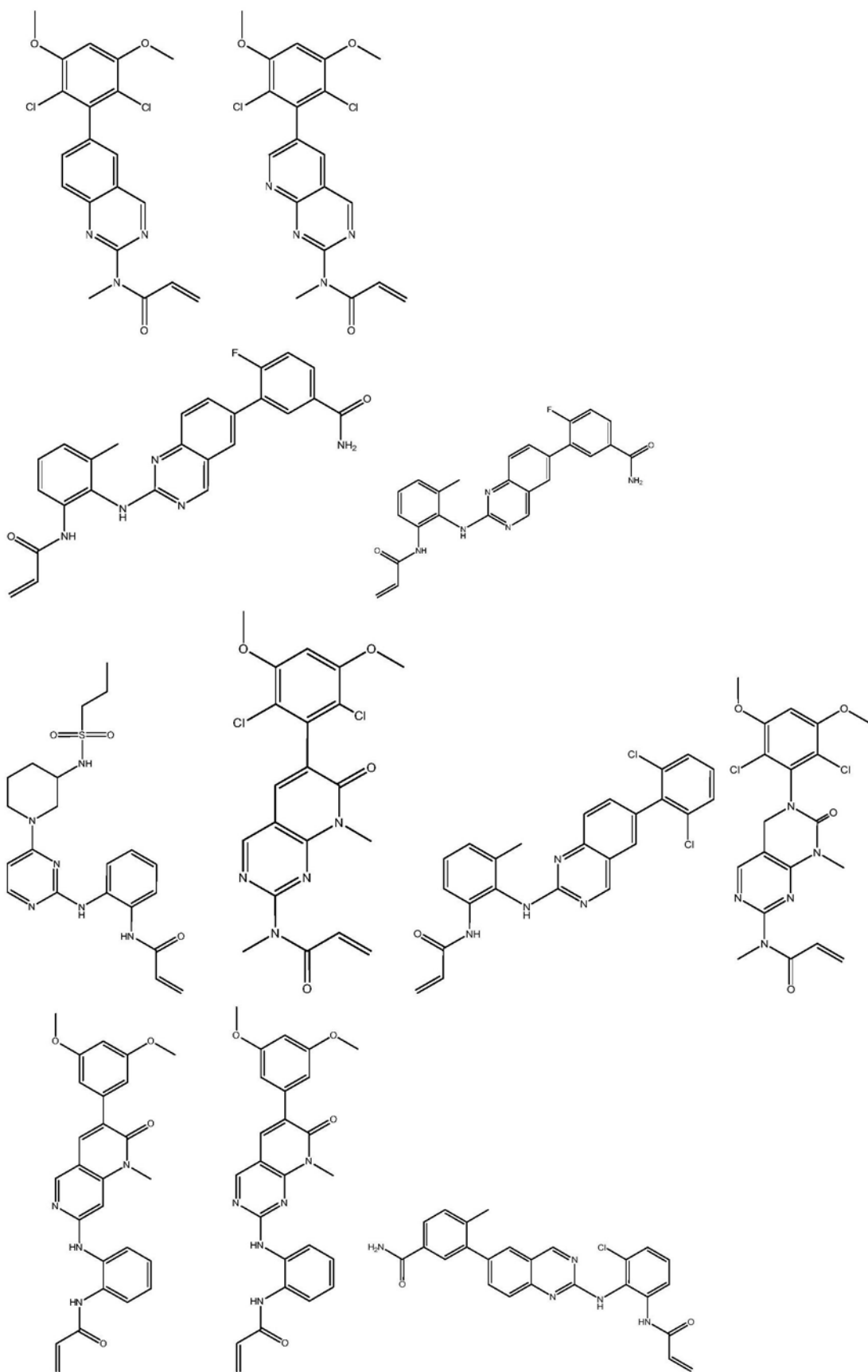
[0102] 示例性的化合物包括下述化合物:



[0103]

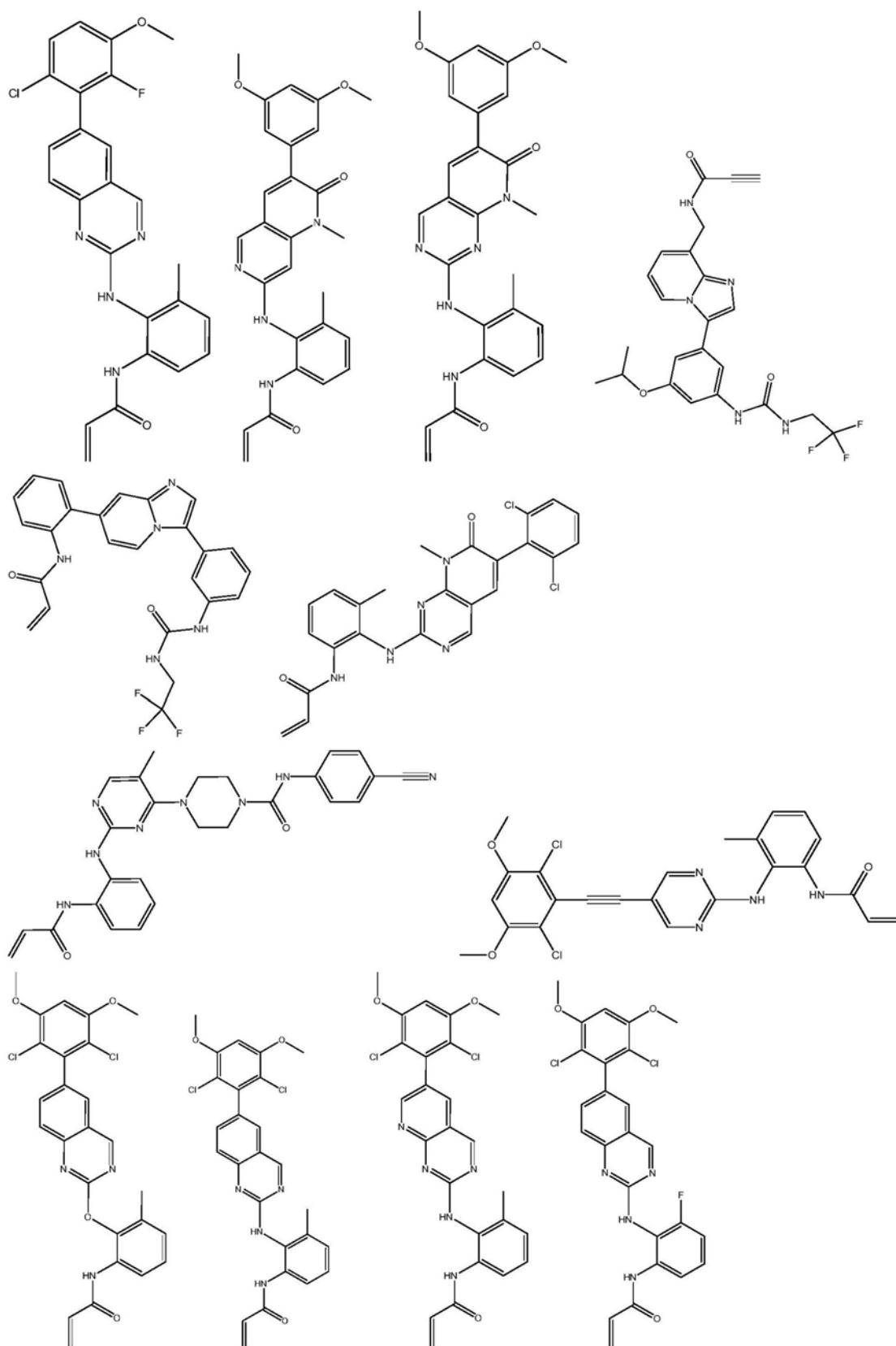


[0104]

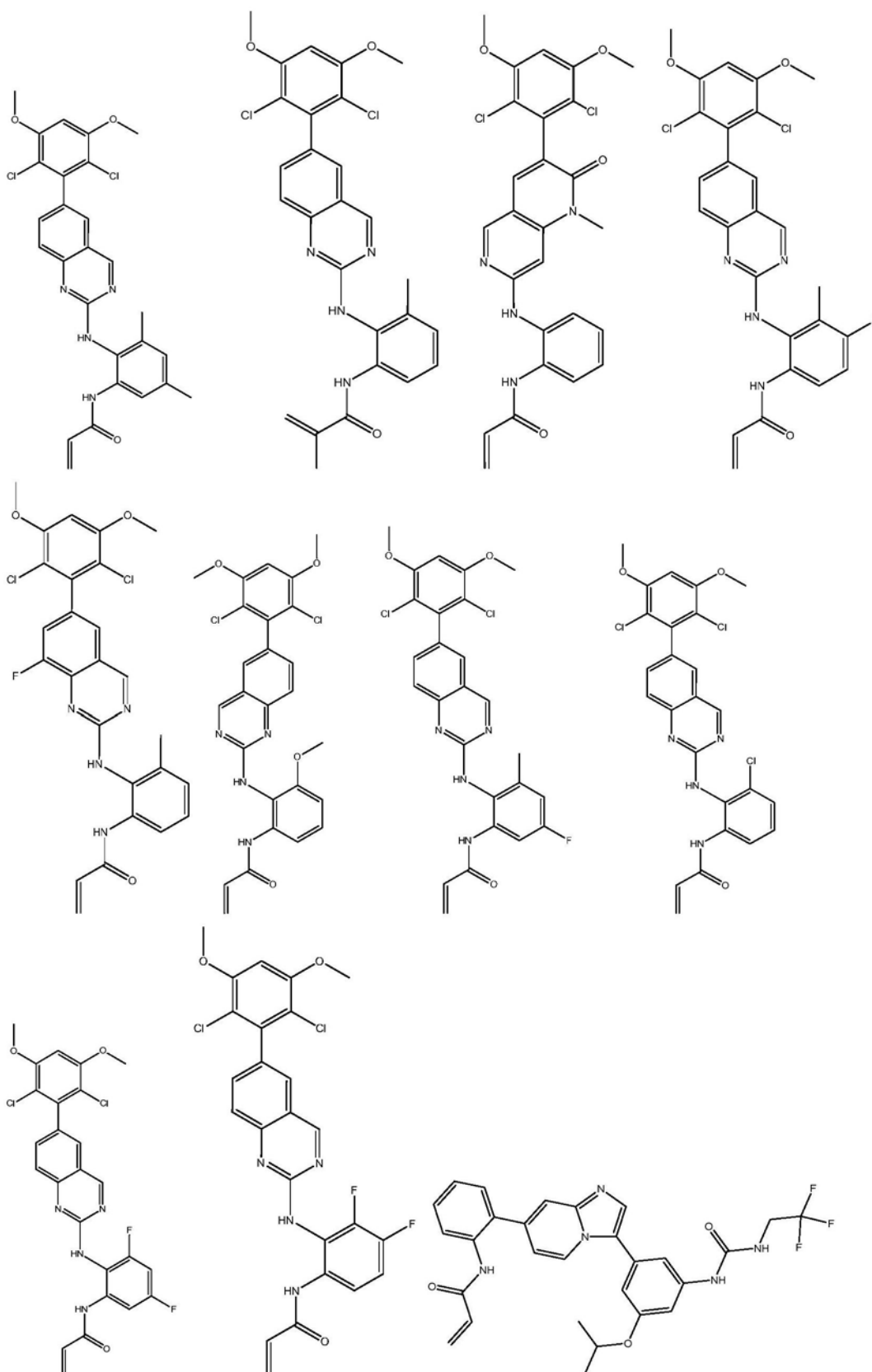




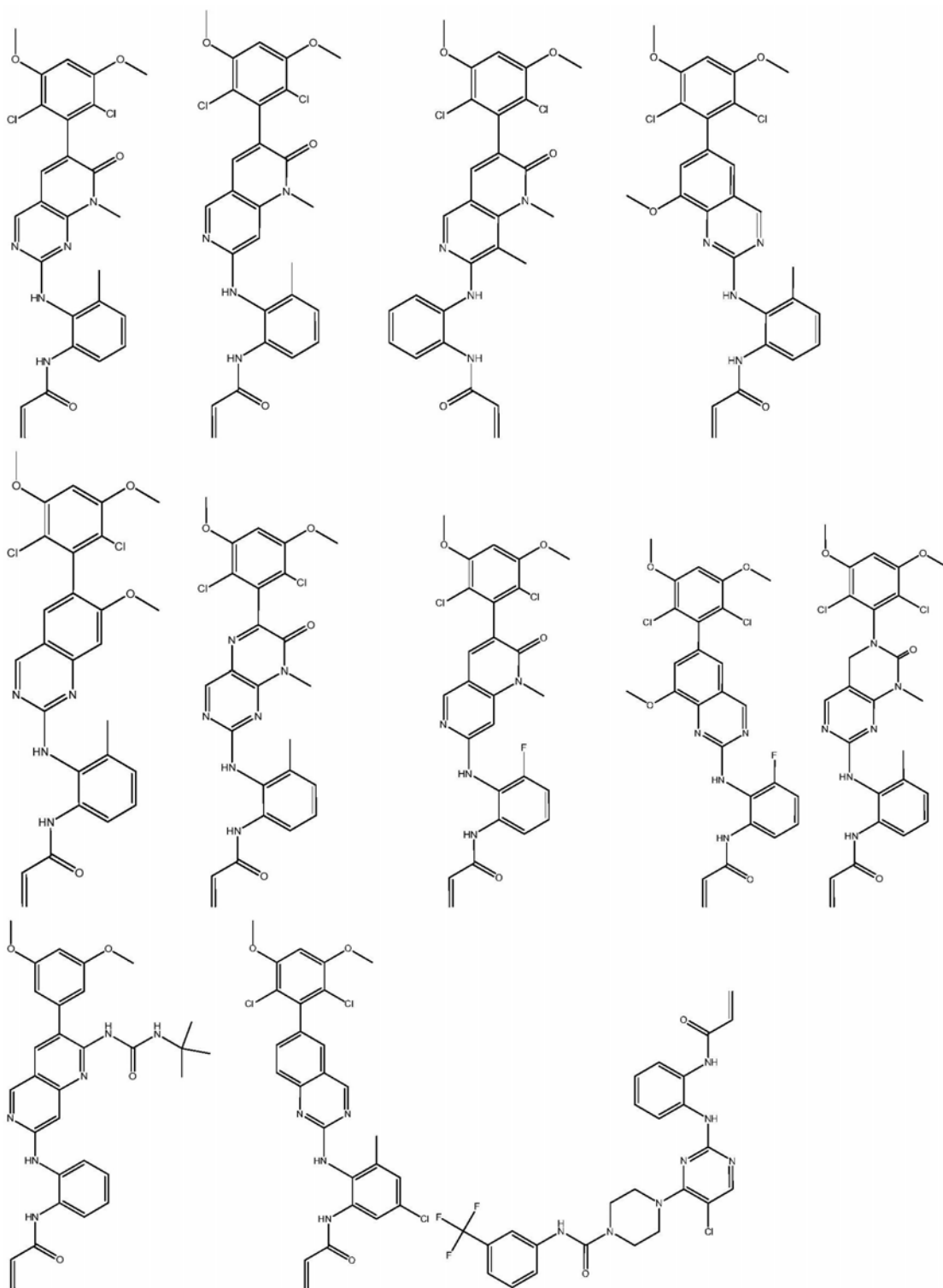
[0105]

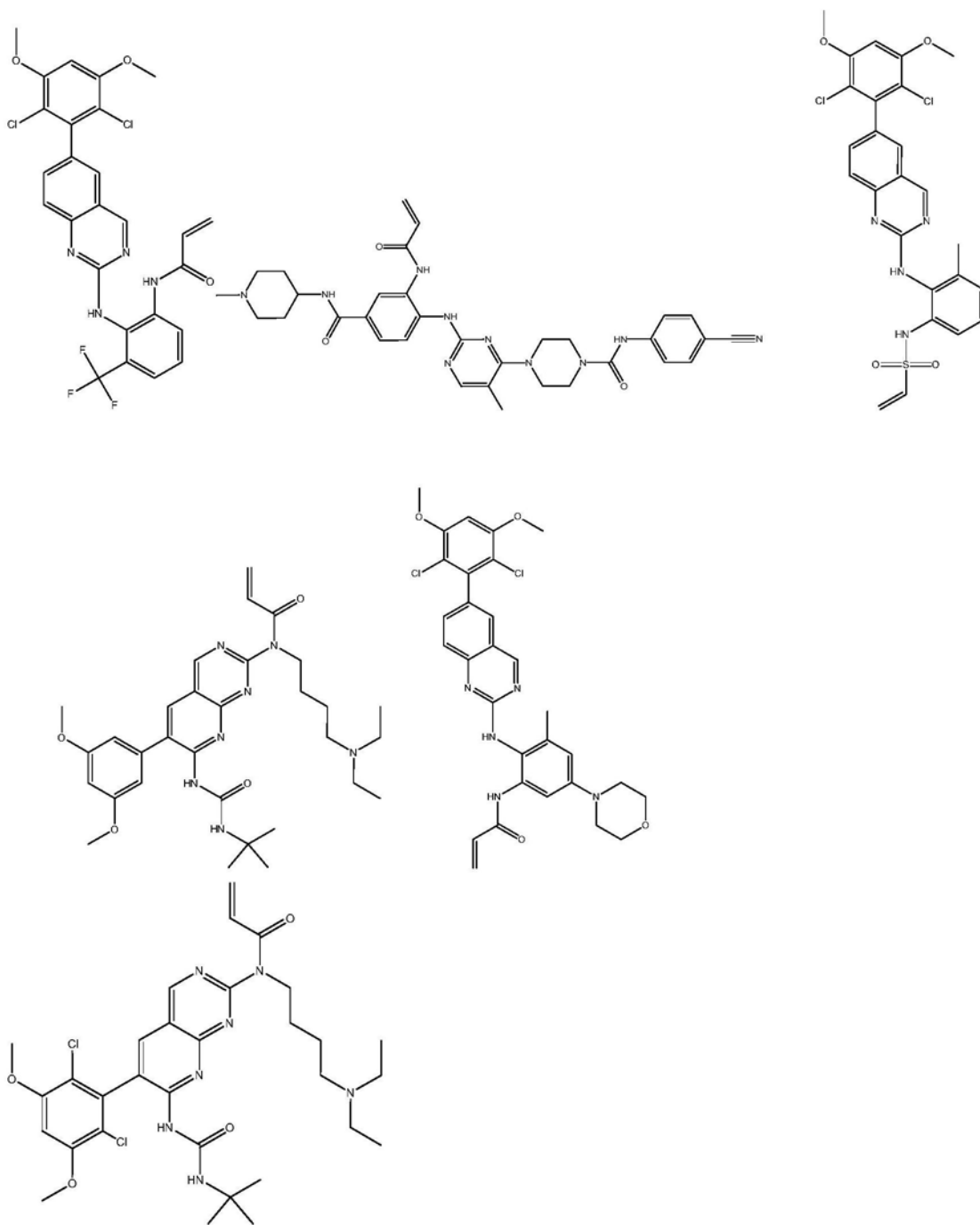


[0106]



[0107]





[0108]

## [0109] 药物组合物

[0110] 尽管本发明揭露的化合物可以进行单独给药,但是较佳的方式是以药物制剂的形式给药,其中所述化合物可与一种或者多种药学上可接受的赋形剂或者载剂同时给药。可调配本发明揭露的化合物以达成以便于在人类医学或者兽医学中使用的任何方式进行给药。在某些实施方式中,医药制剂中所包含的化合物可以为其自身具有活性,或者可为例如能够在生理环境中转化成活性化合物的前药。在某些实施方式中,本发明提供的化合物可包括其水合物。

[0111] 术语“药学上可接受的”在本发明中指的是用于代表在合理的医学判断的范畴内适用于与人类及动物的组织进行接触,而无过度毒性、刺激、过敏反应或者其它问题或并发症的,与合理益处/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0112] 本发明所述的化合物的药学上可接受的盐的实例包括源于药学上可接受的无机及有机酸及碱的盐。适合的酸盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐及十一酸盐。源于适当碱的盐可包括碱金属(例如钠)盐、碱土金属(例如镁)盐、铵盐及N-(烷基)4+盐。本发明亦设想本发明所述的化合物的任何碱性含氮基团的四级铵化。水或者油可溶性或者可分散性产物可借由此四级铵化获得。

[0113] 药学上可接受的载剂的实例包括(1)糖,例如乳糖、葡萄糖及蔗糖;(2)淀粉,例如玉米淀粉及马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素及乙酸钠纤维素;(4)粉末状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂及栓剂蜡;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油;(10)二醇,例如丙二醇;(11)多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇及聚乙二醇;(12)酯,例如油酸乙酯及月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁及氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;(21)环糊精,例如 **Captisol®**;连接于奈米粒子的靶向配体,例如Accurins<sup>TM</sup>;及(22)用于药物制剂中的其它无毒兼容物质,例如聚合物基组合物。

[0114] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、半胱氨酸盐、硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠及其类似物;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、五倍子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚及其类似物;及(3)金属螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其类似物。固体剂型(例如胶囊、锭剂丸剂、糖衣锭、粉末、颗粒剂及其类似物)可包括一种或者多种药学上可接受的载剂,例如柠檬酸钠或者磷酸二钙,和/或以下任意其中之一:(1)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及/或者硅酸;(2)黏合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收加速剂,例如四级铵化合物;(7)湿润剂,例如十六醇及甘油单硬脂酸酯;(8)吸收剂,例如高岭土及膨润土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。液体剂型可包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆及酏剂。除活性成分之外,液体剂型可含有通常用于本技术领域中的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂;增溶剂及乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油、及芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇以及脱水山梨醇的脂肪酸酯、及其混合物。

[0115] 除活性化合物之外,悬浮液也可含有悬浮剂,例如,比方说乙氧基化异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨糖醇及脱水山梨醇酯、微晶纤维素、氢氧化铝氧化物、膨润土、琼脂及黄蓍胶及其混合物。

[0116] 除活性化合物之外,软膏剂、糊剂、乳膏剂以及凝胶剂也可以含有赋形剂,例如动

物脂肪及植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄耆胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石及氧化锌或者其混合物。

[0117] 除活性化合物之外,粉末及喷雾剂也可以含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙及聚酰胺粉末或者上述这些物质的混合物。所述喷雾剂可以含有其它的常用推进剂,例如氯氟烃、以及挥发性的未被取代的烃,例如丁烷及丙烷。

[0118] 所述的制剂适合以单位计量的形式存在,并且所述制剂可借由在制药技术中所众所周知的任何方法进行制备。能够通过载体物质进行组合,从而产生单一剂型的活性成分的量可以依据所治疗的宿主及特定给药模式而变化。能够通过载体物质进行组合从而产生单一剂型的活性成分的量通常指的是能够产生治疗效果的化合物的量。

[0119] 用于本发明化合物的局部或者透皮给药的剂型可包括粉末、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴片及吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载剂进行混合,并且其可与可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或者推进剂进行混合。

[0120] 当本发明所揭示的化合物以药物的形式对人类及动物进行给药时,所述化合物可进行单独提供或者以药物组合物的形式提供,所述药物组合物含有与药学上可接受的载剂进行组合的活性成分,例如0.1%至99.5%(更优选地,0.5%至90%)的活性成分。

[0121] 所述制剂可以经局部、口服、经皮、经直肠、经阴道、非经肠、鼻内、肺内、眼内、静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、皮内、腹膜内、皮下、角质层下或者通过吸入进行给药。

[0122] 适应症

[0123] FGFR-4在肝细胞癌(HCC)的进展期间可调控增殖、存活及 $\alpha$ -胎蛋白( $\alpha$ -fetoprotein)分泌;因此,FGFR-4的抑制剂是一种符合此未满足医学需要的有希望的潜在治疗剂(Ho等人,Journal of Hepatology,2009,50:118-27)。每年,全球有超过550,000人会遭受HCC的折磨,并且HCC属于具有1年存活率的任意癌症疾病类型中的那些最糟糕的其中之一。

[0124] FGFR-4与HCC之间存在关联的其它证据可通过FGF19的参与来表示,其中FGF19是纤维母细胞生长因子(FGF)家族中的一员,所述FGF19是由可对葡萄糖、脂质及能量平衡进行调节的激素组成。在FGF19转基因小鼠中已经观测到肝细胞增殖及肝肿瘤形成增加。FGF19可活化其在肝中的主要受体FGFR-4,并且可相信FGFR-4的活化为由此FGF19可增加肝细胞增殖且诱导肝细胞癌形成所依据的机制(Wu等人,J Biol Chem(2010) 285(8):5165-5170)。其他人(Sawey等人,Cancer Cell(2011) 19: 347-358)也已经鉴别出FGFR-4为HCC中的一种驱动基因。因而,据此相信作为FGFR-4的有效且选择性抑制剂,本发明所揭露的化合物可用于治疗HCC及其它肝癌。

[0125] 致癌基因组筛选已经鉴别到在人类乳癌细胞株MDA-MB-453中具有一种活化性成纤维细胞生长因子受体4(FGFR-4)Y367C突变。该突变已经显示出可引发组成性磷酸化,从而导致分裂素(mitogen)活化的蛋白质激酶级联的活化。因此,已表明FGFR-4可为乳癌中肿瘤生长的驱动物(Roidl等人,Oncogene(2010) 29(10):1543-1552)。因而据此可认为,可作为FGFR-4的有效且选择性抑制剂的本发明所揭露的化合物是可以用于治疗FGFR-4调节的乳癌。

[0126] 在FGFR-4上游基因中的分子变化(例如,易位)可导致FGFR-4的活化/过度表现。举例来说,PAX3-FKHR易位/基因融合可导致FGFR-4过度表现。归因于这一机制的FGFR-4过

度表现已与横纹肌肉瘤(RMS)相关(Cao等人,Cancer Res(2010) 70(16):6497-6508)。FGFR-4自身中的突变(例如激酶域突变)可导致蛋白质的过度活化;这一机制已与一子群RMS相关(Taylor等人,J Clin Invest(2009) 119:3395-3407)。据此可认为,可作为FGFR-4的有效且选择性抑制剂的本发明所揭露的化合物是可以用于治疗FGFR-4调节的RMS及其它肉瘤。

[0127] 其它疾病已与FGFR-4上游基因中的变化相关或者已与FGFR-4自身中的突变相关。举例来说,FGFR-4的激酶域中的突变会导致已与肺腺癌相关的过度活化(Ding等人,Nature(2008) 455(7216):1069-1075)。FGFR-4的扩增已与例如肾细胞癌的病状相关(TCGA临时数据)。此外,使令FGFR4沉默,并且抑制配体-受体的结合会显著降低卵巢肿瘤生长,表明FGFR4的抑制剂可适用于治疗卵巢癌。(Zaid等人,Clin.Cancer Res.(2013) 809)。

[0128] 胆汁酸水平的病原性升高已与FGF19水平的变化相关联(Vergnes等人,Cell Metabolism(2013) 17,916-28)。因此,FGF19水平的降低可有益于促进胆汁酸合成且从而有益于治疗高脂血症。

#### [0129] 剂量水平

[0130] 本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可以变化,从而获得可有效实现针对特定患者、组合物、及投药模式的所需要治疗反应,并且对患者无毒性的活性成分的量。

[0131] 所选剂量水平将取决于多种因素,包括使用的本发明所揭露的特定化合物或者其酯、盐或其酰胺的活性;投药途径;投药时间;所用特定化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所用特定化合物组合使用的其它药物、化合物及/或者物质;所治疗患者的年龄、性别、重量、病状、一般健康状况及先前的医学史;以及医学技术中熟知的类似因素。

[0132] 具有本领域技术中的一般技能的医师或者兽医很容易就能够确定且指定所需药物组合物的有效量。举例来说,为达成所要治疗效应所需的剂量的水平,医师或者兽医可在低于所需剂量的水平下开始实施所述应用于药物组合物中的本发明化合物的剂量,并且逐渐增加该剂量直至达成所要效应。

[0133] 一般来说,本发明化合物的适合的每日剂量将是所述化合物那一种剂量,该剂量可为有效产生治疗效应的最低剂量。上述有效剂量将通常取决于上文所述的因素。通常,应用于患者的本发明化合物的剂量将在每天每公斤体重约0.0001mg至约100mg的范围内。举例来说,剂量可在每天0.1g与10g之间;在每天0.5g与5g之间;或者每天1g-2g。必要时,活性化合物的有效每日剂量可视情况在适当间隔下全天分开给药的一个、两个、三个、四个、五个、六个或者六个以上次剂量进行给药,可选择地,以单位剂型形式。

#### [0134] 组合及靶向疗法

[0135] 本发明揭露的FGFR-4抑制剂的给药可与其它癌症治疗进行组合。举例来说,所述抑制剂可与手术治疗、放射、或者其它的治疗剂进行组合给药,其它的治疗剂例如是抗体、其它选择性激酶抑制剂、或者化学治疗剂。抑制剂亦可与RNAi疗法或者反义疗法组合给药。本发明所述的FGFR-4抑制剂可与一种、两种或两种以上的其它治疗剂组合。在以下概述的实例中,应理解“第二治疗剂”还可包括除FGFR-4抑制剂以外的一种以上治疗剂。本发明所述的FGFR-4抑制剂可与一种、两种或者两种以上其它治疗剂一起进行给药。

[0136] 本发明所述的FGFR-4抑制剂及第二治疗剂不必以同一药物组合物形式给药,且由

于不同物理及化学特征,所以其可借由不同途径给药。举例来说,FGFR-4抑制剂可口服给药,而第二治疗剂可经静脉内给药。确定投药模式及可能时以同一药物组合物形式投药的合理性完全属于熟练临床医师的知识范围。可根据此项技术中已知的确定方案进行初始投药,且接着基于观测效应,可由熟练临床医师改变剂量、投药模式及投药时间。

[0137] 根据增殖疾病的性质、患者的状况、及对欲给药的<sup>2</sup>治疗剂的实际选择,FGFR-4抑制剂及<sup>2</sup>治疗剂可同时(例如同时、基本上同时或者在同一治疗方案内)或者依序(亦即一者接着另一者,其中两者的间具有视情况选用的时间间隔)给药。

[0138] 此外,本发明所揭露的FGFR-4抑制剂可作为抗体-药物结合物的一部分进行给药,其中FGFR-4抑制剂指的是该结合物的“有效负载”部分。

[0139] 用于化合物表征的分析仪器及方法:

[0140] LCMS:除非另外指明,否则所有液相层析-质谱(LCMS)数据(分析样品的纯度及同一性)皆用Agilent 1260型LC系统获得,该系统使用了利用ES-API电离的Agilent 6120型质谱仪,其配备有在摄氏22.4度下的Agilent Poroshel 120(EC-C18,2.7 $\mu$ m粒度,3.0 $\times$ 50mm尺寸)逆相管柱。移动相由含0.1%甲酸的水及含0.1%甲酸的乙腈的溶剂混合物组成。应用历经4分钟过程,从95%水/5%有机相到5%水/95%有机相的移动相的恒定梯度。流速恒定为1mL/min(毫升/分钟)。

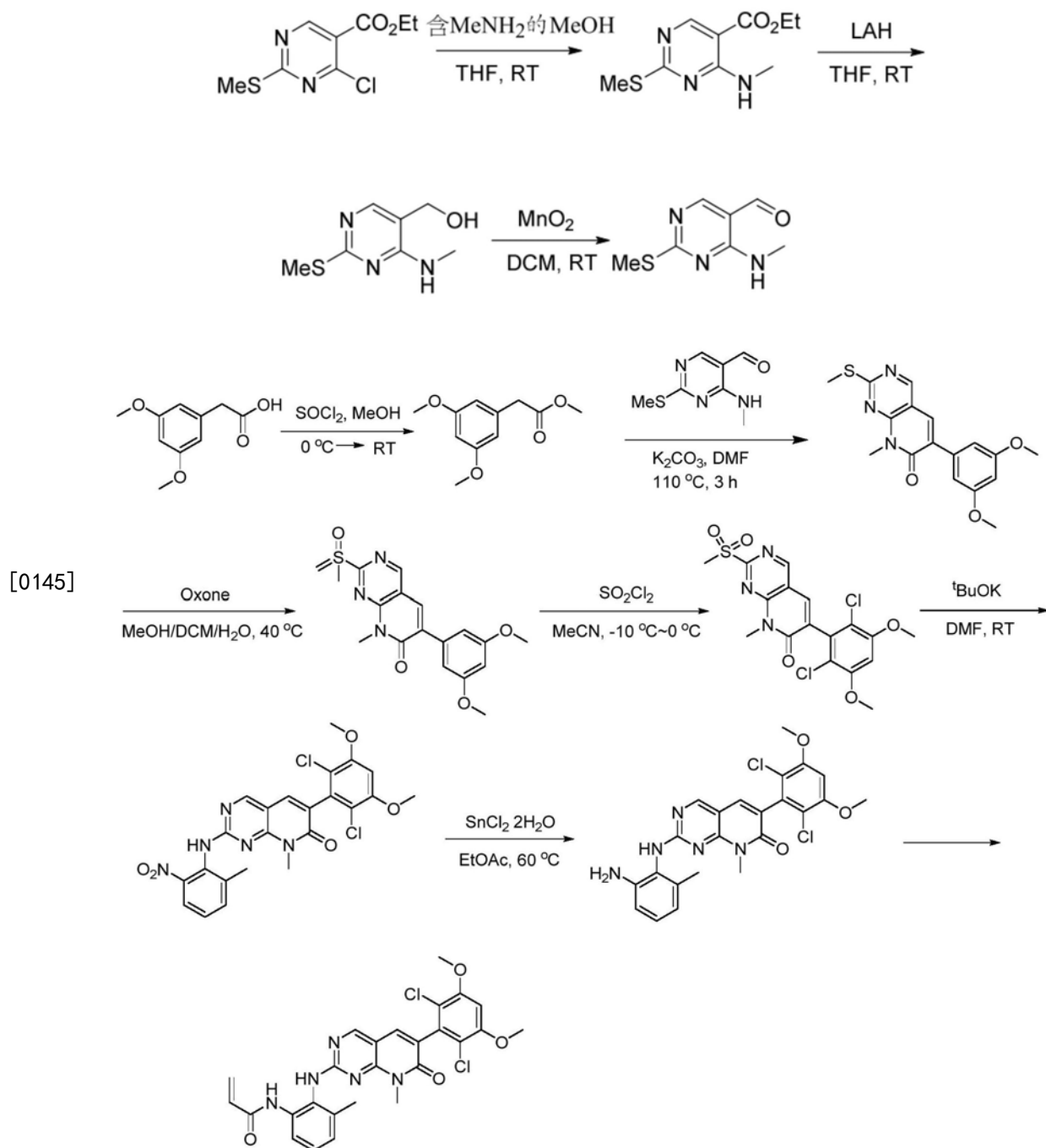
[0141] 质子NMR:除非另外指明,否则所有<sup>1</sup>H NMR光谱都通过使用Varian 400MHz Unity Inova 400MHz NMR仪器(撷取时间=3.5秒,伴有1秒延迟;16至64次扫描)获得。当表征时,所有质子皆于DMSO-d<sup>6</sup>溶剂中以关于残余DMSO(2.50ppm)的百万分率(ppm)加以报导。用于纯化化合物的制备型仪器:在Teledyne Isco **CombiFlash®** Rf装置或者 **Biotage®** Isolera Four装置上进行硅胶层析。

[0142] 制备型LCMS:在配备有在摄氏22.4度的Luna 5 $\mu$  C18(2)100A,AXIA压紧的250 $\times$ 21.2mm逆相管柱的Shimadzu Discovery **VP®**制备型系统上进行制备型HPLC。移动相由含0.1%甲酸的水及含0.1%甲酸的乙腈的溶剂混合物组成。历经25分钟过程,应用从95%水/5%有机相至5%水/95%有机相的移动相的恒定梯度。流速恒定为20mL/min(毫升/分钟)。在Biotage Initiator 微波装置中进行所述的在微波中进行的反应。

[0143] 实施例

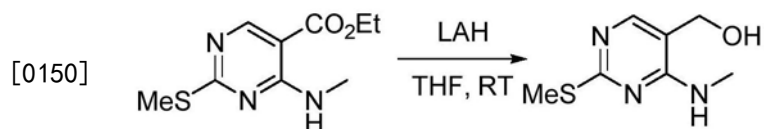
[0144] 实例1:合成N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代基-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺化合物43





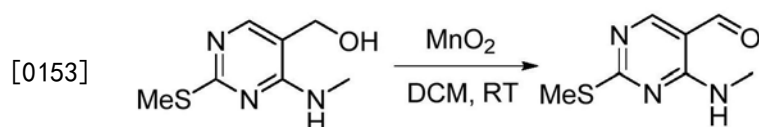
[0148] 在室温下搅拌在四氢呋喃(THF)(100mL)中的4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5.0g, 21.5mmol)及29%甲胺(5.75g, 53.72 mmol, 甲醇(MeOH)溶液)混合物2小时。然后, 浓缩反应混合物, 随后添加碳酸氢钠( $\text{NaHCO}_3$ )(20mL水溶液), 且用乙酸乙酯( $\text{EtOAc}$ )(3×50mL)对上述所得溶液萃取。用水及盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩从而得到呈浅黄色固体状的4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(4.68g, 96%)。MS (ES+)  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 需要值: 227, 实验值: 228[M+H]<sup>+</sup>。

[0149] 步骤2:合成4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇



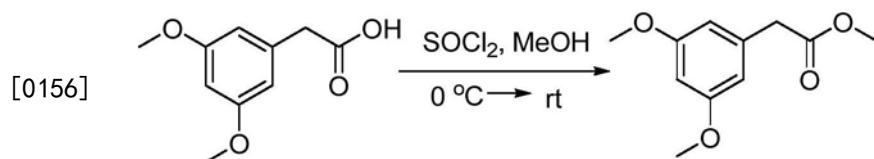
[0151] 向在THF (100mL) 中铝氢化锂 ( $\text{LiAlH}_4$ ) (1.140g, 30mmol) 的悬浮液中添加4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯 (4.536g, 20mmol), 且在室温下搅拌反应混合物2小时。溶液用 $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL)、氢氧化钠 ( $\text{NaOH}$ ) (15%水溶液, 2mL) 及额外 $\text{H}_2\text{O}$  (7mL) 小心淬灭, 并且紧接着再搅拌1小时。用EtOAc ( $2 \times 100\text{mL}$ ) 萃取所述混合物, 且用水及盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 并对其进行浓缩从而得到呈浅黄色固体状的4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇 (3.2g, 85%)。MS (ES+)  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$  需要值: 185, 实验值: 186  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0152] 步骤3:合成4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醚



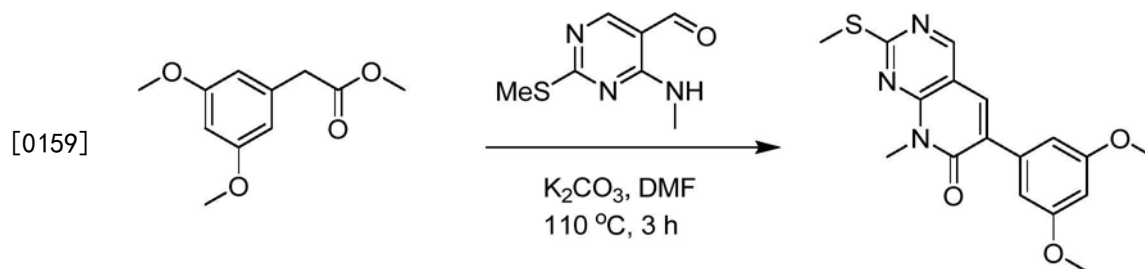
[0154] 在室温下, 搅拌在DCM (40mL) 中的4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醇 (3.1g, 16.73mmol) 及二氧化锰 (7.27g, 83.67mmol) 的悬浮液12小时。滤出所得沉淀, 并且浓缩所滤出的滤液从而得到呈浅黄色固体状的4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醚 (2.8g, 91%)。MS (ES+)  $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$  需要值: 183, 实验值: 184  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0155] 步骤4:合成2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯



[0157] 在 $0^\circ\text{C}$ 下, 向在MeOH (30mL) 中的2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸 (5) (600mg, 3.06mmol) 溶液中逐滴添加亚硫酰氯 (3mL), 且将反应混合物在室温下搅拌过夜。所述反应通过液相层析-质谱 (LCMS) 进行监测。混合物用饱和碳酸氢钠 (20mL水溶液) 进行稀释, 且通过EtOAc ( $3 \times 20\text{mL}$ ) 萃取。用水及盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤、并且进行浓缩从而得到呈黄色油状的2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯 (粗物质, 700mg)。MS (ES+)  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$  需要值: 210, 实验值: 211  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

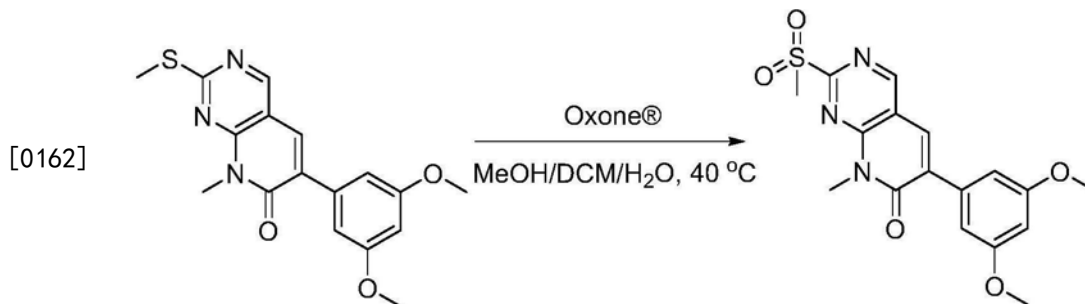
[0158] 步骤5:合成6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0160] 在 $110^\circ\text{C}$ 下, 搅拌在DMF (30mL) 中的2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸酯 (6) (440mg, 2.40mmol)、4-胺基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)甲醚 (4) (605mg, 2.88mmol) 及碳酸钾 (662mg,

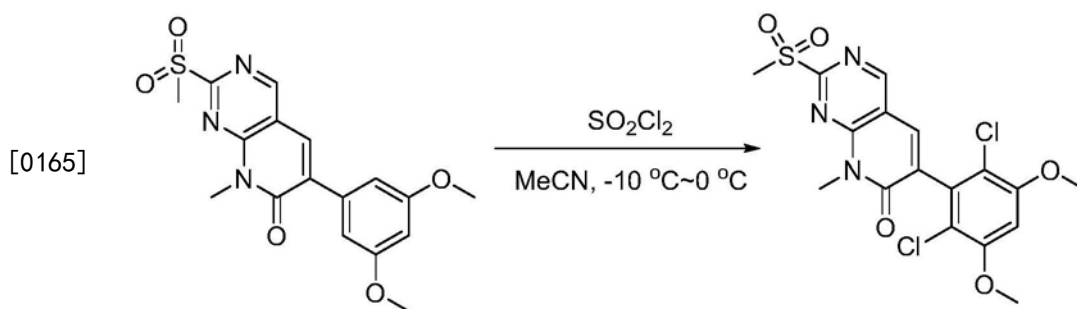
4.8mmol) 溶液3小时。所述反应通过LCMS进行监测。反应混合物可用H<sub>2</sub>O (30mL) 稀释,且通过EtOAc (3×40mL) 萃取。用水及盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤、及浓缩。残余物通过管柱层析(硅胶,石油醚/EtOAc=2:1) 进行纯化以得到呈白色固体状的6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(7) (683 mg, 83%)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S需要值:343,实验值:344[M+H]<sup>+</sup>。

[0161] 步骤6:合成6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0163] 在室温下,向在甲醇/二氯甲烷 (MeOH/DCM) (20mL/20mL) 中的6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.05g, 3.1mmol) 溶液中添加在H<sub>2</sub>O (20mL) 中 Oxone® (过氧单硫酸钾) (11.3g, 18.4mmol) 的溶液,并且在40℃下搅拌反应混合物18小时。所述反应通过液相层析-质谱 (LCMS) 进行监测。反应混合物用H<sub>2</sub>O/DCM (150mL/100mL) 稀释,且用 DCM (100mL) 萃取水相。用水 (200mL) 及盐水 (200mL) 洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤、及浓缩。粗产物用EtOAc再结晶从而得到呈黄色固体状的6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(8) (910mg, 产率78%)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S需要值:375,实验值:376[M+H]<sup>+</sup>。

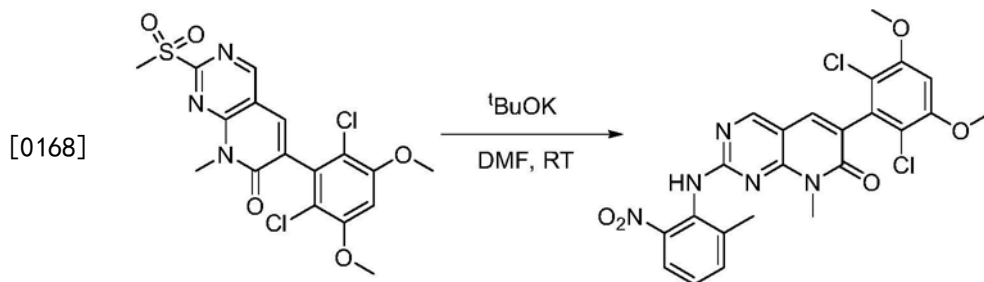
[0164] 步骤7:合成6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0166] 在-10℃至0℃的范围内的温度下,在0.5个小时期间内,向在乙腈 (50mL) 中的6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(8) (938mg, 2.5mmol) 溶液中缓慢添加在乙腈 (25mL) 中的磺酰氯 (1.34g, 10.0mmol) 溶液。所述反应通过薄层层析 (TLC) 进行监测。借由添加H<sub>2</sub>O (10mL) 来淬灭反应混合物。所得反应溶液在减压下浓缩,并且,用EtOAc/石油醚=1:2对残余物进行再结晶,从而得到呈黄色固体状的6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(9) (760mg, 69%产率)。MS (ES+) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S需要值:443,445,实验值:444,446[M+H]<sup>+</sup>。

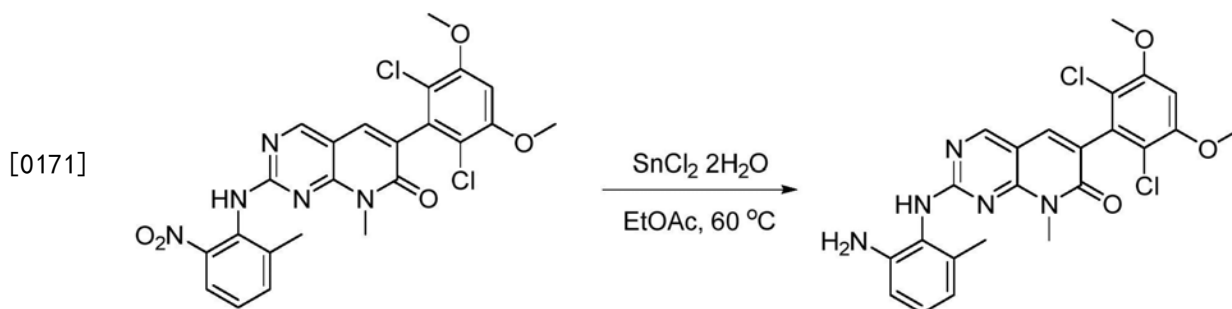
[0167] 步骤8:合成6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(2-甲基-6-硝基苯基胺

基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[0169] 在约10℃下,向在DMF (20mL) 中的6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (9) (1.0g, 2.26mmol) 及2-甲基-6-硝基苯胺 (684mg, 4.5mmol) 混合物中添加叔丁醇钾 (756mg, 6.75mmol), 并且在室温下搅拌反应混合物5分钟。反应混合物用EtOAc (150mL) 稀释, 且分离有机相, 然后用水 (2×150mL) 及盐水 (150mL) 进行洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤、及浓缩。用EtOAc对残余物再结晶以得到呈黄色固体状的2-(2-氨基-6-甲基苯基氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (10) (810mg, 产率70%)。MS (ES+)  $C_{23}H_{19}Cl_2N_5O_5$  需要值: 515, 517, 实验值: 516, 518  $[M+H]^+$ 。

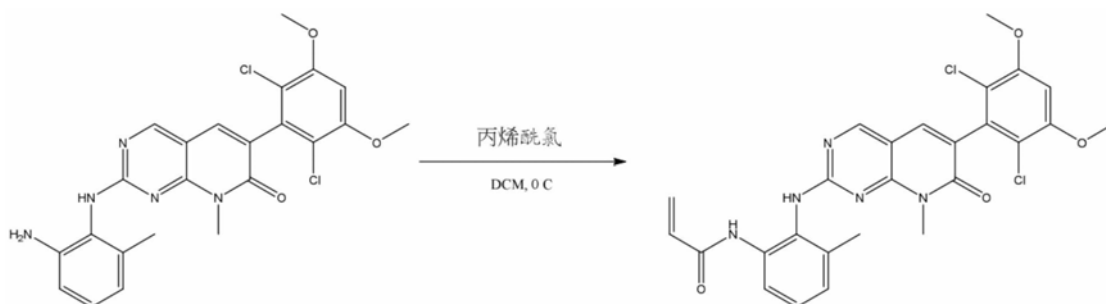
[0170] 步骤9: 2-(2-氨基-6-甲基苯基氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的合成



[0172] 在60℃下,对EtOAc (50mL) 中的2-(2-硝基-6-甲基苯基氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (10) (810mg, 1.57mmol) 及氯化锡(II) 水合物 (1.77g, 7.86 mmol) 混合物搅拌2小时。所述反应通过液相层析-质谱 (LCMS) 进行监测。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化至pH=8~9, 用H2O (100mL) 稀释, 且接着用EtOAc (3×100mL) 萃取。用盐水 (150mL) 洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。残余物用二氯甲烷/乙酸乙酯/石油醚 (DCM/EtOAc/PE) = 1/1/2再结晶以得到呈灰色固体状的2-(2-氨基-6-甲基苯基氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (11) (640 mg, 83% 产率)。(MS (ES+)  $C_{23}H_{21}Cl_2N_5O_3$  需要值: 485, 487, 实验值: 486, 488  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (500MHz, CDC13)  $\delta$ ppm 8.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.71 (dd, J=3.5, 7.5 Hz, 2H), 6.65 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.88 (br s, 2H), 3.62 (br s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

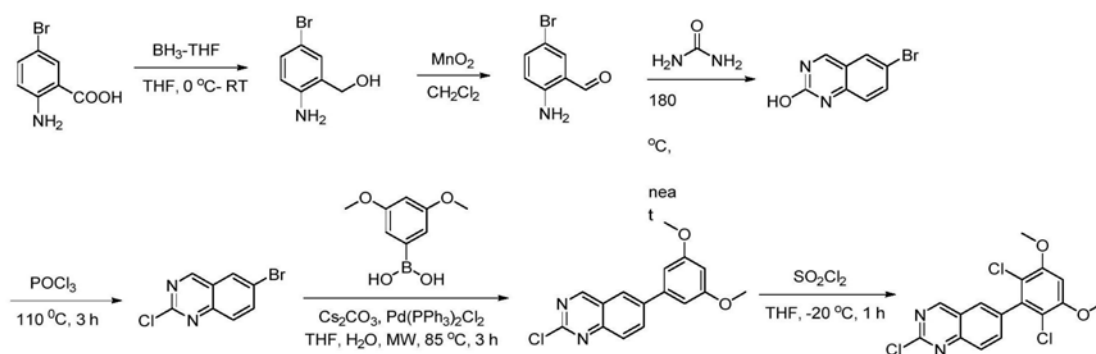
[0173] 步骤10: 合成N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺化合物43

[0174]

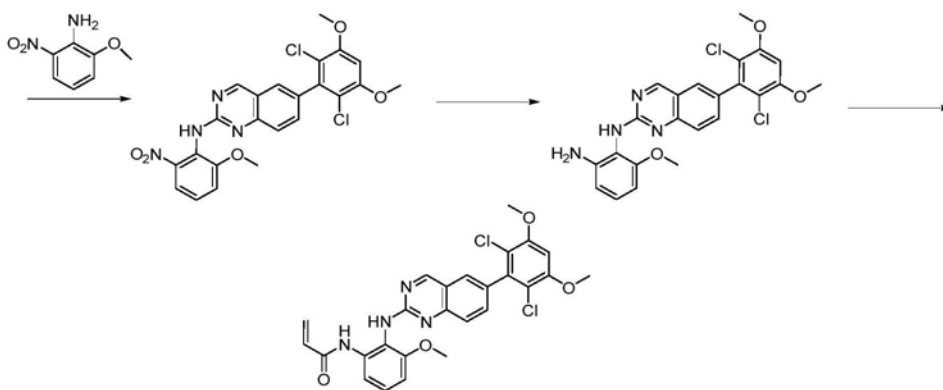


[0175] 将2-(2-氨基-6-甲基苯基氨基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(11)溶解于DCM(2mL)中,并且冷却至0℃,然后添加丙烯酰氯(0.010mL,0.13mmol)。使反应升温至室温,并且进行隔夜搅拌。将混合物直接装载于硅胶上,并通过使用0-100%的EtOAc/己烷梯度进行急骤层析对其加以纯化,以提供产物N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代基-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺(化合物E)。得到呈灰白色固体状的产物(10mg;19%产率)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>C<sub>12</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 540[M+H]<sup>+</sup>。

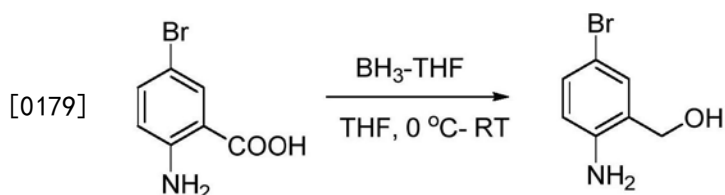
[0176] 实施例2:合成N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺化合物30



[0177]



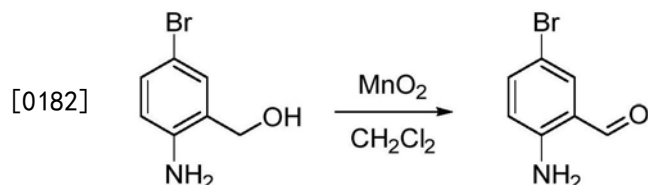
[0178] 步骤1:合成(2-氨基-5-溴苯基)甲醇



[0180] 在室温下,向在THF(150mL)中的2-氨基-5-溴苯甲酸(10.0g, 46.3mmol)溶液中添加

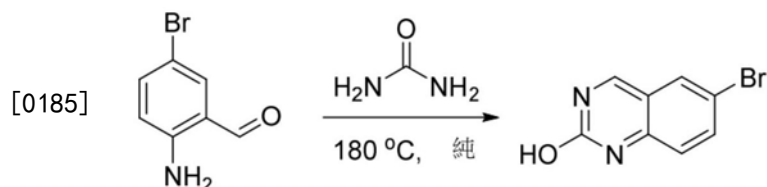
加BH<sub>3</sub>-THF (1M, 231mL), 且将反应混合物进行隔夜搅拌。通过LCMS对反应混合物的等分试样进行分析, 并且指出反应已进行至完成。反应用水 (150mL) 淬灭, 用 EtOAc (3×500mL) 萃取。分离、合并有机层, 用水 (200mL) 及盐水 (200mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到标题化合物 (10g, 粗物质), 其不经进一步纯化即可直接用于下一步骤中。MS (ES+) C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrNO 需要值: 201, 实验值: 202, 204 [M+H]<sup>+</sup>。

[0181] 步骤2: 合成2-氨基-5-溴苯甲醛



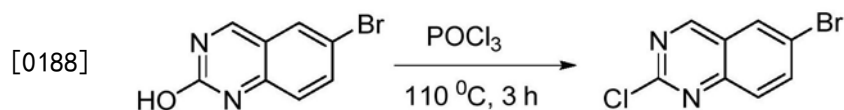
[0183] 将在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400mL) 中 (2-氨基-5-溴苯基) 甲醇 (10g, 49.5 mmol) 及MnO<sub>2</sub> (25.8g, 296.6mmol) 的混合物在室温下进行隔夜搅拌。LCMS显示反应完成。滤出固体, 对滤液进行浓缩, 以得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (8g, 81%), 其不经进一步纯化即可直接用于下一步骤中。MS (ES+) C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrNO 需要值: 199, 实验值: 200, 202 [M+H]<sup>+</sup>。

[0184] 步骤3: 合成6-溴喹唑啉-2-醇



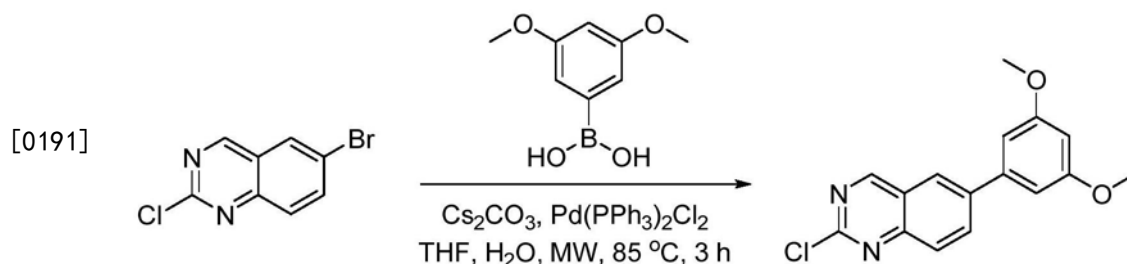
[0186] 加热2-氨基-5-溴苯甲醛 (29) (6g, 30.0mmol) 及脲 (30) (27g, 450.0mmol) 的混合物至180℃, 搅拌5小时。LCMS显示反应完成。冷却反应混合物至室温, 将所得沉淀用H<sub>2</sub>O (3×500mL) 洗涤, 将其与甲苯共蒸发3次, 以完全移除所捕集的水分。获得呈黄色固体状的6-溴喹唑啉-2-醇 (31) (6g, 89%)。MS (ES+) C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O 需要值: 224, 实验值: 225, 227 [M+H]<sup>+</sup>。

[0187] 步骤4: 合成6-溴-2-氯喹唑啉



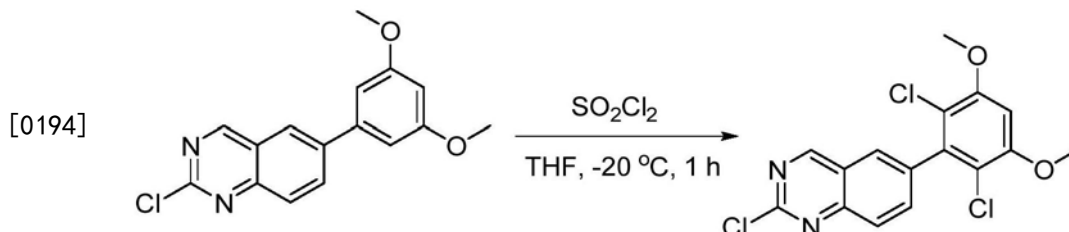
[0189] 在110℃下, 使在POCl<sub>3</sub> (80mL) 中的6-溴喹唑啉-2-醇 (31) (6.0 g, 26.7mmol) 溶液回流5小时。通过LCMS对反应混合物的等分试样进行分析, 并且指出反应已进行至完成。在减压条件下, 移除大多数的POCl<sub>3</sub>, 且将残余物逐滴添加至冰水 (500mL) 中。经由过滤收集呈黄色固体状的所得沉淀 (3.5g, 54%)。MS (ES+) C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrClN<sub>2</sub> 需要值: 242, 实验值: 243, 245 [M+H]<sup>+</sup>。

[0190] 步骤5: 合成2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉



[0192] 将在THF (50mL)、二恶烷 (50mL) 以及水 (10mL) 中的6-溴-2-氯喹啉 (32) (5.0g, 20.5mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸 (33) (3.7 g, 20.5mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (20.0g, 61.5mmol)、和Pd( $\text{PPh}_3$ ) $_2\text{Cl}_2$  (1.4 g, 2.1mmol) 的混合物用N<sub>2</sub>脱气3次, 在80℃下搅拌3小时。通过TLC与LCMS两者对反应混合物的等分试样进行分析, 其指示反应已进行至完成。冷却混合物至室温, 并用EtOAc (3×200 mL) 进行萃取。用水及盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤、并浓缩。残余物借由硅胶层析 (石油醚/EtOAc=8:1) 纯化, 以获得呈淡黄色固体状的2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基) 喹啉 (34) (2.4g, 38%)。MS (ES+)  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$  需要值: 300, 实验值: 301, 303 [M+H]<sup>+</sup>。

[0193] 步骤6: 合成2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹啉



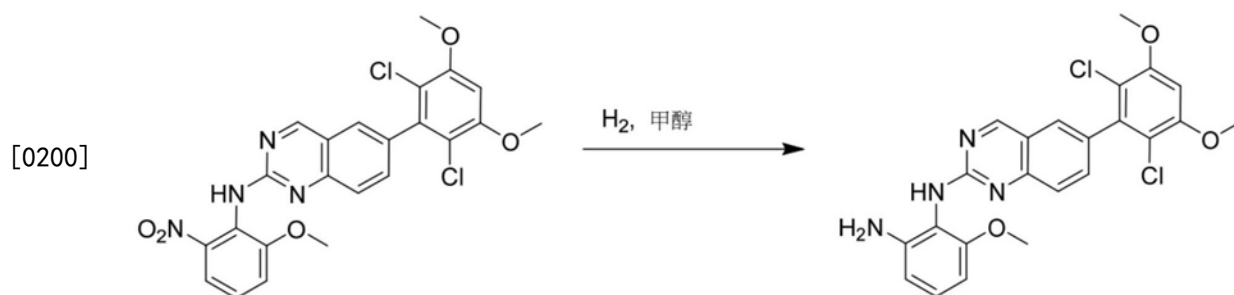
[0195] 在-20℃下, 向在无水THF (80mL) 中的2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基) 喹啉 (34) (2.7g, 8.9mmol) 溶液中逐滴添加SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.0g, 22.3mmol), 然后搅拌反应混合物1小时。通过TLC与LCMS 两者对反应混合物的等分试样进行分析, 并指出反应已进行至完成。用水 (1mL) 将反应混合物淬灭, 且在减压条件下移除其中的溶剂。所得沉淀用CH<sub>3</sub>CN洗涤并干燥, 以获得呈白色固体状的2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹啉 (35) (2.6g, 79%)。MS (ES+)  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$  需要值: 368, 实验值: 369, 371 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO) δppm 9.67 (s, 1H), 8.168 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.56 (dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.00 (s, 6H)。

[0196] 步骤7: 合成6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲氧基-6-硝基苯基) 喹啉-2-胺



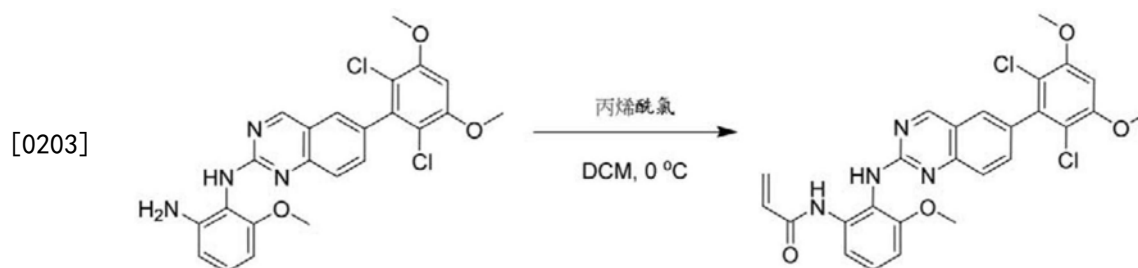
[0198] 在微波小瓶中, 将2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基) 喹啉 (35) (100mg, 0.27mmol)、2-甲氧基-6-硝基苯胺 (36) (57mg, 0.40 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (176mg, 0.54mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (25mg, 0.027 mmol)、以及2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (Xphos) (26 mg, 0.054mmol) 溶解于DMF (3mL) 中, 并用N<sub>2</sub>净化5分钟。将小瓶封盖, 并在微波中加热至115℃且持续30分钟。在冷却至室温之后, 用DCM稀释反应混合物, 并用盐水洗涤3次。有机混合物经硫酸钠干燥后, 直接装载于硅胶上, 并使用0-100%EtOAc/己烷梯度进行纯化。回收呈黄色固体状的6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲氧基-6-硝基苯基) 喹啉-2-胺 (37) (100mg, 73%产率)。MS (ES+)  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$ , 501 [M+H]<sup>+</sup>。

[0199] 步骤8:合成N<sup>1</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)-6-甲氧基苯-1,2-二胺



[0201] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲氧基-6-硝基苯基)喹唑啉-2-胺(38)(100mg,0.14mmol)溶解于甲醇(10ml)中,添加10%Pd/C(15mg)。在H<sub>2</sub>气球下,搅拌混合物4小时。反应混合物经硅藻土过滤,并移除溶剂,从而用以得到定量产率的N<sup>1</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)-6-甲氧基苯-1,2-二胺(38)。化合物38可不经进一步纯化就继续进行下一步骤。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>,471[M+H]<sup>+</sup>。

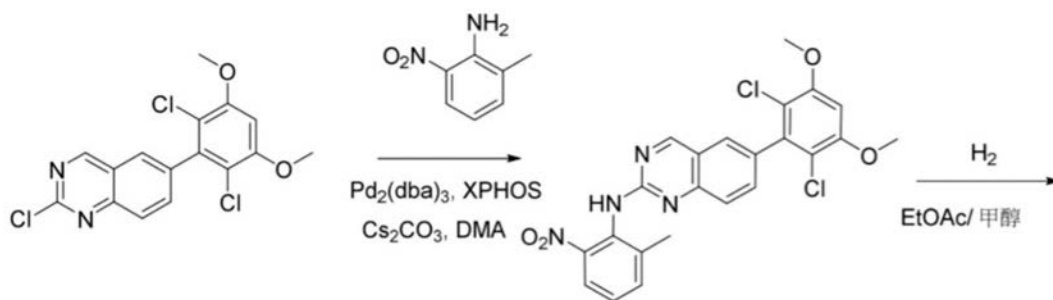
[0202] 步骤9:合成N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺



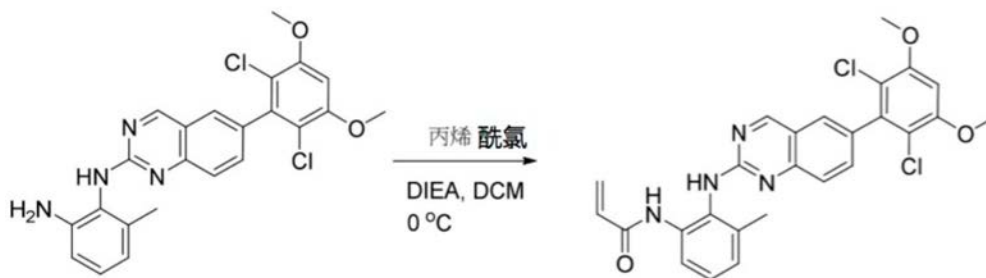
[0204] 将N<sup>1</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)-6-甲氧基苯-1,2-二胺(38)(96mg,0.20mmol)溶解于DCM(2ml)中,并冷却至0℃,然后添加丙烯酰氯(0.018ml,0.24mmol),并将其在0℃下搅拌2小时。将混合物直接装载于硅胶上,通过使用0-100%EtOAc/己烷梯度进行急骤层析加以纯化。回收呈灰白色固体状的N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲氧基苯基)丙烯酰胺(39)(30mg,28%产率)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>,525[M+H]<sup>+</sup>。

[0205] 实例3:合成化合物25



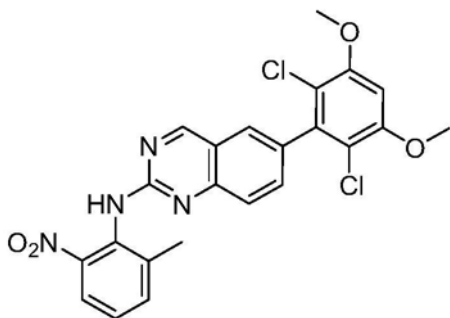


[0206]



[0207] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)喹唑啉-2-胺的合成

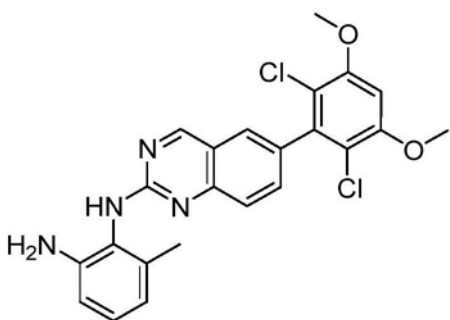
[0208]



[0209] 将2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉 (35) (5g, 13.5 mmol)、2-甲基-6-硝基苯胺 (3.09g, 20.3mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (13.2g, 40.6mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.24g, 1.35mmol) 及 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (Xphos) (1.29g, 2.71mmol) 溶解于 DMA (100ml) 中,并用 $\text{N}_2$ 净化5分钟。加热反应混合物至 $110^\circ\text{C}$ ,并持续3小时。在冷却至室温之后,将反应混合物用DCM (500ml) 稀释,用10% $\text{HCl}$ 洗涤3次 ( $3 \times 300\text{ml}$ ),用盐水洗涤3次。有机混合物经硫酸钠干燥,并直接装载于硅胶上,使用0-100%EtOAc/己烷梯度进行纯化。回收呈黄色固体状的6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)喹唑啉-2-胺 (5.5g, 81%产率)。MS (ES+)  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$ , 485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0210]  $\text{N}^1$ -(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺的合成

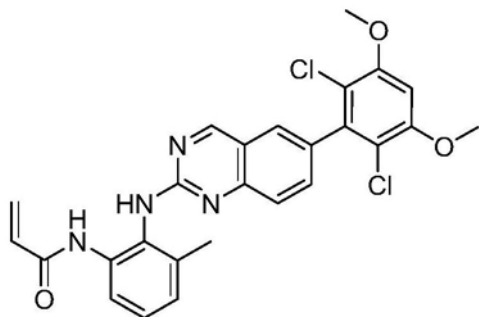
[0211]



[0212] 将6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)喹唑啉-2-胺(5.5g, 11.33mmol)溶解于甲醇(200ml)及乙酸乙酯(100 ml)中,添加10%Pd/C(650mg)。将混合物在H<sub>2</sub>气球下进行隔夜搅拌。反应混合物经硅藻土过滤,并移除溶剂,从而得到定量产率的N<sup>1</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺。所述化合物可不经进一步纯化即继续至下一步骤。MS (ES+) C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 455 [M+H]<sup>+</sup>。

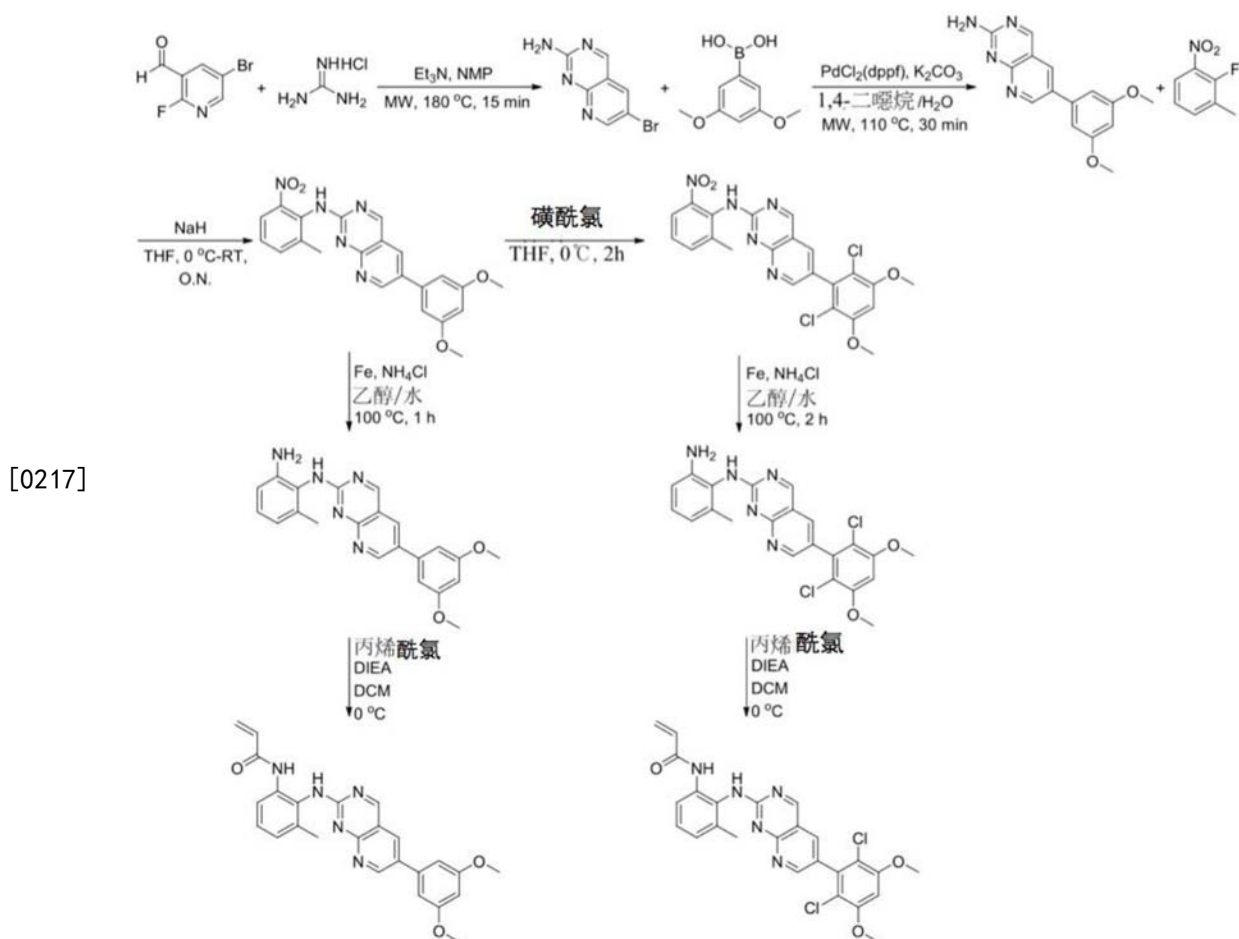
[0213] N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺的合成

[0214]

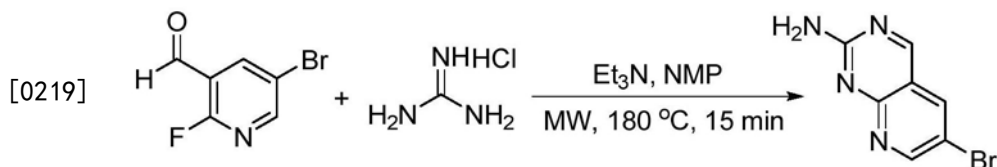


[0215] 将N<sup>1</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺(5.16g, 11.33mmol)溶解于DCM(100ml)中,并将其冷却至0℃,随后,添加DIEA(1.781ml, 10.20mmol)及丙烯酰氯(1.013ml, 12.47mmol),并且在0℃下搅拌2小时。将混合物直接装载于硅胶上,并通过使用0-100%EtOAc/己烷梯度对其进行急骤层析从而加以纯化。回收呈灰白色固体状的N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)喹唑啉-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺(3.5 g, 61%产率)。MS (ES+) C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 509 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.53 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.82-7.65 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.49 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.28-6.15 (m, 1H), 5.68 (dd, J=10.2, 2.0Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.19 (s, 3H)。

[0216] 实施例4:合成化合物26及化合物10

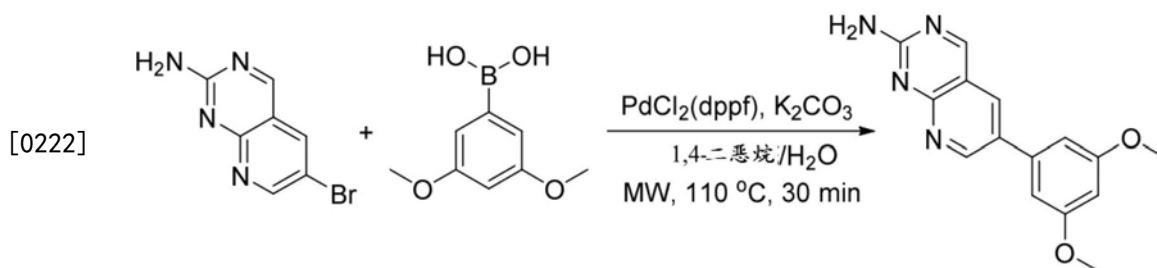


[0218] 6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺的合成



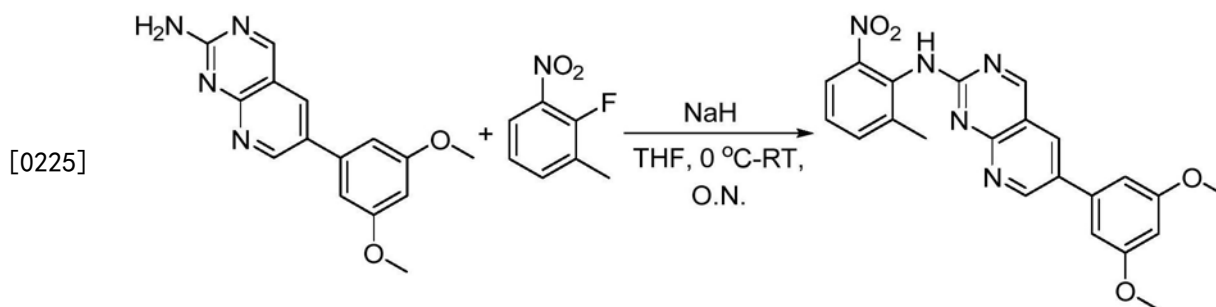
[0220] 将5-溴-2-氟烟碱甲醛(3.0g, 14.78mmol)、盐酸胍(1.69g, 17.74mmol)、以及三乙胺(4.48g, 44.35mmol)溶解于1-甲基-2-吡咯烷酮(15mL)中,并在微波条件下的180℃下搅拌反应混合物 15分钟。冷却混合物至室温,用水(200mL)进行淬灭,并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。合并有机层,用水(3×50mL)及盐水(3×50 mL)对其洗涤,通过硫酸钠进行干燥,过滤且浓缩从而得到粗产物,其可通过硅胶管柱层析(乙酸乙酯:石油醚=3:1)纯化,以得到呈黄色固体状的6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(2.0g, 60%)。MS (ES+)  $C_7H_5BrN_4$  需要值: 224, 226, 实验值: 225, 227  $[M+H]^+$ 。

[0221] 6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺合成



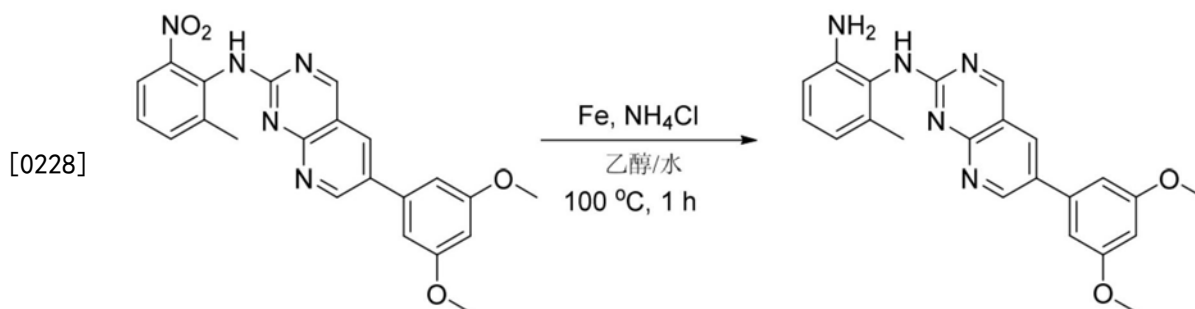
[0223] 6-溴吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(1.0g,4.46mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(1.2g,6.70mmol)、 $\text{PdC}_{12}(\text{dppf})$ (364mg,0.446mmol)及碳酸钾(1.8g,13.39mmol)于1,4-二恶烷/水(4mL/1mL)中的混合物用氮气脱气5分钟且在微波下在110℃下搅拌30分钟。冷却反应混合物至室温,且浓缩以得到粗产物,其借由硅胶管柱层析(乙酸乙酯:石油醚=4:1)纯化以得到呈黄色固体状的6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(400mg,31%)。MS(ES<sup>+</sup>) $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ 需要值:282,实验值:283[M+H]<sup>+</sup>。

[0224] 6-(3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺的合成



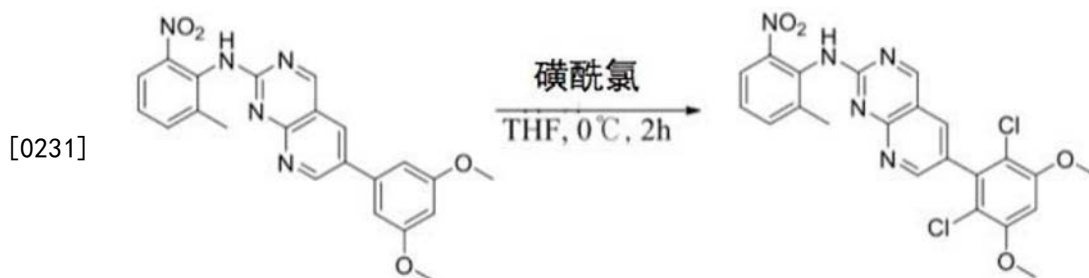
[0226] 在0℃下,向在THF(20mL)中的6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(400mg,1.42mmol)溶液添加氢化钠(102 mg,4.25mmol)。搅拌溶液20分钟,随后添加2-氟-1-甲基-3-硝基苯(440mg,2.84mmol)。在室温下,将反应混合物进行隔夜搅拌,用水(20mL)将其淬灭,并用乙酸乙酯(3×30mL)进行萃取。合并有机层,用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到粗产物,其将通过硅胶管柱层析(乙酸乙酯:石油醚=4:1)纯化,从而得到呈棕色固体状的6-(3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(310mg,51%)。MS(ES<sup>+</sup>) $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$ 需要值:417,实验值:418[M+H]<sup>+</sup>。

[0227] N<sup>1</sup>-(6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺的合成



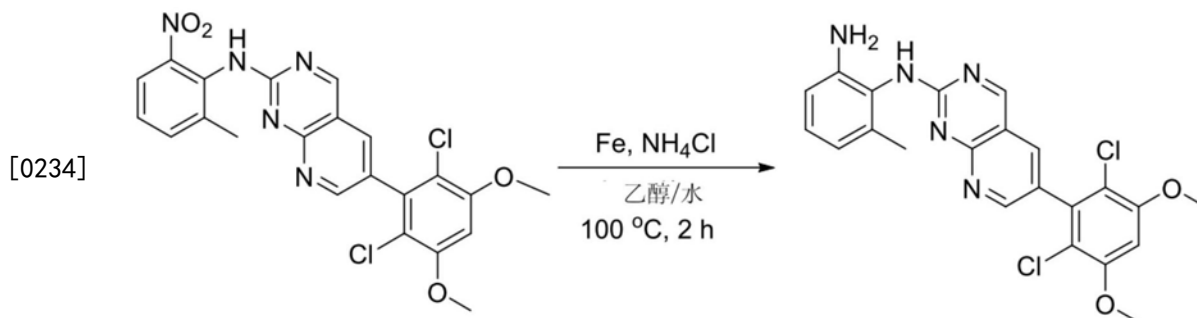
[0229] 向存在于乙醇(5mL)和水(5mL)中的6-(3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(100mg,0.24 mmol)溶液中添加铁粉(110mg,1.92mmol)以及氯化铵(100mg,1.920mmol)。在100℃下,搅拌混合物1小时,将其冷却至室温,过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC进行纯化,从而得到呈黄色固体状的N1-(6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺(29.5mg,32%)。MS(ES<sup>+</sup>) $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ 需要值:387,实验值:388[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.30,9.21(br,br,2H),8.95(s,1H),8.60(d,1H,J=3.0Hz),6.96-6.92(m,3H),6.63(d,1H,J=5.5Hz),6.55(t,1H,J=2.0Hz),6.50-6.48(m,1H),4.79(s,2H),3.84(s,6H),2.08(s,3H)。

[0230] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺的合成



[0232] 在0℃下,向6-(3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(100mg,0.24mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加在THF(2mL)中的磷酰氯(0.06mL,0.72 mmol)溶液。在0℃下搅拌2小时的后,将反应用水(10mL)进行淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)进行萃取。合并有机层,用盐水(20 mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶管柱层析(乙酸乙酯:石油醚=3:1)进行纯化,从而得到呈黄色固体状的 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(110mg,95%)。MS (ES+) C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>需要值:485, 487实验值:486,488[M+H]<sup>+</sup>。

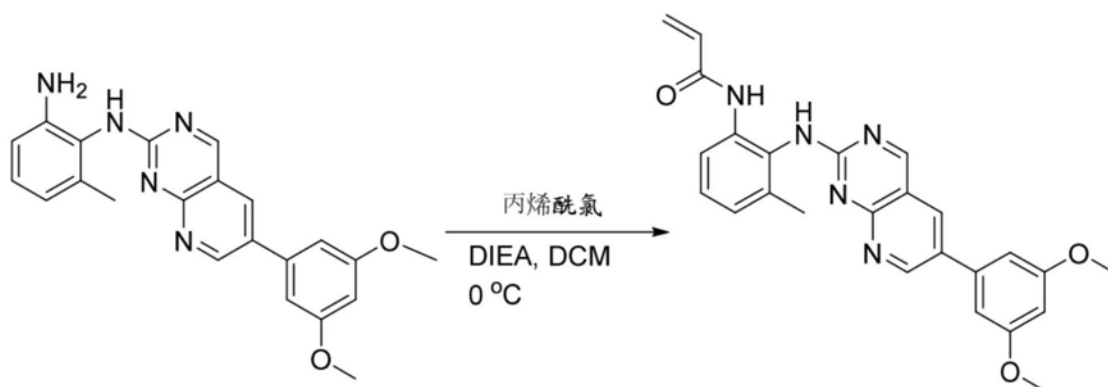
[0233] N<sup>1</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺的合成



[0235] 向在乙醇(4mL)及水(4mL)中的6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-胺(80mg,0.168 mmol)溶液中添加铁粉(75mg,1.344mmol)和氯化铵(74mg,1.344mmol)。在100℃下搅拌混合物2小时,将其冷却至室温,过滤并浓缩。残余物通过硅胶管柱层析(乙酸乙酯:石油醚=4:1)进行纯化,从而得到呈黄色固体状的N<sup>1</sup>-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺(40mg,53%)。MS (ES+) C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>需要值:455,457,实验值:456,458[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.33(br.s.,1H),9.01(s,1H),9.65(br.s.,1H),8.23(s,1H),7.05(s,1H),6.93(br.s.,1H),6.64-6.63(m,1H),6.50-6.49(m,1H),4.80(s,2H),3.99(s,6H),2.09(s,3H)。

[0236] N-(2-((6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺的合成

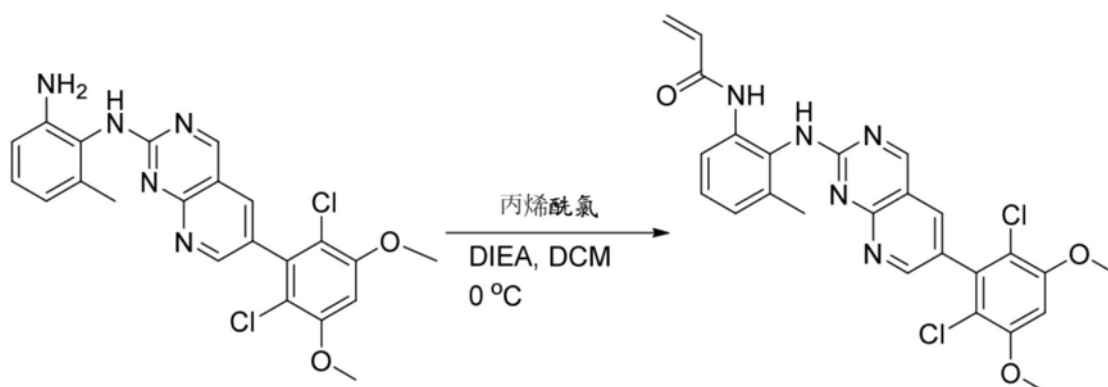
[0237]



[0238] 使用与化合物30类似的制备程序来制备N-(2-((6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺。产物通过使用0-50%EtOAc/DCM梯度进行急骤层析从而加以纯化,以得到标题化合物。MS (ES+)  $C_{25}H_{23}N_5O_3$  需要值: 441, 实验值: 442

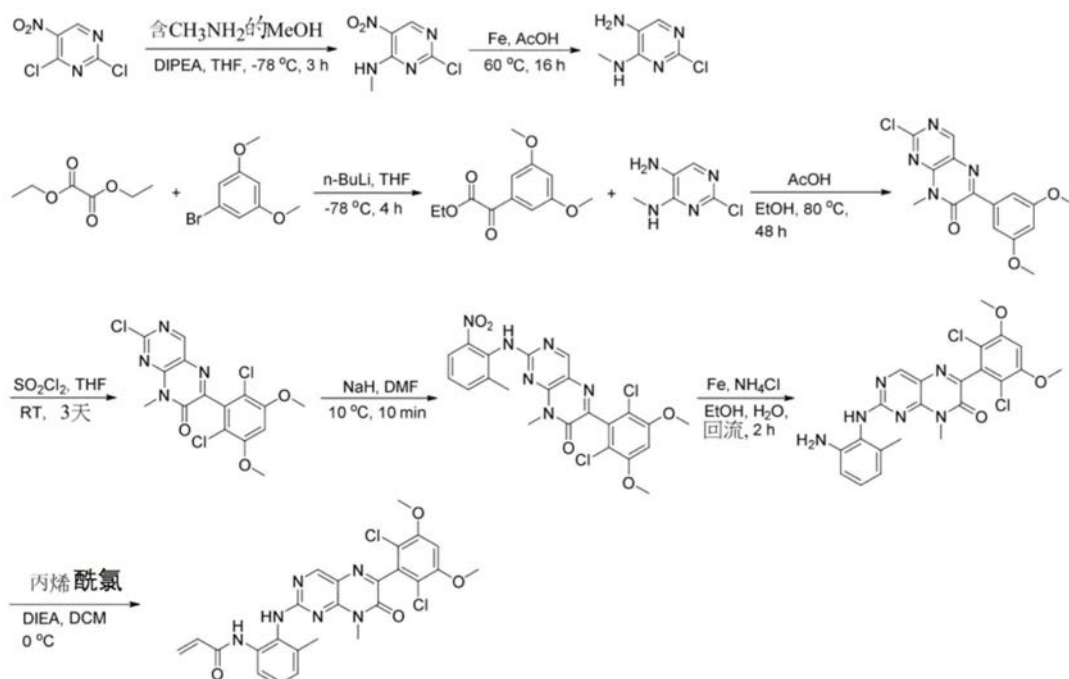
[0239] N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺的合成

[0240]

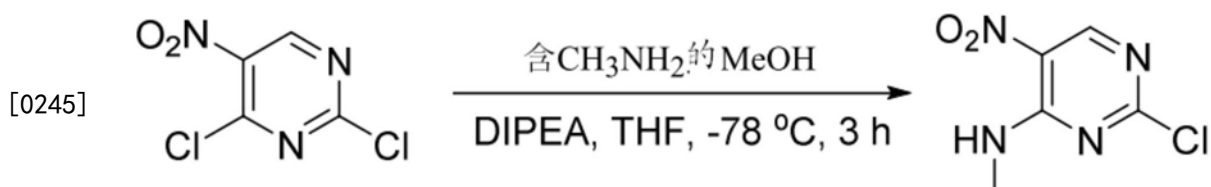


[0241] 使用与化合物30类似的制备程序来制备N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺。产物通过使用0-10%MeOH/DCM梯度进行急骤层析,从而加以纯化,以得到标题化合物。MS (ES+)  $C_{25}H_{21}Cl_2N_5O_3$  需要值: 510, 实验值: 511  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.53 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d,  $J=2.6$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (dd,  $J=17.0, 10.1$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J=17.0, 2.0$  Hz, 1H), 5.69 (d,  $J=10.6$  Hz, 1H), 3.98 (s, 6H), 2.20 (s, 3H)。

[0242] 实施例4:合成化合物45

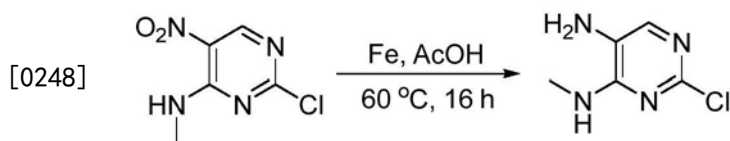


[0244] 2-氯-N-甲基-5-硝基嘧啶-4-胺的合成



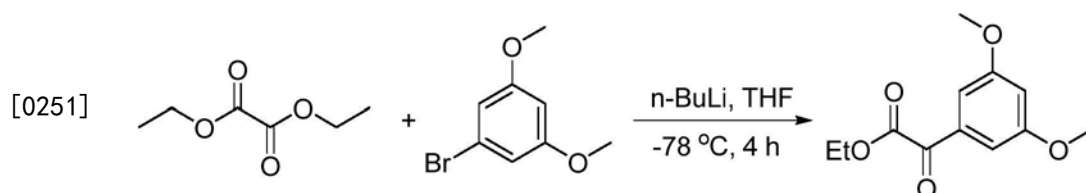
[0246] 在-78℃下,向在THF (50mL) 中的2,4-二氯-5-硝基嘧啶 (5g, 26mmol) 溶液中添加二异丙基乙胺 (3.36g, 26mmol), 随后逐滴添加甲胺 (13mL, 2mol/L在甲醇中, 26mmol)。在添加之后,使混合物升温至室温,并搅拌3小时。然后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,并且用盐水 (50mL\*3) 进行洗涤。有机层使用硫酸钠进行干燥,过滤并浓缩,从而得到呈黄色固体状的标题化合物 (4.4 g, 100%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>需要值:188,190,实验值:189, 191 [M+H]<sup>+</sup>。

[0247] 2-氯-N4-甲基嘧啶-4,5-二胺的合成



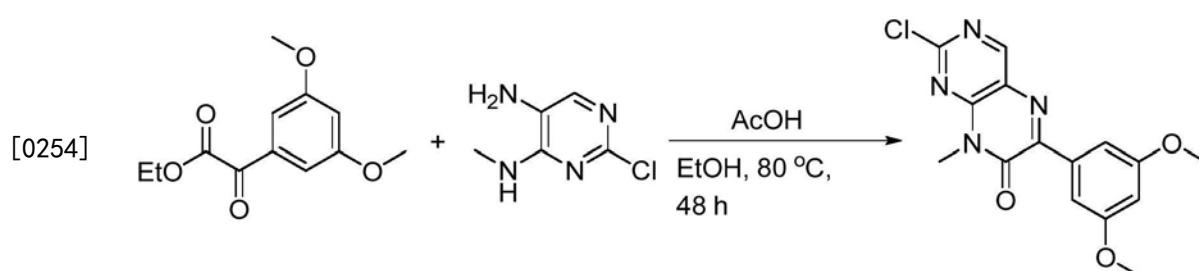
[0249] 向在乙酸 (30mL) 中的2-氯-N-甲基-5-硝基嘧啶-4-胺 (1.9g, 10mmol) 搅拌溶液中添加铁粉 (4g, 71mmol), 并将悬浮混合物加热至60℃,并持续16小时。在减压条件下移除溶剂,并用盐水及乙酸乙酯稀释残余物。滤出固体,且所得滤液用乙酸乙酯 (50 mL\*12) 进行萃取。分离、合并有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,从而得到标题化合物 (1.1g, 69%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>需要值:159,161,实验值:160,162 [M+H]<sup>+</sup>。

[0250] 2-(3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代乙酸乙酯的合成



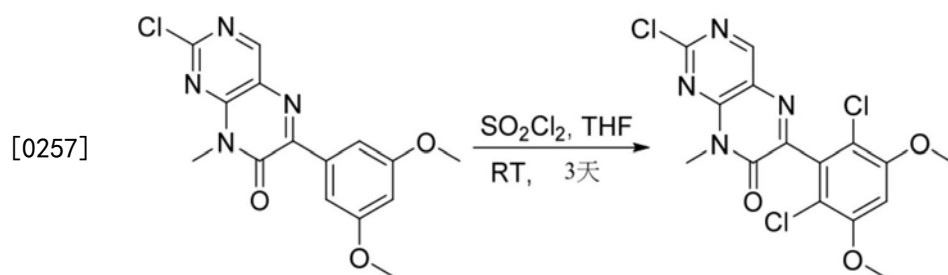
[0252] 在-78℃下,向在THF (15mL) 中的1-溴-3,5-二甲氧基苯 (2.17 g, 10mmol) 溶液中逐滴添加正丁基锂 (8mL, 2.5mol/L 于己烷中, 20mmol)。在-78℃下搅拌50分钟之后,添加在THF (10mL) 中的草酸二乙酯 (4g, 27mmol) 的溶液。在-78℃下,再对混合物进行4小时的搅拌,接着用饱和氯化铵进行淬灭,并且用乙酸乙酯 (50mL\*3) 萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。残余物通过在硅胶上进行层析加以纯化以得到标题化合物 (1.7g, 71%)。MS (ES+)  $C_{12}H_{14}O_5$  需要值: 238, 实验值: 239  $[M+H]^+$ 。

[0253] 2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基喋啶-7(8H)-酮的合成



[0255] 在80℃下,对在乙醇 (100mL) 及乙酸 (2.5mL) 中的2-(3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代乙酸乙酯 (1g, 4.2mmol) 以及2-氯-N4-甲基嘧啶-4,5-二胺 (600mg, 3.8mmol) 混合物搅拌48小时,并将其冷却至室温 (5℃)。混合物用二氯甲烷进行稀释,且用盐水洗涤。直接浓缩有机层并通过在硅胶上进行层析加以纯化,从而得到标题化合物 (700mg, 50%)。MS (ES+)  $C_{15}H_{13}ClN_4O_3$  需要值: 332, 334, 实验值: 333, 335  $[M+H]^+$ 。

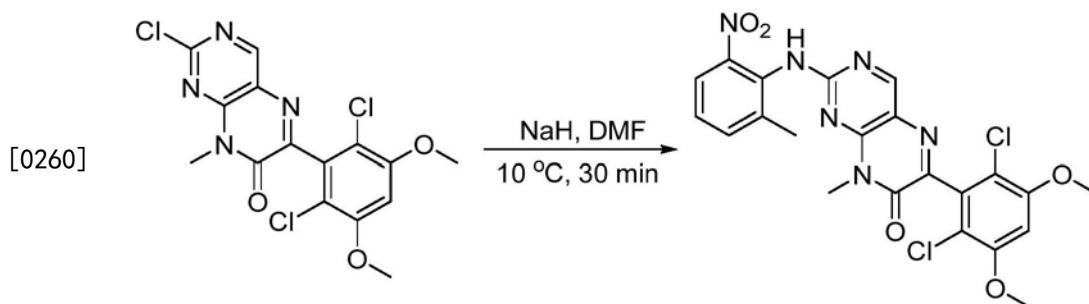
[0256] 2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基喋啶-7(8H)-酮的合成



[0258] 向在THF (5mL) 中的2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基喋啶-7(8H)-酮 (300mg, 0.9mmol) 溶液中逐滴添加磺酰氯 (300mg), 并在室温下搅拌混合物4小时。添加额外磺酰氯 (300mg), 并在室温下搅拌3天。反应用5滴水进行淬灭,接着搅拌5分钟。经由过滤收集所得沉淀,并将其干燥以得到呈黄色固体状的标题化合物 (240mg, 67%)。MS (ES+)  $C_{15}H_{11}Cl_3N_4O_3$  需要值: 400, 402, 实验值: 400, 403  $[M+H]^+$ 。

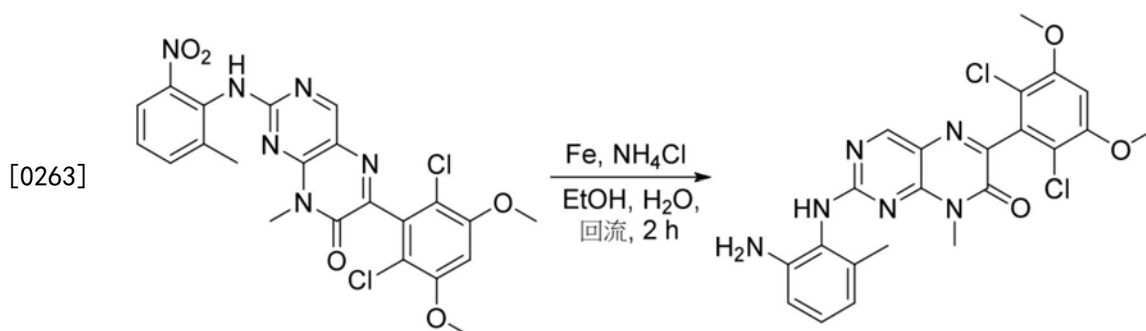
[0259] 6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(2-甲基-6-硝基苯基氨基)喋啶-7(8H)-酮的合成





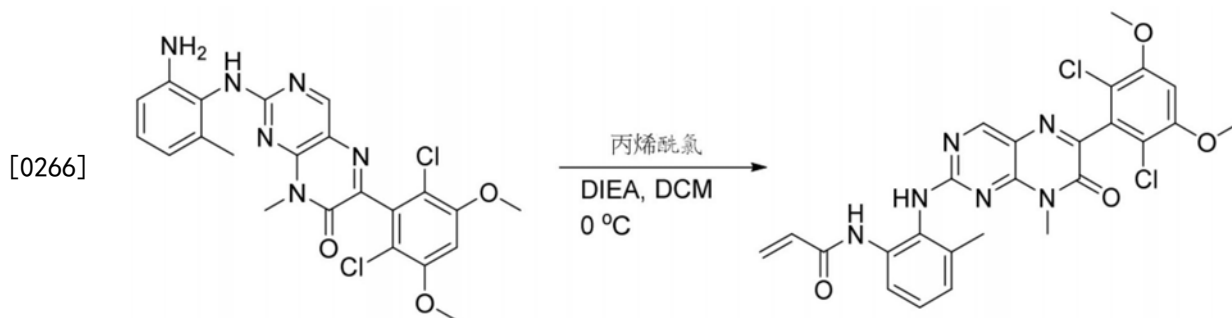
[0261] 向存在于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的2-甲基-6-硝基苯胺(100mg,1mmol)溶液中添加氢化钠(53mg,1.3mmol),且在室温(10℃)下搅拌混合物10分钟,随后添加2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基喋啶-7(8H)-酮(322mg,1mmol)。在室温(10℃)条件下,再对混合物搅拌30分钟,且接着用水淬灭。经由过滤收集得到的沉淀,用冷水进行洗涤,且进行干燥以得到呈黄色粉末状的标题化合物(180mg,75%)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>需要值:516,518,实验值:517,519[M+H]<sup>+</sup>。

[0262] 2-(2-氨基-6-甲基苯基胺基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基喋啶-7(8H)-酮的合成



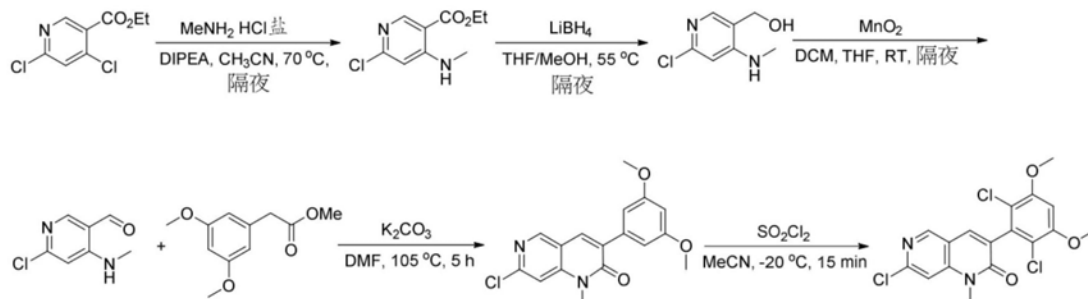
[0264] 向在乙醇(50mL)及水(2mL)中的6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-2-(2-甲基-6-硝基苯基胺基)喋啶-7(8H)-酮(200mg,0.38mmol)溶液中添加铁粉(210mg,3.8mmol)以及氯化铵(450 mg,8mmol)。使混合物回流2小时。蒸发溶剂,并用盐水及二氯甲烷稀释残余物。滤出固体,且滤液用二氯甲烷(50mL\*6)进行萃取。合并有机层,将其经硫酸钠干燥,过滤且浓缩,以得到标题化合物(70mg,38%)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>需要值:486,488,实验值:487,489[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm 8.83(s,1H),7.09(t,1H,J=8.0Hz),6.74-6.71(m,2H),6.65(s,1H),3.94(s,6H),3.85(br.s.,2H),3.63-3.59(br,3H),2.25(s,3H)。

[0265] 合成N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢喋啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺

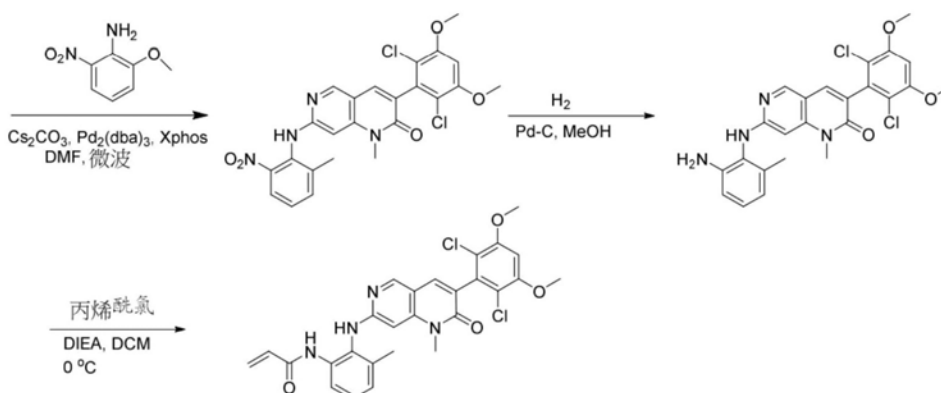


[0267] 使用与化合物30类似的程序制备N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基) 丙烯酰胺。产物通过使用0-10% MeOH/DCM梯度进行急骤层析加以纯化,以得到标题化合物。MS (ES+)  $C_{25}H_{22}Cl_2N_6O_4$  需要值: 540, 实验值: 541  $[M+H]^+$ 。

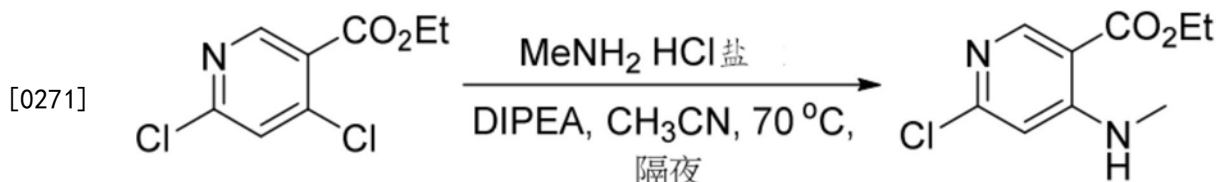
[0268] 实施例5: 合成化合物39



[0269]

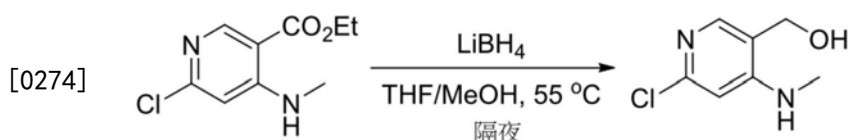


[0270] 合成6-氯-4-(甲胺基) 烟碱酸乙酯



[0272] 向在乙腈 (50mL) 中的4,6-二氯烟碱酸乙酯 (5.0g, 22.7mmol) 溶液中添加甲胺盐酸盐 (1.84g, 27.2mmol) 以及二异丙基乙胺 (14.6g, 113.6mmol), 并将反应混合物在70℃下进行加热并隔夜。LCMS显示反应完成。将其冷却反应至室温, 用水 (50mL) 进行淬灭, 且用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。分离、合并有机层, 用水 (50mL) 及盐水 (100mL) 对其进行洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩, 从而得到标题化合物 (4.7g, 粗物质), 其可不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $C_9H_{11}ClN_2O_2$  需要值: 214, 216, 实验值: 215, 217  $[M+H]^+$ 。

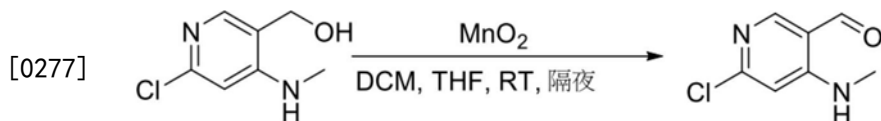
[0273] (6-氯-4-(甲胺基) 吡啶-3-基) 甲醇的合成



[0275] 向在THF (30mL) 及甲醇 (30mL) 中的6-氯-4-(甲胺基) 烟碱酸乙酯 (4.7g, 21.9mmol) 溶液中添加硼氢化锂 (2.4g, 109.8mmol), 并将反应混合物在55℃下进行隔夜加热。LCMS显示反应完成。将其冷却反应至室温, 用水 (1mL) 进行淬灭且过滤。对滤液进行浓缩从而得到

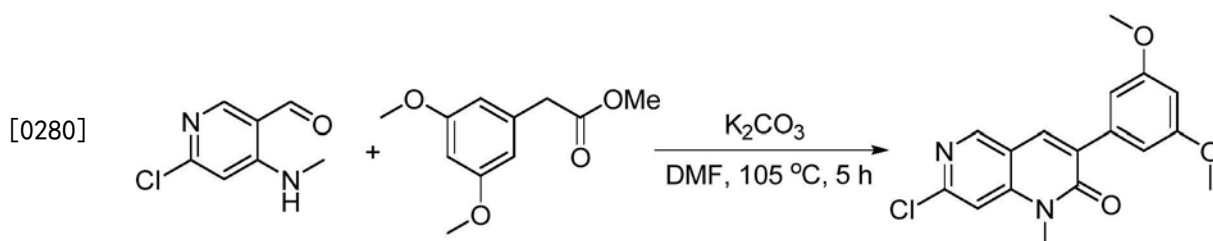
呈白色固体状的标题化合物(4.2g,粗物质),其可不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $C_7H_9ClN_2O$  需要值:172,174,实验值:173,175  $[M+H]^+$ 。

[0276] 6-氯-4-(甲胺基)烟碱甲醛的合成



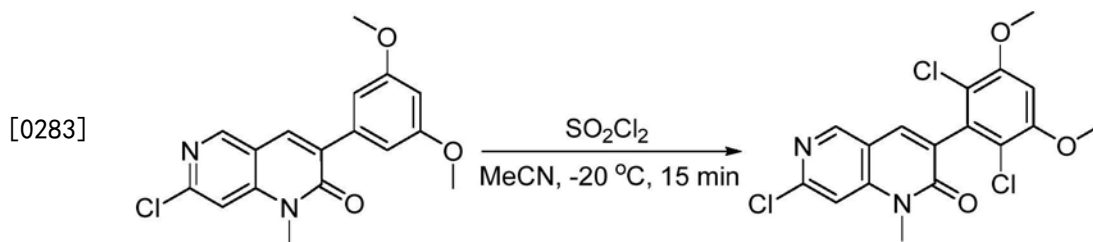
[0278] 将在二氯甲烷(50mL)及THF(50mL)中的(6-氯-4-(甲胺基)吡啶-3-基)甲醇(4.2g, 24.7mmol)及氧化锰(IV)(活性,25.8g,296.6 mmol)混合物在室温下进行隔夜搅拌。LCMS显示反应完成。滤出其中的固体,且浓缩滤液从而得到呈淡黄色固体状的标题化合物(3.7g,粗物质),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $C_7H_7ClN_2O$ 需要值:170,172,实验值:171,173  $[M+H]^+$ 。

[0279] 7-氯-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮的合成



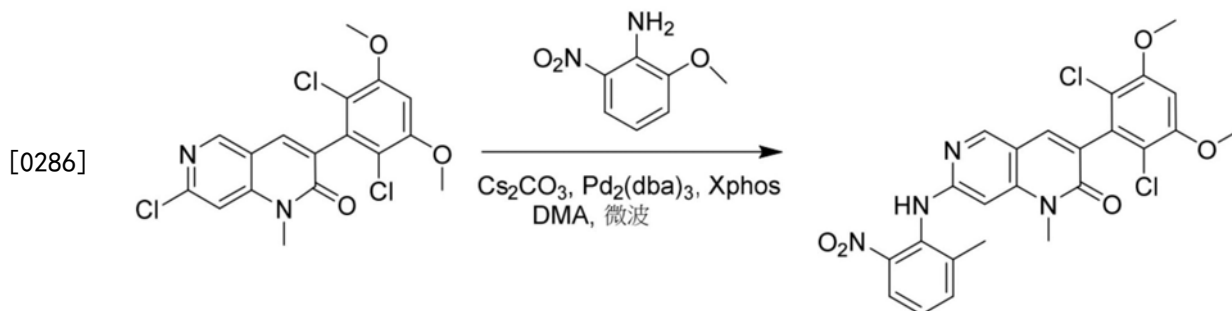
[0281] 在105℃下,加热在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的6-氯-4-(甲胺基)烟碱甲醛(3.7g,21.7mmol)、2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯(4.5g,21.7mmol)及碳酸钾(9.0g, 65.1mmol)的混合物5小时。LCMS显示反应完成。将其冷却反应至室温,用水(200 mL)进行淬灭,并过滤。滤饼用石油醚(50mL)及乙酸乙酯(50mL)洗涤,以得到呈黄色固体状的题述化合物(5.8g,77%)。MS (ES+)  $C_{18}H_{19}ClN_2O_3$ 需要值:346,348,实验值:347,349  $[M+H]^+$ 。

[0282] 7-氯-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮的合成



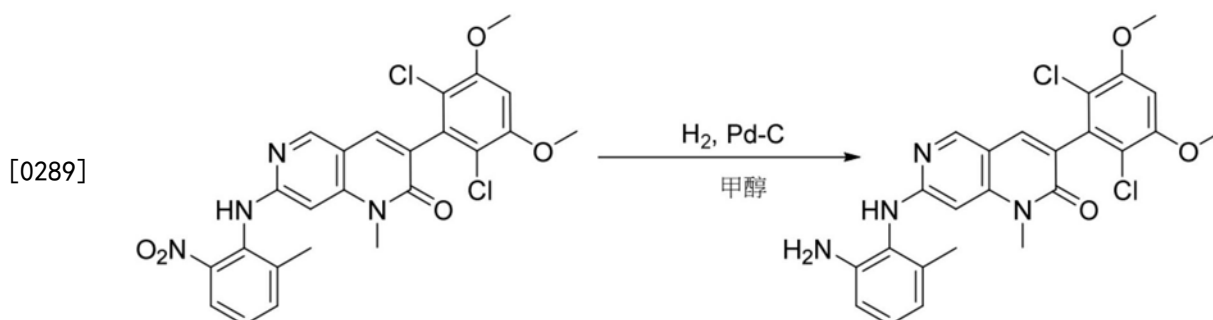
[0284] 在-20℃下,向在乙腈(30mL)中的7-氯-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮(5.6g,16.9mmol)溶液逐滴添加磺酰氯(3.36mL,42.2mmol),并对所得混合物搅拌15分钟。LCMS 显示反应完成。反应用水(1mL)进行淬灭,且在减压下移除其中的溶剂。所得沉淀用乙腈进行洗涤并干燥,以得到呈白色固体状的标题化合物(5.01g,75%)。MS (ES+)  $C_{17}H_{13}Cl_3N_2O_3$ 需要值:399,401,实验值:400,402  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.66 (s, 3H)。

[0285] 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-((2-甲基-6-硝基苯基)胺基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮的合成



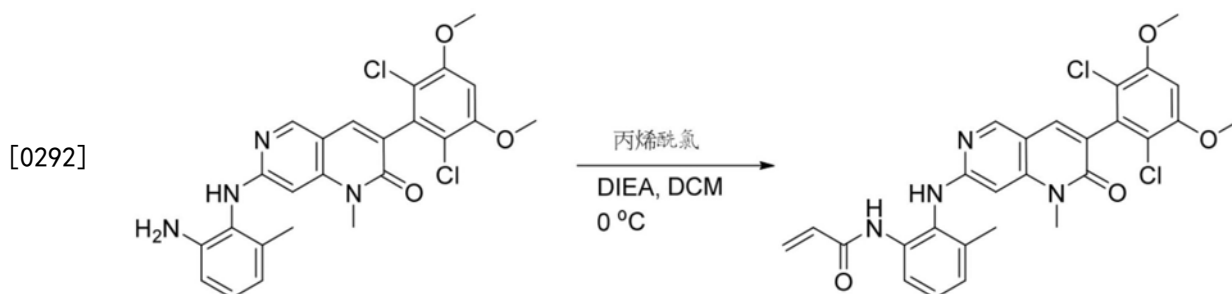
[0287] 使用与化合物30类似的制备程序对3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-((2-甲基-6-硝基苯基)胺基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮进行制备。

[0288] 7-((2-胺基-6-甲基苯基)胺基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮的合成



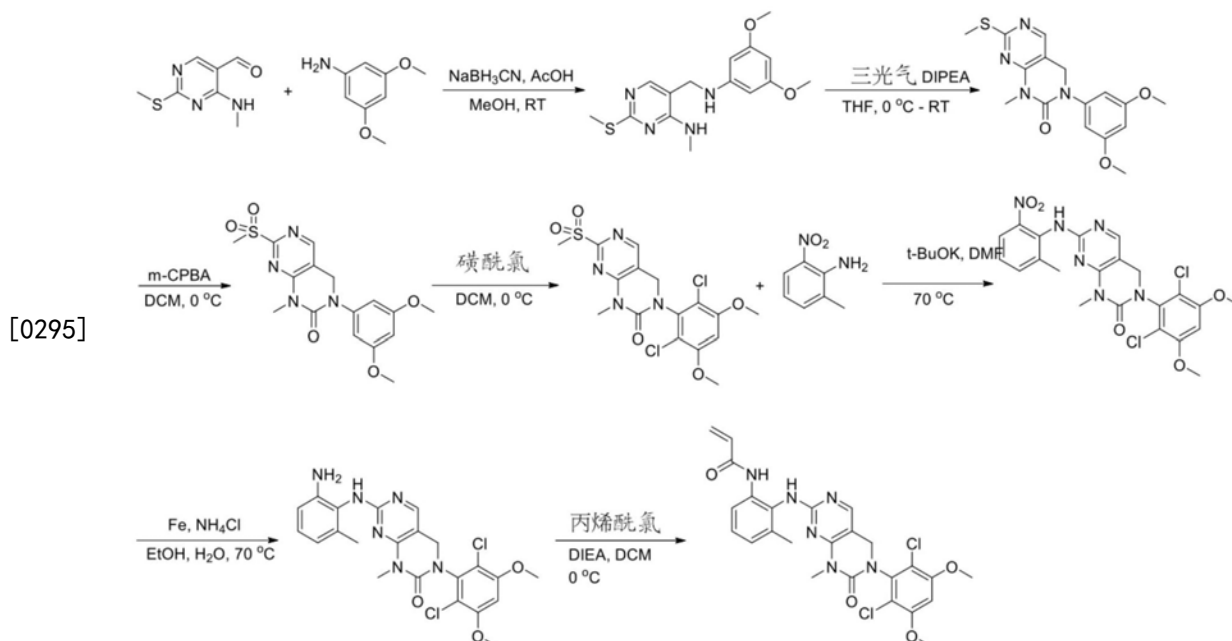
[0290] 使用与化合物30类似的制备程序对7-((2-胺基-6-甲基苯基)胺基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮进行制备。

[0291] 7-((2-胺基-6-甲基苯基)胺基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮的合成

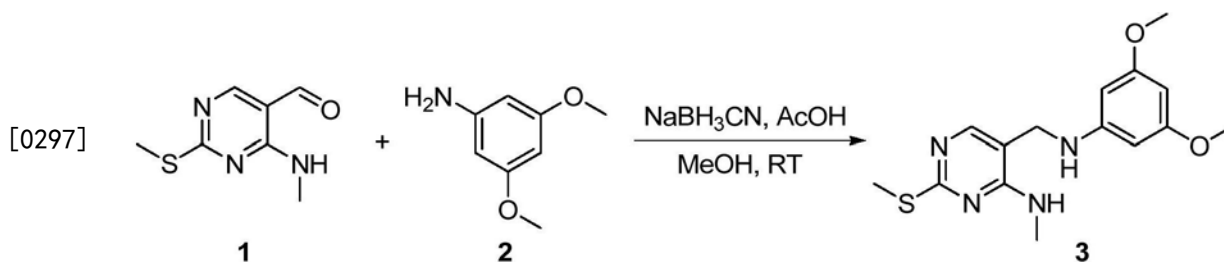


[0293] 使用与化合物30类似的制备程序对7-((2-胺基-6-甲基苯基)胺基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮进行制备。产物可通过使用0-100% EtOAc/DCM梯度进行急骤层析,来加以纯化以得到标题化合物。MS (ES+)  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  需要值: 538, 实验值: 539 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.47 (s, 1H), 8.43 (d, J=10.0Hz, 2H), 7.70 (d, J=12.6Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.46 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.18 (dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.65 (dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

[0294] 实施例6:合成化合物48

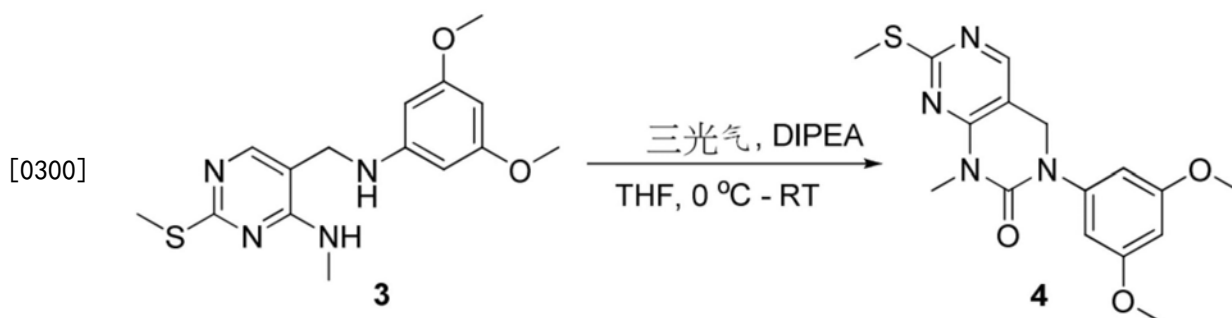


[0296] 5-((3,5-二甲氧基苯基氨基)甲基)-N-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺的合成



[0298] 在室温下搅拌在甲醇(60mL)中的4-(甲胺基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(1.0g, 5.46mmol)及3,5-二甲氧基苯胺(840mg, 5.46mmol)混合物3小时,随后添加氰基硼氢化钠(520mg, 8.20mmol)及1 mL乙酸。接着在室温下对反应混合物再搅拌4小时。LCMS显示反应完成。对该反应用30mL 1N HCl淬灭,接着进行搅拌0.5 小时,且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。分离、合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以得到呈白色固体状的标题化合物(粗物质, 1.2g, 69%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+) C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S需要值: 320, 实验值: 321 [M+H]<sup>+</sup>。

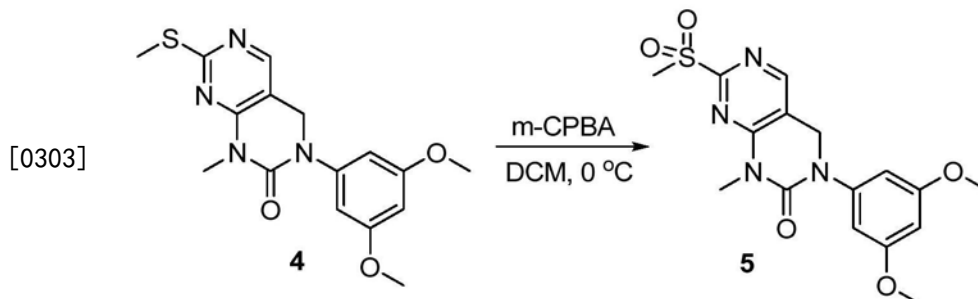
[0299] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲硫基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮的合成



[0301] 在0 °C下向5-((3,5-二甲氧基苯基氨基)甲基)-N-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(1.1g, 3.43mmol)及N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.33 g, 10.30mmol)于10mL THF中的混合物

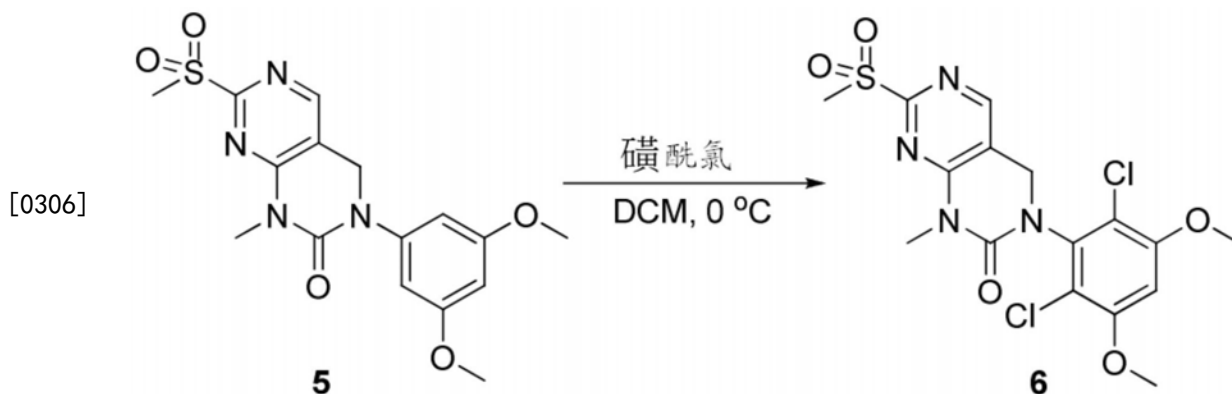
中添加三光气(357mg, 1.20mmol)于5mL THF中的溶液,且搅拌1小时。接着使反应混合物升温至室温且再搅拌5小时。LCMS显示反应完成。反应混合物用水淬灭且用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。分离、合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液及盐水进行洗涤,经硫酸钠干燥,过滤及浓缩,以得到呈白色固体状的标题化合物(粗物质,1.1g, 92%,其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $C_{16}H_{18}N_4O_3S$ 需要值:346,实验值:347[M+H]<sup>+</sup>。

[0302] 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮的合成



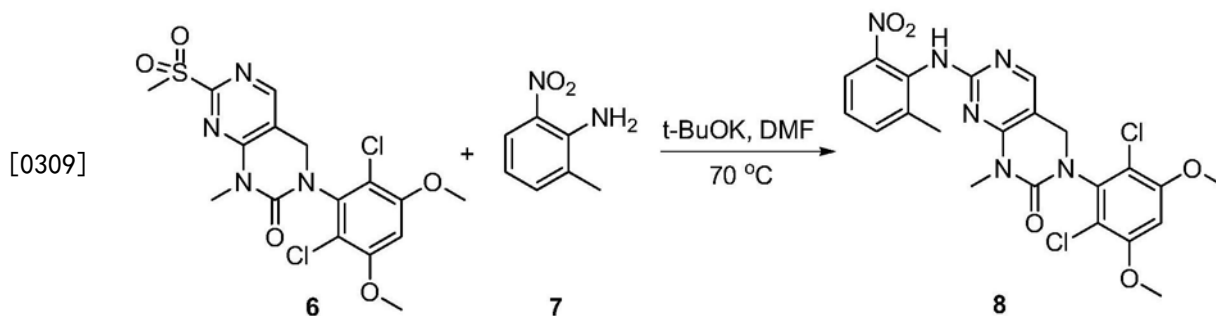
[0304] 在0℃下向3-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲磺基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.0g, 2.89mmol)于20mL二氯甲烷中的溶液中添加3-氯过氧基苯甲酸(1.50g, 8.66mmol),且在0℃下搅拌溶液0.5小时。使混合物升温至室温且搅拌隔夜。LCMS显示反应完成。反应混合物用30mL二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩以得到呈黄色固体状的标题化合物(800mg, 73%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $C_{16}H_{18}N_4O_5S$ 需要值:378,实验值: 379[M+H]<sup>+</sup>。

[0305] 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮合成



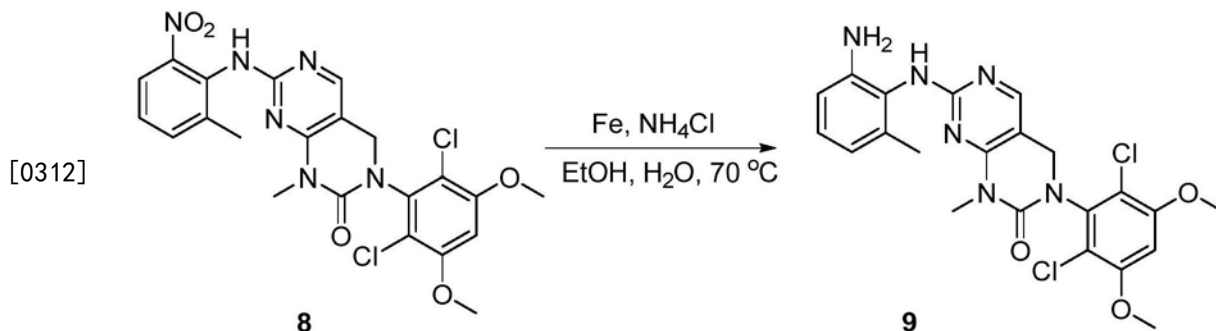
[0307] 在0℃下,向-(3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮(400mg, 1.06mmol)于15mL二氯甲烷中的溶液中添加磺酰氯(285mg, 2.12mmol),并之后在0℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完成。反应混合物用20mL二氯甲烷稀释,用水及盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到呈黄色固体状的标题化合物(450mg, 96%),其可不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $C_{16}H_{16}Cl_2N_4O_5S$ 需要值:446,448,实验值:447,449[M+H]<sup>+</sup>。

[0308] 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-6-硝基苯基氨基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮的合成



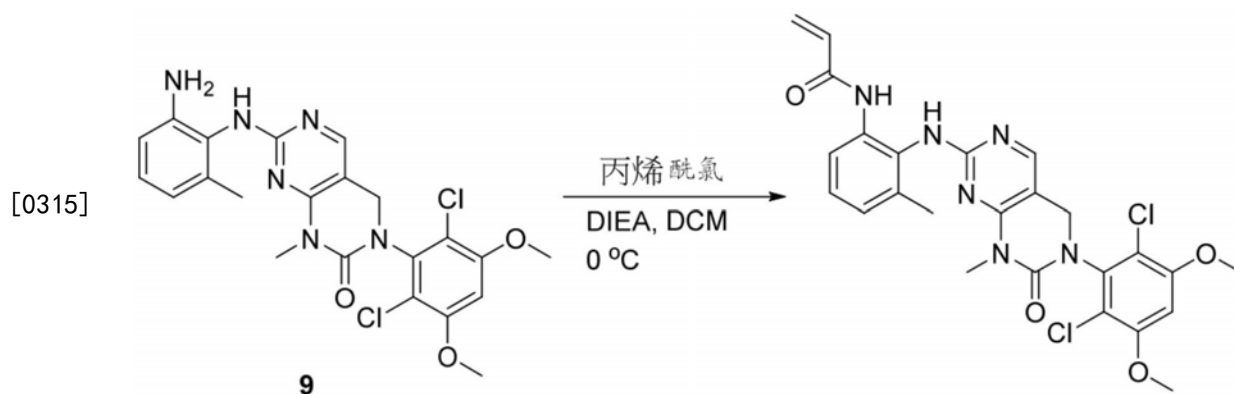
[0310] 在室温下向在5mL N,N-二甲基甲酰胺中的3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(甲基磺酰基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮(450mg, 1.01mmol)及2-甲基-6-硝基苯胺(230mg, 1.51mmol)混合物中添加叔丁醇钾(339mg, 3.02mmol), 并搅拌 0.5 小时。LCMS显示反应完成。混合物用80mL水淬灭, 且经由过滤收集所得沉淀, 并将其干燥以得到呈黄色固体状的标题化合物(290mg, 56%), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>需要值: 518, 520, 实验值: 519, 521 [M+H]<sup>+</sup>。

[0311] (7-(2-氨基-6-甲基苯基氨基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮合成



[0313] 在70℃下对在乙醇(10mL)及水(2mL)中3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-6-硝基苯基氨基)-3,4-二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮(290mg, 0.56mmol)混合物进行搅拌20分钟, 随后添加铁粉(320mg, 5.60mmol)及氯化铵(250mg, 2.79 mmol)。在70℃下再对反应混合物进行搅拌6小时。LCMS显示反应完成。滤出固体, 并对滤液进行浓缩。用乙酸乙酯(30mL)溶解所得残余物, 用水及盐水进行洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤及浓缩。残余物可通过制备型HPLC纯化, 以得到呈白色固体状的标题化合物(27mg, 10%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>需要值: 488, 490, 实验值: 489, 491 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.89 (s, 1H), 7.04 (t, 1H, J=8.0Hz), 6.69 (d, 2H, J=7.5Hz), 6.60 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

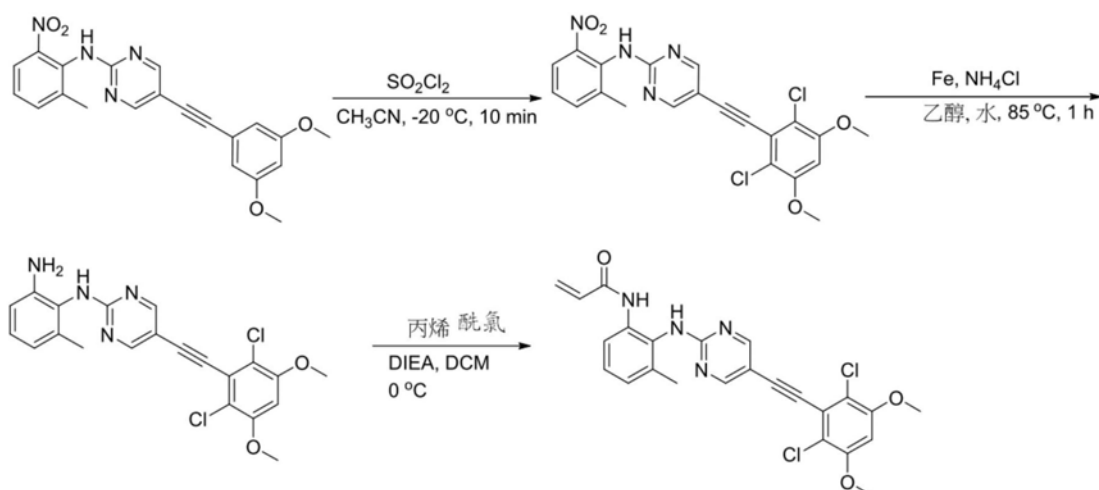
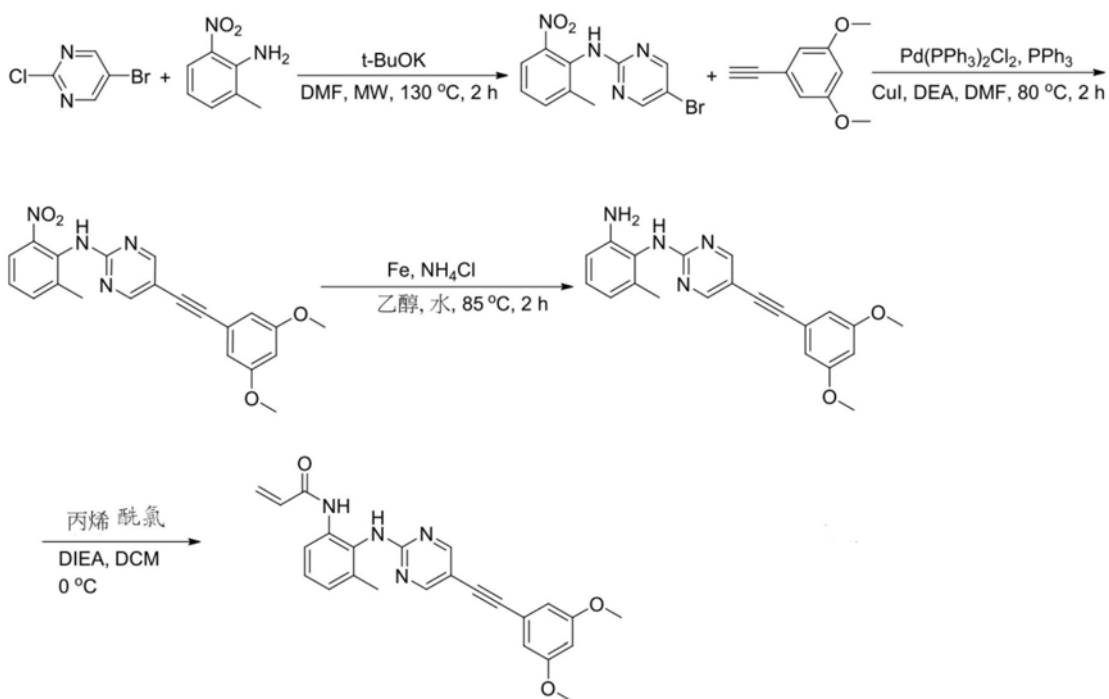
[0314] N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺合成



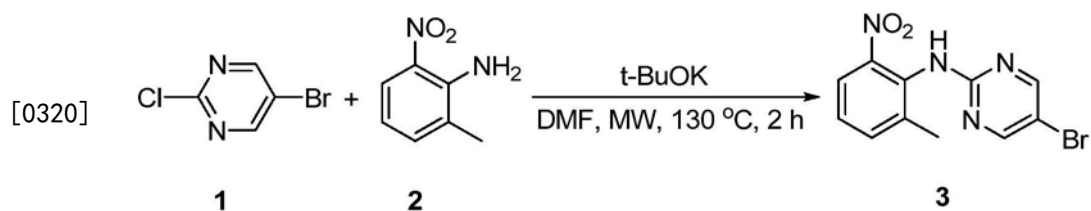
[0316] 使用与化合物30类似的制备程序进行制备N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺。产物借由使用0-10% MeOH/DCM梯度进行急骤层析加以纯化以得到标题化合物。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>需要值:542,实验值:543[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.53 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 2.1Hz, 1H), 5.71 (dd, J=10.2, 2.0Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[0317] 实施例7:合成化合物24及化合物6



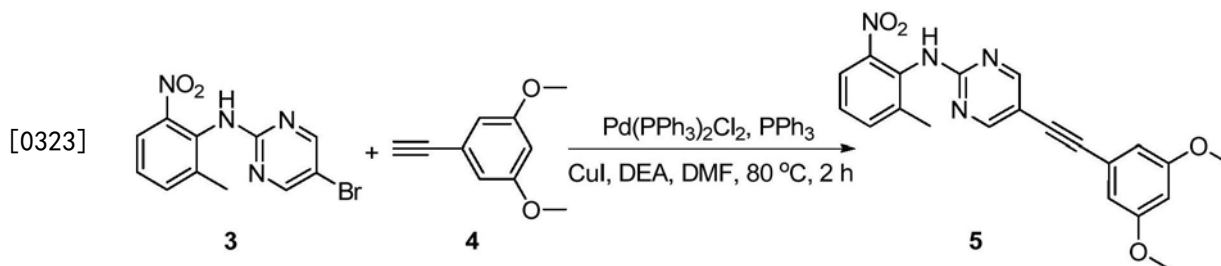


[0319] 5-溴-N-(2-甲基-6-硝基苯基)嘧啶-2-胺的合成



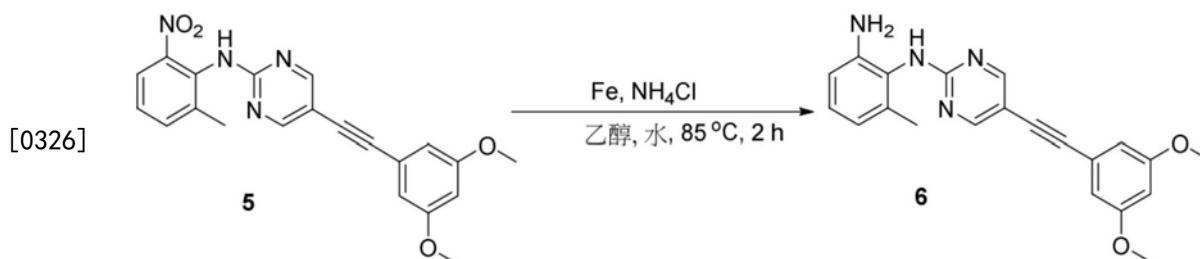
[0321] 向存在于密封管中的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的5-溴-2-氯嘧啶(1.5g, 7.89mmol)及2-甲基-6-硝基苯胺(800mg, 5.26 mmol)溶液添加叔丁醇钾(1.76g, 15.78mmol),并在微波下在 130℃下加热该混合物2小时。LCMS显示反应完成。冷却反应至室温,用水(20mL)进行淬灭,且用乙酸乙酯(3×100mL)进行萃取。分离、合并有机层,用水(50mL)及盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤及浓缩。其中残余物借由硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,以得到呈黄色固体状的标题化合物(500mg, 31%)。MS (ES+)  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}_2$ 需要值:309,311,实验值:310,312[M + H]<sup>+</sup>。

[0322] 合成5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)嘧啶-2-胺



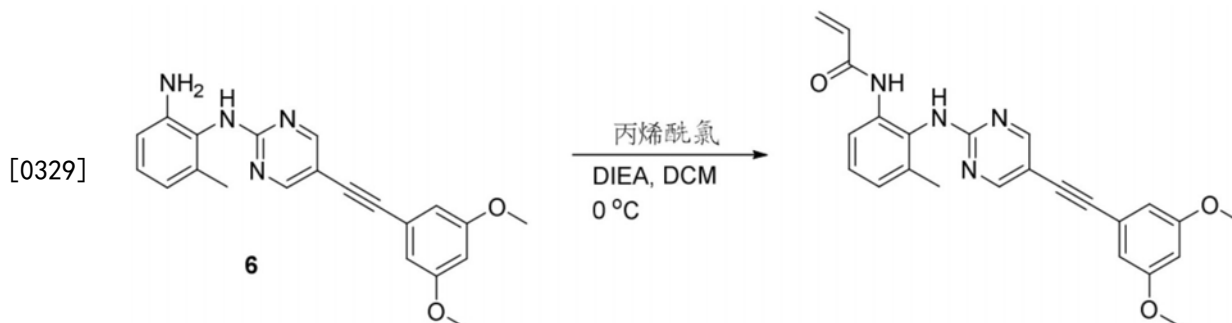
[0324] 将在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的5-溴-N-(2-甲基-6-硝基苯基)嘧啶-2-胺(573mg, 3.0mmol)、1-乙炔基-3,5-二甲氧基苯(483 mg, 3.0mmol)、三苯基膦(157mg, 0.60mmol)、氯化双(三苯基膦)钯(II)(210mg, 0.30mmol)、碘化铜(I)(57mg, 0.30mmol)、以及二乙胺(1.50ml, 15.0mmol)的混合物用氮气进行脱气3次,然后在80℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。冷却混合物至室温,用水(20mL)进行淬灭,并且用乙酸乙酯(3×80mL)进行萃取。分离合并的有机层,用水及盐水进行洗涤,经硫酸钠干燥,过滤及浓缩。其中残余物借由硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)纯化,从而得到呈黄色固体状的标题化合物(460mg, 39%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>需要值:390,实验值:391 [M+H]<sup>+</sup>。

[0325] 合成N<sup>1</sup>-(5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)嘧啶-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺



[0327] 在85℃下对在乙醇(20mL)及水(2mL)中的5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)嘧啶-2-胺(150mg, 0.38 mmol)、铁(171mg, 3.04mmol)及氯化铵(246mg, 4.56mmol)混合物搅拌1小时。LCMS显示反应完成。冷却反应至室温,并滤出其中固体。对滤液进行浓缩,且将残余物借由制备型HPLC纯化以得到呈白色固体状的标题化合物(55mg, 44%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>需要值:360,实验值:361 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.76 (s, 1H), 8.50-8.46 (br, 2H), 6.88 (t, 1H, J=7.0Hz), 6.66 (s, 2H), 6.57 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.54 (s, 1H), 6.44 (d, 1H, J=6.5Hz), 4.74 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.01 (s, 3H)。

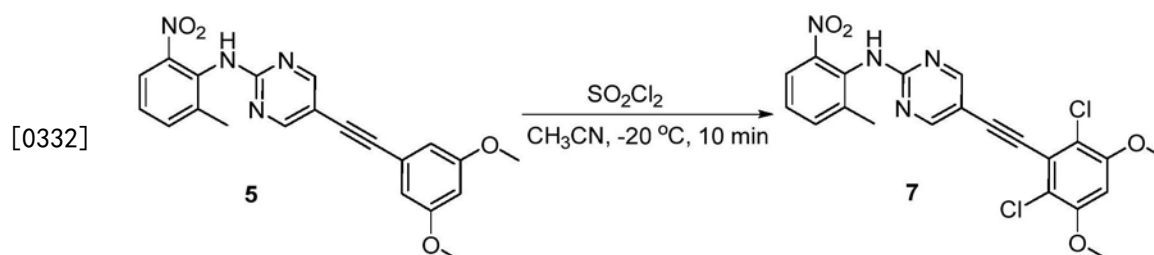
[0328] N-(2-((5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)嘧啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺合成



[0330] 使用与化合物30类似的制备过程来制备N1-(5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)嘧

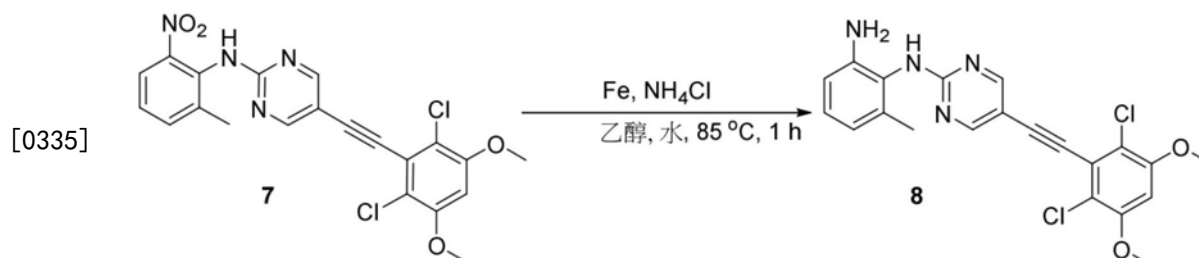
啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺。所得产物将通过使用0-100%EtOAc/己烷梯度进行急骤层析,从而加以纯化以得到标题化合物。MS (ES+)  $C_{24}H_{22}N_4O_3$  需要值:414,实验值:415[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.60-9.38 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.69 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.67 (d, J=2.3Hz, 2H), 6.60-6.45 (m, 2H), 6.22 (dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.71 (dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.12 (s, 3H)。

[0331] 合成5-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)嘧啉-2-胺



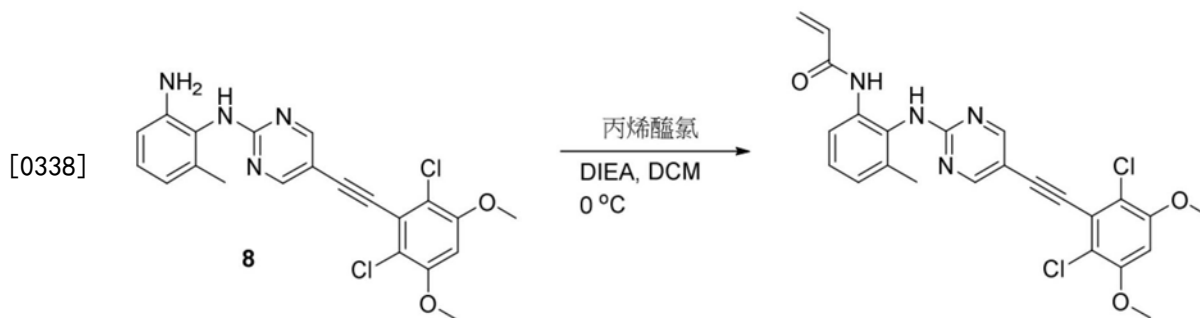
[0333] 在-20℃下向在乙腈(5mL)中的5-((3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)嘧啉-2-胺(50mg, 0.13mmol)溶液中逐滴添加磺酰氯(44mg, 0.33mmol),并且之后再搅拌混合物10 分钟。LCMS显示反应完成,且反应用水(0.5mL)进行淬灭。蒸发其中的溶剂,并将残余物借由制备型HPLC纯化以得到呈黄色固体状的标题化合物(30mg, 50%)。(MS (ES+)  $C_{21}H_{16}Cl_2N_4O_4$  需要值: 459, 461, 实验值: 460, 462[M+H]<sup>+</sup>。

[0334] 合成N<sup>1</sup>-(5-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)嘧啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺



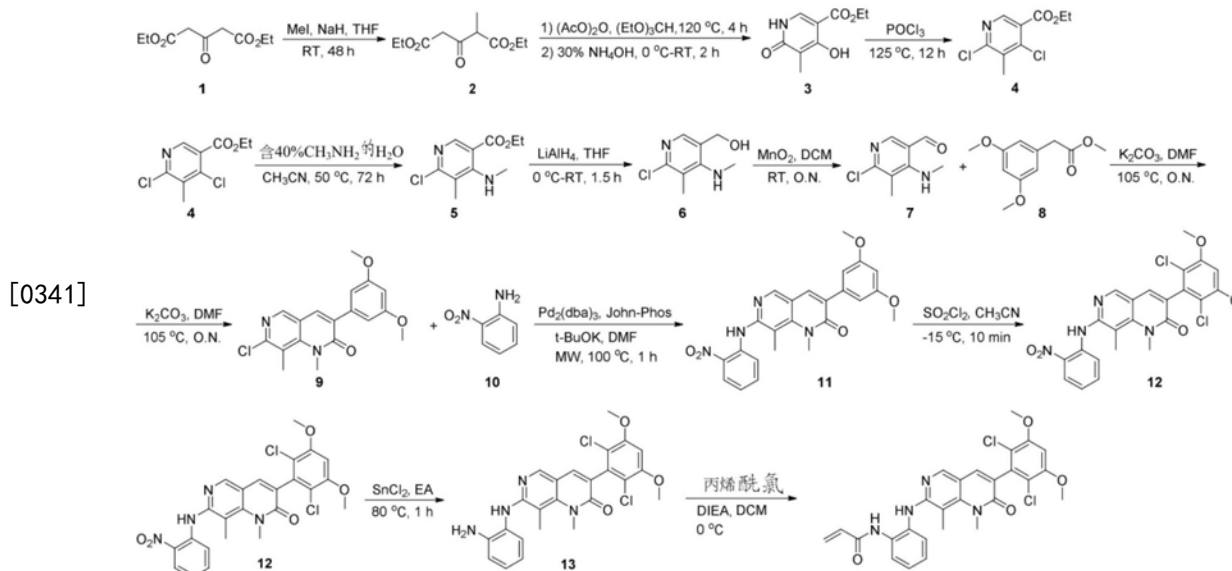
[0336] 在85℃下对存在于乙醇(20mL)及水(2mL)中的5-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)-N-(2-甲基-6-硝基苯基)嘧啉-2-胺(150 mg, 0.33mmol)、铁(147mg, 2.64mmol)及氯化铵(214mg, 3.96 mmol)混合物搅拌1小时。LCMS显示反应完成。冷却反应至室温,并滤出固体。浓缩所得滤液,并将残余物借由制备型HPLC 纯化以得到呈白色固体状的标题化合物(58mg, 35%)。MS (ES+)  $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_2$  需要值:429, 431, 实验值:430, 432[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.90 (s, 1H), 8.55-8.44 (br, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.57 (d, 1H, J=7.6Hz), 6.44 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.75 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.01 (s, 3H)。

[0337] 合成N-(2-((5-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)嘧啉-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺

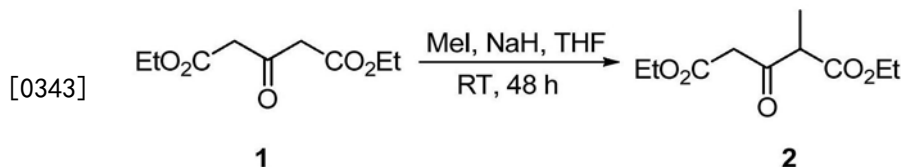


[0339] 使用与化合物30类似的制备步骤来制备N-(2-((5-((2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)乙炔基)吡啶-2-基)胺基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺。所得产物可借由使用0-100%EtOAc/己烷梯度进行急骤层析加以纯化以得到标题化合物。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>需要值:482,实验值:483 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.47 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.53 (dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.22 (dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.70 (dd, J=10.2, 2.1Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。

[0340] 实施例8:合成化合物40

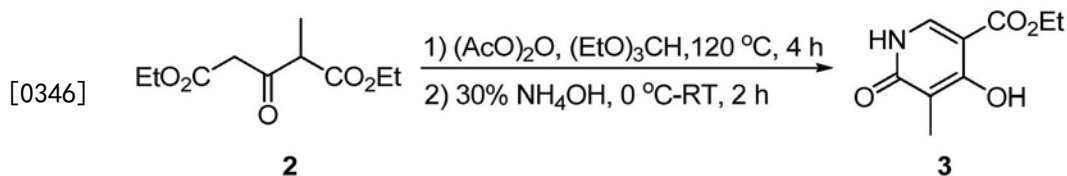


[0342] 合成2-甲基-3-氧代戊二酸二乙酯



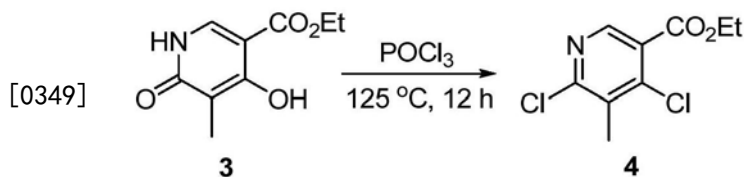
[0344] 在0℃下,将氢化钠(60%,4.8g,120.5mmol)添加到3-氧代戊二酸二乙酯(23.2g,114.8mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中,并在室温下搅拌反应混合物30分钟,随后添加碘甲烷(7.15ml,114.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物48小时,用水(500mL)进行淬灭,并用乙酸乙酯(500mL×3)萃取。分离、合并有机层,用水(200mL)及盐水(200mL)对其进行洗涤,经硫酸钠干燥,过滤及浓缩。其中的残余物将借由硅胶管柱(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化以得到呈无色油状的标题化合物(9g,36%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>需要值:216,实验值:217 [M+H]<sup>+</sup>。

[0345] 合成4-羟基-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯



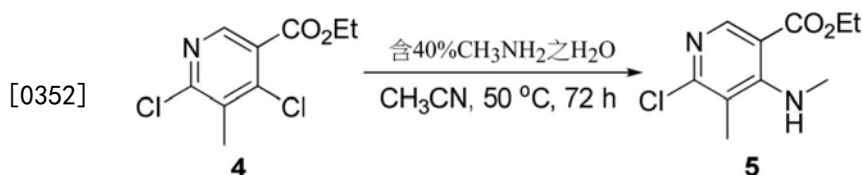
[0347] 向2-甲基-3-氧代戊二酸二乙酯(10g, 46.25mmol)的1,1'-三氧烷二基二丙-1-酮(400mL)溶液中添加三乙氧基甲烷(38mL, 231.25mmol),并且在120℃下加热混合物4小时,随后在0℃下添加30%氨(600mL)。在室温下再将反应混合物搅拌2小时。LCMS监测所述反应完成。经由过滤收集所得沉淀,并将其溶解于二氯甲烷(400mL)中。滤出固体,并对滤液进行浓缩从而得到呈黄色固体状的标题化合物(5.5g,粗物质)。MS (ES+) C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>需要值:197,实验值:198 [M+H]<sup>+</sup>。

[0348] 合成4,6-二氯-5-甲基烟碱酸乙酯



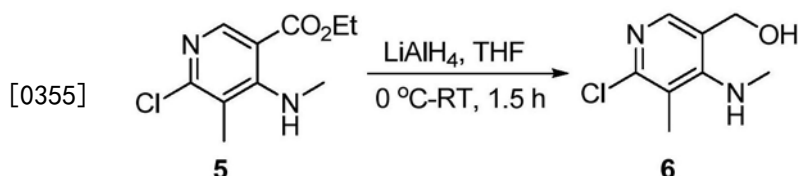
[0350] 在125℃下,将4-羟基-5-甲基-6-氧代基-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(5.0g, 21.4mmol)的磷酰三氯(100mL)溶液回流12小时。LCMS监测该反应的完成。将其中大多数的磷酰三氯蒸发,并逐滴将残余物添加至冰水(100mL)中。所得的混合物用碳酸钠水溶液(50mL)进行中和,并且用乙酸乙酯(200mL)萃取。分离、合并有机层,用水及盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且进行浓缩。所得残余物将借由硅胶管柱(石油醚:乙酸乙酯=15:1)纯化以得到呈黄色油状的标题化合物(1.6g, 32%)。MS (ES+) C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>需要值:232, 234,实验值:233, 235 [M+H]<sup>+</sup>。

[0351] 合成6-氯-5-甲基-4-(甲胺基)烟碱酸乙酯



[0353] 向4,6-二氯-5-甲基烟碱酸乙酯(2.6g, 11.1mmol)于乙腈(60 mL)中的溶液中逐滴添加含40%甲胺的水(689mg, 22.2mmol, 60mL),且在50℃下搅拌混合物72小时。LCMS监测到反应完成。浓缩反应混合物且用乙酸乙酯(100mL)萃取。分离、合并有机层,用水及盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤且浓缩。残余物借由硅胶管柱(石油醚:乙酸乙酯=2:1)纯化以得到呈无色油状的标题化合物(2.05g, 81%)。MS (ES+) C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>需要值:228, 230,实验值:229, 231 [M+H]<sup>+</sup>。

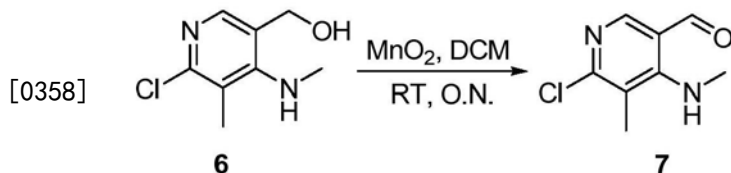
[0354] 合成(6-氯-5-甲基-4-(甲胺基)吡啶-3-基)甲醇



[0356] 在0℃下,将氢化锂铝添加到6-氯-5-甲基-4-(甲胺基)烟碱酸乙酯(2.0g,

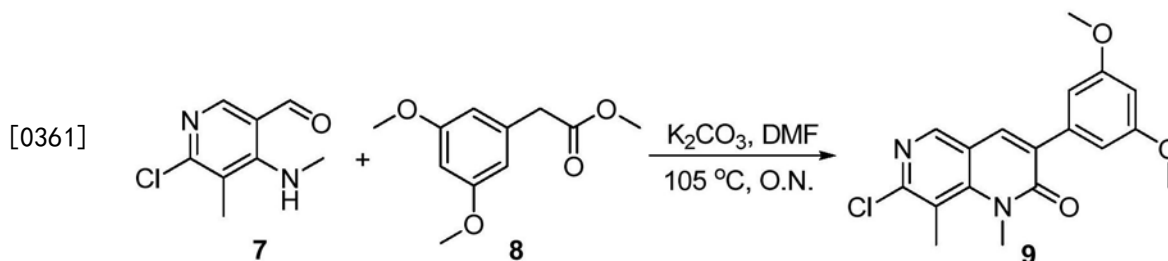
8.8mmol)的四氢呋喃(60mL)的溶液中,并在室温下搅拌混合物1.5小时。LCMS监测到反应的完成。将反应用硫酸钠十水合物(1.5g)进行淬灭,并且进行过滤。浓缩滤液从而得到呈白色固体状的标题化合物(1.4g,粗物质)。MS (ES+)  $C_8H_{11}ClN_2O$  需要值:186,188,实验值:187,189  $[M+H]^+$ 。

[0357] 合成6-氯-5-甲基-4-(甲胺基)烟碱甲醛



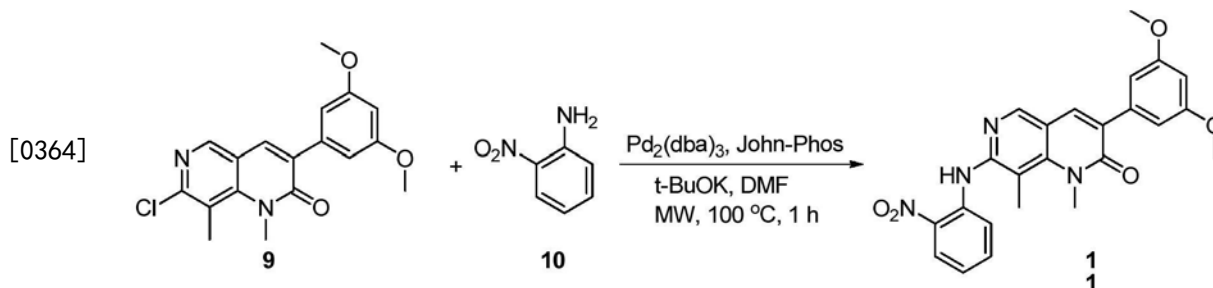
[0359] 在室温下,将存在于二氯甲烷(100mL)中的(6-氯-5-甲基-4-(甲胺基)吡啶-3-基)甲醇(1.4g,8.0mmol)和氧化锰(2.8g,32 mmol)的混合物搅拌4小时。LCMS监测到反应完成。滤出固体,并浓缩滤液从而得到呈黄色油状的标题化合物(1.2g,粗物质)。MS (ES+)  $C_8H_9ClN_2O$ 需要值:184,186,实验值:185,187  $[M+H]^+$ 。

[0360] 合成7-氯-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮



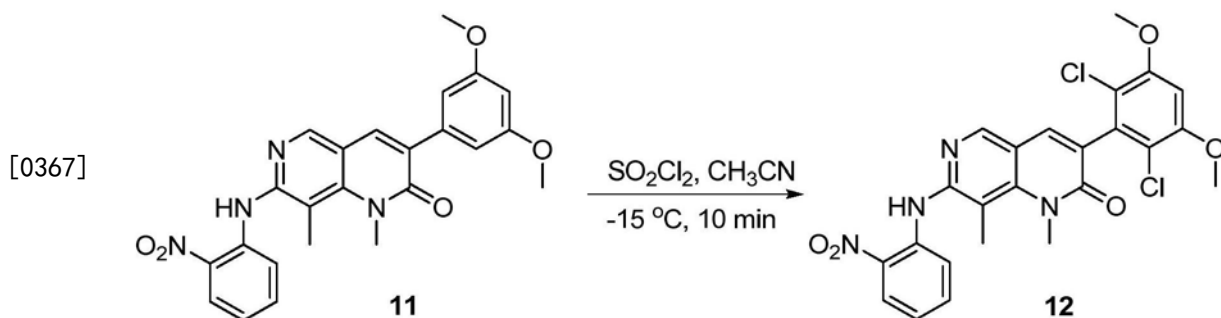
[0362] 将存在于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的6-氯-5-甲基-4-(甲胺基)烟碱甲醛(3.11g,16.8mmol)、2-(3,5-二甲氧基苯基)乙酸甲酯(4.25g,20.2mmol)及碳酸钾(2.8g,20.3mmol)的混合物在105℃下进行隔夜搅拌。LCMS监测到反应的完成。将反应混合物冷却至室温,并且用水淬灭。过滤所得沉淀,并对其进行干燥以得到呈黄色固体状的标题化合物(5.5g,粗物质)。MS (ES+)  $C_{18}H_{17}ClN_2O_3$ 需要值:344,346,实验值:345,347  $[M+H]^+$ 。

[0363] 合成3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-7-(2-硝基苯基氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮



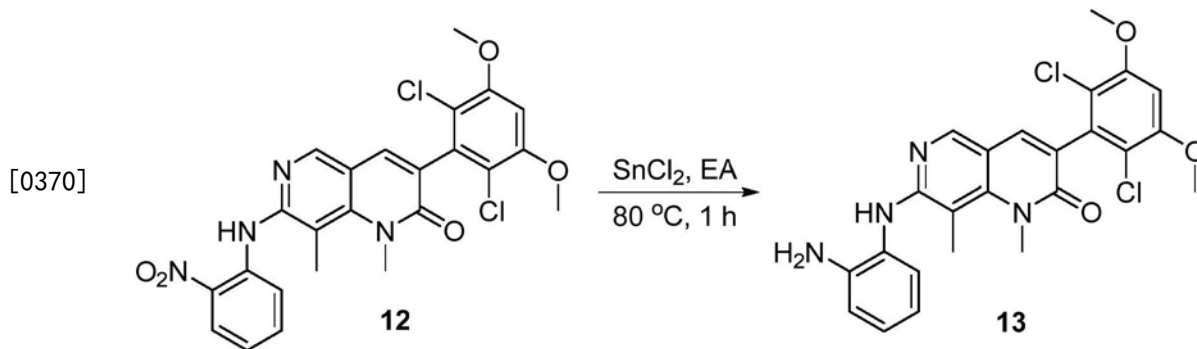
[0365] 在微波条件下,在100℃下将密封管中的存在于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的7-氯-3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮(800mg,2.32mmol)、2-硝基苯胺(320mg,2.32 mmol)、Pd2(dba)3(100mg)、John-Phos(100mg)及叔丁醇钾(480 mg,4.64mmol)的混合物加热1小时。LCMS监测到反应的完成。浓缩混合物,并且借由制备型HPLC纯化以得到呈棕色固体状的标题化合物(150mg,15%)。MS (ES+)  $C_{24}H_{22}N_4O_5$ 需要值:446,实验值:447  $[M+H]^+$ 。

[0366] 合成3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-7-(2-硝基苯基氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮



[0368] 在-15℃下,将磺酰氯(185mg,1.35mmol)添加到3-(3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-7-(2-硝基苯基氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(120 mg,0.27mmol)的乙腈(120mL)溶液中,并且在-15℃下搅拌该混合物10分钟。LCMS监测到反应的完成。将反应混合物用水(1 mL)淬灭,并且进行浓缩。经由过滤收集沉淀,用丙酮/石油醚(1:5) 对所述沉淀进行洗涤,并进行干燥以得到呈白色固体状的标题化合物(100mg,72%)。MS (ES+)  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5$  需要值:514, 516, 实验值: 515, 517  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

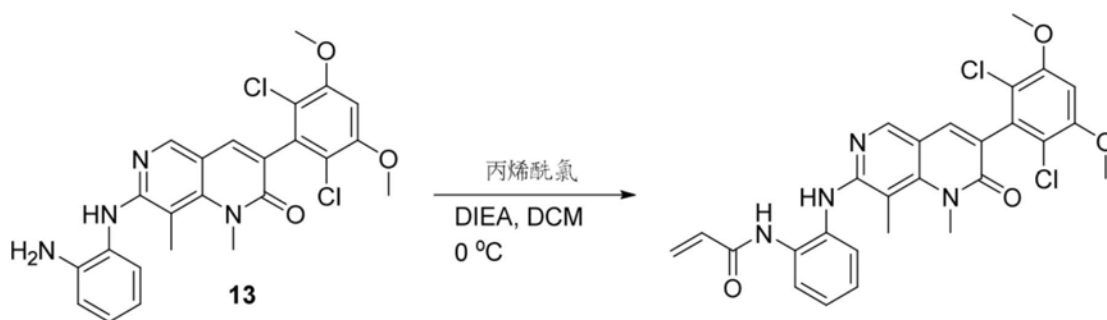
[0369] 合成7-(2-氨基苯基氨基)-3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-1,6-萘啶-2(1H)-酮



[0371] 将氯化亚锡(150mg,0.8mmol)添加到3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-7-(2-硝基苯基氨基)-1,6-萘啶-2(1H)-酮(100 mg,0.2mmol)的乙酸乙酯(20mL)的溶液中,并在80℃下将混合物搅拌1小时。LCMS监测到反应的完成。滤出固体,且对滤液进行浓缩。将残余物借由制备型HPLC纯化以得到呈黄色固体状的标题化合物(38.6mg,41%)。MS (ES+)  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$  需要值:484,486,实验值:485,487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm 8.24 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.03 (d, 1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.97 (s, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

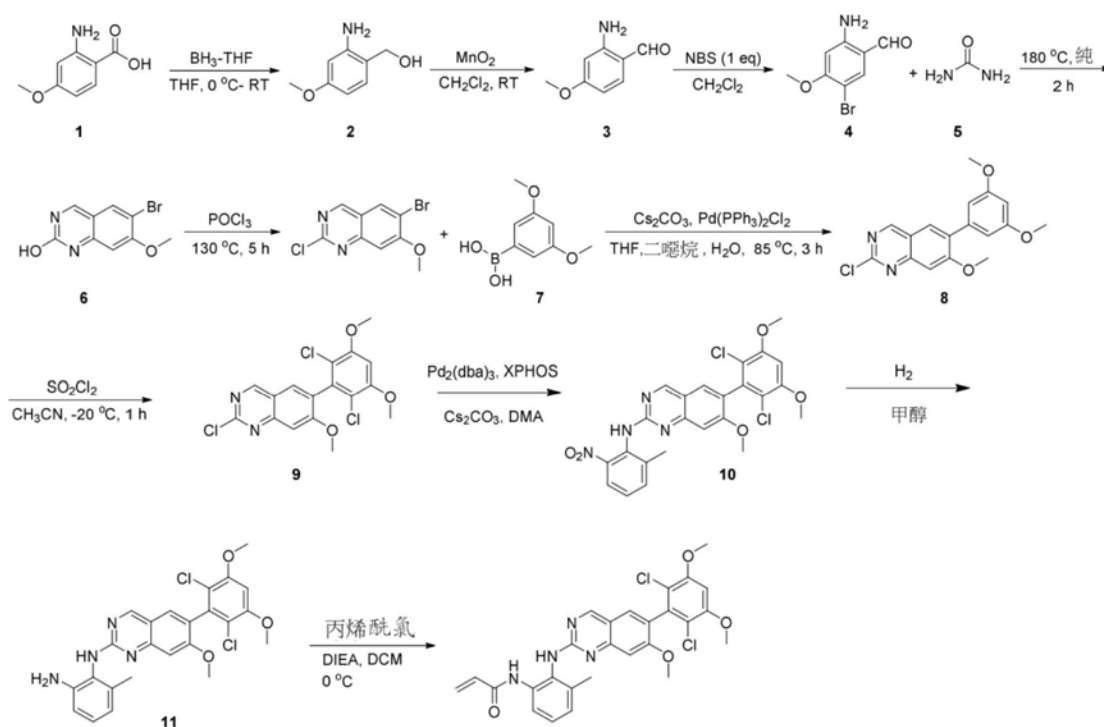
[0372] 合成N-(2-((3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-氧代基-1,2-二氢-1,6-萘啶-7-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[0373]



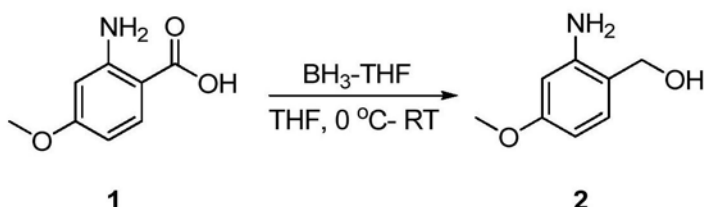
[0374] 使用与化合物30类似的制备步骤来制备N-(2-((3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,6-萘啶-7-基)氨基)苯基)丙烯酰胺。所得产物将通过使用0-5%MeOH/DCM梯度进行制备型薄层层析,从而加以纯化以得到标题化合物。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>需要值:538,实验值:539[M+H]<sup>+</sup>。

[0375] 实施例9:合成化合物42



[0377] 合成(2-氨基-4-甲氧基苯基)甲醇

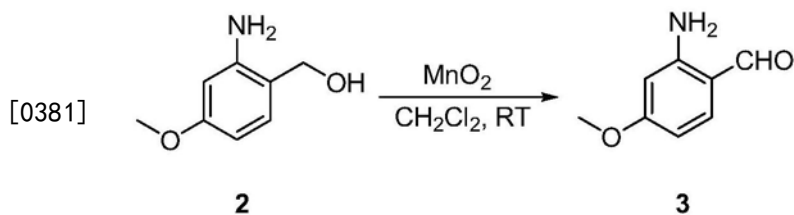
[0378]



[0379] 在0℃下,将含硼氢化物的THF (450mL,450mmol) 添加到 2-氨基-4-甲氧基苯甲酸 (15.0g,89.8mmol) 的THF (300mL) 的溶液中,并将反应混合物在室温下进行隔夜搅拌。LCMS 显示反应的完成。反应用水 (150mL) 进行淬灭,并且用乙酸乙酯 (500mL×3) 萃取。分离、合并有机层,用水 (200mL) 及盐水 (200mL) 进行洗涤,经硫酸钠干燥,过滤以及浓缩以得到标题化合物。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>需要值:153,实验值:154[M+H]<sup>+</sup>。

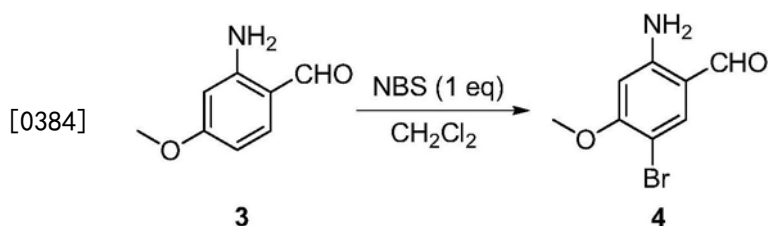
[0380] 合成2-氨基-4-甲氧基苯甲醛





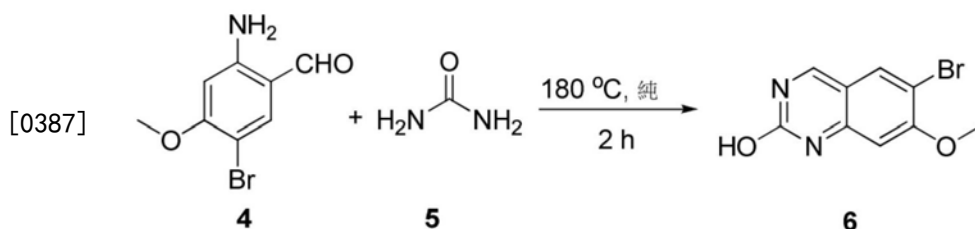
[0382] 将存在于二氯甲烷(300mL)中的(2-氨基-4-甲氧基苯基)甲醇(20g,131.0mmol)及氧化锰(68g,786.0mmol)的混合物在室温下搅拌隔夜。LCMS显示反应的完成。滤出其中固体,并浓缩滤液。将残余物借由硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=6:1)纯化以得到呈黄色固体状的标题化合物(7g,35%)。MS (ES+)  $C_8H_9NO_2$ 需要值: 151,实验值:152  $[M+H]^+$ 。

[0383] 合成2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲醛



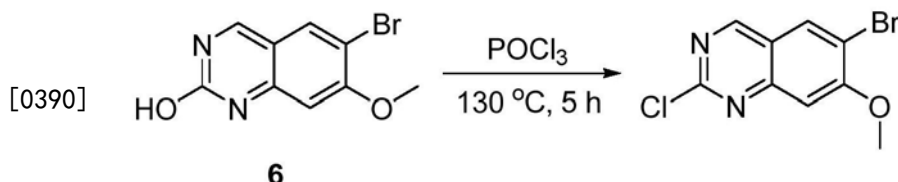
[0385] 将N-溴丁二酰亚胺(7g,39.7mmol)添加到2-氨基-4-甲氧基苯甲醛(6g,39.7mmol)的二氯甲烷(100mL)的搅拌溶液中。LCMS 监测该反应,直至起始物质完全消耗。反应混合物用二氯甲烷和水进行稀释。分离的有机层可经硫酸钠干燥、过滤并浓缩以得到呈黄色固体状的标题化合物(5g,56%)。MS (ES+)  $C_8H_8BrNO_2$ 需要值: 229,231,实验值:230,232  $[M+H]^+$ 。

[0386] 合成6-溴-7-甲氧基喹唑啉-2-醇



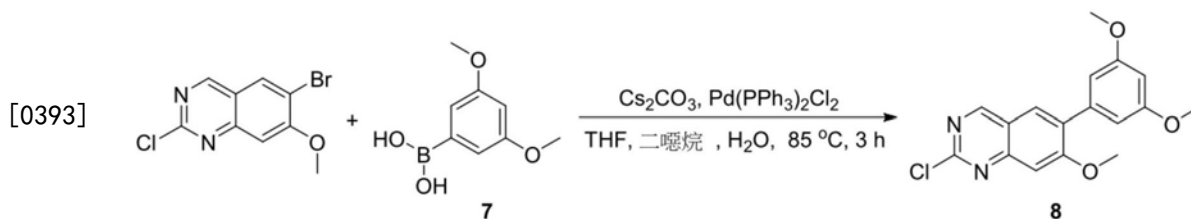
[0388] 在180℃下,搅拌2-氨基-5-溴-4-甲氧基苯甲醛(3g,13.1mmol) 及脲(12g,196.5mmol)的混合物2小时。LCMS显示反应完成。冷却反应混合物至室温,且用水(3×100mL)洗涤。收集沉淀且干燥以得到呈黄色固体状的标题化合物(3g,粗物质)。MS (ES+)  $C_8H_7BrN_2O_2$ 需要值:254,256,实验值:255,257  $[M+H]^+$ 。

[0389] 合成6-溴-2-氯-7-甲氧基喹唑啉



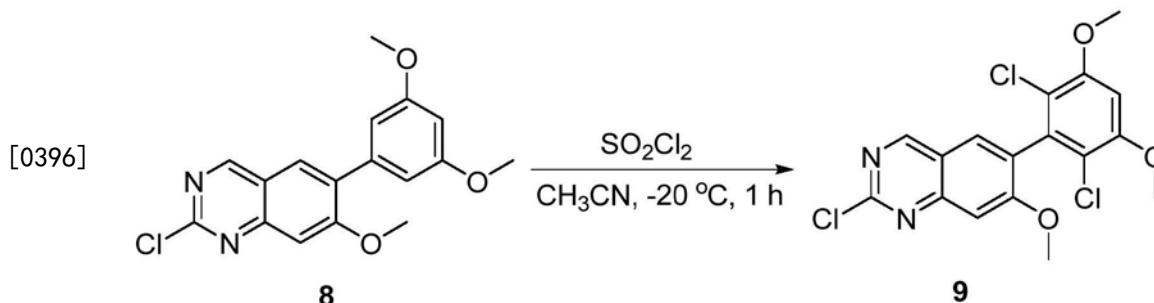
[0391] 在130℃下,使6-溴-7-甲氧基喹唑啉-2-醇(3.0g,11.8mmol) 的磷酸三氯(30mL)的溶液回流5小时。LCMS显示反应完成。冷却反应至室温,且蒸发大多数的磷酸三氯。逐滴将残余物添加至冰水(100mL)中,且经由过滤收集所得沉淀以得到呈黄色固体状的标题化合物(2.4g,75%)。MS (ES+)  $C_9H_6BrClN_2O$ 需要值:272,274,实验值:273,275  $[M+H]^+$ 。

[0392] 合成2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉



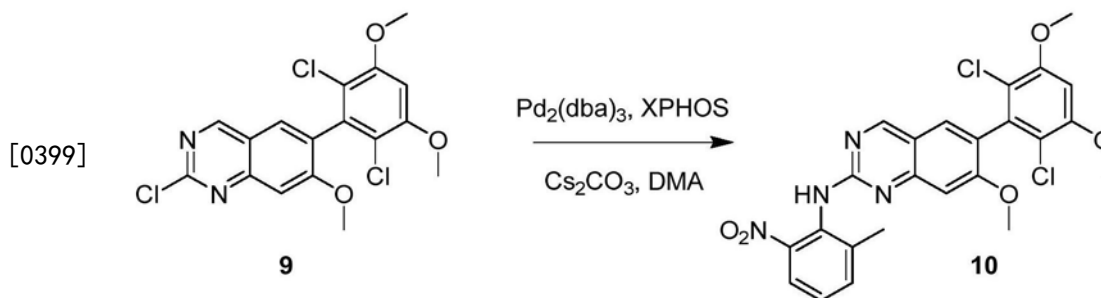
[0394] 将存在于THF (10mL)、二恶烷 (10mL) 及水 (2mL) 中的6-溴-2-氯-7-甲氧基喹啉 (2.4g, 8.82mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸 (1.6g, 8.82mmol)、碳酸铯 (8.6g, 26.46mmol) 以及Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 g, 2.1mmol) 混合物用氮气脱气3次, 且在85℃下将其搅拌 3小时。LCMS监测到反应完成。将混合物冷却至室温, 且用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取。分离、合并有机层, 用水及盐水洗涤, 经硫酸钠干燥、过滤且浓缩。将残余物借由硅胶层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:4) 纯化以得到呈白色固体状的标题化合物 (1.1g, 38%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 需要值: 330, 332, 实验值: 331, 333 [M+H]<sup>+</sup>。

[0395] 合成2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹啉



[0397] 将磺酰氯 (205mg, 1.52mmol) 添加到2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹啉 (200mg, 0.61mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液中, 且在-20℃下搅拌混合物1小时。将反应用水 (1mL) 淬灭, 且在减压下浓缩。所得沉淀用乙腈洗涤, 并将其干燥以得到呈白色固体状的标题化合物 (120mg, 50%)。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 需要值: 398, 实验值: 399, 401 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.43 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.93 (s, 3H)。

[0398] 合成6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)喹啉-2-胺

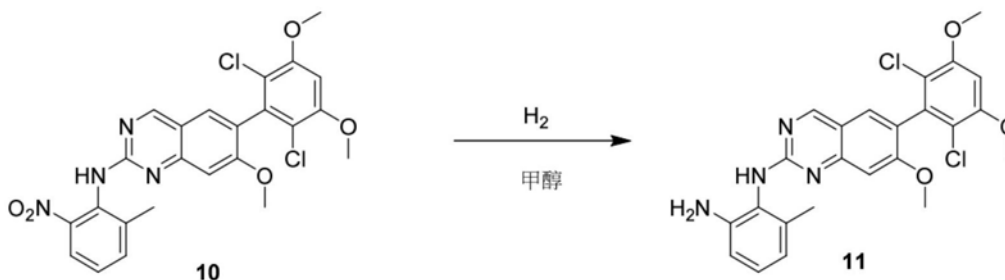


[0400] 使用与化合物30类似的制备步骤进行6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基-N-(2-甲基-6-硝基苯基)喹啉-2-胺的制备。所得产物将通过使用0-100%EtOAc/己烷梯度进行急骤层析, 从而加以纯化以得到标题化合物。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 需要值: 514, 实验值: 515 [M+H]<sup>+</sup>。

[0401] 合成N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹啉-2-基)-6-甲基苯-

1,2-二胺

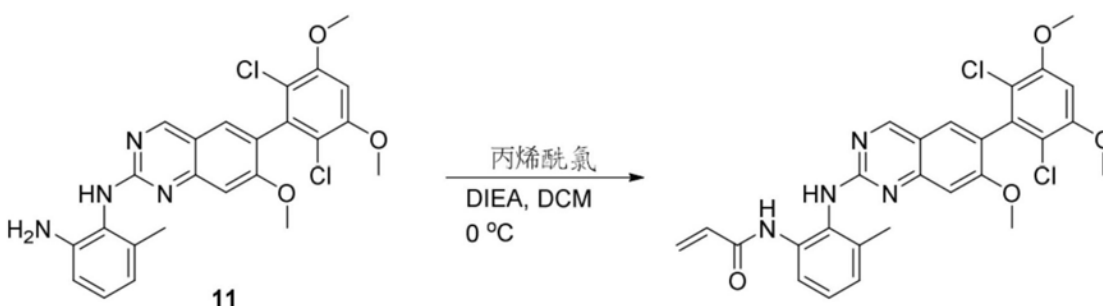
[0402]



[0403] 使用与化合物30类似的制备步骤进行N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺的制备。反应产物经硅藻土过滤,以便得到粗产物。MS (ES+)  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$  需要值:484,实验值:485  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

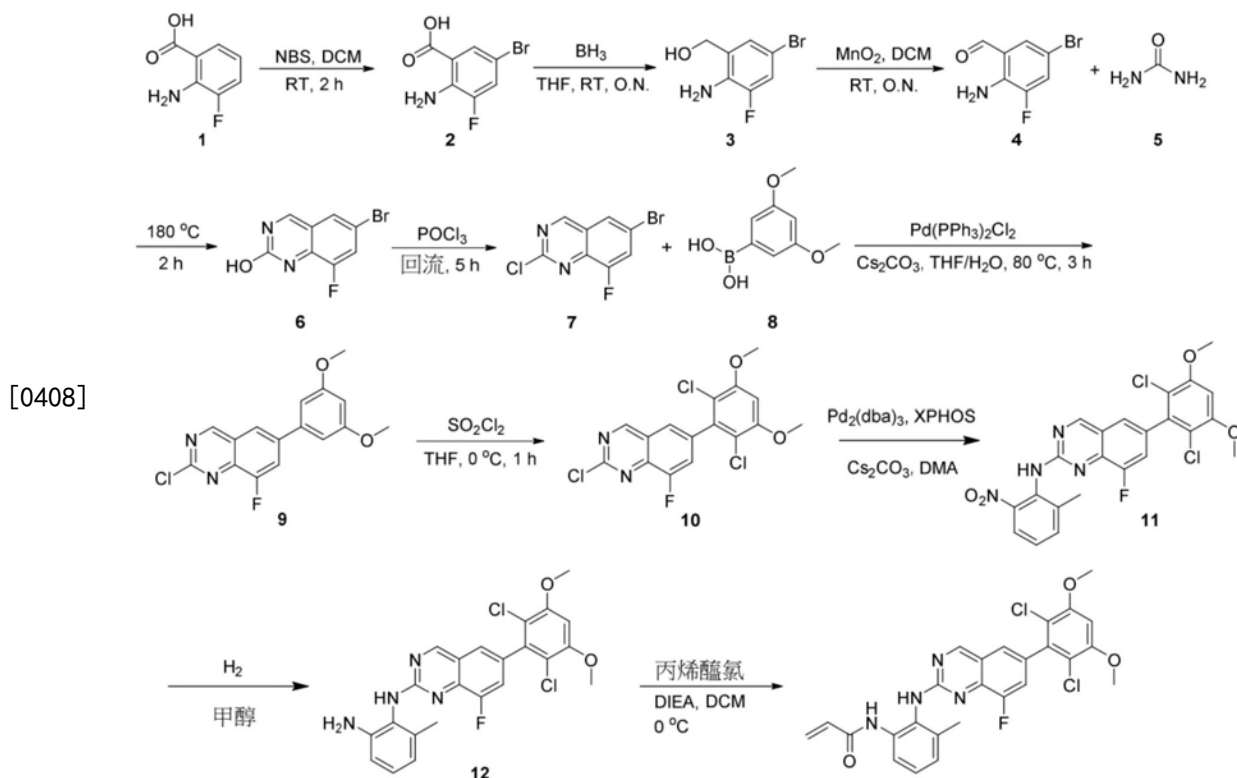
[0404] 合成N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺

[0405]

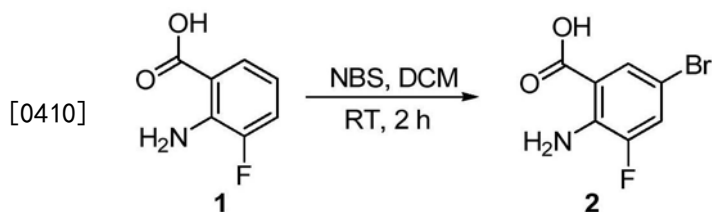


[0406] 使用与化合物30类似的制备步骤进行N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-7-甲氧基喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺的制备。所得产物将通过使用0-10% MeOH/DCM梯度进行急骤层析加以纯化以得到标题化合物。MS (ES+)  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$  需要值:538,实验值:539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0407] 实施例10:合成化合物34

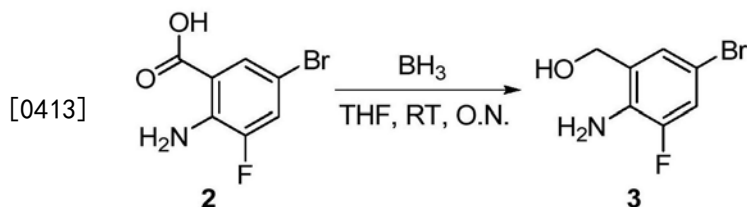


[0409] 合成2-氨基-5-溴-3-氟苯甲酸



[0411] 将N-溴丁二酰亚胺(12.46g, 70mmol)添加到2-氨基-3-氟苯甲酸(10.85g, 70mmol)的二氯甲烷(175mL)溶液中,并且在室温下搅拌该混合物2小时。LCMS显示反应完成。过滤所得沉淀,并且用二氯甲烷(100mL\*3)进行洗涤,从而得到呈灰色固体状的标题化合物(12.7g, 78%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFN}_2\text{O}_2$  需要值: 233, 235, 实验值: 232, 234  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

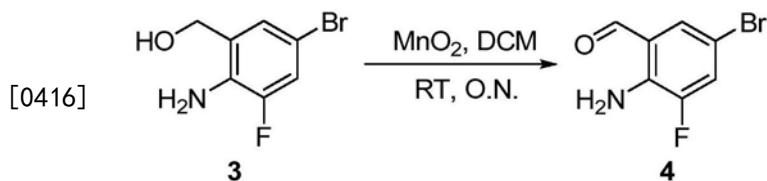
[0412] 合成(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)甲醇



[0414] 在0℃下,将含硼氢化物的THF(1M, 310mL)添加到2-氨基-5-溴-3-氟苯甲酸(14.5g, 62.2mmol)的THF(150mL)溶液中,并将反应混合物在室温下进行隔夜搅拌。LCMS显示反应完成。将反应用甲醇(150mL)进行淬灭,在真空中对其进行浓缩,用碳酸氢钠水溶液(400mL)稀释,并且用乙酸乙酯(200mL\*3)萃取。分离、合并有机层,用水(200mL)及盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥、过滤以及浓缩,以得到标题化合物(13.0g, 粗物质),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。MS (ES+)  $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrFNO}$  需要值: 219, 221, 实验值: 220, 222  $[\text{M}+$

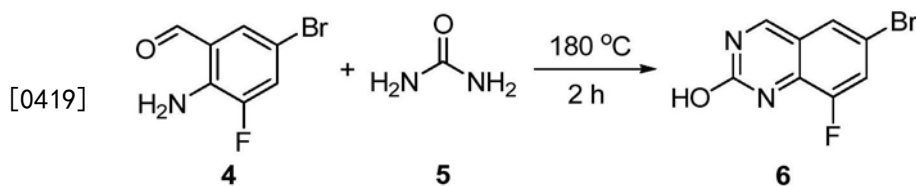
H]<sup>+</sup>。

[0415] 合成2-氨基-5-溴-3-氟苯甲醛



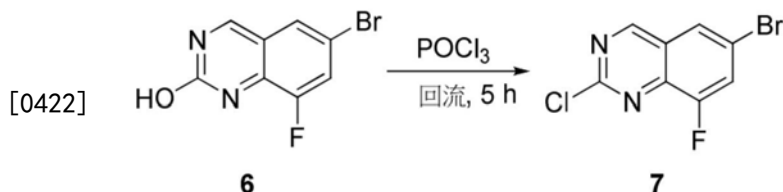
[0417] 将存在于二氯甲烷(400mL)中的(2-氨基-5-溴-3-氟苯基)甲醇(13g, 59.4mmol)及氧化锰(31g, 356.4mmol)混合物在室温下进行隔夜搅拌。TLC显示其中的起始物质完全消耗完全。滤出其中的固体,并对滤液进行浓缩,从而得到呈淡黄色固体状的标题化合物(11g, 85%),其不经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

[0418] 合成6-溴-8-氟喹唑啉-2-醇



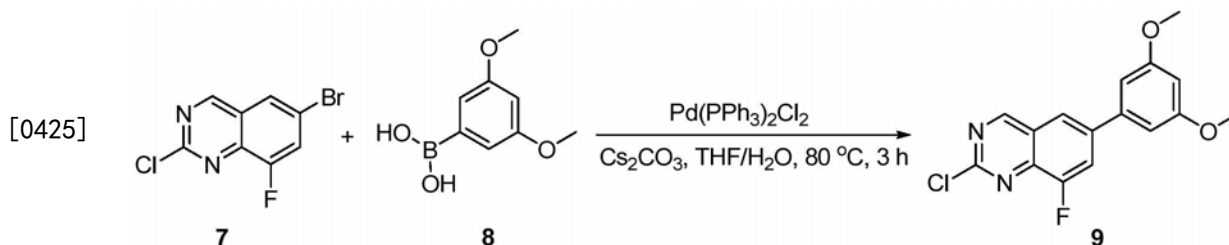
[0420] 在 $180^\circ\text{C}$ 下,加热2-氨基-5-溴-3-氟苯甲醛(2.17g, 10mmol)及脲(9g, 150mmol)的搅拌混合物2小时。用LCMS显示反应的完成。冷却反应混合物至室温,且过滤所得沉淀并用水(500mL\*3)洗涤。借由与甲苯共蒸发3次来完全移除捕集的水分。获得呈黄色固体状的标题化合物(2g, 83%)。MS (ES<sup>+</sup>)  $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrFN}_2\text{O}$ 需要值: 242, 244, 实验值: 243, 245  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0421] 合成6-溴-2-氯喹唑啉



[0423] 使6-溴喹唑啉-2-醇(9.72g, 40mmol)于氧氯化磷(100mL)中的溶液回流5小时。LCMS显示反应完成。冷却反应至室温,且在减压下移除大多数氧氯化磷。逐滴添加残余物至冰水(500mL)中,且借由过滤收集所得沉淀以得到呈黄色固体状的标题化合物(9g, 87%)。MS (ES<sup>+</sup>)  $\text{C}_8\text{H}_3\text{BrClFN}_2$ 需要值: 260, 262, 实验值: 261, 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

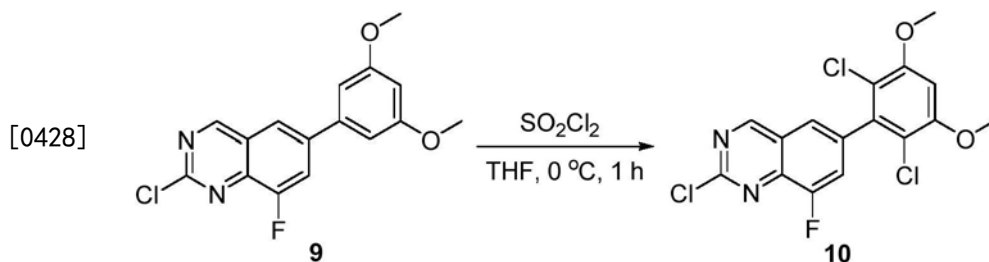
[0424] 合成2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹唑啉



[0426] 将存在于THF(200mL)及水(10mL)中的6-溴-2-氯-8-氟喹唑啉(4.0g, 15.4mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸(4.47g, 16.9mmol)、碳酸铯(10.0g, 30.8mmol)及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (236mg, 0.77mmol)的混合物用氮气脱气3次,且在 $80^\circ\text{C}$ 下搅拌3小时。TLC与LCMS两者均显示反应完成。冷却反应混合物至室温且直接浓缩。残余物借由硅胶层析(石油醚:二氯甲烷

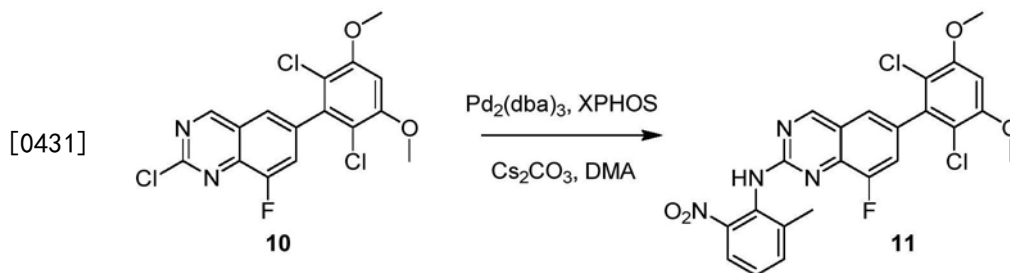
=2:1至1:1)纯化以得到呈黄色固体状的标题化合物(2.5g, 51%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2$  需要值: 318/320, 实验值: 319/321  $[M+H]^+$ 。

[0427] 合成2-氯-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹啉



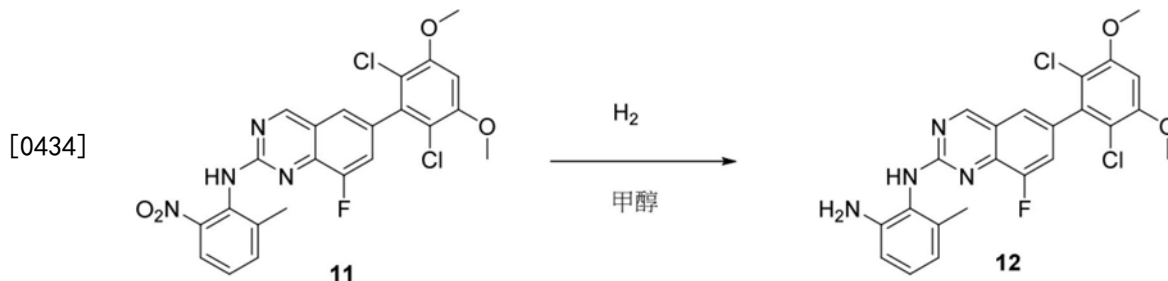
[0429] 在 $0\text{ }^{\circ}C$ 下,向2-氯-6-(3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹啉(1.5g, 4.7mmol)的无水THF(40mL)溶液中逐滴添加磺酰氯(1.59g, 1.75 mmol),且搅拌混合物1小时。TLC与LCMS两者均显示反应完成。反应用水(1mL)淬灭,且在减压下移除溶剂。残余物用乙腈洗涤且干燥以得到呈白色固体状的标题化合物(700mg, 38%)。(MS (ES+)  $C_{16}H_{10}Cl_3FN_2O_2$  需要值: 386, 388, 实验值: 387, 389  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ -NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ ppm 9.74 (d, 1H  $J=1.0Hz$ ), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.00 (s, 6H)。

[0430] 合成6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟-N-(2-甲基-6-硝基苯基)喹啉-2-胺



[0432] 使用与化合物30类似的制备步骤进行6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟-N-(2-甲基-6-硝基苯基)喹啉-2-胺的制备。所得产物将借由使用0-100%EtOAc/己烷梯度进行急骤层析,从而加以纯化以得到标题化合物。MS (ES+)  $C_{23}H_{17}Cl_2FN_4O_4$  需要值: 502, 实验值: 503  $[M+H]^+$ 。

[0433] 合成N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺

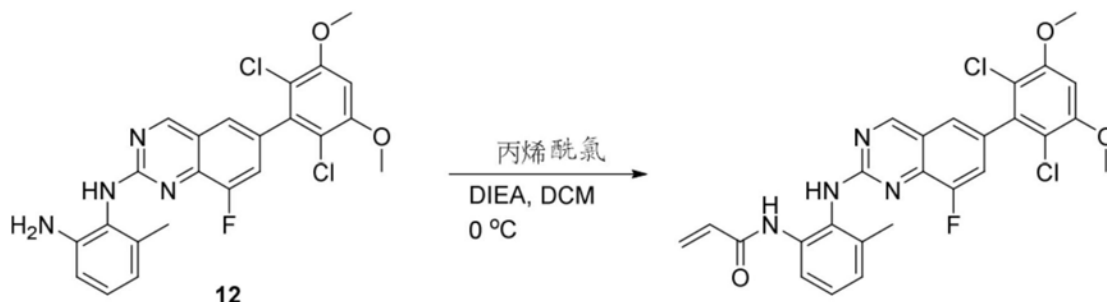


[0435] 使用与化合物30类似的的制备步骤进行N1-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹啉-2-基)-6-甲基苯-1,2-二胺的制备。将反应产物经硅藻土过滤,以得到粗产物。MS (ES+)  $C_{23}H_{19}Cl_2FN_4O_2$  需要值: 472, 实验值: 473  $[M+H]^+$ 。

[0436] 合成N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹啉-2-基)胺基)-3-甲

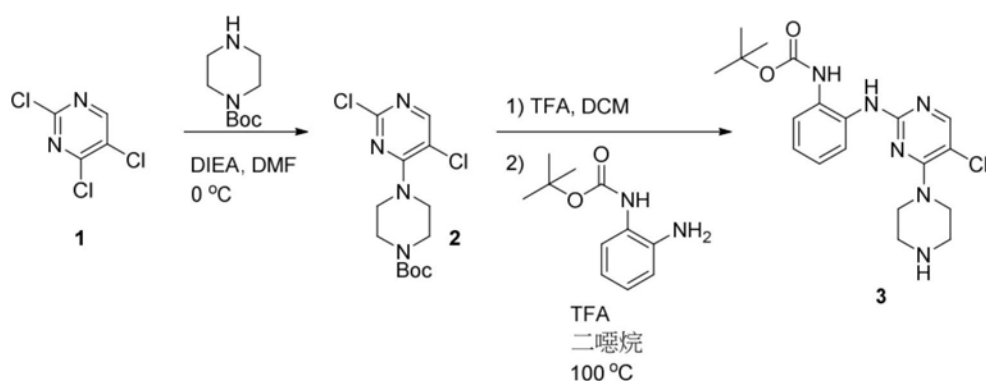
基苯基) 丙烯酰胺

[0437]

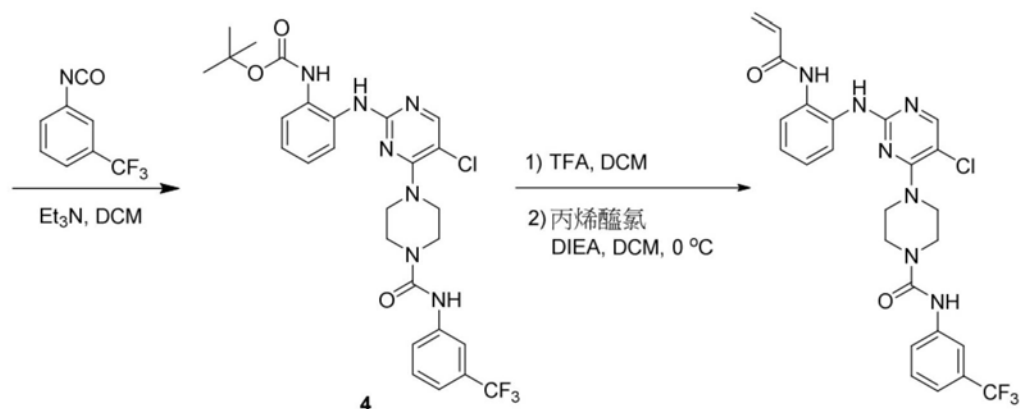


[0438] 使用与化合物30类似的制备步骤进行N-(2-((6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-8-氟喹唑啉-2-基)氨基)-3-甲基苯基)丙烯酰胺的制备。所得产物将通过使用0-10% MeOH/DCM梯度进行急骤层析加以纯化以得到标题化合物。MS (ES+)  $C_{26}H_{21}Cl_2FN_4O_3$  需要值: 526, 实验值: 527  $[M+H]^+$ 。 $^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.53 (d,  $J = 27.9$  Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 29.9$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.21 (dd,  $J = 16.9, 2.1$  Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.68 (dd,  $J = 10.2, 2.0$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 4.6$  Hz, 6H), 2.19 (s, 3H)。

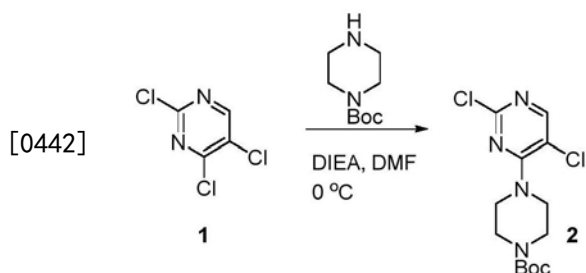
[0439] 实施例10: 合成化合物50



[0440]

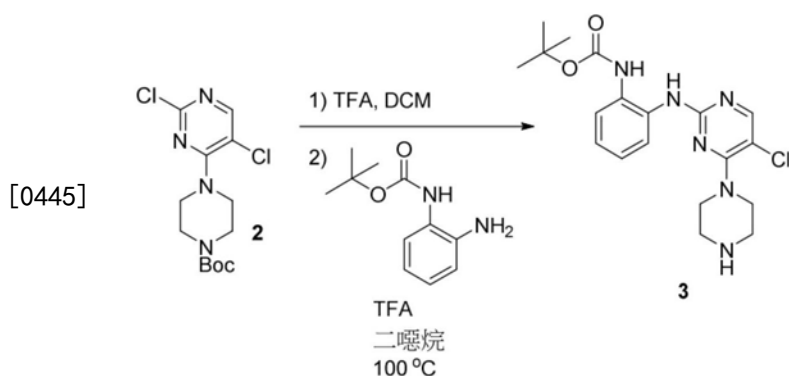


[0441] 合成4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[0443] 在0℃下,向2,4,5-三氯嘧啶(0.475g,2.6mmol)的无水 DMF(8.5mL)溶液中依次添加哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.51g,2.7 mmol)、以及DIEA(0.51mL,3.1mmol),并搅拌混合物1小时。用LCMS显示反应的完成。反应用水(100mL)进行稀释,且过滤白色固体。其中的残余物将用水洗涤,并且干燥从而得到呈白色固体状的标题化合物(445mg,51%)。MS (ES+)  $C_{13}H_{18}Cl_3N_4O_2$ 需要值:332,实验值:333[M+H]<sup>+</sup>。

[0444] 合成(2-((5-氯-4-(哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯

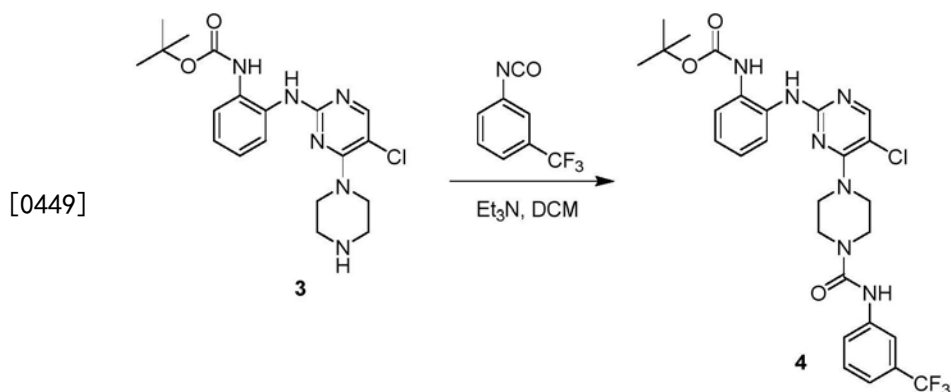


[0446] 向4-(2,5-二氯嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(0.1g,0.3 mmol)的DCM(1.0mL)溶液中添加TFA(1.0mL),且搅拌混合物 1小时。借由LCMS分析反应混合物的等分试样,其指示反应已进行至完成。移除溶剂,且在高真空下干燥残余物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0447] 向2,5-二氯-4-(哌嗪-1-基)嘧啶(0.3mmol)于二恶烷(4.0mL)中的溶液中添加TFA(0.060mL,0.75mmol)及(2-氨基苯基)氨基甲酸叔丁基酯(0.094g,0.45mmol)且在100℃下搅拌混合物以达成 24小时反应。在冷却至室温的后,反应混合物用EtOAc稀释且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。有机混合物经硫酸钠干燥且装载于硅胶上并使用含有10%NH<sub>4</sub>OH的0-10%MeOH/DCM梯度纯化,以得到呈白色固体状的标题化合物(28mg,23%)。MS (ES+)  $C_{19}H_{25}ClN_6O_2$ 需要值:404,实验值:405[M+H]<sup>+</sup>。

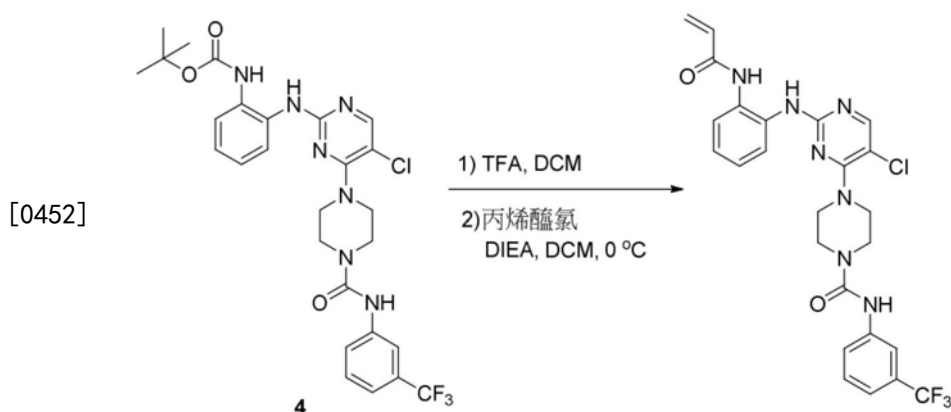
[0448] 合成(2-((5-氯-4-(4-((3-(三氟甲基)苯基)胺甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯





[0450] 向(2-((5-氯-4-(哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯(28mg, 0.068mmol)的DCM(0.7mL)溶液中添加1-异氰酸酯基-3-(三氟甲基)苯(0.011mL, 0.082mmol)及三乙胺(0.015mL, 0.1mmol),并在23℃下搅拌混合物以完成16小时的反应。将粗反应混合物装载于硅胶上,并且使用0-50%EtOAc/己烷梯度纯化,以得到标题化合物(25mg, 62%)。MS (ES+)  $C_{27}H_{29}ClF_3N_7O_3$  需要值: 591, 实验值: 592  $[M+H]^+$ 。

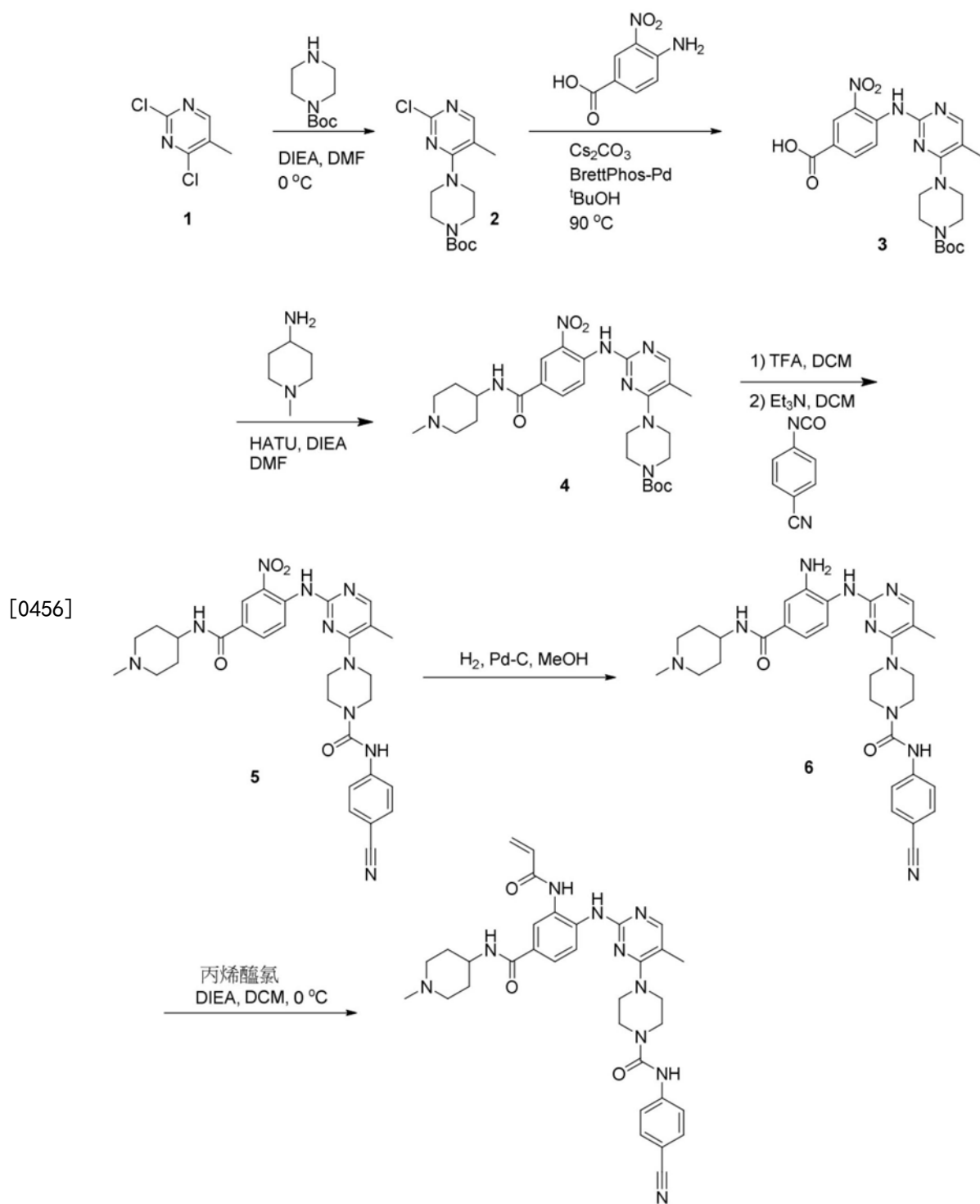
[0451] 合成4-(2-((2-丙烯酰胺基苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺



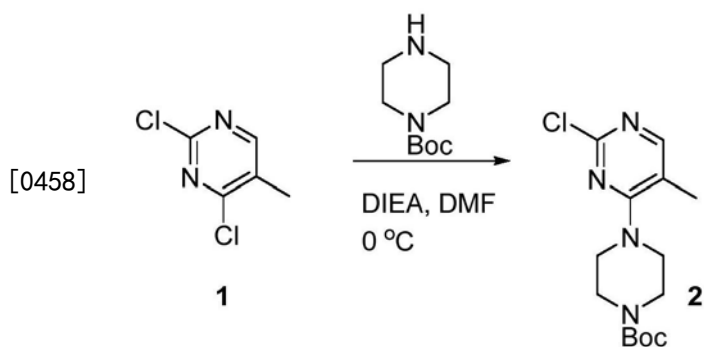
[0453] 向叔丁基(2-((5-氯-4-(4-((3-(三氟甲基)苯基)胺甲酰基)哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基甲酸酯(0.025g, 0.043mmol)的DCM(1.0mL)溶液中添加TFA(1.0mL),且搅拌混合物1小时。借由LCMS分析反应混合物的等分试样,其指示反应已进行至完成。移除溶剂且在高真空中干燥残余物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0454] 向4-(2-((2-氨基苯基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酰胺(0.043mmol)的DCM(0.5mL)溶液中添加丙烯酰氯(0.004mL, 0.052mmol)及DIEA(0.018mL, 0.11mmol),且在0℃下搅拌混合物1小时。将粗反应混合物装载于硅胶上,且使用0-7%MeOH/DCM梯度纯化以得到标题化合物(10mg, 43%)。MS (ES+)  $C_{25}H_{23}ClF_3N_7O_2$  需要值: 545, 实验值: 546  $[M+H]^+$ 。

[0455] 实施例11: 合成化合物54

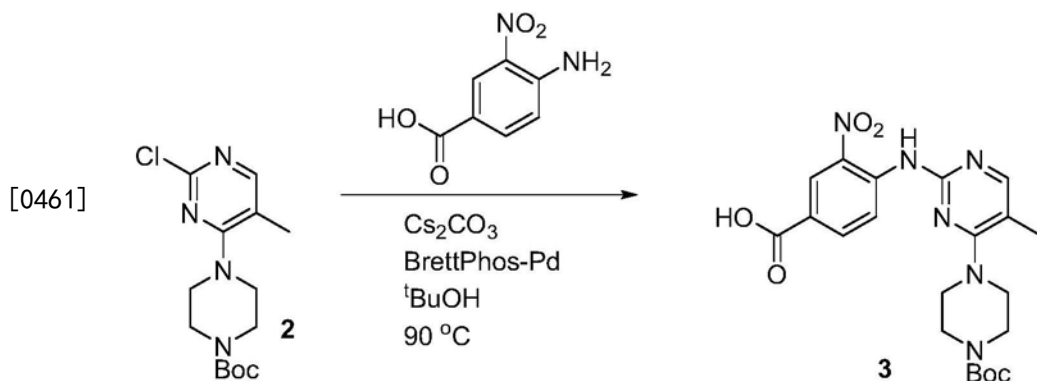


[0457] 合成4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



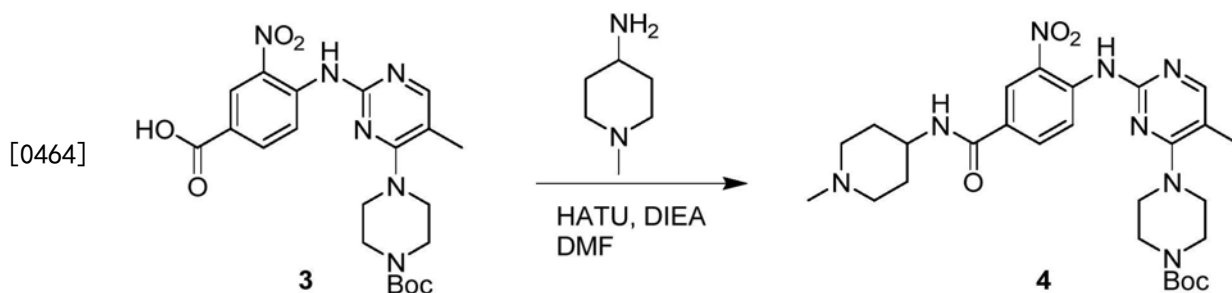
[0459] 在0℃下向2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (0.75g, 4.6mmol) 的无水 DMF (15.5mL) 溶液中依次添加哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (0.9g, 4.85 mmol) 及DIEA (0.91mL, 5.5mmol), 并且对混合物搅拌直至室温并隔夜。LCMS显示反应完成。反应用水 (120mL) 进行稀释, 且过滤固体。其中的残余物用水洗涤且干燥以得到呈白色固体状的标题化合物 (1.386g, 96%)。MS (ES+)  $C_{14}H_{21}ClN_4O_2$  需要值: 312, 实验值: 313  $[M+H]^+$ 。

[0460] 合成4-((4-(4-(叔丁基氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)-3-硝基苯甲酸



[0462] 将存在于密封管中的在 $t$ BuOH (2.4mL) 中的叔丁基4-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (0.15g, 0.48mmol)、4-胺基-3-硝基苯甲酸 (97mg, 0.53mmol)、BrettPhos-Pd 混合物 (20mg, 0.015 mmol) 及碳酸铯 (470mg, 1.44mmol) 的混合物在100℃下加热过夜。所得混合物用EtOAc稀释, 经硅藻土塞过滤, 并将其装载于硅胶上, 并使用0-10% MeOH/DCM梯度纯化以得到标题化合物 (75mg, 34%)。MS (ES+)  $C_{21}H_{26}N_6O_6$  需要值: 458, 实验值: 459  $[M+H]^+$ 。

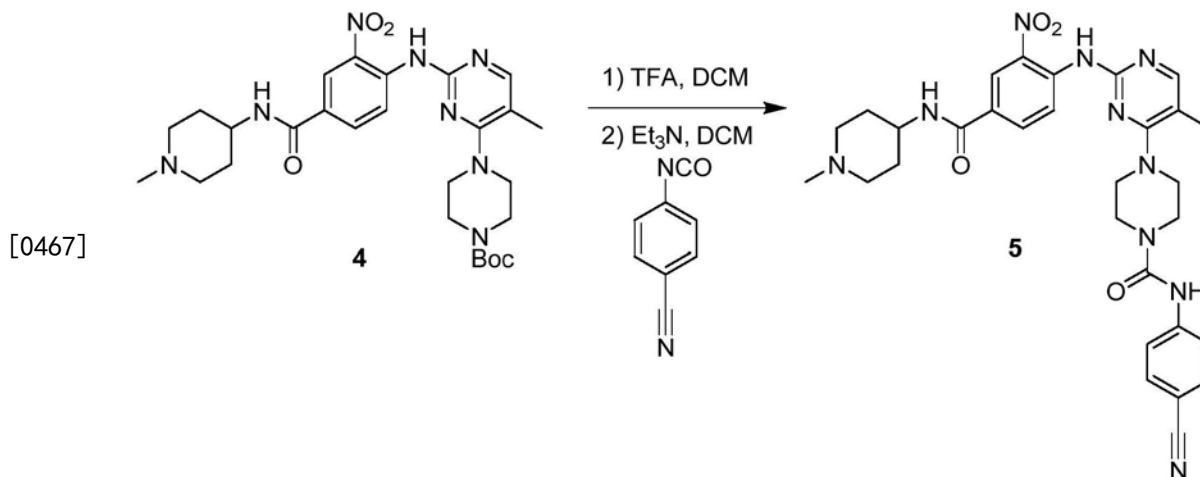
[0463] 合成4-(5-甲基-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺甲酰基)-2-硝基苯基)胺基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[0465] 将在DMF (3.0mL) 中的4-((4-(4-(叔丁基氧基羰基)哌嗪-1-基)-5-甲基嘧啶-2-基)胺基)-3-硝基苯甲酸 (0.075g, 0.164mmol)、1-甲基哌啶-4-胺 (37mg, 0.33mmol)、HATU

(140mg, 0.37mmol) 及 DIEA (0.1mL, 0.6mmol) 的混合物在室温下搅拌隔夜。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和盐水溶液洗涤。将粗混合物装载于硅胶上且使用含有 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  的 0-10% MeOH/DCM 梯度纯化以得到呈白色固体状的标题化合物 (73mg, 80%)。MS (ES+)  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_5$  需要值: 554, 实验值: 555  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

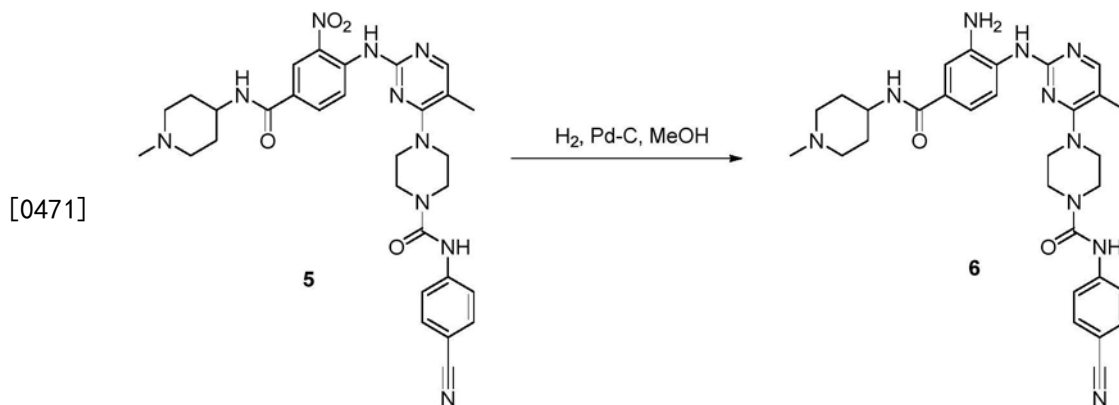
[0466] 合成 N-(4-氰基苯基)-4-(5-甲基-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺甲酰基)-2-硝基苯基)胺基)哌啶-4-基)哌嗪-1-甲酰胺



[0468] 向叔丁基 4-(5-甲基-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺甲酰基)-2-硝基苯基)胺基)哌啶-4-基)哌嗪-1-羧酸酯 (0.073g, 0.13mmol) 的 DCM (1.0mL) 溶液中添加 TFA (1.0mL), 并且搅拌混合物 1 小时。借由 LCMS 分析反应混合物的等分试样, 其指示反应已进行至完成。移除溶剂且在高真空中干燥残余物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

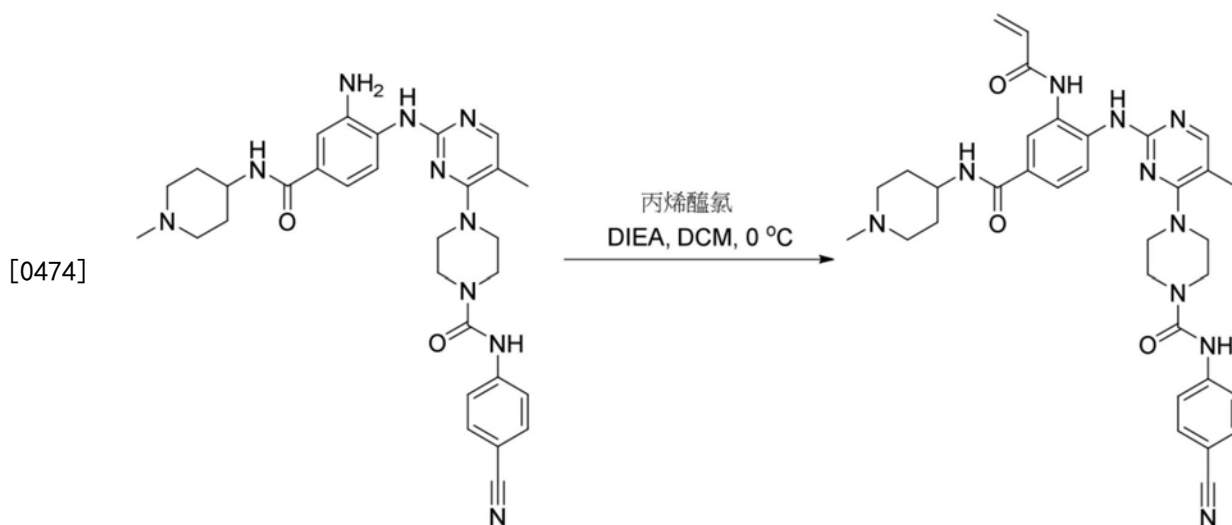
[0469] 向 4-((5-甲基-4-(哌嗪-1-基)嘧啶-2-基)胺基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)-3-硝基苯甲酰胺 (0.073mmol) 的 DCM (1.5mL) 溶液中添加 4-异氰酸酯苯甲腈 (23mg, 0.16mmol) 及三乙胺 (0.055mL, 0.39 mmol), 并且在 23°C 下搅拌混合物以失信 16 小时的反应。过滤粗反应混合物, 并且用最小体积的 DCM, 然后通过己烷进行洗涤以得到标题化合物 (97mg, 100%)。MS (ES+)  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_{10}\text{O}_4$  需要值: 598, 实验值: 599  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0470] 合成 4-(2-((2-胺基-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺甲酰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-氰基苯基)哌嗪-1-甲酰胺



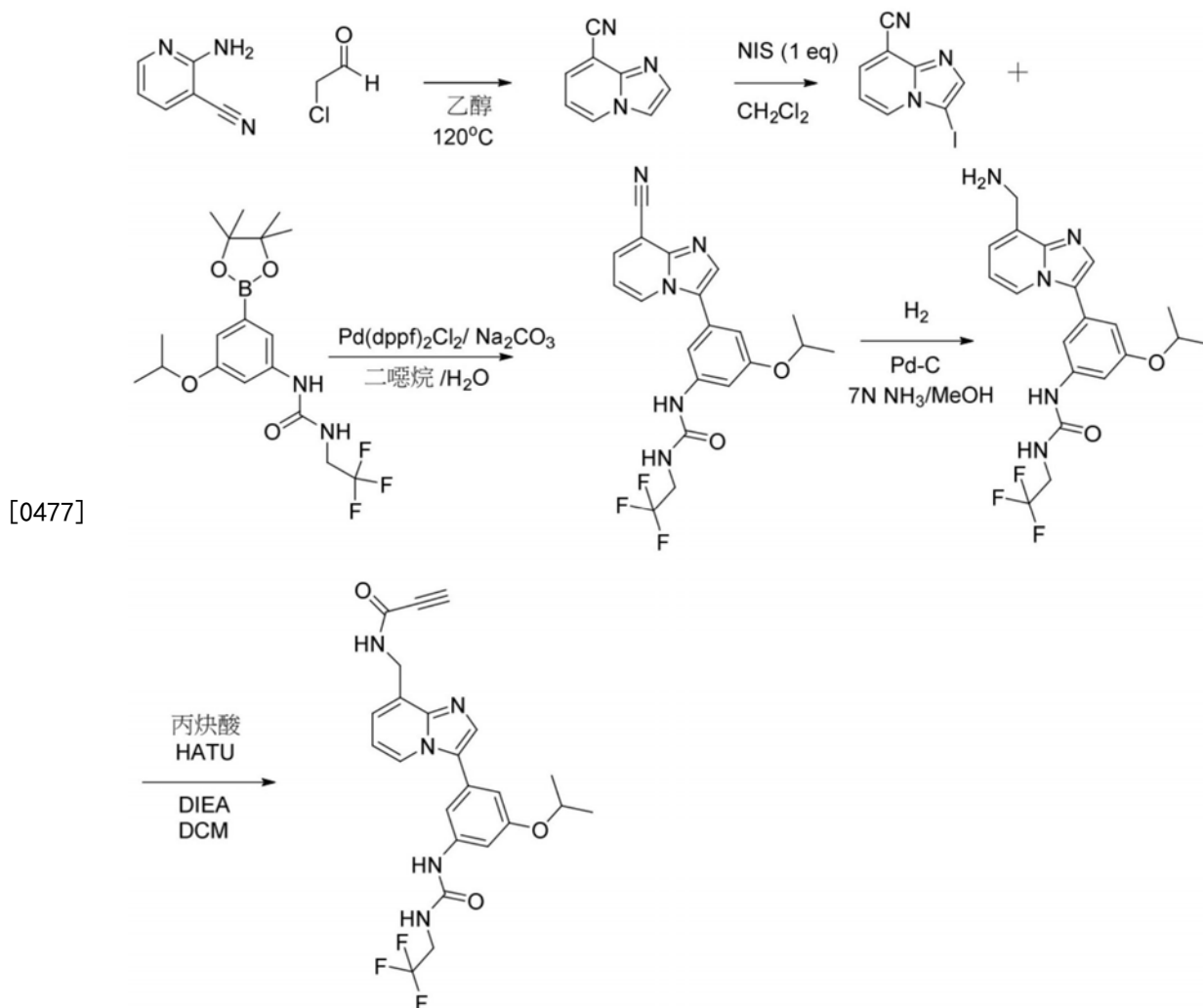
[0472] 使用与化合物 30 类似的制备步骤对 4-(2-((2-胺基-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺甲酰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-氰基苯基)哌嗪-1-甲酰胺进行制备。反应后将其经硅藻土过滤以得到粗产物。MS (ES+)  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_{10}\text{O}_2$  需要值: 568, 实验值: 569  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0473] 合成4-(2-((2-丙烯酰胺基-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺甲酰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-氰基苯基)哌嗪-1-甲酰胺

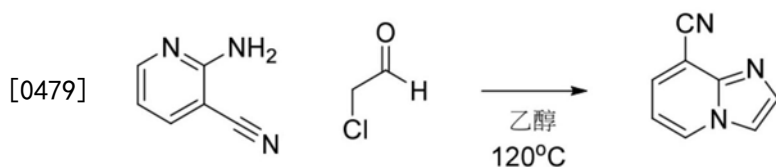


[0475] 使用与化合物30类似的制备步骤对4-(2-((2-丙烯酰胺基-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺甲酰基)苯基)胺基)-5-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-氰基苯基)哌嗪-1-甲酰胺进行制备。最终的反应混合物将经由制备型薄层层析纯化以得到标题产物。MS (ES+)  $C_{33}H_{38}N_{10}O_3$  需要值: 622, 实验值: 623  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 3H), 7.93 (d,  $J=10.7$ Hz, 2H), 7.67 (m, 4H), 6.50 (dd,  $J=16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.33-6.25 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.92 (d,  $J=11.4$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H)。

[0476] 实施例12: 合成化合物20

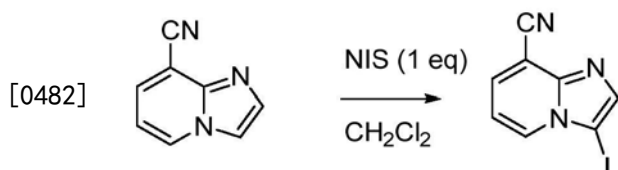


[0478] 合成咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈



[0480] 向于20ml密封小瓶中的2-氨基烟碱甲腈(1.0g, 8.39mmol) 的EtOH(10ml) 溶液中添加2-氯乙醛(1.611ml, 9.23mmol), 接着密封小瓶, 并将其加热至120℃并且隔夜。冷却反应至室温, 并且用2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  淬灭, 在真空中移除EtOH, 并且用DCM萃取3次。合并有机物, 且用水进行洗涤, RNA后用盐水洗涤2 次。经硫酸钠干燥, 并移除溶剂, 从而得到呈黄棕色固体状的标题化合物(1.2g, 8.38mmol, 100% 产率), 其借由MS (ES+)  $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3$  需要值: 143 实验值: 144  $[\text{M}+\text{H}]^+$  加以验证。

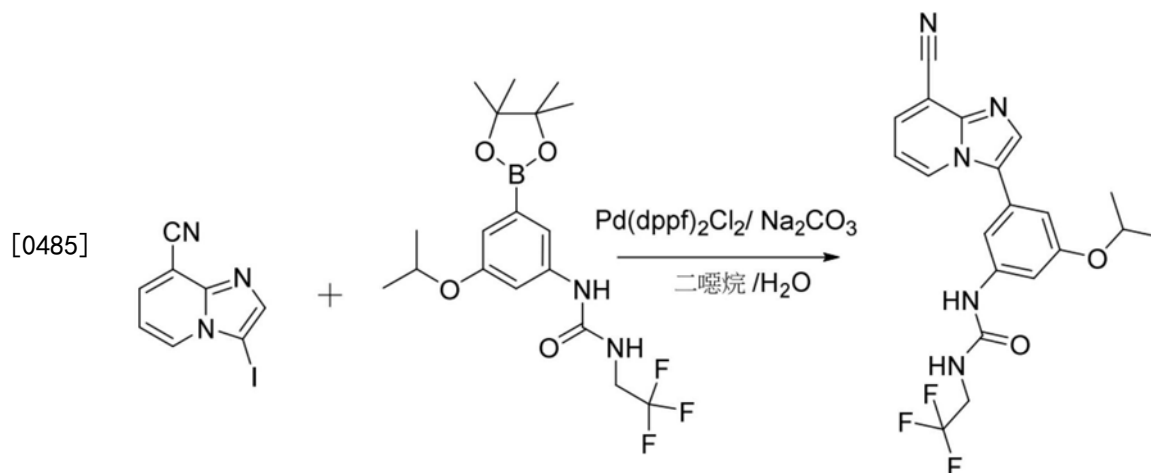
[0481] 合成3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈



[0483] 向咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(1.2g, 8.38mmol)的二氯甲烷(10 mL) 搅拌溶液中

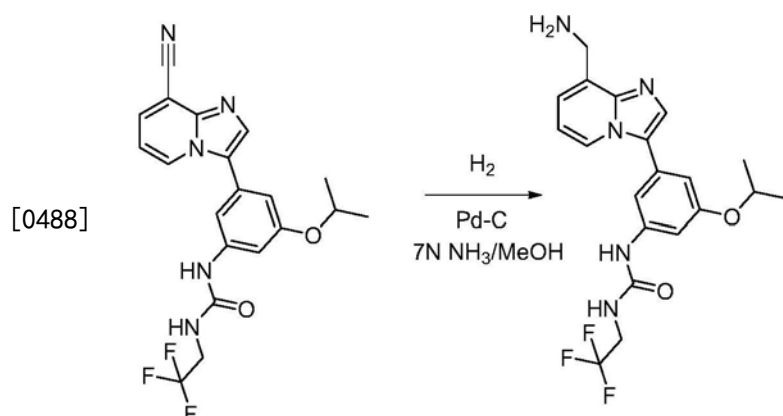
添加N-碘丁二酰亚胺(1.89g, 8.38mmol)。LCMS 监测反应直至起始物质完全消耗。反应混合物用二氯甲烷及水稀释。分离的有机层经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到呈棕色固体状的3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(1.8g, 6.69mmol, 80%产率)。MS (ES+)  $C_8H_8IN_3$ 需要值: 269, 实验值: 270  $[M+H]^+$ 。

[0484] 合成1-(3-(8-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-异丙氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲



[0486] 向存在于二恶烷(3ml)中的3-碘咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲腈(100mg, 373 $\mu$ mol)、1-(3-异丙氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼口东-2-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲(90mg, 224 $\mu$ mol)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物(30.5mg, 37.3 $\mu$ mol)的混合物中添加2M  $Na_2CO_3$ (0.559ml, 1119 $\mu$ mol)。将小瓶脱气5分钟, 接着封盖且在微波中加热至110 $^{\circ}C$ 持续30分钟。在冷却至环境温度的后, 将反应分配于EtOAc与盐水的间, 分离且用盐水洗涤有机物2次。将合并的有机物直接干燥于二氧化硅上且经由急骤层析(0-100%Hex/EtOAc; 12g管柱)纯化。回收呈棕色固体状的标题化合物(30mg, 71.9 $\mu$ mol, 32.1%产率)。MS (ES+)  $C_{20}H_{18}F_3N_5O_2$ 需要值: 417, 实验值: 418  $[M+H]^+$ 。

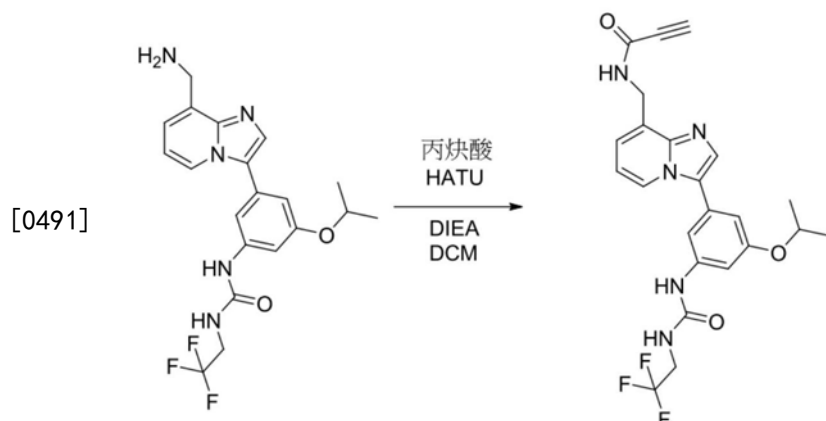
[0487] 合成1-(3-(8-(胺甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-异丙氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲



[0489] 将1-(3-(8-氰基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-异丙氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲(0.030g, 0.072mmol)溶解于含7N氨的甲醇(20mL, 140mmol)中且添加Pd-C(10mg, 0.094mmol)。在  $H_2$  气球下搅拌反应1小时。混合物接着经硅藻土过滤且移除溶剂。将残余物在高真空中干燥隔夜以得到呈黄色固体状的标题化合物(0.026g, 0.062mmol, 86%产率)。

MS (ES+)  $C_{20}H_{22}F_3N_5O_2$  需要值: 421, 实验值: 422  $[M+H]^+$ 。

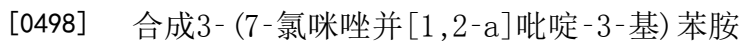
[0490] 合成N-((3-(3-异丙氧基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲基)丙炔酰胺

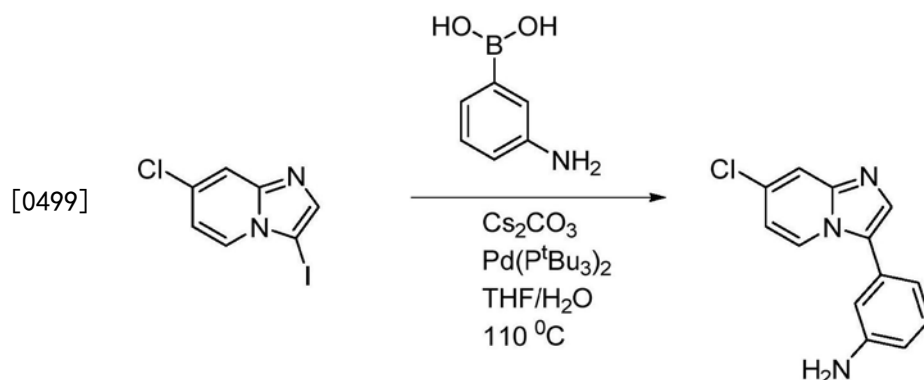


[0492] 向1-(3-(8-(胺甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-异丙氧基苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲(26mg, 0.062mmol)于DCM(3ml)中的溶液中添加DIEA(0.075ml, 0.432mmol)及HATU(35.2mg, 0.093 mmol)以及最终丙炔酸(4.95 $\mu$ l, 0.080mmol)。在室温下搅拌反应 30分钟。将反应直接装载于二氧化硅管柱上且借由急骤层析(0-10%  $CH_2Cl_2$ /MeOH)纯化以得到呈灰白色固体状的标题化合物(19mg, 0.040mmol, 65.0%产率)。MS (ES+)  $C_{23}H_{22}F_3N_5O_3$  需要值: 473, 实验值: 474  $[M+H]^+$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (d,  $J=6.8$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=1.9$  Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69-4.58 (m, 2H), 3.93 (dd,  $J=9.7, 6.4$ Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 6H)。

[0493] 实施例13: 合成化合物21

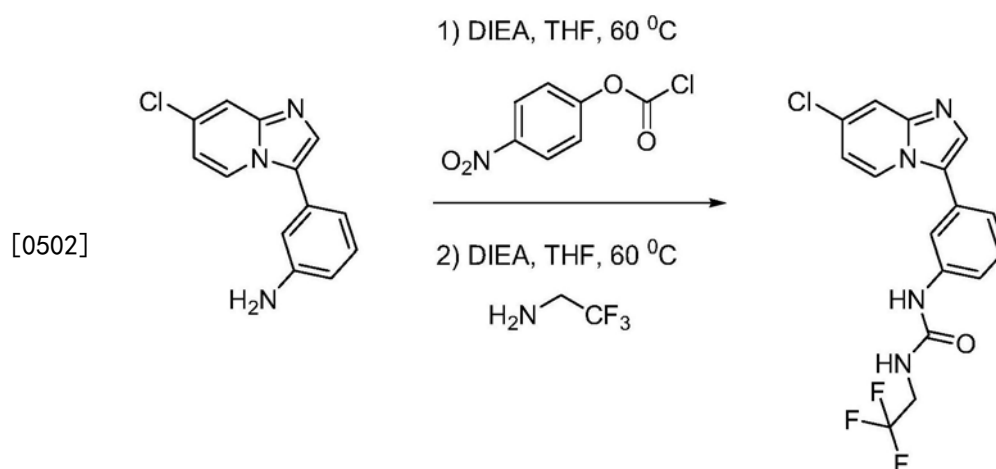






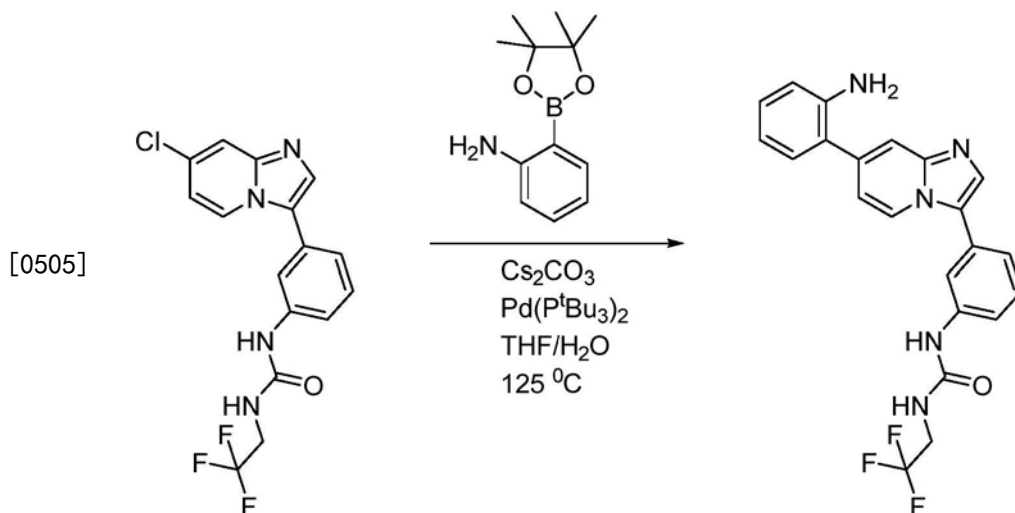
[0500] 使用W02008078091中所述的程序制备3-(7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯胺。  
 MS (ES+)  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$  需要值: 243, 实验值: 244  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0501] 合成1-(3-(7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲



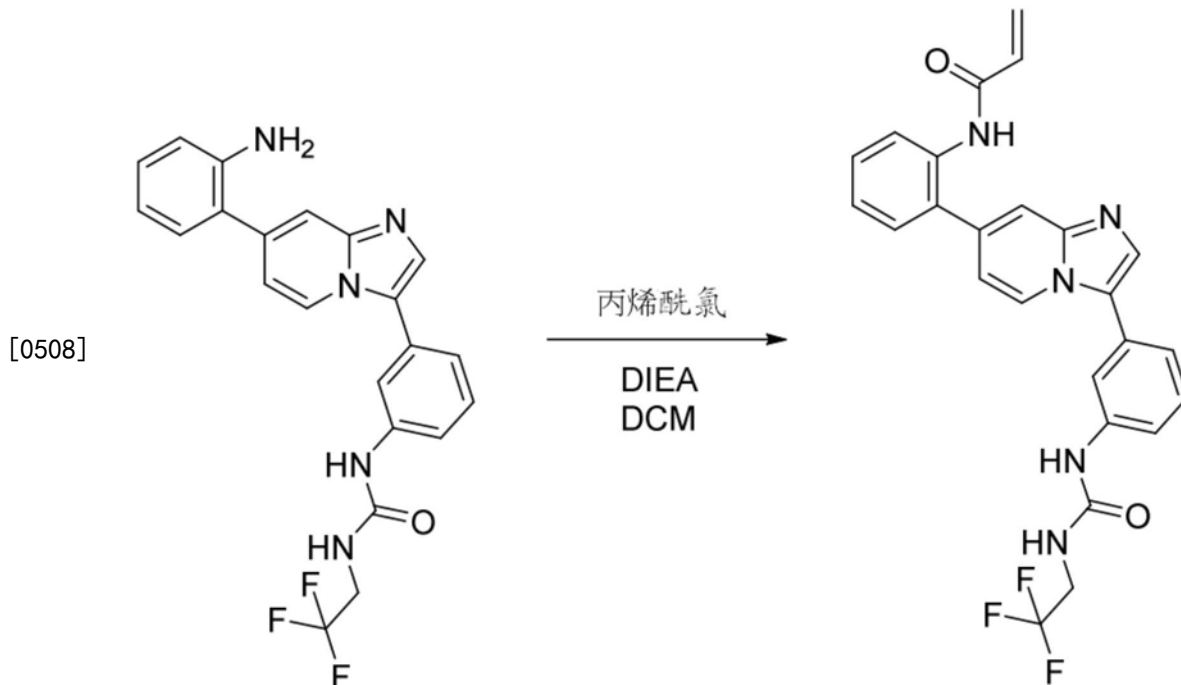
[0503] 向3-(7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯胺(0.15mmol)于THF(1.5mL)中的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(30mg, 0.15 mmol)及DIEA(0.036mL, 0.225mmol)。在60℃下加热混合物6 小时。向粗胺基甲酸酯中添加DIEA(0.036mL, 0.225mmol)及2,2,2-三氟乙-1-胺(0.014mL, 0.18mmol), 且将溶液在60℃下加热隔夜。反应混合物用EtOAc及水稀释。分离的有机层用硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。粗混合物借由急骤层析(0-6%MeOH/DCM) 纯化以得到标题化合物(38mg, 69%产率)。MS (ES+)  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$  需要值: 368, 实验值: 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0504] 合成1-(3-(7-(2-氨基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲



[0506] 向1-(3-(7-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲(20mg, 0.052mmol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼口东-2-基)苯胺(15mg, 0.066mmol)及碳酸铯(51mg, 0.156mmol)于THF/ $\text{H}_2\text{O}$ 混合物(2/1, 0.75ml)中的混合物中添加Pd(PtBu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(3mg, 0.005mmol)。将小瓶脱气5分钟,接着封盖且在微波中加热至125℃持续20分钟。在冷却至环境温度后,反应混合物经硅藻土垫过滤且经由急骤层析(含有10% $\text{NH}_4\text{OH}$ 的0-10% MeOH/DCM梯度)纯化以产生标题化合物(20mg, 90%产率)。MS (ES+)  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ 需要值:425, 实验值:426[M+H]<sup>+</sup>。

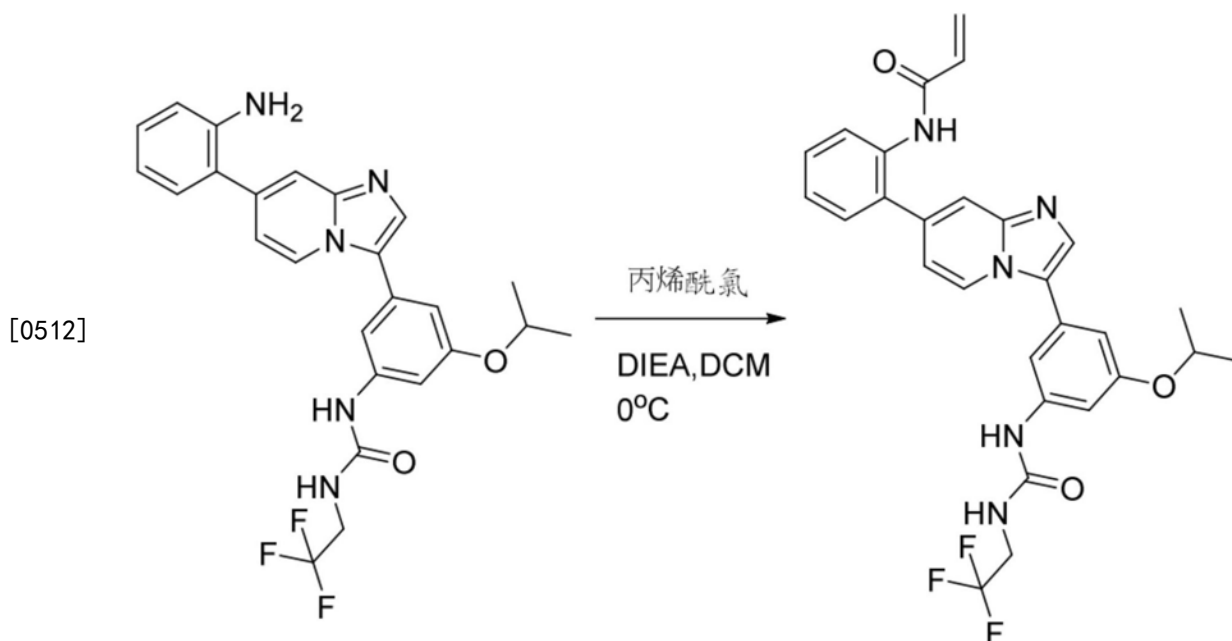
[0507] 合成N-(2-(3-(3-(3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)丙烯酰胺



[0509] 使用与化合物30类似的程序制备N-(2-(3-(3-(3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)丙烯酰胺。产物借由使用0-10% MeOH/DCM梯度进行制备型薄层层析加以纯化以得到标题化合物。MS (ES+)  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 需要值:479, 实验值:480[M+H]<sup>+</sup>。

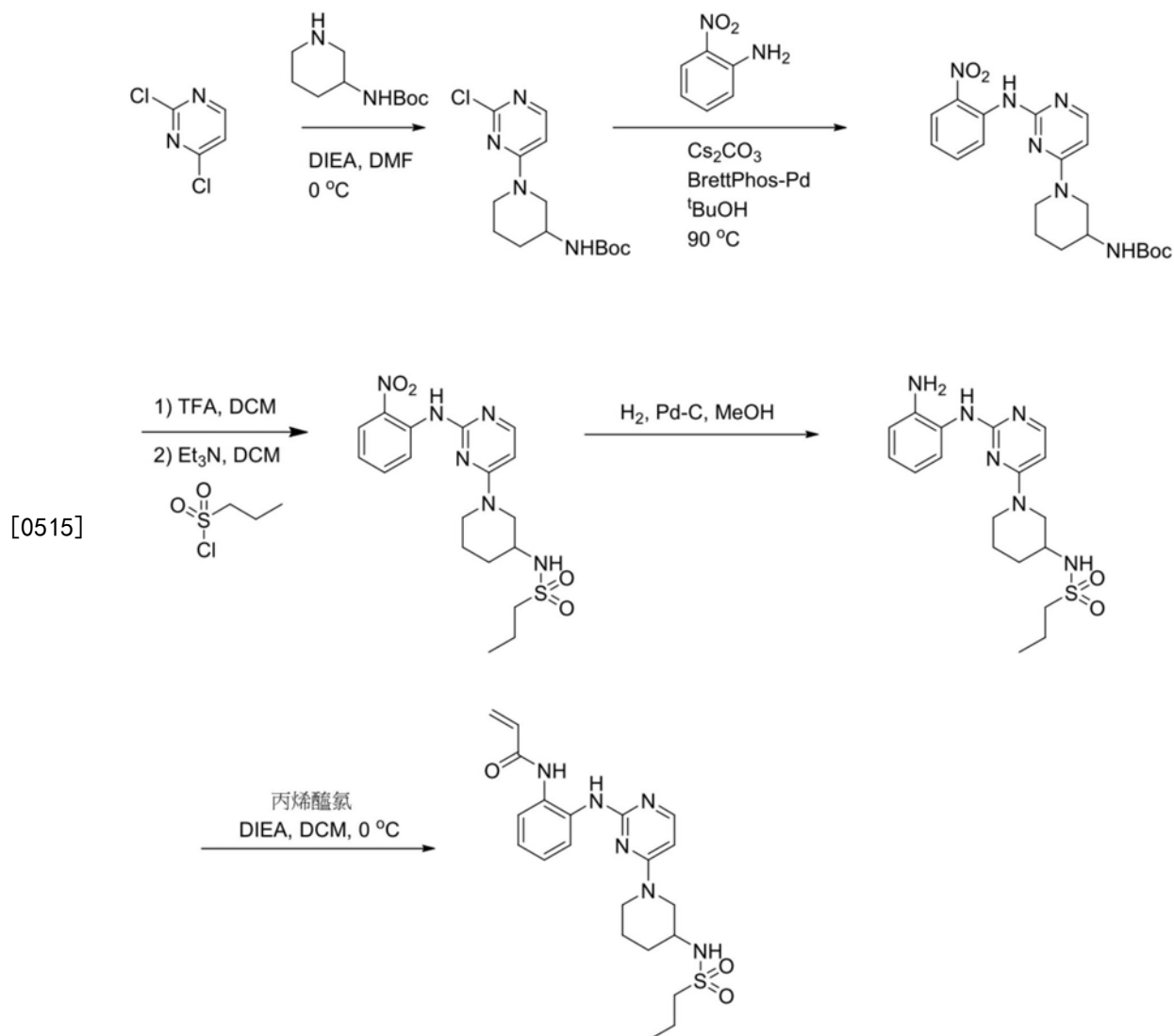
[0510] 实施例14:合成化合物38

[0511] 合成N-(2-(3-(3-异丙氧基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)丙烯酰胺

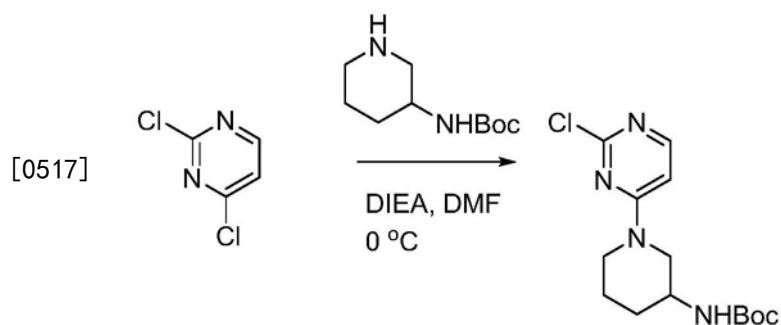


[0513] 使用与化合物30类似的程序制备N-(2-(3-(3-异丙氧基-5-(3-(2,2,2-三氟乙基)脲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)苯基)丙烯酰胺。产物借由使用5-70%乙腈/水+0.1%甲酸梯度进行HPLC 急骤层析加以纯化以得到呈甲酸盐形式的标题化合物。MS (ES+)  $C_{28}H_{26}F_3N_5O_3$  需要值:537, 实验值:538  $[M+H]^+$ 。

[0514] 实施例15:合成化合物11

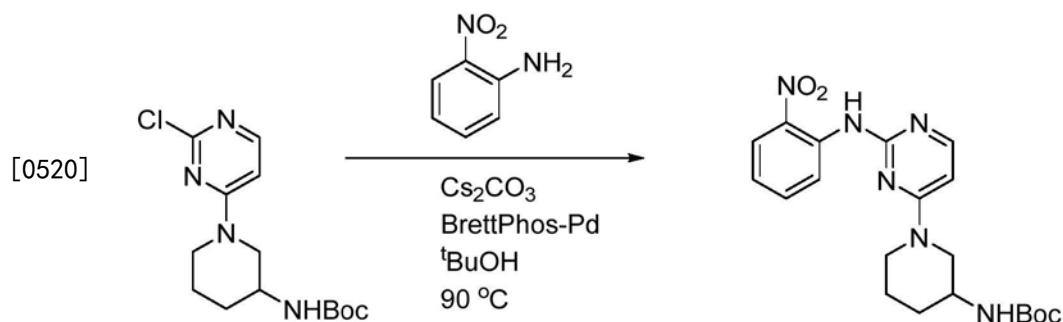


[0516] 合成 (1- (2-氯嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 胺基甲酸叔丁基酯



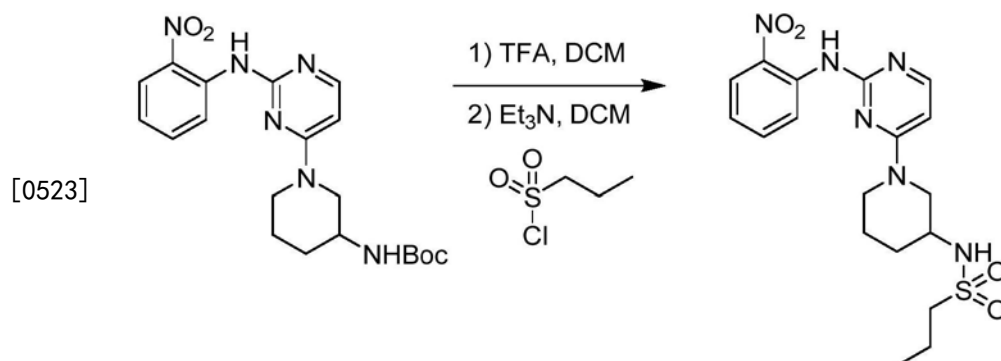
[0518] 使用与化合物54类似的程序,利用2,4-二氯嘧啶及哌啶-3-基胺基甲酸叔丁基酯制备 (1- (2-氯嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 胺基甲酸叔丁基酯。MS (ES<sup>+</sup>) C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>需要值:312, 实验值:313[M+H]<sup>+</sup>

[0519] 合成 (1- (2- ((2-硝基苯基) 胺基) 嘧啶-4-基) 哌啶-3-基) 胺基甲酸叔丁基酯



[0521] 使用与化合物54类似的程序,利用2-硝基苯胺制备(1-(2-((2-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯。 $\text{S}(\text{ES}^+) \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$ 需要值:414,实验值:415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

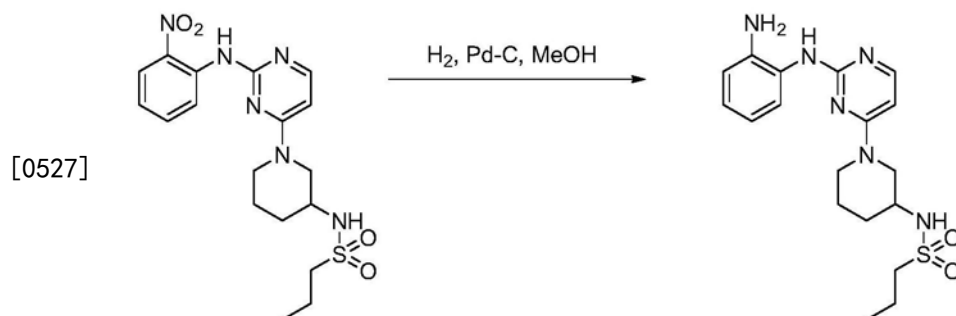
[0522] 合成N-(1-(2-((2-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺



[0524] 向(1-(2-((2-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.14g, 0.34mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液中添加TFA(1.0mL)且搅拌混合物1小时。借由LCMS分析反应混合物的等分试样,其指示反应已进行至完成。移除溶剂且在高真空下干燥残余物。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。

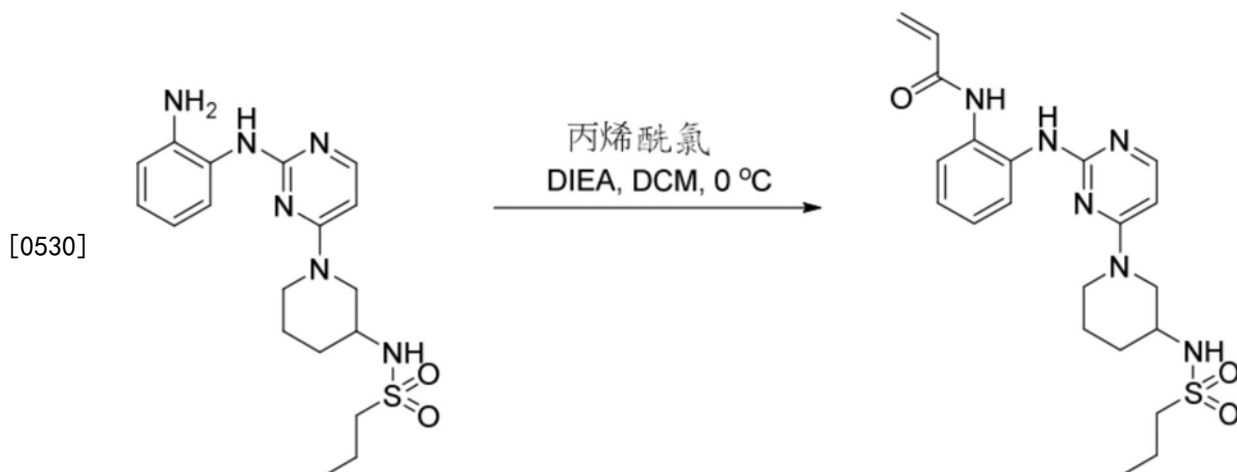
[0525] 在 $0^\circ\text{C}$ 下向4-(3-氨基哌啶-1-基)-N-(2-硝基苯基)嘧啶-2-胺(0.34mmol)于DCM(3.5mL)中的溶液中添加丙烷-1-磺酰氯(0.045 mL, 0.4mmol)及三乙胺(0.12mL, 0.85mmol)且使混合物升温至室温隔夜。浓缩粗反应混合物且借由急骤层析(0-7.5% MeOH/DCM)纯化以得到标题化合物(36mg, 24%产率)。 $\text{MS}(\text{ES}^+) \text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 需要值:420,实验值:421 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0526] 合成N-(1-(2-((2-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺



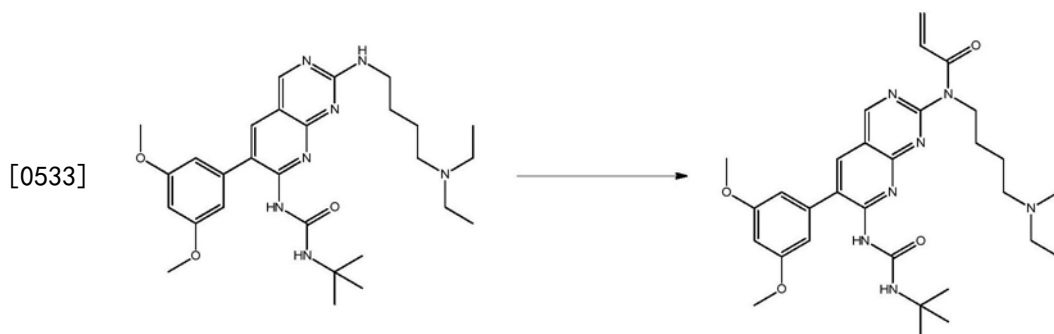
[0528] 使用与化合物30类似的程序制备N-(1-(2-((2-氨基苯基)氨基)嘧啶-4-基)哌啶-3-基)丙烷-1-磺酰胺。反应经硅藻土过滤以得到粗产物。 $\text{MS}(\text{ES}^+) \text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ 需要值:390,实验值:391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0529] 合成N-(2-((4-(3-(丙基磺酰胺基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺



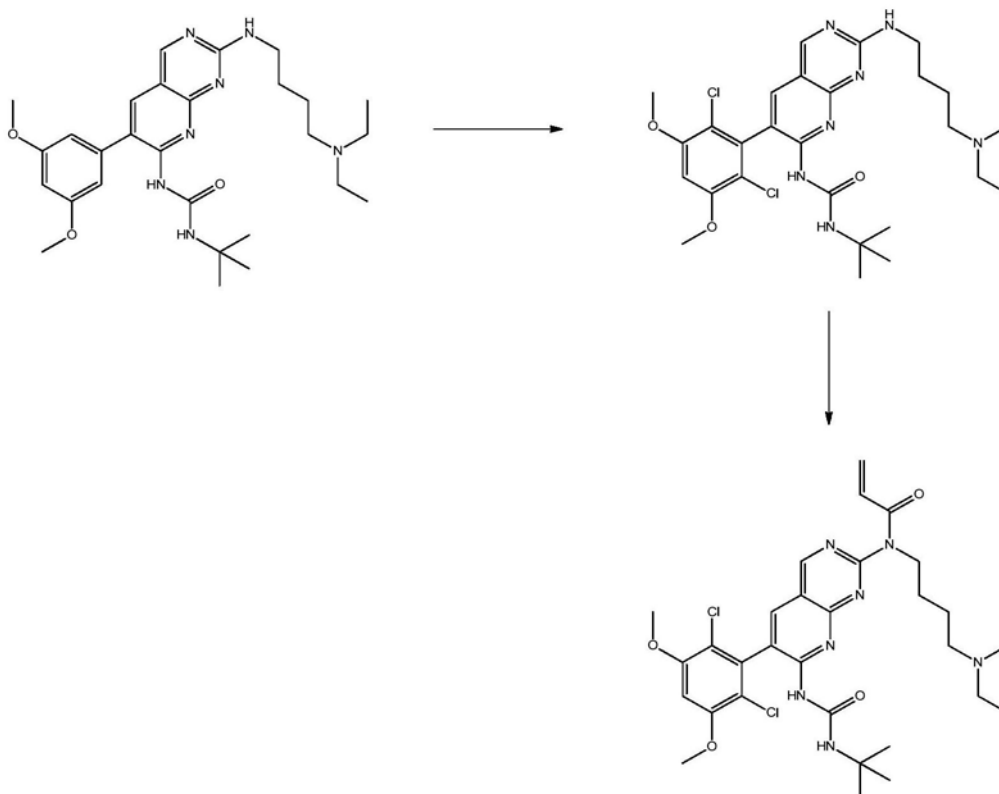
[0531] 使用与化合物30类似的程序制备N-(2-((4-(3-(丙基磺酰胺基)哌啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺。产物借由使用0-6% MeOH/DCM梯度进行制备型薄层层析加以纯化以得到标题化合物。MS (ES+)  $C_{21}H_{28}N_6O_3S$ 需要值:444,实验值:445[M+H]<sup>+</sup>。

[0532] 实施例16:合成化合物52



[0534] 起始物质1-(叔丁基)-3-(2-((4-(二乙氨基)丁基)氨基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)脲(PD173074)可自例如SelleckChem.com购买。在干燥容器中,在0℃下添加丙烯酸酰氯(2当量)及二异丙基乙胺(4.3当量)至1-(叔丁基)-3-(2-((4-(二乙氨基)丁基)氨基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)脲(1当量)于无水二氯甲烷中的溶液中。在室温下搅拌2小时的后,浓缩反应混合物,用DMSO稀释且借由逆相HPLC(5-95%水/乙腈)纯化。在浓缩馏分之后,获得呈浅黄色泡沫状的产物N-(7-(3-(叔丁基)脲基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-N-(4-(二乙氨基)丁基)丙烯酰胺。LCMS (M+1)=578.2。

[0535] 实施例17:合成化合物55



[0536]

[0537] 在干燥容器中,在0℃下添加磺酰氯(2当量)至1-(叔丁基)-3-(2-((4-(二乙胺基)丁基)胺基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)脲(1当量)于无水乙腈中的溶液中。在搅拌2小时的后,反应混合物用二氯甲烷稀释且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。粗产物1-(叔丁基)-3-(6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-((4-(二乙胺基)丁基)胺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)脲不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0538] 在干燥容器中,在0℃下添加丙烯酰氯(2当量)及二异丙基乙胺(4.3当量)至以上获得的产物(1当量)于无水二氯甲烷中的溶液中。在室温下搅拌2小时的后,浓缩反应混合物,用DMSO稀释且借由逆相HPLC(5-95%水/乙腈)纯化。在高真空下干燥的后,获得呈黄色泡沫状的产物N-(7-(3-(叔丁基)脲基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基)-N-(4-(二乙胺基)丁基)丙烯酰胺。LCMS (M+1) = 646.3。

[0539] 类似于以上程序的程序可用于制备本发明揭露的其它化合物。

[0540] 以下概述化合物1至55的<sup>1</sup>H NMR及LCMS数据。



[0541]

化合物识别符	NMR	MS
化合物 1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.355 (m, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (br s, 2H), 6.76 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.23 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.655 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 3.53 (s, 3H)。	350
化合物 2		358
化合物 3		381
化合物 4		382
化合物 5		384
化合物 6	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.60-9.38 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.67 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.60-6.45 (m, 2H), 6.22 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.12 (s, 3H)。	415
化合物 7	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.61 (s, 1H), 8.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 16.0, 12.0 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 6H), 3.53 (s, 3H)。	418
化合物 8		420
化合物 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.56 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22-8.04 (m, 3H), 8.03-7.87 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.29-7.08 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H)。	442

[0542]

化合物 10	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 9.30 (br s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.56 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 2.18 (s, 3H)。	442
化合物 11		445
化合物 12		449
化合物 13		449
化合物 14		452
化合物 15		457
化合物 16		457
化合物 17	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.66 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 19.0, 6.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 6.20-6.14 (m, 1H), 6.06 (dd, J = 17.2, 2.3 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。	457
化合物 17A	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.53 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78-7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。	463

[0543]

化合物 18		471
化合物 19		472
化合物 20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.34 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69-4.58 (m, 2H), 3.93 (dd, J = 9.7, 6.4 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 6H)。	474
化合物 21		480
化合物 22	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.46 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 7.27-7.04 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.21 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。	481
化合物 23		483
化合物 24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.54 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.53 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 2.13 (s, 3H)。	483
化合物 25	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.53 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.82-7.65 (m, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.49 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28-6.15 (m, 1H), 5.68 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.19 (s, 3H)。	509
化合物 26	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.53 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 6H), 2.20 (s, 3H)。	511

[0544]

化合物 27		513
化合物 28		523
化合物 29	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.28 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。	523
化合物 30	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (br. s., 4H), 7.28 (t, 1H, J = 28 Hz), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.22 (d, 1H, J = 16 Hz), 5.69 (d, 1H, J = 8 Hz), 3.97 (s, 6H), 3.72 (s, 3H)。	525
化合物 31	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.19 (dtd, J = 23.6, 7.5, 1.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (dd, J = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 3.96 (s, 6H), 3.47 (s, 3H)。	525
化合物 32		527
化合物 33	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.52 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.41 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 2.03 (m, 3H)。	527
化合物 34	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.53 (d, J = 27.9 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.75 (d, J = 29.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.21 (dd, J = 16.9, 2.1 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.68 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 2.19 (s, 3H)。	527
化合物 35	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.63 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (br.s, 2H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H)。	529

[0545]

化合物 36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.11 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.93 (d, J = 11.0, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 10.3, 1.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.94 (s, 6H)。	531
化合物 37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.76 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.3 <sub>1-6</sub> .21 (m, 1H), 5.74 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H)。	531
化合物 38		538
化合物 39	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 17.0, 2.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.65 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。	539
化合物 41	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.57 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1H), 5.75-5.61 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。	539
化合物 43	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.44 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.74 (br.s, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.26-6.12 (m, 1H), 5.67 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), N-甲基由水峰包埋。	540
化合物 45		541
化合物 46		543
化合物 47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9.78 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.15-6.95 (m, 3H), 6.54 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 3.85 (s, 3H)。	543

[0546]

化合物 48	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.53 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 16.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.44 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。	544
化合物 49	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.53 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (br.s, 2H), 7.20 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.53 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 6H)。	543
化合物 50		546
化合物 51	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.50 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 7.6$ , 1H), 7.75 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 6.52 (dd, $J = 17.0, 10.2$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 16.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 6H)。	563
化合物 52	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.81 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.19 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.44 (m, 6H), 1.63 (m, 2H), 1.37-1.327 (m, 11H), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H)。	578
化合物 54	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 3H), 7.93 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 7.67 (m, 4H), 6.50 (dd, $J = 16.9, 10.2$ Hz, 1H), 6.33-6.25 (m, 1H), 5.83-5.76 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 2.92 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H)。	623
化合物 55	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.32 (s, 1H), 8.24 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 16.0, 12.0$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.62 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 2.43 (m, 6H), 1.63 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 11H), 0.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 6H)。	646

[0547] 化合物选择性

[0548] 选择度指的是使得能够在化合物的间进行定量比较且对相互作用式样进行详细区分并分析的无偏选择度。选择性的一种选择度可使用来自一组激酶分析的对照值百分比加以计算。初级筛选(在单一浓度下进行)的选择度可被记为DMSO对照的百分比(POC), 并且以下述等式加以计算:

$$[0549] \quad \frac{\text{测试化合物信号}-\text{阳性对照信号}}{\text{阴性对照信号}-\text{阳性对照信号}} \times 100$$

[0550] 其中阴性对照指的是溶剂,例如DMSO(100%对照),并且其中的阳性对照指的是已知的以高亲和力结合的对照化合物(0%对照)。

[0551] 对每个筛选的化合物的选择度(S)都可通过使用所测试的不同激酶的总数除以当在例如1 $\mu$ M、3 $\mu$ M、5 $\mu$ M或者10 $\mu$ M的某一浓度下筛选时,POC小于所选值(例如10、20或者35)的激酶的数目加以计算。举例来说,选择度(S)可通过使用所测试的不同激酶的总数(排除突变变异体)除以当在3 $\mu$ M下筛选时,POC小于10的激酶的数目加以计算;该选择度将表示为[3 $\mu$ M下的 S(10)]。测定化合物9;化合物9;化合物11;化合物15;化合物16;化合物20;化合物21;化合物23;化合物24;化合物 25;化合物26;化合物27;化合物30;化合物32;化合物35;化合物60;化合物38;化合物39;化合物41;化合物45;化合物48;化合物50;化合物52;化合物54;化合物55的选择性;其皆具有的选择度为0.030或者0.030以下的[S(10)@3 $\mu$ M]。

[0552] 化合物9;化合物11;化合物15;化合物16;化合物20;化合物21;化合物23;化合物24;化合物25;化合物26;化合物 32;化合物35;化合物60;化合物38;化合物39;化合物45;化合物48;化合物50;化合物52皆具有的选择度为0.010或者 0.010以下的[S(10)@3 $\mu$ M]。

#### [0553] 生物化学活性评估

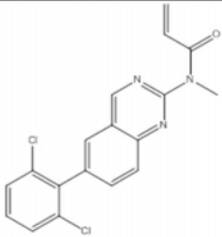
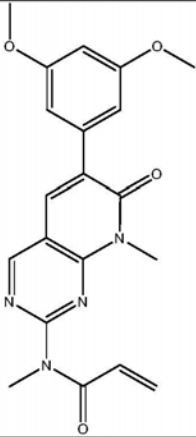
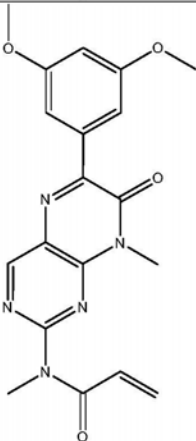
[0554] 为评估化合物针对相关激酶的活性,可利用Caliper LifeSciences电泳移动性变动技术平台。在各给药含量的化合物、一组浓度的激酶及ATP存在下培育荧光标记的受质肽,以使反映性比例的肽经磷酸化。在反应结束时,在外加电势差下使磷酸化肽(产物)及非磷酸化肽(受质)的混合物穿过Caliper **LabChip®EZ** 读取器II的微流控系统。产物肽上存在的磷酸基团可提供产物肽与受质肽之间在质量及电荷方面的差异,从而使样品中的受质池与产物池分离。当池穿过仪器内的LEDS时,监测这些池且解析为单独的峰。因此,这些峰之间的比率反映在彼等条件下彼孔中的化学物质在彼浓度下的活性。

[0555] 在Km下的FGFR-1野生型分析:在384孔盘的各孔中,在 25℃下,在存在或者不存在一系列给药浓度的化合物(1%DMSO 最终浓度)情况下,于总计的12.5 $\mu$ l含1 $\mu$ M CSKtide(5-FAM-KKKKEEIYFFFG-NH<sub>2</sub>)及400 $\mu$ M ATP的缓冲液(100mM HEPES(pH7.5)、0.015%Brij 35、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT)中培育0.1ng/ $\mu$ l野生型FGFR-1(Carna Biosciences公司)历时90分钟。通过添加70 $\mu$ l的终止缓冲液(100mM HEPES(pH 7.5)、0.015%Brij 35、35mM EDTA及0.2%涂布试剂3(Caliper Lifesciences))来终止反应。接着在Caliper EZ读取器2(方案设置: -1.9psi,上游电压-700,下游电压-3000,取样后sip 35s)上读取盘。

[0556] 在Km下的FGFR-4野生型分析:在384孔盘的各孔中,在 25℃下,在存在或者不存在一系列给药浓度的化合物(1%DMSO 最终浓度)下,于总计12.5 $\mu$ l含1 $\mu$ M CSKtide(5-FAM-KKKKEEIYFFFG-NH<sub>2</sub>)及400 $\mu$ M ATP的缓冲液(100mM HEPES(pH7.5)、0.015%Brij 35、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM DTT)中培育0.5ng/ $\mu$ l野生型FGFR-4(Carna Biosciences公司)历时90分钟。借由添加70 $\mu$ l终止缓冲液(100mM HEPES(pH 7.5)、0.015%Brij 35、35mM EDTA及0.2%涂布试剂3(Caliper Lifesciences))来终止反应。接着在Caliper **LabChip®EZ**读取器 II(方案设置:-1.9psi,上游电压-700,下游电压-3000,取样后 sip 35s)上读取盘。

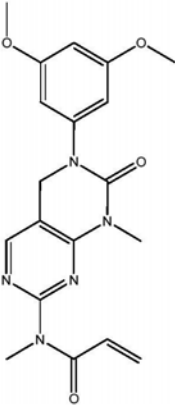
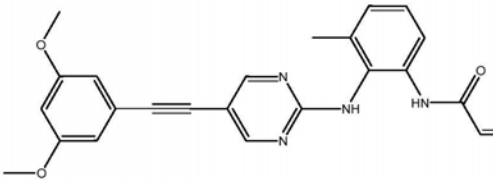
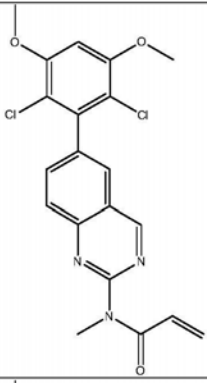
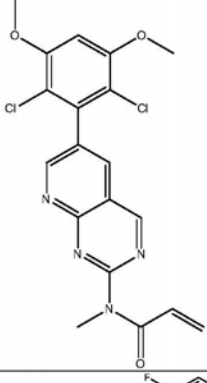
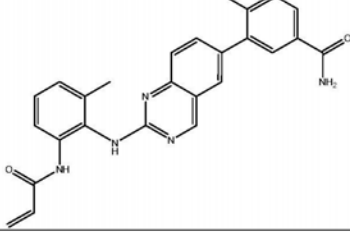
[0557] 表1

[0558]

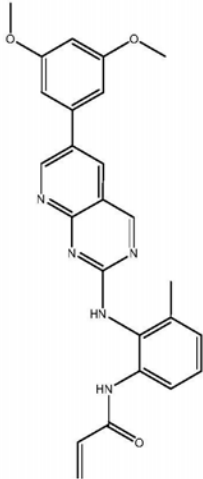
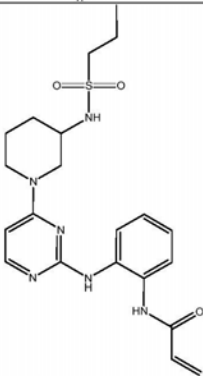
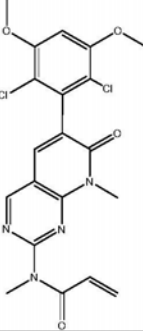
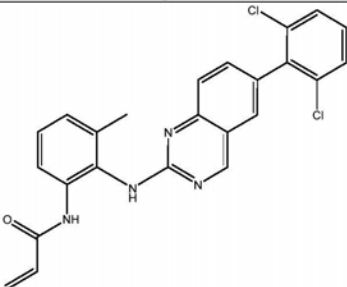
化合物 识别符	结构	FGFR4 IC50	FGFR1 IC50	比率 FGFR1/FGFR4
化合物 1		C	D	C
化合物 2		C	D	D
化合物 3		B	D	A
化合物 4		C	D	B



[0559]

化合物 5		B	D	A
化合物 6		C	D	A
化合物 7		A	D	A
化合物 8		A	C	E
化合物 9		C	D	D

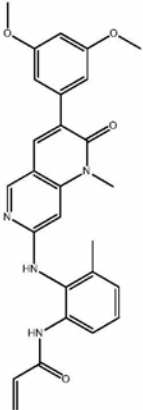
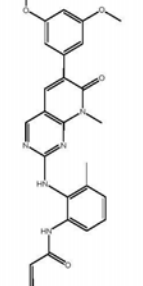
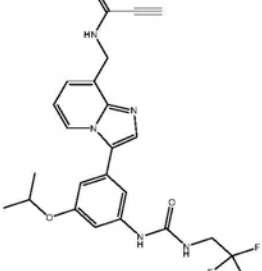
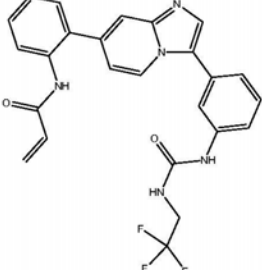
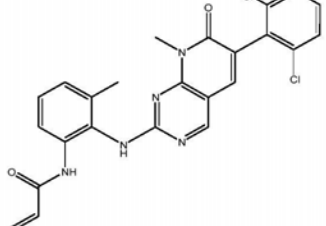
[0560]

化合物 10		D	D	E
化合物 11		C	D	B
化合物 12		A	B	D
化合物 13		B	D	D

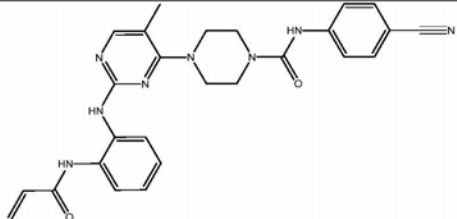
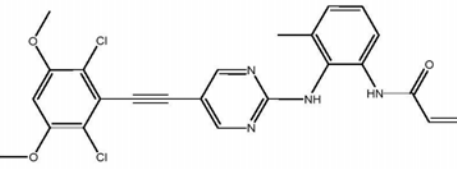
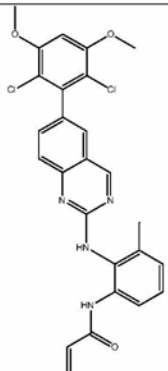
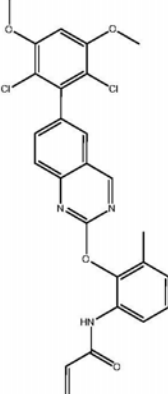
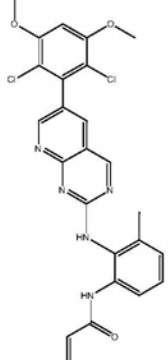
[0561]

化合物 14		B	C	F
化合物 15		B	D	B
化合物 16		C	D	D
化合物 17		B	D	B
化合物 17A		B	D	E

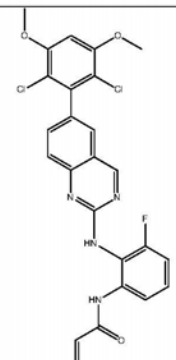
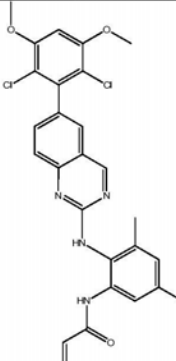
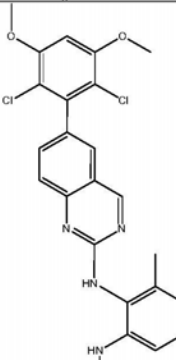
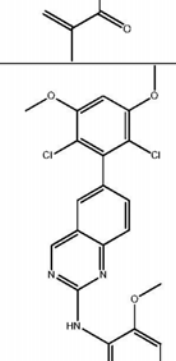
[0562]

化合物 18		B	D	B
化合物 19		B	D	B
化合物 20		B	D	E
化合物 21		C	D	B
化合物 22		B	D	B

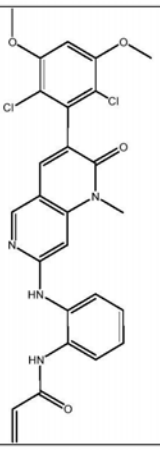
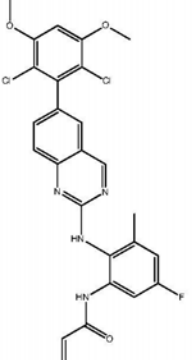
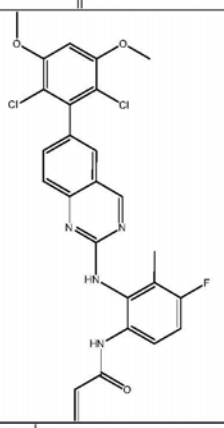
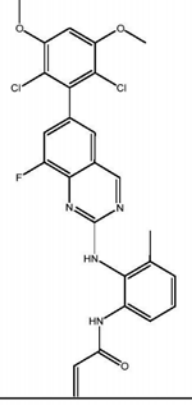
[0563]

化合物 23		C	D	A
化合物 24		B	D	B
化合物 25		A	C	E
化合物 25A		C	D	D
化合物 26		A	C	A

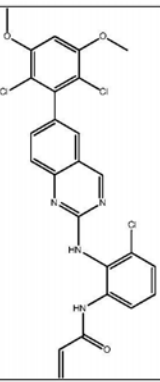
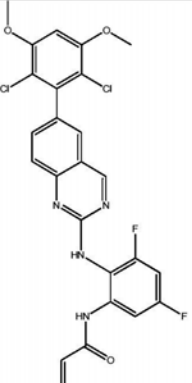
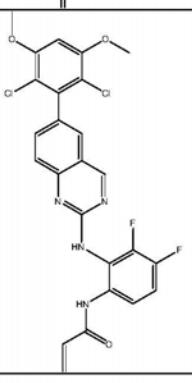
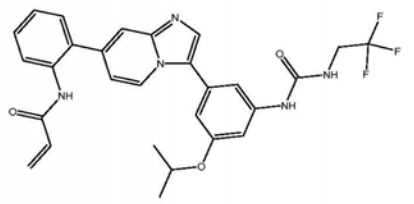
[0564]

化合物 27		A	B	C
化合物 28		B	D	B
化合物 29		C	C	D
化合物 30		A	C	E

[0565]

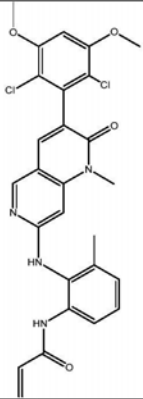
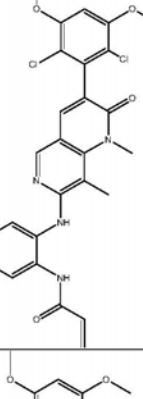
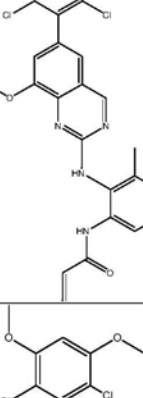
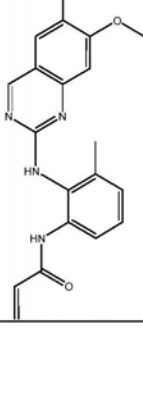
化合物 31		A	B	B
化合物 32		A	D	C
化合物 33		B	D	F
化合物 34		A	C	D

[0566]

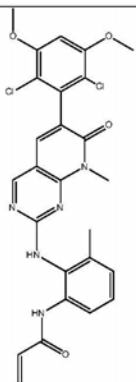
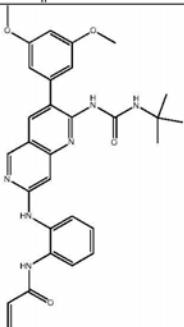
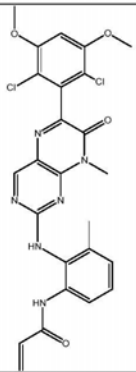
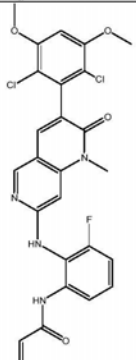
化合物 35		A	C	D
化合物 36		C	D	B
化合物 37		A	C	C
化合物 38		C	D	E



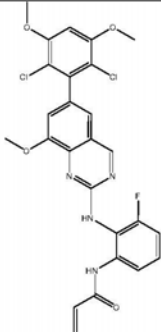
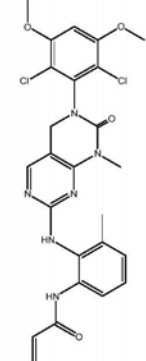
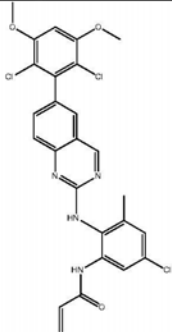
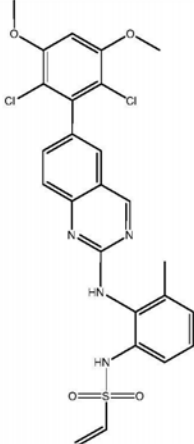
[0567]

化合物 39		A	D	E
化合物 40		C	D	A
化合物 41		A	C	A
化合物 42		A	B	F

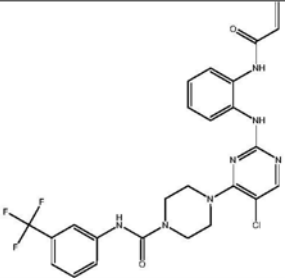
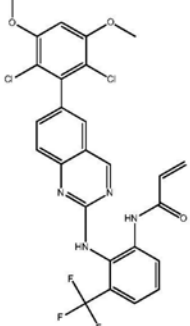
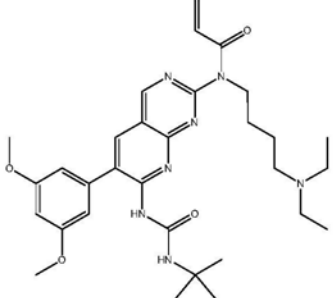
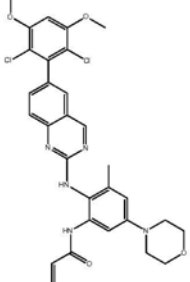
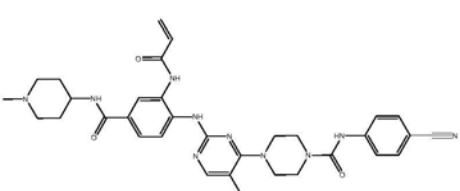
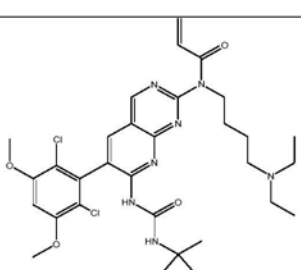
[0568]

化合物 43		A	C	A
化合物 44		C	D	E
化合物 45		A	D	E
化合物 46		A	C	E

[0569]

化合物 47		A	B	B
化合物 48		A	C	E
化合物 49		B	D	A
化合物 49A		B	C	E

[0570]

化合物 50		C	D	B
化合物 51		B	D	F
化合物 52		A	B	C
化合物 53		A	C	C
化合物 54		B	D	B
化合物 55		A	B	A

[0571] 在上表1中,对于FGFR1及FGFR4:“A”指的是 $IC_{50}$ 小于10 nM;“B”指的是 $IC_{50}$ 大于或者等于10并且小于100nM;“C”指的是 $IC_{50}$ 大于或者等于100并且小于1000nM;“D”指的是 $IC_{50}$ 大于 1000nM。

[0572] 对于比率：“F”指的是 $[FGFR1的IC_{50}]/[FGFR4的IC_{50}]$ 的比率小于10；“E”指的是 $[FGFR1的IC_{50}]/[FGFR4的IC_{50}]$ 比率 $\geq 10$ 且 $< 50$ ；“D”指的是 $[FGFR1的IC_{50}]/[FGFR4的IC_{50}]$ 比率 $\geq 50$ 且 $< 100$ ；“C”指的是 $[FGFR1的IC_{50}]/[FGFR4的IC_{50}]$ 比率 $\geq 100$ 且 $< 200$ ；“B”指的是 $[FGFR1的IC_{50}]/[FGFR4的IC_{50}]$ 比率 $\geq 200$ 且 $< 500$ ；“A”指的是 $[FGFR1的IC_{50}]/[FGFR4的IC_{50}]$ 比率 $> 500$ 。比率愈高，相对于 FGFR1而言，化合物对FGFR4的选择性就愈大。

[0573] 细胞效能

[0574] 下述测量具有活化性的FGFR4突变的MDA-MB-453细胞中的剂量反应。简言之，在每6个孔的 $2.5 \times 10^6$ 个细胞下接种 MDA-MB-453细胞，并且使其饥饿隔夜。在不同浓度(3000、1000、300、100及30nM)下，添加化合物并持续添加1小时。收集样品，并且溶解以供免疫墨点分析。测量Erk的磷酸化且使用用于确定 $IC_{50}$ 值的Prism GraphPad软件，用3参数剂量-反应(抑制)曲线拟合绘制3个平行测定的平均pErk值。所得数据显示于以下表2中。

[0575] 表2

[0576]	化合物识别符	效能
	化合物 18	C
	化合物 20	D
	化合物 25	B
	化合物 26	B
	化合物 27	B
	化合物 31	A
	化合物 33	B
	化合物 34	B
	化合物 60	B
	化合物 61	B
[0577]	化合物 38	C
	化合物 39	A
	化合物 41	B
	化合物 43	A
	化合物 45	A
	化合物 46	A
	化合物 53	B

[0578] 在表2 中，“A”指的是 $IC_{50} < 1nM$ ；“B”指的是 $IC_{50} \geq 1$ 且 $< 10nM$ ；“C”指的是 $IC_{50} \geq 10$ 且 $< 100nM$ ；“D”指的是 $IC_{50} \geq 100nM$ 。

[0579] 这些数据表示，由这些化合物所完成的FGFR-4抑制可导致下游致癌信号传导受阻断。

[0580] 用FGFR4的抑制剂诱导细胞凋亡

[0581] 将Hep3B细胞在200 $\mu$ l DMEM/5%FBS中，在20000/孔下于 96孔白色盘中接种并隔夜。次日，在最终的DMSO浓度0.1%下，添加化合物且培育6小时。根据制造说明书(卡斯蛋白酶-Glo3/7 分析(Promega))测量卡斯蛋白酶的活性。简言之，添加100 $\mu$ l卡斯蛋白酶-Glo3/7试剂到各孔中且在黑暗中培育1小时。使用 EnVision测量其中的发光。使用用于确定 $IC_{50}$ 值的Prism GraphPad软件，用3参数剂量-反应(抑制)曲线拟合绘制2个平行测定的平均的

卡斯蛋白酶活性。如图3中所示,在Hep3B细胞中,用化合物25处理6小时,将导致有效诱导细胞凋亡。全FGFR 抑制剂BGJ398也可导致诱导细胞的凋亡,但需要在较高浓度下。

#### [0582] 共价

[0583] 通过图1中所示的质谱数据显示出化合物52共价结合 FGFR-4的证据。在60 $\mu$ l缓冲液中,在室温下,使300 $\mu$ M化合物1与50 $\mu$ g (75 $\mu$ M) 具有GST标签的重组野生型FGFR-4 (Carna Biosciences) 一起培育3小时,并随后在4 $^{\circ}$ C下培育13小时。接着使用Pierce清洁剂移除管柱(Thermo Pierce)从而使蛋白质-抑制剂复合物脱盐。通过电子喷雾质谱分析未修饰蛋白质及蛋白质-抑制剂复合物,以确定其各别分子量。图1A显示了未修饰蛋白质的质量。如图所示,主要的相关峰的质量为65468.371道尔顿。图1B显示蛋白质-抑制剂复合物的质量。如该处所示,主要的相关峰的质量为66043.5123道尔顿。这些质量之间的差异为 575.1252,其在化合物1的质量的仪器准确度577.34道尔顿内。

[0584] FGFR-4及化合物11、化合物20及化合物54的蛋白质-抑制剂复合物的质量显示于图2中。CR9为FGFR4蛋白质的峰。如通过峰CR3所示,当化合物(化合物11)的MW为444.6时,复合物显示+441da移位(在仪器准确度内)。在另一实例中,当化合物(化合物20)的MW为473.4时,复合物显示+470da移位(峰CR2)。在另一实例中,当化合物(化合物54)的MW为622.7时,复合物显示+631da移位(峰CR1)。

[0585] 这就表示了来自广泛多种骨架的化合物都能够与FGFR4形成共价复合物。

#### [0586] 结合Cys552

[0587] 结合于FGFR-4的化合物52的晶体结构显示于图4中。如该处所示,化合物52在FGFR-4的残基552处结合半胱氨酸。

[0588] 结合于FGFR-4的化合物25的晶体结构显示于图5中。如该处所示,化合物25亦在FGFR-4的残基552处结合半胱氨酸。

#### [0589] 活体内功效数据

[0590] 用不同剂量研究化合物25、BGJ398(一种全FGFR抑制剂) 及索拉非尼(Sorafenib)对Hep3B肝癌细胞皮下异种移植模型中的肿瘤生长抑制的影响。

[0591] 使用6只年龄为6至8周的雌性裸小鼠(小鼠(Mus Musculus))。肿瘤细胞培养及接种:用补充有10%FBS(Gibco, Australia)的EMEM培养基(Invitrogen, USA)培养Hep3B细胞。在90%汇合时收集细胞,且其活力不小于90%。在研究开始时,用200 $\mu$ L含 $10 \times 10^6$ 个Hep3B细胞的50%基质胶皮下(s.c.)植入小鼠的右侧腹中。

[0592] 动物分组及给药时程:在细胞植入的后10天,当肿瘤达到平均体积199mm<sup>3</sup>时,基于肿瘤体积选择45只小鼠且随机分配至5个治疗组(n=9)。随机当天指示为D<sub>0</sub>且治疗是从此时开始。

[0593] 肿瘤体积及体重测量:使用测径规每周两次在2个维度测量肿瘤尺寸,且使用公式: $V=0.5a \times b^2$ ,体积用mm<sup>3</sup>表示,其中a及b分别为肿瘤的长直径及短直径。每周至少两次测量体重。

[0594] 活体内部分结束:在末次剂量的后4、12及24小时,自各治疗组中的3只小鼠收集血液、肿瘤及肝。收集肝的左叶以进行药理学(PD)研究,且将肝的其余部分储存在福尔马林中以进行组织学分析。使小肿瘤优先用于药物动力学研究中。任何剩余肿瘤都可通过固定以首先供组织学分析,且接着迅速冷冻以进行PD 研究。

[0595] 携带Hep3B的裸小鼠的肿瘤体积:图5为描述化合物25治疗组(100mg/kg PO BID)、化合物25治疗组(300mg/kg PO BID)、BGJ398治疗组(20mg/kg PO QD)及索拉非尼治疗组(30mg/kg PO QD)针对裸小鼠中的Hep3B异种移植物肿瘤的生长抑制的线图。当相较于媒剂组时,观测到化合物25(100mg/kg PO BID)、化合物25(300mg/kg PO BID)及索拉非尼(30mg/kg PO QD)功效组中的肿瘤体积统计显著降低,该等功效组中的肿瘤体积统计显著降低皆自首次给药化合物的后第4天起始且持续至结束(第19天)。然而,在整个研究期间未观测到BGJ398组(20mg/kg PO QD)与媒剂组的间在肿瘤体积方面的显著差异。使化合物25的剂量自100mg/kg增加至300mg/kg增强肿瘤抑制效率。化合物25治疗组(100mg/kg PO BID)与化合物25治疗组(300mg/kg PO BID)两者中的肿瘤均消退,且化合物25治疗组(300mg/kg PO BID)中的肿瘤几乎消失。在此研究中,化合物25治疗组(100mg/kg PO BID)及化合物25治疗组(300mg/kg PO BID)在肿瘤生长抑制方面显示优越性。

[0596] 携带Hep3B的裸小鼠的体重变化(%):图7为描述整个研究时期期间的体重变化(%)的线图。除化合物25治疗组中的小鼠的外的所有小鼠皆显示显著体重损失。截至负荷肿瘤的第10天,媒剂组中的小鼠的体重降低约10%。此结果指示化合物25在当前剂量及给药时程下在裸小鼠中经良好耐受,且化合物25可借由抑制肿瘤生长来缓和体重损失。

[0597] 在整个研究期间,相较于媒剂组而言,用化合物25(100 mg/kg PO BID)、化合物25(300mg/kg PO BID)、及索拉非尼(30 mg/kg PO QD)治疗的小鼠表现出肿瘤体积的显著降低。使化合物25的剂量自100mg/kg增加至300mg/kg可增强肿瘤抑制效率。化合物25治疗组(100mg/kg PO BID)与化合物25治疗组(300 mg/kg PO BID)两者中的小鼠的肿瘤均表现消退,且化合物25治疗组(300mg/kg PO BID)中的肿瘤几乎消失。除化合物25治疗组中的小鼠之外的所有小鼠皆导致损失大量体重。截至负荷肿瘤的第10天,媒剂组中的小鼠的体重降低约10%。该结果显示化合物25在当前的剂量下以及在给药时程中在裸小鼠中具有良好耐受,且化合物25可借由抑制肿瘤生长来缓和体重损失。

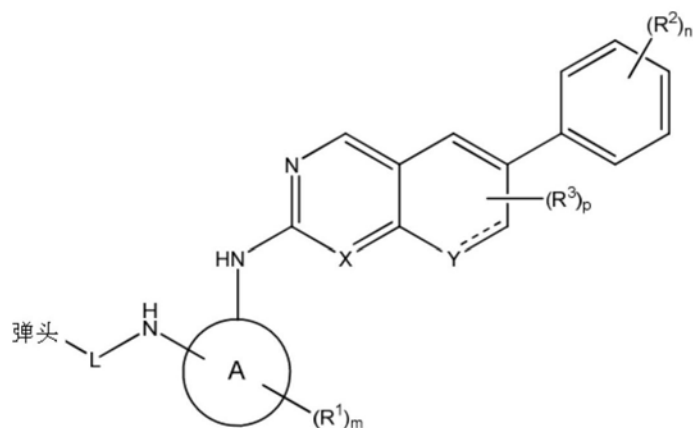
[0598] 通过引用并入本发明

[0599] 本发明中提及的所有申请及专利全部通过全文引用的方式并入本发明中,其程度等同在此每篇公开、专利或专利申请进行详细地逐一地进行描述,并引入以供参考。

[0600] 等效物

[0601] 熟习本领域技术的普通人员将会仅使用常规的实验即会认识到或者能够确定本发明所述的本发明的特定实施方式的许多等效物。这些等效物意欲由下述项目所保护范围涵盖:

[0602] 1. 一种式I的化合物或其药学上可接受的盐:



其中弹头是能够与亲核

(式 I),

剂形成共价键的部分;环A是3-8元芳基、杂芳基、杂环或脂环基团;X是CH或N;Y是CH或N-R<sup>4</sup>,其中R<sup>4</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基;L是-[C(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)]<sub>q</sub>-,其中R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地是H或C<sub>1-6</sub>烷基,其中q是0-4;R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>各自独立地是卤基、氰基、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、侧氧基、胺基、酰胺基、烷基脲、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选取代的C<sub>1-6</sub>杂环基;以及m是0-3;n是0-4;并且,p是0-2。

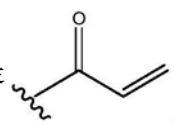
[0603] 2. 根据第1项所述的化合物,其中X是N且Y是CH。

[0604] 3. 根据第1或2项所述的化合物,其中A是苯基。

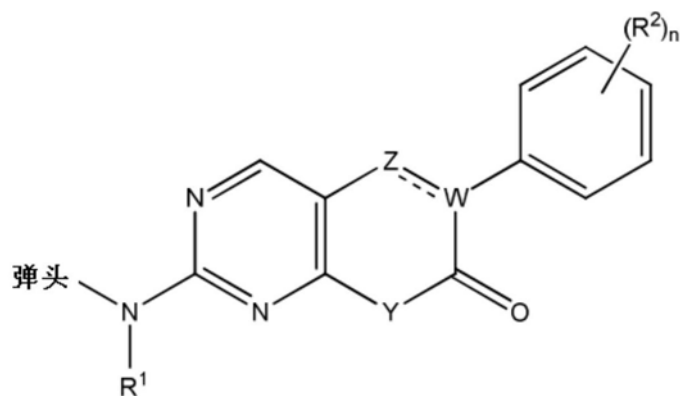
[0605] 4. 根据第1至3项中任一项所述的化合物,其中两个R<sup>2</sup>是氯基且两个R<sup>2</sup>是甲氧基。

[0606] 5. 根据第1至4项中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是甲基。

[0607] 6. 根据第1至5项中任一项所述的化合物,其中q是0。

[0608] 7. 根据第1至6项中任一项所述的化合物,其中所述弹头是 .

[0609] 8. 一种式II的化合物或其药学上可接受的盐:



其中弹头是能够与亲核剂

(式 II),

形成共价键的部分;W是C或N;Z是CH或N;Y是CH或N-R<sup>4</sup>,其中R<sup>4</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基;R<sup>1</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基;R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>各自独立地是卤基、氰基、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选取代的C<sub>1-6</sub>杂环基;n是0-4;以及p是0-2。

[0610] 9. 根据第8项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是卤基或甲氧基。

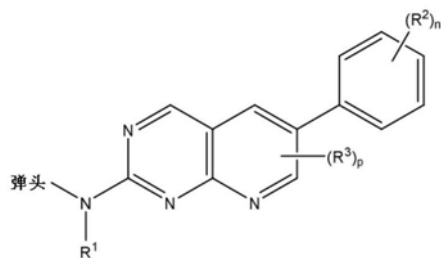
[0611] 10. 根据第8或9项所述的化合物,其中n是4。

[0612] 11. 根据第8至10项中任一项所述的化合物,其中Y是N-R<sup>4</sup>,其中R<sup>4</sup>是甲基。

[0613] 12. 根据第8至11项中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是甲基。



[0614] 13. 一种式III的化合物或其药学上可接受的盐:



其中弹头是能够与亲核剂形成共价键的部

(式 III),

分;  $R^1$  是H或任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基, 包括二烷基胺基烷基;  $R^2$ 及 $R^3$ 各自独立地是卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基;  $n$ 是0-4; 且 $p$ 是0-2。

[0615] 14. 根据第13项所述的化合物, 其中各 $R^2$ 独立地是卤基或甲氧基。

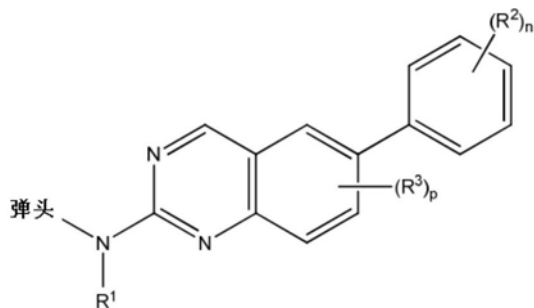
[0616] 15. 根据第14项所述的化合物, 其中 $n$ 是2。

[0617] 16. 根据第14项所述的化合物, 其中 $n$ 是4。

[0618] 17. 根据第13至16项中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 是甲基。

[0619] 18. 根据第13至16项中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 是二乙基胺基丁基。

[0620] 19. 一种式IV的化合物或其药学上可接受的盐:



其中弹头是能够与亲核剂形成共

(式 IV),

价键的部分;  $R^1$  是H或任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基;  $R^2$ 及 $R^3$ 各自独立地是卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基;  $n$ 是0-4; 且 $p$ 是0-2。

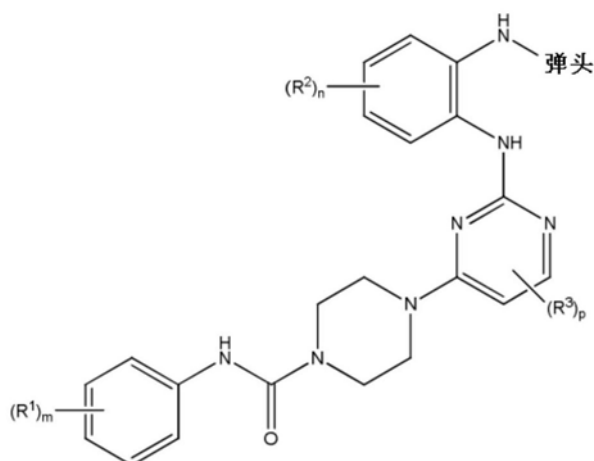
[0621] 20. 根据第19项所述的化合物, 其中 $R^2$ 是卤基或甲氧基。

[0622] 21. 根据第19或20项所述的化合物, 其中 $n$ 是2。

[0623] 22. 根据第19或20项所述的化合物, 其中 $n$ 是4。

[0624] 23. 根据第19至22项中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 是甲基。

[0625] 24. 一种式的V化合物或其药学上可接受的盐:

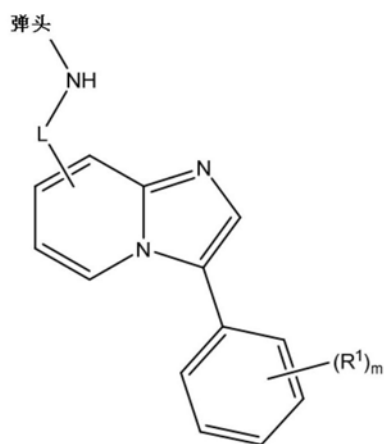


其中弹头是能够与亲核剂形成

(式 V),

共价键的部分;  $R^1$ - $R^3$ 各自独立地是卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基,任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基酰胺基;  $m$ 是0-3; $n$ 是0-4;且 $p$ 是0-2。

[0626] 25.一种式VI的化合物或其药学上可接受的盐:



其中弹头是能够与亲核剂形成共价键的部分;L

(式 VI),

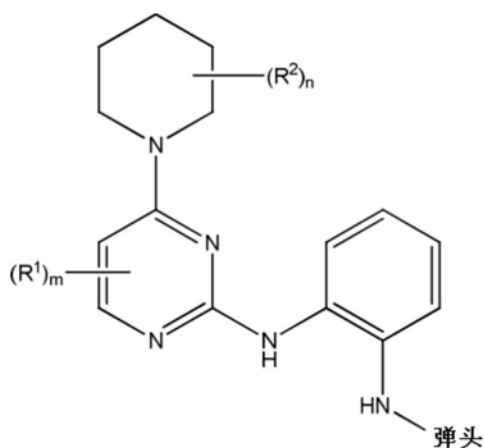
是芳基、杂芳基或 $-[C(R^5)(R^6)]_q^-$ ,其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自独立地是H或 $C_{1-6}$ 烷基;并且 $q$ 是0-4;各 $R^1$ 独立地是卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、侧氧基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基;且 $m$ 是0-3。

[0627] 26. 根据第25项所述的化合物,其中L是亚烷基。

[0628] 27. 根据第25项所述的化合物,其中L是苯基。

[0629] 28. 根据第25至27项中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是三氟乙基脲。

[0630] 29. 一种式VII的化合物或其药学上可接受的盐:

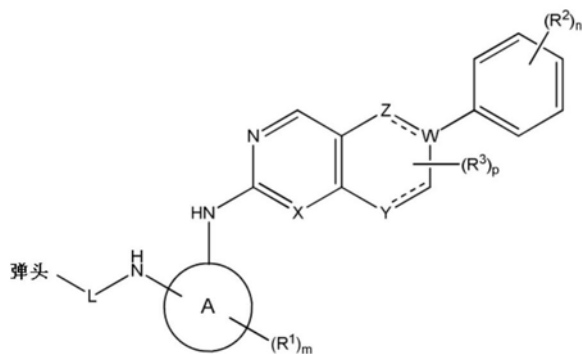


其中弹头是能够与亲核剂形成共价键的

(式 VII),

部分;  $R^1$  及  $R^2$  各自独立地是卤基、氰基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、羟基、侧氧基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基磺酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的  $C_{1-6}$  杂环基;  $m$  是 0-3; 且  $n$  是 0-4。

[0631] 30. 一种式VIII的化合物或其药学上可接受的盐:

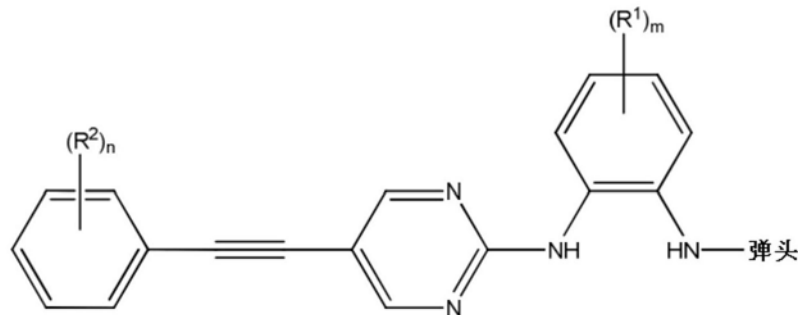


其中弹头是能够与亲核剂形成

(式 VIII),

共价键的部分; 环A是3-8元芳基、杂芳基、杂环或脂环基团; W是C或N; X及Z各自独立地是CH或N; Y是CH或N- $R^4$ , 其中 $R^4$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基; L是 $-[C(R^5)(R^6)]_q^-$ , 其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自独立地是H或 $C_{1-6}$ 烷基, 且 $q$ 是0-4;  $R^1$ - $R^3$ 各自独立地是卤基、氰基、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基、侧氧基、胺基、酰胺基、烷基脲、任选取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选取代的 $C_{1-6}$ 杂环基;  $m$ 是0-3;  $n$ 是0-4; 且  $p$ 是0-2。

[0632] 31. 一种式IX的化合物或其药学上可接受的盐:



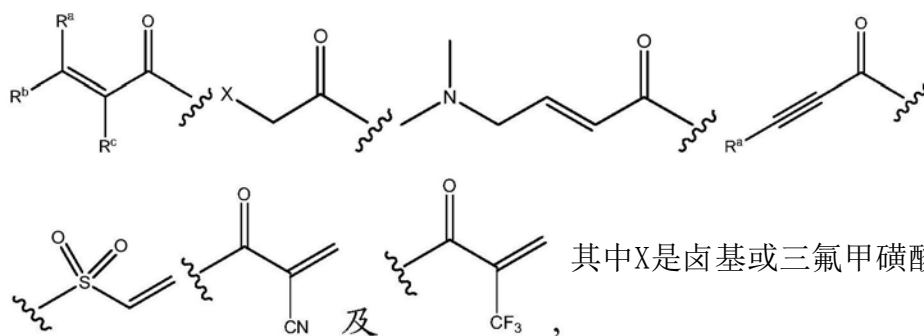
其中弹头是能够

(式 IX),

与亲核剂形成共价键的部分;  $R^1$  及  $R^2$  各自独立地是卤基、氰基、任选取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、羟基、侧氧基、胺基、酰胺基、任选取代的烷基脲、任选取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选取代的杂环基;  $m$  是 0-

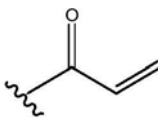
3;且n是0-4。

[0633] 32. 根据第1至31项中任一项所述的化合物,其中弹头是选自由以下组成的组中:

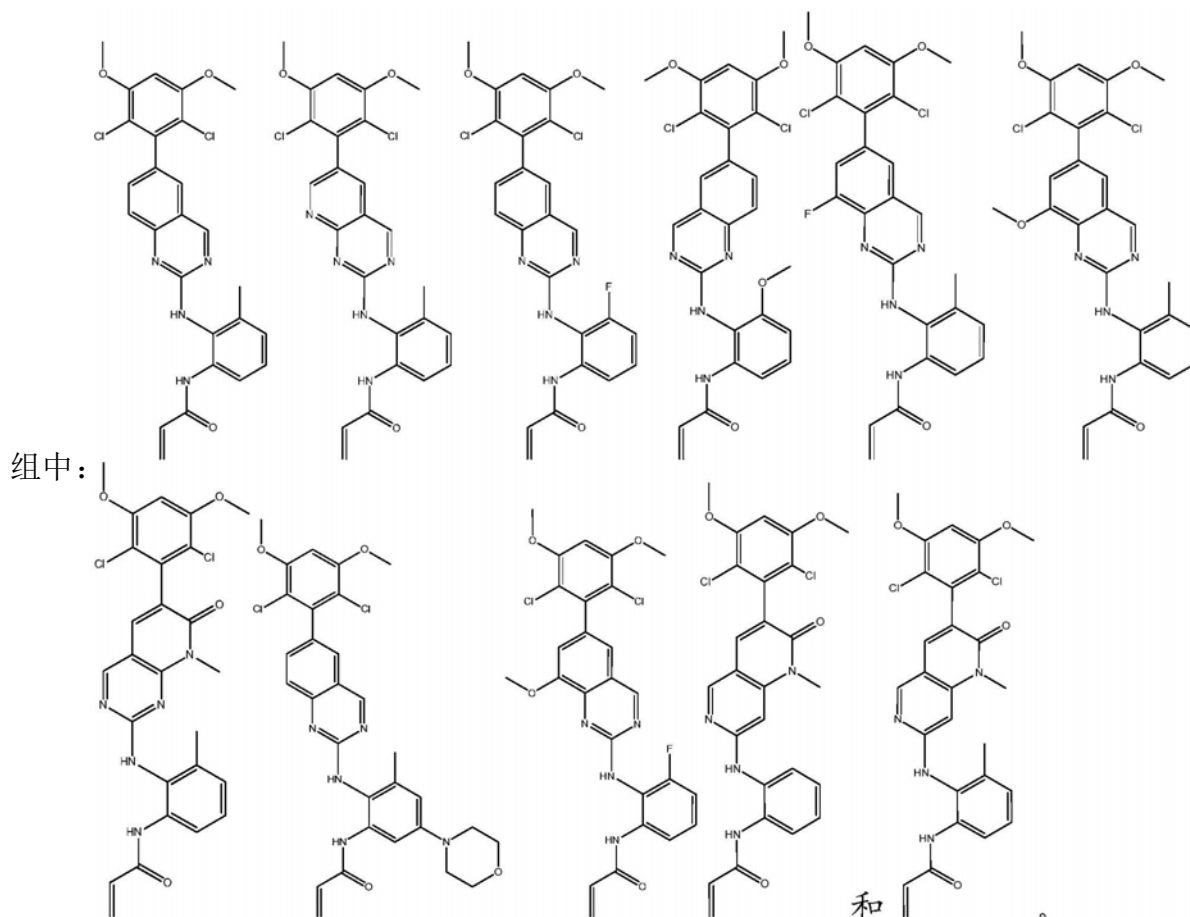


独立地是H、被取代或未被取代的C<sub>1-4</sub>烷基、被取代或未被取代的C<sub>1-4</sub>环烷基或氰基。

[0634] 33. 根据第1至32项中任一项所述的化合物,其中弹头是



[0635] 34. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自由以下化合物所组成的



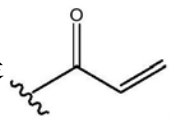
[0636] 35. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载剂及根据第1至 34项中任一项所述的化合物。

[0637] 36. 根据第1至34项中任一项所述的化合物,其中当在生物化学分析中量测时,该化合物抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效。

[0638] 37. 一种抑制剂,其是FGFR-4的共价抑制剂。

- [0639] 38. 根据第37项所述的抑制剂,其中所述抑制剂含有弹头。
- [0640] 39. 一种在生物化学分析中量测时,比其抑制FGFR-1活性更有效抑制FGFR-4活性的化合物,其中该化合物的分子量小于1500道尔顿。
- [0641] 40. 根据第39项所述的化合物,其中在生物化学分析中量测时,该化合物抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效至少10倍。
- [0642] 41. 根据第39项所述的化合物,其中在生物化学分析中量测时,该化合物抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效至少50倍。
- [0643] 42. 根据第39项所述的化合物,其中在生物化学分析中量测时,该化合物抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效至少100倍。
- [0644] 43. 根据第39项所述的化合物,其中在生物化学分析中量测时,该化合物抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效至少200倍。
- [0645] 44. 根据第39项所述的化合物,其中在生物化学分析中量测时,该化合物抑制FGFR-4活性比其抑制FGFR-1活性更有效至少500倍。
- [0646] 45. 根据第39至44项中任一项所述的化合物,其中该化合物具有弹头。
- [0647] 46. 根据第45项所述的化合物,其中该化合物能够与FGFR-4 形成共价键。
- [0648] 47. 一种受抑制FGFR-4蛋白质,其包含与FGFR-4的半胱氨酸残基具有共价键的抑制剂。
- [0649] 48. 根据第47项所述的受抑制蛋白质,其中该共价键在该抑制剂上的弹头部分的一部分与FGFR-4的半胱氨酸残基的一部分之间。

- [0650] 49. 根据第48项所述的受抑制蛋白质,其中该弹头是



- [0651] 50. 根据第47至49项中任一项所述的受抑制蛋白质,其中该抑制剂具有连接到FGFR-4的半胱氨酸残基552的共价键。
- [0652] 51. 一种治疗由FGFR-4介导的病状的方法,其包含向个体施用治疗有效量的根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。
- [0653] 52. 一种治疗特征在于FGFR-4过度表现的病状的方法,其包含向个体施用治疗有效量的根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。
- [0654] 53. 一种治疗特征在于FGF-19扩增的病状的方法,其包含向个体施用治疗有效量的根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。
- [0655] 54. 一种治疗肝细胞癌的方法,该方法包含向个体施用治疗有效量的第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。
- [0656] 55. 一种治疗乳癌的方法,该方法包含向个体施用治疗有效量的第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。
- [0657] 56. 一种治疗卵巢癌的方法,该方法包含向个体施用治疗有效量的第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。
- [0658] 57. 一种治疗肺癌的方法,该方法包含向个体施用治疗有效量的第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。
- [0659] 58. 一种治疗肝癌的方法,该方法包含向个体施用治疗有效量的第1至34项或第36

至46项中任一项所述的化合物。

[0660] 59.一种治疗肉瘤的方法,该方法包含向个体施用治疗有效量的第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。

[0661] 60.一种治疗高脂血症的方法,该方法包含向个体施用治疗有效量的第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物。

[0662] 61.根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗由FGFR-4介导的病状的方法中。

[0663] 62.根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗特征在于FGFR-4过度表现的病状的方法中。

[0664] 63.根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗特征在于FGF-19扩增的病状的方法中。

[0665] 64.根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗肝细胞癌的方法中。

[0666] 65.根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗乳癌的方法中。

[0667] 66.根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗卵巢癌的方法中。

[0668] 67.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗肺癌的方法中。

[0669] 68.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗肝癌的方法中。

[0670] 69.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗肉瘤的方法中。

[0671] 70.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物,其应用于治疗高脂血症的方法中。

[0672] 71.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗由FGFR-4介导的病状的药物中的用途。

[0673] 72.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗特征在于FGFR-4过度表现的病状的药物中的用途。

[0674] 73.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗特征在于FGF-19扩增的病状的药物中的用途。

[0675] 74.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗肝细胞癌的药物中的用途。

[0676] 75.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗乳癌的药物中的用途。

[0677] 76.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗卵巢癌的药物中的用途。

[0678] 77.一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗肺癌的药物中的用途。

[0679] 78. 一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗肉瘤的药物中的用途。

[0680] 79. 一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗肝癌的药物中的用途。

[0681] 80. 一种根据第1至34项或第36至46项中任一项所述的化合物在制备用于治疗高脂血症的药物中的用途。

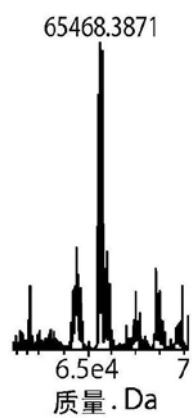


图1A

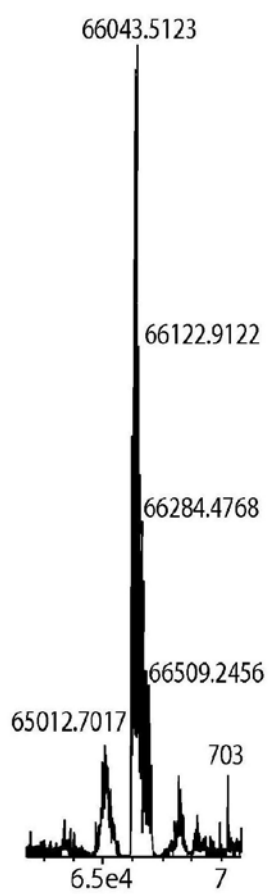


图1B



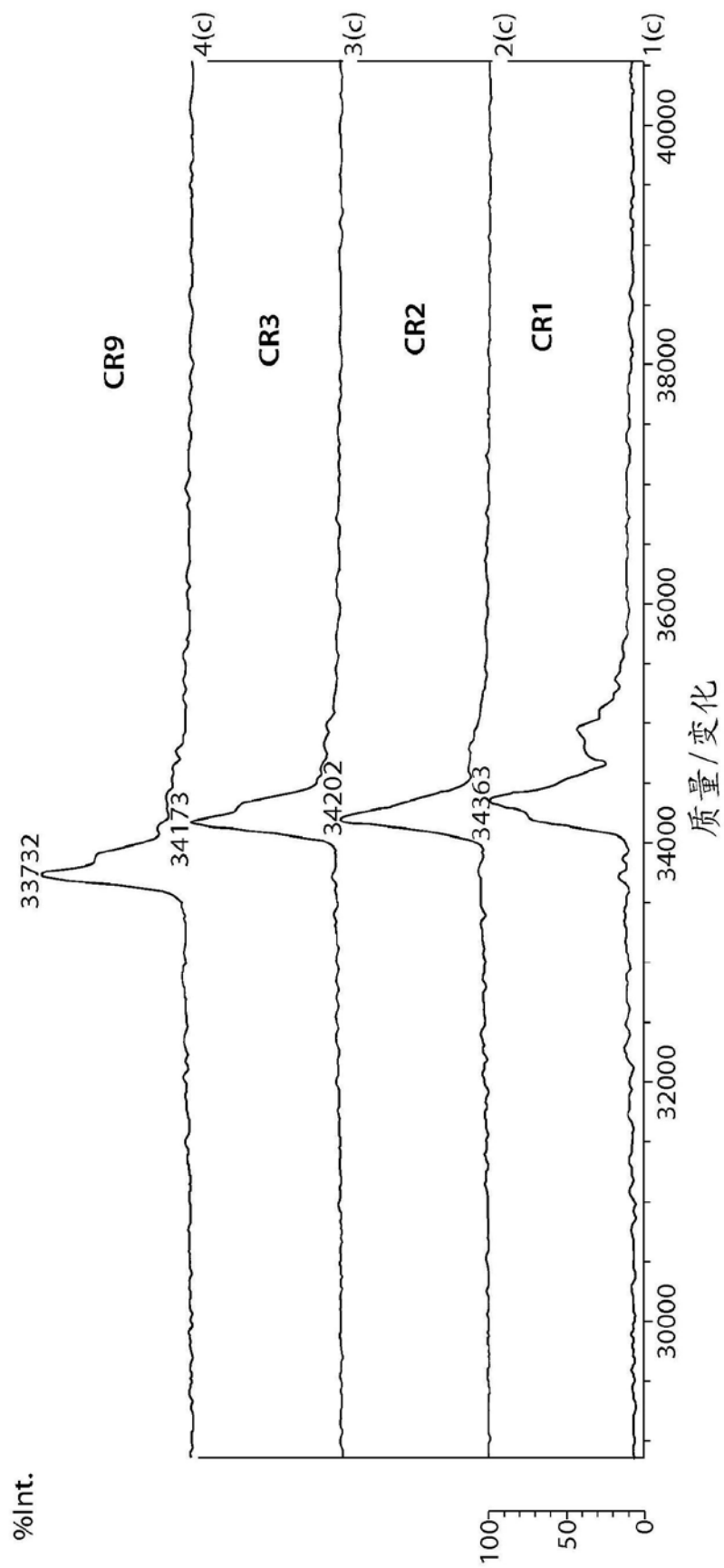


图2

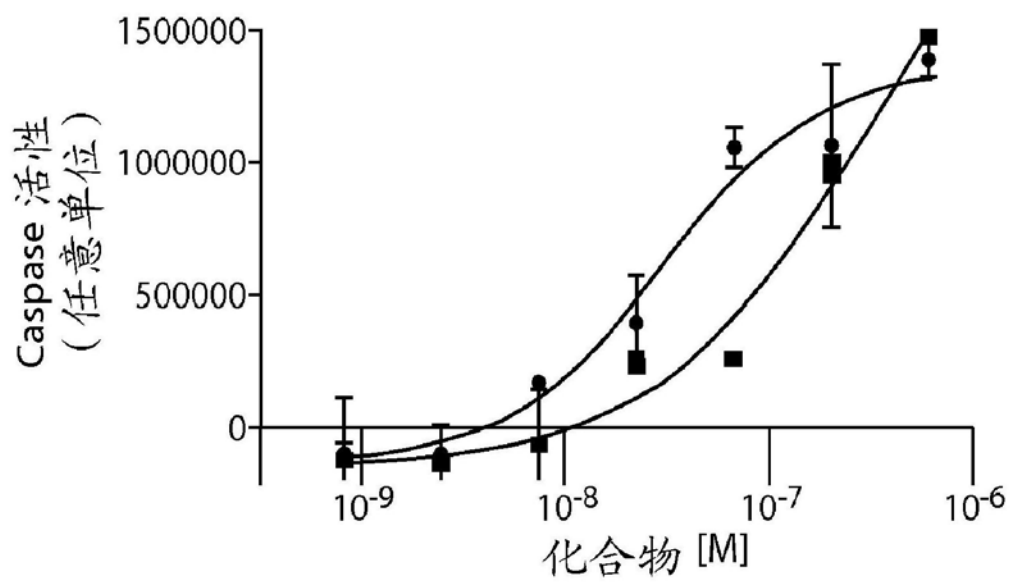


图3



图4

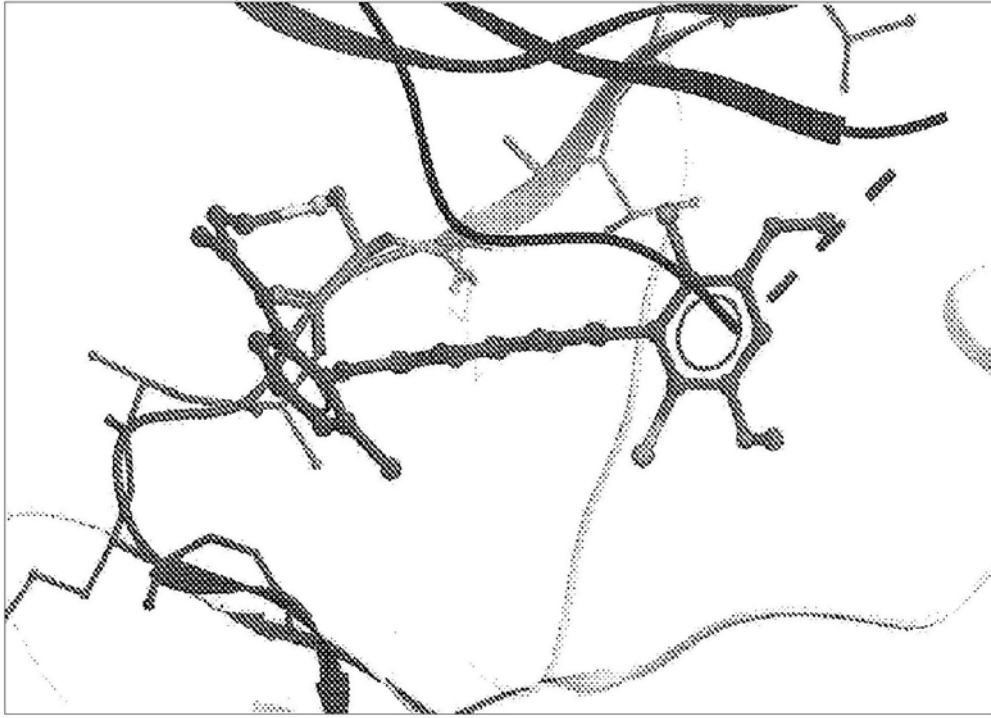


图5

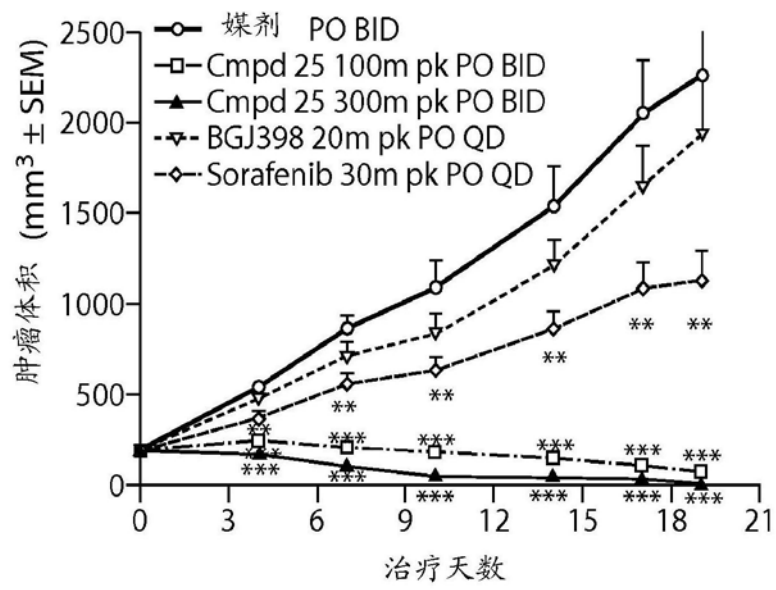


图6

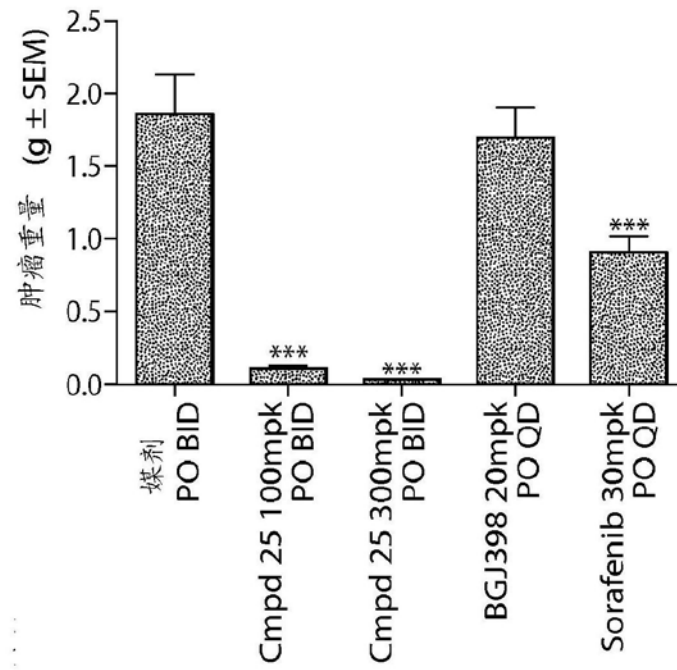


图7

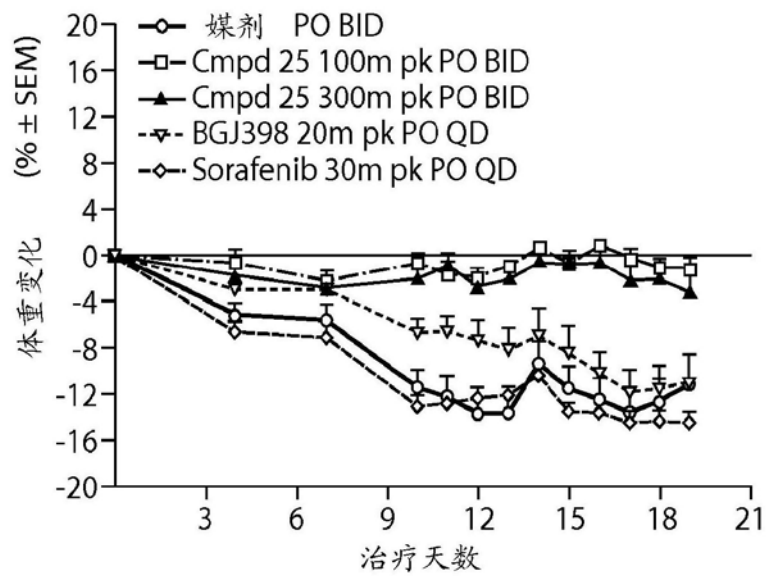


图8