

用于 FGFR 抑制剂的吡唑类衍生物及其制备方法

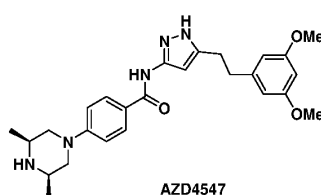
5 技术领域

本发明公开了一种吡唑类衍生物及其制备方法，以及包含它们的药物组合物，和制备该药物组合物的方法，以及它们在治疗疾病中的用途。

背景技术

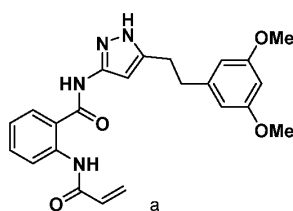
10 成纤维细胞生长因子（FGF）被认为是许多生理过程（如发育和血管发生过程中形态发生）的重要介质。目前存在超过 25 种已知的 FGF 家族成员。成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族则包括 4 个成员：FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4，它们分别由胞外配体结合区、单跨膜区和细胞内胞质蛋白酪氨酸激酶区组成。在 FGF 刺激下，FGFR 发生二聚作用和转磷酸作用，这导致受体活化。而受体的活化足以恢复和激活特定的下游信
15 号配体，所述下游信号配体参与各种过程如细胞生长、细胞代谢和细胞存活的调节。结果就是 FGF 和 FGFR 有可能引起和/或促进肿瘤的生成。

目前已知很多证据表明 FGF 信号传导与人类癌症直接相关，有报道称在不同范围的肿瘤类型如膀胱、肾细胞和前列腺肿瘤中各种 FGF 的表达增加。FGF 还被描述为强有力的血管生成因子。而在生理状态下，其受体成员之一 FGFR4 信号通路被严格控制，但
20 FGFR4 信号失调导致癌症的发生、发展、存活和转移。因此，成纤维细胞生长因子受体 FGFR 被广泛认为是一类抗肿瘤的重要药物靶点。比如，在 PCT/GB2007/004917 中公开的 AZD4547 就是靶向 FGFR1、2 和 3 的抑制剂，用于治疗乳腺癌和非小细胞肺癌。其结构如下所示：



25 上述的AZD4547已知对FGFR1、FGFR2和FGFR3的生物活性具有较强的抑制作用，但其对FGFR4的抑制作用较弱，因此其对依赖FGFR4活性的肿瘤抑制效果不显著，比如原发性肝癌等。而且，AZD4547属于可逆性FGFR抑制剂，因此，其具有药效不够持久和强烈、容易引发耐药等缺点。Fairhurst 等人在Medchemcomm. 2017;8:1604–1613 公开了

化合物a, 可以做为泛FGFR不可逆抑制剂, 但是该抑制剂存在着理化性质差、口服药代动力学性质差等缺点, 不易开发成口服药物。



因此, 本领域迫切需要开发能够口服起效的泛 FGFR 不可逆抑制剂。

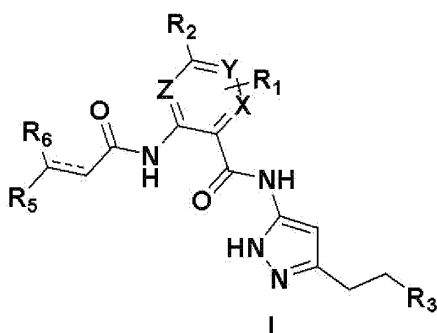
5

发明内容

本发明的目的在于提供一类泛 FGFR 不可逆性抑制剂, 尤其是对于 FGFR4 不可逆的抑制剂。本发明的泛 FGFR 不可逆抑制剂对 FGFR 不同亚型依赖的肿瘤细胞均有较好活性, 特别是对肝癌/胆管癌等异质性很强的肿瘤细胞株展现出了优异的抑制活性, 并且展示出了良好的理化性质、药代动力学性质和优异的移植瘤抑制活性。

10

本发明第一方面, 提供了一种式 I 所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物:



其中,

15

== 表示双键或三键;

R_6 选自 H 或无, 且当 == 表示双键时, R_6 为 H, 当 == 为三键时, R_6 为无;

X、Y、Z 分别独立的选自 C 或 N;

R_1 的个数为 1-3 个, 且独立地选自 H、卤素, -OH, -CN, -NO₂,

-CO₂ R_{1-1} 基团,

20

-CON R_{1-2} O R_{1-3} 基团,

-N R_{1-4} COR R_{1-5} 基团,

-N R_{1-6} CO₂ R_{1-7} 基团,

-NR₁₋₈R₁₋₉ 基团,

-SO₂R₁₋₁₀ 基团,

-SO₂NR₁₋₁₁R₁₋₁₂ 基团,

-NR₁₋₁₃SO₂R₁₋₁₄ 基团,

- 5 C1-C8 烷基基团, C3-C8 环烷基基团, C2-C8 链烯基基团, 3-8 元杂环基基团, C1-C6 烷氧基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基团, 或者两个相邻的 R₁ 基团与和它们连接的原子一起形成 3-8 元碳环基团或杂环基团, 或者两个相邻的 R₁ 基团与和它们连接的原子一起形成 5-10 元芳环基团或杂芳环基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基
- 10 所取代: -D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、-S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)₂(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)₂N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-S(O)N(取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、-S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)S(O)(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 取代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基被取代, 其可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、氨基(-NH₂)、-N(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、-CO₂(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、-CF₃;

- 25 R₂ 选自卤素 (如 F),

-CO₂R₂₋₁ 基团,

-CONR₂₋₂OR₂₋₃ 基团,

-NR₂₋₄COR₂₋₅ 基团,

-NR₂₋₆CO₂R₂₋₇ 基团,

- 30 -NR₂₋₈R₂₋₉ 基团,

-SO₂R₂₋₁₀ 基团,

-SO₂NR₂₋₁₁R₂₋₁₂ 基团,

$-\text{NR}_{2-13}\text{SO}_2\text{R}_{2-14}$ 基团,

C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团, 3-8 元碳环基基团, 3-8 元杂环基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基团, 或者两个相邻的 R_2 基团与和它们连接的原子一起形成 3-8 元碳环基团或杂环基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含
 5 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: 卤素 (如 F)、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷基硫基、
 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C1-C6 烷基})$ 、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C1-C6 烷基})$ 、
 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{C1-C6 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C1-C6 烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C1-C6 烷基})\text{S}(\text{O})(\text{C1-C6 烷基})$ 、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基、3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基被取代时, 其可任选被一个或多个选自以下的取代基取代:
 卤素、卤代 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷氧基、卤代 C3-C8 环烷基、卤代 C1-C6 烷基硫基、
 (卤代 C1-C6 烷基) $\text{NH}-$ 、(卤代 C1-C6 烷基) $_2\text{N}-$ 、 $-\text{CO}_2$ (卤代 C1-C6 烷基), 优选所述卤素为
 15 F, 所述卤代为氟代; 优选地, 条件是, R_2 须为含有卤素的基团, 如为卤素或其取代基中至少包括卤素的基团;

R_3 选自 H,

$-\text{CO}_2\text{R}_{3-1}$ 基团,

$-\text{CONR}_{3-2}\text{OR}_{3-3}$ 基团,

20 $-\text{NR}_{3-4}\text{COR}_{3-5}$ 基团,

$-\text{NR}_{3-6}\text{CO}_2\text{R}_{3-7}$ 基团,

$-\text{NR}_{3-8}\text{R}_{3-9}$ 基团,

$-\text{SO}_2\text{R}_{3-10}$ 基团,

$-\text{SO}_2\text{NR}_{3-11}\text{R}_{3-12}$ 基团,

25 $-\text{NR}_{3-13}\text{SO}_2\text{R}_{3-14}$ 基团,

C1-C8 烷基基团, C3-C8 环烷基基团, C2-C8 链烯基基团, 3-8 元杂环基基团, C1-C6 烷氧基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: $-\text{D}$ 、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、 $-\text{N}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $_2$ 、 $-\text{NH}$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的

C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、 $-S(O)_2N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)_2$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)_2N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)N$ (取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 取代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基被取代时, 其可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、氨基($-NH_2$)、 $-N$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、 $-NH$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、 $-CO_2$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、 $-CF_3$;

R₅ 选自 H、C1-C6 烷基基团, C1-C6 烷氧基基团; 上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: $-D$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-NH$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、 $-S(O)_2N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)_2$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)_2N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)N$ (取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 取代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基被取代基时, 其可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、氨基($-NH_2$)、 $-N$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、 $-NH$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、 $-CO_2$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、 $-CF_3$;

R₁₋₁ 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、或未取代或卤代的 C3-C6 环烷基;

R₁₋₂ 和 **R₁₋₃** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 **R₁₋₂** 和 **R₁₋₃** 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环;

R₁₋₄ 和 **R₁₋₅** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基, 或 **R₁₋₄** 和 **R₁₋₅** 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环;

R₁₋₆ 和 **R₁₋₇** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₆** 和 **R₁₋₇** 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4 至 6-元饱和杂环；

R₁₋₈ 和 **R₁₋₉** 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₈** 和 **R₁₋₉** 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R₁₋₁₀ 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

R₁₋₁₁ 和 **R₁₋₁₂** 各自独立代表 H、C1-C6 烷基、或 C3-C6 环烷基，或 **R₁₋₁₁** 和 **R₁₋₁₂** 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基) NH-、-OH；

R₁₋₁₃ 和 **R₁₋₁₄** 各自独立代表 C1-C6 烷基、C1-C6 环烷基，或 **R₁₋₁₃** 和 **R₁₋₁₄** 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基) NH-、-OH；

R₂₋₁ 代表卤代 C1-C6 烷基或卤代 C3-C6 环烷基，优选所述卤代为氟代；

R₂₋₂ 和 **R₂₋₃** 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基，卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₂₋₂** 和 **R₂₋₃** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环；优选地，所述卤代为氟代；

R₂₋₄ 和 **R₂₋₅** 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基，卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₂₋₄** 和 **R₂₋₅** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环；优选地，所述卤代为氟代；

R₂₋₆ 和 **R₂₋₇** 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基，卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₂₋₆** 和 **R₂₋₇** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环；优选地，所述卤代为氟代；

R₂₋₈ 和 **R₂₋₉** 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基，卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₂₋₈** 和 **R₂₋₉** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环，或 **R₂₋₈** 和 **R₂₋₉** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 5-10 元不饱和杂芳环，或 **R₂₋₈** 和 **R₂₋₉** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 5-10 元杂芳环；优选地，所述卤代为氟代；

R₂₋₁₀ 代表卤代的 C1-C6 烷基或卤代的 C3-C6 环烷基；优选地，所述卤代为氟代；

R₂₋₁₁ 和 **R₂₋₁₂** 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基，卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₂₋₈** 和 **R₂₋₉** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环；优选地，所述卤代为氟代；

R₂₋₁₃ 和 **R₂₋₁₄** 分别独立代表卤代 C1-C6 烷基，卤代的 C3-C6 环烷基，或 **R₂₋₈** 和 **R₂₋₉** 与它们连接的氮原子一起形成卤代的 4-6 元饱和杂环；优选地，所述卤代为氟代；

R_{3-1} 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、或未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

R_{3-2} 和 R_{3-3} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R_{3-2} 和 R_{3-3} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R_{3-4} 和 R_{3-5} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R_{3-4} 和 R_{3-5} 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R_{3-6} 和 R_{3-7} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R_{3-6} 和 R_{3-7} 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4 至 6-元饱和杂环；

R_{3-8} 和 R_{3-9} 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R_{3-8} 和 R_{3-9} 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R_{3-10} 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

R_{3-11} 和 R_{3-12} 各自独立代表 H、C1-C6 烷基、或 C3-C6 环烷基，或 R_{3-11} 和 R_{3-12} 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、 $-NH_2$ 、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基) $_2N$ -、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)NH-、-OH；

R_{3-13} 和 R_{3-14} 各自独立代表 C1-C6 烷基、C1-C6 环烷基，或 R_{3-13} 和 R_{3-14} 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、 $-NH_2$ 、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基) $_2N$ -、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)NH-、-OH。

应理解，对于 X、Y 和 Z，当为 C 时，该 C 可被 R_1 取代，或未被 R_1 取代时，则应为 CH，以满足键价理论。

作为式 I 的一种优选的实施方式，X 选自 C 或 N；优选地，Y 为 C；优选地，Z 为 C。优选地，X 选自 C 或 N，Y 为 C，且 Z 为 C。在一些实施方式中，X、Y 和 X 都为 C。

作为式 I 的一种优选的实施方式， R_1 的个数为 1-3 个，且独立地选自卤素、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基。

在式 I 的一些实施方案中， R_2 选自卤素（如 F），

$-CO_2R_{2-1}$ 基团，

$-CONR_{2-2}OR_{2-3}$ 基团，

$-NR_{2-4}COR_{2-5}$ 基团，

$-NR_{2-6}CO_2R_{2-7}$ 基团，

-NR₂₋₈R₂₋₉ 基团,

-SO₂R₂₋₁₀ 基团,

-SO₂NR₂₋₁₁R₂₋₁₂ 基团,

-NR₂₋₁₃SO₂R₂₋₁₄ 基团,

- 5 C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团, 3-8 元碳环基基团, 3-8 元杂环基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基基团, 或者两个相邻的 R₂ 基团与和它们连接的原子一起形成 3-8 元碳环基团或杂环基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: 卤素 (如 F)、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、C1-C6 烷基硫基、-N(C1-C6 烷基)₂、-NH(C1-C6 烷基)、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、-S(O)₂N(C1-C6 烷基)₂、-S(O)₂(C1-C6 烷基)、-N(C1-C6 烷基)S(O)₂N(C1-C6 烷基)₂、-S(O)N(C1-C6 烷基)₂、-S(O)(C1-C6 烷基)、-N(C1-C6 烷基)S(O)N(C1-C6 烷基)₂、-N(C1-C6 烷基)S(O)(C1-C6 烷基)、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基, 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基被取代时, 其可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、卤代 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷氧基、卤代 C3-C8 环烷基、卤代 C1-C6 烷基硫基、(卤代 C1-C6 烷基)NH-、(卤代 C1-C6 烷基)₂N-、-CO₂(卤代 C1-C6 烷基), 优选所述卤素为 F, 所述卤代为氟代; 优选地, 条件是, R₂ 须为含有卤素的基团, 如为卤素或其取代基中至少包括卤素的基团。

- 20 作为式 I 的一种优选的实施方式, R₂ 可选自: 卤素 (如 F); -NR₂₋₈R₂₋₉ 基团, 其中 R₂₋₈ 和 R₂₋₉ 各自独立为 H、C1-C6 烷基和卤代 C1-C6 烷基; 和 C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团, 3-8 元碳环基基团, 3-8 元杂环基基团, 5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基基团, 其中, 这些基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: 卤素、卤代 C1-C6 烷基、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、-N(C1-C6 烷基)₂、-NH(C1-C6 烷基)、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基和 3-8 元碳环基; 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S。

- 作为式 I 的一种优选的实施方式, R₂ 为卤素或其取代基中至少包括卤素的基团。优选地, 该基团包括但不限于 -NR₂₋₈R₂₋₉ 基团、C1-C6 烷基、C2-C8 链烯基、C1-C6 烷氧基、任选被 C1-C6 烷基取代的 5-10 元芳基、任选被 C1-C6 烷基取代的 5-10 元杂芳基、任选被 C1-C6 烷基取代的 3-8 元杂环基和任选被 C1-C6 烷基取代的 3-8 元碳环基; 所述“至少包括卤素”指卤素取代可发生在所述芳基、杂芳基、杂环基和碳环基的环上, 和/或, 当所

述环被其它基团取代时, 如被 C1-C6 烷基取代时, 卤素取代也可发生在该取代基上。在一个或多个实施方案中, R_2 选自: $-NR_{2.8}R_{2.9}$ 基团, 其中, $R_{2.8}$ 和 $R_{2.9}$ 各自独立为 H、C1-C6 烷基和卤代 C1-C6 烷基, 且 $R_{2.8}$ 和 $R_{2.9}$ 中至少一个为卤代 C1-C6 烷基; C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团, 3-8 元碳环基基团, 3-8 元杂环基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基基团, 且这些基团至少被卤素和/或 C1-C6 卤代烷基取代, 可任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基所取代: C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基和 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S。在一些实施方案中, 当 R_2 为其取代基中至少包括卤素的基团时, R_2 上的卤素原子的数量在 2 个以上, 如 2-6 个。优选的卤素取代为氟代。

作为式 I 的一种优选的实施方式, R_3 选自 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、 $-N(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})_2$ 、 $-NH(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})$ 、卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、 $-S(O)_2N(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})_2$ 、 $-S(O)_2(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})$ 、 $-N(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})S(O)_2N(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})_2$ 、 $-S(O)N(\text{卤代或未取代 C1-C6 烷基})_2$ 、 $-S(O)(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})$ 、 $-N(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})S(O)N(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})_2$ 、 $-N(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})S(O)(\text{卤代或未取代的 C1-C6 烷基})$ 、卤代或未取代的 5-10 元芳基、卤代或未取代的 5-10 元杂芳基、卤代或未取代的 3-8 元杂环基, 卤代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S。

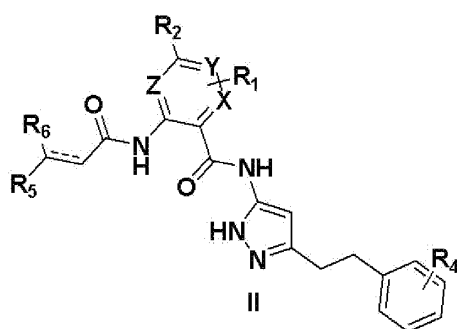
作为式 I 的一种优选的实施方式, R_3 选自: 5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基基团, 所述的杂芳环基基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基、卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基。

作为式 I 的一种优选的实施方式, $\equiv$ 表示双键。

作为式 I 的一种优选的实施方式, R_5 选自: H、C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团; 所述基团 C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团各自任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)。

5 作为式 I 的一种优选的实施方式, R_6 为 H。

作为式 I 的一种优选的实施方式, 所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物具有如下式 II 所示的结构:



其中, R_4 为 1-5 个, 且各自独立表示 H、卤素, -OH, -CN, -NO₂,

10 -CO₂R_{4.1} 基团,

-CONR_{4.2}OR_{4.3} 基团,

-NR_{4.4}COR_{4.5} 基团,

-NR_{4.6}CO₂R_{4.7} 基团,

-NR_{4.8}R_{4.9} 基团,

15 -SO₂R_{4.10} 基团,

-SO₂NR_{4.11}R_{4.12} 基团,

-NR_{4.13}SO₂R_{4.14} 基团,

C1-C8 烷基基团, C3-C8 环烷基基团, C2-C8 链烯基基团, 3-8 元杂环基基团, C1-C6 烷氧基基团, 5-10 元芳环基基团, 5-10 元杂芳环基基团, 或者两个相邻的 R_1 基团与和它们连接的原子一起形成 3-8 元碳环基团或杂环基团, 或者两个相邻的 R_1 基团与和它们连接的原子一起形成 5-10 元芳环基团或杂芳环基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基硫基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、取代或未取代的

25

C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、取代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基、异羟肟酸基、 $-S(O)_2N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)_2$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)_2N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)N$ (取代或未取代 C1-C6 烷基)₂、 $-S(O)$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、 $-N$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基) $S(O)$ (取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基，取代或未取代的 3-8 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S，且所述取代基被取代时，其可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、氨基(-NH₂)、 $-N$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、 $-NH$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、 $-CO_2$ (未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、 $-CF_3$ ；

R₄₋₁ 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、或未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

R₄₋₂ 和 R₄₋₃ 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R₄₋₂ 和 R₄₋₃ 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R₄₋₄ 和 R₄₋₅ 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R₄₋₄ 和 R₄₋₅ 与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R₄₋₆ 和 R₄₋₇ 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R₄₋₆ 和 R₄₋₇ 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4 至 6-元饱和杂环；

R₄₋₈ 和 R₄₋₉ 各自独立代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基，或 R₄₋₈ 和 R₄₋₉ 和与它们连接的氮原子一起形成未取代或卤代的 4-6 元饱和杂环；

R₄₋₁₀ 代表 H、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C3-C6 环烷基；

R₄₋₁₁ 和 R₄₋₁₂ 各自独立代表 H、C1-C6 烷基、或 C3-C6 环烷基，或 R₄₋₁₁ 和 R₄₋₁₂ 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)NH-、-OH；

R₄₋₁₃ 和 R₄₋₁₄ 各自独立代表 C1-C6 烷基、C1-C6 环烷基，或 R₄₋₁₃ 和 R₄₋₁₄ 和与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元饱和杂环，且所述基团可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、未取代或卤代的 C1-C6 烷基硫基、-NH₂、(未取代或卤代的 C1-C4 烷基)₂N-、(未取代或卤代的 C1-C4

烷基) NH-、-OH;

其他如前述任一实施方式所定义。

作为式 II 的一种优选的实施方式, R_4 选自: C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团; 其中, 这些基团任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH 和取代或未取代的 C1-C6 烷氧基。优选地, R_4 的数量为 1-3 个, 各 R_4 可相同或不同。在一些实施方案中, R_4 为 2 个, 均位于间位。在优选的实施方案中, R_4 为 2 个 C1-C6 烷氧基。

作为式 II 的一种优选的实施方式, R_2 为卤素或其取代基中至少包括卤素的基团。优选地, 该基团包括但不限于 $-NR_{2,8}R_{2,9}$ 基团、C1-C6 烷基、C2-C8 链烯基、C1-C6 烷氧基、任选被 C1-C6 烷基取代的 5-10 元芳基、任选被 C1-C6 烷基取代的 5-10 元杂芳基、任选被 C1-C6 烷基取代的 3-8 元杂环基和任选被 C1-C6 烷基取代的 3-8 元碳环基; 所述“至少包括卤素”指卤素取代可发生在所述芳基、杂芳基、杂环基和碳环基的环上, 和/或, 当所述环被其它基团取代时, 如被 C1-C6 烷基取代时, 卤素取代也可发生在该取代基上。在一个或多个实施方案中, R_2 选自: $-NR_{2,8}R_{2,9}$ 基团, 其中, $R_{2,8}$ 和 $R_{2,9}$ 各自独立为 H、C1-C6 烷基和卤代 C1-C6 烷基, 且 $R_{2,8}$ 和 $R_{2,9}$ 中至少一个为卤代 C1-C6 烷基; 和 C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团, 3-8 元碳环基基团, 3-8 元杂环基基团, 5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基基团, 其中, 这些基团至少被卤素和/或 C1-C6 卤代烷基取代, 可任选地进一步被一个或多个选自以下的取代基所取代: C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C8 环烷基、 $-N(C1-C6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C1-C6 \text{ 烷基})$ 、C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、C1-C6 烷基羰基、C1-C6 烷氧基羰基、5-10 元芳基、5-10 元杂芳基、3-8 元杂环基和 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S。在一些实施方案中, 当 R_2 为卤素取代的基团时, R_2 上的卤素原子的数量在 2 个以上, 如 2-6 个。优选的卤素取代为氟代。

作为式 I 和 II 的一种优选的实施方式, R_1 选自下组: H、卤素 (包括 Cl、F、Br)、-OH、-CN、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基羟基、 $-(C1-C3 \text{ 烷基})N(C1-C3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C1-C3 \text{ 烷基})NH_2$ 、C1-C3 烷氧基、 $-O-(C1-C3 \text{ 烷基})-OH$ 、 $-O(C1-C3 \text{ 烷基})O(C1-C3 \text{ 烷基})$ 、 $-N(C1-C3 \text{ 烷基})_2$ 、-NHPh、 $-NH(C1-C3 \text{ 烷基})$ 、 $-NH(C1-C3 \text{ 烷基})N(C1-C3 \text{ 烷基})_2$ 、-CONH₂、-NHCO(C1-C3 烷基)、-NHCOH、-NHCOPh、-CO₂H、-CO₂(C1-C3 烷基)、-SO₂(C1-C3 烷基)、-NHSO₂(C1-C3 烷基)、-SO₂N(C1-C3 烷基)₂。进一步地, 作为式 I 和 II 的一种优选的实施方式, R_1 为 H、卤素、C1-C3 烷基或 C1-C3 烷氧基, 优选为 H、卤素或 C1-C3 烷氧基, 更优选为 H。

作为式 I 和 II 的一种优选的实施方式, R_2 选自下组: -F、氟代的 C1-C4 烷基、氟代的 C1-C4 烷基羟基、 $-(\text{氟代的 } C1-C3 \text{ 烷基})N(C1-C3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-(\text{氟代的 } C1-C3 \text{ 烷基})NH(C1-C3$

烷基)、-(C1-C3 烷基)N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(氟代的 C1-C3 烷基)、-(氟代的 C1-C3 烷基)NH₂、氟代的 C1-C3 烷氧基、-O-(氟代的 C1-C3 烷基)-OH、-O(氟代的 C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-O(C1-C3 烷基)O(氟代的 C1-C3 烷基)、-N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(氟代的 C1-C3 烷基)、氟代苯基氨基、-NH(氟代的 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、
 5 -NH(C1-C3 烷基)N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)NH(氟代的 C1-C3 烷基)、-NH(氟代的 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-NHCO(氟代的 C1-C3 烷基)、氟代苯酰胺、-CO₂(氟代的 C1-C3 烷基)、-SO₂(氟代的 C1-C3 烷基)、-NHSO₂(氟代的 C1-C3 烷基)、-SO₂N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、3-7 元碳环基基团, 3-7 元杂环基基团, 5-6 元芳环基基团, 5-6 元杂芳环基基团, 所述的杂环基团或杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的
 10 环基基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: F、氟代的 C1-C4 烷基、氟代的 C1-C4 烷氧基、氟代的 C3-C8 环烷基、氟代的 C1-C4 烷基硫基、-N(氟代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(氟代的 C1-C6 烷基)、氟代的 C1-C3 烷基-O-C1-C3 烷基、C1-C3 烷基-O-氟代的 C1-C3 烷基、氟代的 C3-C6 环烷基-C1-C4 烷基、C3-C6 环烷基-氟代的 C1-C4 烷基、氟代的 C1-C4 烷基羰基、氟代的 C1-C4 烷氧基羰基、-S(O)₂N(氟代的 C1-C4 烷基)₂、-S(O)₂(氟代的 C1-C4 烷基)、
 15 -N(氟代的 C1-C4 烷基)S(O)₂N(C1-C6 烷基)₂、-N(C1-C4 烷基)S(O)₂N(氟代的 C1-C4 烷基)₂、-S(O)N(氟代的 C1-C4 烷基)₂、-S(O)(氟代的 C1-C4 烷基)、-N(氟代的 C1-C4 烷基)S(O)N(C1-C4 烷基)₂、-N(C1-C4 烷基)S(O)N(氟代的 C1-C4 烷基)₂、-N(氟代的 C1-C4 烷基)S(O)(C1-C6 烷基)、-N(C1-C4 烷基)S(O)(氟代的 C1-C6 烷基)、氟代的 5-6 元芳基、氟代的 5-6 元杂芳基、氟代的 3-7 元杂环基, 氟代的 3-7 元碳环基, 其中, 所述杂环基或
 20 杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S。

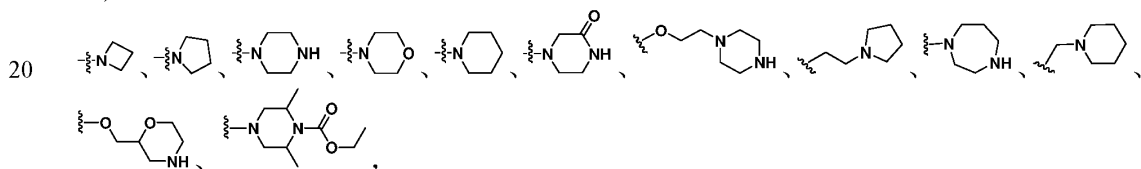
作为式 I 和 II 的一种优选的实施方式, **R₅** 选自下组: H、C1-C6 烷基基团, C1-C6 烷氧基基团; 上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)、取代或未取代的 5-10 元芳基、
 25 取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 3-8 元杂环基, 取代或未取代的 3-8 元碳环基, 其中, 所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S, 且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C6 烷基、未取代或卤代的 C1-C6 烷氧基、氨基(-NH₂)、-N(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(未取代或卤代的 C1-C6 烷基)、-CF₃。

30 作为式 I 和 II 的进一步优选的实施方式, **R₁** 选自下组: H、Cl、F、Br、-OH、C1-C3 烷基、C1-C3 烷基羟基、-(C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH₂、C1-C3 烷氧基、-O-(C1-C3 烷基)-OH、-O(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-N(C1-C3 烷基)₂、-NHPh、

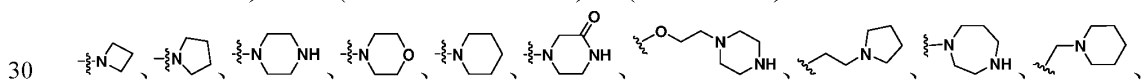
-NH(C1-C3 烷基)。在一些实施方式中, R_1 的数量为 1 个, 为 Cl、F、Br、C1-C4 烷基或 C1-C3 烷氧基。在一些实施方案中, R_1 为 H。

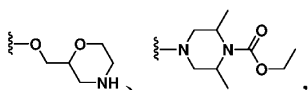
作为式 I 和 II 的进一步优选的实施方式, R_2 选自: 卤代 C1-C6 烷基, 卤代 C1-C6 烷氧基, -N(卤代 C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基), -NH(卤代 C1-C6 烷基), -N(卤代 C1-C6 烷基)₂,
 5 -(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂, -(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基), 卤代 3-8 元杂环基, 卤代 C1-C6 烷基取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述杂环基可任选地被 1 或 2 个选自除所述卤素和卤代 C1-C6 烷基以外的基团(如 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基等)进一步取代;
 优选地, 所述杂环基为含 1 或 2 个氮的杂环基, 包括但不限于哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基等。

10 作为式 I 和 II 的进一步优选的实施方式, R_2 选自下组: -F、氟代的 C1-C3 烷基、氟代的 C1-C3 烷氧基、-N(氟代的 C1-C3 烷基)(C1-C3 烷基)、-(氟代的 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(氟代的 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-(C1-C3 烷基)N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、
 -(C1-C3 烷基)NH(氟代的 C1-C3 烷基)、-(氟代的 C1-C3 烷基)NH₂、-O(氟代的 C1-C3 烷基)-OH、-O(氟代的 C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-O(C1-C3 烷基)O(氟代的 C1-C3 烷基)、
 15 -N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(氟代的 C1-C3 烷基)、-NH(氟代的 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)NH(氟代的 C1-C3 烷基)、
 -NH(氟代的 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-NHCO(氟代的 C1-C3 烷基)、-CO₂(氟代的 C1-C3 烷基)、-SO₂(氟代的 C1-C3 烷基)、-NHSO₂(氟代的 C1-C3 烷基)、-SO₂N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、



其中这些环基中的 H 可被至少一个选自以下的基团的取代基取代: F、-CF₃、-CHF₂、
 -CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、CH₂CH₂CHF₂、CH₂CF₂CF₃。进一步优选地, R_2 选自下组: -F、氟代的 C1-C3 烷基、氟代的 C1-C3 烷氧基、-N(氟代的 C1-C3 烷基)(C1-C3
 25 烷基)、-(氟代的 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(氟代的 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-(C1-C3 烷基)N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(氟代的 C1-C3 烷基)、-(氟代的 C1-C3 烷基)NH₂、-N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(氟代的 C1-C3 烷基)、-NH(氟代的 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)N(氟代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)NH(氟代的 C1-C3 烷基)、
 -NH(氟代的 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、

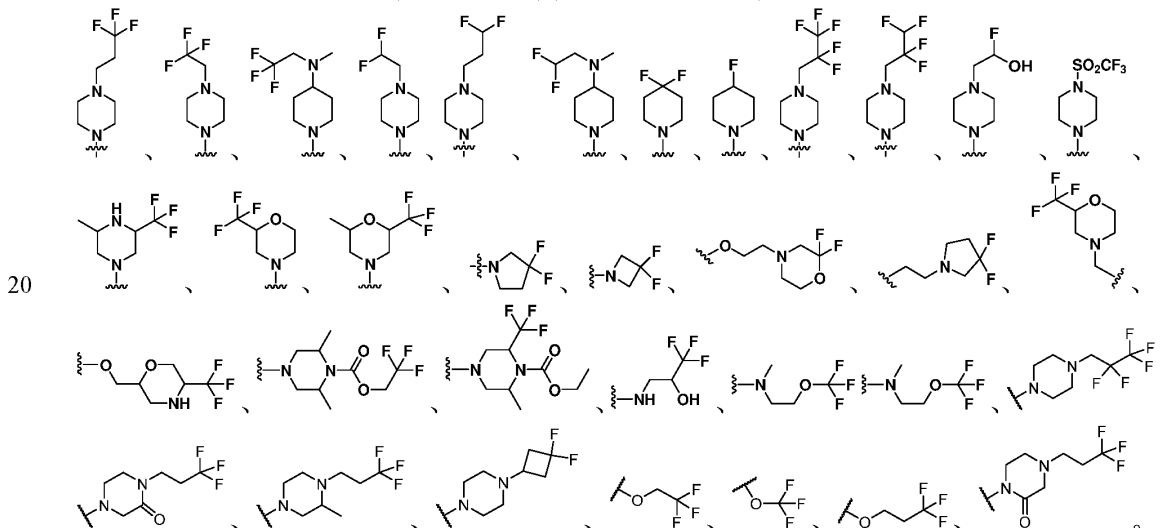




其中这些环基中的 H 可被至少一个选自以下的基团的取代基取代：F、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、CH₂CH₂CHF₂、CH₂CF₂CF₃。

- 作为式 I 和 II 的进一种优选的实施方式，**R₅** 选自下组：H、C1-C4 烷基基团，C1-C4 烷氧基基团；上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、-CN、-NO₂、取代或未取代的 C1-C3 烷氧基、取代或未取代的 C3-C6 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C3 烷基)、取代或未取代的 5-6 元芳基、取代或未取代的 5-6 元杂芳基、取代或未取代的 3-6 元杂环基，取代或未取代的 3-7 元碳环基，其中，所述杂环基或杂芳基包含 1-4 个选自下组的杂原子：N、O 或 S，且所述取代基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、-OH、-CN、未取代或卤代的 C1-C3 烷基、未取代或卤代的 C1-C3 烷氧基、氨基(-NH₂)、-N(未取代或卤代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(未取代或卤代的 C1-C3 烷基)、-CF₃。更优选地，**R₅** 选自：H、C1-C4 烷基基团和 C1-C4 烷氧基基团；所述基团 C1-C4 烷基基团和 C1-C4 烷氧基基团各自任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、取代或未取代的 C1-C3 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C3 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C3 烷基)；更优选地，**R₅** 为 H 或未取代或卤代 C1-C3 烷基。

作为式 I 和 II 的更进一步的优选实施方式，**R₂** 选自下组：-F、氟代的 C1-C3 烷基、氟代的 C1-C3 烷氧基、-N(C1-C3 烷基)(氟代 C1-C3 烷基)、



应理解，前述实施方式中的任意一个可与任意其它一个或多个实施方式组合，形成本申请的其它实施方式，所有这些实施方式都包括在本申请所披露的范围之内。因此，举例

而言, 在一些实施方式中, 本申请的式 I 和 II 化合物中:

R₁ 选自下组: H、Cl、F、Br、-OH、-CN、C1-C4 烷基、C1-C4 烷基羟基、-(C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH₂、C1-C3 烷氧基、-O-(C1-C3 烷基)-OH、-O(C1-C3 烷基)O(C1-C3 烷基)、-N(C1-C3 烷基)₂、-NHPh、-NH(C1-C3 烷基)、-NH(C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-CONH₂、-NHCO(C1-C3 烷基)、-NHCOH、-NHCOPh、-CO₂H、-CO₂(C1-C3 烷基)、-SO₂(C1-C3 烷基)、-NHSO₂(C1-C3 烷基)、-SO₂N(C1-C3 烷基)₂;

R₂ 选自: 卤代 C1-C6 烷基, 卤代 C1-C6 烷氧基, -N(卤代 C1-C6 烷基)(C1-C6 烷基), 卤代 3-8 元杂环基, 卤代 C1-C6 烷基取代的 3-8 元杂环基, 其中, 所述杂环基可任选地进一步被 1 或 2 个选自除所述卤素和卤代 C1-C6 烷基以外的基团 (如 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基等) 取代; 优选地, 所述杂环基为含 1 或 2 个氮的杂环基, 包括但不限于哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基等;

R₃ 选自: 5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基团, 所述的杂芳环基团包含 1-4 个选自下组的杂原子: N、O 或 S; 且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基、卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基, 优选的取代基为选自以下的一个或多个取代基: 卤素、卤代或未取代的 C1-C4 烷氧基、卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基; 或 **R₄** 为 1-3 个, 如 2 个, 分别选自: C1-C8 烷基基团, C2-C8 链烯基基团, C1-C6 烷氧基基团; 其中, 这些基团任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH 和取代或未取代的 C1-C6 烷氧基;

≡ 表示双键;

R₅ 选自: H、C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团; 所述基团 C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团各自任选被一个或多个选自以下的取代基所取代: -D、卤素、-OH、取代或未取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基), 优选的取代基为一个或多个选自以下的取代基: 卤素和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基;

R₆ 为 H;

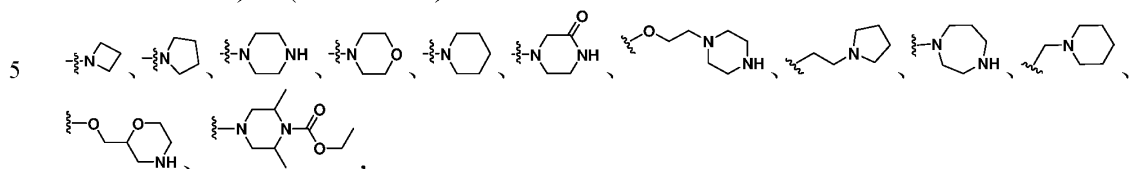
优选地, 在这些实施方案中, X 选自 C 或 N; Y 为 C; Z 为 C。

在一些实施方式中, 本发明式 I 和 II 的化合物中:

R₁ 选自下组: H、Cl、F、Br、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基;

R₂ 选自下组: -F、氟代 C1-C3 烷基、氟代 C1-C3 烷氧基、-N(氟代 C1-C3 烷基)(C1-C3 烷基)、-(氟代 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、-(氟代 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、-(C1-C3

烷基)N(氟代 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(氟代 C1-C3 烷基)、-(氟代 C1-C3 烷基)NH₂、
-N(氟代 C1-C3 烷基)₂、-NH(氟代 C1-C3 烷基)、-NH(氟代 C1-C3 烷基)N(C1-C3 烷基)₂、
-NH(C1-C3 烷基)N(氟代 C1-C3 烷基)₂、-NH(C1-C3 烷基)NH(氟代 C1-C3 烷基)、-NH(氟代
的 C1-C3 烷基)NH(C1-C3 烷基)、



其中这些环基中的 H 可被至少一个选自以下的基团的取代基取代：F、-CF₃、-CHF₂、
-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CH₂CF₃、CH₂CH₂CHF₂、CH₂CF₂CF₃；

R₃ 选自：5-10 元芳环基基团和 5-10 元杂芳环基基团，所述的杂芳环基基团包含 1-4 个选
10 自下组的杂原子：N、O 或 S；且上述的基团可任选被一个或多个选自以下的取代基所取
代：-D、卤素、-OH、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基、
卤代或未取代的 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基、卤代或未取代的 C3-C8 环烷基-C1-C8 烷基、
卤代或未取代的 C1-C6 烷基羰基、卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基羰基，优选的取代基为
选自以下的一个或多个取代基：卤素、卤代或未取代的 C1-C4 烷氧基、卤代或未取代的
15 C1-C8 烷氧基-C1-C8 烷基；或 R₄ 为 1-3 个，如 2 个，分别选自：C1-C8 烷基基团，C2-C8
链烯基基团，C1-C6 烷氧基基团；其中，这些基团任选被一个或多个选自以下的取代基所
取代：-D、卤素、-OH 和取代或未取代的 C1-C6 烷氧基；

== 表示双键；

R₅ 选自：H、C1-C6 烷基基团和 C1-C6 烷氧基基团；所述基团 C1-C6 烷基基团和 C1-C6
20 烷氧基基团各自任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH、取代或未
取代的 C1-C6 烷氧基、取代或未取代的 C3-C8 环烷基、-N(取代或未取代的 C1-C6 烷基)₂、
-NH(取代或未取代的 C1-C6 烷基)，优选的取代基为一个或多个选自以下的取代基：卤
素和取代或未取代的 C1-C4 烷氧基；

R₆ 为 H；

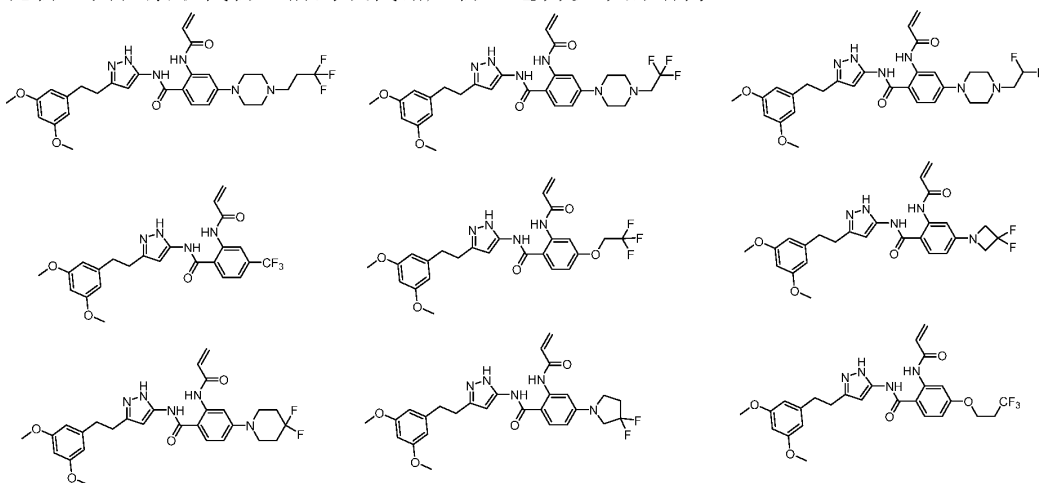
25 优选地，在这些实施方案中，X 选自 C 或 N；Y 为 C；Z 为 C。

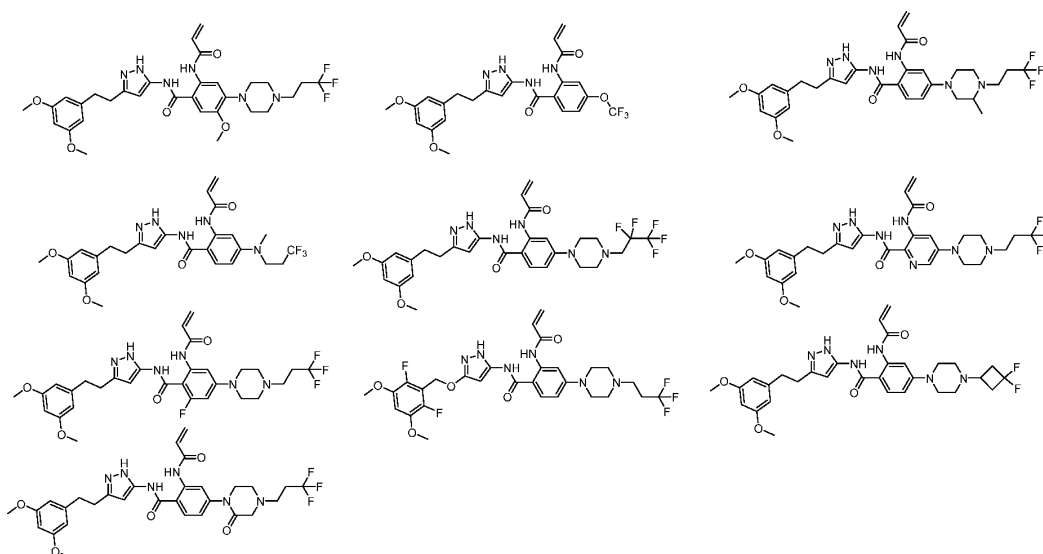
在一些实施方式中，本发明式 I 的化合物中：X 选自 C 或 N；Y 为 C；Z 为 C；R₁
选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基；R₂ 选自卤代 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷氧
基、-N(卤代 C1-C3 烷基)(C1-C3 烷基)、-NH(卤代 C1-C3 烷基)、-N(卤代 C1-C3 烷基)₂、
-(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基)、卤代 3-8 元杂环
30 基和卤代 C1-C6 烷基取代的 3-8 元杂环基，其中，所述杂环基可任选地进一步被 1 或 2

个选自除所述卤素和卤代 C1-C6 烷基以外的基团（如 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基等）取代，优选地，所述杂环基为含 1 或 2 个氮的杂环基，包括但不限于哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基等；R₃ 为任选被一个或多个选自卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基的取代基取代的 5-10 元芳环基；≡ 表示双键；R₅ 为 H 或 C1-C3 烷基；和 R₆ 为 H。进一步优选地，R₁ 选自 H、卤素和 C1-C3 烷氧基；R₃ 为被一个或多个选自卤代或未取代的 C1-C6 烷氧基的取代基取代的苯基。

在一些实施方式中，本发明式 II 的化合物中：X 选自 C 或 N；Y 为 C；Z 为 C；R₁ 选自 H、卤素、C1-C4 烷基和 C1-C3 烷氧基；R₂ 选自卤代 C1-C6 烷基、卤代 C1-C6 烷氧基、-N(卤代 C1-C3 烷基)(C1-C3 烷基)、-NH(卤代 C1-C3 烷基)、-N(卤代 C1-C3 烷基)₂、
 10 -(C1-C3 烷基)N(卤代 C1-C3 烷基)₂、-(C1-C3 烷基)NH(卤代 C1-C3 烷基)、卤代 3-8 元杂环基和卤代 C1-C6 烷基取代的 3-8 元杂环基，其中，所述杂环基可任选地进一步被 1 或 2 个选自除所述卤素和卤代 C1-C6 烷基以外的基团（如 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基等）取代，优选地，所述杂环基为含 1 或 2 个氮的杂环基，包括但不限于哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基和氮杂环丁烷基等；R₄ 的数量为 1-3 个，如 2 个，分别选自：C1-C8 烷基基团，C2-C8
 15 链烯基基团，C1-C6 烷氧基基团；其中，这些基团任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：-D、卤素、-OH 和取代或未取代的 C1-C6 烷氧基；≡ 表示双键；R₅ 为 H 或 C1-C3 烷基；和 R₆ 为 H。进一步优选地，R₁ 选自 H、卤素和 C1-C3 烷氧基；R₄ 为未取代的 C1-C6 烷氧基。

作为再进一步的优选方式，本发明所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂
 20 化物、同位素取代物、前药或代谢产物，选自以下的结构：





本发明的第二方面, 提供了一种如本发明第一方面所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物用于治疗或预防与 **FGFR** 的活性或表达量相关的疾病。

- 5 在一个优选的实施方式中, 所述的疾病选自下组: 膀胱癌、肝癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、皮肤癌、胆管癌、急性淋巴细胞白血病、**B-细胞淋巴瘤**、**Burkett's** 淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、早幼粒细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤。

- 10 本发明的第三方面, 提供了一种药物组合物, 所述的药物组合物包括:

(i) 作为活性成分的如本发明第一方面所述的有效量的式 I 化合物, 或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物; 和

(ii) 药学上可接受的载体。

在一个优选实施方式中, 所述的药物组合物还包括(iii)第二活性成分。

- 15 在另一个优选实施方式中, 所述的药物组合物用于治疗或预防与 **FGFR** 的活性或表达量相关的疾病, 优选地, 所述的疾病选自下组: 膀胱癌、肝癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、皮肤癌、胆管癌、急性淋巴细胞白血病、**B-细胞淋巴瘤**、**Burkett's** 淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、早幼粒细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、
- 20 成神经细胞瘤、神经胶质瘤。

本发明的第四方面, 提供了一种如式 I 或式 II 化合物, 或其药学上可接受的盐、或其

溶剂化物、同位素取代物、前药、代谢产物或它们混合物用于选自下组的用途：

- (1) 制备治疗或预防与 FGFR 激酶活性或表达量相关的疾病的药物组合物；
- (2) 制备 FGFR 激酶抑制剂。

在一个优选的实施方式中，所述的 FGFR 激酶选自下组：FGFR1、FGFR2、FGFR3，
5 和 FGFR4。

在一个优选的实施方式中，所述的疾病选自下组：膀胱癌、肝癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、皮肤癌、胆管癌、急性淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、Burkett's 淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、早幼粒细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、
10 畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶状瘤。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

15 具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现，如式 I 所示的化合物、或其药学上可接受的盐、或其溶剂化物、同位素取代物、前药或代谢产物具有优异的 FGFR 激酶抑制活性，特别是对于 FGFR4 的抑制活性，因此可以用于治疗或预防 FGFR 激酶相关的疾病。基于上述发现，发明人完成了本发明。

20

术语

除非另有定义，否则本文所有科技术语具有的涵义与权利要求主题所属领域技术人员通常理解的涵义相同。除非另有说明，本文全文引用的所有专利、专利申请、公开材料通过引用方式整体并入本文。

25 应理解，上述简述和下文的详述为示例性且仅用于解释，而不对本发明主题作任何限制。在本申请中，除非另有具体说明，否则使用单数时也包括复数。必须注意，除非文中另有清楚的说明，否则在本说明书和权利要求书中所用的单数形式包括所指事物的复数形式。还应注意，除非另有说明，否则所用“或”、“或者”表示“和/或”。此外，所用术语“包括”以及其它形式，例如“包含”、“含”和“含有”并非限制性，其可以是开放式、
30 半封闭式和封闭式的。换言之，所述术语也包括“基本上由...构成”、或“由...构成”之义。

可在参考文献(包括 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH

ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York)中找到对标准化学术语的定义。除非另有说明, 否则采用本领域技术范围内的常规方法, 如质谱、NMR、IR 和 UV/VIS 光谱法和药理学方法。除非提出具体定义, 否则本文在分析化学、有机合成化学以及药物和药物化学的有关描述中采用的术语是本领域已知的。可在化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送, 以及对患者的治疗中使用标准技术。例如, 可利用厂商对试剂盒的使用说明, 或者按照本领域公知的方式或本发明的说明来实施反应和进行纯化。通常可根据本说明书中引用和讨论的多个概要性和较具体的文献中的描述, 按照本领域熟知的常规方法实施上述技术和方法。在本说明书中, 可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。

10 当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时, 该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。举例而言, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

本文所用的章节标题仅用于组织文章的目的, 而不应被解释为对所述主题的限制。本申请中引用的所有文献或文献部分包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、操作手册和论文, 均通过引用方式整体并入本文。

15 在本文中定义的某些化学基团前面通过简化符号来表示该基团中存在的碳原子总数。例如, C1-C6 烷基是指具有总共 1 至 6 个碳原子的如下文所定义的烷基。简化符号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

除前述以外, 当用于本申请的说明书及权利要求书中时, 除非另外特别指明, 否则以下术语具有如下所示的含义。

20 在本申请中, 术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

“羟基烷基”是指被羟基($-\text{OH}$)取代的如下文所定义的烷基。

“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 基团。

“硝基”是指 $-\text{NO}_2$ 。

25 “氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。

“取代的氨基”是指被一个或两个如下文所定义的烷基、烷基羰基、芳烷基、杂芳烷基取代的氨基, 例如, 单烷基氨基、二烷基氨基、烷基酰氨基、芳烷基氨基、杂芳烷基氨基。

30 “羧基”是指 $-\text{COOH}$ 。

在本申请中, 作为基团或是其它基团的一部分(例如用在卤素取代的烷基等基团中), 术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链的烃链基, 仅由碳原子和氢原子组成、具有例如

1 至 12 个(优选为 1 至 8 个,更优选为 1 至 6 个)碳原子,且通过单键与分子的其余部分连接,例如包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、辛基、壬基和癸基等。就本发明而言,术语“烷基”指含有 1 至 8 个碳原子的烷基。

5 在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“烯基”意指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个双键、具有例如 2 至 20 个(优选为 2 至 10 个,更优选为 2 至 6 个)碳原子且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团,例如但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“环烷基”意指仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环烷基,其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系,具有 3 至 15 个碳原子,优选具有 3 至 10 个碳原子,更优选具有 3 至 8 个碳原子,且其为饱和或不饱和并可经由任何适宜的碳原子通过单键与分子的其余部分连接。除非本说明书中另外特别指明,环烷基中的碳原子可以任选地被氧化。优选的实施方案中,环烷基为环烷基,如 C3-C8 烷氧基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环[2.2.1]庚基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.1.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛烯基、二环[3.2.1]辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等。

在本申请中,作为基团或是其它基团的一部分,术语“杂环基”意指由 2 至 14 个碳原子以及 1 至 6 个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的稳定的 3 元至 20 元非芳香族环状基团。除非本说明书中另外特别指明,否则杂环基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系,其可包括稠合环体系、桥环体系或螺环体系;其杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化;且杂环基可为部分或完全饱和。杂环基可以经由碳原子或者杂原子并通过单键与分子其余部分连接。在包含稠环的杂环基中,一个或多个环可以是下文所定义的芳基或杂芳基,条件是与分子其余部分的连接点为非芳香族环原子。就本发明的目的而言,杂环基优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 11 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团,更优选为包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 4 元至 8 元非芳香性单环、双环、桥环或螺环基团。杂环基的实例包括但不限于:吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基、哌啶基、硫代吗啉基、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷-7-基、2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-基、2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚烷-2-基、氮

杂环丁烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻喃基、四氢呋喃基、噁嗪基、二氧环戊基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、邻苯二甲酰亚氨基等。

5 在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“芳基”意指具有 6 至 18 个碳原子(优选具有 6 至 10 个碳原子)的共轭烃环体系基团。就本发明的目的而言，芳基可以为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合，条件是芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基、芴基、2,3-二氢-1H-异吲哚基、2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等。

在本申请中,术语“芳基烷基”是指被上文所定义的芳基所取代的上文所定义的烷基。

在本申请中，作为基团或是其它基团的一部分，术语“杂芳基”意指环内具有 1 至 15 个碳原子(优选具有 1 至 10 个碳原子)和 1 至 6 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 16 元共轭环系基团。除非本说明书中另外特别指明，否则杂芳基可为单环、双环、三环或更多环的环体系，还可以与上文所定义的环境基或杂环基稠合，条件是杂芳基经由芳香环上的原子通过单键与分子的其余部分连接。杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。就本发明的目的而言，杂芳基优选为包含 1 至 5 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 12 元芳香性基团，更优选为包含 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的 5 元至 10 元芳香性基团或者包含 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元至 6 元芳香性基团。杂芳基的实例包括但不限于噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、噁二唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吲哚基、呋喃基、吡咯基、三唑基、四唑基、三嗪基、吲嗪基、异吲哚基、吲唑基、异吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、二氮萸基、萸啶基、喹噁啉基、蝶啶基、卟啉基、卟啉基、菲啶基、菲咯啉基、吡啶基、吩嗪基、异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噁三唑基、噁唑基、噻唑基、苯硫基、中氮茛基、邻二氮杂菲基、异噁唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、萸并吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-c]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪、咪唑并[1,2-a]吡嗪等。

在本申请中，术语“杂芳基烷基”是指被上文所定义的杂芳基所取代的上文所定义的

30 烷基。

在本申请中，“任选地”或“任选地”表示随后描述的事件或状况可能发生也可能不发生，且该描述同时包括该事件或状况发生和不发生的情况。例如，“任选地被取代的芳

基”表示芳基被取代或未被取代，且该描述同时包括被取代的芳基与未被取代的芳基。本
发明专利要求书和说明书部分所述的“任选地”的取代基选自烷基、烯基、炔基、卤素、
卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任
选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基。在本申请中，取代基的数量可以是一个或多个，
5 如 1-6 个或 1-3 个。应理解，取代基的数量受化合物的分子结构的影响。例如，当取代基
为芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基时，取代基的数量通常为 1 个；当取代基为卤素时，
根据被取代的基团的链长或环碳原子的数量，卤素原子的数量可以为 2-6 个；被取代的基
团如果为链状基团，卤素原子可以更多，例如五氟取代的丙基（如-CH₂CF₂CF₃）。

成纤维细胞生长因子受体（FGFR）家族则包括 4 个成员：FGFR1、FGFR2、FGFR3
10 和 FGFR4，它们分别由胞外配体结合区、单跨膜区和细胞内胞质蛋白酪氨酸激酶区组成。

制备/分离个别异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体的手性合成，或者使用例
如手性高效液相色谱法拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)，例如可参见 Gerald Gü
bitz and Martin G. Schmid (Eds.), *Chiral Separations, Methods and Protocols, Methods in*
Molecular Biology, Vol. 243, 2004; A.M. Stalcup, *Chiral Separations, Annu. Rev. Anal. Chem.*
15 3:341-63, 2010; Fumiss et al. (eds.), *VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL*
ORGANIC CHEMISTRY 5.sup.TH ED., Longman Scientific and Technical Ltd., Essex, 1991,
809-816; Heller, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 128。

本发明还包括本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐的所有适宜的同位素变体。
本发明的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有
20 相同原子数、但原子质量与自然界经常发现的原子质量不同的原子所替换的那些。可以掺
入到本发明的化合物及其药学上可接受的盐中的同位素包括但不限于 H、C、N 和 O 的同
位素，例如 ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl 和 ¹²⁵I。本发明所述
化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体可以通过常规技术、采用适宜试剂的适当同位
素变体来制备。

25 在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接
受的碱加成盐。

“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，
与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸
盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、
30 丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、乳酸盐、癸二
酸盐、己二酸盐、戊二酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、酒石
酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、肉桂酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨

酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钾盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。这些盐可通过本专业已知的方法制备。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物(例如人)的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本文所用术语“药学上可接受的”是指不影响本发明化合物的生物活性或性质的物质(如载体或稀释剂)，并且相对无毒，即该物质可施用于个体而不造成不良的生物反应或以不良方式与组合物中包含的任意组分相互作用。

在本申请中，“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可为可接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本发明所述“肿瘤”包括但不限于努南综合症、豹综合症、青少年髓单核细胞白血病、成神经细胞瘤、肉瘤、黑色素瘤、关节软骨瘤、胆管瘤、白血病、乳腺癌、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、食道癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻咽癌、脑癌、骨癌、肾癌、口腔癌/头癌、成神经细胞瘤、头颈的鳞状细胞癌、间变性大细胞淋巴瘤或成胶质细胞瘤等疾病。

本文所用术语“预防的”、“预防”和“防止”包括使病患减少疾病或病症的发生或恶化的可能性。

本文所用的术语“治疗”和其它类似的同义词包括以下含义：

(i)预防疾病或病症在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病或病症，但尚未被诊断为已患有该疾病或病症时；

(ii)抑制疾病或病症，即遏制其发展；

(iii)缓解疾病或病症，即，使该疾病或病症的状态消退；或者

5 (iv)减轻该疾病或病症所造成的症状。

本文所使用术语“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”是指服用后足以在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一个或多个症状的至少一种药剂或化合物的量。其结果可以为迹象、症状或病因的消减和/或缓解，或生物系统的任何其它所需变化。例如，用于治疗的“有效量”是在临床上提供显著的病症缓解效果所需的包含本文公开化合物的组

10 合物的量。可使用诸如剂量递增试验的技术测定适合于任意个体病例中的有效量。

本文所用术语“服用”、“施用”、“给药”等是指能够将化合物或组合物递送到进行生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、经十二指肠途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、动脉内注射或输注)、局部给药和经直肠给药。本领域技术人员熟知可用于本文所述化合物和方法的施用技术，例如在 Goodman and

15 Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中讨论的那些。在优选的实施方案中，本文讨论的化合物和组合物通过口服施用。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其它治疗”、“施用其它治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

20

本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物官能团可能需要由适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基及羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、胥基及胍基的保护基包括叔丁氧羰基、苄氧羰基等。合适的巯基保护基包括-C(O)-R”(其中 R”为烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧基保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯类。

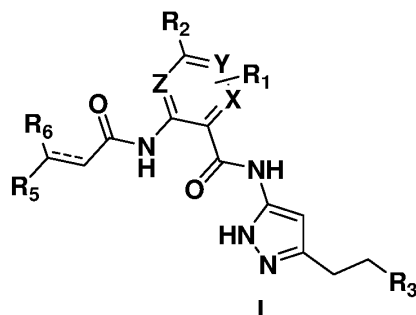
25

保护基可根据本领域技术人员已知的和如本文所述的标准技术来引入和除去。保护基的使用详述于 Greene, T. W.与 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (1999), 4th Ed., Wiley 中。保护基还可为聚合物树脂。

30

式 I 化合物

本发明提供了一种式 I 所示的化合物：



5 其中，式 I 化合物可转化为药学上可接受的盐，例如酸加成盐：例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐或碱金属盐：例如钠盐或钾盐；

式 I 化合物还可以以立体异构体等形式存在，如常温下的互变异构体、几何异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体，或其混合物；

10 式 I 化合物中的氢原子可以以其同位素氘的形式而存在，例如-CH₃可以以-CD₃形式存在，-CH₂-可以以-CD₂-形式存在。

我们已发现本发明中定义的化合物或其药学上可接受的盐为有效的抗癌药，其性质被认为由 FGFR 活性的调节或抑制产生。因此本发明化合物被期望用于治疗完全由或部分由 FGFR 诱导的疾病或医学病症，即所述化合物可用于在需要此等治疗的温血动物中产生
15 FGFR 抑制作用。优选地，所述的 FGFR 包括：FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。

本发明化合物被期望具有广谱抗癌特性，因为在众多人类癌症中已经观察到 FGFR 的非控表达或异常激活，包括但不限于膀胱、肝、胃、乳腺、前列腺和多发性骨髓瘤。因此期望本发明化合物将具有对抗这些癌症的抗癌活性。此外，期望本发明化合物将具有抗白血病、淋巴恶性肿瘤和实体瘤例如在组织：如肝、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺中的
20 癌和肉瘤的活性。在一个实施方案中，本发明化合物被期望有利地延缓例如皮肤、结肠、甲状腺、肺和卵巢的原发性和再发性实体瘤的生长。更具体地，本发明化合物或其药学上可接受的盐被期望抑制与 FGFR 有关的肿瘤的生长，特别是生长和扩散显著依赖于 FGFR 的那些肿瘤，包括例如某些膀胱、肝、胃、乳腺和前列腺肿瘤和多发性骨髓瘤。

更进一步地，本发明的化合物可用于治疗或预防受益于 FGFR 激酶活性或表达量被抑制的疾病，尤其是受益于 FGFR4 激酶活性或表达量被抑制的疾病。这类疾病可以是实体
25 瘤或血液肿瘤，包括但不限于：膀胱癌、肝癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肺癌、卵

巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、子宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、皮肤癌、胆管癌、急性淋巴细胞白血病、B-细胞淋巴瘤、Burkett's 淋巴瘤、急性髓性白血病、慢性髓性白血病、早幼粒细胞白血病、纤维肉瘤、横纹肌瘤、黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、成神经细胞瘤、神经胶状瘤。

5

药物组合物

本发明另一方面，提供了如文中定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途：黑素瘤、乳头状甲状腺癌、胆管癌、结肠癌、卵巢癌、肺癌、白血病、淋巴恶性肿瘤、多发性骨髓瘤；肝、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺中的癌和肉瘤；和皮肤、结肠、甲状腺、肺和卵巢的原发性和再发性的实体瘤。

本发明还提供了药物组合物，所述药物组合物包括如文中定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料、稀释剂或载体。所述的药物组合物用于在温血动物如人中产生 FGFR 抑制作用或抗癌作用。

本发明提供了一种用于治疗温血动物如人所患以下疾病的药物组合物：黑素瘤、乳头状甲状腺癌、胆管癌、结肠癌、卵巢癌、肺癌、白血病、淋巴恶性肿瘤、多发性骨髓瘤；肝、肾、膀胱、前列腺、乳腺和胰腺中的癌和肉瘤；和皮肤、结肠、甲状腺、肺的原发性和再发性的实体瘤。所述组合物包括如文中定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的稀释剂或载体。

可仅使用式 I 化合物及其药学上可接受的盐本身，但通常以药物组合物的形式给予，其中式(I)化合物或盐(活性成分)结合药学上可接受的辅料、稀释剂或载体。药物组合物可包含总组合物重量的 0.01-99%w(重量百分比)、0.05-80%w、0.10-70%w，和/或甚至 0.10-50%w 的活性成分，这取决于给予方式。

本发明进一步提供了一种制备本发明药物组合物的方法，所述药物组合物包括将如文中定义的式 I 化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的辅料、稀释剂或载体混合。

药物组合物可以局部(例如，皮肤或肺和/或气道)给予，例如以乳膏剂、溶液剂、混悬剂、六氟烷气雾剂和干粉制剂的形式；或全身给予，例如以片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂或颗粒剂形式的口服给药；或以溶液剂或混悬剂形式的胃肠道给予；或皮下给予；或以栓剂形式的直肠给药；或经皮给予。

使用本领域熟知的常规药物赋形剂通过常规方法可得到本发明组合物。因此，意欲用于口服使用的组合物可包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、矫味剂和/或防腐剂。

用于片剂制备的合适的药学上可接受的赋形剂，包括例如惰性稀释剂如乳糖、碳酸钠、磷酸钙或碳酸钙；成粒剂和崩解剂如玉米淀粉或 algenic acid；粘合剂如淀粉；润滑剂如

硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉；防腐剂如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯，和抗氧化剂如抗坏血酸。片剂可不包衣或使用本领域熟知的常规包衣料和方法包衣来改善其崩解和随后活性成分在胃肠道的吸收，或改善其稳定性和/或外观。

- 用于口服的组合物可为硬明胶胶囊形式，其中活性成分与惰性团体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或可为软明胶胶囊形式，其中活性成分可与水，或油：如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

- 混悬水溶液通常包含细小粉末形式的活性成分和一种或多种助悬剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶；分散或润湿剂如卵磷脂或 1, 2-环氧烷烃与脂肪酸的缩合产物(如聚氧乙烯硬脂酸酯)，或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七碳乙烯基鲸蜡醇)，或环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇衍生的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)，或环氧乙烷与脂肪酸和己糖醇酸肝衍生的偏酯的缩合产物(如聚氧化乙烯脱水山梨醇单油酸酯 (Polyethylenesorbitanmonooleate))。混悬水溶液还可包含一种或多种防腐剂(如对羟基苯甲酸乙酯或丙酯、抗氧化剂(如抗坏血酸)、着色剂、矫味剂和/或甜味剂(如蔗糖、糖精或阿司帕坦))。

油性混悬剂可通过将活性成分悬浮在植物油(如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液体石蜡)中来制备。油性混悬剂还可包含增稠剂如蜂蜡、硬石蜡或十六烷基醇。可加入如前所列的那些甜味剂和矫味剂来获得可口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

- 适合于通过加水来制备水性混悬剂的可分散的粉剂和颗粒剂通常通过包含活性成分和分散或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂已通过以上提及的那些举例说明。还可存在其他赋形剂如甜味剂、矫味剂和着色剂。

- 本发明药物组合物还可为水包油型乳剂的形式。油相可为植物油如橄榄油或花生油，或矿物油如液体石蜡，或任何这些的混合物。合适的乳化剂可为例如天然存在的树胶如阿拉伯胶或西黄蓍胶，天然存在的磷脂如大豆磷脂、卵磷脂，衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的酯或偏酯(例如脱水山梨醇单油酸酯)和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳剂还可包含甜味剂、矫味剂和防腐剂。

糖浆剂和酏剂可与甜味剂如丙三醇、丙二醇、山梨醇、阿司帕坦或蔗糖配制，同时还可包含镇痛剂、防腐剂、矫味剂和/或着色剂。

- 药物组合物还可为无菌注射水性或油性混悬剂的形式，其可根据已知方法使用一种或多种以上已提及的适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂。无菌注射制剂还可为在毒、在胃肠外可接受的稀释剂或溶剂(例如在 1,3-丁二醇中的溶液)中的无菌注射溶液或混悬剂。

栓剂可通过将活性成分与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备,该赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体并因此在直肠中熔化释放药物。合适的赋形剂包括例如可可脂和聚乙二醇。

局部用制剂如乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或水性或油性的溶液剂或混悬剂,通常可使用
5 本领域熟知的常规方法通过用活性成分与常规的、局部可接受的赋形剂或稀释剂配制得到。

吹入给药的组合物可以含,例如平均粒径 30 μ 或更小的细小分散的粉末给予,该粉末仅含活性成分本身或用一种或多种生理学可接受的载体如乳糖稀释。随后方便地将用于吹入的粉末置于含,例如 1-50mg 活性成分的胶囊剂中,与涡轮吸入装置(turbo-inhaler device)使用,例如用于吹入已知药物色甘酸纳。

10 经吸入给予的组合物可为常规加压气雾剂的形式,该加压气雾剂将活性成分配制成为含细小分散固体或液滴的气雾剂。可使用常规气雾剂推进剂如挥发性氟化烃类或烃类并且该气雾剂装置能方便地测定活性成分的量。

根据众所周知的医学原则,用于治疗目的的本发明化合物的剂量大小将自然地根据病症的性质和严重程度、动物或病人的年龄和性别以及给药途径而变化。

15 一般而言,给予的本发明化合物以便获得例如 0.1 mg 至 1000mg 范围的活性成分/kg 体重的日剂量,如果需要也可以用分剂量形式给予。但是,日剂量必须根据所治疗的宿主、具体的给药途径、所治疾病的严重程度而变化。因此,最佳剂量可由治疗任何具体患者的医师决定。一般而言,当使用非胃肠道途径时给予剂量较低。因此,例如对于静脉内给药,通常将使用在例如 0.1mg 至 30mg 活性成分/kg 体重的剂量。类似地,对于吸入给予,通
20 常将使用在例如 0.1mg 至 25mg 活性成分/kg 体重的剂量。但是优选口服给药。例如意欲人口服给药的制剂通常将包含 0.1mg 至 2g 活性成分。

对于其他制剂、给药途径和剂量方案的信息,可参考 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board)的公开。

25 组合疗法

前文定义的抗癌治疗可用作单一疗法,也可用作组合疗法,即采用本发明化合物进行治疗外,还同时采用常规手术或放疗或化疗。此类化疗可包括一种或多种以下种类的抗肿瘤剂:

(1)用于肿瘤内科的其他抗增殖/抗肿瘤药及其组合:例如烷化剂(如顺铂、奥沙利铂、
30 卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、替莫唑胺和硝基脲),抗代谢药(如吉西他滨和抗叶酸剂如氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷和羟基脲),抗肿瘤抗生素(如蒽环类如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比

星、伊达比星、丝裂霉素-C、更生霉素和光辉霉素), 抗有丝分裂剂(长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨, 紫杉烷如紫杉醇和多西紫杉醇和 polokinese 抑制剂), 和拓扑异构酶抑制剂(鬼臼素如依托泊苷和替尼泊苷、安丫啟、托泊替康和喜树碱);

(2)细胞生长抑制剂: 抗雌激素药(如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene)、抗雄激素药(如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和乙酸环丙氯地孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素类(如乙酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(如阿那曲唑、来曲唑、氟氯唑和依西美坦)和 5*-还原酶抑制剂如非那雄胺;

(3)抑制癌细胞入侵的药物: 例如 c-Src 激酶家族抑制剂如 4-(6-氯代-2, 3-亚甲二氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹啉(AZD0530; 国际专利申请 WO 01194341)和 N-(2-氯代-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟乙基)哌啶-1-基]-2-甲基咪啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺(dasatinib, BMS-354825, J.Med.Chem.,2004,47,6658-6661), 和金属蛋白酶抑制剂例如马立马司他, 和尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能的抑制剂或 Heparanase 的抗体;

(4)生长因子功能抑制剂: 包括生长因子抗体和生长因子受体抗体(如抗 erbB2 抗体曲妥单抗[Herceptin™]、抗-EGFR 抗体帕尼单抗、抗 erbB1 抗体西妥昔单抗[Erbix, C225])和由 Stem 等在 Critical reviews in oncology/hematology, 2005, 第 54 卷, 第 11-29 页中公开的任何生长因子或生长因子受体抗体), 这些抑制剂还包括酪氨酸激酶抑制剂例如表皮生长因子家族抑制剂(如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂如 N-(3-氯代-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗琳代丙氧基)喹啉-4-胺(吉非替尼 gefitinib, AZD1839)、N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯酰胺(AZD9291)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺(erlotinib, OSI-774)和 6-酰基酰氨基-N-(3-氯代-4-氟苯基)-7-(3-吗琳代丙氧基)喹啉-4-胺(CI 1033))、erbB2 酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼、血小板衍生生长因子家族抑制剂如伊马替尼、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如 Ras/Raf 信号传导抑制剂如法尼基转移酶抑制剂, 例如索拉非尼(BAY43-9006))、通过 MEK 和/或 AKT 激酶的细胞信号传导抑制剂、肝细胞生长因子家族抑制剂、c-kit 抑制剂、abl 激酶抑制剂、IGF 受体(胰岛素样生长因子)激酶抑制剂, aurora 激酶抑制剂(例如 AZD1152、PH739358、VX-680、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528 和 AX39459)和细胞周期蛋白激酶抑制剂如 CDK2 和/或 CDK4 和/或 CDK6 抑制剂;

(5)抗血管生成剂: 例如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成剂(如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗[Avastin™]和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂如 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹啉(AZD6474; WO 01132651 中的实施例 2)、

4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉(AZD2171; WO 00/47212 中的实施例 240)、伐他拉尼(PTK787; WO98/35985)和 SU11248(舒尼替尼; WO 01160814), 如公开于国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 的化合物和通过其它机制作用的化合物(如利诺胶、整合素 α v β 3 功能抑制剂和血管生长抑素);

(6)血管损伤剂:例如考布他汀 A4 和公开于国际专利申请 WO99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01192224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 的化合物;

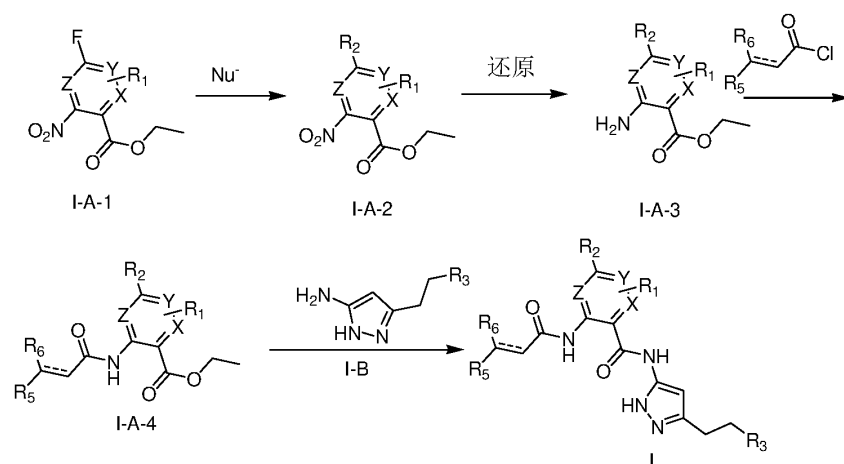
(7)反义疗法:如针对上述目标的疗法,如 ISIS 2503(抗 ras 反义);

(8)基因疗法:包括例如替代畸变基因如畸变 p53 或畸变 BRCA1 或 BRCA2 的方法、GDEPT(基因导向性酶前药疗法)法例如用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法以及提高患者对化疗或放疗耐受性的方法例如多药耐药基因疗法;和

(9)免疫疗法:包括如免疫检查点封锁方法例如 PD-1 抗体如 Opdivo 和 Keytruda 和 PD-L1 抗体如 Tecentriq,嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy), 增加患者肿瘤细胞免疫原性的先体外后体内疗法和体内疗法, 例如用细胞因子如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染, 降低 T-细胞无反应性的方法, 用转染免疫细胞例如细胞因子转染的树突状细胞的方法, 用细胞因子转染肿瘤细胞系的方法和用抗独特型抗体的方法。

式 I 化合物的制备

式 I 化合物可由如下路线制备得到: 由起始原料 I-A-1, 经亲核取代反应得到 I-A-1。接着用还原剂还原 I-A-2 的硝基, 得到氨基化合物 I-A-3。然后用取代(未取代)的丙烯酰氯或者取代(未取代)的丙炔酰氯对 I-A-3 进行酰基化得到 I-A-4。最后 I-A-4 与 I-B 进行氨酯交换反应得到终产物式 I 化合物。



本发明的主要优点包括：

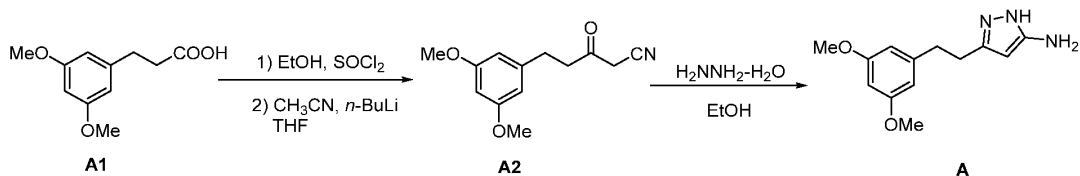
1. 提供了一种如式 I 所示的化合物。
2. 提供了一种结构新颖的 FGFR 抑制剂及其制备和应用，所述的抑制剂在极低浓度
- 5 下即可抑制各类 FGFR 激酶的活性，所述的抑制剂有着较好的口服暴药量。
3. 提供了一类治疗与 FGFR 激酶活性相关疾病的药物组合物。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而

不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，

10 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

中间体 A：3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑基-5-胺



冰浴下，在圆底烧瓶中加入 3-(3,5-二甲氧基苯基)丙酸 (A1, 21 g, 100 mmol)，加入

15 200 mL 乙醇溶解之后滴加 14.6 mL (200 mmol) 氯化亚砷，反应液于室温搅拌反应 12 h 之

后，将反应液在减压下旋干，加入乙酸乙酯溶解之后用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤，饱和 NaCl

溶液洗涤，无水 Na_2SO_4 干燥。硅胶柱层析分离纯化(梯度洗脱，石油醚：乙酸乙酯= 30:1

至 10:1)得到无色液体 3-(3,5-二甲氧基苯基)丙酸乙酯 (23.2 g, 收率：97.4%)。

在圆底烧瓶中加入搅拌子， N_2 保护下加入 100 mL THF，将圆底烧瓶置于 -78 °C 搅拌

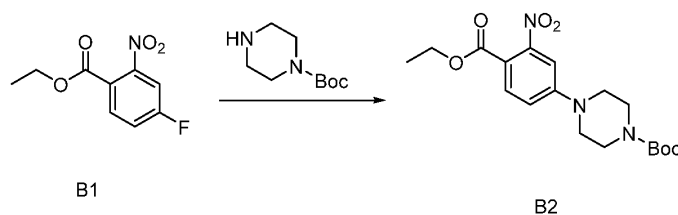
20 10 min 后加入 74.4 mL 的 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 185 mmol)，将乙腈 (8.64 mL, 201.6 mmol) 溶于

100 mL THF 后滴加到反应液中, 搅拌 1h 之后再把化合物 3-(3,5-二甲氧基苯基)丙酸乙酯 (20 g, 84 mmol) 溶于 48 mL THF 中然后缓慢滴入反应液中。反应液在 -78 °C 搅拌 3 h, 缓慢升至室温, 加饱和氯化铵水溶液淬灭反应。反应液用乙酸乙酯萃取, 所得有机层用饱和 NaCl 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥再旋干。硅胶柱层析分离纯化(梯度洗脱, 石油醚:乙酸乙酯=20:1 至 5:1)得到 5-(3,5-二甲氧基苯基)-3-氧代戊腈 (**A2**, 14.2g, 收率: 73%)。

在圆底烧瓶中加入 5-(3,5-二甲氧基苯基)-3-氧代戊腈 (**A2**, 10.2 g, 43.78 mmol), 加入 280 mL 乙醇溶解, 然后缓慢滴加水合肼(12.86 mL, 218.9 mmol), 升温至 80°C 反应 24 h。将反应液在减压下旋干, 加入乙酸乙酯萃取, 所得溶液用 H₂O 洗涤, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。硅胶柱层析分离纯化 (梯度洗脱, 二氯甲烷:甲醇=200:1 至 40:1) 得到浅黄色固体的中间体 3-(3,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑基-5-胺 (**A**, 9.34 g, 收率: 86.35%)。

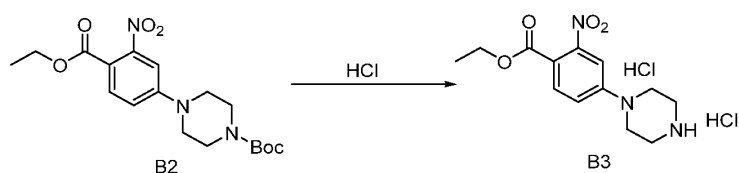
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 6.26 (m, 3H), 5.39 (s, 1H), 4.72 (brs, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.78 (s, 4H); LCMS: m/z=248.1 [M+H]⁺。

15 中间体 **B**: 2-丙烯酰胺-4- (4- (3,3,3-三氟丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸乙酯



在一圆底烧瓶中加入 4-氟-2-硝基苯甲酸乙酯 (**B1**, 5 g, 25.8 mmol), 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (6.5 g, 38.7 mmol) 和三乙胺 (10 mL, 77.4 mmol), 并加入 DMSO (55 mL), 后加热至 70 度, 搅拌 5 小时。LCMS 监控原料反应完全, 之后加入 30 mL 冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取(100 mL×2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(100 mL×2), 无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析分离纯化(梯度洗脱, 石油醚:乙酸乙酯=30:1 至 2:1)得到黄色固体 2-丙烯酰胺-4- (4- (3,3,3-三氟丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸乙酯 (**B2**, 9.0 g, 收率: 92%)。

LCMS: m/z=325.0 (M+H)⁺。

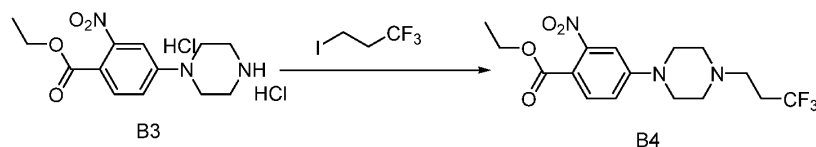


将化合物 2-丙烯酰胺-4- (4- (3,3,3-三氟丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸乙酯 (**B2**, 2.5 g,

6.6 mmol)用 30 mL DCM 溶解,加入 12M 盐酸乙醇 7 mL(84 mmol),室温条件下反应 2 小时。LCMS 检测反应完全,旋干得到浅黄色固体 2-硝基-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯二盐酸盐 (**B3**, 2.32 g, 收率: 100%)。

LCMS: $m/z=280.1$ $[M+H]^+$.

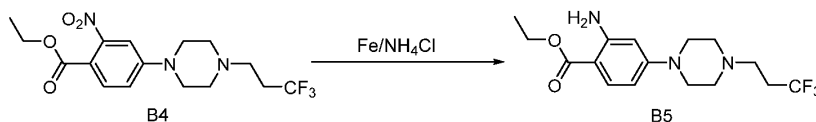
5



将化合物 2-硝基-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯二盐酸盐 (**B3**, 2.3 g, 6.6 mmol)用 30 mL DMF 溶解,然后加入三乙胺 (3.2 mL, 23.1 mmol)和三氟碘丙烷 (3.25 g, 14.5 mmol),反应于 90 °C 下搅拌过夜 16 小时。LCMS 监控原料反应完全,之后加入 60 mL 水,乙酸乙酯萃取(100 mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤(100 mL×2),无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析分离纯化(梯度洗脱,石油醚:乙酸乙酯= 30:1 至 3:1)得到黄色固体 2-硝基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯 (**B4**, 1.42 g, 收率: 57%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz, 1H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.64 (dt, $J = 19.8, 6.4$ Hz, 6H), 2.35 (s, 2H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); LCMS: $m/z=376.1$ $(M+H)^+$.

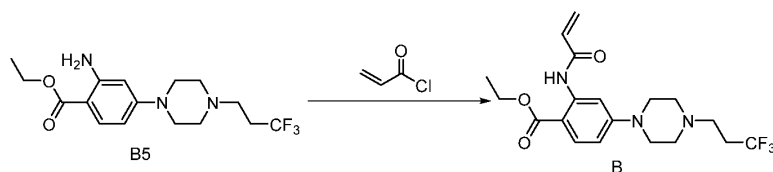
15



在一圆底烧瓶中加入 2-硝基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯 (**B4**, 1.42 g, 3.79 mmol), 还原铁粉 (1.06 g, 19 mmol)和氯化铵 (1.26 g, 19 mmol), 并加入 30 mL 乙醇和 3 mL 水,后加热至 80 度,搅拌 2 小时。LCMS 监控原料反应完全,反应液用硅藻土过滤,用乙酸乙酯(20 mL×2)洗两次,合并旋干得到浅黄色固体 2-氨基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯 (**B5**, 1.25 g, 收率: 96%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.22 (dd, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J = 6.3, 3.8$ Hz, 4H), 2.53 (dd, $J = 10.8, 4.3$ Hz, 8H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); LCMS: $m/z=346.1$ $[M+H]^+$.

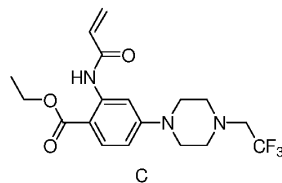
25



将化合物 2-氨基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯 (**B5**, 1.25 g, 3.62 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 冰水浴冷却至 0~5 °C。加入三乙胺(0.80 mL, 5.80 mmol), 丙烯酰氯 (0.38 mL, 4.70 mmol), 室温搅拌 12 小时, LCMS 检测反应完全, 加入 50 mL 冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥。硅胶柱层析分离纯化(梯度洗脱, 石油醚:乙酸乙酯= 30:1 至 2:1)得到黄色固体 2-丙烯酰胺-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯 (**B**, 1.16 g, 收率: 80%)。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.58 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.45 – 6.28 (m, 2H), 5.77 (dd, J = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.71 – 2.54 (m, 6H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS: m/z =400.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 C: 2-丙烯酰胺-4-(4-(2,2,2-三氟甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

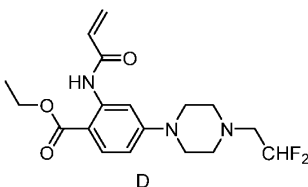


15 中间体 **C** 的合成参照中间体 **B** 路线。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.44 – 6.22 (m, 2H), 5.89 – 5.73 (m, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.38 – 3.17 (m, 6H), 2.75 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS: m/z =386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

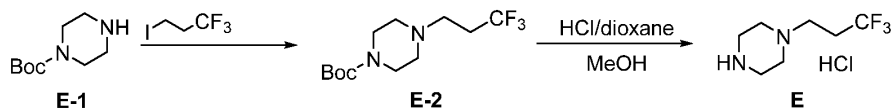
中间体 D: 2-丙烯酰胺-4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯



中间体 **D** 的合成参照中间体 **B** 路线。

LCMS: $m/z=368.1 [M+H]^+$.

中间体 E: 1-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪盐酸盐



5 步骤一：向 N-叔丁氧羰基哌嗪 (**E-1**, 300 g, 1.61 mol) 的乙腈(2.5 L)溶液中加入碳酸钾 (667 g, 4.83 mol) 和三氟碘丙烷(1.0 Kg, 4.46 mol)。氩气保护下加热到 80℃ 反应 16 h。TLC 检测反应完全。反应液加水 (2 L) 稀释，乙酸乙酯 (3 × 1.0 L) 萃取，合并萃取液，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 得白色固体 4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**E-2**, 430 g, 收率: 94.5%)。

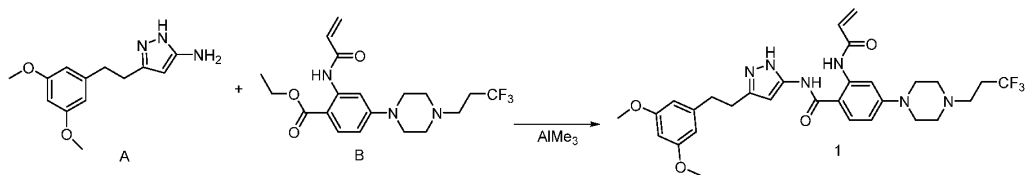
10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 3.43 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.63~2.59 (m, 2H), 2.40 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.34~2.29 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

步骤二：向 4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (**E-2**, 382 g, 1.35 mol) 的甲醇 (2 L) 溶液中滴加盐酸/1,4-二氧六环(4 M, 2.0 L)。加热到 40℃ 反应 16 h。LCMS 检测反应完全。反应液减压浓缩至干得白色固体 1-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪盐酸盐(**E**, 375 g)。粗品
15 直接用于下一步。

^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4): δ ppm 3.68~3.56 (m, 9H), 3.32~3.30 (m, 1H), 2.97~2.90 (m, 2H).

实施例 1: 化合物 1 的合成

20 2-丙烯酰胺-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺



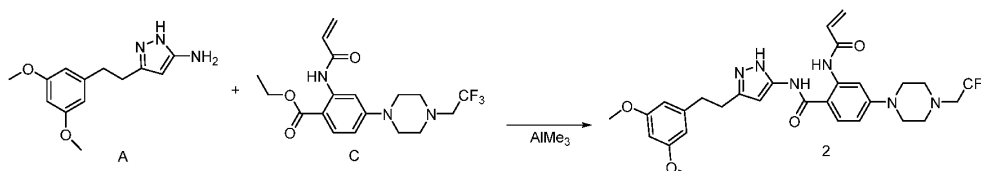
在三颈烧瓶中加入中间体 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (**A**, 310 mg, 1.25 mmol), N_2 保护下加入 3 mL 超干的二甲苯溶解，在冰浴下搅拌 10 min 后滴加 2 M 的三
25 甲基铝 (1.9 mL, 3.75 mmol) 溶液，反应 1 h 之后加入 2-丙烯酰胺-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯 (**B**, 500 mg, 1.25 mmol)，搅拌 10 min 后移去冰浴，115℃ 反应 3 h 之后，降温，滴加 H_2O 将反应淬灭，乙酸乙酯萃取，所得溶液用饱和 NaCl 溶液洗涤，

无水 Na_2SO_4 干燥。硅胶柱层析分离纯化 (梯度洗脱, 二氯甲烷: 甲醇 = 200:1 至 10:1) 得到白色粉末状固体 2-丙烯酰胺-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基) 苯甲酰胺 (化合物 1, 157 mg, 收率: 21%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.21 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 6.39 – 6.18 (m, 3H), 5.85 – 5.73 (m, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.28 (s, 4H), 2.87 (s, 4H), 2.56 (m, 8H); LCMS: $m/z = 601.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 2: 化合物 2 的合成

2-丙烯酰胺-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基) 苯甲酰胺

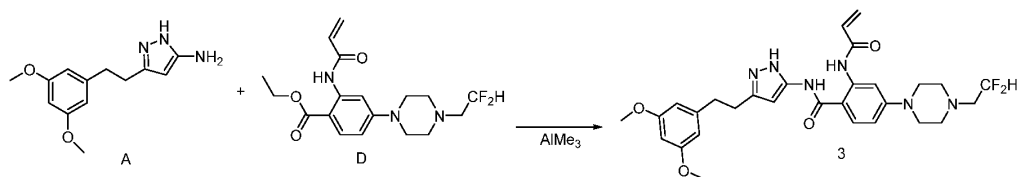


在二颈瓶中加入 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (A, 963 mg, 3.9 mmol), N_2 保护下加入 30 mL 超干二甲苯溶解之后, 冰浴下搅拌片刻, 然后再缓慢加入 2M 三甲基铝溶液 (5.85 mL, 11.69 mmol), 冰浴下继续搅拌一个小时。一小时后, 加入 2-丙烯酰胺-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(4-(2,2,2-三氟甲基)哌嗪-1-基) 苯甲酸乙酯 (C, 1.5 g, 3.9 mmol), 然后将反应体系移到 115 $^\circ\text{C}$ 油浴下继续搅拌。反应 3 小时后点板, 反应结束。往反应液中加入 10 mL 水将反应液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。加入硅胶制砂, 硅胶柱分离纯化 (从 DCM: MeOH = 100:1 开始梯度洗脱至 DCM: MeOH = 10:1) 得乳白色粉末 2-丙烯酰胺-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基) 苯甲酰胺 (化合物 2, 535 mg, 收率: 23.4%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 12.02 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.43 – 6.21 (m, 6H), 5.81 (dd, $J = 9.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.30 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.27 – 3.21 (m, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.76 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H); LCMS: $m/z = 587.3$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

实施例 3: 化合物 3 的合成

2-丙烯酰胺-4-(4-(2,2-二氟乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基) 苯甲酰胺

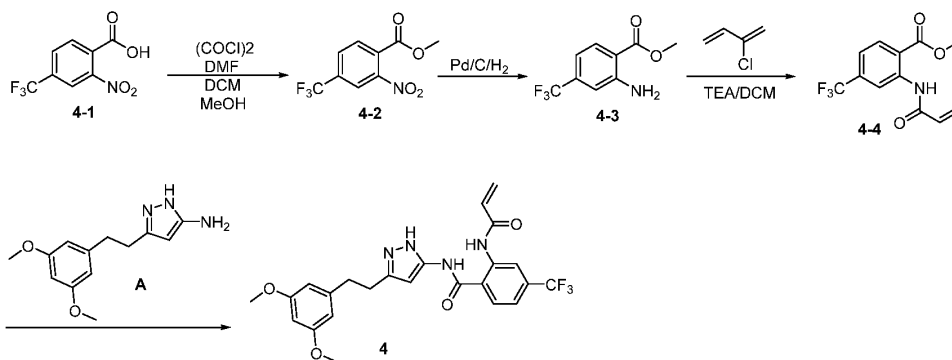


将化合物 3- (3,5-二甲氧基苄基) -1H-吡唑-5-胺 (**A**, 114 mg, 0.463 mmol) 在氮气保护下加入到 5 mL 超干二甲苯中, 冰水浴下搅拌片刻, 缓慢加入三甲基铝的 2 M 甲苯溶液 (0.7 mL, 1.4 mmol), 保持冰水浴搅拌 1 小时, 加入 2-丙烯酰胺-4- (4- (2,2-二氟乙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸乙酯 (**D**, 117 mg, 0.463 mmol), 反应体系转移至油浴下加热回流 (115 °C), 反应 3 小时, LCMS 检测反应结束, 反应液倒入 30 mL 水中淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥后, 旋干溶剂, 后制备, 冻干, 得白色固体 2-丙烯酰胺-4- (4- (2,2-二氟乙基) 哌嗪-1-基) -N- (3- (3,5-二甲氧基苄基) -1H-吡唑-5-基) 苯甲酰胺 (化合物 **3**, 60 mg, 收率: 23%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.22 (s, 1H), 12.03 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.42 (m, 3H), 6.39 – 6.16 (m, 4H), 5.81 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.29 (m, 4H), 2.87 (s, 4H), 2.78 (dd, *J* = 15.7, 4.3 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 4H); LCMS: *m/z* = 569.2 [M+H]⁺.

实施例 4: 化合物 4 的合成

2-丙烯酰氨基-N- (3- (3,5-二甲氧基苄基) -1H-吡唑-5-基) -4- (三氟甲基) 苯甲酰胺



步骤一: 将 2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸 (**4-1**, 3.0 g, 12.2 mmol) 和 DMF (0.3 mL) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 置换三次氩气, 在氩气保护下降温到 0 度, 加入草酰氯 (4.05 g, 31.90 mmol) 加完升温到室温, 反应过夜, 反应完毕。减压旋掉溶剂及过量的草酰氯, 甲苯 (20 mL) 带一次, 旋干后溶于二氯甲烷 (50 mL), 将混合物加入到甲醇 (50 mL) 中, 室温搅拌 3 小时, 反应完毕。浓缩过柱 (PE:EA=20/1) 得到浅绿色液体 2-硝基-4-三氟甲基

苯甲酸甲酯 (**4-2**, 3.14 g, 收率: 98.7%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

步骤二: 将2-硝基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (**4-2**, 3.14 g, 12.6 mmol) 溶于甲醇(60 mL) 5 中。氢气条件下加入钯炭 (310 mg), 室温反应过夜, 反应完毕。过滤浓缩得到类白色固体2-氨基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (**4-3**, 2.6 g, 收率: 94%)。

LCMS: m/z 220.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: 将化合物2-氨基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (**4-3**, 1.5 g, 6.8 mmol) 和三乙胺 (1.05 g, 10.3 mmol) 溶于二氯甲烷(30 mL)中。在氩气保护下降温到0度后滴加丙烯酰氯 (807 mg, 8.9 mmol), 升温到室温, 搅拌3小时, 反应完毕。加水淬灭, 二氯甲烷 (50 mL) 10 萃取三次, 合并有机相, 以饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩过柱 (PE:EA=8/1) 得到白色固体2-丙烯酰氨基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (**4-4**, 750 mg, 收率: 40%)。

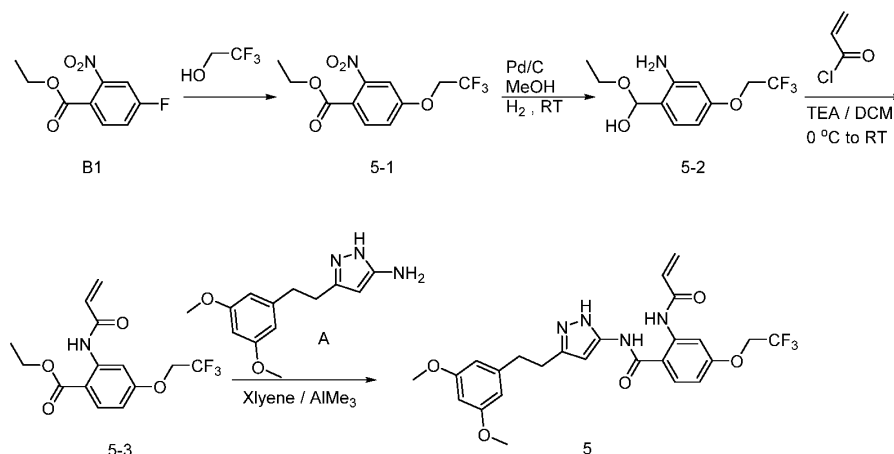
LCMS: m/z 274.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 将化合物3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (**A**, 305 mg, 1.23 mmol) 15 悬浮于二甲苯(25 mL)中, 在氩气保护下降温到0度后滴加2M三甲基铝 (0.62 mL, 1.23 mmol), 加完后保温反应1小时。将2-丙烯酰氨基-4-三氟甲基苯甲酸甲酯 (**4-4**, 330 mg, 1.23 mmol) 溶于二甲苯 (5 mL) 后滴加到上述反应体系中, 升温到100度反应3小时, 反应完毕。反应液冰水淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次, 合并有机相, 以饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后经过柱和Prep-TLC纯化得到白色固体2-丙烯酰氨基-N-(3- 20 (3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺 (化合物4, 100 mg, 收率: 17%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.17 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.30 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.32(s, 3H), 6.30 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.97-2.91 (m, 25 4H); LCMS: m/z 489.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 5: 化合物 5 的合成

2-丙烯酰氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基) 苯甲酰胺



步骤一：将 2,2,2-三氟乙-1-醇 (188 mg, 1.880 mmol) 溶解到 DMF(5 mL)中。氩气保护下，冰水降温到 0 度。缓慢加入 60% 钠氢 (45 mg, 1.125 mmol) 后搅拌 1 小时。0 度下滴加 4-氟-2-硝基苯甲酸乙酯 (**B1**, 200 mg, 0.938 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液。自然升温到室温，搅拌反应过夜。将反应液倒入冰氯化铵水溶液 (100 mL) 中，乙酸乙酯萃取 3 次。合并萃取液，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 3% 梯度的乙酸乙酯：石油醚)纯化得到 2-硝基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯 (**5-1**, 172 mg, 收率：62.5%)。

步骤二：将 2-硝基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯 (**5-1**, 172 mg, 0.587 mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中。加入钯碳 (10%，28 mg)，真空氢气置换 5 次。氢气下室温搅拌过夜，TLC(PE/EA=10/1)检测反应完毕。滤除钯碳，滤液浓缩，得粗品 (2-氨基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)(乙氧基)甲醇 (**5-2**, 146 mg, 收率按 100% 计)，直接用于下一步。

LCMS: m/z 264.4 $[M+H]^+$.

步骤三：将粗品 (2-氨基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)(乙氧基)甲醇 (**5-2**, 146 mg, 0.587 mmol) 和三乙胺 (95 mg, 0.939 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。氩气保护，0 度下滴加丙烯酰氯 (69 mg, 0.762 mmol)。室温搅拌过夜。将反应液倒至冰水中，二氯甲烷萃取 3 次。合并有机相，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 20% 梯度的乙酸乙酯：石油醚)纯化得 2-丙烯酰氨基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯 (**5-3**, 133 mg, 收率：71.4%)。

LCMS: m/z 318.0 $[M+H]^+$.

步骤四：将化合物 3-(3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-胺 (**A**, 106 mg, 0.334 mmol) 溶于二甲苯 (5 mL) 中。氩气保护，0 度下滴加三甲基铝 (0.6 mL, 1.2 mmol)。0 度保温

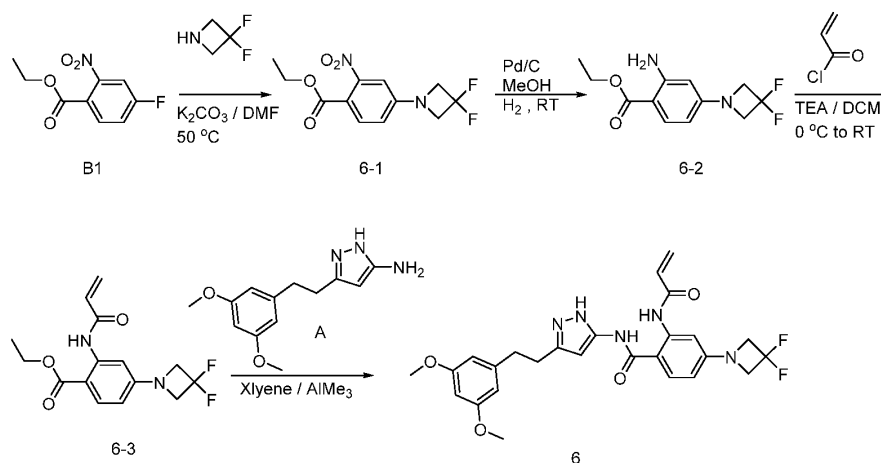
1 小时后滴加 2-丙烯酰氨基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酸乙酯(**5-3**, 133 mg, 0.419 mmol)的二甲苯溶液(5 mL)。110 度搅拌 3 小时, TLC (DCM/MeOH=50/1) 检测反应完全。将反应液倒入冰水(100 mL)中。乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 饱和盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, prep-HPLC 纯化得白色固体 2-丙烯酰氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲酰胺(化合物**5**, 110 mg, 收率: 50.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1 H), 11.69 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.92-6.89 (m, 1 H), 6.42-6.28 (m, 6 H), 5.86-5.83 (m, 1 H), 4.89-4.82 (m, 2 H), 3.72 (s, 6 H), 2.88 (s, 4 H); LCMS: m/z 519.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

实施例 6: 化合物 6 的合成

2-丙烯酰氨基-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺



15 步骤一: 将化合物 4-氟-2-硝基苯甲酸乙酯(**B1**, 300 mg, 1.407 mmol)溶解到 DMF (6 mL)中。依次加入 3,3-二氟氮杂环丁烷(230 mg, 1.776 mmol)和无水碳酸钾(777 mg, 5.626 mmol)。氩气保护下, 50 度搅拌反应过夜。将反应液倒入冰水(50 mL)中。乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 饱和盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 3%梯度的乙酸乙酯: 石油醚)纯化得 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-硝基苯甲酸乙酯(**6-1**, 139 mg, 收率: 34.5%)。

20

LCMS: m/z 287.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 将化合物4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-2-硝基苯甲酸乙酯(**6-1**, 139 mg, 0.4857 mmol)溶于无水甲醇(10 mL)中。加入钯碳(10%, 20 mg), 氢气置换5次。氢

气下室温搅拌过夜。TLC(PE/EA=10/1)检测反应完毕。滤除钯碳，滤液浓缩得粗品2-氨基-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸乙酯 (**6-2**, 121 mg, 收率按 100% 计)，直接用于下一步。

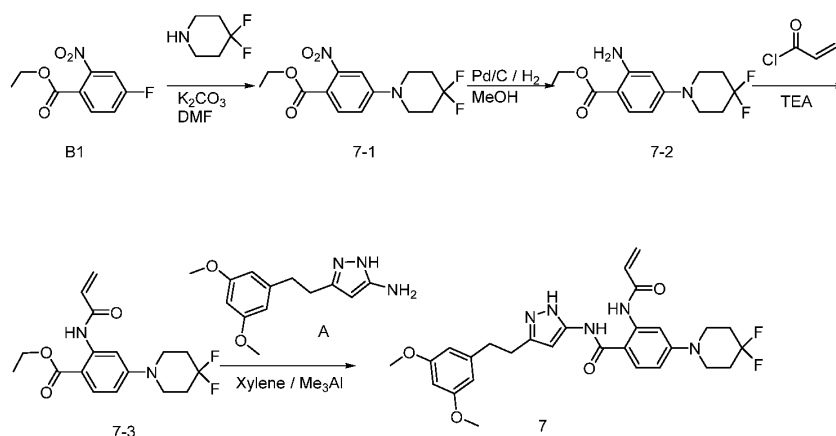
LCMS: m/z 257.4 $[M+H]^+$.

- 5 步骤三：将粗品化合物 2-氨基-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸乙酯 (**6-2**, 121 mg, 0.486 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。加入三乙胺 (79 mg, 0.781 mmol)。氩气保护，0 度下滴加丙烯酰氯 (57 mg, 0.630 mmol)。室温搅拌过夜。将反应液倒至冰水中，二氯甲烷萃取 3 次，合并有机相，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法(0 至 20%梯度的乙酸乙酯：石油醚)纯化得 2-丙烯酰氨基-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸乙酯(**6-3**, 108 mg, 收率：71.6%)。
- 10 LCMS: m/z 311.4 $[M+H]^+$.

- 步骤四：将 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺(**A**, 88 mg, 0.356 mmol)溶于二甲苯 (5 mL) 中。氩气保护，0 度下滴加三甲基铝 (0.5 mL, 1.0 mmol)。0 度保温 1 小时后滴加 2-丙烯酰氨基-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸乙酯(**6-3**, 108 mg, 0.348 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 溶液。110 度搅拌 3 小时，TLC (DCM/MeOH=50/1) 检测反应完全。
- 15 将反应液倒入冰水 (100 mL) 中，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 5%梯度的甲醇：二氯甲烷)纯化得 2-丙烯酰氨基-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺 (化合物 **6**, 63 mg, 收率：35.4%)。
- 20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (s, 1 H), 12.04 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.42-6.22 (m, 7 H), 5.83 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 4.41-4.35 (m, 4 H), 3.71 (s, 6 H), 2.87 (s, 4 H); LCMS: m/z 512.4 $[M+H]^+$.

实施例 7：化合物 7 的合成

- 25 2-丙烯酰氨基-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺



步骤一：将化合物4-氟-2-硝基苯甲酸乙酯 (**B1**, 300 mg, 1.407 mmol) 溶解到 DMF (6 mL) 中。依次加入4,4-二氟哌啶 (179 mg, 1.478 mmol) 和无水碳酸钾 (389 mg, 2.817 mmol), 氩气保护下, 50度搅拌过夜。将反应液倒入冰水 (50 mL) 中。乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 饱和盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法 (0至3%梯度的乙酸乙酯: 石油醚) 纯化得4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酸乙酯 (**7-1**, 219 mg, 收率: 49.5%)。

步骤二：将4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-2-硝基苯甲酸乙酯 (**7-1**, 219 mg, 0.697 mmol) 溶于无水甲醇 (10 mL) 中。加入钯碳 (10%, 23 mg)。真空氢气置换5次。室温搅拌过夜, TLC(石油醚/丙酮=10/1)检测反应完毕。滤除钯碳, 滤液浓缩干, 得粗品2-氨基-4-(4,4-二氟哌啶-1-基) 苯甲酸乙酯 (**7-2**, 收率按100%计), 直接用于下一步。

LCMS: m/z 285.1 $[M+H]^+$.

步骤三：将粗品 2-氨基-4-(4,4-二氟哌啶-1-基) 苯甲酸乙酯 (**7-2**, 0.697 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。加入三乙胺 (113 mg, 1.117 mmol)。氩气保护, 0度下滴加丙烯酰氯 (90 mg, 0.994 mmol)。室温搅拌过夜。将反应液倒至冰水中, 二氯甲烷萃取3次, 合并有机相, 饱和盐水洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法(0至20%梯度的乙酸乙酯: 石油醚)纯化得无色油状物 2-丙烯酰氨基-4-(4,4-二氟哌啶-1-基) 苯甲酸乙酯(**7-3**, 183 mg, 收率: 77.6%)。

LCMS: m/z 339.4 $[M+H]^+$.

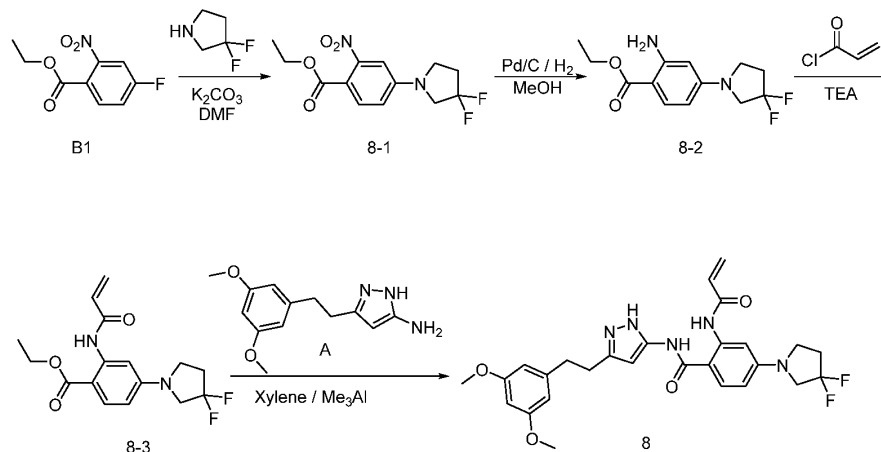
步骤四：将化合物 3-(3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-5-胺(**A**, 134 mg, 0.542 mmol) 溶于二甲苯 (5 mL) 中。氩气保护, 0度下滴加三甲基铝 (0.8 mL, 1.6 mmol)。0度保温1小时后再滴加 2-丙烯酰氨基-4-(4,4-二氟哌啶-1-基) 苯甲酸乙酯(**7-3**, 183 mg, 0.541 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 溶液。110度搅拌3小时, TLC (DCM/MeOH=20/1+2d 氨水) 检测反应完全。将反应液倒入冰水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯萃取3次, 合并有机相, 饱和盐水

洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，将得到的残留物通过硅胶色谱法（0至5%梯度的甲醇：二氯甲烷）纯化后再 prep-TLC（DCM/MeOH=20/1+2d 氨水）纯化得 2-丙烯酰氨基-4-（4,4-二氟哌啶-1-基）-N-（3-（3,5-二甲氧基苯乙基）-1H-吡唑-5-基）苯甲酰胺（化合物 7，137 mg，收率：46.9%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1 H), 12.06 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H), 8.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 6.86 - 6.84 (m, 1 H), 6.48 (s, 3 H), 6.42-6.37 (m, 2 H), 6.33-6.28 (m, 1 H), 5.90-5.87 (m, 1 H), 3.78 (s, 6 H), 3.56 - 3.54 (m, 4 H), 2.93-2.95 (m, 4H), 2.16 - 2.07 (m, 4 H); LCMS: *m/z* 540.5 [M+H]⁺.

10 实施例 8：化合物 8 的合成

2-丙烯酰氨基-4-（3,3-二氟吡咯烷-1-基）-N-（3-（3,5-二甲氧基苯乙基）-1H-吡唑-5-基）苯甲酰胺



步骤一：将4-氟-2-硝基苯甲酸乙酯（B1，300 mg, 1.407 mmol）溶解到 DMF（6 mL）中。依次加入3,3-二氟吡咯烷（218 mg, 2.035 mmol）和无水碳酸钾（389 mg, 2.817 mmol）。氩气保护下，50度搅拌过夜。将反应液倒入冰水（50 mL）中。乙酸乙酯萃取3次，合并有机相，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法（0至3%梯度的乙酸乙酯：石油醚）纯化得4-（4,4-二氟哌啶-1-基）-2-硝基苯甲酸乙酯（8-1，177 mg，收率：41.8%）。

步骤二：将4-（4,4-二氟哌啶-1-基）-2-硝基苯甲酸乙酯（8-1，177 mg，0.589 mmol）溶于无水甲醇（10 mL）中，加入钯碳（10%，25 mg）。真空氢气置换5次。室温搅拌过夜，TLC（石油醚/丙酮=10/1）检测反应完毕。滤除钯碳，滤液浓缩得粗品 2-氨基-4-（3,3-二氟吡咯烷-1-基）苯甲酸乙酯（8-2，收率按100%计），直接用于下一步。

LCMS: m/z 271.0 $[M+H]^+$.

步骤三：将粗品 2-氨基-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基) 苯甲酸乙酯 (8-2, 0.589 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。加入三乙胺 (96 mg, 0.949 mmol)。氩气保护，0 度下滴加丙烯酰氯 (80 mg, 0.884 mmol)。室温搅拌过夜。将反应液倒至冰水中，二氯甲烷萃取 3 次，合并有机相，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法(0 至 20%梯度的乙酸乙酯：石油醚)纯化得淡黄色固体 2-丙烯酰氨基-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基) 苯甲酸乙酯 (8-3, 112 mg, 收率：58.6%)。

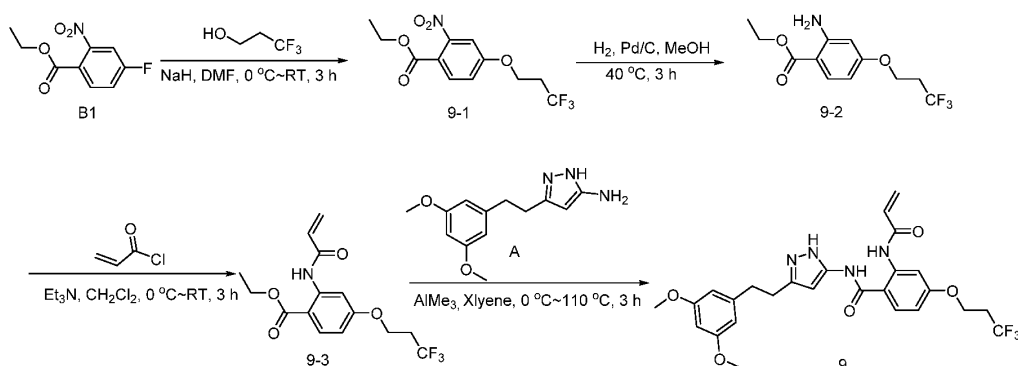
LCMS: m/z 325.4 $[M+H]^+$.

步骤四：将 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (A, 85 mg, 0.344 mmol) 溶于二甲苯 (5 mL) 中。氩气保护，0 度下滴加三甲基铝 (0.5 mL, 1.0 mmol)。0 度保温 1 小时后再滴加 2-丙烯酰氨基-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基) 苯甲酸乙酯 (8-3, 112 mg, 0.345 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 溶液。110 度搅拌 3 小时，TLC (DCM/MeOH=20/1+2d 氨水) 检测反应完全。将反应液倒入冰水 (100 mL) 中，乙酸乙酯萃取 3 次，合并有机相，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将得到的残留物通过硅胶色谱法纯化(0 至 5%梯度的甲醇：二氯甲烷)纯化后所得固体再用甲醇洗得 2-丙烯酰氨基-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基) 苯甲酰胺 (化合物 8, 54 mg, 收率：29.7%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 10.55 (s, 1 H), 7.95-7.92 (m, 2 H), 6.43-6.22 (m, 7 H), 5.84-5.81 (m, 1 H), 3.81-3.75 (m, 2 H), 3.72 (s, 6 H), 3.58-3.55 (m, 2 H), 2.88 (s, 4 H), 2.62-2.55 (m, 2 H); LCMS: m/z 526.5 $[M+H]^+$.

实施例 9：化合物 9 的合成

2-丙烯酰氨基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(3,3,3-三氟丙氧基) 苯甲酰胺



步骤一：0℃，Ar 保护下向 3,3,3-三氟丙-1-醇（228 mg, 2.0 mmol）的 DMF（8 mL）中缓慢加入钠氢（60%分散于油中，80 mg, 2.0 mmol），0℃搅拌 1 h。滴加 4-氟-2-硝基苯甲酸乙酯（B1, 213 mg, 1.0 mmol）的 DMF（4 mL）溶液。反应室温搅拌过夜。将反应液倒入冰的饱和氯化铵水溶液（100 mL）中，乙酸乙酯萃取（3×30 mL），有机相合并，饱和盐水洗（100 mL），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，粗品硅胶色谱法纯化（石油醚：乙酸乙酯=30:1）得 2-硝基-4-（3,3,3-三氟丙氧基）苯甲酸乙酯（9-1, 117 mg, 收率：38.1%）。

步骤二：向 2-硝基-4-（3,3,3-三氟丙氧基）苯甲酸乙酯（9-1, 117 mg, 0.38 mmol）的无水甲醇（15 mL）溶液中加入钯碳（10%，13 mg）。真空氢气置换三次。室温氢气球下搅拌过夜。过滤，滤液减压浓缩至干得 2-氨基-4-（3,3,3-三氟丙氧基）苯甲酸乙酯粗品（9-2, 110 mg, 收率按 100%计），粗品直接用于下一步。

LCMS: m/z 278 [M+H]⁺.

步骤三：0℃，Ar 保护下向 2-氨基-4-（3,3,3-三氟丙氧基）苯甲酸乙酯粗品（9-2, 110 mg, 0.397 mmol）和三乙胺（64 mg, 0.635 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中加入滴加丙烯酰氯（47 mg, 0.516 mmol）。自然升温至室温搅拌过夜。将反应液倒至入冰水（50 mL）中，二氯甲烷萃取（3×20 mL）。有机相饱和盐水洗（50 mL）。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶色谱法纯化得 2-丙烯酰氨基-4-（3,3,3-三氟丙氧基）苯甲酸乙酯（9-3, 33 mg, 收率：25.2%）。

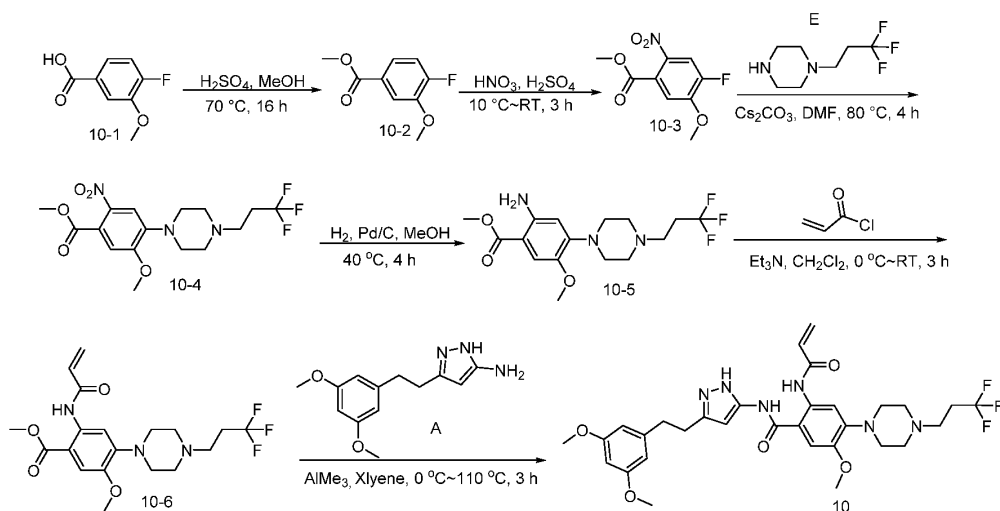
LCMS: m/z 332.0 [M+H]⁺.

步骤四：0℃，Ar 保护下向 3-（3,5-二甲氧基苯乙基）-1H-吡唑-5-胺（A, 20 mg, 0.08 mmol）的二甲苯（5 mL）中滴加三甲基铝（0.2 mL, 0.288 mmol）。0℃搅拌 1 h 后滴加 2-丙烯酰氨基-4-（3,3,3-三氟丙氧基）苯甲酸乙酯（9-3, 33 mg, 0.1 mmol）的二甲苯（5 mL）溶液。升温到 110℃搅拌 3 h。将反应液倒入冰水（100 mL）中，乙酸乙酯萃取（3×20 mL），有机相饱和盐水洗（20 mL），合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，Prep-TLC 纯化得白色固体 2-丙烯酰氨基-N-（3-（3,5-二甲氧基苯乙基）-1H-吡唑-5-基）-4-（3,3,3-三氟丙氧基）苯甲酰胺（化合物 9, 15.46 mg, 收率：36.3%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.25 (s, 1 H), 11.75 (s, 1 H), 10.79 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 9.3 Hz, 1 H), 6.42 -6.23 (m, 6 H), 5.83 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.72 (s, 6 H), 2.93-2.79 (m, 6 H); LCMS: m/z 533 [M+H]⁺.

实施例 10：化合物 10 的合成

2-丙烯酰胺基-N-（3-（3,5-二甲氧基苯乙基）-1H-吡唑-5-基）-5-甲氧基-4-（4-（3,3,3-三氟丙基）哌嗪-1-基）苯甲酰胺



步骤一：向4-氟-3-甲氧基苯甲酸（10-1，11 g，64.65 mmol）的MeOH（100 mL）溶液中加入H₂SO₄（98%，5 mL）。反应加热至70℃反应16 h。TLC显示反应完全。反应液冷却至室温后减压浓缩除去大部分溶剂。加乙酸乙酯（100 mL）稀释后倒入冰水（200 mL）中，搅拌5 min，分液，水相再用乙酸乙酯（100 mL）萃取。合并有机相，水（2×100 mL）洗，饱和盐水（2×100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得淡黄色固体4-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯（10-2，11.8 g，收率：99 %）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66-7.64 (m, 2H), 7.14-7.09(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.91(s, 3H).

步骤二：将4-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯（10-2，5.0 g，27.15 mmol）溶于H₂SO₄（98%，40 mL）和AcOH（80 mL）的混合溶剂中。10℃以下滴加HNO₃（65%，2.6 g，27.15 mmol）。加毕，室温反应3 h。LCMS监测基本反应完全。反应液倒入冰水（300 mL）中，加乙酸乙酯（2×150 mL）萃取。合并有机相，饱和盐水（2×100 mL）洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，经硅胶色谱（石油醚：二氯甲烷=5:2）纯化得淡黄色固体4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯（10-3，3.3 g，收率：53 %）。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81(d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.18(d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.94(s, 3H).

步骤三：将 1-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪（中间体 E，1.4 g，6.24 mmol）， Cs_2CO_3 (5.5 g，17.02 mmol) 加入 DMF (40 mL) 中，搅拌 10 min。加入 4-氟-5-甲氧基-2-硝基苯甲酸甲酯（10-3，1.3 g，5.67 mmol），Ar 保护下 80℃ 搅拌反应 4 h。LCMS 监测开始有副产物产生，停止反应。反应液冷却至室温。加乙酸乙酯（200 mL）稀释，水洗（3×150 mL），饱和盐水（2×100 mL）洗，无水硫酸钠干燥浓缩，经硅胶色谱纯化（石油醚：乙酸乙酯=5:1）得棕黄色固体 5-甲氧基-2-硝基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯（10-4，

610 mg, 收率: 34 %).

LCMS: m/z 392.1 $[M+H]^+$.

步骤四: 向 5-甲氧基-2-硝基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (10-4, 730 mg, 2.44 mmol) 的 MeOH (15 mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 100 mg)。H₂ 环境于 40°C 反应 4 h。TLC 监测反应完全。反应液冷却至室温后过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯: 二氯甲烷=5:1:1) 得淡黄色固体 2-氨基-5-甲氧基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (10-5, 580 mg, 收率: 87 %).

LCMS: m/z 362.4 $[M+H]^+$.

步骤五: 0°C, Ar 保护下向 2-氨基-5-甲氧基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (10-5, 580 mg, 1.61 mmol) 和三乙胺 (1.3 g, 12.84 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中滴加丙烯酰氯 (290 mg, 3.21 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。加毕, 自然升至 RT 反应 1.5 h。TLC 监测反应完全。反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 二氯甲烷 (3×40 mL) 萃取。合并有机相, 饱和盐水 (2×50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱纯化 (石油醚: 二氯甲烷=1:1-0:1) 得淡黄色固体 2-丙烯酰胺基-5-甲氧基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (10-6, 570 mg, 收率: 85 %).

LCMS: m/z 416.0 $[M+H]^+$.

步骤六: 0°C, Ar 保护下向 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (A, 66 mg, 0.26 mmol) 的二甲苯 (3 mL) 悬浊液中滴加 AlMe₃ (2 M in THF, 0.4 mL, 0.72 mmol)。0°C 搅拌 30 min 后加入 2-丙烯酰胺基-5-甲氧基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (10-6, 100 mg, 0.24 mmol) 的二甲苯 (3 mL) 溶液。室温搅拌 30 min 后升至 100°C 反应 4 h。TLC 监测反应完全, 反应液冷却至室温后倒入冰水 (50 mL) 中, 加乙酸乙酯 (30 mL) 搅拌 5 min, 滤去絮状物, 分液。水相再用乙酸乙酯萃取 (2×20 mL), 合并有机相, 水洗 (2×50 mL), 饱和盐水洗 (2×50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经 Prep-TLC 纯化得 125 mg 浅黄色固体。所得固体经 Prep-HPLC 纯化得浅黄固体 2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-5-甲氧基-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 (化合物 10, 20 mg, 收率: 13 %).

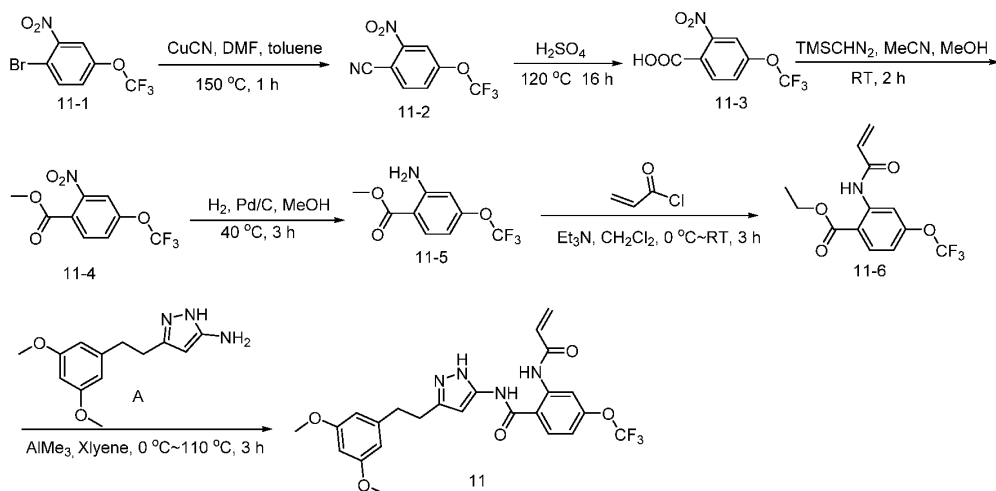
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.25 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.45-6.19 (m, 6H), 5.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.09 (s, 4H), 2.88 (s, 4H), 2.58-2.50 (m, 8H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -63.55.

LCMS: m/z 631.7 $[M+H]^+$.

实施例 11：化合物 11 的合成

2-丙烯酰胺基-N- (3- (3,5-二甲氧基苯乙基) -1H-吡唑-5-基) -4- (三氟甲氧基) 苯甲酰胺



- 5 步骤一：向 1-溴-2-硝基-4- (三氟甲氧基) 苯 (11-1, 1.00 g, 3.50 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 CuCN (313 mg, 3.5 mmol)。150℃反应 1 h。加入甲苯 (5 mL)，继续回流 1 h。反应液倒至冰水 (50 mL) 中，乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取，有机相用饱和盐水 (50 mL) 洗涤。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩干，粗品用硅胶色谱法(石油醚：乙酸乙酯 =1: 0-15: 1)纯化得黄色油状物 2-硝基-4- (三氟甲氧基) 苯甲腈
- 10 (11-2, 710 mg, 收率：87.9 %)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.40~8.35 (m, 2H), 8.06~8.04 (m, 1H).

- 步骤二：将 2-硝基-4- (三氟甲氧基) 苯甲腈 (11-2, 400 mg, 1.72 mmol) 用 aq. 55% 硫酸 (10 mL) 溶解后加热至 120℃反应 16 h。反应液降至室温，倒至冰水 (50 mL) 中，乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取，有机相用 aq. 10%NaOH 溶液 (50 mL) 洗。水相用稀盐酸
- 15 调 pH~2 后乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取，合并萃取液，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得白色固体 2-硝基-4- (三氟甲氧基) 苯甲酸 (11-3, 374 mg, 收率：86.4 %)。

LCMS: m/z 250.1 [M-H] $^-$.

- 步骤三：0℃, Ar 保护下向 2-硝基-4- (三氟甲氧基) 苯甲酸 (11-3, 250 mg, 0.99 mmol) 的甲醇 (2 mL) 和乙腈 (16 mL) 溶液中滴加三甲基硅烷化重氮甲烷 (2.0 M in hexanes, 1.0 mL, 2.0 mmol)。室温反应 2 h。反应液减压浓缩近干，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，饱和盐水 (100 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，通过 Prep-TLC (乙酸乙酯：石油醚=1: 16) 纯化无色透明液体得 2-硝基-4- (三氟甲氧基) 苯甲酸甲酯 (11-4,
- 20 226 mg, 收率：85.6%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.05 (s, 3H).

步骤四：向 2-硝基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯 (**11-4**, 188 mg, 0.66 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 30 mg)。真空氢气置换 3 次。氢气 (气球) 氛围下
5 室温搅拌 16 h。反应液硅藻土过滤，滤液浓缩至干得浅棕色油状物 2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯 (**11-5**, 146 mg, 收率: 94.1%)。

LCMS: m/z 236.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤五：0°C, Ar 保护下向 2-氨基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯粗品 (**11-5**, 146 mg, 0.62 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中依次加入三乙胺 (101 mg, 1.00 mmol) 和丙烯酰
10 氯 (73 mg, 0.81 mmol)。室温搅拌 3 h。反应液倒至冰水 (50 mL) 中，二氯甲烷 (3 $\times$ 50 mL) 萃取，饱和盐水 (50 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1: 80-1: 15) 纯化得 2-丙烯酰胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯 (**11-6**, 178 mg, 收率: 99.3%)。

LCMS: m/z N/A $[\text{M}+\text{H}]^+$.

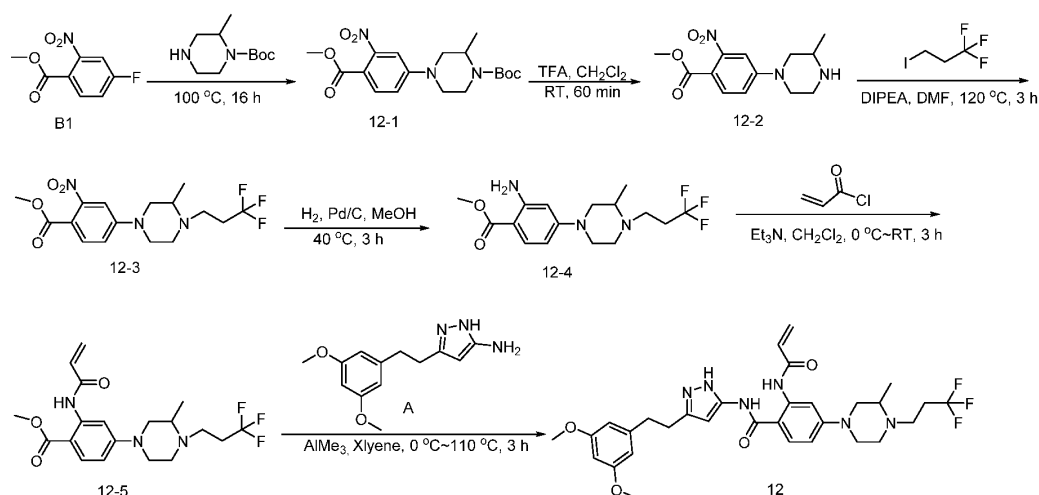
步骤六：0°C, Ar 保护下向 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (**A**, 155 mg, 0.63 mmol) 用二甲苯 (5 mL) 悬浊液中缓慢加入 AlMe_3 (2.0 M, 0.9 mL, 1.84 mmol)。滴毕，
0°C 继续搅拌 1 h。滴加 2-丙烯酰胺基-4-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯 (**11-6**, 178 mg, 0.62 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 溶液。升至 110°C 搅拌反应 3 h。反应液倒至冰水 (50 mL) 中，
20 乙酸乙酯 (3 $\times$ 50 mL) 萃取，饱和盐水 (50 mL) 洗。合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩至干，硅胶色谱法 (乙酸乙酯: 石油醚=1: 50 ~ 1: 15) 纯化后 Prep-TLC (乙酸乙酯: 石油醚=1: 1) 纯化得 2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺 (化合物 11, 34 mg, 收率: 10.9%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11.41 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.44 (s, 1H),
25 6.35-6.3 (m, 4H), 5.84-5.81 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 2.98-2.91 (m, 4H).

LCMS: m/z 505.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 12: 化合物 12 的合成

2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(3-甲基-4-(3,3,3-
30 三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺



步骤一：将 4-氟-2-硝基苯甲酸甲酯 (**B1**, 2.00 g, 10.04 mmol), 2-甲基-1-叔丁氧羰基哌嗪 (2.41 g, 12.05 mmol) 和 K_2CO_3 (2.78 g, 20.08 mmol) 溶解在 DMF (20 mL) 中。加热到 100 °C 搅拌反应 16 h。反应液加乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 饱和盐水洗 (2 × 150 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法 (0 至 50% 梯度的乙酸乙酯: 石油醚) 纯化得黄色固体 4-(4-(甲氧基羰基)-3-硝基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (**12-1**, 1.6 g, 收率: 42%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.54-3.51 (m, 1H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

步骤二：向 4-(4-(甲氧基羰基)-3-硝基苯基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (**12-1**, 1.6 g, 4.21 mmol) 的 CH_2Cl_2 (20 mL) 中滴加 TFA (4 mL)。室温搅拌 60 min。反应液减压浓缩至干, 加 CH_2Cl_2 (50 mL) 稀释, 饱和碳酸氢钠 (50 mL) 洗, 饱和盐水洗 (2 × 50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得黄色固体 4-(3-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**12-2**, 1.2 g, 收率: 100%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.04-2.98 (m, 3H), 2.66 (dd, $J = 12.0, 10.4$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

步骤三：向 4-(3-甲基哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**12-2**, 600 mg, 2.15 mmol) 和 DIPEA (1388 mg, 10.74 mmol) 的 DMF (20 mL) 中加入 1,1,1-三氟-3-碘丙烷 (2406 mg, 10.74 mmol)。反应加热到 120 °C 搅拌 3 h。反应液加乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 饱和盐水洗 (2 × 100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶

色谱法(0 至 50%梯度的乙酸乙酯:石油醚)纯化得黄色固体 4-(3-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**12-3**, 380 mg, 收率: 47%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.91 (dt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

步骤四: 向 4-(3-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**12-3**, 380 mg, 1.01 mmol) 的 MeOH (10 mL) 中加入 Pd/C (10%, 50 mg)。反应液 H₂ 置换三次后加热到 40℃ 搅拌 3 h。反应液过滤, 滤液减压浓缩至干得白色固体 2-氨基-4-(3-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (**12-4**, 290 mg, 收率: 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.68 (br, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.86 (dt, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 2.72-2.61 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.45 (td, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

步骤五: 0 °C, Ar 保护下向 2-氨基-4-(3-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (**12-4**, 290 mg, 0.84 mmol) 和 Et₃N (255 mg, 2.52 mmol) 的 CH₂Cl₂ (10 mL) 加入丙烯酰氯 (114 mg, 1.26 mmol)。室温搅拌反应 3 h。反应液倒入冰水 (30 mL) 中, CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) 萃取, 合并萃取液, 饱和盐水洗 (2 × 50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法(0 至 50%梯度的乙酸乙酯:石油醚)纯化得黄色固体 2-丙烯酰胺基-4-(3-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (**12-5**, 300 mg, 收率: 89%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 11.53 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.46 (td, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

步骤六: 0 °C, Ar 保护下向 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-胺 (A, 223 mg, 0.90 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 体系中滴加 AlMe₃ (2M in THF, 3.00 mmol)。0 °C 搅拌 60 min。滴加 2-丙烯酰胺基-4-(3-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (**12-5**, 300 mg, 0.75 mmol) 的二甲苯 (3 mL) 溶液。反应加热到 110 °C 搅拌 3 h。反应液倒入冰水 (30 mL) 中, CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) 萃取, 合并萃取液, 饱和盐水洗 (2 × 50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物 Prep-HPLC 纯化得白色固体 2-

丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(3-甲基-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基) 苯甲酰胺 (化合物 12, 62.45 mg, 收率: 14%)。

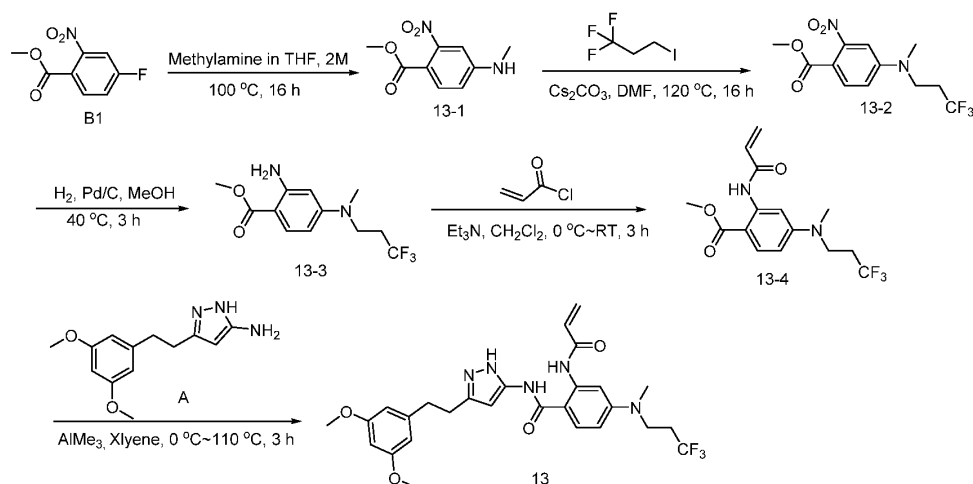
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.20 (s, 1H), 12.05 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.42-6.21 (m, 6H), 5.83 (dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.99-2.87 (m, 7H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.58-2.36 (m, 5H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ ppm -63.52.

LCMS: m/z 615.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 实施例 13: 化合物 13 的合成

2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯甲酰胺



步骤一: 将4-氟-2-硝基苯甲酸甲酯 (**B1**, 2.00 g, 10.04 mmol) 和甲胺 (2M, THF溶液, 20 mL) 的混合溶液在封管中加热到100 °C搅拌反应16 h。反应液减压浓缩至干, 残留物通过硅胶色谱法(0至40%梯度的乙酸乙酯: 石油醚)纯化得黄色固体4-(甲基氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**13-1**, 1.2 g, 收率: 57%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H).

步骤二: 向 4-(甲基氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**13-1**, 1.10 g, 5.23 mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.53 g, 26.17 mmol) 的 DMF (15 mL) 中加入 1,1,1-三氟-3-碘丙烷 (5.86 g, 26.17 mmol)。反应加热到 120 °C 搅拌 16 h。反应液加乙酸乙酯 (40 mL) 稀释, 饱和盐水洗 (2 × 100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法(0 至 50% 梯度

的乙酸乙酯:石油醚)纯化后再 Prep-TLC (石油醚: 乙酸乙酯)得黄色固体 4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**13-2**, 90 mg, 收率: 5.6%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -65.15.

步骤三: 向 4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (**13-2**, 90 mg, 1.01 mmol) 的 MeOH (5 mL) 中加入 Pd/C (10%, 20 mg)。反应液 H₂ 置换三次后加热到 40 °C 搅拌 3 h。反应液过滤, 滤液减压浓缩至干得白色固体 2-氨基-4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯甲酸甲酯 (**13-3**, 75 mg, 收率: 92%)。

LCMS: m/z 277.0 [M+H]⁺.

步骤四: 0 °C, Ar 保护下向 2-氨基-4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯甲酸甲酯 (**13-3**, 75 mg, 0.27 mmol) 和 Et₃N (82 mg, 0.81 mmol) 的 CH₂Cl₂ (5 mL) 加入丙烯酰氯 (37 mg, 0.41 mmol)。室温搅拌反应 3 h。反应液倒入冰水 (20 mL) 中, CH₂Cl₂ (2 × 20 mL) 萃取, 合并萃取液, 饱和盐水洗 (2 × 50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物通过硅胶色谱法(0 至 50%梯度的乙酸乙酯:石油醚)纯化得淡黄色固体 2-丙烯酸酰胺基-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)苯甲酸甲酯 (**13-4**, 32 mg, 收率: 36%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 11.58 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.44 - 6.29 (m, 3H), 5.79 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ ppm -65.13.

步骤五: 0 °C, Ar 保护下向 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (**A**, 36 mg, 0.15 mmol) 的二甲苯 (2 mL) 体系中滴加 AlMe₃ (2M in THF, 0.3 mL)。0 °C 搅拌 60 min。滴加 2-丙烯酸酰胺基-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)苯甲酸甲酯 (**13-4**, 32 mg, 0.10 mmol) 的二甲苯 (2 mL) 溶液。反应加热到 110 °C 搅拌 3 h。反应液倒入冰水 (30 mL) 中, EtOAc (2 × 20 mL) 萃取, 合并萃取液, 饱和盐水洗 (2 × 50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 将得到的残留物 Prep-HPLC 纯化得白色固体 2-丙烯酸酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯甲酰胺甲酸盐 (化合物 13, 10.31 mg, 收率: 20%)。

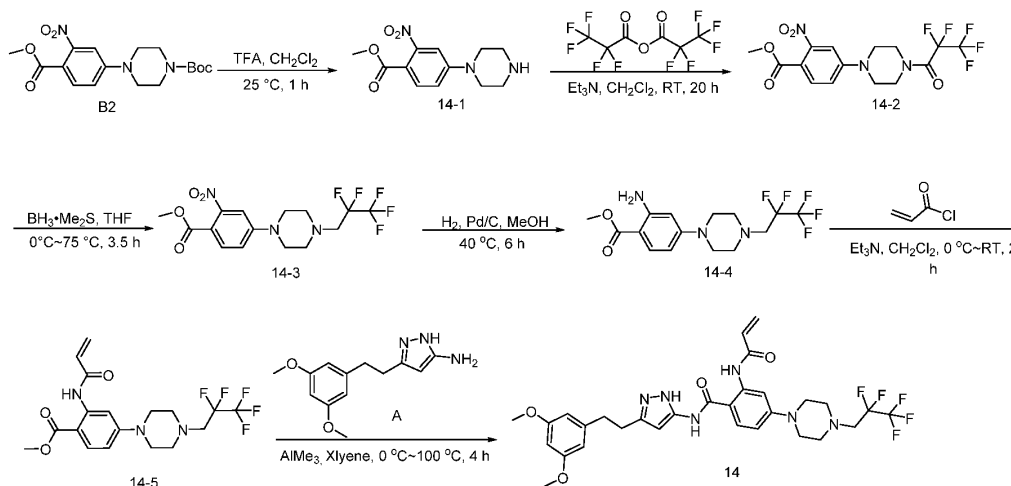
¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ ppm 8.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.37-6.30 (m, 7H), 5.84-5.80 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 8H), 3.07 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 2H).

^{19}F NMR (376 MHz, MeOD- d_4): δ ppm -66.64.

LCMS: m/z 546.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 14: 化合物 14 的合成

- 5 2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(4-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌嗪-1-基) 苯甲酰胺



- 步骤一: 0 °C 下向 4-(4-(甲氧基羰基)-3-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(**B2**, 4.6 g, 12.59 mmol)的二氯甲烷 (40 mL) 溶液中滴加 TFA (20 mL)。逐渐升至 25 °C 反应 1 h。TLC 监测反应完全。反应液减压浓缩至干, 残留物加乙酸乙酯 (200 mL) 溶解, 饱和 NaHCO_3 (3×300 mL) 洗, 饱和盐水 (300 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 粗品用石油醚: 乙酸乙酯=10:1 打浆得黄色固体 2-硝基-4-(哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(**14-1**, 3.0 g, 收率: 91%)。

LCMS: m/z 266.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 步骤二: Ar 保护下向 2-硝基-4-(哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(**14-1**, 1.7 g, 6.41 mmol)和三乙胺(8 mL)的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中加入 2,2,3,3,3-五氟丙酸酐(2.4 g, 7.69 mmol)。Ar 保护下室温搅拌反应 20 h。TLC 监测基本反应完全。向反应液中加二氯甲烷 (150 mL) 稀释, 饱和盐水 (2×150 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1-5:1) 纯化得黄色固体 2-硝基-4-(4-(2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(**14-2**, 2.4 g, 收率: 92 %)。

LCMS: m/z 412.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三: 0 °C, Ar 保护下向 2-硝基-4-(4-(2-(2,2,3,3,3-五氟丙酰基)哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(**14-2**, 1.6 g, 3.89 mmol)的 THF (30 mL) 溶液中滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10 M in THF,

1.95 mL, 19.45 mmol)。室温搅拌 5 min 后升温至 70℃中反应 3.5 h。TLC 监测反应完全。反应液降温至 0℃后缓慢滴加 MeOH (15 mL) 淬灭。搅拌 10 min 后浓缩除去溶剂大部分溶剂, 加二氯甲烷 (150 mL) 稀释, 水洗 (3×100 mL)、饱和盐水洗 (150mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 纯化得黄色
5 固体 2-硝基-4-(4-(2-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**14-3**, 1.17 g, 收率: 76 %)。

LCMS: m/z 398.1 [M+H]⁺.

步骤四: 向 2-硝基-4-(4-(2-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**14-3**, 1.17 g, 2.94 mmol)的 MeOH (50 mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 200 mg)。H₂ 环境下 40℃
10 反应 6 h。TLC 监测反应完全。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 粗品经硅胶色谱法纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1~5:1) 得淡黄色固体 2-氨基-4-(4-(2-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**14-4**, 1.0 g, 收率: 92 %)。

LCMS: m/z 368.4 [M+H]⁺.

步骤五: 0℃, Ar 保护下向 2-氨基-4-(4-(2-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲
15 酸甲酯(**14-4**, 1.0 g, 2.72 mmol)和三乙胺 (2.2 g, 21.78 mmol)的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中滴加丙烯酰氯(740 mg, 8.17 mmol)的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。30℃搅拌反应 2 h, TLC 监测反应完全。反应液倒入冰水 (100 mL) 中, 二氯甲烷萃取 (2×50 mL), 合并有机相, 饱和盐水洗 (2×50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=100:1-50:1) 纯化得淡黄色固体 2-丙烯酰胺基-4-(4-(4-(2,2,3,3,3-五氟丙基)
20 哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**14-5**, 550 mg, 收率: 48 %)。

LCMS: m/z 422.4 [M+H]⁺.

步骤六: 0℃, Ar 保护下向 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺(**A**, 65 mg, 0.26 mmol) 的二甲苯 (5 mL) 悬浊液中滴加 AlMe₃ (2 M, THF 溶液, 0.36 mL, 0.71 mmol)。0℃下搅拌 30 min 后再加入 2-丙烯酰胺基-4-(4-(4-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌嗪-1-基)苯
25 甲酸甲酯(**14-5**, 100 mg, 0.24 mmol)的二甲苯 (2 mL) 溶液。室温搅拌 30 min 后加热至 100℃反应 4 h。LC-MS 和 TLC 监测反应完全。反应液冷却至室温后倒入冰水 (50 mL) 中, 加乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相, 水洗 (2×50 mL), 饱和盐水洗 (2×50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=40:1) 纯化得 110 mg 黄色固体。所得固体再经 Prep-HPLC 纯化得白色固体 2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-
30 二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-4-(4-(2,2,3,3,3-五氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(化合物 14, 20 mg, 收率: 13 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.22(s, 1H), 12.02(s, 1H), 10.59(s, 1H), 8.22(s,

1H), 7.92(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.72(d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.42-6.22(m, 6H), 5.84 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.72(s, 6H), 3.36-3.29(m, 6H), 2.88(s, 4H), 2.76(s, 4H).

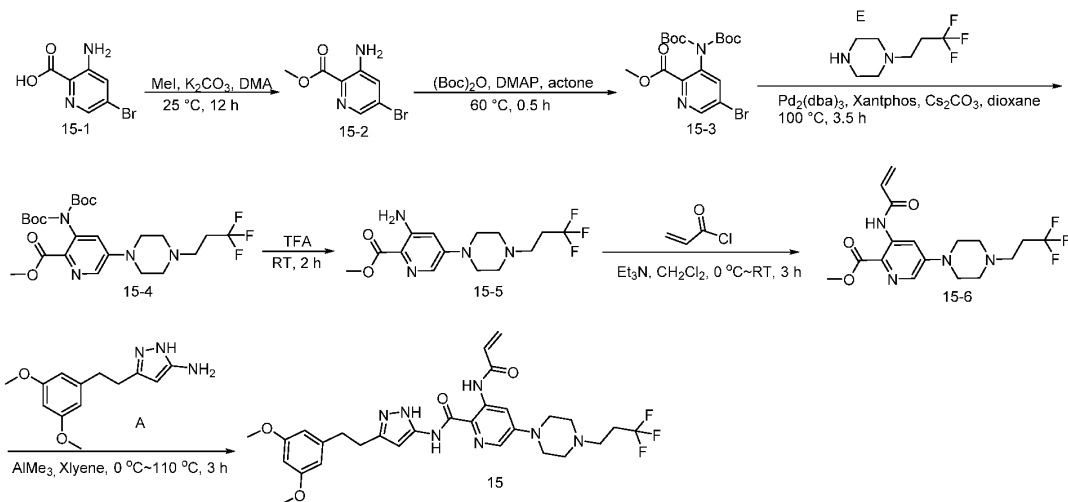
¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆): δ ppm -82.82, -117.79.

LCMS: m/z 637.6 [M+H]⁺.

5

实施例 15: 化合物 15 的合成

3-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺



步骤一: 向3-氨基-5-溴吡啶甲酸(**15-1**, 9.0 g, 41.47 mmol)的DMA (150 mL)溶液中加入碳酸钾(11.2 g, 82.94 mmol)和碘甲烷 (8.8 g, 82.94 mmol)。Ar保护下于25 °C搅拌反应12 h。TLC监测反应完全。反应液加乙酸乙酯(400 mL)稀释, 水(3×500 mL)洗, 饱和盐水(2×400 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法(石油醚: 乙酸乙酯=10:1-3:1)纯化得淡黄色固体3-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯(**15-2**, 8.9 g, 收率: 93%)。

LCMS: m/z 231.3 [M+H]⁺.

步骤二: 向3-氨基-5-溴吡啶甲酸甲酯(**15-2**, 1.2 g, 5.19 mmol)的乙腈 (30 mL)溶液中加入DMAP(1.27 g, 10.39 mmol)和二碳酸二叔丁酯(2.27 g, 10.39 mmol)。Ar环境下逐渐升温至60 °C搅拌反应0.5 h。TLC监测反应完全。反应液冷却至室温。加乙酸乙酯(200 mL)稀释, 水洗(3×150 mL), 饱和盐水(2×150 mL)洗, 无水硫酸钠干燥浓缩, 经柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)得类白色固体5-溴-3-(二(叔丁氧羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯(**15-3**, 1.6 g, 收率: 71%)。

LCMS: m/z 433.3 [M+H]⁺.

步骤三: 向 5-溴-3-(二(叔丁氧羰基)氨基)吡啶甲酸甲酯(**15-3**, 1.25 g, 2.90 mmol),

1-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪(中间体 **E**, 634 mg, 3.48 mmol), Xantphos (670 mg, 1.16 mmol), Cs_2CO_3 (4.72 g, 14.49 mmol) 的 1,4-二氧六环 (30 mL) 溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (530 mg, 0.58 mmol)。Ar 环境下 100℃ 搅拌反应 3.5 h。TLC 监测反应完全。反应液冷却至室温, 加乙酸乙酯 (300 mL) 稀释, 水洗 (3×150 mL), 饱和盐水 (2×150 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 5 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=50:1) 纯化得棕黄色固体 3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯(**15-4**, 1.3 g, 收率: 84 %)。

LCMS: m/z 533.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤四: 将 3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶 10 甲酸甲酯(**15-4**, 1.3 g, 2.44 mmol) 溶于 TFA (15 mL) 中。室温搅拌反应 2 h。TLC 监测反应完全。反应液倒入冰的饱和 NaHCO_3 (50 mL) 溶液中。乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaHCO_3 (50 mL) 洗, 饱和盐水 (100 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=70:1~40:1) 纯化得淡黄色固体 3-氨基-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯(**15-5**, 710 mg, 收率: 87 %)。

15 LCMS: m/z 333.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤五: 0℃, Ar 保护下向 3-氨基-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯(**15-5**, 710 mg, 2.14 mmol) 和三乙胺 (1.8 g, 17.09 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中滴加丙烯酰氯 (580 mg, 6.41 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。加毕, 自然升至室温反应 1.5 h。TLC 监测反应完全。反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 二氯甲烷 (3×40 mL) 萃取, 合并 20 有机相, 饱和盐水洗 (2×50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇=50:1) 得淡黄色固体 3-丙烯酰胺基-5-(4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯(**15-6**, 580 mg, 收率: 70 %)。

LCMS: m/z 387.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤六: 0℃, Ar 保护下向 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡啶-5-胺(**A**, 218 mg, 0.883 25 mmol) 的二甲苯 (8 mL) 悬浊液中滴加 AlMe_3 (1.2 mL, 2 M in THF, 2.407 mmol)。0℃ 搅拌反应 30 min 后再加入 3-丙烯酰胺基-5-(4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸甲酯(**15-6**, 310 mg, 0.802 mmol) 的二甲苯 (7 mL) 溶液。加毕, 自然升至室温搅拌 30 min, 再升温至 100℃ 反应 4 h。LC-MS 和 TLC 监测反应完全。冷却至室温后将反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 加乙酸乙酯 (50 mL), 搅拌 5 min, 滤去絮状物, 分液, 水相用乙 30 酸乙酯萃取 (2×25 mL), 合并有机相, 水洗 (2×50 mL), 饱和盐水洗 (2×50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶色谱法 (二氯甲烷: 甲醇=50:1) 纯化得 170 mg 黄色固体。所得固体再经 Prep-HPLC 纯化得白色固体 3-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧

基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-5-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶酰胺(化合物 15, 45 mg, 收率: 9%)。

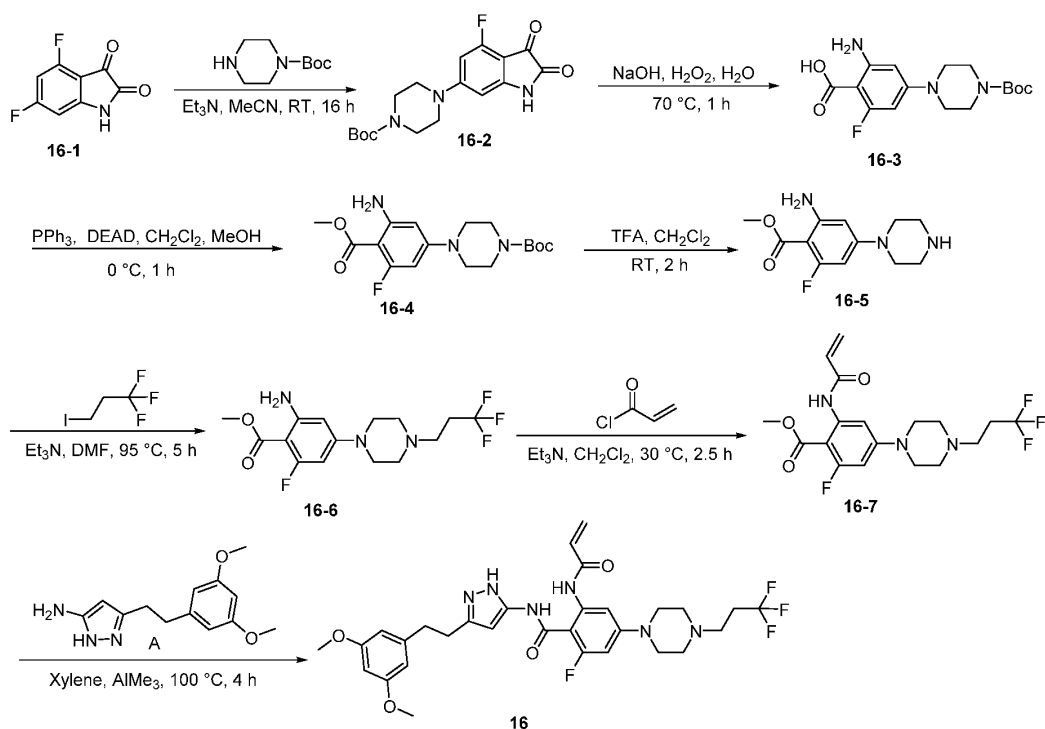
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.29 (s, 1H), 12.13(s, 1H), 10.23(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.17(s, 1H), 6.48-6.27(m, 6H), 5.91(d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.77-3.33(m, 4H), 2.88(s, 4H), 2.58-2.50(m, 8H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -63.55.

LCMS: m/z 602.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 16: 化合物 16 的合成

2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基)-6-氟-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基) 苯甲酰胺



步骤一: 向4,6-二氟吡唑-2,3-二酮(16-1, 2.0 g, 10.92 mmol)的乙腈(40 mL)溶液中加入哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.0 g, 10.92 mmol)和三乙胺(2 mL)。氩气环境下室温反应16 h。TLC显示基本反应完全。过滤, 滤饼乙酸乙酯淋洗得黄色固体4-(4-氟-2,3-二氧吡唑-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(16-2, 850 mg, 收率: 22%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.34 (dd, $J = 9.6$ Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.08 (d, $J = 1.6$

Hz, 1 H), 3.56~3.54 (m, 4 H), 3.47~3.46 (m, 4 H), 1.40 (s, 9 H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 108.62.

LCMS: m/z 350.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二: 将 4-(4-氟-2,3-二氧吡啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**16-2**, 500 mg, 1.43 mmol)溶于氢氧化钠(687 mg, 17.17 mmol)的水(15 mL)溶液中。升温至 70℃, 缓慢滴加双氧水(30%, 406 mg, 3.58 mmol)。加毕, 继续反应 1 h。TLC 显示基本反应完全。加乙酸乙酯(20 mL)和少许冰块, 用 aq. 2N 盐酸调 pH=4。分液, 水相乙酸乙酯萃取(2×20 mL), 合并有机相, 饱和盐水(40 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得黄色固体 2-氨基-4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氟苯甲酸(**16-3**, 480 mg, 收率: 98%)。

LCMS: m/z 284.1 $(\text{M}+\text{H}-56)^+$.

步骤三: 0℃, 氩气保护下向 2-氨基-4-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-6-氟苯甲酸(**16-3**, 400 mg, 77%, 1.18 mmol), 三苯基磷(340 mg, 1.30 mmol)和甲醇(1 mL)的二氯甲烷(10 mL)溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯(226 mg, 1.30 mmol)。加毕继续反应 1 h。TLC 监测反应完全。反应液加二氯甲烷(50 mL)稀释后用饱和盐水(2×50 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5: 1)得类白色固体 4-(3-氨基-5-氟-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**16-4**, 140 mg, 收率 33%)。

步骤四: 向 4-(3-氨基-5-氟-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**16-4**, 140 mg, 0.40 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中滴加三氟乙酸(2 mL)。室温搅拌反应 2 h。TLC 监测反应完全。反应液加二氯甲烷(20 mL)稀释后用饱和碳酸氢钠溶液(2×30 mL)洗, 无水硫酸钠干燥浓缩得淡黄色固体 2-氨基-6-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**16-5**, 136 mg)。粗品直接用于下一步。

LCMS: m/z 254.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤五: 将 2-氨基-6-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**16-5**, 136 mg, 0.40 mmol), 1,1,1-三氟-3-碘丙烷(445 mg, 1.98 mmol)以及三乙胺(200 mg, 1.98 mmol)溶于 DMF(10 mL)溶液中。氮气保护, 95℃反应 5 h。反应液用乙酸乙酯(50 mL)稀释, 水(2×40 mL)洗, 饱和盐水(2×40 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得淡黄色固体 2-氨基-6-氟-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**16-6**, 94 mg, 两步收率: 68%)。

LCMS: m/z 350.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤六: 氩气保护下向 2-氨基-6-氟-4-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(**16-6**, 94 mg, 0.27 mmol)和三乙胺(218 mg, 2.15 mmol)溶于二氯甲烷(9 mL)溶液中滴加丙烯酰氯(73 mg, 0.81 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液。30℃反应 2.5 h。TLC 监测反

应完全。反应液倒入冰水 (20 mL) 中, 二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相, 饱和盐水 (40 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=5:1) 得黄色固体 2-丙烯酸酰胺基-6-氟-4- (4- (3,3,3-三氟丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(**16-7**, 100 mg, 收率: 92 %)。

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): ppm 11.54 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.44~6.23 (m, 3H), 5.80 (dd, *J* = 10.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.41~3.39 (m, 4 H), 2.67~2.56 (m, 6H), 2.36 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 Hz, CDCl₃): ppm 65.29, 101.98.

LCMS: *m/z* 404.4 [M+H]⁺.

步骤七: 0℃, 氩气保护下向 3- (3,5-二甲氧基苯乙基) -1H-吡唑-5-胺(**16-7**, 67 mg, 0.27 mmol)的二甲苯 (4 mL) 体系中滴加三甲基铝 (2 M in THF, 0.37 mL, 0.74 mmol)。0℃ 搅拌 20 min 后滴加 2-丙烯酸酰胺基-6-氟-4- (4- (3,3,3-三氟丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(**16-7**, 100 mg, 0.25 mmol) 的二甲苯 (4 mL) 溶液。加毕, 逐渐升温至 100℃ 反应 4 h。TLC 监测反应完全。反应液加入二氯甲烷和甲醇 (v/v = 10/1, 50 mL) 的混合溶剂稀释, 冰水 (3×30 mL) 洗, 饱和盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=50:1) 得浅黄色固体 (78 mg)。所得固体再经过 Prep-HPLC 纯化得类白色固体 (18 mg, TFA 盐)。氨水游离后再用 C18 纯化得白色固体 2-丙烯酸酰胺基-N- (3- (3,5-二甲氧基苯乙基) -1H-吡唑-5-基) -6-氟-4- (4- (3,3,3-三氟丙基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰胺(化合物 **16**, 8.1 mg, 收率: 5%)。

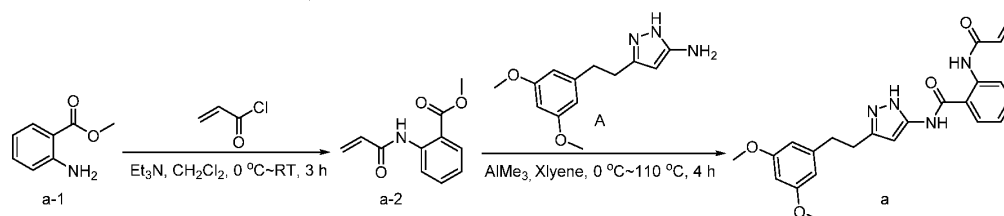
¹H NMR (400 Hz, DMSO-d₆): ppm 12.14 (brs, 1H), 10.54 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.63-6.61 (m, 1H), 6.41-6.19 (m, 6H), 5.79 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.25 (brs, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.56-2.54 (m, 8H).

¹⁹F NMR (376 Hz, DMSO-d₆): ppm 63.55, 109.29.

LCMS: *m/z* 619.7 [M+H]⁺.

对照化合物 a 的合成

2-丙烯酸酰胺基-N- (3- (3,5-二甲氧基苯乙基) -1H-吡唑-5-基) 苯甲酰胺



参考公开的合成方法，得到对照化合物 a。

步骤一：0℃，Ar 保护下向 2-氨基苯甲酸甲酯 (**a-1**, 1.0 g, 6.6 mmol) 和三乙胺 (2.0 g, 19.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中滴加的丙烯酰氯 (778 mg, 8.6 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液。缓慢升温到室温反应 3 h。LCMS 显示反应完全。反应液加二氯甲烷 (50 mL) 稀释，用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠洗涤，干燥，过滤，减压浓缩至干，通过硅胶色谱法 (石油醚：乙酸乙酯= 20: 1) 得 2-丙烯酰氨基苯甲酸甲酯 (**a-2**, 940 mg, 收率: 69.3%)。

LCMS: m/z 206.2 [M+H]⁺.

步骤二：0℃，Ar 保护下向 2-丙烯酰氨基苯甲酸甲酯 (**a-2**, 130 mg, 0.53 mmol) 的二甲苯 (15 mL) 悬浊液中滴加三甲基铝 (0.75 mL, 1.5 mmol)。0℃下反应 1 h。将 3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-胺 (A, 103 mg, 0.53 mmol) 加入到反应液中，升温到 110℃，反应 4 h。LCMS 显示反应完全。反应液用冰水淬灭。乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠洗，干燥，过滤，减压浓缩至干，通过硅胶色谱法 (二氯甲烷：甲醇= 10: 1) 和 prep-HPLC 得 2-丙烯酰胺基-N-(3-(3,5-二甲氧基苯乙基)-1H-吡唑-5-基) 苯甲酰胺 (化合物 a, 48 mg, 收率: 22.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.46 (brs, 1H), 8.69 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.35 (s, 3H), 6.32-6.28 (m, 1H), 5.80-5.77 (m, 1H), 3.78(s, 6H), 2.97-2.90 (m, 4H).

LCMS: m/z 421.0 [M+H]⁺.

FGFR 不可逆抑制剂与 FGFR 形成共价键的质谱确认

以化合物 **1** 为例，与 FGFR1 孵育，用质谱检测蛋白与化合物复合物的分子量。

操作步骤: 纯化的 FGFR1(456-763) 激酶结构域蛋白，用 20mM Tris-HCL pH8.0, 150mM NaCl 的蛋白缓冲液稀释蛋白至终浓度约为 20 μM (800ng/μl)。采用 100ul 的孵育体系，按照蛋白与化合物摩尔比 1: 5 的比例，在实验组中加入终浓度为 100 μM 的化合物 **1**；对照组中加入 DMSO，两组中控制 DMSO 的量为体系体积的 1%。将实验组和对照组同时在冰上孵育 2 小时，随后用 4 倍体积丙酮在 -20 稀释过夜，16000×g 离心 10min 后，沉淀用 0.1% 的甲酸重悬上样，进行质谱数据的采集。

样品	平均分子量, Da	Apex RT/min	△分子量
DMSO+FGFR1(456-763)	35747.8	11.14	598

化合物 1+ FGFR1(456-763)	36345.5	10.79	
化合物 1	600.2		

以上数据表明, FGFR1 蛋白的平均分子量为 35747.8; 化合物 1 与 FGFR1 形成复合物的分子量为 36345.5, 分子量增加了 598, 这与化合物 1 的分子量(600)非常相近, 在测量误差范围之内。该实验表明, 化合物 1 与 FGFR1 蛋白形成了不可逆共价结合。

5

FGFR 抑制剂的酶学活性测试-Caliper 模型

化合物对 FGFR 酶活的抑制是通过 Caliper 技术来检测的。模型中所采用试剂如下:
 FGFR4 (Invitrogen, Cat.No PR4380A, Lot. No. 1856505A); FGFR1 (Carna, Cat.No 08-133, Lot. No. 12CBS-0123K); P22 peptide (GL Biochem, Cat. No. 112393, Lot. No. P170622-SL112393); ATP (Sigma, Cat. No. A7699-1G, CAS No. 987-65-5); 96-well plate (Corning, Cat. No. 3365, Lot. No. 22008026); 384-well plate (Corning, Cat. No. 3573, Lot. No. 12608008)。具体操作如下:

1. 准备 1X 激酶缓冲液(20 mM HEPES, pH 7.5, 0.0015% Brij-35)和反应终止缓冲液(100 mM HEPES, pH 7.5, 0.015% Brij-35, 0.2% Coating Reagent #3, 50 mM EDTA)
- 15 2. 化合物首先被系列稀释在 5%的 DMSO 溶液中, 在 384 孔板中加入 5 μ L 化合物溶液, 化合物最高终浓度为 1 μ M, 三倍稀释, 10 个浓度。
3. 在 384 孔板中加入 10 μ L 激酶溶液, 室温孵育 10 分钟。
4. 在 384 孔板中加入 10 μ L P22 多肽和 ATP 溶液, 在 28°C 反应特定时间后, 加入 25 μ L 反应终止缓冲液。
- 20 5. 用 Caliper 读值采集数据, 并计算抑制率: 抑制率= (max-conversion)/(max-min)*100。其中 max 是 DMSO 参照, conversion 是化合物处理读值, min 是最大抑制参照。采用 XLfit excel add-in version 5.4.0.8 软件计算化合物 IC₅₀ 值

部分实施例和对照物 (AZD4547) 对 FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 体外实验抑制试验结果如下表所示:

化合物编号	FGFR1 (nM)	FGFR2 (nM)	FGFR3 (nM)	FGFR4 (nM)
AZD4547	1.2	2.5	1.8	165
对照物 a	4.5	2.2	1.7	1.5
化合物 1	1.9	1.8	3.3	1.2
化合物 2	3.3	3.7	2.8	3.3

化合物 3	3.6	5.3	4.6	5.7
化合物 5	2.7	2.7	2.4	2.5
化合物 6	2.4	2.3	1.7	2.0
化合物 7	2.1	3.4	2.3	3.2
化合物 8	2.7	2.8	2.3	2.7
化合物 9	3.1	4.4	4.4	3.6
化合物 10	5.7	6.1	7.4	4.4
化合物 12	2.7	4.1	3.0	3.9
化合物 13	3.4	4.9	3.1	3.8
化合物 14	6.1	5.9	5.8	5.9
化合物 15	4.8	4.5	3.9	4.4

以上结果显示, AZD4547 对于 FGFR4 的抑制活性很差, 本系列化合物对于 FGFR4 的抑制活性非常强。

人肝癌细胞 Hep3B 存活试验

- 5 人肝癌 Hep3B 细胞株来源于 ATCC。细胞用 DMEM 液体培养基培养, 另外加入胎牛血清(10%FBS)、青霉素-链霉素(100,000 U/L)。细胞在培养基中保持 37℃、95%的湿度和 5%的二氧化碳。实验时将 Hep3B 细胞以每孔 3000 个细胞的密度铺种于 96 孔板中, 细胞悬液体积为每孔 100 μ L, 并培养细胞过夜, 使细胞附着。次日, 将各化合物以三倍梯度用 DMSO 稀释, 将 1 μ L 化合物 DMSO 溶液加入细胞培养基中, 同时以 1 μ L DMSO 作为
- 10 对照, 每个化合物的各浓度均设三个平行副孔。之后将细胞置于 37℃ 培养箱, 经连续 72 小时化合物处理后, 向细胞培养基中添加 50 μ L CellTiter-Glo (Promega, Madison WI), 并确定各孔的相对发光单位(RLU) 并计算细胞存活率和化合物活性(IC50)。

实施例 Hep3B 细胞抑制活性结果如下表所示:

化合物编号	Hep3B (nM)	化合物编号	Hep3B (nM)
AZD4547	263	对照化合物 a	5
化合物 1	1.4	化合物 9	2
化合物 2	0.8	化合物 10	3
化合物 3	3	化合物 12	0.5
化合物 5	9	化合物 13	12
化合物 6	3	化合物 14	7

化合物 7	6	化合物 15	12
化合物 8	8	化合物 16	0.3

化合物药代动力学实验

本发明化合物对药代动力学测定。本申请采用以下方法测定本申请的化合物药代动力学参数。

- 5 研究使用的健康雄性成年小鼠，每组动物单次灌胃给药 5-100mg/Kg。禁食从给药前 10 小时至给药后 4 小时。给药后不同时间点后采血，并测定化合物血浆含量(LC-MS/MS)。血浆浓度---时间关系用专业软件分析(winnonlin)，计算化合物的药代动力学参数。结果显示，相对于对照化合物 a，本发明化合物在口服药物峰浓度或者口服暴药量得到了显著提高。

化合物编号	口服给药剂量 (mg/Kg)	血浆暴露量 AUC: nM*hr	血浆峰浓度 Cmax: nM
对照化合物 a	15	404	377
化合物 1	15	2275	1218
化合物 2	15	7515	2585
化合物 10	15	2406	1248
化合物 12	15	1416	663
化合物 14	15	1150	344

10

Hep3B 移植瘤模型

本发明化合物在小鼠移植瘤上展示出了优秀的抑瘤活性。

- 细胞培养：人肝癌 Hep3B 细胞体外单层培养，培养条件为 1640 培养基中加 10%胎牛血清，100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素，37 °C 5%CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

动物：Balb/c nude 小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-22 克。由上海斯莱克实验动物有限公司或其它合格供应商提供。

- 20 肿瘤接种：将 0.2 mL (10×10⁶ 个+Matrixgel) Hep3B 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约 140~200 mm³ 时开始分组给药。

给药：配置化合物处方 (0.5%MC+0.5%Tween 80)，给药剂量为 0.3mg/Kg、1 mg/Kg、

2 mg/Kg、3mg/Kg，灌胃给药每天两次，连续 21 天。

实验指标：考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周三次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)评价。TGI(%)反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = [(1 - (某处理组给药结束时平均瘤体积 - 该处理组开始给药时平均瘤体积)) / (溶媒对照组治疗结束时平均瘤体积 - 溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)] \times 100\%$ 。本发明化合物的抑瘤活性 TGI 如下表所示：

化合物编号	口服给药剂量 每天两次	TGI %
溶媒对照组	0.5%MC+0.5%Tween	0
化合物 1	0.3 mpk	17
化合物 1	1 mpk	50
化合物 1	2 mpk	100
化合物 1	3 mpk	108

10 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。