



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109912594 A

(43)申请公布日 2019.06.21

(21)申请号 201910023729.3 *A61K 31/519*(2006.01)

(22)申请日 2014.04.18 *A61P 35/00*(2006.01)

(30)优先权数据 *A61P 35/02*(2006.01)

61/813,782 2013.04.19 US *A61P 19/00*(2006.01)

(62)分案原申请数据
201480028858.7 2014.04.18

(71)申请人 因赛特控股公司
地址 美国特拉华州

(72)发明人 孙亚平 鲁亮 姚文庆 卓金聪
吴良兴 徐美忠 钱定权 张丰雷
何春红

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

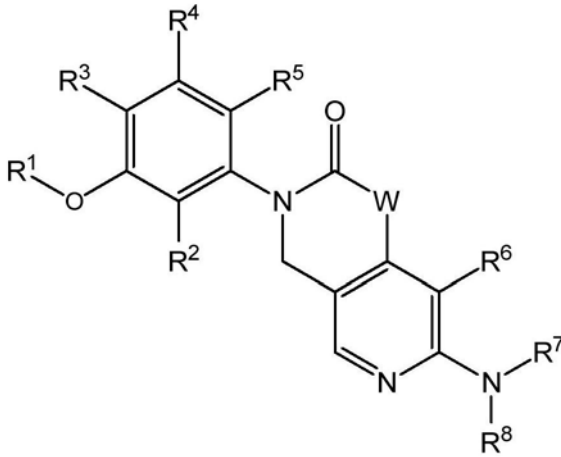
(51)Int. Cl.
C07D 471/04(2006.01)

权利要求书15页 说明书92页
序列表1页

(54)发明名称
作为FGFR抑制剂的二环杂环

(57)摘要
本发明涉及二环杂环及其药物组合物,其为一种或多种FGFR酶的抑制剂且适用于治疗FGFR相关疾病,诸如癌症。

1. 一种式I化合物:



I

或其药学上可接受的盐,其中:

W为NR⁹或O;

R¹为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₇环烷基;

R²、R³和R⁵各自独立地选自H、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、环丙基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b和S(O)₂NR^cR^d;

R⁴为H、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}或S(O)₂NR^{c1}R^{d1};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基和4-7元杂环烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}和S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}或S(O)₂NR^{c2}R^{d2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代;

各R^{6a}独立地选自Cy¹、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}和S(O)₂NR^{c2}R^{d2},其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆

炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： Cy^1 、卤基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 和 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ；

R^7 和 R^8 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C(O)R^A$ 、 $S(O)R^A$ 、 $S(O)_2R^A$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{7a} 的取代基取代；

各 R^{7a} 独立地选自 Cy^2 、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： Cy^2 、卤基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ ；

R^9 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{9a} 的取代基取代；

各 R^{9a} 独立地选自 Cy^3 、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： Cy^3 、卤基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ ；

各 R^A 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自 R^{7a} 的取代基取代；

Cy^1 、 Cy^2 和 Cy^3 各自独立地选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基，其各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a5} 、

SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；

各R^a、R^b、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

或任何R^c和R^d与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

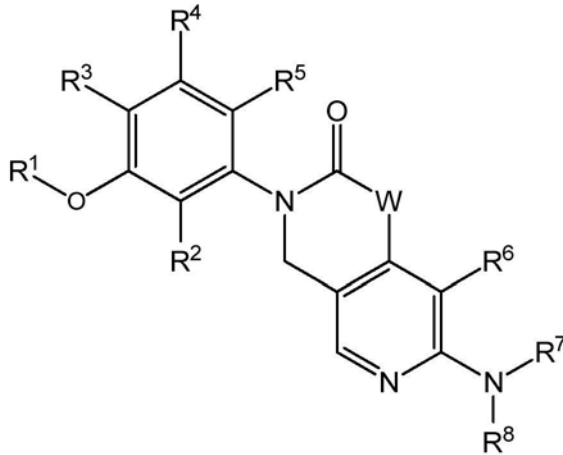
或任何R^{c1}和R^{d1}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基,其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

或任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:OH、CN、氨基、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;且

各 R^{e6} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基和CN。

2. 一种式I化合物:



I

或其药学上可接受的盐,其中:

W为 NR^9 ;

R^1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基;

R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、环丙基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$;

R^4 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷基、CN、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基或4-7元杂环烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^6 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)$

(O) $2NR^{c4}R^{d4}$ 、S(O) R^{b4} 、S(O) $NR^{c4}R^{d4}$ 、S(O) $2R^{b4}$ 和S(O) $2NR^{c4}R^{d4}$;

各 R^A 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自 R^{7a} 的取代基取代;

Cy^1 、 Cy^2 和 Cy^3 各自独立地选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、C(O) R^{b5} 、C(O) $NR^{c5}R^{d5}$ 、C(O) OR^{a5} 、OC(O) R^{b5} 、OC(O) $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、C(=NR^{e5}) R^{b5} 、C(=NR^{e5}) $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)2NR^{c5}R^{d5}$ 、S(O) R^{b5} 、S(O) $NR^{c5}R^{d5}$ 、S(O) $2R^{b5}$ 和S(O) $2NR^{c5}R^{d5}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、C(O) R^{b5} 、C(O) $NR^{c5}R^{d5}$ 、C(O) OR^{a5} 、OC(O) R^{b5} 、OC(O) $NR^{c5}R^{d5}$ 、C(=NR^{e5}) $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)2NR^{c5}R^{d5}$ 、S(O) R^{b5} 、S(O) $NR^{c5}R^{d5}$ 、S(O) $2R^{b5}$ 和S(O) $2NR^{c5}R^{d5}$;

各 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和环丙基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和环丙基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、C(O) R^{b6} 、C(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、C(O) OR^{a6} 、OC(O) R^{b6} 、OC(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、C(=NR^{e6}) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、S(O) R^{b6} 、S(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、S(O) $2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和S(O) $2NR^{c6}R^{d6}$;

各 R^{a1} 、 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{a2} 、 R^{b2} 、 R^{c2} 、 R^{d2} 、 R^{a3} 、 R^{b3} 、 R^{c3} 、 R^{d3} 、 R^{a4} 、 R^{b4} 、 R^{c4} 和 R^{d4} 、 R^{a5} 、 R^{b5} 、 R^{c5} 和 R^{d5} 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、C(O) R^{b6} 、C(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、C(O) OR^{a6} 、OC(O) R^{b6} 、OC(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、C(=NR^{e6}) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、S(O) R^{b6} 、S(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、S(O) $2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和S(O) $2NR^{c6}R^{d6}$;

或任何 R^c 和 R^d 与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基: C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、C(O) R^{b6} 、C(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、C(O) OR^{a6} 、OC(O) R^{b6} 、OC(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、C(=NR^{e6}) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、S(O) R^{b6} 、S(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、S(O) $2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 和S(O) $2NR^{c6}R^{d6}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、C(O) R^{b6} 、C(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、C(O) OR^{a6} 、OC(O) R^{b6} 、OC(O) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、C(=NR^{e6}) $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$;

基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

各R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}和R^{e5}独立地选自H、C₁₋₄烷基、CN、OR^{a6}、SR^{b6}、S(O)₂R^{b6}、C(O)R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和C(O)NR^{c6}R^{d6}；

各R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基和C₂₋₄炔基，其中所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和C₂₋₄炔基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；

或任何R^{c6}和R^{d6}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：OH、CN、氨基、卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；且

各R^{e6}独立地选自H、C₁₋₄烷基和CN。

3. 如权利要求1或2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中W为NR⁹。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁹为C₁₋₆烷基。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁹为甲基。

6. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁹为C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{9a}的取代基取代。

7. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁹为C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基或(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基和(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1或2个独立地选自卤基和C₁₋₄烷基的取代基取代。

8. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁹为苯基、2H-四唑-5-基、苯甲基、1H-吡唑-4-基甲基、环戊基或环丙基甲基，各自任选地经1或2个独立地选自F和甲基的取代基取代。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为甲基。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R²为卤基。

11. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R²为氟。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为H。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁴为OR^{a1}。

14. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁴为甲氧基。

15. 如权利要求1至14中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为卤基。

16. 如权利要求1至14中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为氟。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为H、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

18. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

19. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

20. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

21. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

22. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基。

23. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-5-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、1-乙基-1H-吡啶-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-4-基。

24. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基。

25. 如权利要求1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为吡啶基,任选地经1或2个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

26. 如权利要求1至25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、-C(O)R^A、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₆

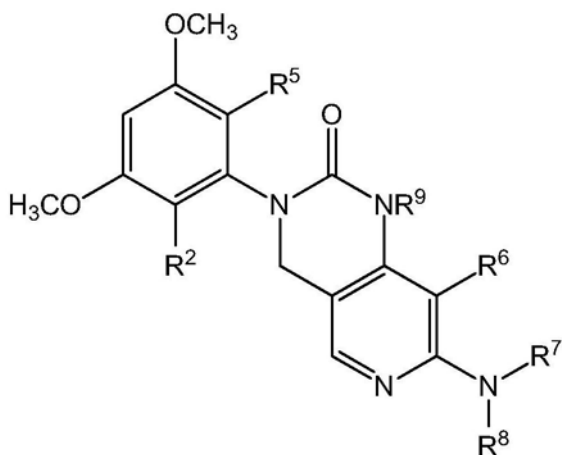
烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{7a}的取代基取代。

27. 如权利要求1至25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸各自独立地选自H、2-羟基丙基、-C(O)OCH₃、3-氟苯基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、2-吗啉代-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基和四氢呋喃-2-基甲基。

28. 如权利要求1至25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸之一为H。

29. 如权利要求1至25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸各自为H。

30. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式IIa:



IIa.

31. 如权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²为卤基。

32. 如权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²为氟。

33. 如权利要求30至32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为卤基。

34. 如权利要求30至32中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为氟。

35. 如权利要求30至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

36. 如权利要求30至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

37. 如权利要求30至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

38. 如权利要求30至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

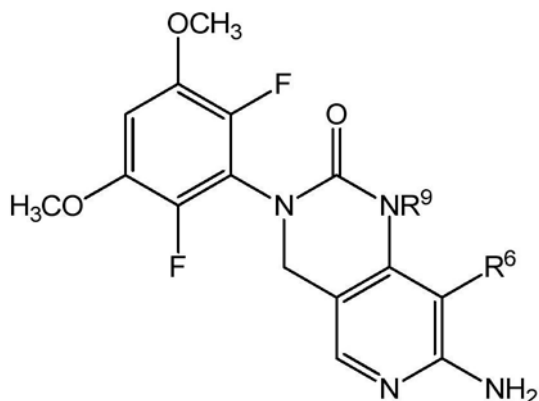
39. 如权利要求30至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

40. 如权利要求30至34中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

41. 如权利要求30至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为C₁₋₆烷基。

42. 如权利要求30至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为甲基。

43. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式IIb:



IIb.

44. 如权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

45. 如权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

46. 如权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

47. 如权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

48. 如权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

49. 如权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

50. 如权利要求43至49中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为C₁₋₆烷基。

51. 如权利要求43至49中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为甲基。

52. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-氟苯基)-1-甲基-3,4-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-3-基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-4-基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-苯基乙烯基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-8-苯甲基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;和

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

或前述任一者的药学上可接受的盐。

53. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基甲酸甲酯;

7-氨基-1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

7-氨基-1-环戊基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

7-氨基-1-(3,5-二氟苯甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶

并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;和

7-氨基-8-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮,

或前述任一者的药学上可接受的盐。

54. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

55. 如权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制FGFR酶的药物中的用途。

56. 如权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

57. 如权利要求56所述的用途,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胆囊癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、白血病、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、毛细细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、神经胶母细胞瘤、黑素瘤和横纹肌肉瘤。

58. 如权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨髓增生性病症的药物中的用途。

59. 如权利要求58所述的用途,其中所述骨髓增生性病症选自真性红细胞增多症、自发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。

60. 如权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨骼或软骨细胞病症的药物中的用途。

61. 如权利要求60所述的用途,其中所述骨骼或软骨细胞病症选自软骨发育不全、季肋发育不全、侏儒症、致死性骨发育不全(TD)、阿佩尔综合征、克鲁宗综合征、杰克逊-韦斯综合征、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征)、斐弗综合征和颅缝早闭综合征。

62. 如权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗低磷酸盐血症的药物中的用途。

63. 如权利要求62所述的用途,其中所述低磷酸盐血症为X-连锁低磷酸血性佝偻病、常染色体隐性低磷酸血性佝偻病、常染色体显性低磷酸血性佝偻病或肿瘤诱发的骨软化症。

作为FGFR抑制剂的双环杂环

[0001] 本申请是申请日为2014年04月18日、申请号为201480028858.7(国际申请号为PCT/US2014/034662)、名称为“作为FGFR抑制剂的双环杂环”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及双环杂环及其药物组合物,其为一种或多种FGFR酶的抑制剂且适用于治疗FGFR相关疾病,诸如癌症。

[0003] 发明背景

[0004] 纤维母细胞生长因子受体(FGFR)为结合于纤维母细胞生长因子(FGF)配体的受体酪氨酸激酶。存在四种FGFR蛋白质(FGFR1-4),其能够结合配体且参与许多生理过程的调控,包括组织发育、血管生成、创伤愈合和代谢调控。在配体结合后,受体经历二聚和磷酸化,从而刺激蛋白激酶活性和募集许多细胞内停泊蛋白。这些相互作用有助于活化一系列细胞内信号传导路径,包括Ras-MAPK、AKT-PI3K和磷脂酶C,所述细胞内信号传导路径对细胞生长、增殖和存活而言较重要(评述于Eswarakumar等人,Cytokine&Growth Factor Reviews,2005中)。经FGF配体或FGFR的过度表达或FGFR中的活化突变所致的此路径的异常活化可导致肿瘤发展、进展和对常规癌症疗法具抗性。在人类癌症中,已描述引起配体非依赖性受体活化的遗传变化,包括基因扩增、染色体易位和体细胞突变。已揭示数千肿瘤样品的大规模DNA定序,FGFR路径的组分在人类癌症中最频繁地突变。许多这些活化突变与导致骨骼发育不良综合征的种系突变相同。导致人类疾病中的异常配体依赖性信号传导的机制包括FGF的过度表达和FGFR剪接中的变化,其使得受体具有较混杂的配体结合能力(评述于Knights和Cook Pharmacology&Therapeutics,2010;Turner和Grose,Nature Reviews Cancer,2010中)。因此,靶向FGFR的抑制剂的开发可适用于临床治疗具有升高的FGF或FGFR活性的疾病。

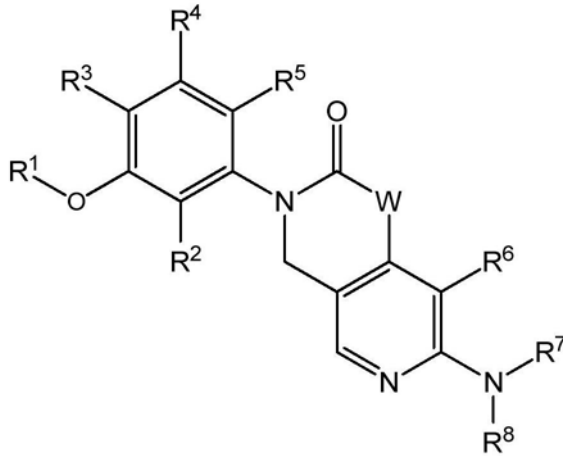
[0005] 牵涉到FGF/FGFR的癌症类型包括(但不限于):癌瘤(例如膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌);造血恶性疾病(例如多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、急性骨髓性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)、骨髓增生性赘生物和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia));和其它赘生物(例如神经胶母细胞瘤、黑色素瘤和横纹肌肉瘤)。除在致癌性赘生物中的作用以外,FGFR活化也已牵涉于骨骼和软骨细胞病症中,包括(但不限于)软骨发育不全(achondroplasia)和颅缝早闭综合征。

[0006] 持续需要开发用于治疗癌症和其它疾病的新药物,且本文所述的FGFR抑制剂帮助解决此需要。

发明概要

[0007] 本发明涉及具有式I的FGFR抑制剂:

[0008]



I

[0009] 或其药学上可接受的盐,其中构成变量定义于本文中。

[0010] 本发明还涉及药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体。

[0011] 本发明还涉及抑制FGFR酶的方法,其包括使该酶与式I化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0012] 本发明还涉及一种治疗与FGFR酶的异常活性或表达相关的疾病的方法,其包括将式I化合物或其药学上可接受的盐施用给有需要的患者。

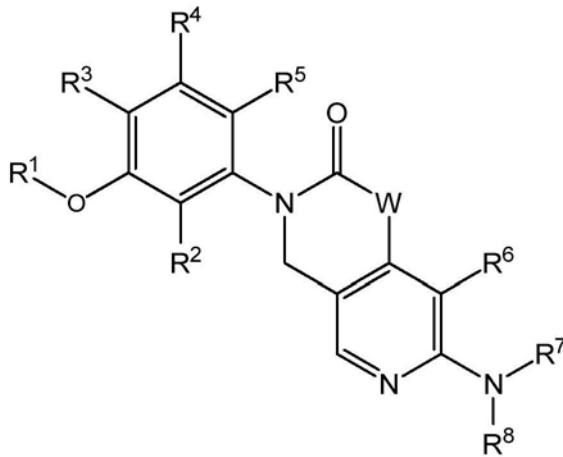
[0013] 本发明还涉及式I化合物,其用于治疗与FGFR酶的异常活性或表达相关的疾病。

[0014] 本发明还涉及式I化合物的用途,其用于制备供疗法用的药剂。

[0015] 发明详述

[0016] 本发明涉及具有式I的FGFR抑制剂:

[0017]



I

[0018] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0019] W为NR⁹、O或CR¹⁰R¹¹;

[0020] R¹为C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₇环烷基;

[0021] R²、R³和R⁵各自独立地选自H、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、环丙

基、CN、OR^a、SR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、OC(O)R^b、OC(O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(O)R^b、NR^cC(O)OR^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b和S(O)₂NR^cR^d;

[0022] R⁴为H、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}和S(O)₂NR^{c1}R^{d1};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基和4-7元杂环烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(O)R^{b1}、NR^{c1}C(O)OR^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}和S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

[0023] R⁶为H、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}或S(O)₂NR^{c2}R^{d2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代;

[0024] 其中当W为NR⁹时,R⁶不为H;

[0025] 各R^{6a}独立地选自Cy¹、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}和S(O)₂NR^{c2}R^{d2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy¹、卤基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2}R^{d2}、C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}和S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

[0026] R⁷和R⁸各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C(O)R^A、S(O)R^A、S(O)₂R^A、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{7a}的取代基取代;

[0027] 各R^{7a}独立地选自Cy²、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3}R^{d3}、C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}和S(O)₂NR^{c3}R^{d3};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy²、卤基、CN、NO₂、OR^{a3}、

SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $OC(O)R^{b3}$ 、 $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 和 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

[0028] R^9 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{9a} 的取代基取代;

[0029] 各 R^{9a} 独立地选自 Cy^3 、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^3 、卤基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0030] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{10a} 的取代基取代;

[0031] 各 R^{10a} 独立地选自 Cy^3 、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^2 、卤基、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

[0032] 或 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^3 、卤基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

和S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

[0033] 各R^A独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自R^{7a}的取代基取代;

[0034] Cy¹、Cy²和Cy³各自独立地选自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基,其各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

[0035] 各R^a、R^b、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基,其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

[0036] 各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代:C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

[0037] 或任何R^c和R^d与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6},其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)

的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基： C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $OC(O)R^{b6}$ 、 $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ ；

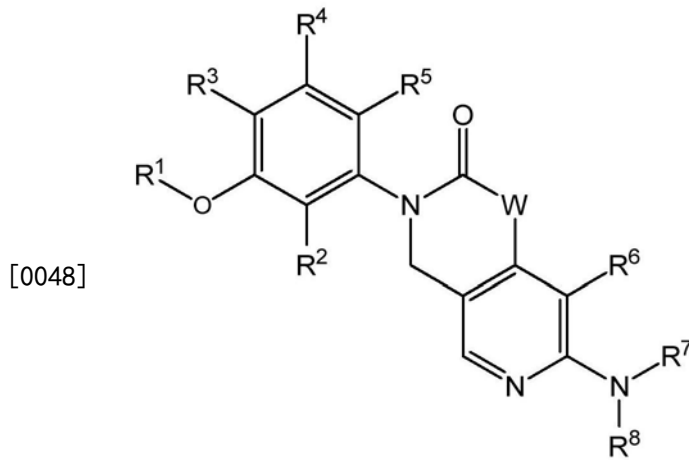
[0043] 各 R^e 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 、 R^{e4} 和 R^{e5} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、CN、 OR^{a6} 、 SR^{b6} 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 和 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ ；

[0044] 各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基；

[0045] 或任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：OH、CN、氨基、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基；且

[0046] 各 R^{e6} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基和CN。

[0047] 本发明涉及具有式I的FGFR抑制剂：



[0049] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0050] W为 NR^9 、O或 $CR^{10}R^{11}$ ；

[0051] R^1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基；

[0052] R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、环丙基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$ ；

[0053] R^4 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷

基、CN、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1R^{d1}}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1C(O)R^{b1}}、NR^{c1C(O)OR^{a1}}、NR^{c1C(O)NR^{c1R^{d1}}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1C(=NR^{e1})NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1S(O)R^{b1}}、NR^{c1S(O)₂R^{b1}}、NR^{c1S(O)₂NR^{c1R^{d1}}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1R^{d1}}、S(O)₂R^{b1}和S(O)₂NR^{c1R^{d1}}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₇环烷基和4-7元杂环烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a1}、SR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1R^{d1}}、C(O)OR^{a1}、OC(O)R^{b1}、OC(O)NR^{c1R^{d1}}、C(=NR^{e1})NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1C(=NR^{e1})NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1C(O)R^{b1}}、NR^{c1C(O)OR^{a1}}、NR^{c1C(O)NR^{c1R^{d1}}、NR^{c1S(O)R^{b1}}、NR^{c1S(O)₂R^{b1}}、NR^{c1S(O)₂NR^{c1R^{d1}}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1R^{d1}}、S(O)₂R^{b1}和S(O)₂NR^{c1R^{d1}}；}}}}}}

[0054] R⁶为H、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2R^{d2}}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2C(O)R^{b2}}、NR^{c2C(O)OR^{a2}}、NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}、C(=NR^{e2})R^{b2}、C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2S(O)R^{b2}}、NR^{c2S(O)₂R^{b2}}、NR^{c2S(O)₂NR^{c2R^{d2}}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2R^{d2}}、S(O)₂R^{b2}或S(O)₂NR^{c2R^{d2}}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代；}}}

[0055] 其中当W为NR⁹时，R⁶不为H；

[0056] 各R^{6a}独立地选自Cy¹、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2R^{d2}}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2R^{d2}}、C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2C(O)R^{b2}}、NR^{c2C(O)OR^{a2}}、NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2S(O)R^{b2}}、NR^{c2S(O)₂R^{b2}}、NR^{c2S(O)₂NR^{c2R^{d2}}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2R^{d2}}、S(O)₂R^{b2}和S(O)₂NR^{c2R^{d2}}，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy¹、卤基、CN、NO₂、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2R^{d2}}、C(O)OR^{a2}、OC(O)R^{b2}、OC(O)NR^{c2R^{d2}}、C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2C(=NR^{e2})NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2C(O)R^{b2}}、NR^{c2C(O)OR^{a2}}、NR^{c2C(O)NR^{c2R^{d2}}、NR^{c2S(O)R^{b2}}、NR^{c2S(O)₂R^{b2}}、NR^{c2S(O)₂NR^{c2R^{d2}}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2R^{d2}}、S(O)₂R^{b2}和S(O)₂NR^{c2R^{d2}}；}}}}}}

[0057] R⁷和R⁸各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C(O)R^A、S(O)R^A、S(O)₂R^A、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{7a}的取代基取代；

[0058] 各R^{7a}独立地选自Cy²、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3R^{d3}}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3R^{d3}}、C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3C(O)R^{b3}}、NR^{c3C(O)OR^{a3}}、NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3S(O)R^{b3}}、NR^{c3S(O)₂R^{b3}}、NR^{c3S(O)₂NR^{c3R^{d3}}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3R^{d3}}、S(O)₂R^{b3}和S(O)₂NR^{c3R^{d3}}，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy²、卤基、CN、NO₂、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3R^{d3}}、C(O)OR^{a3}、OC(O)R^{b3}、OC(O)NR^{c3R^{d3}}、C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3C(=NR^{e3})NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3C(O)R^{b3}}、NR^{c3C(O)OR^{a3}}、NR^{c3C(O)NR^{c3R^{d3}}、NR^{c3S(O)R^{b3}}、NR^{c3S(O)₂R^{b3}}、NR^{c3S(O)₂NR^{c3R^{d3}}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3R^{d3}}、S(O)₂R^{b3}和S(O)₂NR^{c3R^{d3}}；}}}}}}

[0059] R⁹为H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元

杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{9a}的取代基取代;

[0060] 各R^{9a}独立地选自Cy³、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4},其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy³、卤基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

[0061] R¹⁰和R¹¹各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{10a}的取代基取代;

[0062] 各R^{10a}独立地选自Cy³、卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4},其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy²、卤基、CN、NO₂、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

[0063] 或R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy³、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4},其中所述C₁₋₆烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy³、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4};

[0064] 各R^A独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、

C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自R^{7a}的取代基取代；

[0065] Cy¹、Cy²和Cy³各自独立地选自C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基，其各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、3-10元杂环烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；

[0066] 各R^a、R^b、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

[0067] 各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

[0068] 或任何R^c和R^d与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

[0069] 或任何R^{c1}和R^{d1}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6

述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

[0074] 各R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}和R^{e5}独立地选自H、C₁₋₄烷基、CN、OR^{a6}、SR^{b6}、S(O)₂R^{b6}、C(O)R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和C(O)NR^{c6}R^{d6}；

[0075] 各R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基和C₂₋₄炔基，其中所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和C₂₋₄炔基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；

[0076] 或任何R^{c6}和R^{d6}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：OH、CN、氨基、卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；且

[0077] 各R^{e6}独立地选自H、C₁₋₄烷基和CN。

[0078] 在一些实施方案中，W为NR⁹或CR¹⁰R¹¹。

[0079] 在一些实施方案中，W为NR⁹。

[0080] 在一些实施方案中，R⁹为C₁₋₆烷基。

[0081] 在一些实施方案中，R⁹为甲基。

[0082] 在一些实施方案中，R⁹为C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{9a}的取代基取代。

[0083] 在一些实施方案中，R⁹为C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基或(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基和(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1或2个独立地选自卤基和C₁₋₄烷基的取代基取代。

[0084] 在一些实施方案中，R⁹为苯基、2H-四唑-5-基、苯甲基、1H-吡唑-4-基甲基、环戊基或环丙基甲基，各自任选地经1或2个独立地选自F和甲基的取代基取代。

[0085] 在一些实施方案中，W为CR¹⁰R¹¹。

[0086] 在一些实施方案中，R¹⁰和R¹¹各自为C₁₋₆烷基。

[0087] 在一些实施方案中，R¹⁰和R¹¹各自为甲基。

[0088] 在一些实施方案中，R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy³、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4}，其中所述C₁₋₆烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy³、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 。

[0089] 在一些实施方案中， R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0090] 在一些实施方案中， R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0091] 在一些实施方案中， R^1 为甲基。

[0092] 在一些实施方案中， R^2 为卤基。

[0093] 在一些实施方案中， R^2 为氟。

[0094] 在一些实施方案中， R^3 为H。

[0095] 在一些实施方案中， R^4 为 OR^{a1} 。

[0096] 在一些实施方案中， R^4 为甲氧基。

[0097] 在一些实施方案中， R^5 为卤基。

[0098] 在一些实施方案中， R^5 为氟。

[0099] 在一些实施方案中， R^6 为H。

[0100] 在一些实施方案中， R^6 为H且W为 $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$ 。

[0101] 在一些实施方案中， R^6 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{6\text{a}}$ 的取代基取代。

[0102] 在一些实施方案中， R^6 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{6\text{a}}$ 的取代基取代。

[0103] 在一些实施方案中， R^6 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{6\text{a}}$ 的取代基取代。

[0104] 在一些实施方案中， R^6 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{6\text{a}}$ 的取代基取代。

[0105] 在一些实施方案中， R^6 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ；其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{6\text{a}}$ 的取代基取代。

[0106] 在一些实施方案中， R^6 为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0107] 在一些实施方案中， R^6 为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0108] 在一些实施方案中， R^6 为甲基。

[0109] 在一些实施方案中, R^6 为吡唑基, 任选地经1或2个独立地选自 R^{6a} 的取代基取代。

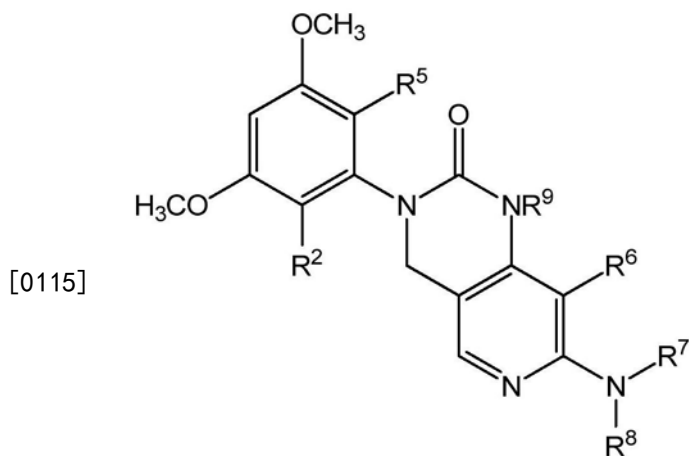
[0110] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^A$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{7a} 的取代基取代。

[0111] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、2-羟基丙基、 $-C(O)OCH_3$ 、3-氟苯基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基、2-吗啉代-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基和四氢呋喃-2-基甲基。

[0112] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 之一为 H。

[0113] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 各自为 H。

[0114] 在一些实施方案中, 本发明化合物具有式 IIa:



IIa.

[0116] 在一些实施方案中, 其中化合物具有式 IIa, R^2 为卤基。

[0117] 在一些实施方案中, 其中化合物具有式 IIa, R^2 为氟。

[0118] 在一些实施方案中, 其中化合物具有式 IIa, R^5 为卤基。

[0119] 在一些实施方案中, 其中化合物具有式 IIa, R^5 为氟。

[0120] 在一些实施方案中, 其中化合物具有式 IIa, R^6 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN 或 OR^{a2} ; 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{6a} 的取代基取代。

[0121] 在一些实施方案中, 其中化合物具有式 IIa, R^6 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN 或 OR^{a2} ; 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{6a} 的取代基取代。

[0122] 在一些实施方案中, 其中化合物具有式 IIa, R^6 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-

6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0123] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIa，R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

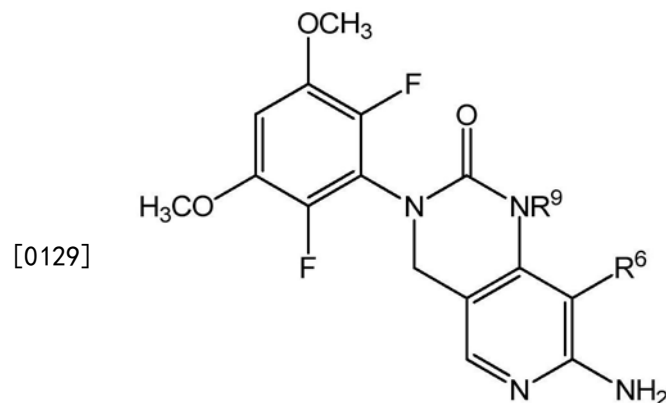
[0124] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIa，R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0125] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIa，R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0126] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIa，R⁹为C₁₋₆烷基。

[0127] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIa，R⁹为甲基。

[0128] 在一些实施方案中，本发明化合物具有式IIb：



IIb.

[0130] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIb，R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0131] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIb，R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0132] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIb，R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂

环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0133] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIb,R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

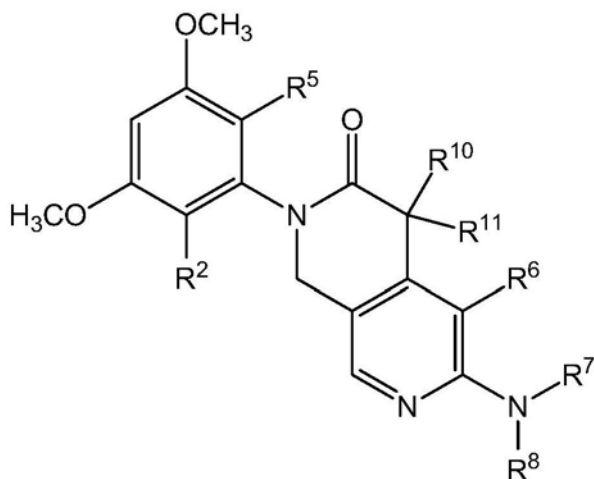
[0134] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIb,R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0135] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIb,R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0136] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIb,R⁹为C₁₋₆烷基。

[0137] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIb,R⁹为甲基。

[0138] 在一些实施方案中,本发明化合物具有式IIIa:



[0139]

IIIa.

[0140] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R²为卤基。

[0141] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R²为氟。

[0142] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R⁵为卤基。

[0143] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R⁵为氟。

[0144] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R⁶为H。

[0145] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R¹⁰与R¹¹均为C₁₋₆烷基。

[0146] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R¹⁰与R¹¹均为甲基。

[0147] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIa,R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy³、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)

OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4}，其中所述C₁₋₆烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：Cy³、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4}。

[0148] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIa，R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0149] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIa，R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

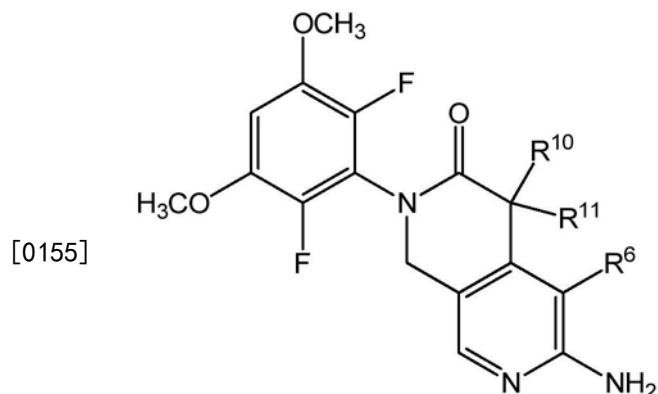
[0150] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIa，R⁷和R⁸各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、-C(O)R^A、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{7a}的取代基取代。

[0151] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIa，R⁷和R⁸各自独立地选自H、2-羟基丙基、-C(O)OCH₃、3-氟苯基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、2-吗啉代-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基和四氢呋喃-2-基甲基。

[0152] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIa，R⁷和R⁸之一为H。

[0153] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIa，R⁷和R⁸各自为H。

[0154] 在一些实施方案中，本发明化合物具有式IIIb：



IIIb.

[0156] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIb，R⁶为H。

[0157] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIb，R¹⁰与R¹¹均为C₁₋₆烷基。

[0158] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIb，R¹⁰与R¹¹均为甲基。

[0159] 在一些实施方案中，其中化合物具有式IIIb，R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基，各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的

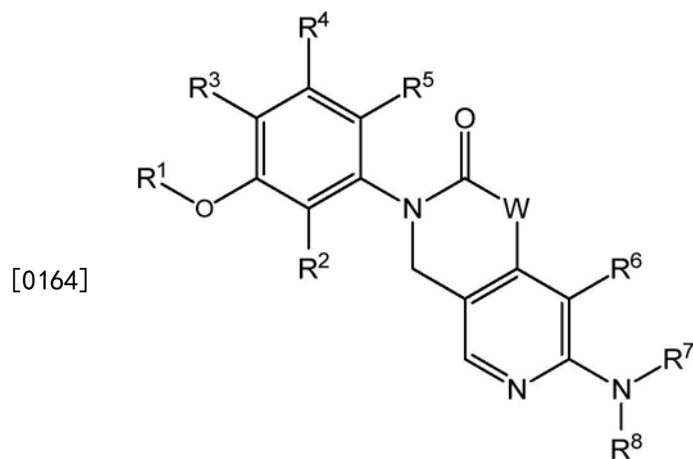
取代基取代: Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^3 、卤基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 。

[0160] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIb, R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0161] 在一些实施方案中,其中化合物具有式IIIb, R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0162] 本发明还涉及以下实施方案:

[0163] 1. 一种式I化合物:



I

[0165] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0166] W为 NR^9 、O或 $CR^{10}R^{11}$;

[0167] R^1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0168] R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、环丙基、 CN 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$;

[0169] R^4 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷基、 CN 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基和4-7元杂环烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 CN 、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 。

(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5}；

[0182] 各R^a、R^b、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

[0183] 各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

[0184] 或任何R^c和R^d与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}；

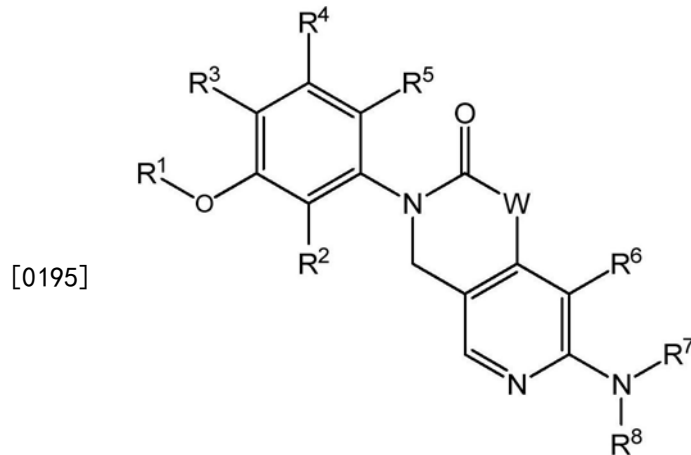
[0185] 或任何R^{c1}和R^{d1}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}；

[0191] 各 R^{a6} 、 R^{b6} 、 R^{c6} 和 R^{d6} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基,其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:OH、CN、氨基、卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0192] 或任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:OH、CN、氨基、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;且

[0193] 各 R^{e6} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基和CN。

[0194] 2. 一种式I化合物:



I

[0196] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0197] W为 NR^9 、O或 $CR^{10}R^{11}$;

[0198] R^1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基;

[0199] R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、环丙基、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 $OC(O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 和 $S(O)_2NR^cR^d$;

[0200] R^4 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-7} 环烷基、4-7元杂环烷基、CN、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 环烷基和4-7元杂环烷基各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 和 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

[0201] R^6 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN、 NO_2 、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、

烷基、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)R^{b5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}和S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

[0213] 各R^a、R^b、R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和环丙基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

[0214] 各R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{a2}、R^{b2}、R^{c2}、R^{d2}、R^{a3}、R^{b3}、R^{c3}、R^{d3}、R^{a4}、R^{b4}、R^{c4}和R^{d4}、R^{a5}、R^{b5}、R^{c5}和R^{d5}独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基，其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基任选地经1、2、3、4或5个独立地选自以下的取代基取代：C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

[0215] 或任何R^c和R^d与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

[0216] 或任何R^{c1}和R^{d1}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

[0217] 或任何R^{c2}和R^{d2}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、OC(O)R^{b6}、OC(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}和S(O)₂NR^{c6}R^{d6};

(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O) R^{b6}、C(O) NR^{c6}R^{d6}、C(O) OR^{a6}、OC(O) R^{b6}、OC(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}；

[0218] 或任何R^{c3}和R^{d3}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O) R^{b6}、C(O) NR^{c6}R^{d6}、C(O) OR^{a6}、OC(O) R^{b6}、OC(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O) R^{b6}、C(O) NR^{c6}R^{d6}、C(O) OR^{a6}、OC(O) R^{b6}、OC(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}；

[0219] 或任何R^{c4}和R^{d4}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O) R^{b6}、C(O) NR^{c6}R^{d6}、C(O) OR^{a6}、OC(O) R^{b6}、OC(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O) R^{b6}、C(O) NR^{c6}R^{d6}、C(O) OR^{a6}、OC(O) R^{b6}、OC(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}；

[0220] 或任何R^{c5}和R^{d5}与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基：C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、5-6元杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O) R^{b6}、C(O) NR^{c6}R^{d6}、C(O) OR^{a6}、OC(O) R^{b6}、OC(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}，其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、4-7元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和5-6元杂芳基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：卤基、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O) R^{b6}、C(O) NR^{c6}R^{d6}、C(O) OR^{a6}、OC(O) R^{b6}、OC(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) R^{b6}、NR^{c6}C(O) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O) OR^{a6}、C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^{e6}) NR^{c6}R^{d6}、S(O) R^{b6}、S(O) NR^{c6}R^{d6}、S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2R^{b6}、NR^{c6}S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和S(O) 2NR^{c6}R^{d6}；

[0221] 各R^e、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}和R^{e5}独立地选自H、C₁₋₄烷基、CN、OR^{a6}、SR^{b6}、S(O) 2R^{b6}、C(O) R^{b6}、S(O) 2NR^{c6}R^{d6}和C(O) NR^{c6}R^{d6}；

[0222] 各R^{a6}、R^{b6}、R^{c6}和R^{d6}独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₂₋₄烯基和C₂₋₄炔基，其中所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基和C₂₋₄炔基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代：OH、CN、氨基、卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤代烷氧基；

[0223] 或任何 R^{c6} 和 R^{d6} 与其所连接的N原子一起形成任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的4、5、6或7元杂环烷基:OH、CN、氨基、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{1-4} 卤代烷氧基;且

[0224] 各 R^{e6} 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基和CN。

[0225] 3.如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W为 NR^9 或 $CR^{10}R^{11}$ 。

[0226] 4.如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W为 NR^9 。

[0227] 5.如实施方案1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^9 为 C_{1-6} 烷基。

[0228] 6.如实施方案1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^9 为甲基。

[0229] 7.如实施方案1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^9 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基,其中所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{9a} 的取代基取代。

[0230] 8.如实施方案1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^9 为 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基或(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基,其中所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基和(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1或2个独立地选自卤基和 C_{1-4} 烷基的取代基取代。

[0231] 9.如实施方案1至4中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^9 为苯基、2H-四唑-5-基、苯甲基、1H-吡唑-4-基甲基、环戊基或环丙基甲基,各自任选地经1或2个独立地选自F和甲基的取代基取代。

[0232] 10.如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中W为 $CR^{10}R^{11}$ 。

[0233] 11.如实施方案1至3和10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 和 R^{11} 各自为 C_{1-6} 烷基。

[0234] 12.如实施方案1至3和10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 和 R^{11} 各自为甲基。

[0235] 13.如实施方案1至3和10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^3 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、卤基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy^3 、卤基、CN、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 和 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 。

- [0236] 14. 如实施方案1至3和10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。
- [0237] 15. 如实施方案1至3和10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成环丙基。
- [0238] 16. 如实施方案1至15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为甲基。
- [0239] 17. 如实施方案1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为卤基。
- [0240] 18. 如实施方案1至16中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为氟。
- [0241] 19. 如实施方案1至18中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^3 为H。
- [0242] 20. 如实施方案1至19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 为 OR^{a1} 。
- [0243] 21. 如实施方案1至19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 为甲氧基。
- [0244] 22. 如实施方案1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^5 为卤基。
- [0245] 23. 如实施方案1至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^5 为氟。
- [0246] 24. 如实施方案1至3和10至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为H且W为 $CR^{10}R^{11}$ 。
- [0247] 25. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为H、卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{6a} 的取代基取代。
- [0248] 26. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{6a} 的取代基取代。
- [0249] 27. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{6a} 的取代基取代。
- [0250] 28. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或 OR^{a2} ;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 R^{6a} 的取代基取代。
- [0251] 29. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为

C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0252] 30. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0253] 31. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0254] 32. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基。

[0255] 33. 如实施方案1至23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为吡啶基,任选地经1或2个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

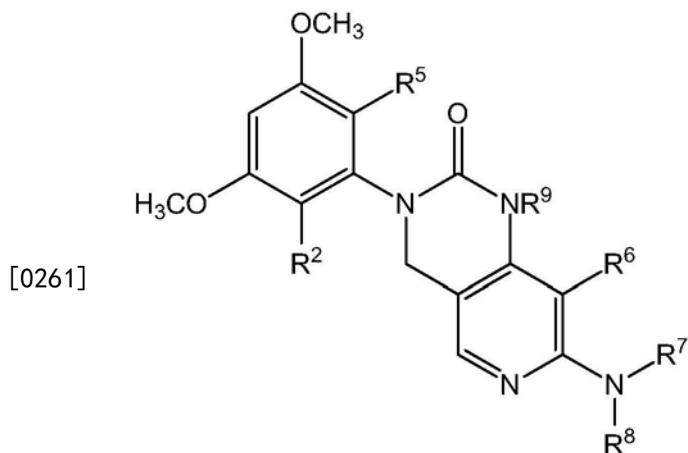
[0256] 34. 如实施方案1至33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、-C(O)R^A、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基或(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(5-10元杂芳基)-C₁₋₄烷基和(4-10元杂环烷基)-C₁₋₄烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{7a}的取代基取代。

[0257] 35. 如实施方案1至33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸各自独立地选自H、2-羟基丙基、-C(O)OCH₃、3-氟苯基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、甲基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、2-吗啉代-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基和四氢呋喃-2-基甲基。

[0258] 36. 如实施方案1至33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸之一为H。

[0259] 37. 如实施方案1至33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷和R⁸各自为H。

[0260] 38. 如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式IIa:



IIa.

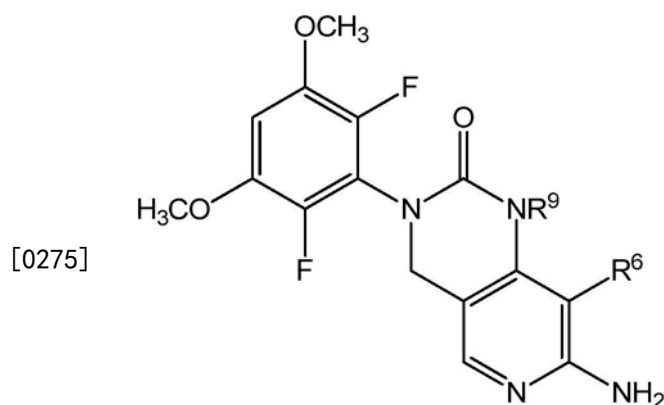
- [0262] 39. 如实施方案38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²为卤基。
- [0263] 40. 如实施方案38所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²为氟。
- [0264] 41. 如实施方案38至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为卤基。
- [0265] 42. 如实施方案38至40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为氟。
- [0266] 43. 如实施方案38至42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。
- [0267] 44. 如实施方案38至42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。
- [0268] 45. 如实施方案38至42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。
- [0269] 46. 如实施方案38至42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。
- [0270] 47. 如实施方案38至42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0271] 48. 如实施方案38至42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0272] 49. 如实施方案38至48中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为C₁₋₆烷基。

[0273] 50. 如实施方案38至48中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为甲基。

[0274] 51. 如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式IIb:



IIb.

[0276] 52. 如实施方案51所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0277] 53. 如实施方案51所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀环烷基、5-10元杂芳基和4-10元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0278] 54. 如实施方案51所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为卤基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0279] 55. 如实施方案51所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基、6元杂环烷基、CN或OR^{a2};其中所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、苯基、5-6元杂芳基和6元杂环烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自R^{6a}的取代基取代。

[0280] 56. 如实施方案51所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为氯、甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-

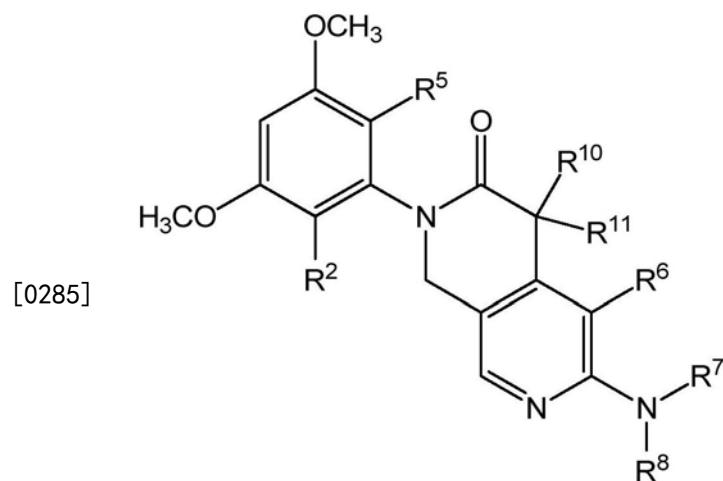
吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0281] 57. 如实施方案51所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为甲基、乙基、CN、乙氧基、甲氧基乙氧基、苯氧基、2-(4-甲基哌啶-1-基)乙氧基、苯基、4-氟苯基、苯甲基、苯乙基、2-苯基乙烯基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基或1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基。

[0282] 58. 如实施方案51至57中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为C₁₋₆烷基。

[0283] 59. 如实施方案51至57中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁹为甲基。

[0284] 60. 如实施方案1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有式IIIa:



IIIa.

[0286] 61. 如实施方案60所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²为卤基。

[0287] 62. 如实施方案60所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²为氟。

[0288] 63. 如实施方案60至62中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为卤基。

[0289] 64. 如实施方案60至62中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为氟。

[0290] 65. 如实施方案60至64中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为H。

[0291] 66. 如实施方案60至65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰与R¹¹均为C₁₋₆烷基。

[0292] 67. 如实施方案60至65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰与R¹¹均为甲基。

[0293] 68. 如实施方案60至65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy³、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)

$\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 和 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代： Cy^3 、卤基、 CN 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a4}}$ 、 $\text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{e4}})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c4}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b4}}$ 和 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c4}}\text{R}^{\text{d4}}$ 。

[0294] 69. 如实施方案60至65中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0295] 70. 如实施方案60至65中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{10} 和 R^{11} 与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

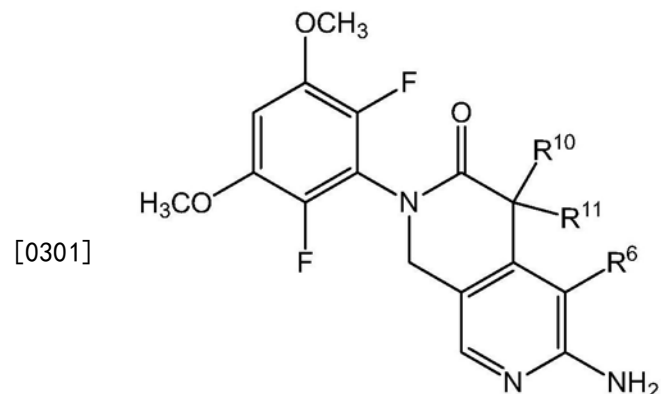
[0296] 71. 如实施方案60至70中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^7 和 R^8 各自独立地选自 H 、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基或(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 环烷基、5-10元杂芳基、4-10元杂环烷基、(5-10元杂芳基)- C_{1-4} 烷基和(4-10元杂环烷基)- C_{1-4} 烷基各自任选地经1、2、3、4或5个独立地选自 $\text{R}^{7\text{a}}$ 的取代基取代。

[0297] 72. 如实施方案60至70中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^7 和 R^8 各自独立地选自 H 、2-羟基丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、3-氟苯基、环丙基、环丁基、3,3-二氟环丁基、环戊基、环己基、4-羟基环己基、甲基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、吡啶-3-基、N-甲基哌啶-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、1-苯乙基、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基、2-吗啉代-4-基乙基、吡啶-2-基甲基、N-甲基哌嗪-1-基乙基和四氢呋喃-2-基甲基。

[0298] 73. 如实施方案60至70中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^7 和 R^8 之一为 H 。

[0299] 74. 如实施方案60至70中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^7 和 R^8 各自为 H 。

[0300] 75. 如实施方案1或2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其具有式IIIb：



IIIb.

[0302] 76. 如实施方案75所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^6 为 H 。

[0303] 77. 如实施方案75或76所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^{10} 与 R^{11} 均为 C_{1-6} 烷基。

[0304] 78. 如实施方案75或76所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰与R¹¹均为甲基。

[0305] 79. 如实施方案75或76所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基或4、5、6或7元杂环烷基,各自任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy³、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4},其中所述C₁₋₆烷基任选地经1、2或3个独立地选自以下的取代基取代: Cy³、卤基、CN、OR^{a4}、SR^{a4}、C(O)R^{b4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(O)OR^{a4}、OC(O)R^{b4}、OC(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)R^{b4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(O)OR^{a4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}和S(O)₂NR^{c4}R^{d4}。

[0306] 80. 如实施方案75或76所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成3、4、5、6或7元环烷基。

[0307] 81. 如实施方案75或76所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹与其所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0308] 82. 如实施方案1所述的化合物,其选自:

[0309] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0310] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0311] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

[0312] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0313] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-3,4-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0314] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0315] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0316] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0317] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0318] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-4-基]-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0319] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-哌啶-4-基-1H-吡啶-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0320] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1H-吡啶-4-基)-3,4-二

氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0321] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0322] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0323] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-氟苯基)-1-甲基-3,4-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0324] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-3-基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0325] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-4-基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0326] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-苯基乙烯基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0327] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0328] 7-氨基-8-苯甲基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;

[0329] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;和

[0330] 6-氨基-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,2-二氢-2,7-萘啶-3(4H)-酮,

[0331] 或前述任一者的药学上可接受的盐。

[0332] 83.如实施方案1所述的化合物,其选自:

[0333] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮;

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

[0335] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(甲基氨基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮;

[0336] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮;

[0337] (S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-羟基丙基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;

[0338] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-2-基甲基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;

[0339] (S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氢呋喃-3-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;

[0340] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;

- [0341] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧代-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-6'-基氨基甲酸甲酯;
- [0342] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-3-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0343] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3-氟苯基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0344] 6'-(环戊基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0345] (S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((四氢呋喃-2-基)甲基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0346] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-甲基-1H-吡啶-4-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0347] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0348] (R)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-苯基乙基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0349] 6'-(环己基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0350] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(反-4-羟基环己基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0351] 6'-(环丙基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0352] 6'-(环丁基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0353] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3,3-二氟环丁基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0354] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮;
- [0355] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- [0356] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- [0357] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- [0358] [3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基甲酸甲酯;
- [0359] 7-氨基-1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;
- [0360] 7-氨基-1-环戊基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶

并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

[0361] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

[0362] 7-氨基-1-(3,5-二氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;

[0363] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈;和

[0364] 7-氨基-8-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮,

[0365] 或前述任一者的药学上可接受的盐。

[0366] 84. 一种药物组合物,其包含如实施方案1至83中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0367] 85. 一种抑制FGFR酶的方法,其包括使所述酶与如实施方案1至83中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐接触。

[0368] 86. 一种治疗患者的癌症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如实施方案1至83中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0369] 87. 如实施方案86所述的方法,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胆囊癌、胰腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、白血病、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤或非霍奇金氏淋巴瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、毛细细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、神经胶质细胞瘤、黑素瘤和横纹肌肉瘤。

[0370] 88. 一种治疗患者的骨髓增生性病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如实施方案1至83中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0371] 89. 如实施方案88所述的方法,其中所述骨髓增生性病症选自真性红细胞增多症、自发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化。

[0372] 90. 一种治疗患者的骨骼或软骨细胞病症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如实施方案1至83中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0373] 91. 如实施方案90所述的方法,其中所述骨骼或软骨细胞病症选自软骨发育不全、季肋发育不全、侏儒症、致死性骨发育不全(TD)、阿佩尔综合征、克鲁宗综合征、杰克逊-韦斯综合征、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征)、斐弗综合征和颅缝早闭综合征。

[0374] 92. 一种治疗患者的低磷酸盐血症的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的如实施方案1至83中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0375] 93. 如实施方案92所述的方法,其中所述低磷酸盐血症为X-连锁低磷酸血性佝偻病、常染色体隐性低磷酸血性佝偻病、常染色体显性低磷酸血性佝偻病或肿瘤诱发的骨软化症。

[0376] 应进一步了解,为清楚起见在单独的实施方案的情形中描述的本发明的某些特征也可以组合形式于单一实施方案中提供。相反地,为简洁起见在单一实施方案的情形中描述的本发明的各种特征也可单独地或以任何适合子组合形式提供。

[0377] 在本说明书中的各处,以基团形式或以范围形式公开本发明化合物的取代基。特

定地,预期本发明包括此类基团和范围的成员的各个和每一个别子组合。举例而言,术语“C₁₋₆烷基”特定地欲个别地公开甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0378] 在本说明书中的各处,描述了各种芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基环。除非另有规定,否则这些环可在如价数所允许的任何环成员处连接于分子的其余部分。举例而言,术语“吡啶环”或“吡啶基”可指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基环。

[0379] 术语“n元”(其中n为整数)典型地描述成环原子的数目为n的部分中成员原子的数目。举例而言,哌啶基为6元杂环烷基环的一个实例,吡唑基为5元杂芳基环的一个实例,吡啶基为6元杂芳基环的一个实例,且1,2,3,4-四氢-萘为10元环烷基的一个实例。

[0380] 对于变量出现一次以上的本发明化合物,各变量可为独立地选自定义该变量的组的不同部分。举例而言,在描述具有两个同时存在于同一化合物上的R基团的结构时,这两个R基团可表示独立地选自针对R所定义的组的不同部分。

[0381] 如本文所用,词组“任选地经取代”意谓未经取代或经取代。

[0382] 如本文所用,术语“经取代”意谓氢原子经非氢基团置换。应了解,在既定原子处的取代受价数限制。

[0383] 如本文所用,与化学基团组合使用的术语“C_{i-j}”(其中i和j为整数)表示化学基团中的碳原子数目的范围,其中i-j界定该范围。举例而言,C₁₋₆烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。

[0384] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“烷基”是指可为直链或分支链的饱和烃基。在一些实施方案中,烷基含有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。烷基部分的实例包括(但不限于)化学基团,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基-1-丁基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基及其类似基团。在一些实施方案中,烷基为甲基、乙基或丙基。

[0385] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“烯基”是指具有一个或多个碳碳双键的烷基。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6个或2至4个碳原子。示例性烯基包括(但不限于)乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基及其类似基团。

[0386] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“炔基”是指具有一个或多个碳碳三键的烷基。示例性炔基包括(但不限于)乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基及其类似基团。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6个或2至4个碳原子。

[0387] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“卤基”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。在一些实施方案中,卤基为F或Cl。在一些实施方案中,卤基为F。

[0388] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“卤代烷基”是指具有至多全价的卤素原子取代基的烷基,取代基可相同或不同。在一些实施方案中,卤素原子为氟原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性卤代烷基包括CF₃、C₂F₅、CHF₂、CCl₃、CHCl₂、C₂Cl₅及其类似基团。

[0389] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“烷氧基”是指式-O-烷基的基团。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基及其类似基团。在一些实施方案中,烷基具有1至6个或1至4个碳原子。

[0390] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“卤代烷氧基”是指式-O-(卤代烷基)的基团。在一些实施方案中,烷基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性卤代烷氧基为-OCF₃。

[0391] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的“氨基”是指 NH_2 。

[0392] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“烷基氨基”是指式-NH(烷基)的基团。在一些实施方案中,烷基氨基具有1至6个或1至4个碳原子。示例性烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基(例如正丙基氨基和异丙基氨基)及其类似基团。

[0393] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“二烷基氨基”是指式-N(烷基)₂的基团。示例性二烷基氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基(例如二(正丙基)氨基和二(异丙基)氨基)及其类似基团。在一些实施方案中,各烷基独立地具有1至6个或1至4个碳原子。

[0394] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“烷硫基”是指式-S-烷基的基团。在一些实施方案中,烷基具有1至6个或1至4个碳原子。

[0395] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“环烷基”是指包括环化烷基和烯基的非芳族环烃。环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠合、桥连或螺环)环系统。环烷基的定义中还包括具有一个或多个稠合于环烷基环(即具有与环烷基环共用的键)的芳族环(例如芳基或杂芳基环)的部分,例如环戊烷、环己烯、环己烷及其类似物的苯并衍生物,或环戊烷或环己烷的吡啶并衍生物。环烷基的成环碳原子可任选地经氧取代。环烷基还包括亚环烷基。术语“环烷基”还包括桥头环烷基(例如含有至少一个桥头碳的非芳族环烃部分,诸如金刚烷-1-基)和螺环烷基(例如含有至少两个在单一碳原子处稠合的环的非芳族环烃部分,诸如螺[2.5]辛烷及其类似物)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10个环成员,或3至7个环成员,或3至6个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环。在一些实施方案中,环烷基为单环。在一些实施方案中,环烷基为 C_{3-7} 单环环烷基。示例性环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基(norpinyl)、降莰基(norcarnyl)、四氢萘基、八氢萘基、茛满基及其类似基团。在一些实施方案中,环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0396] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“环烷基烷基”是指式环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,环烷基部分具有3至10个环成员或3至7个环成员。在一些实施方案中,环烷基为单环或双环。在一些实施方案中,环烷基部分为单环。在一些实施方案中,环烷基部分为 C_{3-7} 单环环烷基。

[0397] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“杂环烷基”是指非芳族环或环系统,其可任选地含有一个或多个亚烯基或亚炔基作为环结构的一部分,其具有至少一个独立地选自氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。杂环烷基可包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠合、桥连或螺环)环系统。在一些实施方案中,杂环烷基为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个稠合于非芳族杂环烷基环(即具有与非芳族杂环烷基环共用的键)的芳族环(例如芳基或杂芳基环)的部分,例如1,2,3,4-四氢-喹啉及其类似物。杂环烷基还可包括桥头杂环烷基(例如含有至少一个桥头原子的杂环烷基部分,诸如氮杂金刚烷-1-基及其类似基团)和螺杂环烷基(例如含有至少两个在单一原子处稠合的环的杂环烷基部分,诸如[1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-N-基]及其类似基团)。在一些实施方案中,杂环烷基具有3至10个成环原子、4至10个成环原子或3至8个成环原子。在一些实施方案中,杂环烷基具有1至5个杂原子、1至4个杂

原子、1至3个杂原子或1至2个杂原子。杂环烷基的环中的碳原子或杂原子可经氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基(或其它氧化键联),或氮原子可经季铵化。在一些实施方案中,杂环烷基部分为C₂₋₇单环杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基为吗啉环、吡咯啉环、哌嗪环、哌啶环、二氢吡喃环、四氢吡喃环、四氢吡啶、氮杂环丁烷环或四氢呋喃环。

[0398] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“杂环烷基烷基”是指式杂环烷基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,杂环烷基部分具有3至10个环成员、4至10个环成员或3至7个环成员。在一些实施方案中,杂环烷基为单环或双环。在一些实施方案中,杂环烷基部分为单环。在一些实施方案中,杂环烷基部分为C₂₋₇单环杂环烷基。

[0399] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“芳基”是指单环或多环(例如具有2个稠合环)芳族烃部分,诸如(但不限于)苯基、1-萘基、2-萘基及其类似基团。在一些实施方案中,芳基具有6至10个碳原子或6个碳原子。在一些实施方案中,芳基为单环或双环基团。在一些实施方案中,芳基为苯基或萘基。

[0400] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“芳基烷基”是指式芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,芳基部分为苯基。在一些实施方案中,芳基为单环或双环基团。在一些实施方案中,芳基烷基为苯甲基。

[0401] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳基”是指单环或多环(例如具有2或3个稠合环)芳族烃部分,其具有一个或多个独立地选自氮、硫和氧的杂原子环成员。在一些实施方案中,杂芳基为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。示例性杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、氮茂基(pyrryl)、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咪唑并[1,2-b]噻唑基或其类似基团。杂芳基的环中的碳原子或杂原子可经氧化以形成羰基、N-氧化物或磺酰基(或其它氧化键联),或氮原子可经季铵化,其限制条件为保留环的芳族性质。在一个实施方案中,杂芳基为3至10元杂芳基。在另一实施方案中,杂芳基为4至10元杂芳基。在另一实施方案中,杂芳基为3至7元杂芳基。在另一实施方案中,杂芳基为5至6元杂芳基。

[0402] 如本文所用,单独或与其它术语组合使用的术语“杂芳基烷基”是指式杂芳基-烷基-的基团。在一些实施方案中,烷基部分具有1至4个、1至3个、1至2个或1个碳原子。在一些实施方案中,烷基部分为亚甲基。在一些实施方案中,杂芳基部分为具有1、2、3或4个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环或双环基团。

[0403] 本文所述的化合物可为不对称的(例如具有一个或多个立体中心)。除非另有指示,否则预期存在所有立体异构体,诸如对映异构体和非对映异构体。含有经不对称取代的碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。如何自光学非活性起始物质制备光学活性形式的方法在此项技术中为已知的,诸如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键及其类似物的许多几何异构体也可存在于本文所述的化合物中,且所有此类稳定异构体涵盖于本发明中。描述本发明化合物的顺式和反式几何异构体且其可

以异构体的混合物形式分离或以分开的异构体形式分离。

[0404] 拆分化合物的外消旋混合物可通过此项技术中已知的众多方法中的任一种进行。示例性方法包括使用对掌性拆分酸进行分步再结晶,对掌性拆分酸为光学活性成盐有机酸。适用于分步再结晶方法的拆分剂为例如光学活性酸,诸如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、杏仁酸、苹果酸、乳酸或各种光学活性樟脑磺酸的D和L形式。适用于分步结晶方法的其它拆分剂包括甲基苯甲胺(例如S和R形式或非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1,2-二氨基环己烷及其类似物的立体异构纯形式。拆分外消旋混合物也可通过在用光学活性拆分剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)装填的柱上洗提。适合的洗提溶剂组合物可由本领域技术人员确定。

[0405] 本发明化合物还包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键交换并伴随有质子迁移而产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。示例性质子转移互变异构体包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、烯胺-亚胺对,和质子可占据杂环系统的两个或两个以上位置的环状形式,例如1H-咪唑和3H-咪唑、1H-1,2,4-三唑、2H-1,2,4-三唑和4H-1,2,4-三唑、1H-异吡啶和2H-异吡啶以及1H-吡唑和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代而空间锁定至一种形式。

[0406] 本发明化合物还包括中间体或最终化合物中所存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。举例而言,氢的同位素包括氘和氚。

[0407] 如本文所用的术语“化合物”欲包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。

[0408] 所有化合物及其药学上可接受的盐可与诸如水和溶剂的其它物质一起存在(例如呈水合物和溶剂合物形式)或可经分离。

[0409] 在一些实施方案中,本发明化合物或其盐实质上经分离。“实质上经分离”意谓化合物至少部分或实质上从形成其或检测到其的环境中分离。部分分离可包括例如富含本发明化合物的组合物。实质上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本发明化合物或其盐的组合物。分离化合物及其盐的方法在此项技术中为常规的。

[0410] 词组“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断的范畴内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,与合理效益/风险比相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0411] 本发明还包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母化合物是通过使现有酸或碱部分转化成其盐形式而改制。药学上可接受的盐的实例包括(但不限于)诸如胺的碱性残基的无机酸或有机酸盐;诸如羧酸的酸性残基的碱盐或有机盐;及其类似物。本发明的药学上可接受的盐包括例如自无毒无机酸或有机酸形成的母化合物的无毒盐。本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母化合物合成。一般而言,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计算量的适当碱或酸在水中或有机溶剂中或两者的混合物中反应而制备;一般而言,非水性介质是优选的,如乙醚、乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、

异丙醇或丁醇)或乙腈(ACN)。适合盐的清单见于Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 第1418页和Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977) 中, 各文献以全文引用的方式并入本文中。

[0412] 本文中可使用以下缩写: AcOH(乙酸); Ac₂O(乙酸酐); aq. (水溶液); atm. (氛围); Boc(叔丁氧基羰基); br(宽); Cbz(羧基苯甲基); calc. (计算值); d(二重峰); dd(双二重峰); DCM(二氯甲烷); DEAD(偶氮二甲酸二乙酯); DIAD(叠氮二甲酸N,N'-二异丙酯); DIPEA(N,N-二异丙基乙胺); DMF(N,N-二甲基甲酰胺); Et(乙基); EtOAc(乙酸乙酯); g(克); h(小时); HATU(六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓); HCl(盐酸); HPLC(高效液相色谱); Hz(赫兹); J(偶合常数); LCMS(液相色谱-质谱分析); m(多重峰); M(摩尔浓度); mCPBA(3-氯过氧苯甲酸); MgSO₄(硫酸镁); MS(质谱分析); Me(甲基); MeCN(乙腈); MeOH(甲醇); mg(毫克); min. (分钟); mL(毫升); mmol(毫摩尔); N(标称); NaHCO₃(碳酸氢钠); NaOH(氢氧化钠); Na₂SO₄(硫酸钠); NH₄Cl(氯化铵); NH₄OH(氢氧化铵); nM(纳摩尔浓度); NMR(核磁共振光谱法); OTf(三氟甲烷磺酸盐); Pd(钯); Ph(苯基); pM(皮摩尔浓度); PMB(对甲氧基苯甲基); POCl₃(磷酰氯); RP-HPLC(反相高效液相色谱); s(单峰); t(三重峰或叔); TBS(叔丁基二甲基硅烷基); tert(叔); tt(三重三重峰); t-Bu(叔丁基); TFA(三氟乙酸); THF(四氢呋喃); μg(微克); μL(微升); μM(微摩尔浓度); wt% (重量百分比)。

[0413] 合成

[0414] 本发明化合物(包括其盐)可使用已知有机合成技术制备且可根据众多可能合成途径中的任一种合成。

[0415] 制备本发明化合物的反应可在适合溶剂中进行, 溶剂可易于由有机合成领域技术人员选择。适合溶剂可实质上与起始物质(反应物)、中间体或产物在反应进行的温度, 例如可在溶剂凝固温度至溶剂沸腾温度范围内的温度下不起反应。既定反应可在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。视特定反应步骤而定, 适用于特定反应步骤的溶剂可由熟练技术人员选择。

[0416] 本发明化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要以及适当保护基的选择可易于由本领域技术人员确定。保护基化学可见于例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, Wiley & Sons, Inc., New York (1999) 中, 其以全文引用的方式并入本文中。

[0417] 反应可根据此项技术中已知的任何适合方法监测。举例而言, 产物形成可通过诸如核磁共振光谱法(例如¹H或¹³C)、红外光谱法、分光光度法(例如UV-可见分光光度法)或质谱法的光谱手段, 或通过诸如高效液相色谱(HPLC)或薄层色谱的色谱来监测。

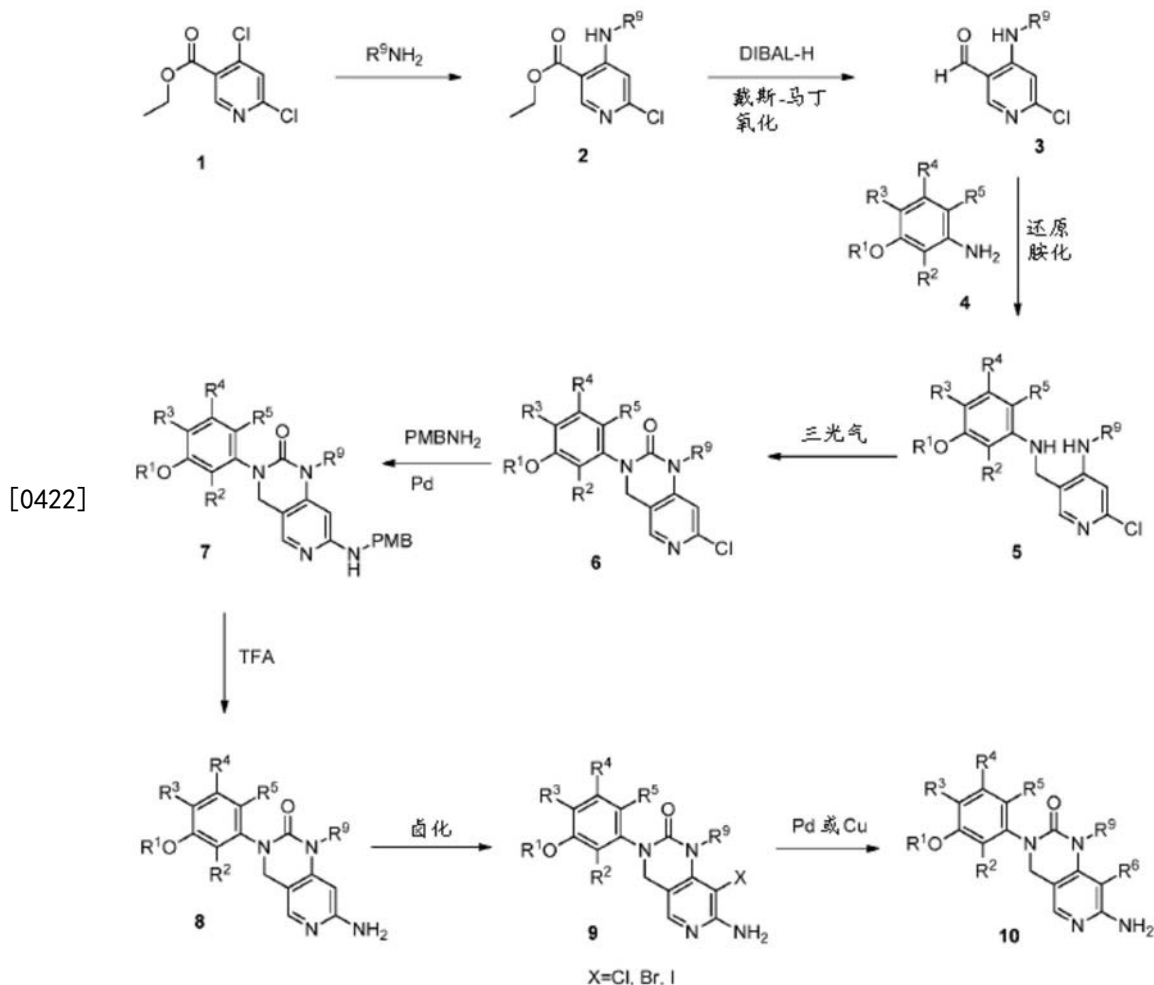
[0418] 如本文所用, 表述“周围温度”、“室温”和“r. t.”在此项技术中已了解, 且一般是指反应进行的约为室温的温度, 例如反应温度, 例如约20°C至约30°C的温度。

[0419] 本发明化合物可根据文献中已知的众多制备途径来制备。制备本发明化合物的示例性合成方法提供于以下流程中。

[0420] 式10的一系列双环脲衍生物可通过流程1中所概述的方法制备。可通过用酯1处理适合胺R⁹NH₂来制备氨基酯2。使所得酯2经历还原-氧化顺序, 得到醛3。示例性还原试剂包括DIBAL-H(氢化二异丁基铝)、LAH(氢化锂铝)、Super-H(三乙基硼氢化锂)等; 且示例性氧化剂包括戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin Periodinane)、MnO₂、斯文氧化(Swern Oxidation)

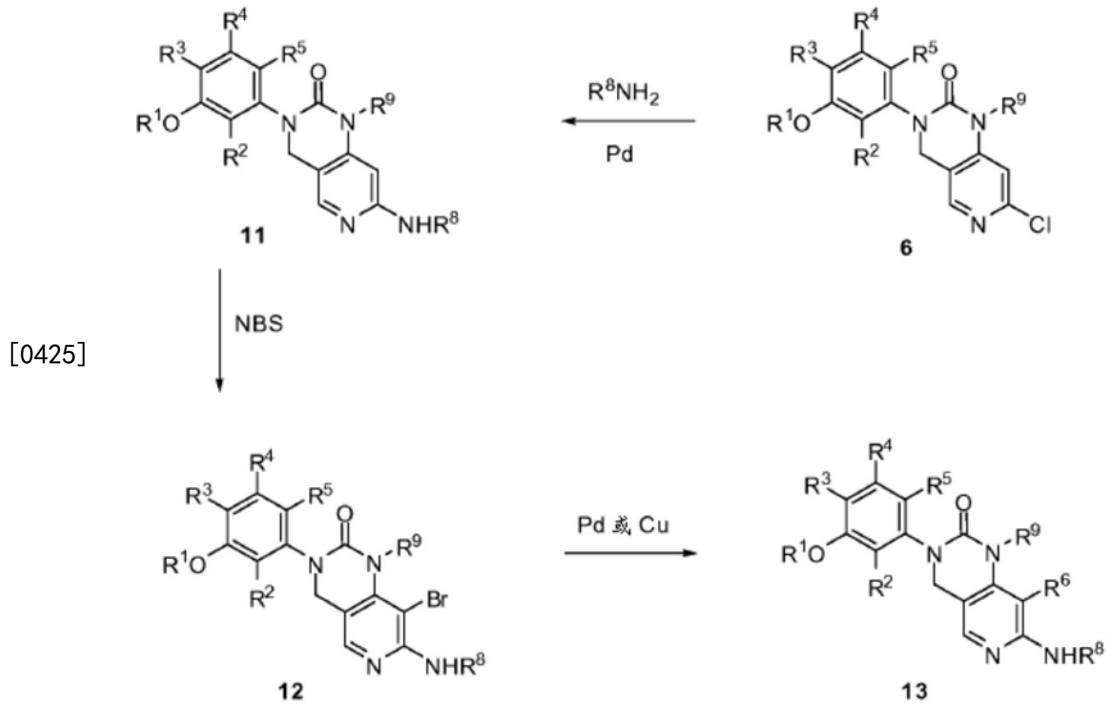
等。通过使醛3与苯胺4经还原胺化偶合来合成苯胺化合物5。接着用三光气或诸如羰基二咪唑(CDI)、光气、双光气等等效物使二氨基化合物5环化,得到式6的双环脲衍生物。借助于钯催化剂用4-甲氧基苯甲胺(PMB-NH₂)置换氯化物,接着用三氟乙酸(TFA)脱除保护基PMB(4-甲氧基苯甲基)基团可得到氨基吡啶化合物8。用诸如NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)、NCS(N-氯代琥珀酰亚胺)、NIS(N-碘代琥珀酰亚胺)等适当卤化试剂卤化吡啶环可引入卤素以供进一步精制。多种基团可经钯催化的偶合(包括但不限于铃木偶合(Suzuki coupling)、施蒂勒偶合(Stille coupling)、根岸偶合(Negishi coupling)、菌头偶合(Sonogashira coupling)等)和铜催化的乌尔曼偶合(Ullmann coupling)连接,得到化合物10。

[0421] 流程1



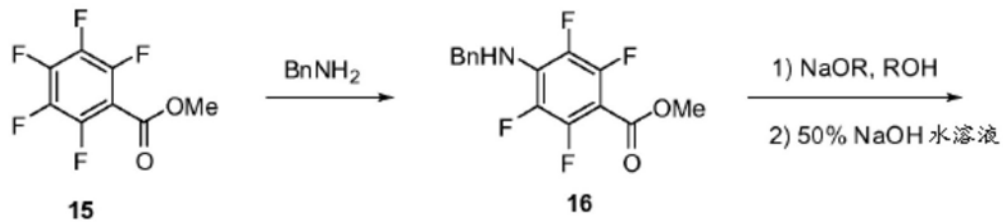
[0423] 式13的一系列苯胺衍生物可通过流程2中所概述的方法制备。在钯催化剂存在下用R⁸-NH₂置换氯化物6可得到氨基吡啶化合物11。用诸如NBS、NCS、NIS等适当卤化试剂卤化吡啶环可得到化合物12以供进一步精制。化合物12通过例如铃木偶合、施蒂勒偶合、根岸偶合、菌头偶合等进行钯催化的偶合,或进行铜催化的乌尔曼偶合可得到化合物13。

[0424] 流程2

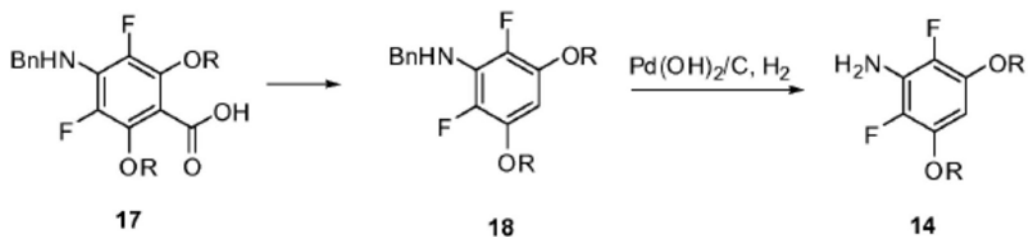


[0426] 一系列苯胺衍生物14可根据流程3中所概述的程序制备。用苯甲胺 (BnNH₂) 置换化合物15中的氟得到苯胺16,其可通过与适合的烷醇钠 (NaOR, 其中R为烷基) 反应而转化成双醚,继而皂化得到酸17。可通过使苯甲酸17脱羧获得化合物18,继而氢化移除保护基,得到苯胺14。

[0427] 流程3

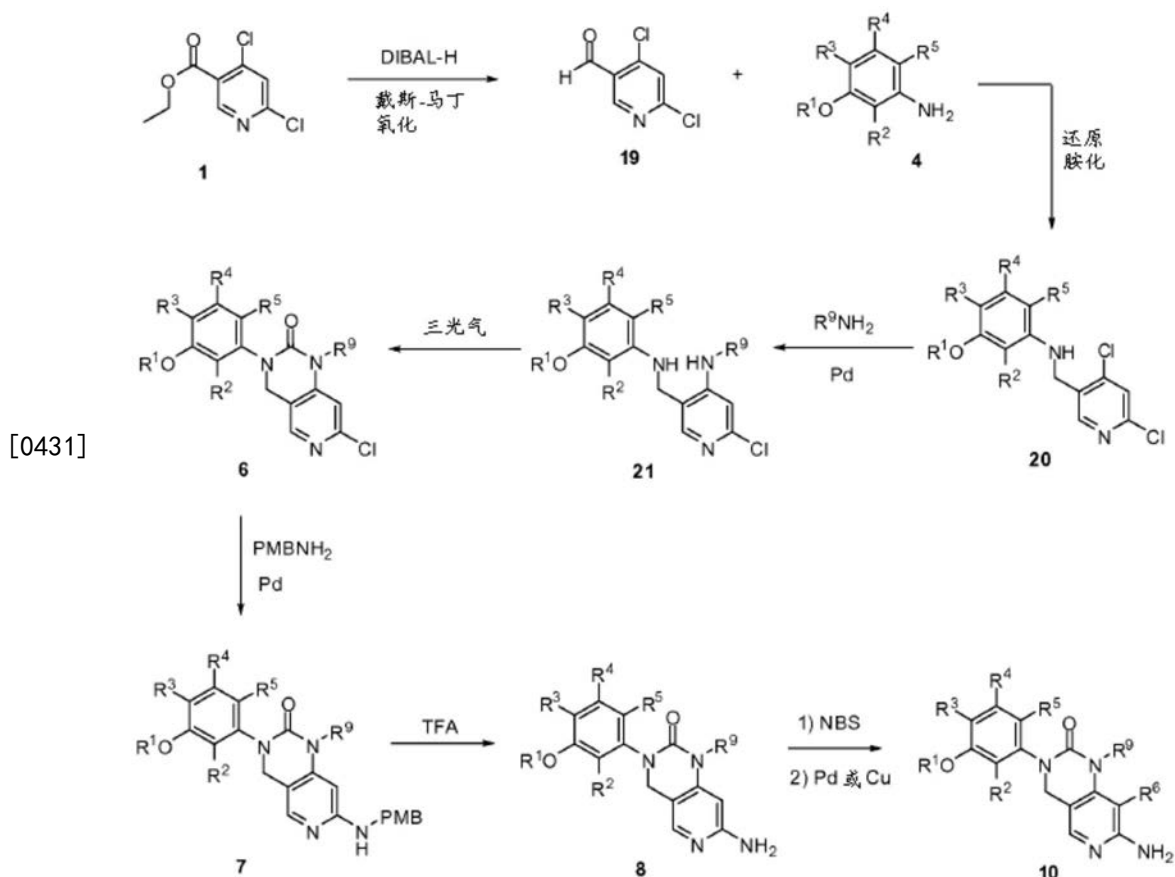


[0428]



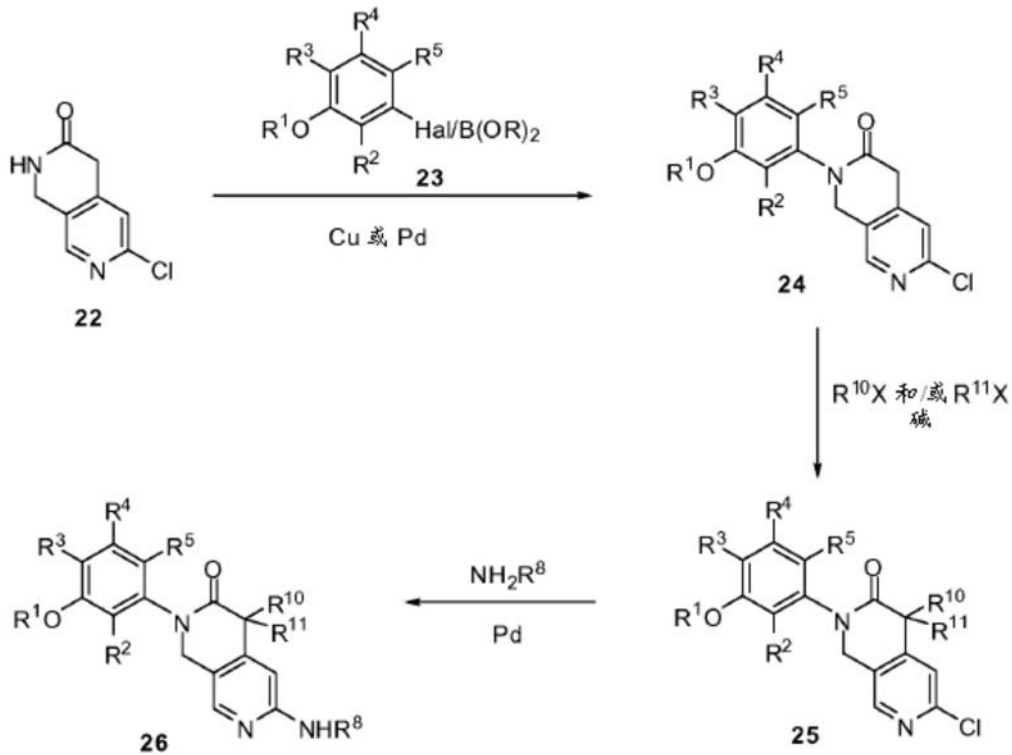
[0429] 化合物8的替代性合成概述于流程4中。使酯1还原并氧化成相应醛19。用苯胺4对此醛进行还原胺化,得到苯胺20,可对其进行钯催化的胺化,得到中间体苯胺5。从苯胺5合成化合物8遵循流程1中所述的相同程序。

[0430] 流程4



[0432] 式26化合物可通过流程5中所概述的方法制备。可使用钯催化的布赫瓦尔德-哈特维希型反应(Buchwald-Hartwig-type reaction)或铜介导的乌尔曼型和陈-林型(Chan-Lam-type) N-芳基化反应自化合物22和23制备内酰胺24。可通过在DMF或乙腈中用诸如 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 的碱处理化合物24且继而添加卤化物 R^{10}X 和/或 R^{11}X (X为卤基,诸如Cl或Br)来获得 α -取代的内酰胺25。可在布赫瓦尔德-哈特维希胺化条件下使用诸如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{BINAP}/\text{NaOtBu}$ 等试剂使氯化物25转化成相应氨基吡啶26。

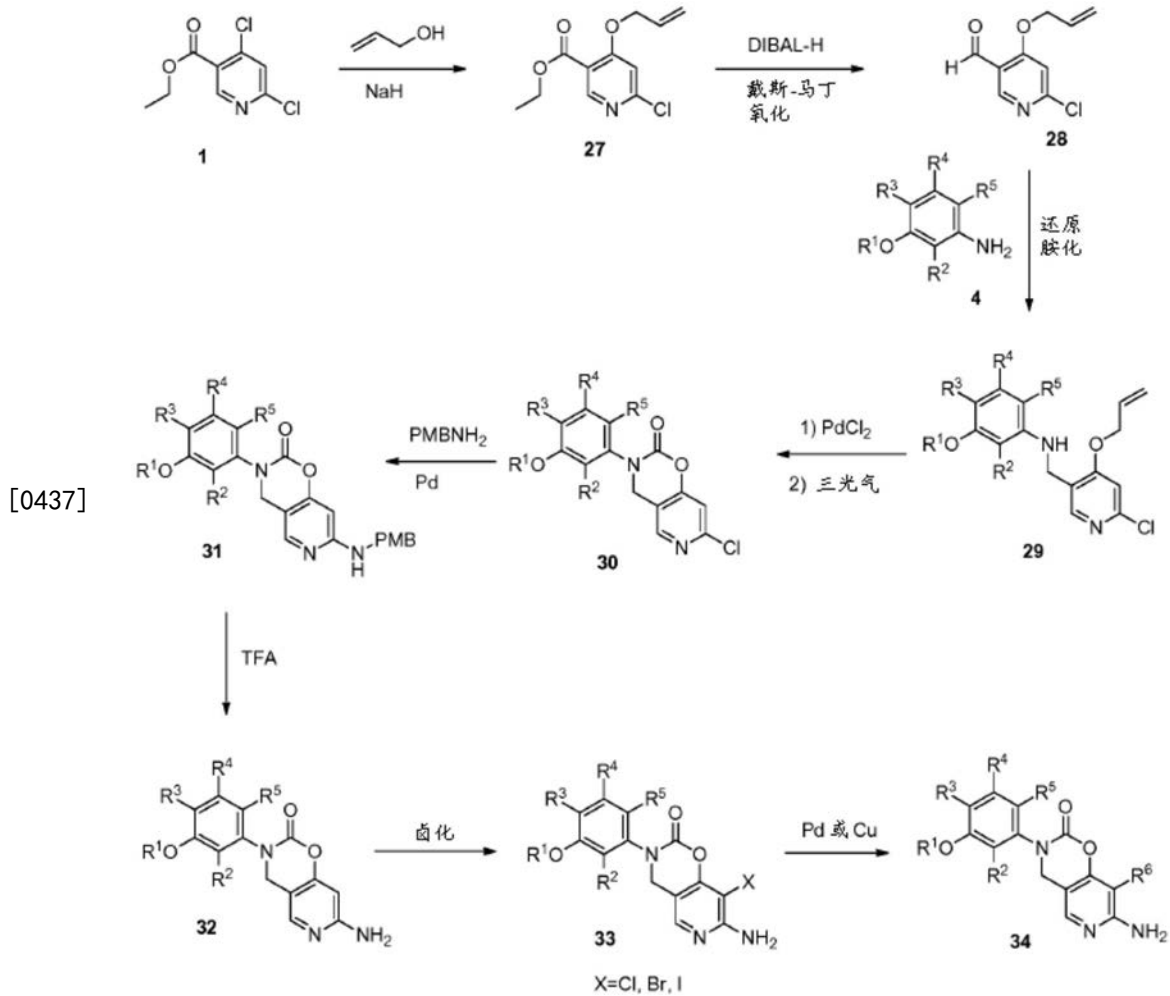
[0433] 流程5



[0434]

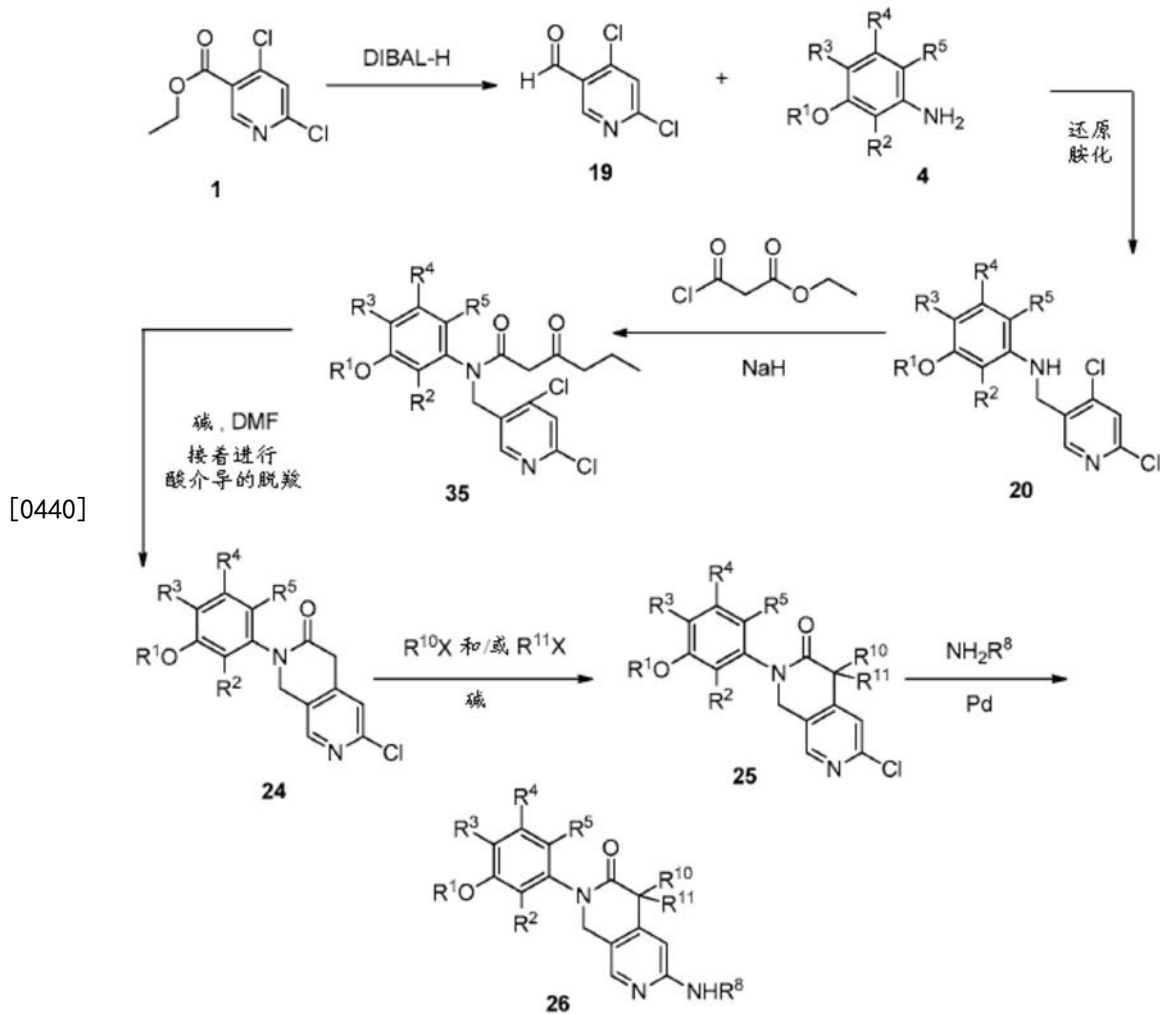
[0435] 式34化合物可通过流程6中所概述的方法制备。可通过用烯丙基氧化钠选择性置换氯化物来制备酯27。使所得酯27经历还原-氧化顺序,得到醛28。示例性还原试剂包括DIBAL-H(氢化二异丁基铝)、LAH(氢化锂铝)、Super-H(三乙基硼氢化锂)等;且示例性氧化剂包括戴斯-马丁高碘烷、 MnO_2 、斯文氧化等。通过使醛28与苯胺4经还原胺化偶合来合成苯胺化合物29。由二氯化钯移除烯丙基的后,接着可用三光气或诸如羰基二咪唑(CDI)、光气、双光气等等效物使氨基羟基中间体环化,得到式30的双环氨基甲酸酯衍生物。从氨基甲酸酯30合成化合物34遵循与流程1中所述相同的程序。

[0436] 流程6



[0438] 化合物26的替代性合成概述于流程7中。使酯1还原成相应醛19。接着用苯胺4使醛19还原胺化,得到化合物20,可在NaH存在下于THF中用3-氯-3-氧代丙酸乙酯处理化合物20,得到中间体苯胺35。可通过在DMF中用诸如(但不限于)NaH或Cs₂CO₃的强碱处理化合物35,继而以酸(例如HCl)介导的脱羧来制备内酰胺24。可通过在DMF中用诸如NaH或Cs₂CO₃的适合碱处理化合物24且继而添加卤化物R¹⁰X和/或R¹¹X(X为卤基,诸如Cl或Br)来获得 α -取代的内酰胺25。可在布赫瓦尔德-哈特维希胺化条件下使用诸如(但不限于)Pd(OAc)₂/Xantphos/Cs₂CO₃或Pd(OAc)₂/BrettPhos/NaOtBu的试剂使氯化物25转化成相应氨基吡啶26。

[0439] 流程7



[0441] 使用方法

[0442] 本发明化合物可抑制一种或多种FGFR酶的活性。举例而言，本发明化合物可用于抑制需要抑制FGFR酶的细胞中或个体或患者中该酶的活性，其通过将抑制量的本发明化合物施用该细胞、个体或患者而达成。

[0443] 在一些实施方案中，本发明化合物为FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4中的一或多者的抑制剂。在一些实施方案中，本发明化合物抑制FGFR1、FGFR2和FGFR3中的每一者。在一些实施方案中，本发明化合物对一种或多种FGFR酶具选择性。在一些实施方案中，本发明化合物对一种或多种FGFR酶的选择性高于VEGFR2。在一些实施方案中，选择性为2倍或2倍以上、3倍或3倍以上、5倍或5倍以上、10倍或10倍以上、50倍或50倍以上或100倍或100倍以上。

[0444] 作为FGFR抑制剂，本发明化合物适用于治疗与FGFR酶或FGFR配体的异常表达或活性相关的各种疾病。

[0445] 举例而言，本发明化合物适用于治疗癌症。示例性癌症包括膀胱癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、小肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门癌、子宫内膜癌、胃癌、头颈癌（例如喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、唇癌和口腔癌）、肾癌、肝癌（例如肝细胞癌、胆管细胞癌）、肺癌（例如腺癌、小细胞肺癌和非小细胞肺癌、小细胞癌和非小细胞癌、支气管癌、支气管腺瘤、胸膜肺母细胞瘤）、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、子宫癌、食道癌、胆囊癌、胰腺癌（例如外分泌胰腺癌）、胃癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、皮肤癌（例如鳞状细胞癌、卡波西肉瘤（Kaposi

sarcoma)、梅克尔细胞皮肤癌(Merkel cell skin cancer)),和脑癌(例如星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤、神经外胚层肿瘤、松果体肿瘤)。

[0446] 其它示例性癌症包括造血恶性疾病,诸如白血病或淋巴瘤、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、成人T细胞白血病、B细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病、霍奇金氏或非霍奇金氏淋巴瘤、骨髓增生性赘生物(例如,真性红细胞增多症、自发性血小板增多症和原发性骨髓纤维化)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、毛细胞淋巴瘤、慢性骨髓源性淋巴瘤、急性淋巴瘤母细胞性淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)。

[0447] 可用本发明化合物治疗的其它癌症包括眼肿瘤、神经胶母细胞瘤、黑素瘤、横纹肌肉瘤、淋巴肉瘤和骨肉瘤。

[0448] 除致癌性赘生物以外,本发明化合物可适用于治疗骨骼和软骨细胞病症,包括(但不限于)软骨发育不全、季肋发育不全、侏儒症、致死性骨发育不全(TD)(临床形式TD I和TD II)、阿佩尔综合征(Apert syndrome)、克鲁宗综合征(Crouzon syndrome)、杰克逊-韦斯综合征(Jackson-Weiss syndrome)、比尔-史蒂文森皮肤回旋综合征(Beare-Stevenson cutis gyrate syndrome)、斐弗综合征(Pfeiffer syndrome)和颅缝早闭综合征。

[0449] 本发明化合物也可适用于治疗低磷酸盐血症,包括例如X-连锁低磷酸血性佝偻病、常染色体隐性低磷酸血性佝偻病、常染色体显性低磷酸血性佝偻病和肿瘤诱发的骨软化症。

[0450] 本发明化合物可另外适用于治疗纤维变性疾病,诸如疾病症状或病症的特征为纤维化的疾病。示例性纤维变性疾病包括肝硬化、肾小球性肾炎、肺纤维化、全身性纤维化、类风湿性关节炎和创伤愈合。

[0451] 本发明化合物也可适用于治疗银屑病、瘢痕瘤、大疱性皮肤病、动脉粥样硬化、再狭窄、肾小球膜细胞增殖病症、肾小球病变、糖尿病性肾病变、肾病和良性前列腺增生。

[0452] 本发明化合物也可适用于治疗各种眼病,包括例如年龄相关的黄斑变性、干性黄斑变性、缺血型视网膜静脉阻塞、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病性视网膜病变和早产儿视网膜病变。

[0453] 本发明化合物也可适用于抑制肿瘤转移。

[0454] 如本文所用,术语“细胞”欲指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可为自诸如哺乳动物的生物体切出的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可为组织培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞为存活于诸如哺乳动物的生物体中的细胞。

[0455] 如本文所用,术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指定部分集合在一起。举例而言,使FGFR酶与本发明化合物“接触”包括将本发明化合物施用给具有FGFR的个体或患者,诸如人,以及例如将本发明化合物引入含有含FGFR酶的细胞制剂或经纯化制剂的样品中。

[0456] 如本文所用,可互换使用的术语“个体”或“患者”是指任何动物,包括哺乳动物,优选为小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马或灵长类动物,且最优选为人。

[0457] 如本文所用,词组“治疗有效量”是指在组织、系统、动物、个体或人类中引发由研究者、兽医、医学博士或其它临床医师所寻求的生物或医学反应的活性化合物或药剂的量。

[0458] 如本文所用,术语“治疗(treating/treatment)”是指1)预防疾病;例如在可易患疾病、病状或病症但尚未经历或展现疾病的病态或症状的个体中预防该疾病、病状或病症;2)抑制疾病;例如在经历或展现疾病、病状或病症的病态或症状的个体中抑制该疾病、病状或病症(即,遏止病态和/或症状的进一步发展);或3)改善疾病;例如在经历或展现疾病、病状或病症的病态或症状的个体中改善该疾病、病状或病症(即,逆转病态和/或症状)。

[0459] 组合疗法

[0460] 一种或多种其它药剂或治疗方法,诸如抗病毒剂、化学治疗剂或其它抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、放射线、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞介素疗法(例如IL2、GM-CSF等)和/或酪氨酸激酶抑制剂可与本发明化合物组合用于治疗FGFR相关疾病、病症或病状。所述药剂可与本发明化合物以单一剂型组合,或所述药剂可作为独立剂型同时或依序施用。

[0461] 预期与本发明化合物组合使用的适合抗病毒剂可包含核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其它抗病毒药物。

[0462] 示例性适合NRTI包括齐多夫定(zidovudine,AZT);去羟肌苷(didanosine,ddI);扎西他滨(zalcitabine,ddC);司他夫定(stavudine,d4T);拉米夫定(lamivudine,3TC);阿巴卡韦(abacavir,1592U89);阿德福韦酯(adefovir dipivoxil)[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(lobucavir,BMS-180194);BCH-10652;恩曲他滨(emitricitabine)[(-)-FTC]; β -L-FD4(也称为 β -L-D4C且称为 β -L-2',3'-双脱氧-5-氟-胞苷);DAPD((-)- β -D-2,6,-二氨基-嘌呤二氧杂环戊烷);和洛德腺苷(lodenosine,FddA)。典型适合NNRTI包括奈韦拉平(nevirapine,BI-RG-587);地拉韦啉(delaviradine,BHAP,U-90152);依法韦仑(efavirenz,DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-咪啉二酮);和(+)-胡桐素A(+)-calanolide A,NSC-675451)和(+)-胡桐素B。典型适合蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(saquinavir,Ro 31-8959);利托那韦(ritonavir,ABT-538);茚地那韦(indinavir,MK-639);奈非那韦(nelfinavir,AG-1343);安普那韦(amprenavir,141W94);拉西那韦(lasinavir,BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1 549。其它抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林(ribavirin)、IL-2、IL-12、喷他夫西(pentafuside)和Yissum项目号11607。

[0463] 与本发明化合物组合用于治疗癌症的适合药剂包括化学治疗剂、靶向癌症疗法、免疫疗法或放射线疗法。本发明化合物可有效地与抗激素剂组合用于治疗乳腺癌和其它肿瘤。适合实例为抗雌激素剂,包括(但不限于)他莫西芬(tamoxifen)和托瑞米芬(toremifene);芳香酶抑制剂,包括(但不限于)来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)和依西美坦(exemestane);肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松(prednisone));孕激素(例如乙酸甲地孕酮(megastrol acetate));和雌激素受体拮抗剂(例如氟维司群(fulvestrant))。用于治疗前列腺癌和其它癌症的适合抗激素剂也可与本发明化合物组合。这些抗激素剂包括抗雄激素,包括(但不限于)氟他胺(flutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)和尼鲁米特(nilutamide);促黄体生成激素释放激素(LHRH)类似物,包括亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)、曲普瑞林(triptorelin)和组氨瑞林(histrelin);LHRH拮抗剂(例如地加瑞克(degarelix));雄激素受体阻断剂(例如恩杂鲁胺(enzalutamide));和抑制雄激素产生的药剂(例如阿比特龙(abiraterone))。

[0464] 本发明化合物可与针对膜受体激酶的其它药剂组合或依序使用,尤其对于已对靶

向疗法显现原发性或后天性抗性的患者。这些治疗剂包括针对EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1或Flt-3和针对癌症相关的融合蛋白激酶(诸如Bcr-Abl和EML4-Alk)的抑制剂或抗体。针对EGFR的抑制剂包括吉非替尼(gefitinib)和埃罗替尼(erlotinib),且针对EGFR/Her2的抑制剂包括(但不限于)达克替尼(dacomitinib)、阿法替尼(afatinib)、拉帕替尼(lapatinib)和来那替尼(neratinib)。针对EGFR的抗体包括(但不限于)西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)和奈昔木单抗(necitumumab)。c-Met抑制剂可与FGFR抑制剂组合使用。这些c-Met抑制剂包括奥妥珠单抗(onartumzumab)、替伐尼布(tivantnib)和INC-280。针对Abl(或Bcr-Abl)的药剂包括伊马替尼(imatinib)、达沙替尼(dasatinib)、尼罗替尼(nilotinib)和普纳替尼(ponatinib),且针对Alk(或EML4-ALK)的药剂包括克唑替尼(crizotinib)。

[0465] 血管生成抑制剂可与FGFR抑制剂组合对一些肿瘤有效。这些血管生成抑制剂包括针对VEGF或VEGFR的抗体或VEGFR的激酶抑制剂。针对VEGF的抗体或其它治疗性蛋白质包括贝伐单抗(bevacizumab)和阿柏西普(aflibercept)。VEGFR激酶抑制剂和其它抗血管生成抑制剂包括(但不限于)舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)、西地尼布(cediranib)、帕唑帕尼(pazopanib)、瑞格非尼(regorafenib)、布立尼布(brivanib)和凡德他尼(vandetanib)。

[0466] 细胞内信号传导路径的活化在癌症中频繁发生,且靶向这些路径的组分的药剂已与受体靶向剂组合以增强功效且降低抗性。可与本发明化合物组合的药剂的实例包括PI3K-AKT-mTOR路径的抑制剂、Raf-MAPK路径的抑制剂、JAK-STAT路径的抑制剂以及伴侣蛋白和细胞周期进程的抑制剂。

[0467] 针对PI3激酶的药剂包括(但不限于)托拉利斯(topilralisib)、阿德利斯(idelalisib)、布帕利斯(buparlisib)。mTOR抑制剂,诸如雷帕霉素(rapamycin)、西罗莫司(sirolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)和依维莫司(everolimus)可与FGFR抑制剂组合。其它适合实例包括(但不限于)维罗非尼(vemurafenib)和达拉非尼(dabrafenib)(Raf抑制剂)以及曲美替尼(trametinib)、司美替尼(selumetinib)和GDC-0973(MEK抑制剂)。一种或多种JAK抑制剂(例如鲁索利替尼(ruxolitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)、托法替尼(tofacitinib))、Hsp90抑制剂(例如坦螺旋霉素(tanespimycin))、周期素依赖性激酶抑制剂(例如帕布昔利布(palbociclib))、HDAC抑制剂(例如帕比司他(panobinostat))、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼(olaparib))和蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib))也可与本发明化合物组合。在一些实施方案中,JAK抑制剂对JAK1的选择性高于JAK2和JAK3。

[0468] 与本发明化合物组合使用的其它适合药剂包括化学疗法组合,诸如用于肺癌和其它实体肿瘤的铂基双药(顺铂(cisplatin)或卡铂(carboplatin)加上吉西他滨(gemcitabine);顺铂或卡铂加上多西他赛(docetaxel);顺铂或卡铂加上紫杉醇(paclitaxel);顺铂或卡铂加上培美曲塞(pemetrexed))或吉西他滨加上紫杉醇结合粒子(Abraxane®)。

[0469] 适合的化学治疗剂或其它抗癌剂包括例如烷基化剂(包括(但不限于)氮芥、乙烯亚胺衍生物、烷基磺酸盐、亚硝基脲和三氮烯),诸如乌拉莫司汀(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(Cytosan™)、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥

(chlorambucil)、哌泊溴烷(pipobroman)、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链佐星(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)和替莫唑胺(temozolomide)。

[0470] 与本发明化合物组合使用的其它适合药剂包括:达卡巴嗪(DTIC),任选地与其它化学疗法药物一起,诸如卡莫司汀(BCNU)和顺铂;“Dartmouth疗法”,其由DTIC、BCNU、顺铂和他莫西芬组成;顺铂、长春碱(vinblastine)和DTIC的组合;或替莫唑胺。本发明化合物也可与免疫疗法药物组合,包括细胞介素,诸如干扰素 α 、介白素2和肿瘤坏死因子(TNF)。

[0471] 适合的化学治疗剂或其它抗癌剂包括例如抗代谢物(包括(但不限于)叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂),诸如氨甲蝶呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他丁(pentostatine)和吉西他滨。

[0472] 适合的化学治疗剂或其它抗癌剂另外包括例如某些天然产物和其衍生物(例如长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin)),诸如长春碱、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、ara-C、紫杉醇(TAXOLTM)、光神霉素(mithramycin)、脱氧柯福霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素C(mitomycin-C)、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其IFN- α)、依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide)。

[0473] 其它细胞毒性剂包括诺维本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、卡培他滨(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、环磷酰胺、异环磷酰胺和屈洛昔芬(droloxafine)。

[0474] 还适合的细胞毒性剂为诸如表鬼臼毒素;抗肿瘤酶;拓扑异构酶抑制剂;丙卡巴肼(procarbazine);米托蒽醌(mitoxantrone);铂配位络合物,诸如顺铂和卡铂;生物反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗剂;亚叶酸(leucovorin);替加氟(tegafur);和造血生长因子。

[0475] 其它抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如曲妥珠单抗(trastuzumab)(赫赛汀(Herceptin))、针对共刺激分子(诸如CTLA-4、4-1BB和PD-1)的抗体,或针对细胞介素(IL-10、TGF- β 等)的抗体。

[0476] 其它抗癌剂还包括阻断免疫细胞迁移的抗癌剂,诸如针对趋化激素受体(包括CCR2和CCR4)的拮抗剂。

[0477] 其它抗癌剂还包括增强免疫系统的抗癌剂,诸如佐剂或过继性T细胞转移。

[0478] 抗癌疫苗包括树突状细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。

[0479] 用于安全且有效地施用这些化学治疗剂中的大多数的方法为本领域技术人员所知。另外,其施用描述于标准文献中。举例而言,许多化学治疗剂的施用描述于“Physicians’ Desk Reference”(PDR,例如1996版,Medical Economics Company, Montvale, NJ)中,其公开内容以引用的方式并入本文中,如同以其全文阐述一般。

[0480] 药物制剂和剂型

[0481] 当用作药品时,本发明化合物可以药物组合物形式施用,药物组合物是指本发明

化合物或其药学上可接受的盐与至少一种药学上可接受的载体的组合。这些组合物可以药物技术中熟知的方式制备,且视需要局部治疗抑或全身治疗和待治疗的区域而定,可由多种途径施用。施用可为局部(包括眼部和至黏膜,包括鼻内、阴道和直肠传递)、肺部(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括由喷雾器;气管内、鼻内、表皮和经皮)、经眼、经口或非经肠。用于经眼传递的方法可包括局部施用(滴眼剂)、由手术置于结膜囊中的气囊导管或眼部插入物结膜下、眼周或玻璃体内注射或引入。非经肠施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内,例如鞘内或脑室内施用。非经肠施用可呈单次快速给药的形式,或可例如由连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和制剂可包括经皮贴片、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉末。常规药物载体、水性、粉末或油性基剂、增稠剂及其类似物可为必需或所需的。

[0482] 本发明还包括含有作为活性成分的一种或多种上述本发明化合物与一种或多种药学上可接受的载体的组合的药物组合物。在制造本发明组合物时,活性成分典型地与赋形剂混合,由赋形剂稀释或封入呈例如胶囊、药囊、纸或其它容器形式的此种载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,该材料充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可呈片剂、丸剂、粉末、口含锭、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如至多10重量%活性化合物的软膏、软质和硬质明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌经封装粉末的形式。

[0483] 在制备制剂时,活性化合物在与其它成分组合的前可经研磨以提供适当粒度。若活性化合物实质上不可溶,其可研磨至小于200目的粒度。若活性化合物实质上可溶于水,则粒度可通过研磨而调整以提供在制剂中实质上均匀的分布,例如约40目。

[0484] 适合赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯啉酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包含:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和调味剂。本发明组合物可经配制以通过采用此项技术中已知的程序施用患者的后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0485] 组合物可以单位剂型配制,各剂量含有约5至约100mg、更通常约10至约30mg的活性成分。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类和其它哺乳动物的单位剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性物质,其经计算以与适合的药物赋形剂缔合产生所需治疗作用。

[0486] 活性化合物可在宽剂量范围上有效且一般以药物有效量施用。然而,应了解,实际施用的化合物的量将通常由医师根据相关情况来确定,包括待治疗的病状、所选施用途径、所施用的实际化合物、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重度等。

[0487] 为制备诸如片剂的固体组合物,将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本发明化合物的均质混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称作均质时,活性成分典型地均匀分散于整个组合物中使得组合物可易于细分成同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。此固体预制剂接着细分成上文所述类型的单位剂型,其含有例如0.1至约500mg本发明的活性成分。

[0488] 本发明的片剂或丸剂可经包衣或以其它方式混配以提供获得延长作用的优点的

剂型。举例而言,片剂或丸剂可包含内剂量组分和外剂量组分,后者呈前者的包膜形式。两种组分可由肠溶层隔开,该肠溶层用以抵抗在胃中崩解且允许内组分完整传送至十二指肠中或延迟释放。多种物质可用于所述肠溶层或包衣,所述物质包括许多聚合酸和聚合酸与诸如虫胶、十六醇和乙酰纤维素的物质的混合物。

[0489] 本发明的化合物和组合物可经并入以供经口或通过注射施用的液体形式包括水溶液、经适当调味的糖浆、水性或油性悬浮液,和用诸如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油调味的乳液,以及酞剂和类似药物媒介物。

[0490] 用于吸入或吹入的组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,和粉末。液体或固体组合物可含有如上文所述的适合药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物由经口或经鼻呼吸途径施用以达成局部或全身作用。组合物可通过使用惰性气体而成喷雾状。喷雾状溶液可直接自喷雾装置吸入,或喷雾装置可衔接至面罩帐(face masks tent)或间歇性正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可自以适当方式传递制剂的装置经口或经鼻施用。

[0491] 施用患者的化合物或组合物的量将视所施用的物质、施用目的(诸如预防或治疗)、患者状态、施用方式及其类似者而变化。在治疗性应用中,组合物可以足以治愈或至少部分遏止疾病及其并发症的症状的量施用已罹患疾病的患者。有效剂量将视所治疗的疾病病状而定,且由主治临床医师视诸如疾病严重度、患者的年龄、体重和一般状况及其类似者的因素而判断。

[0492] 施用患者的组合物可呈上文所述的药物组合物形式。这些组合物可通过常规灭菌技术进行灭菌,或可经无菌过滤。水溶液可经封装以按原样使用,或经冻干,冻干制剂在施用的前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH值典型地将介于3与11之间,更优选为5至9,且最优选为7至8。应了解,使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂将会形成药物盐。

[0493] 本发明化合物的治疗剂量可根据例如进行治疗的特定用途、化合物的施用方式、患者的健康和病状以及处方医师的判断而变化。药物组合物中本发明化合物的比例或浓度可视许多因素而变化,包括剂量、化学特征(例如疏水性)和施用途径。举例而言,本发明化合物可提供于含有约0.1%至约10%w/v化合物的水性生理缓冲溶液中以供非经肠施用。一些典型剂量范围为每天每公斤体重约1 μ g至约1g。在一些实施方案中,剂量范围为每天每公斤体重约0.01mg至约100mg。剂量可能视以下变量而定,诸如疾病或病症的类型和进展程度、特定患者的总体健康状况、所选化合物的相对生物功效、赋形剂的配制和其施用途径。有效剂量可自来源于体外或动物模型测试系统的剂量-反应曲线外推。

[0494] 本发明化合物也可与一种或多种其它活性成分组合配制,其它活性成分可包括任何药剂,诸如抗病毒剂、疫苗、抗体、免疫增强剂、免疫抑制剂、消炎剂及其类似物。

[0495] 经标记化合物和分析方法

[0496] 本发明的另一态样涉及荧光染料、自旋标记、重金属或放射性标记的本发明化合物,其将不仅适用于成像,而且适用于体外与体内分析中,用于定位和定量组织样品(包括人类)中的FGFR酶,和用于通过经标记化合物的抑制结合鉴别FGFR酶配体。因此,本发明包括含有所述经标记化合物的FGFR酶分析。

[0497] 本发明另外包括经同位素标记的本发明化合物。“同位素标记”或“放射性标记”的化合物为一个或多个原子经具有不同于自然界典型所见(即天然存在)的原子质量或质量

数的原子质量或质量数的原子置换或取代的本发明化合物。可并入本发明化合物中的适合放射性核素包括(但不限于) ^2H (也写作D,氘)、 ^3H (也写作T,氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。并入本发明的经放射性标记化合物中的放射性核素将取决于经放射性标记化合物的特定应用。举例而言,对于体外FGFR酶标记和竞争分析,并有 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或 ^{35}S 的化合物将一般最适用。对于放射性成像应用, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或 ^{77}Br 将一般最适用。

[0498] 应了解,“经放射性标记”或“经标记化合物”为已并有至少一个放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自自由 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 组成的组。

[0499] 将放射性同位素并入有机化合物中的合成方法可应用于本发明化合物且在此项技术中为熟知的。

[0500] 经放射性标记的本发明化合物可用于筛选分析中以鉴别/评估化合物。一般而言,可评估新合成或鉴别的化合物(即测试化合物)降低经放射性标记的本发明化合物结合于FGFR酶的能力。因此,测试化合物与经放射性标记的化合物竞争结合于FGFR酶的能力与其结合亲和力直接相关。

[0501] 药盒

[0502] 本发明还包括适用于例如治疗或预防本文所提及的FGFR相关疾病或病症、肥胖症、糖尿病和其它疾病的药物药盒,其包括一个或多个容纳包含治疗有效量的本发明化合物的药物组合物的容器。必要时,所述药盒可进一步包括多种常规药物药盒组件中的一或多者,诸如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、额外容器等,如本领域技术人员将显而易见。药盒中还可包括作为插页或作为标签的说明书,其指示待施用的组分的量、施用指南和/或混合组分的指南。

[0503] 本发明将经由特定实施例更详细地描述。以下实施例出于说明性目的而提供,且不欲以任何方式限制本发明。本领域技术人员将易于认识到多种非关键参数,所述参数可经改变或修改以得到基本上相同的结果。发现实施例的化合物如下文所述为一种或多种FGFR的抑制剂。

实施例

[0504] 下文提供本发明化合物的实验程序。所制备的一些化合物的制备型LC-MS纯化在Waters质量定向分级系统上进行。用于操作这些系统的基本设备设置、方案和控制软件已详细描述于文献中。参见例如“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”,K.Blom,J.Combi.Chem.,4,295(2002);“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”,K.Blom,R.Sparks,J.Doughty,G.Everlof,T.Haque,A.Combs,J.Combi.Chem.,5,670(2003);和“Preparative LC-MS Purification:Improved Compound Specific Method Optimization”,K.Blom,B.Glass,R.Sparks,A.Combs,J.Combi.Chem.,6,874-883(2004)。对所分离的化合物典型地进行分析型液相色谱质谱分析(LCMS)用于在以下条件下进行纯度检查:仪器:Agilent 1100系列,LC/MSD;柱:Waters Sunfire™ C₁₈ 5μm,2.1×5.0mm;缓冲液:移动相A:含0.025%TFA的水和移动相B:含0.025%TFA的乙腈;梯度:在3分钟内2%至80%B,流速1.5mL/分钟。

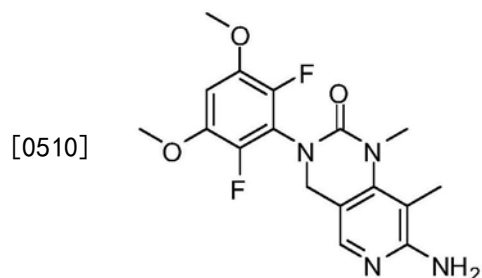
[0505] 所制备的一些化合物也是在制备规模上通过如实施例中所指示的具有MS检测器的反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 或急骤色谱 (硅胶) 进行分离。典型制备型反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 柱条件如下:

[0506] pH=2纯化: Waters Sunfire™ C₁₈ 5μm, 19×100mm柱, 用移动相A: 含0.1% TFA (三氟乙酸) 的水和移动相B: 含0.1% TFA的乙腈洗提; 流速为30mL/分钟, 分离梯度是使用如文献中所述的化合物特定方法优化方案针对各化合物进行优化 [参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)]。典型地, 30×100mm柱所用的流速为60mL/分钟。

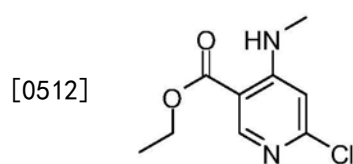
[0507] pH=10纯化: Waters XBridge C₁₈ 5μm, 19×100mm柱, 用移动相A: 含0.15% NH₄OH的水和移动相B: 含0.15% NH₄OH的乙腈洗提; 流速为30mL/分钟, 分离梯度是使用如文献中所述的化合物特定方法优化方案针对各化合物进行优化 [参见“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.Blom, B.Glass, R.Sparks, A.Combs, J.Comb.Chem., 6, 874-883 (2004)]。典型地, 30×100mm柱所用的流速为60mL/分钟。

[0508] 实施例1

[0509] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

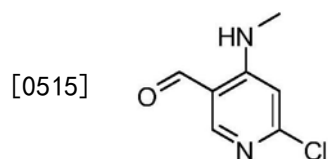


[0511] 步骤1: 6-氯-4-(甲基氨基)烟酸乙酯



[0513] 在0℃下, 向2,4-二氯-5-乙氧羰基吡啶 (10.0g, 45.4mmol, 购自Ark, 目录号AK-25933) 于乙腈 (40mL) 中的溶液中逐滴添加甲胺 (8.52mL, 8.0M, 于EtOH中, 68.2mmol)。在室温下搅拌所得溶液6小时, 随后将其在真空中浓缩。粗残余物未经进一步纯化即直接进行下一步骤。C₉H₁₂ClN₂O₂的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z: 215.1; 实测值215.1。

[0514] 步骤2: 6-氯-4-(甲基氨基)烟碱醛

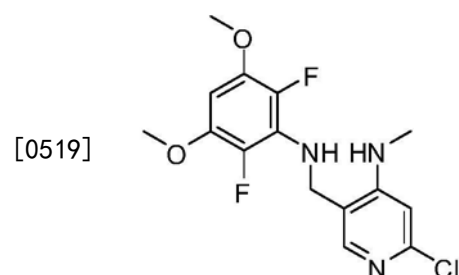


[0516] 向6-氯-4-(甲基氨基)烟酸乙酯 (11.0g, 50.2mmol) 于二氯甲烷 (400mL) 中的溶液

中添加含1.0M氢化二异丁基铝的THF (150mL, 150mmol)。在室温下搅拌所得混合物6小时,随后由罗氏盐(Rochelle's salt)溶液将其淬灭。搅拌12小时后,用EtOAc (3×150mL) 萃取水溶液,且经Na₂SO₄干燥有机层,且在真空中浓缩,得到粗醇。C₇H₁₀ClN₂O的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:173.0;实测值173.0。

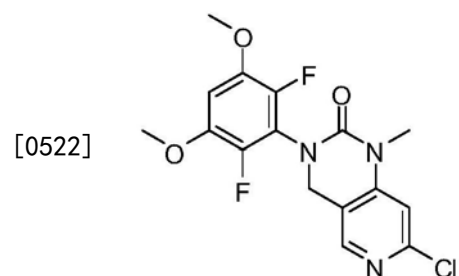
[0517] 向粗醇于二氯甲烷(300mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(42g, 500mmol)和戴斯-马丁高碘烷(42g, 100mmol)。搅拌所得混合物1小时,随后用Na₂S₂O₃(饱和水溶液, 100mL)和NaHCO₃(饱和水溶液, 100mL)将其淬灭。用EtOAc (3×100mL) 萃取水相,且经Na₂SO₄干燥有机层,且在真空中浓缩。通过急骤柱色谱纯化,得到醛(6.2g, 80%产率,经两个步骤)。C₇H₈ClN₂O的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:171.0;实测值171.0。

[0518] 步骤3:2-氯-5-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基-N-甲基吡啶-4-胺



[0520] 向2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(CAS编号651734-54-2, LakeStar Tech, LSP-210C, 批号:132-110-05:1.07g, 5.68mmol)于三氟乙酸(7.9mL, 0.1mol)中的混合物中添加三乙酰氧基硼氢化钠(3.6g, 17.0mmol)。在0℃下搅拌混合物2分钟,随后逐滴添加6-氯-4-(甲基氨基)-烟碱醛(0.97g, 5.7mmol)于二氯甲烷(8.0mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物隔夜,随后将其在真空中浓缩以移除过量三氟乙酸。由NaHCO₃溶液中和残余物。用EtOAc (3×10mL) 萃取水相,且经Na₂SO₄干燥有机层,且在真空中浓缩。通过急骤柱色谱纯化粗产物,得到苯胺(1.36g, 68%)。C₁₅H₁₇ClF₂N₃O₂的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:344.1;实测值344.1。

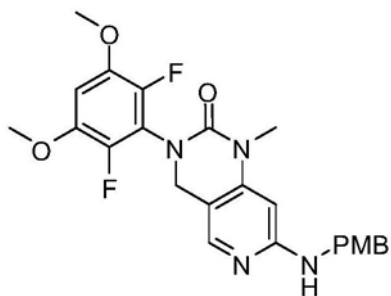
[0521] 步骤4:7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0523] 在0℃下,向二苯胺(206mg, 0.60mmol)于THF (6.0mL)中的混合物中添加三乙胺(0.41mL, 2.9mmol)和三光气(70.0mg, 0.23mmol)。在0℃下搅拌所得混合物1小时,随后用碳酸钠将其淬灭。用EtOAc (3×10mL) 萃取水相,且经Na₂SO₄干燥有机层,且在真空中浓缩。通过急骤柱色谱纯化粗产物,得到脲(190mg, 90%)。C₁₆H₁₅ClF₂N₃O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:370.1;实测值370.1。

[0524] 步骤5:3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

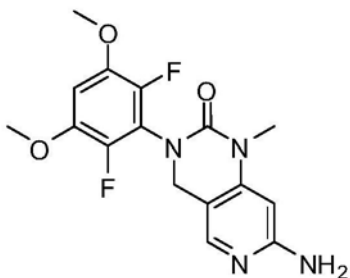
[0525]



[0526] 将4-甲氧基苯甲胺(2.65mL,20.3mmol)、7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.5g,4.0mmol)、乙酸铯(90mg,0.4mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(200mg,0.4mmol)和碳酸铯(2.6g,8.1mmol)于1,4-二噁烷(30mL,400mmol)中的混合物在100℃下加热12小时。过滤混合物,且在真空中浓缩。通过急骤柱色谱纯化粗产物,得到苯胺。 $C_{24}H_{25}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:471.2;实测值471.2。

[0527] 步骤6:7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

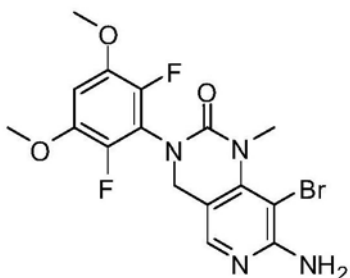
[0528]



[0529] 将3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-[(4-甲氧基苯基)氨基]-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(1.1g,2.3mmol)于TFA(10.0mL)中的溶液加热至85℃,维持3小时,随后将其在真空中浓缩且用碳酸氢钠溶液中中和。用EtOAc(3×20mL)萃取水相,且经 Na_2SO_4 干燥有机层,且在真空中浓缩。通过急骤柱色谱纯化粗产物,得到苯胺(0.55g,67%)。 $C_{16}H_{17}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:351.1;实测值351.1。

[0530] 步骤7:7-氨基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0531]



[0532] 向7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(37mg,0.106mmol)于乙腈(2.0mL)中的溶液中添加NBS(23mg,0.13mmol)。搅拌所得混合物1小时,随后将其在真空中浓缩。通过急骤柱色谱纯化粗产物,得到溴化物。 $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:429.1;实测值429.1。

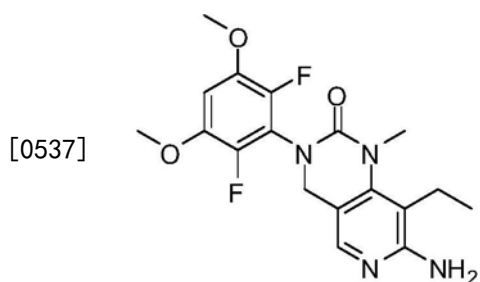
[0533] 步骤8:7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并

[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0534] 向7-氨基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(34.0mg,0.080mmol)于1,4-二噁烷(0.8mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(8.0mg,0.01mmol)和ZnMe₂(2.0M溶液,于甲苯中,0.11mL,0.22mmol)。在110℃下搅拌所得混合物1小时,随后将其用MeOH(4mL)稀释且通过RP-HPLC(pH 2)纯化,得到呈TFA盐形式的产物。C₁₇H₁₉F₂N₄O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:365.1;实测值365.1。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ 7.73(s,3H),7.04(t,J=7.5Hz,1H),4.59(s,2H),3.88(s,6H),3.39(s,3H),2.80ppm(s,3H)。

[0535] 实施例2

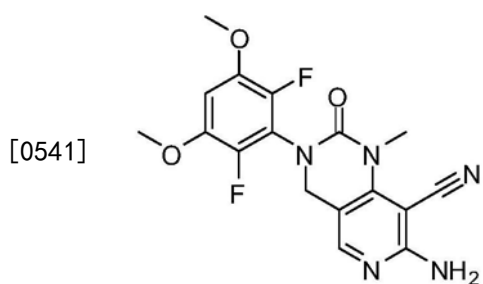
[0536] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙基-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0538] 通过实施例1中所述的相同方法,通过使用二乙基锌(购自Sigma-Aldrich,目录号220809)替代二甲基锌来合成此化合物。C₁₈H₂₁F₂N₄O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:379.1;实测值379.1。

[0539] 实施例3

[0540] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

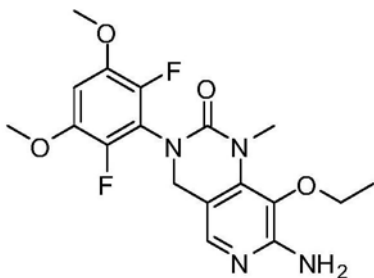


[0542] 向7-氨基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(10.0mg,0.0233mmol)于DMF(1.0mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(4.0mg,0.005mmol)和氰化锌(8.2mg,0.070mmol)。在180℃下搅拌所得混合物1小时,随后将其用MeOH(4mL)稀释且通过RP-HPLC(pH 2)纯化,得到产物。C₁₇H₁₆F₂N₅O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:376.1;实测值376.1。¹H NMR(500MHz,DMSO)δ 7.90(s,1H),7.15(s,2H),7.05(t,J=7.5Hz,1H),4.55(s,2H),3.89(s,6H),3.53ppm(s,3H)。

[0543] 实施例4

[0544] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-乙氧基-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0545]

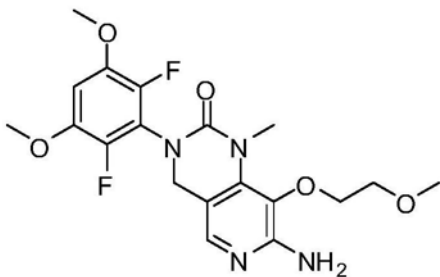


[0546] 向7-氨基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(10.0mg,0.0233mmol)于乙醇(1.0mL)中的溶液中添加铜(10.0mg,0.157mmol)和氢氧化钾(10.0mg,0.178mmol)。加热所得混合物至150℃,维持3小时,接着用MeOH(4mL)稀释,且通过RP-HPLC(pH 2)纯化。 $C_{18}H_{21}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+m/z$:395.1;实测值395.1。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 7.57(s,1H),7.03(t,J=7.5Hz,1H),6.48(s,2H),4.58(s,2H),3.88(s,6H),3.82(q,J=7.5Hz,2H),3.42(s,3H),1.34ppm(t,J=7.5Hz,3H)。

[0547] 实施例5

[0548] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-3,4-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0549]

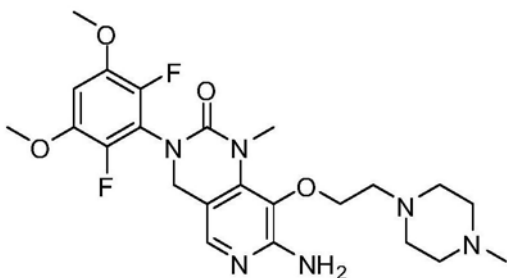


[0550] 通过实施例4中所述的相同方法,通过使用2-甲氧基乙醇替代乙醇来合成此化合物。 $C_{19}H_{23}F_2N_4O_5$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+m/z$:424.2;实测值424.1。

[0551] 实施例6

[0552] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0553]

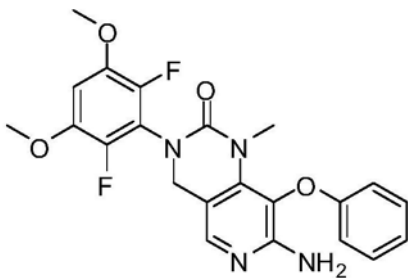


[0554] 通过实施例4中所述的相同方法,通过使用2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙醇(购自Oakwood,目录号021290)替代乙醇来合成此化合物。 $C_{23}H_{31}F_2N_6O_4$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+m/z$:493.2;实测值493.2。

[0555] 实施例7

[0556] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯氧基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0557]

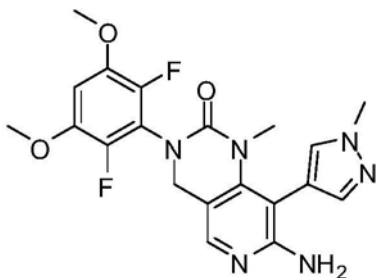


[0558] 通过实施例4中所述的相同方法,通过使用苯酚替代乙醇来合成此化合物。 $C_{22}H_{21}F_2N_4O_4$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:443.1;实测值443.1。

[0559] 实施例8

[0560] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0561]

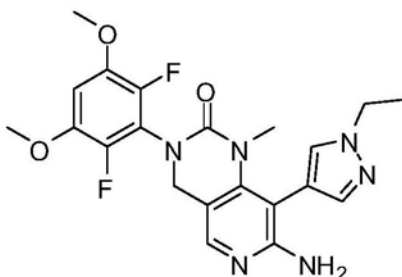


[0562] 向7-氨基-8-溴-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(实施例1,步骤7:9.0mg,0.021mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑(6.5mg,0.031mmol,购自Sigma-Aldrich,目录号595314)于1,4-二噁烷(0.6mL)/水(0.15mL)中的溶液中添加碳酸钾(8.6mg,0.062mmol)和四(三苯膦)钯(0)(3.6mg,0.0031mmol)。在110°C下搅拌所得混合物2小时,随后将其用MeOH(4mL)稀释且通过RP-HPLC(pH 2)纯化,得到呈TFA盐形式的产物。 $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:431.2;实测值431.1。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 7.87(s,1H),7.81(s,1H),7.49(s,1H),7.20(s,2H),7.04(t,J=7.5Hz,1H),4.61(s,2H),3.90(s,3H),3.88(s,6H),2.67ppm(s,3H)。

[0563] 实施例9

[0564] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0565]

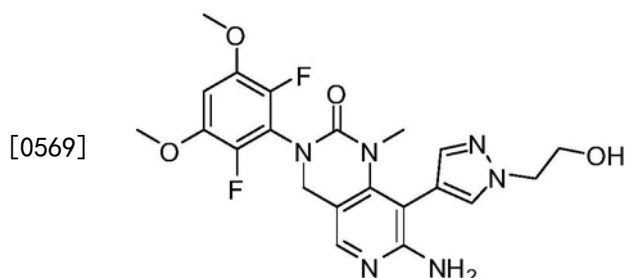


[0566] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑(购自Combi-Blocks,目录号BB-8817)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合

物。 $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:443.2;实测值443.1。

[0567] 实施例10

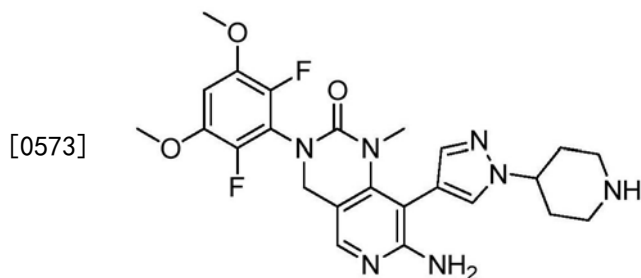
[0568] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-[1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0570] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基]乙醇替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑(购自Syntech Solution,目录号BH-3012)来合成此化合物。 $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:461.2;实测值461.2。

[0571] 实施例11

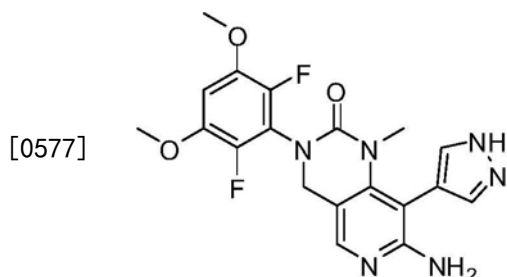
[0572] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-哌啶-4-基-1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0574] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用{1-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-4,5-二氢-1H-吡唑-4-基}硼酸(购自Combi-Blocks,目录号BB-6007)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合物。反应完成后,将其用TFA(4mL)稀释且通过RP-HPLC纯化,得到产物。 $C_{24}H_{28}F_2N_7O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:500.2;实测值500.1。

[0575] 实施例12

[0576] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1H-吡唑-4-基)-3,4-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

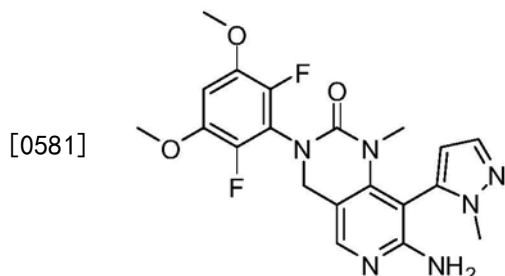


[0578] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼

杂环戊-2-基)-1H-吡唑(购自Sigma-Aldrich,目录号525057)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合物。 $C_{19}H_{19}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:417.1;实测值417.1。

[0579] 实施例13

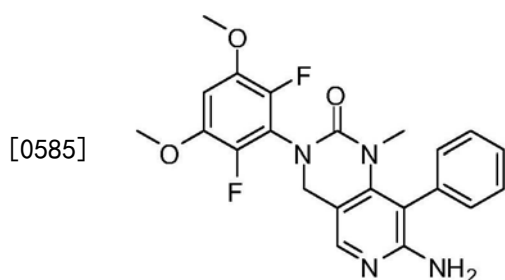
[0580] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0582] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(购自ChemBridge Corp.,目录号4003213)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合物。 $C_{20}H_{21}F_2N_6O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:431.2;实测值431.1。

[0583] 实施例14

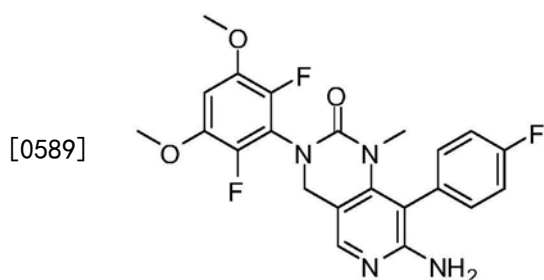
[0584] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0586] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用苯基硼酸(购自Sigma-Aldrich,目录号20009)替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合物。 $C_{22}H_{21}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:427.2;实测值427.1。

[0587] 实施例15

[0588] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(4-氟苯基)-1-甲基-3,4-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

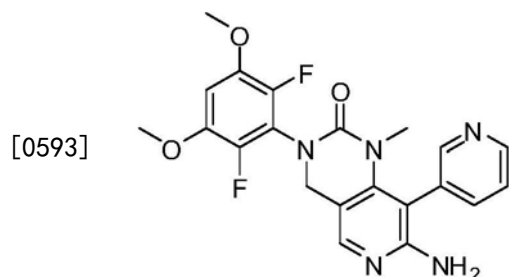


[0590] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用4-氟苯基硼酸(购自Sigma-Aldrich,目

录号417556) 替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合物。 $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:445.1;实测值445.1。

[0591] 实施例16

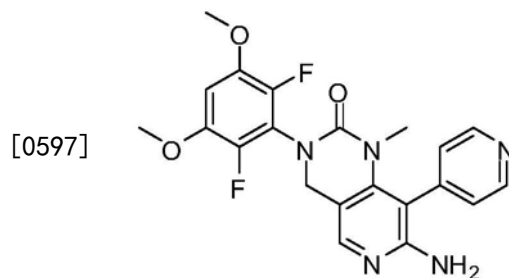
[0592] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-3-基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0594] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用3-吡啶基硼酸(购自Sigma-Aldrich,目录号512125) 替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合物。 $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:428.1;实测值428.1。

[0595] 实施例17

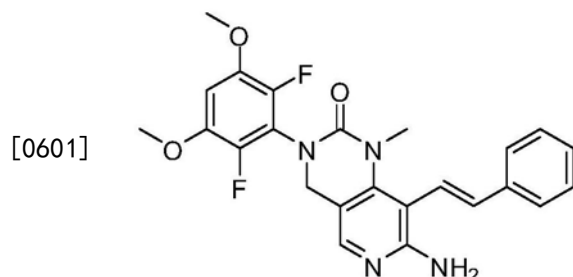
[0596] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-吡啶-4-基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0598] 通过实施例8中所述的相同方法,通过使用4-吡啶基硼酸(购自Sigma-Aldrich,目录号634492) 替代1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-4,5-二氢-1H-吡唑来合成此化合物。 $C_{21}H_{20}F_2N_5O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:428.1;实测值428.1。

[0599] 实施例18

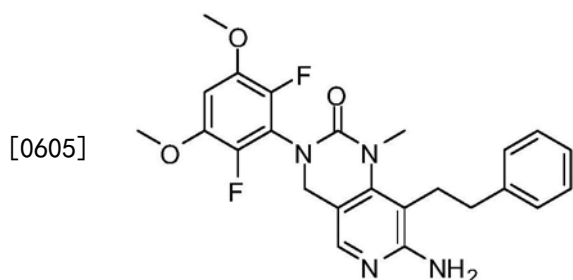
[0600] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-苯基乙烯基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0602] 通过实施例2中所述的相同方法,从溴化物(实施例1,步骤7)与(E)-2-苯基乙烯基硼酸(购自Sigma-Aldrich,目录号473790)的铃木偶合来合成此化合物。 $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+_{m/z}$:453.2;实测值453.1。

[0603] 实施例19

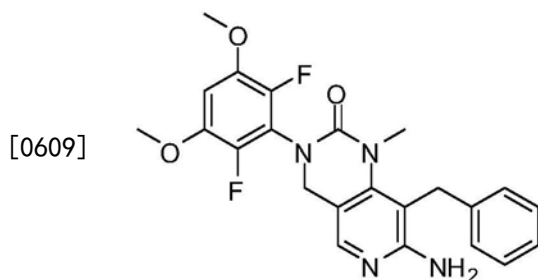
[0604] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-苯基乙基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0606] 向7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-8-[(E)-2-苯基乙烯基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(10.0mg)于MeOH(1mL)中的溶液中添加钯炭(10.0mg)。将反应物在H₂氛围下保持2小时,随后将其过滤,且通过RP-HPLC(pH 2)纯化。C₂₄H₂₅F₂N₄O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:455.2;实测值455.1。

[0607] 实施例20

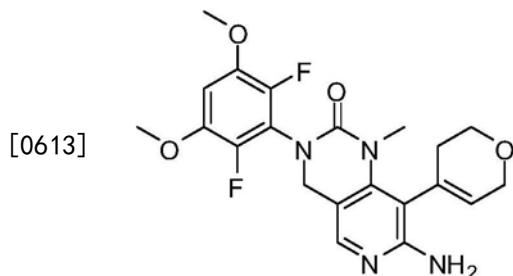
[0608] 7-氨基-8-苯甲基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0610] 通过实施例2中所述的相同方法,由溴化物(实施例1,步骤7)与2-苯甲基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(购自Ark,目录号AK-23881)的铃木偶合来合成此化合物。C₂₃H₂₃F₂N₄O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:441.1;实测值441.1。

[0611] 实施例21

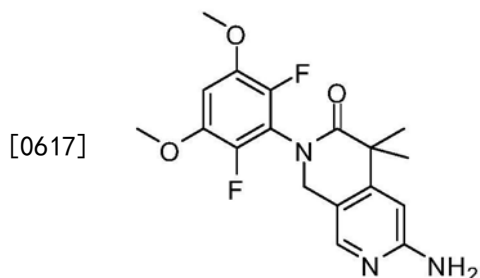
[0612] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



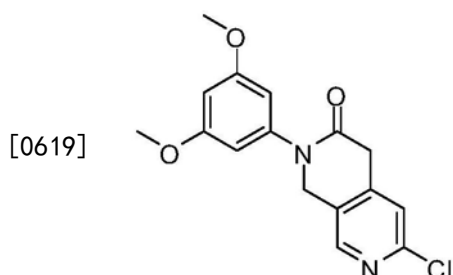
[0614] 通过实施例2中所述的相同方法,由溴化物(实施例1,步骤7)与4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃(购自Sigma-Aldrich,目录号721352)的铃木偶合来合成此化合物。C₂₁H₂₃F₂N₄O₄的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:433.2;实测值433.1。

[0615] 实施例22

[0616] 6-氨基-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,2-二氢-2,7-萘啶-3(4H)-酮

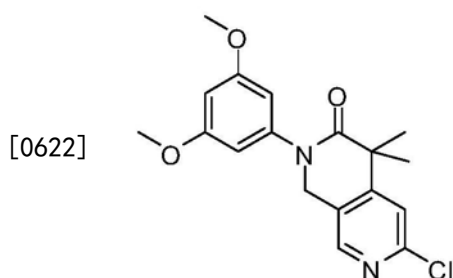


[0618] 步骤1.6-氯-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮



[0620] 在室温下,向6-氯-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮(来自Anichem,目录号NC1485,250.0mg,1.37mmol)于1,4-二噁烷(3.8mL)中的经搅拌浆液中依序添加碳酸钾(568mg,4.11mmol)、(1R,2R)-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(77.9mg,0.548mmol)、碘化铜(I)(52.1mg,0.274mmol)和3,5-二甲氧基溴苯(446mg,2.05mmol)。接着在90℃下于N₂氛围下加热所得混合物。15小时后,用饱和NH₄Cl水溶液来中止反应,且用二氯甲烷萃取。经MgSO₄干燥经合并的有机层,接着浓缩。在硅胶上(用含0至0-40%EtOAc的DCM洗提)纯化残余物,得到所需产物(120mg)。C₁₆H₁₆ClN₂O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:319.1;实测值319.1。

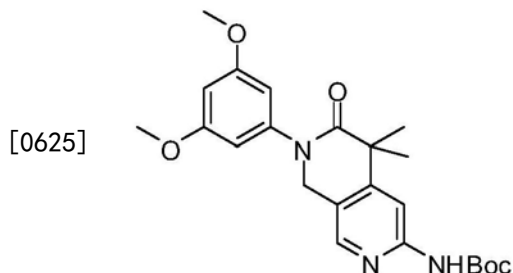
[0621] 步骤2.6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮



[0623] 在室温下,向6-氯-2-(3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮(109.0mg,0.342mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(3.6mL)中的经搅拌溶液中依序添加碳酸铯(330mg,1.0mmol)和碘代甲烷(53μL,0.85mmol)。5小时后,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应混合物,且用二氯甲烷萃取。经MgSO₄干燥经合并的有机层,接着浓缩,得到粗产物(110mg),其未经纯化即直接用于下一步骤中。C₁₈H₂₀ClN₂O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}:347.1;实测值347.1。

[0624] 步骤3.[7-(3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-

3-基]氨基甲酸叔丁酯



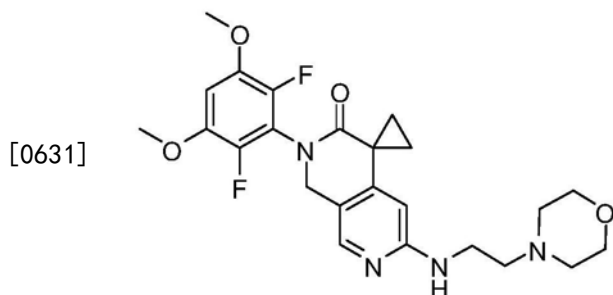
[0626] 在90℃下于N₂氛围下加热6-氯-2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮(100.0mg,0.288mmol)、氨基甲酸叔丁酯(40.5mg,0.346mmol)、(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双(二苯膦)(33mg,0.058mmol)、乙酸钡(6.5mg,0.029mmol)和碳酸钡(93.9mg,0.288mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的经搅拌混合物。12小时后,用饱和NH₄Cl水溶液来中止反应,且用二氯甲烷萃取。经MgSO₄干燥经合并的有机层,接着浓缩。在硅胶上(用含0至0-40%EtOAc的DCM洗提)纯化残余物,得到所需产物(22mg)。C₂₃H₃₀N₃O₅的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:428.2;实测值428.2。

[0627] 步骤4.6-氨基-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮

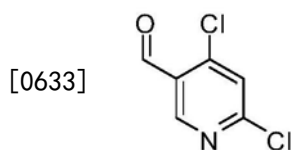
[0628] 在0℃下,向[7-(3,5-二甲氧基苯基)-5,5-二甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(22.0mg,0.0515mmol)于乙腈(1.5mL)中的经搅拌溶液中添加二-四氟硼酸1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(54.7mg,0.154mmol)。接着使所得混合物升温至室温。3小时后,用饱和NaHCO₃水溶液来中止反应,且用二氯甲烷萃取。经MgSO₄干燥经合并的有机层,浓缩至干燥,接着溶解于三氟乙酸(1.0mL)/二氯甲烷(1.0mL,16mmol)中。1小时后,在减压下移除挥发物,且在RP-HPLC上(XBridge C18柱,以含有0.05% TFA的乙腈/水的梯度洗提,流速30mL/分钟)纯化残余物,得到呈TFA盐形式的所需产物(2.0mg)。C₁₈H₂₀F₂N₃O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:364.1;实测值364.2。

[0629] 实施例23

[0630] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



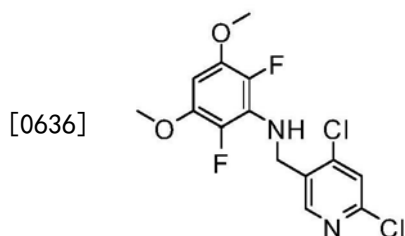
[0632] 步骤1:4,6-二氯烟碱醛



[0634] 在-78℃下,向2,4-二氯-5-乙氧羰基吡啶(Ark Pharm,目录号AK-25933:10.0g,

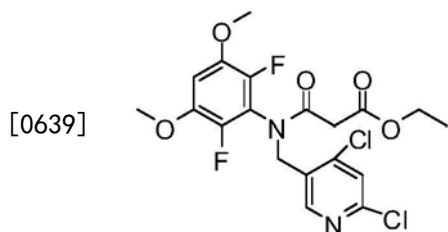
45.4mmol)于二氯甲烷(100.0mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝于二氯甲烷中的溶液(50.0mL,1.0M,50.0mmol)。2小时后,用罗氏盐饱和溶液来中止反应。搅拌12小时后,用DCM(3×150mL)萃取水溶液。经Na₂SO₄干燥经合并的有机层且在真空中浓缩,得到粗醛(7.51g,42.9mmol),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。C₆H₄Cl₂NO的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:176.0;实测值176.0。

[0635] 步骤2:N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



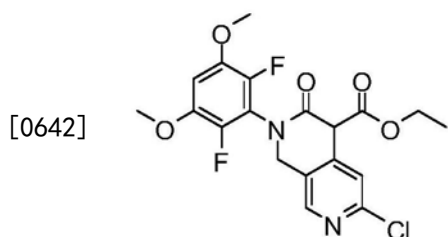
[0637] 在室温下,向2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(CAS编号651734-54-2,LakeStar Tech,LSP-210C,批号132-110-05:9.03g,47.7mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(38.0g,180mmol)于二氯甲烷(60mL)/三氟乙酸(30mL)中的经搅拌溶液中分小份添加4,6-二氯烟碱醛(8.00g,45.5mmol)。1小时后,在真空中移除挥发物,且添加饱和NaHCO₃水溶液(200mL)。用DCM(3×150mL)萃取所得混合物。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,且浓缩。在硅胶上(用含0至40%EtOAc的己烷洗提)纯化残余物,得到所需产物(15.0g)。C₁₄H₁₃Cl₂F₂N₂O₂的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:349.0;实测值349.1。

[0638] 步骤3:3-[[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]-3-氧代丙酸乙酯



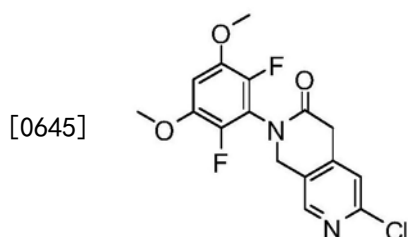
[0640] 在室温下,向N-[(4,6-二氯吡啶-3-基)甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(3.50g,10.0mmol)于四氢呋喃(20mL)中的经搅拌溶液中添加NaH(60%w/w,于矿物油中,421mg,10.5mmol)。10分钟后,逐滴添加乙基丙二酰氯(1.92mL,15.0mmol)。再过1小时后,用饱和NH₄Cl水溶液来中止反应,且用DCM(3×100mL)萃取。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,且浓缩。在硅胶上(用含0至35%EtOAc的己烷洗提)纯化残余物,得到所需产物(4.20g,9.1mmol)。C₁₉H₁₉Cl₂F₂N₂O₅的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:463.1;实测值463.1。

[0641] 步骤4:6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-4-甲酸酯



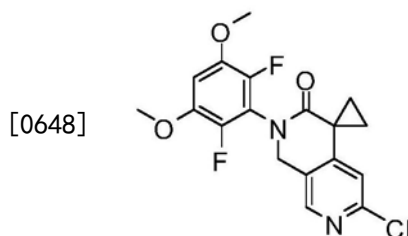
[0643] 在室温下,向3-[[(4,6-二氯吡啶-3-基) 甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基]-3-氧代丙酸乙酯 (1.50g, 3.24mmol) 于DMF (15. mL) 中的经搅拌溶液中添加NaH (60%w/w, 于矿物油中, 337mg, 8.42mmol)。接着使所得混合物升温至110°C。5小时后,冷却反应混合物至室温,接着添加饱和NH₄Cl水溶液 (50mL), 形成沉淀物。过滤后,在真空中干燥固体,得到粗环化产物 (0.95g, 2.23mmol), 其未经进一步纯化即用于下一步骤中。C₁₉H₁₈Cl₂F₂N₂O₅的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}: 427.1; 实测值427.0。

[0644] 步骤5: 6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,2-二氢-2,7-萘啶-3(4H)-酮



[0646] 在室温下,向6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3-氧代-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-4-甲酸酯 (0.95g, 2.23mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的经搅拌溶液中添加氯化氢 (4.0M, 于二噁烷中, 2mL, 8mmol)。使所得混合物升温至100°C。在100°C下搅拌4小时后,冷却反应混合物至周围温度,用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,且用DCM (3×100mL) 萃取。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,且浓缩。在硅胶上(用含0至30%EtOAc的DCM洗提) 纯化残余物,得到所需产物 (0.75g, 2.12mmol)。C₁₆H₁₄ClF₂N₂O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}: 355.1; 实测值355.1。

[0647] 步骤6: 6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



[0649] 在室温下,向6-氯-2-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,4-二氢-2,7-萘啶-3(2H)-酮 (1.50g, 4.23mmol) 于DMF (10mL) 中的经搅拌溶液中依序添加碳酸铯 (3.03g, 9.30mmol) 和1-溴-2-氯-乙烷 (701μL, 8.46mmol)。在室温下搅拌5小时后,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应混合物,且用DCM (3×75mL) 萃取。合并有机层,经Na₂SO₄干燥,且浓缩。在硅胶上(用含0至50%EtOAc的己烷洗提) 纯化残余物,得到所需产物 (1.20g, 3.15mmol)。C₁₈H₁₆ClF₂N₂O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺_{m/z}: 381.1; 实测值381.1。

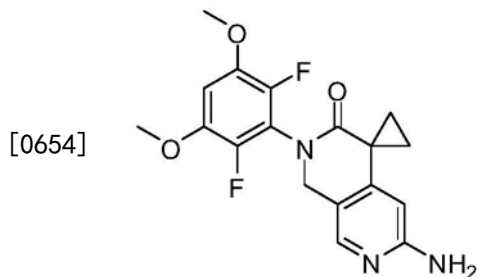
[0650] 步骤7: 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-[(2-吗啉-4-基乙基) 氨基]-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮

[0651] 在室温下,向6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮 (250mg, 0.657mmol) 和2-吗啉代乙胺 (214mg, 1.64mmol) 于1,4-二噁烷 (6.0mL) 中的经搅拌溶液中依序添加二环己基 (2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基) 膦 (BrettPhos, Aldrich, 目录号718742: 70.5mg, 0.131mmol)、叔丁醇钠 (126mg, 1.31mmol) 和乙酸钡 (29.5mg, 0.131mmol)。用N₂净化所得混合物,接着加热至110

℃。在110℃下搅拌45分钟后,冷却反应混合物至周围温度,且在RP-HPLC上(XBridge C18柱,以含有0.05%TFA的乙腈/水的梯度洗提,流速60mL/分钟)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物(150mg)。C₂₄H₂₉F₂N₄O₄的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:475.2;实测值475.2。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ7.96(s,1H),7.06(t,J=10.0Hz,1H),6.22(s,1H),4.77(s,2H),3.88(s,6H),3.82(br,4H),3.65(br,2H),3.27-3.33(m,6H),1.71(dd,J=7.0Hz,4.0Hz,2H),1.43(dd,J=7.0Hz,4.0Hz,2H)ppm。

[0652] 实施例24

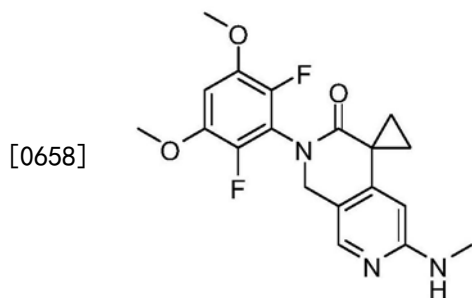
[0653] 6'-氨基-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



[0655] 在室温下,向6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮(实施例23,步骤6:248mg,0.651mmol)和二苯甲酮亚胺(164μL,0.977mmol)于甲苯(5mL)中的经搅拌溶液中依序添加(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(40.6mg,0.0651mmol)、叔丁醇钠(125mg,1.30mmol)和三(二苯亚甲基丙酮)二钨(0)(23.9mg,0.0260mmol)。用N₂净化所得混合物且加热至90℃。在90℃下搅拌2小时后,冷却反应混合物至周围温度,且在真空中移除挥发物。将残余物溶解于四氢呋喃(5mL)中,接着添加氯化氢于水中的溶液(1.0M,650μL,0.65mmol)。在室温下搅拌1小时后,浓缩反应混合物,且在RP-HPLC上(XBridge C18柱,以含有0.05%TFA的乙腈/水的梯度洗提,流速60mL/分钟)纯化残余物,得到呈TFA盐形式的所需产物(202mg)。C₁₈H₁₈F₂N₃O₃的LC-MS计算值[M+H]⁺m/z:362.1;实测值362.1。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ7.90(s,1H),7.77(br,2H),7.07(t,J=10.0Hz,1H),6.49(s,1H),4.79(s,2H),3.89(s,6H),1.82(dd,J=10.0Hz,5.0Hz,2H),1.51(dd,J=10.0Hz,5.0Hz,2H)ppm。

[0656] 实施例25

[0657] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(甲基氨基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮

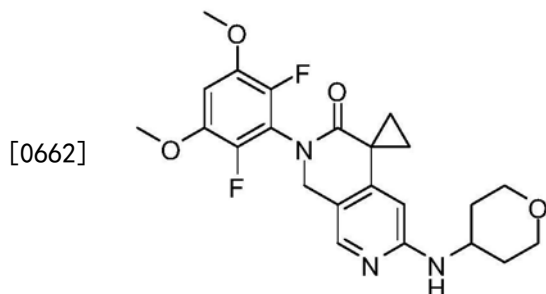


[0659] 在室温下,向6'-氯-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮(实施例23,步骤6:90.0mg,0.236mmol)和甲基氨基甲酸叔丁

酯 (89.5mg, 0.682mmol) 于 1,4-二噁烷 (3mL) 中的经搅拌溶液中依序添加二环己基 (2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基联苯-2-基) 膦 (BrettPhos, Aldrich, 目录号 718742: 24.4mg, 0.0455mmol)、叔丁醇钠 (52.4mg, 0.546mmol) 和乙酸钾 (10.2mg, 0.0455mmol)。用 N₂ 净化所得混合物且加热至 90℃。在 90℃ 下搅拌 45 分钟后, 冷却反应混合物至周围温度, 且在真空中移除挥发物。将残余物溶解于 DCM (1mL) 中, 接着添加 TFA (1mL)。在室温下搅拌 1 小时后, 浓缩反应混合物, 且在 RP-HPLC 上 (XBridge C18 柱, 以含有 0.05% TFA 的乙腈/水的梯度洗提, 流速 60mL/分钟) 纯化粗物质, 得到呈 TFA 盐形式的所需产物 (32mg)。C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ 的 LC-MS 计算值 [M+H]⁺m/z: 376.1; 实测值 376.2。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 7.90 (s, 1H), 7.07 (t, J=10.0Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 1.79 (dd, J=10.0Hz, 5.0Hz, 2H), 1.56 (dd, J=10.0Hz, 5.0Hz, 2H) ppm。

[0660] 实施例 26

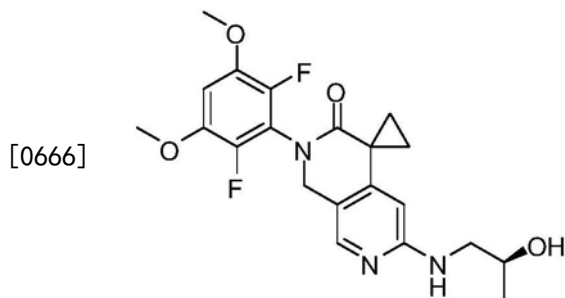
[0661] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-1',2'-二氢-3'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'-酮



[0663] 使用与实施例 23, 步骤 7 的程序类似的程序, 用四氢-2H-吡喃-4-胺替代 2-吗啉代乙胺来制备此化合物。C₂₃H₂₆F₂N₃O₄ 的 LCMS 计算值 (M+H)⁺: m/z = 446.2; 实测值: 446.2。

[0664] 实施例 27

[0665] (S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-羟基丙基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3' (2'H)-酮

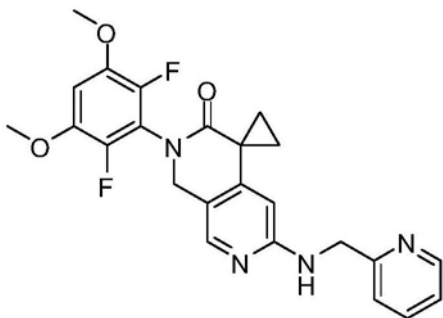


[0667] 使用与实施例 23, 步骤 7 的程序类似的程序, 用 (S)-1-氨基丙-2-醇替代 2-吗啉代乙胺来制备此化合物。C₂₁H₂₄F₂N₃O₄ 的 LCMS 计算值 (M+H)⁺: m/z = 420.2; 实测值: 420.2。

[0668] 实施例 28

[0669] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-2-基甲基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3' (2'H)-酮

[0670]

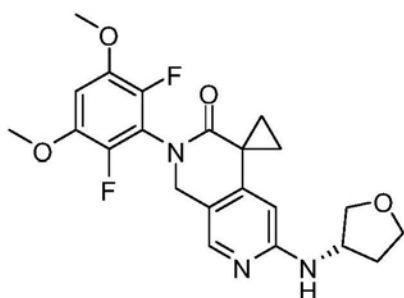


[0671] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用吡啶-2-基甲胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{24}H_{23}F_2N_4O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=453.2$;实测值:453.2。

[0672] 实施例29

[0673] (S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(四氢呋喃-3-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮

[0674]

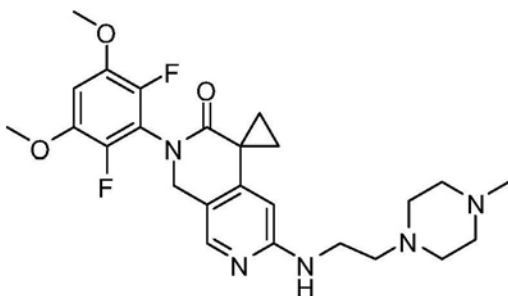


[0675] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用(S)-四氢呋喃-3-胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{22}H_{24}F_2N_3O_4$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=432.2$;实测值:432.2。

[0676] 实施例30

[0677] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮

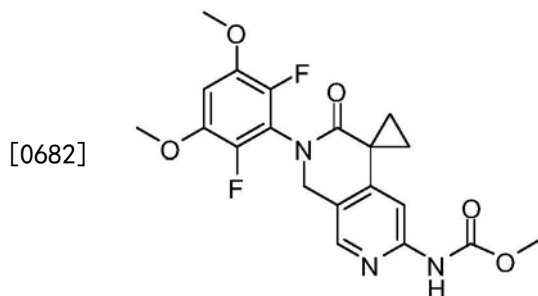
[0678]



[0679] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{25}H_{32}F_2N_5O_4$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=488.2$;实测值:488.2。

[0680] 实施例31

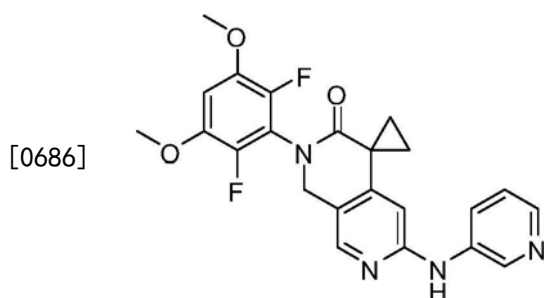
[0681] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-3'-氧代-2',3'-二氢-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-6'-基氨基甲酸甲酯



[0683] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用氨基甲酸甲酯替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{20}H_{20}F_2N_3O_5$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=420.1$;实测值:420.1。

[0684] 实施例32

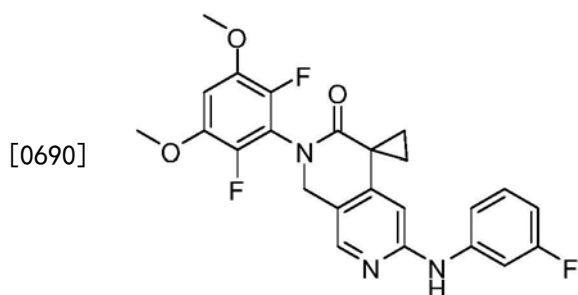
[0685] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(吡啶-3-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮



[0687] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用吡啶-3-胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=439.2$;实测值:439.2。

[0688] 实施例33

[0689] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3-氟苯基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

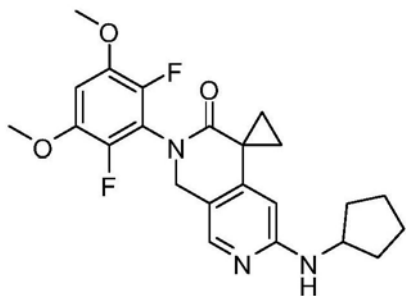


[0691] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用3-氟苯胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{24}H_{21}F_3N_3O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=456.2$;实测值:456.2。

[0692] 实施例34

[0693] 6'-(环戊基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0694]

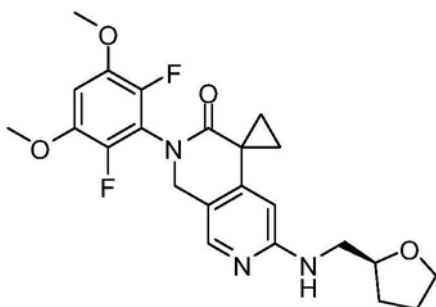


[0695] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用环戊胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{23}H_{26}F_2N_3O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z = 430.2$; 实测值: 430.2。

[0696] 实施例35

[0697] (S)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((四氢呋喃-2-基)甲基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0698]

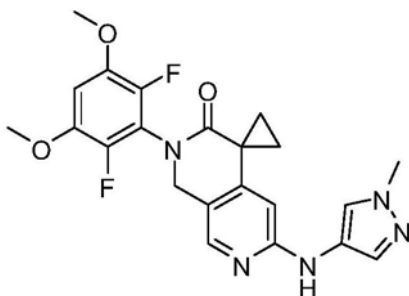


[0699] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用(S)-(四氢呋喃-2-基)甲胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{23}H_{26}F_2N_3O_4$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z = 446.2$; 实测值: 446.2。

[0700] 实施例36

[0701] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-甲基-1H-吡唑-4-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0702]

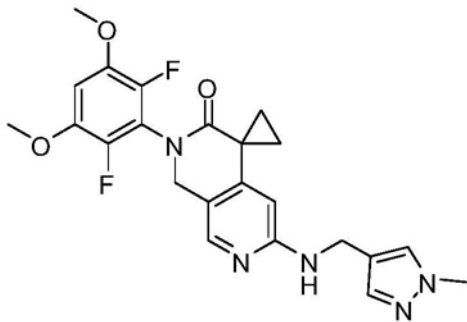


[0703] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用1-甲基-1H-吡唑-4-胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{22}H_{22}F_2N_5O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z = 442.2$; 实测值: 442.2。

[0704] 实施例37

[0705] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0706]

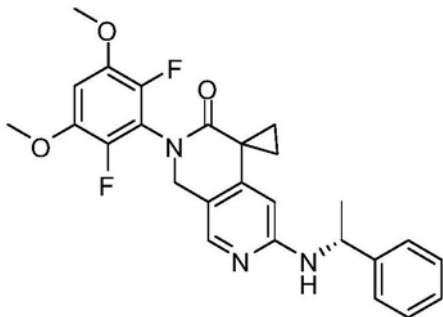


[0707] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=456.2$;实测值:456.2。

[0708] 实施例38

[0709] (R)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-苯基乙基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0710]

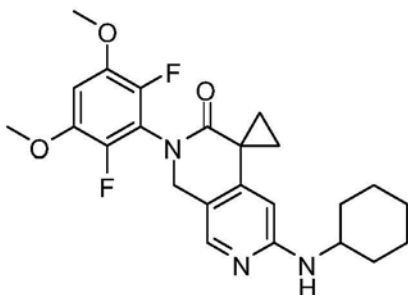


[0711] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用(R)-1-苯基乙胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{26}H_{26}F_2N_3O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=466.2$;实测值:466.2。

[0712] 实施例39

[0713] 6'-(环己基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0714]

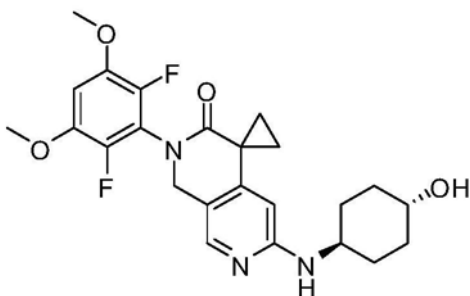


[0715] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用环己胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_3O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=444.2$;实测值:444.2。

[0716] 实施例40

[0717] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(反-4-羟基环己基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0718]

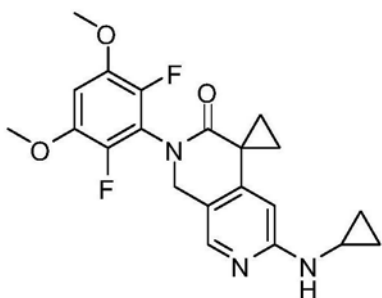


[0719] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用反-4-氨基环己醇替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{24}H_{28}F_2N_3O_4$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=460.2$;实测值:460.2。

[0720] 实施例41

[0721] 6'-(环丙基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0722]

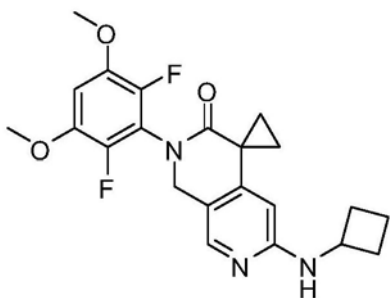


[0723] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用环丙胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{21}H_{22}F_2N_3O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=402.2$;实测值:402.2。

[0724] 实施例42

[0725] 6'-(环丁基氨基)-2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0726]

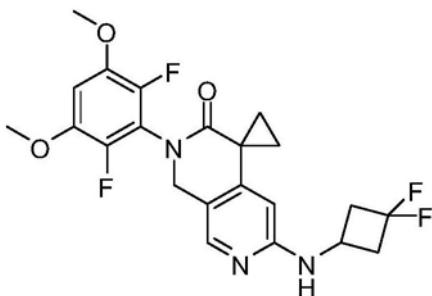


[0727] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用环丁胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=416.2$;实测值:416.2。

[0728] 实施例43

[0729] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(3,3-二氟环丁基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]萘啶]-3'(2'H)-酮

[0730]

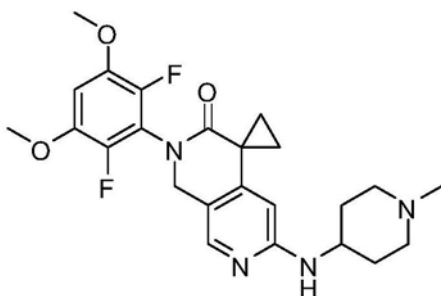


[0731] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用3,3-二氟环丁胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{22}H_{22}F_4N_3O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=452.2$;实测值:452.2。

[0732] 实施例44

[0733] 2'-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-6'-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-1'H-螺[环丙烷-1,4'-[2,7]吡啶]-3'(2'H)-酮

[0734]

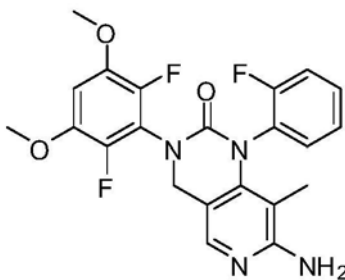


[0735] 使用与实施例23,步骤7的程序类似的程序,用1-甲基哌啶-4-胺替代2-吗啉代乙胺来制备此化合物。 $C_{24}H_{29}F_2N_4O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z=459.2$;实测值:459.2。

[0736] 实施例45

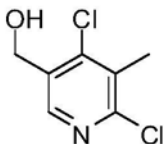
[0737] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0738]



[0739] 步骤1:(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲醇

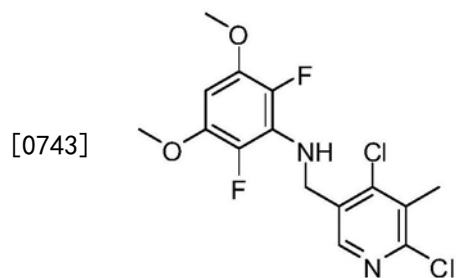
[0740]



[0741] 在 -78°C 下,向4,6-二氯-5-甲基烟酸乙酯(1.75g,7.48mmol,Ark Pharm,目录号AK121795)于二氯甲烷(30mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加氢化二异丁基铝(1.0M,于甲苯中,18.0mL,18.0mmol)。在 -78°C 下搅拌所得混合物2小时,接着用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。使混合物升温至室温,接着用DCM($3 \times 20\text{mL}$)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。通过在硅胶柱上用含MeOH的DCM(0-5%)洗提进行急骤色谱来纯化残

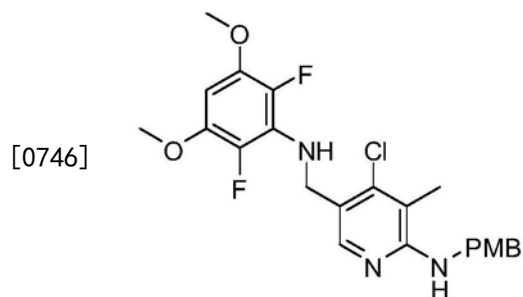
余物,得到所需产物(0.80g,56%)。C₇H₈Cl₂NO的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=192.0;实测值:192.0。

[0742] 步骤2:N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺



[0744] 在0℃下,向(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基) 甲醇(0.80g,4.2mmol)于二氯甲烷(20mL)中的经搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.45mL,8.33mmol),继而添加甲烷磺酰氯(0.42mL,5.4mmol)。使所得混合物升温至室温且搅拌2小时,接着用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。用DCM(3×50mL)萃取混合物。用盐水洗涤经合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。将残余物溶解于N,N-二异丙基乙胺(3.5mL)中,接着添加2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(0.79g,4.2mmol)。在100℃下搅拌混合物隔夜。冷却反应混合物至室温,接着用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过在硅胶柱上用含乙酸乙酯的己烷(0-25%)洗提进行急骤色谱来纯化残余物,得到所需产物(1.5g,99%)。C₁₅H₁₅Cl₂F₂N₂O₂的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=363.0;实测值:363.0。

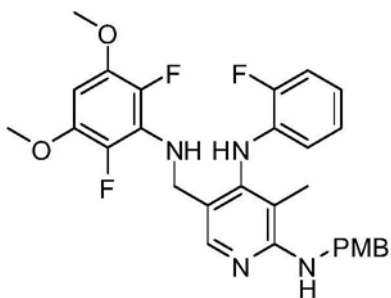
[0745] 步骤3:4-氯-5-[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基]-N-(4-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-2-胺



[0747] 用氮气净化N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基) 甲基]-2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺(1.5g,4.1mmol)、4-甲氧基-苯甲胺(1.1mL,8.3mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(0.26g,0.42mmol)、乙酸钡(0.093g,0.41mmol)和碳酸铯(2.7g,8.3mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的混合物,接着加热至150℃且搅拌隔夜。冷却至室温后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,过滤且在减压下浓缩。通过在硅胶柱上用含乙酸乙酯的己烷(0-25%)洗提进行急骤色谱来纯化残余物,得到所需产物(1.0g,52%)。C₂₃H₂₅ClF₂N₃O₃的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=464.2;实测值:464.1。

[0748] 步骤4:5-[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基]-N₄-(2-氟苯基)-N₂-(4-甲氧基苯基)-3-甲基吡啶-2,4-二胺

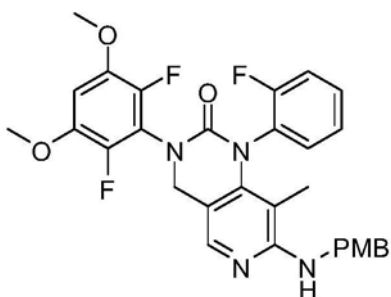
[0749]



[0750] 向4-氯-5-[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基]甲基]-N-(4-甲氧基苯甲基)-3-甲基吡啶-2-胺 (32mg, 0.070mmol)、乙酸钡 (1.6mg, 0.0070mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘 (4.4mg, 0.0070mmol) 和碳酸铯 (69mg, 0.21mmol) 于1,4-二噁烷 (1.0mL) 中的混合物中添加2-氟苯胺 (11mg, 0.098mmol)。用氮气净化所得混合物,接着加热至150℃且搅拌隔夜。冷却至室温后,用乙酸乙酯稀释反应混合物,过滤且在减压下浓缩。残余物未经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{29}H_{30}F_3N_4O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z = 539.2$; 实测值: 539.2。

[0751] 步骤5: 3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-7-[(4-甲氧基苯甲基)氨基]-8-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0752]



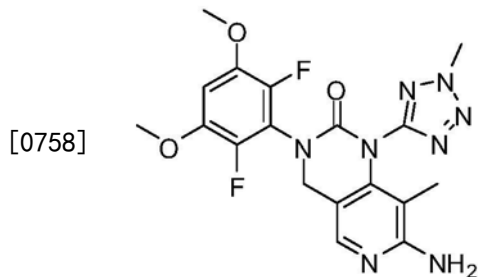
[0753] 将三光气 (21mg, 0.070mmol) 添加至来自步骤4的粗产物和N,N-二异丙基乙胺 (73μL, 0.42mmol) 于四氢呋喃 (2.0mL) 中的溶液中。在室温下搅拌所得混合物30分钟,接着添加2N NaOH (2mL)。在30℃下搅拌混合物1小时,接着冷却至室温,且用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用盐水洗涤经合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物未经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{30}H_{28}F_3N_4O_4$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z = 565.2$; 实测值: 565.2。

[0754] 步骤6: 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-8-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0755] 将来自步骤5的粗产物溶解于1mL TFA中,且在85℃下搅拌反应混合物3小时。冷却混合物至室温,且在真空中浓缩。将残余物溶解于乙腈中,接着通过RP-HPLC (pH=2) 纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。 $C_{22}H_{20}F_3N_4O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+$: $m/z = 445.1$; 实测值: 445.2。

[0756] 实施例46

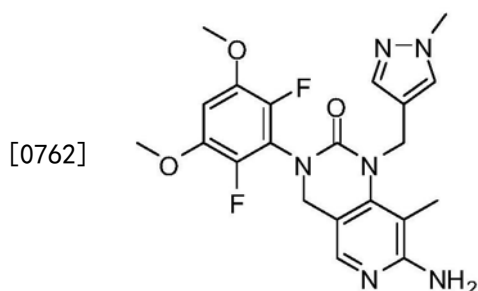
[0757] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0759] 使用与针对实施例45所述的程序类似的程序,在步骤4中用2-甲基-2H-四唑-5-胺(Combi-Blocks,目录号0R-5103)替代2-氟苯胺来制备此化合物。 $C_{18}H_{19}F_2N_8O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+ : m/z = 433.2$;实测值:433.2。

[0760] 实施例47

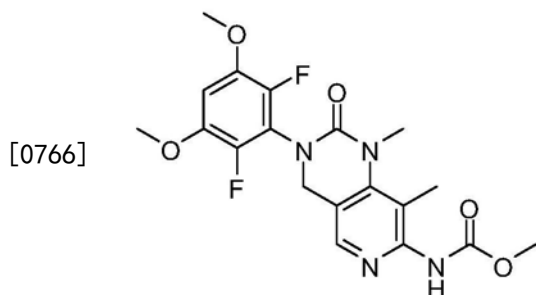
[0761] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-8-甲基-1-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0763] 使用与针对实施例45所述的程序类似的程序,在步骤4中用1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺盐酸盐(J&W PharmLab,目录号68R0166)替代2-氟苯胺来制备此化合物。 $C_{21}H_{23}F_2N_6O_3$ 的LCMS计算值 $(M+H)^+ : m/z = 445.2$;实测值:445.1。

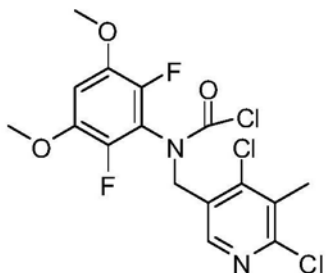
[0764] 实施例48

[0765] [3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基甲酸甲酯



[0767] 步骤1:[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰氯

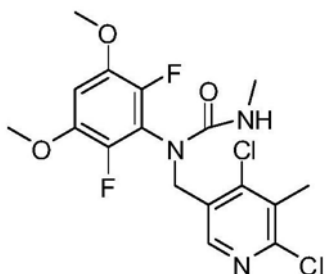
[0768]



[0769] 在0℃下,向N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)胺(实施例45,步骤2:1.25g,3.44mmol)于二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加三光气(0.61g,2.1mmol),继而添加吡啶(840μL,10.0mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1小时,接着用二氯甲烷稀释,且用1N HCl溶液洗涤。接着用二氯甲烷萃取水溶液。用水、盐水洗涤经合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,接着浓缩,得到所需产物(1.45g,99%),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。C₁₆H₁₄Cl₂F₂N₂O₃的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=425.0;实测值:425.0。

[0770] 步骤2:N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N'-甲基脒

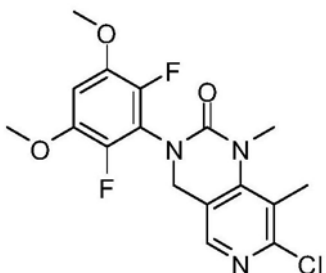
[0771]



[0772] 向[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰氯(1.45g,3.41mmol)于二氯甲烷(6mL)中的溶液中添加甲胺(2M,于THF中,3.4mL,6.8mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.0mL,17mmol)。在室温下搅拌所得混合物30分钟,接着浓缩。在硅胶柱上纯化残余物,得到所需产物(1.35g,94%)。C₁₇H₁₈Cl₂F₂N₃O₃的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=420.1;实测值:420.0。

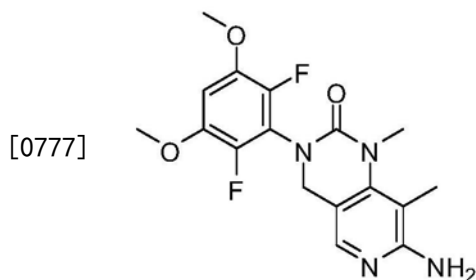
[0773] 步骤3:7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮

[0774]



[0775] 在反应小瓶中,将N-[(4,6-二氯-5-甲基吡啶-3-基)甲基]-N-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-N'-甲基脒(0.80g,1.9mmol)、碳酸铯(1.9g,5.7mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的混合物在110℃下搅拌隔夜。冷却至室温后,用饱和NH₄Cl溶液淬灭混合物,且用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤经合并的萃取物,接着经Na₂SO₄干燥且浓缩。在硅胶柱上纯化残余物,得到所需产物(0.58g,79%)。C₁₇H₁₇ClF₂N₃O₃的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=384.1;实测值:384.1。

[0776] 步骤4:7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



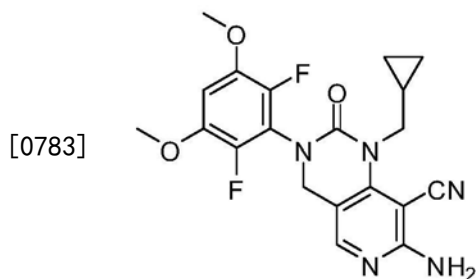
[0778] 将7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(200mg,0.5mmol)、二苯甲酮亚胺(110 μ L,0.68mmol)、2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(32mg,0.052mmol)和三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(20mg,0.02mmol)于甲苯(4mL)中的混合物用氮气净化5分钟。在90 $^{\circ}$ C下搅拌混合物2小时,接着冷却至室温且浓缩。在硅胶柱上纯化残余物,得到中间体(210mg)。将中间体溶解于四氢呋喃(3mL)中,接着添加氯化氢(1M,于水中,0.3mL,0.3mmol)。在室温下搅拌混合物3小时,接着浓缩,且在硅胶柱上纯化残余物,得到所需产物(150mg)。C₁₇H₁₉F₂N₄O₃的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=365.1;实测值:365.1。

[0779] 步骤5:[3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基]氨基甲酸甲酯

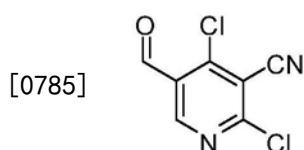
[0780] 向7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1,8-二甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(120mg,0.33mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中添加氯甲酸甲酯(38 μ L,0.49mmol)和三乙胺(230 μ L,1.6mmol)。在室温下搅拌所得混合物隔夜,接着浓缩。通过反相HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化残余物,得到呈TFA盐形式的所需产物。C₁₉H₂₁F₂N₄O₅的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=423.1;实测值:423.1。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.80(s,1H),8.03(s,1H),7.02(t,J=8.2Hz,1H),4.67(s,2H),3.88(s,6H),3.68(s,3H),3.34(s,3H),2.21(s,3H)ppm。

[0781] 实施例49

[0782] 7-氨基-1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

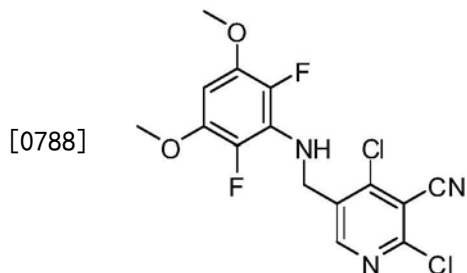


[0784] 步骤1:2,4-二氯-5-甲酰基烟碱腈



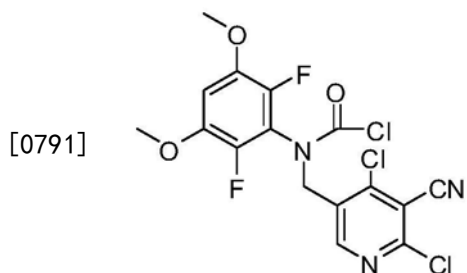
[0786] 将丙二腈 (2.0g, 30. mmol) 和原乙酸三甲酯 (4.0g, 33mmol) 的混合物在回流下加热 3 小时, 接着将其冷却至室温且浓缩, 得到 (1-甲氧基亚乙基) 丙二腈 (3.7g), 其未经进一步纯化即用于下一步骤中。在 95℃ 下, 将 (1-甲氧基亚乙基) 丙二腈 (2.0g, 16mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (4.8g, 66mmol) 中的溶液逐滴添加至磷酸氯 (10g, 66mmol) 中。在 95℃ 下搅拌所得混合物 3 天, 接着冷却至室温, 且用二氯甲烷 (50mL) 稀释。在室温下搅拌混合物 1 小时, 接着添加水 (50mL), 且在室温下再搅拌混合物 1 小时。用二氯甲烷萃取混合物。用水和盐水洗涤经合并的有机层, 接着经 Na₂SO₄ 干燥且浓缩。在硅胶柱上纯化残余物, 得到所需产物 (1.46g, 44%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.44 (s, 1H), 8.99 (s, 1H) ppm。

[0787] 步骤 2: 2,4-二氯-5-[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基] 烟碱腈



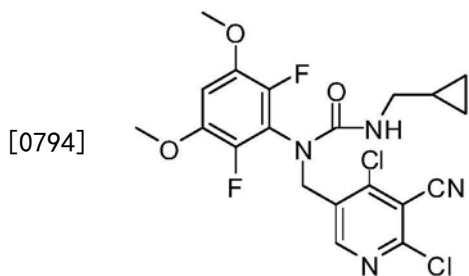
[0789] 在室温下, 向三乙酰氧基硼氢化钠 (1.0g, 5.0mmol) 于三氟乙酸 (2mL, 20mmol) 中的混合物中添加 2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯胺 (0.52g, 2.7mmol) 于二氯甲烷 (20mL) 中的溶液。在室温下搅拌所得混合物 5 分钟, 接着添加 2,4-二氯-5-甲酰基烟碱腈 (0.50g, 2.5mmol) 于二氯甲烷 (20mL) 中的溶液。在室温下搅拌混合物 1 小时, 接着用饱和 NaHCO₃ 溶液中和, 且用二氯甲烷萃取。用水和盐水洗涤经合并的有机层, 接着经 Na₂SO₄ 干燥且浓缩。在硅胶柱上纯化残余物, 得到所需产物 (0.87g, 93%)。C₁₅H₁₂Cl₂F₂N₃O₂ 的 LCMS 计算值 (M+H)⁺: m/z = 374.0; 实测值: 373.9。

[0790] 步骤 3: [(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基) 甲基] (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基甲酰氯



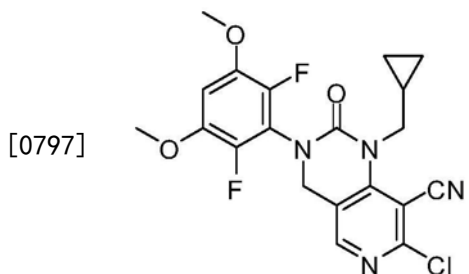
[0792] 在 0℃ 下, 向 2,4-二氯-5-[[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 氨基] 甲基] -烟碱腈 (810mg, 2.2mmol) 于二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中添加三光气 (0.38g, 1.3mmol), 继而添加吡啶 (520μL, 6.5mmol)。在 0℃ 下搅拌混合物 1 小时, 接着用二氯甲烷稀释, 且用 1N HCl 溶液洗涤。接着用二氯甲烷萃取混合物。用水和盐水洗涤经合并的有机层, 接着经 Na₂SO₄ 干燥且浓缩, 得到所需产物 (0.84g, 89%), 其未经进一步纯化即用于下一步骤中。C₁₆H₁₁Cl₃F₂N₃O₃ 的 LCMS 计算值 (M+H)⁺: m/z = 436.0; 实测值: 435.8。

[0793] 步骤 4: N'-(环丙基甲基)-N-[(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基) 甲基]-N-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 脲



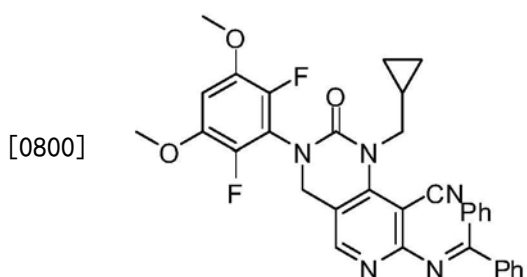
[0795] 向[(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酰氯(35mg,0.080mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加环丙基甲胺(8.9 μ L,0.10mmol)和N,N-二异丙基乙胺(70 μ L,0.40mmol)。在室温下搅拌所得溶液30分钟,接着用DCM稀释,且用1N HCl水溶液洗涤。用盐水洗涤有机层,接着经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物未经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{20}H_{19}Cl_2F_2N_4O_3$ 的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=471.1;实测值:471.1。

[0796] 步骤5:7-氯-1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



[0798] 将来自步骤4的粗产物和碳酸钾(22mg,0.16mmol)于乙腈(3mL)中的混合物加热至回流且搅拌隔夜。冷却反应混合物至室温,接着用DCM稀释,且用水和盐水洗涤。经Na₂SO₄干燥有机层,接着浓缩。残余物未经进一步纯化即用于下一步骤中。 $C_{20}H_{18}ClF_2N_4O_3$ 的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=435.1;实测值:434.7。

[0799] 步骤6:1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-7-[(二苯基亚甲基)-氨基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



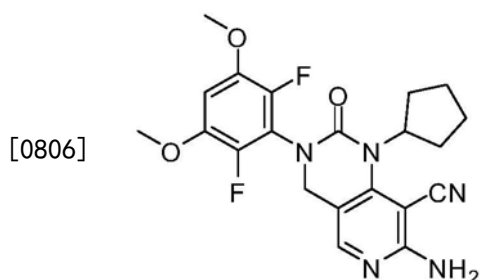
[0801] 将来自步骤5的粗产物、双(二苯基亚甲基丙酮)钯(0)(5mg,0.008mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(5mg,0.008mmol)、叔丁醇钠(15mg,0.16mmol)和二苯甲酮亚胺(20. μ L,0.12mmol)于甲苯(5mL)中的混合物抽真空,接着用氮气填充。加热所得混合物至90 $^{\circ}$ C且搅拌3小时。冷却反应混合物至室温,接着用水稀释,且用DCM萃取。经Na₂SO₄干燥经合并的萃取物,接着浓缩。在硅胶柱上用0至100%EtOAc/己烷洗提来纯化残余物,得到呈黄色固体状的所需产物(13mg)。 $C_{33}H_{28}F_2N_5O_3$ 的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=580.2;实测值:580.0。

[0802] 步骤7:7-氨基-1-(环丙基甲基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

[0803] 将来自步骤6的产物溶解于四氢呋喃(3mL)中,接着添加含1.0M氯化氢的水(0.16mL,0.16mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时,接着用乙腈稀释,且通过制备型HPLC(pH=2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ 的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=416.2;实测值:416.2。

[0804] 实施例50

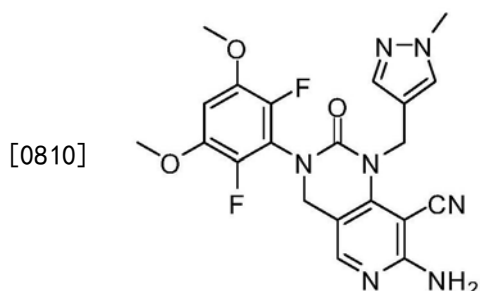
[0805] 7-氨基-1-环戊基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



[0807] 使用与针对实施例49所述的程序类似的程序,在步骤4中用环戊胺替代环丙基甲胺来制备此化合物。 $C_{21}H_{22}F_2N_5O_3$ 的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=430.2;实测值:430.2。

[0808] 实施例51

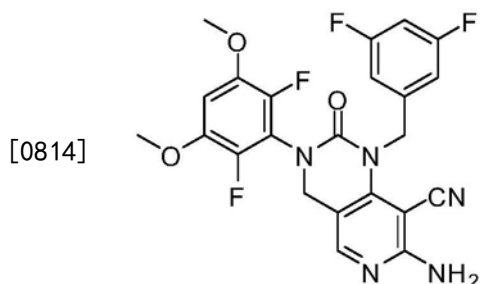
[0809] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-[(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



[0811] 使用与针对实施例49所述的程序类似的程序,在步骤4中用1-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲胺(AstaTech,目录号BL009313)替代环丙基甲胺来制备此化合物。 $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ 的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=456.2;实测值:456.0。

[0812] 实施例52

[0813] 7-氨基-1-(3,5-二氟苯基)-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

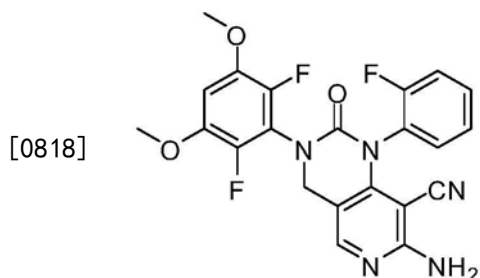


[0815] 使用与针对实施例49所述的程序类似的程序,在步骤4中用1-(3,5-二氟苯基)甲胺替代环丙基甲胺来制备此化合物。 $C_{23}H_{18}F_4N_5O_3$ 的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=488.1;实测值:

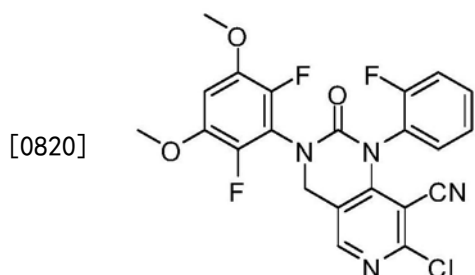
488.1。

[0816] 实施例53

[0817] 7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



[0819] 步骤1:7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈



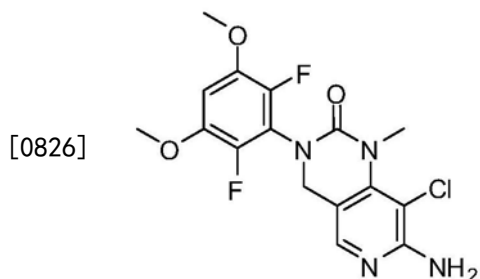
[0821] 将[(4,6-二氯-5-氰基吡啶-3-基)甲基](2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)氨基甲酸酐(35mg, 0.080mmol)、2-氟-苯胺(9.8mg, 0.088mmol)和N,N-二异丙基乙胺(42μL, 0.24mmol)于1,2-二氯乙烷(0.4mL)中的混合物在90℃下搅拌隔夜。冷却反应混合物至室温,接着添加碳酸钾(25mg, 0.18mmol)和乙腈(1mL)。在90℃下搅拌混合物4小时。冷却至室温后,浓缩混合物,且在硅胶柱上纯化残余物,得到所需产物(30mg, 80%)。C₂₂H₁₅ClF₃N₄O₃的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=475.1;实测值:474.9。

[0822] 步骤2:7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈

[0823] 使用与针对实施例49,步骤6-7所述类似的条件,从7-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-(2-氟苯基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-8-甲腈制备此化合物。C₂₂H₁₇F₃N₅O₃的LCMS计算值(M+H)⁺:m/z=456.1;实测值:455.9。

[0824] 实施例54

[0825] 7-氨基-8-氯-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮



[0827] 向7-氨基-3-(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)-1-甲基-3,4-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2(1H)-酮(实施例1,步骤6:15mg,0.043mmol)于DMF(1.0mL)中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(17mg,0.13mmol)。在室温下搅拌所得混合物1小时,接着将其通过制备型HPLC(pH 2,乙腈/水+TFA)纯化,得到呈TFA盐形式的所需产物。 $C_{16}H_{16}ClF_2N_4O_3$ 的LC-MS计算值 $[M+H]^+/z$:385.1;实测值385.1。 1H NMR(500MHz,DMSO) δ 7.75(s,1H),7.15(s,2H),7.02(t,J=7.5Hz,1H),4.57(s,2H),3.88(s,6H),3.45(s,3H) ppm。

[0828] 实施例A

[0829] FGFR酶分析

[0830] 所例示化合物的抑制剂效能在酶分析中测量,该酶分析使用FRET测量来测量肽磷酸化以检测产物形成。将抑制剂连续稀释于DMSO中,且将0.5 μ L体积转移至384孔板的孔中。对于FGFR3,将稀释于分析缓冲液(50mM HEPES、10mM $MgCl_2$ 、1mM EGTA、0.01% Tween-20、5mM DTT,pH 7.5)中的10 μ L体积的FGFR3酶(Millipore)添加至板中,且预孵育5-10分钟。在板上包括适当对照(酶空白和无抑制剂的酶)。通过将含有于分析缓冲液中的生物素标记 EQEDEPEGDYFEWLE肽底物(SEQ ID NO:1)和ATP(最终浓度分别为500nM和140 μ M)的10 μ L溶液添加至孔中来起始分析。将板在25 $^{\circ}C$ 下孵育1小时。通过添加10 μ L/孔的淬灭溶液(50mM Tris、150mM NaCl、0.5mg/mL BSA,pH 7.8;30mM EDTA与Perkin Elmer Lance Reagents的3.75nM Eu-抗体PY20和180nM APC-链霉亲和素)终止反应。使板平衡约1小时,随后在PheraStar读数板(BMG Labtech)上扫描孔。

[0831] 在等效条件下测量FGFR1和FGFR2,其中酶和ATP浓度有以下变化:FGFR1分别为0.02nM和210 μ M,且FGFR2分别为0.01nM和100 μ M。所述酶购自Millipore或Invitrogen。

[0832] GraphPad prism3用于分析数据。通过将数据与具有可变斜率的S形剂量-反应的等式拟合来得出 IC_{50} 值。 $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{-(\text{Log}IC_{50} - X) * \text{希尔斜率}})$,其中X为浓度的对数且Y为反应。 IC_{50} 为1 μ M或小于1 μ M的化合物视为具活性。

[0833] 根据上述分析发现,本发明化合物为FGFR1、FGFR2和FGFR3中的一或多者的抑制剂。 IC_{50} 数据提供于下表1中。符号“+”指示 IC_{50} 小于100nM。

[0834] 表1

[0835]

实例编号	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+

	18	+	+	+
	19	+	+	+
	20	+	+	+
	21	+	+	+
	22	+	+	+
	23	+	+	+
	24	+	+	+
	25	+	+	+
	26	+	+	+
	27	+	+	+
	28	+	+	+
	29	+	+	+
	30	+	+	+
	31	+	+	+
	32	+	+	+
	33	+	+	+
	34	+	+	+
	35	+	+	+
[0836]	36	+	+	+
	37	+	+	+
	38	+	+	+
	39	+	+	+
	40	+	+	+
	41	+	+	+
	42	+	+	+
	43	+	+	+
	44	+	+	+
	45	+	+	+
	46	+	+	+
	47	+	+	+
	48	+	+	+
	49	+	+	+
	50	+	+	+
	51	+	+	+
	52	+	+	+
	53	+	+	+
	54	+	+	+

[0837] 实施例B

[0838] FGFR细胞增殖/存活分析

[0839] 示例性化合物抑制依赖于存活的FGFR信号传导的细胞生长的能力可使用生存力分析来测量。通过用编码全长人FGFR3的质粒稳定转染小鼠pro-B Ba/F3细胞(获自Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen)来开发过度表达人FGFR3的重组细胞系。在肝素和FGF1存在下针对嘌呤霉素抗性和增殖来依序选择细胞。分离单一

细胞克隆且表征FGFR3的功能性表达。此Ba/F3-FGFR3克隆用于细胞增殖分析中,且针对抑制细胞增殖/存活的能力来筛选化合物。将Ba/F3-FGFR3细胞于含有2%FBS、20 μ g/mL肝素和5ng/mL FGF1的RPMI1640培养基中以3500个细胞/孔接种至96孔黑色细胞培养板中。用10 μ L 10X浓度的经连续稀释化合物(用缺乏血清培养基自5mM DMSO点稀释)处理细胞至100 μ L/孔的最终体积。孵育72小时后,将测量细胞ATP水平的100 μ L Cell Titer Glo®试剂(Promega Corporation)添加至各孔中。在震荡下孵育20分钟后,在读数板上读取发光。将发光读数转换成相对于经DMSO处理的对照孔的抑制百分比,且使用GraphPad Prism软件通过将数据与具有可变斜率的S形剂量-反应的等式拟合来计算IC₅₀值。IC₅₀为10 μ M或小于10 μ M的化合物视为具活性。代表多种肿瘤类型的细胞系,包括KMS-11(多发性骨髓瘤,FGFR3易位)、RT112(膀胱癌,FGFR3过度表达)、KatoIII(胃癌,FGFR2基因扩增)和H-1581(肺,FGFR1基因扩增)用于类似增殖分析中。在一些实验中,将MTS试剂Cell Titer 96®Aqueous One Solution Reagent(Promega Corporation)添加于Cell Titer Glo的适当位置至333 μ g/mL的最终浓度,且在490/650nm下于读数板上读数。IC₅₀为5 μ M或小于5 μ M的化合物视为具活性。

[0840] 实施例C

[0841] 基于细胞的FGFR磷酸化分析

[0842] 在相关细胞系(Ba/F3-FGFR3、KMS-11、RT112、KatoIII、H-1581癌细胞系和HUVEC细胞系)中化合物对FGFR磷酸化的抑制作用可使用对FGFR磷酸化具特异性的免疫分析来评估。使细胞在具有较少血清(0.5%)且无FGF1的培养基中饥饿4至18小时(视细胞系而定),接着用多种浓度的个别抑制剂处理1-4小时。对于一些细胞系,诸如Ba/F3-FGFR3和KMS-11,用肝素(20 μ g/mL)和FGF1(10ng/mL)刺激细胞10分钟。通过在4 $^{\circ}$ C下于具有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的溶解缓冲液[50mM HEPES(pH 7.5)、150mM NaCl、1.5mM MgCl₂、10%甘油、1% Triton X-100、1mM原钒酸钠、1mM氟化钠、抑肽酶(2 μ g/mL)、亮抑酶肽(2 μ g/mL)、抑胃肽A(2 μ g/mL)和苯基甲基磺酰氟(1mM)]中孵育来制备全细胞蛋白质提取物。通过以14,000x g离心10分钟来清除蛋白质提取物的细胞碎片,且使用BCA(二金鸡钠酸(bicinchoninic acid))微量板分析试剂(Thermo Scientific)定量。

[0843] 蛋白质提取物中FGFR受体的磷酸化是使用免疫分析来测定,包括蛋白质印迹、酶联免疫分析(ELISA)或基于珠粒的免疫分析(Luminex)。为检测经磷酸化的FGFR2,可使用商业ELISA试剂盒DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA分析(R&D Systems, Minneapolis, MN)。为进行分析,在存在或不存在一定浓度范围的测试化合物的情况下,将KatoIII细胞于0.2%FBS补充的伊思考夫培养基(Iscove's medium)中(50,000个细胞/孔/100 μ L)涂至96孔平底组织培养物处理的板(Corning, Corning, NY)中,且在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下孵育4小时。通过添加200 μ L冷PBS且离心来终止分析。将经洗涤的细胞溶解于具有蛋白酶抑制剂(Calbiochem, 编号535140)和PMSF(Sigma, 编号P7626)的细胞溶解缓冲液(Cell Signaling, 编号9803)中,在湿冰上保持30分钟。使细胞溶解产物于-80 $^{\circ}$ C下冷冻,随后用DuoSet IC Human Phospho-FGF R2 α ELISA分析试剂盒测试等分试样。GraphPad prism3用于分析数据。通过将数据与具有可变斜率的S形剂量-反应的等式拟合来得出IC₅₀值。

[0844] 为检测经磷酸化的FGFR3,开发基于珠粒的免疫分析。使抗人FGFR3小鼠mAb(R&D Systems, 目录号MAB7661)结合于Luminex MAGplex微球体珠粒区20且用作捕捉抗体。将RT-112细胞接种至多孔组织培养板中且培养直至70%汇合。用PBS洗涤细胞,且使其于RPMI+

0.5%FBS中饥饿18小时。在37°C、5%CO₂下用10μL 10X浓度的经连续稀释化合物处理细胞1小时,随后用10ng/mL人FGF1和20μg/mL肝素刺激10分钟。用冷PBS洗涤细胞,且用细胞提取缓冲液(Invitrogen)溶解并离心。使澄清的上清液于-80°C下冷冻直至分析。

[0845] 为进行分析,将细胞溶解产物以1:10稀释于分析稀释液中,且在室温下于板式振荡器上与捕捉抗体结合的珠粒一起在96孔滤板中孵育2小时。使用真空歧管将板洗涤三次,且在室温下于震荡下与抗磷酸基-FGF R1-4 (Y653/Y654) 兔多株抗体 (R&D Systems, 目录号AF3285) 一起孵育1小时。将板洗涤三次。添加经稀释的报导抗体山羊抗兔RPE结合的抗体(Invitrogen, 目录号LHB0002),且在震荡下孵育30分钟。将板洗涤三次。在室温下于震荡下使珠粒于洗涤缓冲液中悬浮5分钟,接着在设定为每个样品计数50个事件、闸极设置7500-13500的Luminex 200仪器上读数。数据以平均荧光强度(MFI)表示。将来自经化合物处理的样品的MFI除以来自DMSO对照的MFI值以确定抑制百分比,且使用GraphPad Prism软件计算IC₅₀值。IC₅₀为1μM或小于1μM的化合物视为具活性。

[0846] 实施例D

[0847] 基于FGFR细胞的信号传导分析

[0848] FGFR的活化导致Erk蛋白质的磷酸化。根据制造商的方案,使用Cellu'Erk HTRF(均相时差式荧光)分析(CisBio)监测pErk的检测。将KMS-11细胞于含0.25%FBS的RPMI培养基中以40,000个细胞/孔接种至96孔板中且饥饿2天。抽吸培养基,且用30μL 1X浓度的经连续稀释化合物(用缺乏血清培养基自5mM DMSO点稀释)处理细胞至30μL/孔的最终体积且在室温下孵育45分钟。通过将10μL肝素(100μg/mL)和FGF1(50ng/mL)添加至各孔中来刺激细胞且在室温下孵育10分钟。溶解后,将细胞提取物的等分试样转移至384孔低容量板中,且添加4μL检测试剂,继而在室温下孵育3小时。在具有针对HTRF的设置PheraStar仪器上读取板。将经校正的荧光读数转换成相对于经DMSO处理的对照孔的抑制百分比,且使用GraphPad Prism软件计算IC₅₀值。IC₅₀为1μM或小于1μM的化合物视为具活性。

[0849] 实施例E

[0850] VEGFR2激酶分析

[0851] 在25°C下于黑色384孔聚苯乙烯板中操作40μL酶反应1小时。用0.8μL含测试化合物的DMSO点渍孔。分析缓冲液含有50mM Tris(pH 7.5)、0.01%Tween-20、10mM MgCl₂、1mM EGTA、5mM DTT、0.5μM生物素标记EQEDEPEGDYFEWLE肽底物(SEQ ID NO:1)、1mM ATP和0.1nM酶(Millipore目录号14-630)。通过添加具有225nM LANCE链霉亲和素 Surelight® APC(PerkinElmer目录号CR130-100)和4.5nM LANCE Eu-W1024抗磷酸酪氨酸(PY20)抗体(PerkinElmer目录号AD0067)的20μL终止缓冲液(50mM Tris(pH=7.8)、150mM NaCl、0.5mg/mL BSA、45mM EDTA)来终止反应。在室温下孵育20分钟后,在PheraStar FS读数板(BMG Labtech)上读取板。使用GraphPad Prism通过将数据与具有可变斜率的S形剂量-反应的等式拟合来计算IC₅₀值。IC₅₀为1μM或小于1μM的化合物视为具活性。

[0852] 除本文所述以外,本发明的各种修改自前述描述将为本领域技术人员显而易见。所述修改也欲属于随附权利要求的范畴内。本申请案中所引用的各参考文献,包括所有专利、专利申请案和公开案,均以全文引用的方式并入本文中。

序列表

<110> 因赛特公司 (INCYTE CORPORATION)

<120> 作为FGFR抑制剂的双环杂环

<130> 20443-0293W01

<150> 61/813,782

<151> 2013-04-09

<160> 1

<170> FastSEQ,Windows版本4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成肽

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu

1

5

10

15