

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 7 月 2 日 (02.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/135878 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/130053

(22) 国际申请日: 2019 年 12 月 30 日 (30.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811640177.2 2018 年 12 月 29 日 (29.12.2018) CN
201910313237.8 2019 年 4 月 18 日 (18.04.2019) CN
201910802391.1 2019 年 8 月 28 日 (28.08.2019) CN
201911310776.2 2019 年 12 月 18 日 (18.12.2019) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 戴美碧(DAI, Meibi); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。张杨(ZHANG, Yang); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈正霞(CHEN, Zhengxia); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则 4.17 的声明:

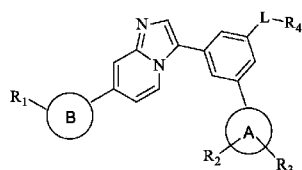
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVE AS FGFR AND VEGFR DUAL INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂的咪唑并吡啶衍生物



(III)

(57) Abstract: An FGFR and VEGFR dual inhibitor, specifically the compound shown in formula (III) or a pharmaceutically acceptable salt.

(57) 摘要: 一种 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂, 具体为式 (III) 所示化合物或药学上可接受的盐。



WO 2020/135878 A1

作为 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂的咪唑并吡啶衍生物

相关申请的引用

本申请主张如下优先权：

CN201811640177.2，申请日：2018-12-29；

CN201910313237.8，申请日：2019-04-18；

CN201910802391.1，申请日：2019-08-28；

CN201911310776.2，申请日：2019-12-18。

技术领域

本发明涉及一种 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂，具体涉及式 (III) 所示化合物或药学上可接受的盐。

背景技术

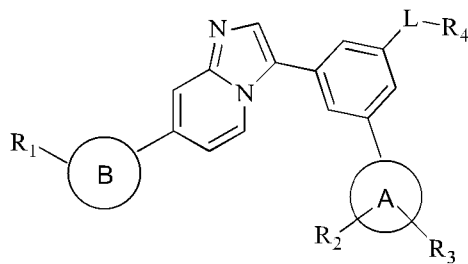
FGFR 是一类具有传导生物信号、调节细胞生长、参与组织修复等功能的生物活性物质，近年来，已有多数 FGFR 家族成员被发现在肿瘤发生、发展过程中起重要作用。成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 是一类可与成纤维细胞生长因子 (FGF) 特异性结合的受体蛋白，FGFRs 家族包括以下类型：FGFR1b、FGFR1c、FGFR2b、FGFR2c、FGFR3b、FGFR3c、FGFR4。不同亚型的 FGFR 与之结合的 FGF 不一样，FGFs 与 FGFRs 结合后导致胞内多个酪氨酸残基的自身磷酸化，磷酸化的 FGFRs 激活下游的信号通路包括 MEK/MAPK、PLC γ /PKC、PI3K/AKT、STATS 等。在肿瘤中，如在肝癌，膀胱癌，肺癌，乳腺癌，子宫内膜癌，脑胶质瘤，前列腺癌等，FGFR 激活突变或者配体/受体过表达导致其持续组成型激活，不仅与肿瘤的发生、发展、不良预后等密切相关，并且在肿瘤新生血管生成、肿瘤的侵袭与转移等过程中也发挥重要作用。因此，FGFR 被认为是抗肿瘤重要靶点。

血管生成和淋巴管生产是肿瘤形成和转移中的重要环节，血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 和 VEGF 受体 (VEGFR) 家族在上述两个环节中起着主要作用。VEGFR 家族包括 VEGFR-1、VEGFR-2 (KDR) 和 VEGFR-3 三种特异的酪氨酸激酶受体。VEGFR-2 是 VEGF 信号传导引起内皮细胞增殖，增加血管通透性效应和促进血管生成的重要调节因子，而且 VEGFR-2 和 VEGF 的亲和力要大于 VEGFR-1。研究表明，内皮细胞中只表达 VEGFR-2，激活 VEGFR-2 后能高效的刺激血管生成。因此 VEGFR-2 是抗新生血管生成药物研发的主要靶点。

在特定的实验条件下，VEGF 需要 FGF 的存在才能发挥其促血管生成作用，VEGFR 和 FGFR 通路共同完成血管生成中内皮细胞的激活和生成。FGFR 和 VEGFR 能够直接抑制肿瘤细胞的生长，存活、增殖和迁移；还具有肿瘤生血管的抑制作用，改善微环境。FGFR 和 VEGFR 通路协同作用还可以抑制肿瘤免疫逃逸作用提高肿瘤抑制效果。

发明内容

本发明提供了式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(III)

其中,

R₁ 选自 H、-S(=O)₂CH₃、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₂ 和 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃ 和 OCH₃;

R₄ 选自 H、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₅ 环烷基和 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_m$, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₅ 环烷基和 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)_m$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

m 选自 1 和 2;

L 选自 -N(R₅)C(=O)-、-N(R₅)S(=O)₂-、-N(R₅)C(=O)N(R₅)-、N(R₅)S(=O)₂N(R₅)-和 -N(R₅)-;

环 A 选自苯基、吡咯基、嘧啶基和吡啶基;

环 B 不存在;

或者, 环 B 选自咪唑基、吡唑基、三氮唑基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和 3,6-二氢-2H-吡喃基;

R₅ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、-S(=O)₂CH₃、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 烷基氨基, 所述 -S(=O)₂CH₃、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

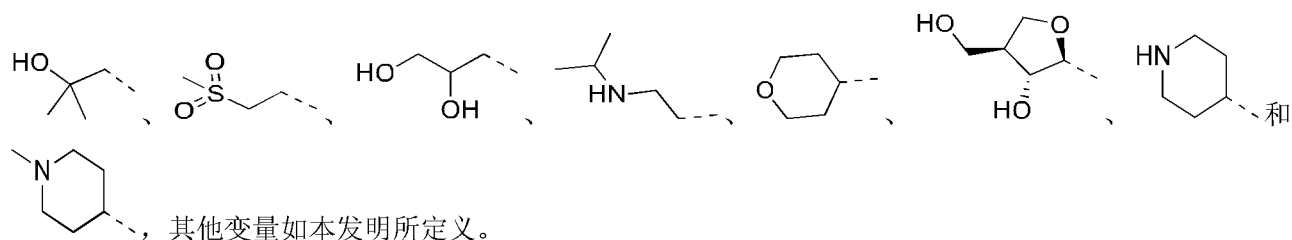
R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、-S(=O)₂CH₃、CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂, 所述 -S(=O)₂CH₃、CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂OH、-OCH₃、-S(=O)₂CH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、-S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、OCH₂CH₃、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、OCH₂CH₃、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 OCH_2CH_3 、



本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 H、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、环丙烷基、氮杂环丁烷和吡咯烷基, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、环丙烷基、氮杂环丁烷和吡咯烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

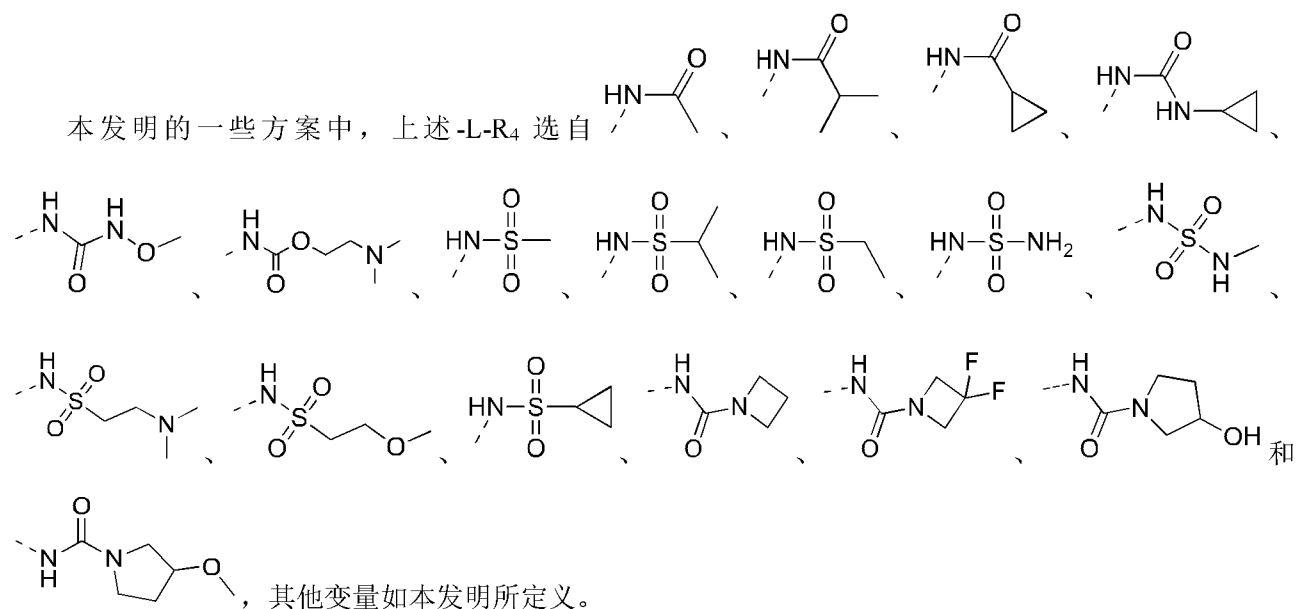
本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 H、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、

和

, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 L 选自 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-NHS(=O)_2NH-$ 和 $-NH-$, 其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中, 上述环 A 选自

和

, 其他变量如本发明所定义。

R₂ 和 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃ 和 OCH₃;

R₄ 选自 H、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

L 选自 -N(R₅)C(=O)-、-N(R₅)S(=O)₂-、-N(R₅)C(=O)N(R₅)- 和 -N(R₅)-;

环 A 选自苯基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基;

R₅ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、-S(=O)₂CH₃、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 烷基氨基, 所述 -S(=O)₂CH₃、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

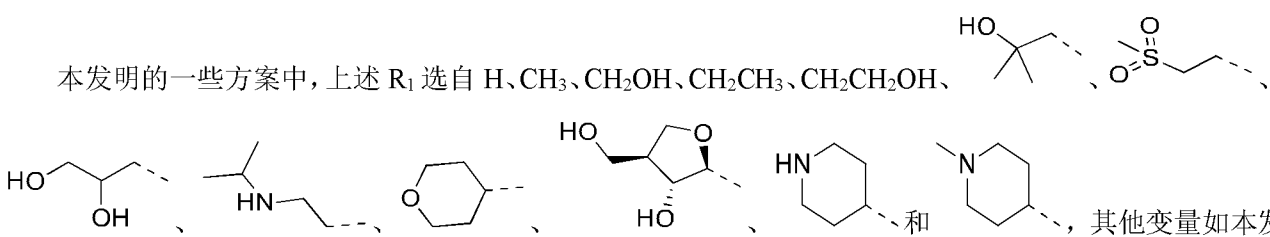
R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂;

所述 5-6 元杂芳基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基和 5-6 元杂环烯基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 -NH-、-O-、-S- 和 N 的杂原子或杂原子团。

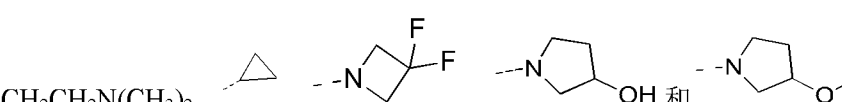
本发明的一些方案中, 上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、-S(=O)₂CH₃、CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂, 所述 -S(=O)₂CH₃、CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂OH、-OCH₃、-S(=O)₂CH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

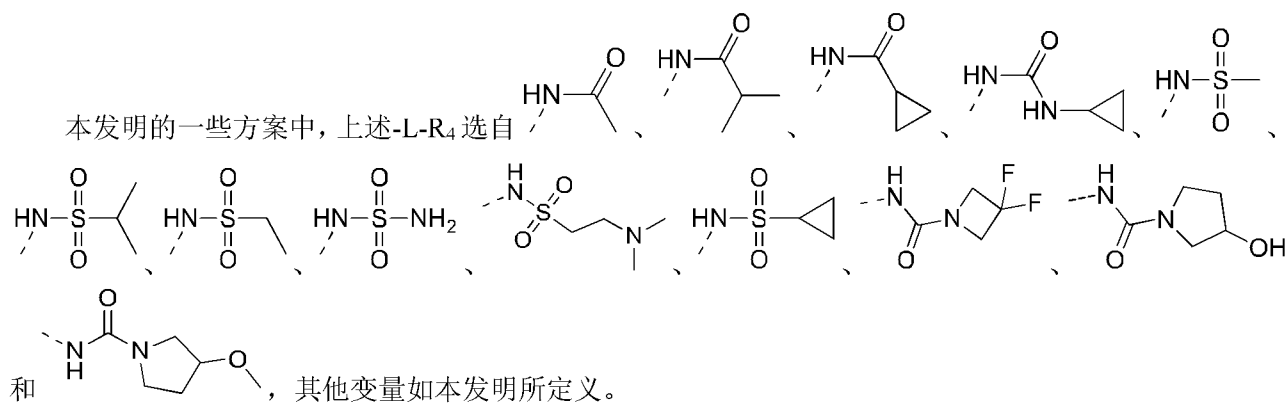
本发明的一些方案中, 上述 R₁ 选自 H、CH₃、CH₂OH、CH₂CH₃、CH₂CH₂OH、, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R₄ 选自 H、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CH₂CH₂CH₃、环丙烷基、氮杂环丁烷和吡咯烷基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CH₂CH₂CH₃、环丙烷基、氮杂环丁烷和吡咯烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

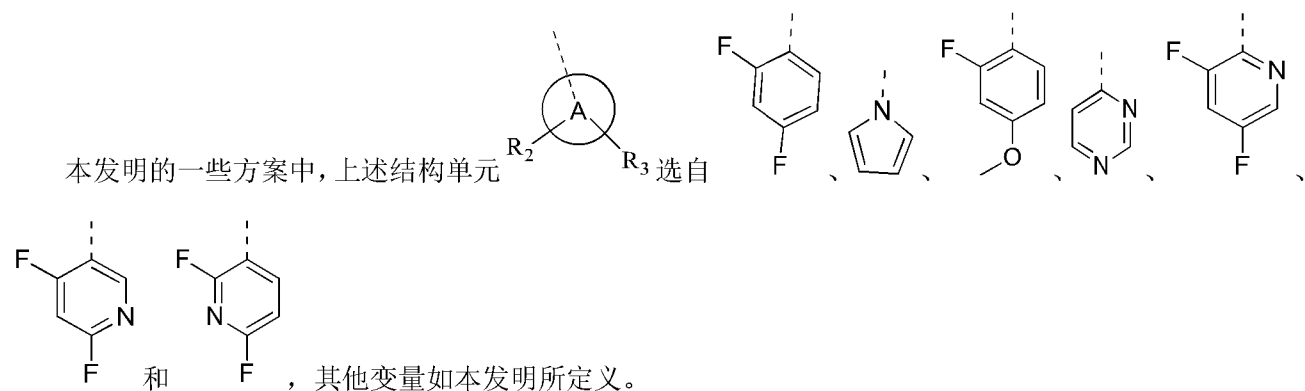
本发明的一些方案中, 上述 R₄ 选自 H、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、CH₂CH₂CH₃、, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

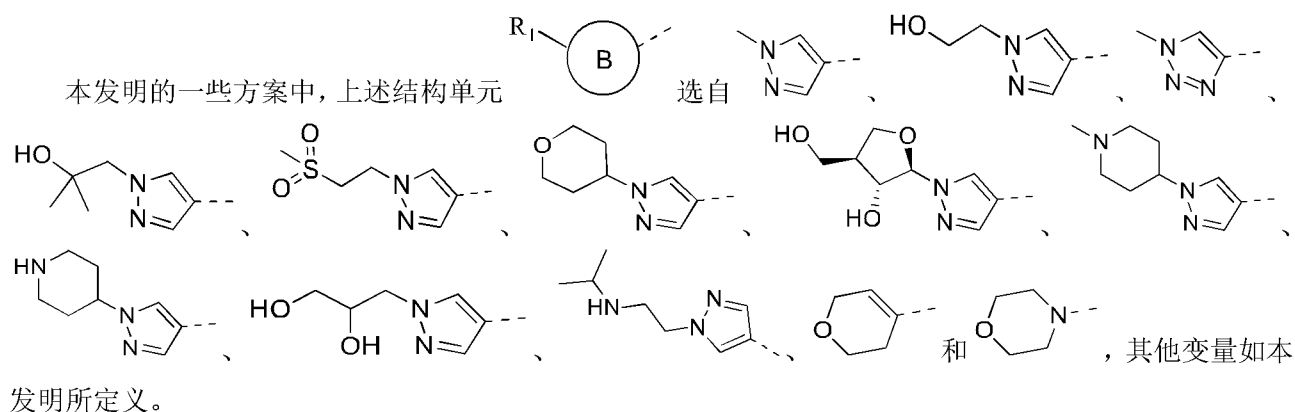
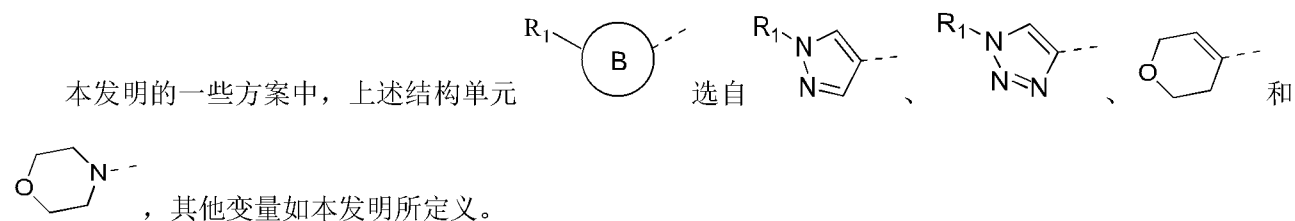
本发明的一些方案中, 上述 L 选自 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 和 $-NH-$, 其他变量如本发明所定义。



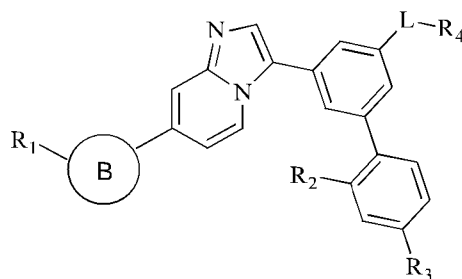
本发明的一些方案中, 上述环 A 选自苯基、吡咯基、嘧啶基和吡啶基, 其他变量如本发明所定义。



本发明的一些方案中, 上述环 B 选自咪唑基、吡唑基、三氮唑基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和 3,6-二氢-2H-吡喃基, 其他变量如本发明所定义。



本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(II)

其中,

R_1 选自 H 和任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代的 C_{1-3} 烷基;

R_2 和 R_3 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH_2 ;

R_4 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

L 选自 $-N(R_5)C(=O)-$ 、 $-N(R_5)S(=O)_2-$ 、 $-N(R_5)C(=O)N(R_5)-$ 和 $-N(R_5)-$;

R_5 分别独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基;

环 B 选自 5-6 元杂芳基和 5-6 元杂环烷基;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN 和 CH_3 ;

所述 5-6 元杂芳基和 5-6 元杂环烷基分别包含 1、2、3 或 4 个独立选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 N 的杂原子或杂原子团。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 , 所述 CH_3 和 CH_2CH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自 H、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_2OH 和 CH_2CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

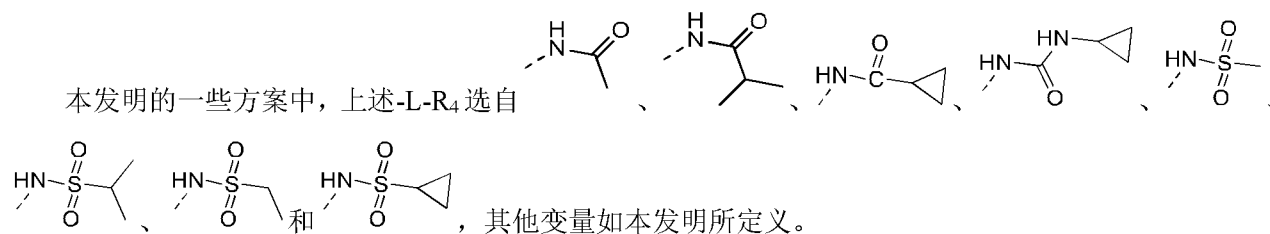
本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 H、环丙烷基、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 和 $CH_2CH_2CH_3$, 所述环丙烷基、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 和 $CH_2CH_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_4 选自 H、、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 和 $CH_2CH_2CH_3$, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 L 选自 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 和 $-NH-$, 其他变量如本发明所定义。

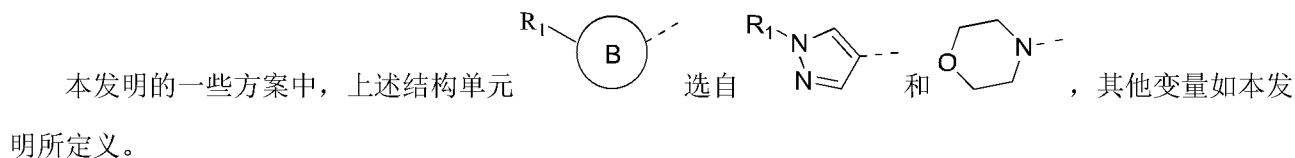
本发明的一些方案中，上述-L-R₄选自



，其他变量如本发明所定义。

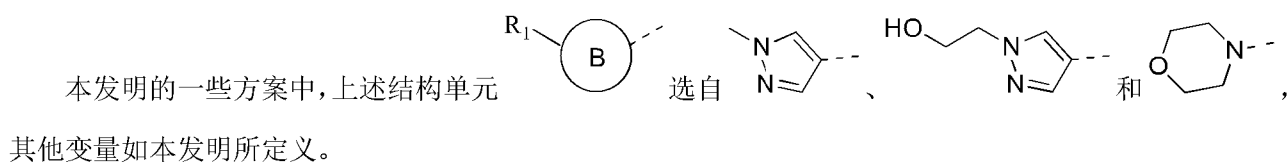
本发明的一些方案中，上述环 B 选自咪唑基、吡唑基、哌啶基、吗啉基和四氢吡喃基，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元



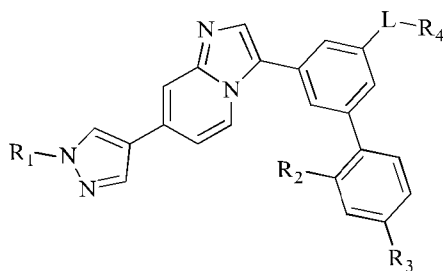
，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元



，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

R₁ 选自 H 和任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代的 C₁₋₃ 烷基；

R₂ 和 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂；

R₄ 选自 H、环丙烷基和任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代的 C₁₋₃ 烷基；

L 选自 -N(R₅)C(=O)-、-N(R₅)S(=O)₂- 和 -NH-；

R₅ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基；

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN 和 CH₃。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H、CH₃ 和 CH₂CH₃，所述 CH₃ 和 CH₂CH₃ 任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

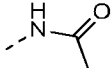
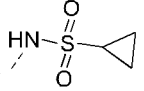
本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H、CH₃ 和 CH₂CH₃，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₄ 选自 H、环丙烷基、CH₃ 和 CH₂CH₃，所述 CH₃ 和 CH₂CH₃ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、、 CH_3 和 CH_2CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

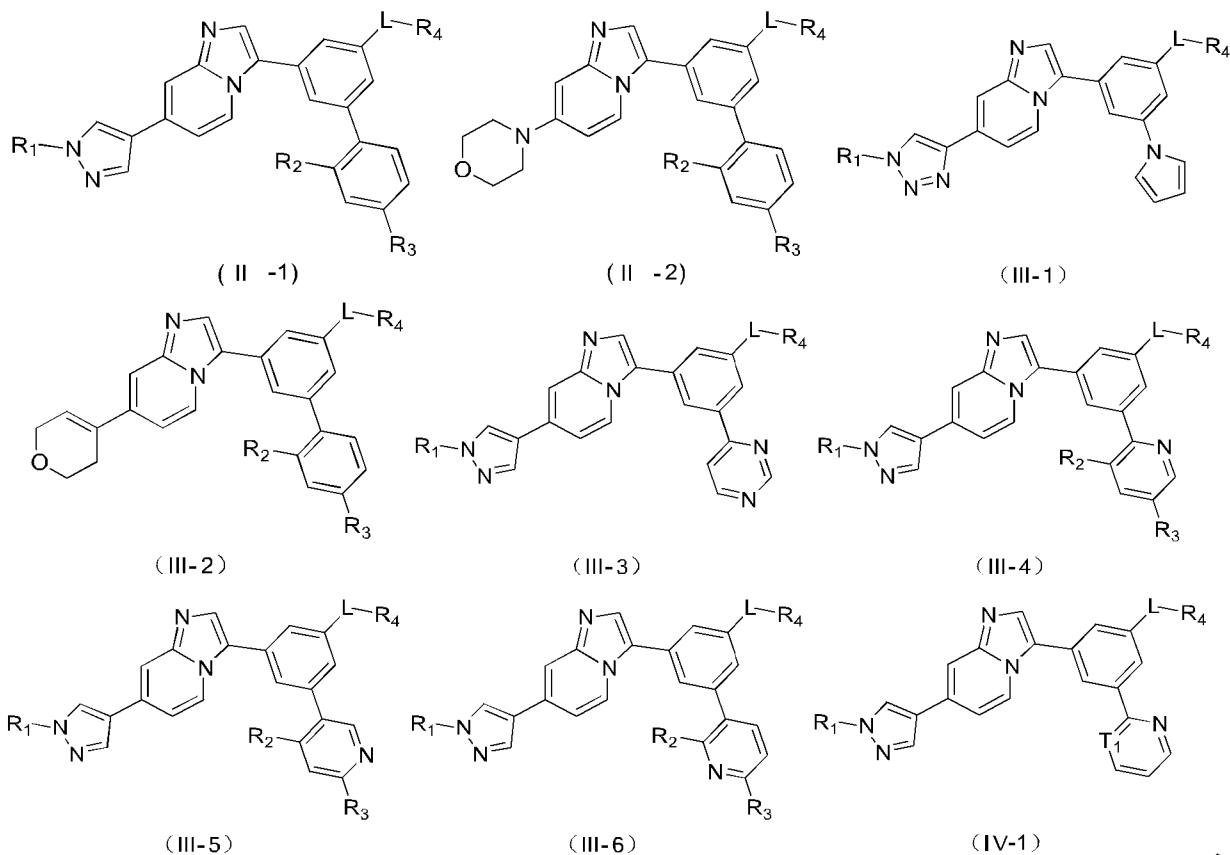
本发明的一些方案中，上述 R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 L 选自 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 和 $-NH-$ ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 $-L-R_4$ 选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案由上述变量任意组合而来。

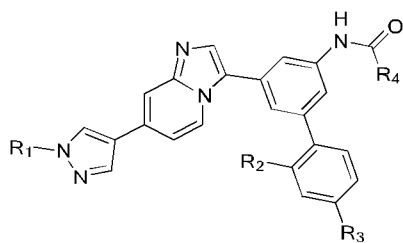
本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自



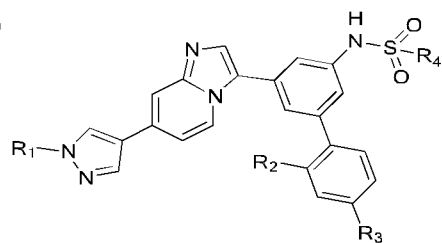
其中，

R_1 、 R_2 、 R_3 、L、 T_1 和 R_4 如本发明所定义。

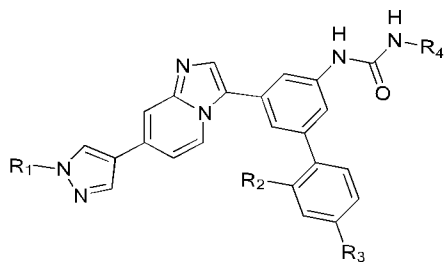
本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自



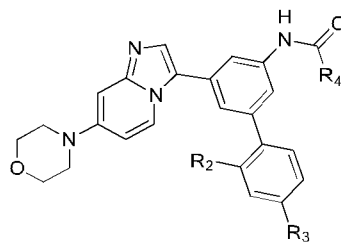
(I-1)



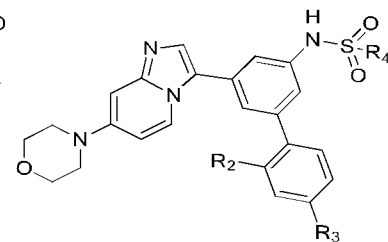
(II -1a)



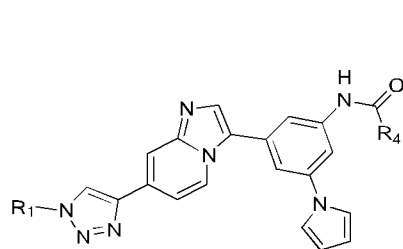
(II -1b)



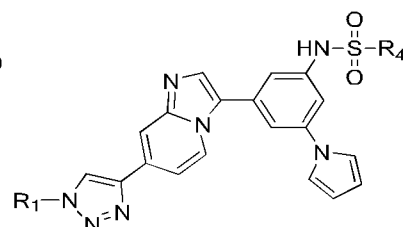
(II -2a)



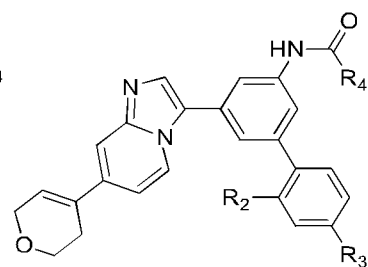
(II -2b)



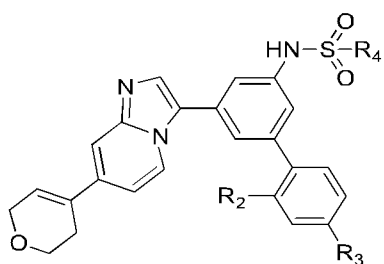
(III-1a)



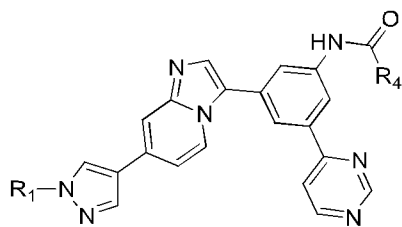
(III-1b)



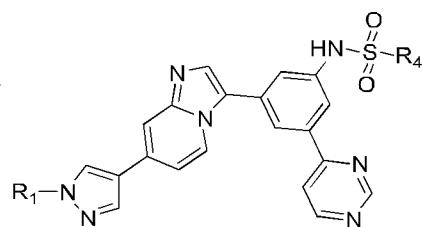
(III-2a)



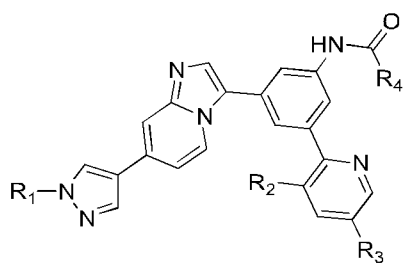
(III-2b)



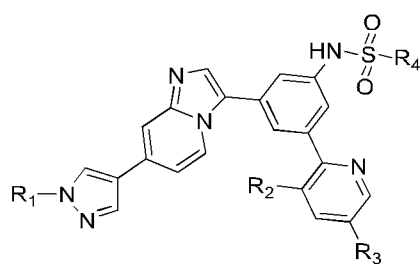
(III-3a)



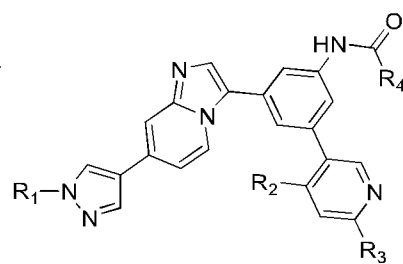
(III-3b)



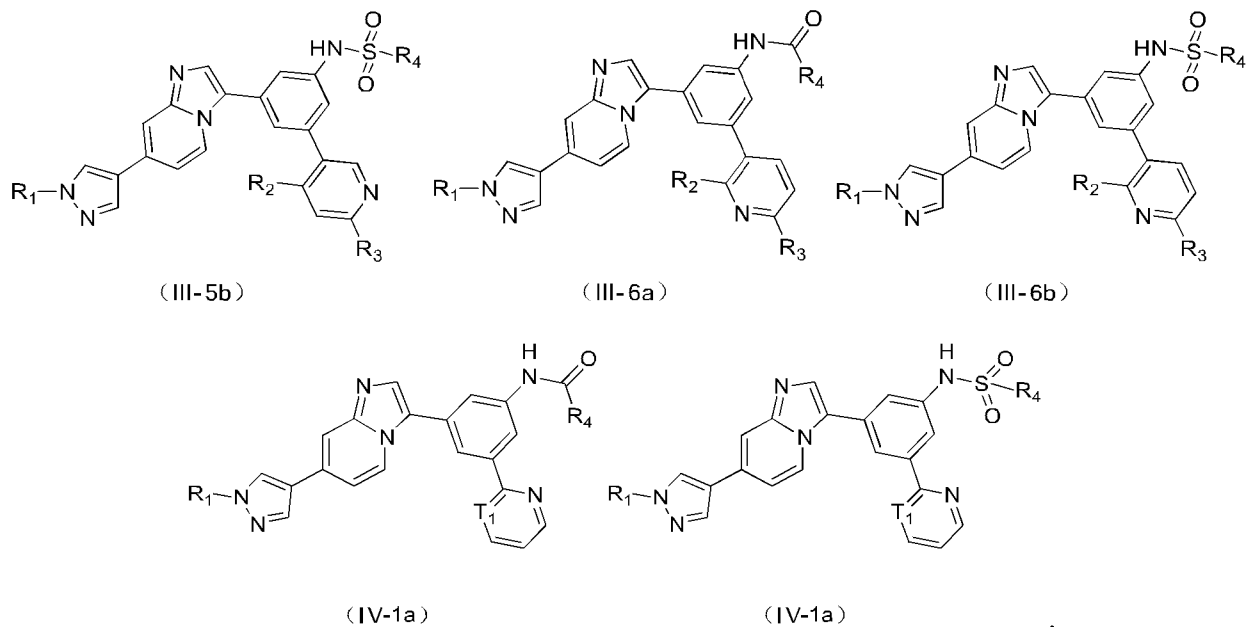
(III-4a)



(III-4b)



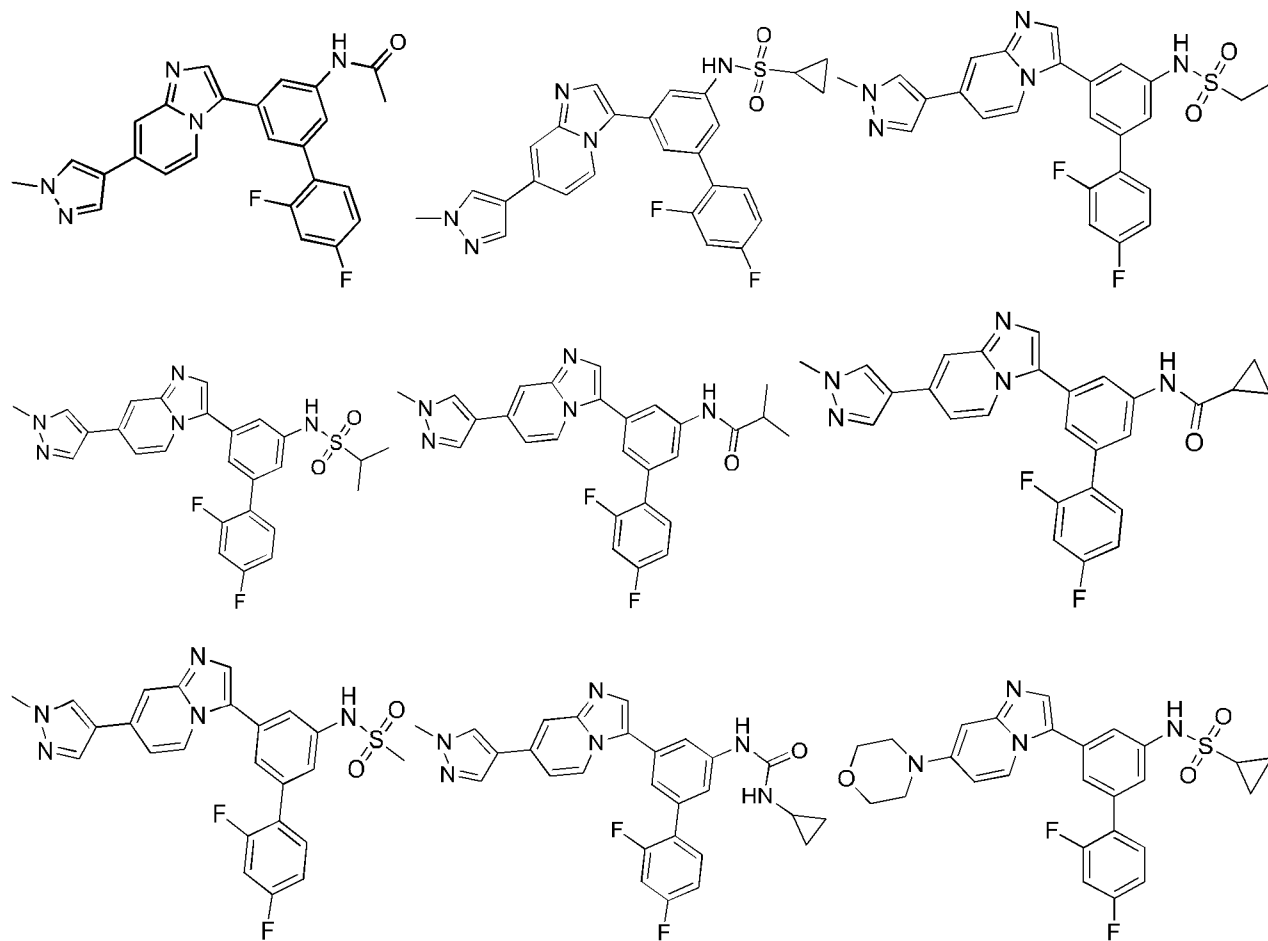
(III-5a)

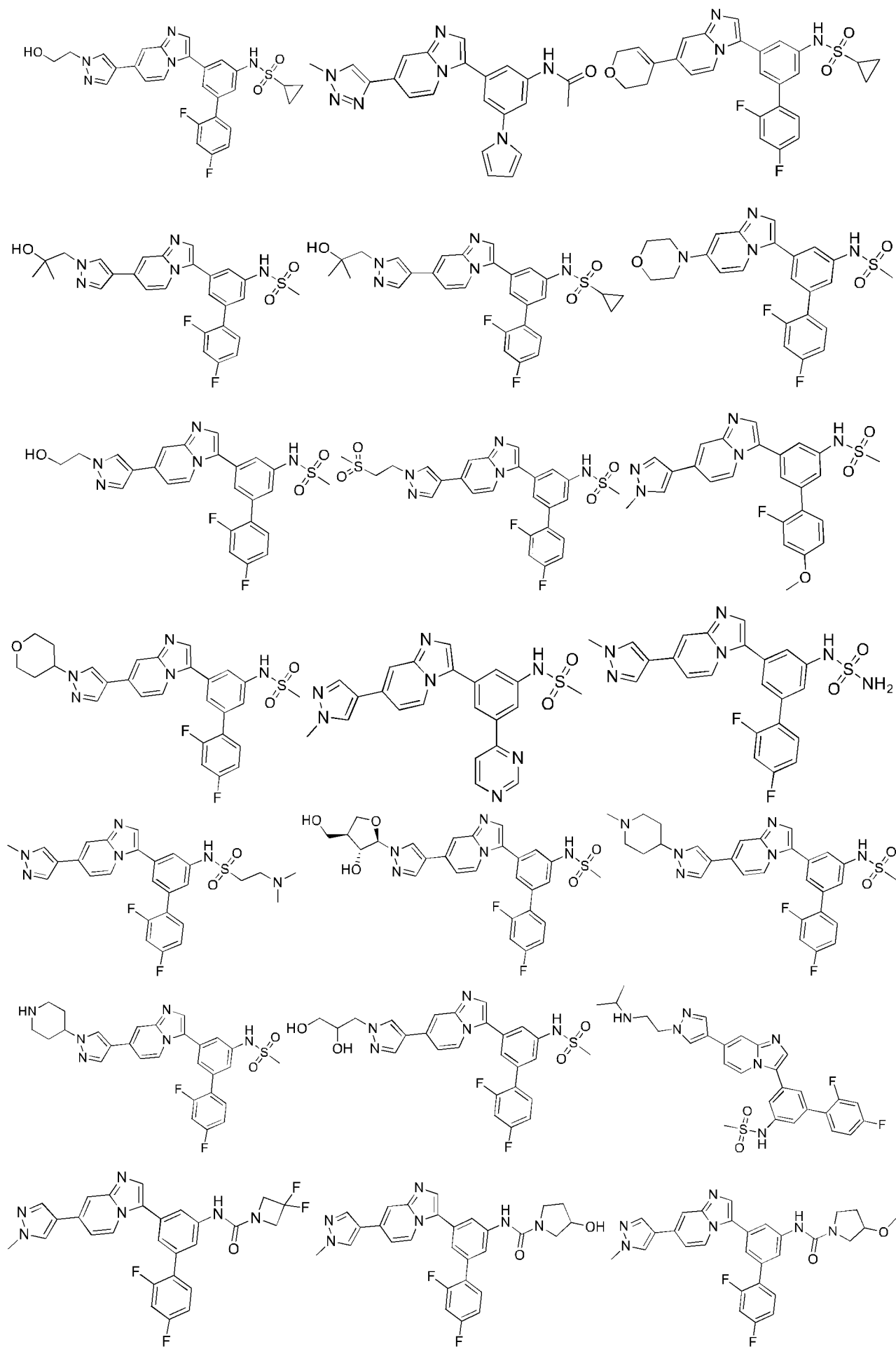


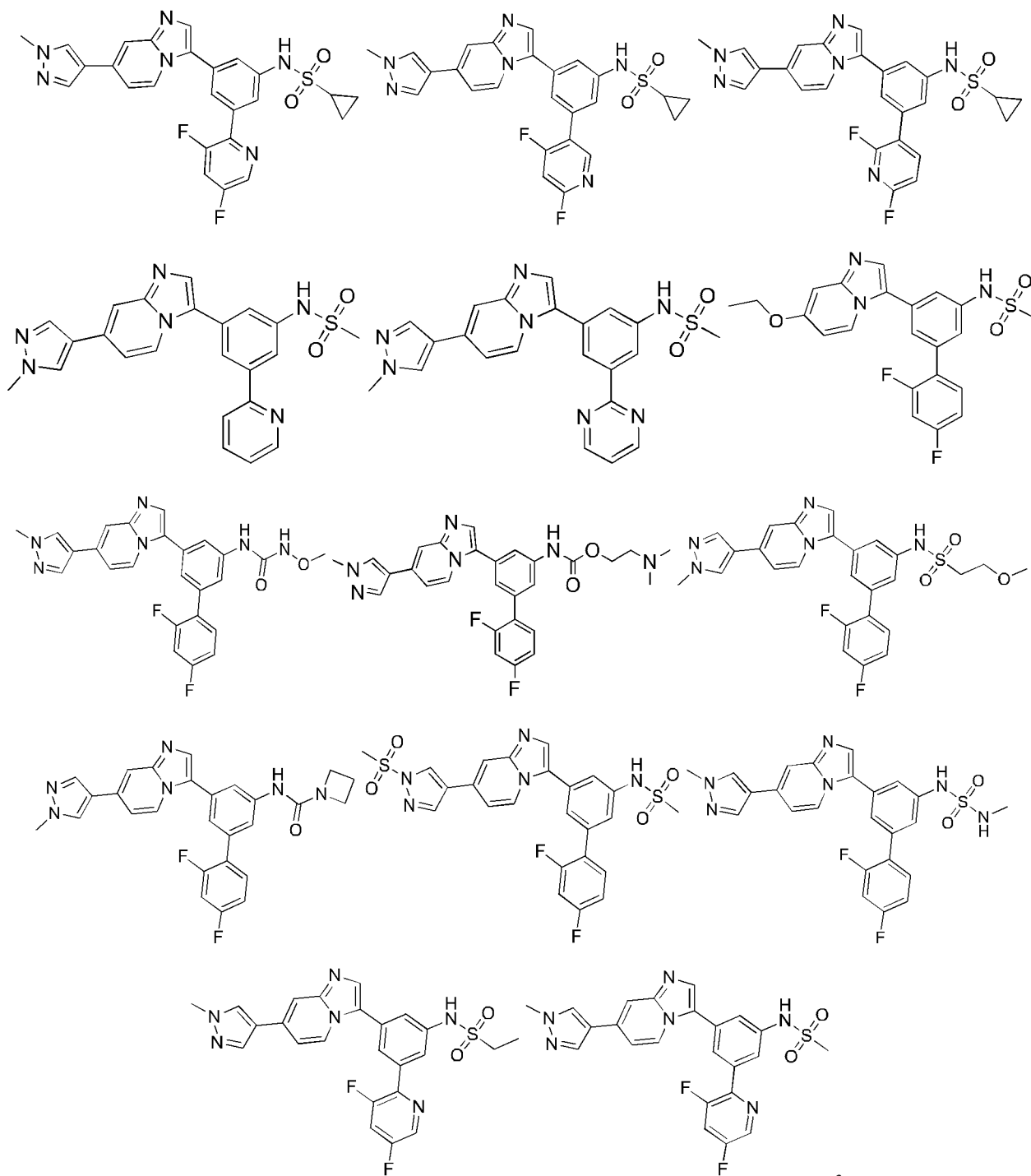
其中,

R_1 、 R_2 、 R_3 、 T_1 和 R_4 如本发明所定义。

本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐,







本发明还提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐或者上述组合物在制备 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂相关药物上的应用。

本发明的一些方案中，上述的应用，其中所述 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂相关药物是用于实体瘤的药物。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定

义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药學上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它們在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药學上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药學上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氮或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药學上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药學上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转变成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(³H)，碘-125(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物

有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

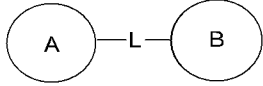
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

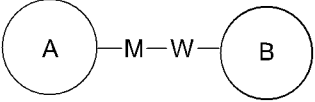
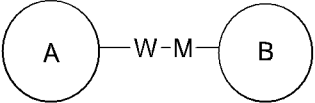
当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。当所列举

的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基（包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基）、己基等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述

C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基氨基”表示通过氨基连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷基氨基包括 C₁₋₂、C₃ 和 C₂ 烷基氨基等。C₁₋₃ 烷基氨基的实例包括但不限于 -NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)CH₂CH₃、-NHCH₂CH₂CH₃、-NHCH₂(CH₃)₂ 等。

除非另有规定，术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

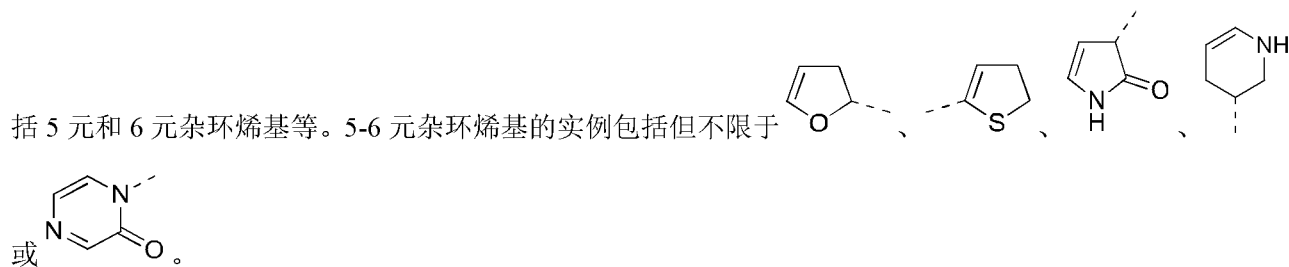
除非另有规定，“C₃₋₅ 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃₋₄ 和 C₄₋₅ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定，术语“5-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烷基包括 5 元和 6 元杂环烷基。5-6 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）、四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）、四氢吡喃基、哌啶基（包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等）、哌嗪基（包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等）、吗啉基（包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等）、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定，本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-6 元杂芳基”表示

由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噁唑基（包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等）、三唑基（1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）。

除非另有规定，术语“5-6 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 6 个环原子组成的部分不饱和的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环，此体系的任意环都是非芳香性的。此外，就该“5-6 元杂环烯基”而言，杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 5-6 元杂环烯基包



术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应(例如亲和取代反应)所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基)；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基(如乙酰基)；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基(二苯甲基，DPM)；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方

式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表 PE；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt. 代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮 N-氯代丁二酰亚胺；*n*-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；LiHMDS 代表六甲基二硅基胺基锂；Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；LiAlH₄ 代表四氢铝锂；Pd(dba)₂ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；mCPBA 代表间氯过氧苯甲酸；pd(dppf)Cl₂ 代表 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯；DBU 代表 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；NIS 代表 N-碘代丁二酰亚胺；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；BINAP 代表 (±)-2,2'-双(二苯基膦基)-11-联萘；K₃PO₄ 代表磷酸钾。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

技术效果

与专利 WO2013053983 中 Example 5 (本专利中对照例 1) 相比，本发明咪唑并吡啶母核多个化合物在 FGFR1 或者 FGFR2 激酶上提高了近 4-10 倍，FGFR4 上提高了近 3-10 倍和 VEGFR2 激酶活性上提高了近 3-20 倍，细胞活性提高了近 3-6 倍，极有可能在临床上能够更低的剂量下展示更优异的治疗效果。在临床前动物模型中在较低的剂量下展示了优异的肿瘤治疗效果，对于 FGFR 异常的肿瘤抑制效果要明显优于 FGFR 单靶点选择性抑制剂，有望提高临床 FGFR 异常的患者治疗效果。

附图说明

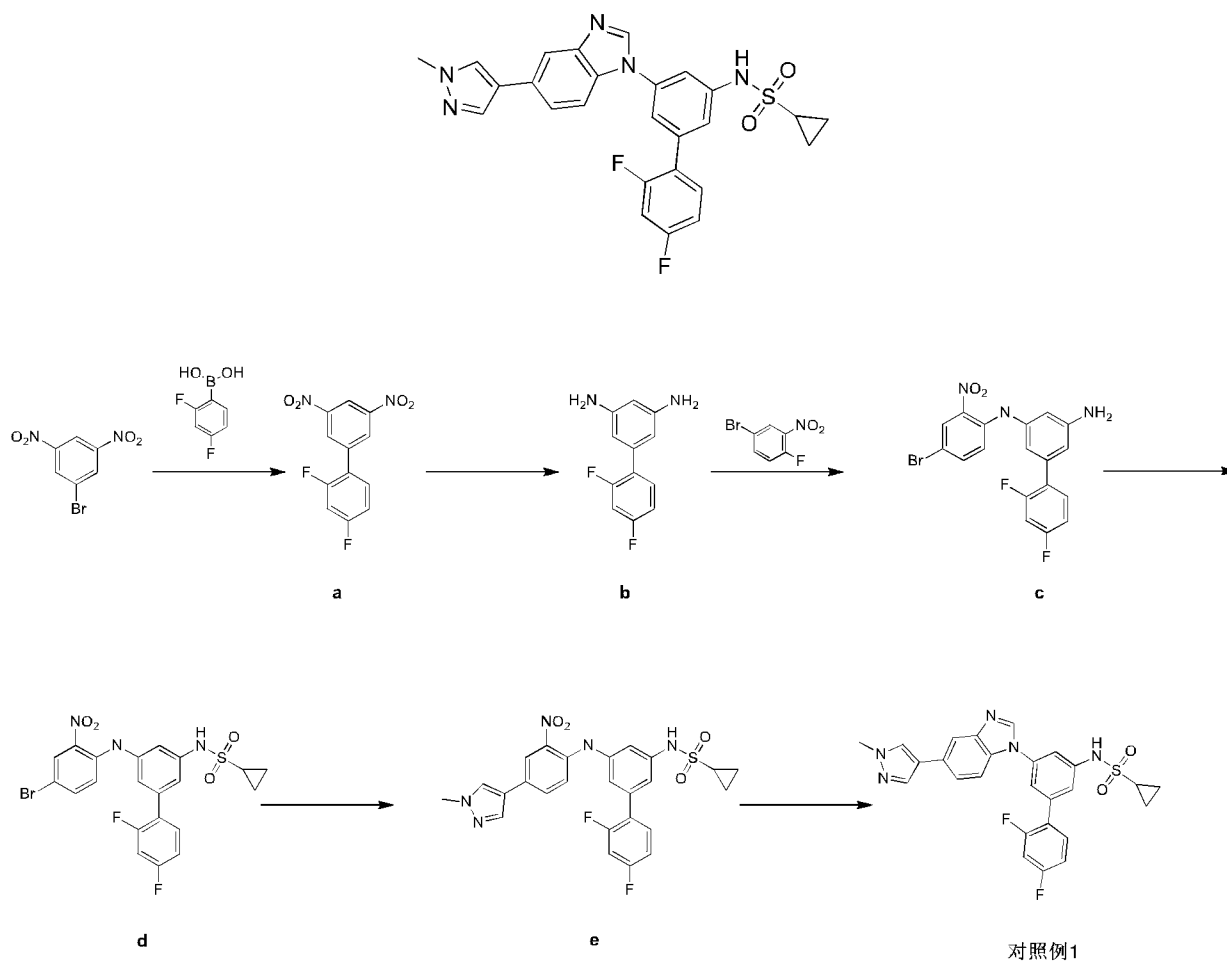
图 1 为肿瘤生长抑制曲线；

图 2 为给药期间小鼠体重曲线。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

对照例 1



步骤一

将 3,5-二硝基溴苯 (10 g, 40.49 mmol) 和 (2,4-二氟) 苯硼酸 (6.39 g, 40.49 mmol) 溶于水 (2 mL) 和乙腈 (120 mL) 中, 加入醋酸铯 (454.46 mg, 2.02 mmol) 和三乙胺 (12.29 g, 121.46 mmol, 16.91 mL), 85°C 下搅拌反应 16 小时, 将反应液直接旋干, 得固体粗品, 将粗品以 PE:EA=5:1 进行过柱纯化得到化合物 **a**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (t, $J=2.00$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J=1.92, 1.10$ Hz, 2H), 7.54 (td, $J=8.74, 6.32$ Hz, 1H), 7.00-7.15 (m, 2H).

步骤二

将化合物 **a** (6.5 g, 23.20 mmol) 溶于 EtOAc (65 mL) 的氢化瓶中, 加入 Pd/C (1 g, 23.20 mmol, 10% 纯度), 于 50 Psi 压力的氢气瓶 (46.77 mg, 23.20 mmol, 1 eq) 中, 45°C 下搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液旋干, 得化合物 **b**。

LCMS (ESI) m/z : 220.9 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.36-7.45 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.10 (td, $J=8.52, 2.44$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=1.52$ Hz, 2H), 5.86 (d, $J=1.82$ Hz, 1H), 4.84 (s, 4H).

步骤三

向化合物 **b** (2.37 g, 10.76 mmol) 的 DMSO (15 mL) 溶液中加入 DIEA (417.28 mg, 3.23 mmol, 562.37 μ L), 乙氧基三甲基硅烷 (2.29 g, 19.37 mmol), 加入 4-溴-1-氟-2-硝基-苯 (2.37 g, 10.76 mmol, 1.32 mL), 100°C 搅拌 16 小时。反应液加入 100 mL 水中搅拌, 有大量固体析出, 减压抽滤后收集滤饼, 滤饼用 20 mL 无水甲苯带水旋干得化合物 **c**。

LCMS (ESI) m/z : 419.9 $[M+3]^+$, 421.9 $[M+3]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.40 (s, 1H), 8.33 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 1H), 6.86-6.97 (m, 2H), 6.76 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 6.56 (t, $J=2.02$ Hz, 1H),

步骤四

氮气保护下, 向化合物 **c** (4.5 g, 10.71 mmol) 的吡啶 (30 mL) 混悬液中加入环丙基磺酰氯 (1.66 g, 11.78 mmol)。20°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入醋酸 (34.6 mL), 再加入水 (250 mL), 加入乙酸乙酯 (150 mL*2) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得化合物 **d**。

LCMS (ESI) m/z : 523.8 $[M+1]^+$, 525.8 $[M+3]^+$

步骤五

向化合物 **d** (5.6 g, 10.68 mmol), 1-甲基-4-吡唑硼酸酯 (2.78 g, 13.35 mmol) 的二甲基亚砷 (110 mL) / 水 (30 mL) 溶液中加入三苯基膦 (1.40 g, 5.34 mmol), 醋酸钯 (359.67 mg, 1.60 mmol), 碳酸钾 (3.84 g, 27.77 mmol)。氮气保护下 100°C 搅拌 16 小时。将反应液加入含搅拌的水 (200 mL), 有固体析出, 减压抽滤收集滤饼, 滤饼经二氯甲烷转移到单口瓶中, 再减压浓缩得粗品。将粗品以石油醚/乙酸乙酯=0/1 进行过柱 (快速硅胶柱层析) 纯化得到化合物 **e**。

LCMS (ESI) m/z : 526.4 $[M+3]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 6.90-7.01 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.52-2.65 (m, 1H), 1.22-1.26 (m, 2H), 0.98-1.11 (m, 2H).

步骤六

向化合物 **e** (2.8 g, 5.33 mmol, 1 eq) 的甲酸 (30 mL) 溶液中加入 Pd/C (1 g, 5.33 mmol, 10% 纯度), 30°C 置于氢气球 (15 psi) 氛围下搅拌 16 小时。反应完通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: YMC-Triart Prep C18 150*40mm*7 μ m; 流动相: [水(0.1%三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 35%-50%, 10min) 得对照例 1。

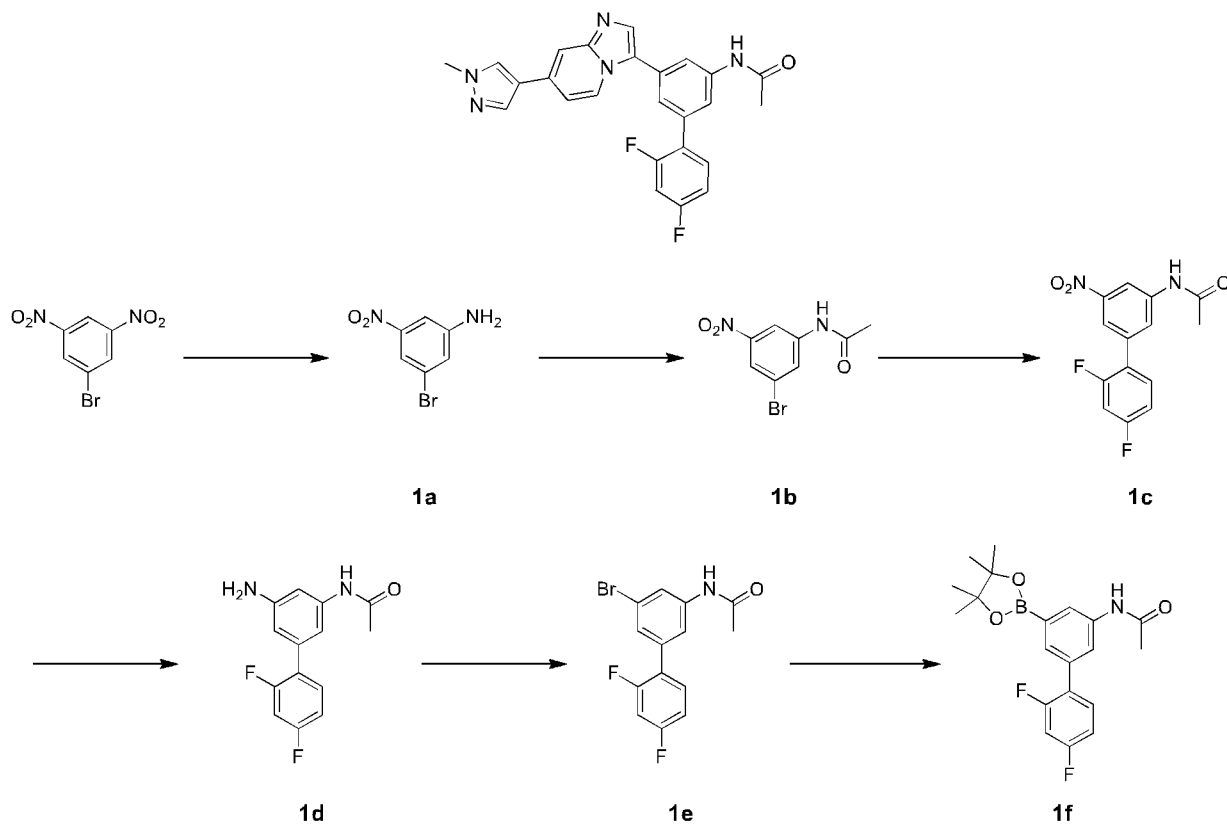
LCMS (ESI) m/z : 506.0 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.25 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.71-7.81

(m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.27 (br t, $J=7.53$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 1H), 0.98-1.08 (m, 4H).

对照例 1 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到对照例 1。

实施例 1



步骤一

将 3,5-二硝基溴苯 (20 g, 80.97 mmol) 溶于冰醋酸 (120 mL) 中, 升温至 90°C, 将还原铁粉 (11.30 g, 202.43 mmol) 在 30 分钟内分批缓慢加到反应液中, 加完即反应结束。向反应液中加入碎冰, 有固体析出, 过滤, 水洗 3 次。收集滤饼, 用甲苯带水得化合物 1a。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.09-7.32 (m, 3H), 6.13 (br s, 2H).

步骤二

0°C 将下将乙酸酐 (16.02 g, 156.95 mmol, 14.7 mL) 加入到 1a (14.7 g, 67.74 mmol) 中, 在 15°C 继续搅拌 30 分钟。向反应液中加入碎冰 140 mL, 有固体析出, 过滤, 用冰水洗两次, 收集滤饼, 旋干得化合物 1b。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 2.10 (s, 3H).

步骤三

将化合物 1b (16 g, 61.76 mmol) 和 2,4-二氟苯硼酸 (11.70 g, 74.12 mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (160 mL) 和

H₂O (60 mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (4.52 g, 6.18 mmol) 和碳酸钠 (19.64 g, 185.29 mmol), 90°C下搅拌 2 小时。将反应液过滤, 加入水 (200 mL), 二氯甲烷 (300 mL*2) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得粗品。将粗品经快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1:1~0:1) 纯化得到化合物 **1c**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

步骤四

将化合物 **1c** (4 g, 13.69 mmol) 溶于乙酸乙酯 (25 mL)和甲醇 (50 mL)中, 加入干 Pd/C (0.5 g, 13.69 mmol, 50%纯度), 氮气置换 2 次后, 氢气置换 2 次, 最后在 30°C下, 50 psi 搅拌反应 8 小时。反应液过滤, 滤液旋干得产物 **1d**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.14-7.48 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.01 (s, 3H).

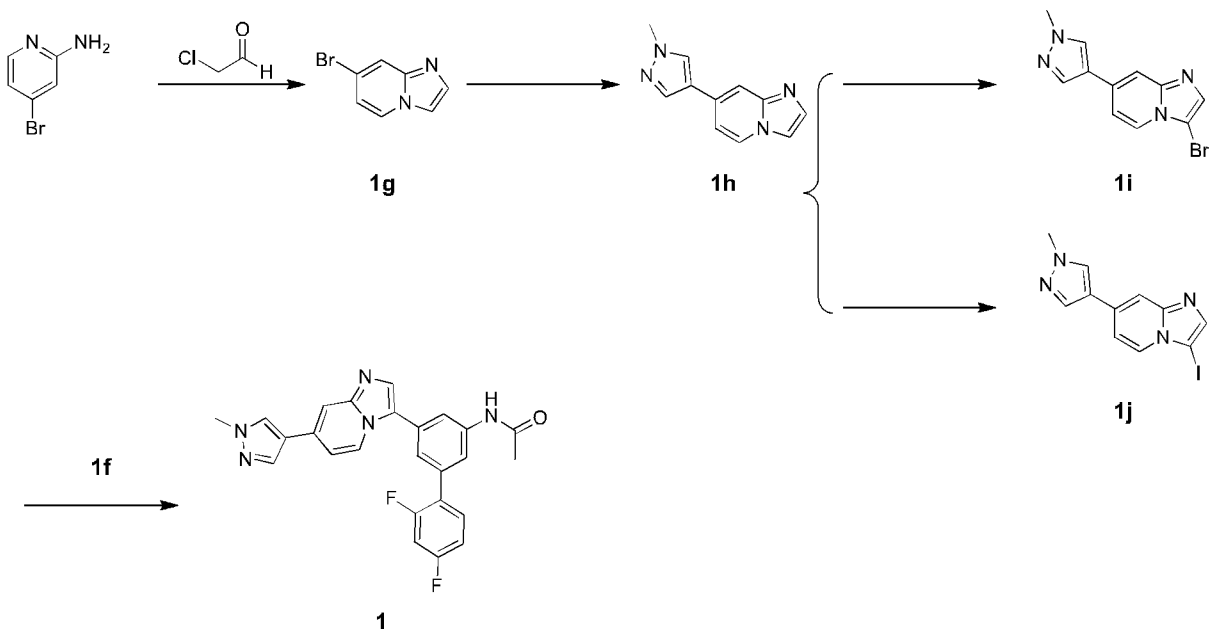
步骤五

0°C 向化合物 **1d** (1 g, 3.81 mmol)的乙腈 (30 mL)溶液中加入亚硝酸叔丁酯 (786.41 mg, 7.63 mmol), 0°C 搅拌 30 分钟, 再加入溴化亚铜 (1.09 g, 7.63 mmol), 25°C搅拌 30 分钟, 再于 60°C下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 再加入乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯= 1:1) 分离得产物得化合物 **1e**。

步骤六

向化合物 **1e** (100 mg, 306.62 μmol), 双联硼酸嘧啶醇酯 (116.79 mg, 459.93 μmol)的二氧六环 (5 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (22.44 mg, 30.66 μmol), 醋酸钾(60.18 mg, 613.24 μmol)。氮气保护下 100°C搅拌 3 小时。过滤旋干得粗品化合物 **1f**。

LCMS (ESI) m/z: 374.2 [M+1]⁺



步骤七

向 4-溴-2-氨基吡啶 (5 g, 28.90 mmol) 的 EtOH (60 mL) 中滴加氯乙醛 (8.51 g, 43.35 mmol, 6.97 mL), 80°C 搅拌 16 小时。反应液经减压旋干得粗品化合物 **1g**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.89-8.96 (m, 1H), 8.40-8.45 (m, 1H), 8.30 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=1.76, 7.28$ Hz, 1H).

步骤八

将化合物 **1g** (10 g, 50.75 mmol) 和 1-甲基-4-吡唑硼酸酯 (11.62 g, 55.83 mmol) 溶于二氧六环 (155 mL) 和 H_2O (75 mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.71 g, 5.08 mmol) 和 K_3PO_4 (21.55 g, 101.51 mmol), 100°C 下搅拌反应 16 小时, 反应液加水 (150 mL), 乙酸乙酯 (150 mL*2) 进行萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得粗品。将粗品以石油醚/乙酸乙酯=3/1 进行过柱 (快速硅胶柱层析) 纯化得到化合物 **1h**。

LCMS (ESI) m/z : 198.8 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (br d, $J=7.04$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.54 - 7.71 (m, 3 H), 7.37 (br s, 1 H), 6.90 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H).

步骤九

向化合物 **1h** (0.48 g, 2.42 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入溴代丁二酰亚胺 (517.19 mg, 2.91 mmol), 30°C 搅拌 2 小时。反应液经抽滤得滤液, 滤液经减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯= 1:1, $R_f=0.59$) 分离得化合物 **1i**。

LCMS (ESI) m/z : 276.7 $[\text{M}+1]^+$

步骤十

向 **1h** (2.7 g, 13.62 mmol) 的二氯甲烷 (27 mL) 溶液中加入 NIS (3.68 g, 16.35 mmol), 30°C 搅拌 16 小

时。向反应液加水 (100 mL)，再加入二氯甲烷 (100 mL*3) 萃取，合并有机相并减压浓缩。粗品经快速硅胶柱层析分离 (DCM: MeOH= 10:1, Rf = 0.13) 分离得化合物 **1j**。

LCMS (ESI) m/z: 324.9 [M+1]⁺

步骤十一

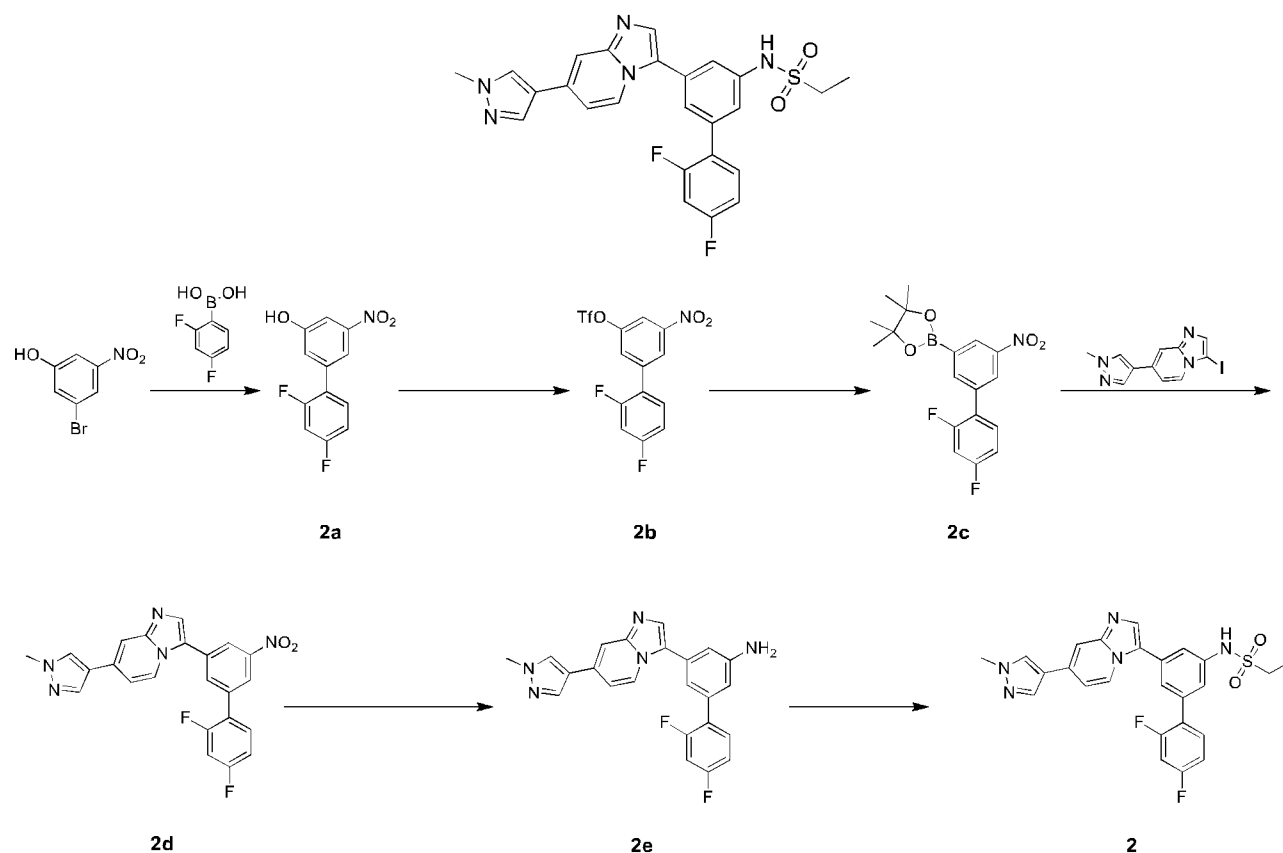
向化合物 **1i** (80 mg, 288.68 μmol)，化合物 **1f** (107.74 mg, 288.68 μmol) 的二氧六环 (6 mL) 和 H₂O (3 mL) 混合溶液中加入 K₃PO₄ (122.56 mg, 577.37 μmol)，Pd(dppf)Cl₂ (21.12 mg, 28.87 μmol)。氮气保护下 100°C 反应 2 小时。反应液分层，有机相浓缩，经硅胶柱纯化 (DCM: MeOH= 10:1) 得到粗品。粗品再经高效液相色谱 (色谱柱: YMC-Actus Triart C₁₈ 100×30mm×5μm; 流动相: [水(0.05%盐酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 25%-55%, 10min) 分离得化合物 **1** 的盐酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 444.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (d, J=7.28 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11-8.17 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (d, J=1.52 Hz, 1H), 7.75 (dd, J=1.52, 7.28 Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.00 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

化合物 **1** 的盐酸盐加入碳酸氢钠溶液中，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压下浓缩得到化合物 **1**。

实施例 2



步骤一

向化合物 3-溴-5-硝基-苯酚 (1 g, 4.59 mmol), 2,4-二氟苯硼酸 (869.21 mg, 5.50 mmol) 的 THF (10 mL) 和 H₂O (5 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (335.64 mg, 458.71 μmol), K₃PO₄ (2.43 g, 11.47 mmol)。氮气保护下 90°C 搅拌 16 小时。反应液中加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析分离 (PE:EA=5:1, R_f=0.12) 得化合物 **2a**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (br s, 1H), 7.77 (d, *J*=1.52 Hz, 1H), 7.68 (dt, *J*=6.54, 8.92 Hz, 1H), 7.59 (t, *J*=2.14 Hz, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.35 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 7.23 (dt, *J*=2.14, 8.48 Hz, 1H).

步骤二

向化合物 **2a** (4 g, 15.92 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入 DIEA (6.17 g, 47.77 mmol, 8.32 mL), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (8.53 g, 23.89 mmol), 15°C 搅拌 16 小时。反应液中加水 50 mL, 用乙酸乙酯 (50 mL*2) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析分离 (PE:EA=3:1, R_f=0.76) 得化合物 **2b**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42-8.50 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.79 (dt, *J*=6.54, 8.92 Hz, 1H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 1H).

步骤三

向化合物 **2b** (6 g, 15.66 mmol) 的二氧六环 (40 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.15 g, 1.57 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯 (4.77 g, 18.79 mmol), 醋酸钾 (3.07 g, 31.31 mmol)。氮气保护下 90°C 搅拌 16 小时。TLC 显示有新点生成。经硅藻土过滤后浓缩得化合物 **2c**。

步骤四

向化合物 **2c** (4.68 g, 12.96 mmol), **1j** (3.5 g, 10.80 mmol) 的二氧六环 (30 mL) 和 H₂O (10 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (790.13 mg, 1.08 mmol), K₃PO₄ (4.58 g, 21.60 mmol)。氮气保护下 100°C 搅拌 3 小时。反应液中加入水 (200 mL), 乙酸乙酯 (200 mL*2) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经快速硅胶柱层析纯化 (DCM:MeOH=10:1, R_f=0.71) 得化合物 **2d**。

LCMS (ESI) *m/z*: 432.0[M+1]⁺

步骤五

向化合物 **2d** (2.0 g, 4.64 mmol) 的 MeOH (20 mL) 溶液中加入 Pd/C (0.2 g, 10% 纯度), 于氢气 (15 psi) 球氛围下 15°C 搅拌 5 小时。反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH=10:1, R_f=0.62) 纯化得化合物 **2e**。

LCMS (ESI) *m/z*: 402.2[M+1]⁺

步骤六

向化合物 **2e** (50.00 mg, 124.56 μmol) 的吡啶 (2 mL) 溶液中加入乙基磺酰氯 (38.44 mg, 298.95 μmol,

28.26 μL), 15°C搅拌 2 小时。反应液用醋酸 (3 mL) 调 pH 至 5, 加入水 (8 mL), 加入乙酸乙酯 (8 mL*2) 萃取, 合并有机相减压浓缩。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];B(乙腈)%: 25%-55%,8min) 纯化得到化合物 2 的三氟乙酸盐。

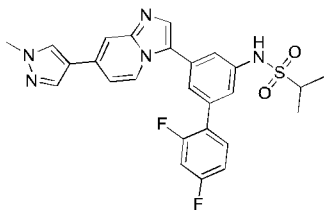
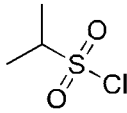
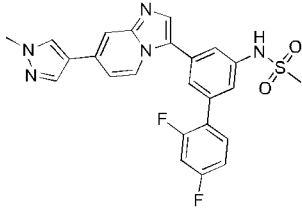
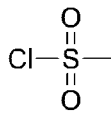
LCMS (ESI) m/z: 494.0 $[\text{M}+1]^+$

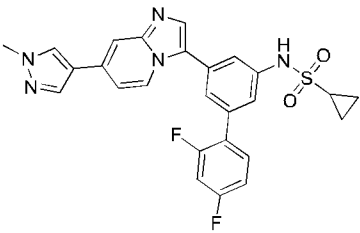
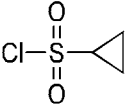
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.05 (d, $J=0.76$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=1.76, 7.28$ Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (q, $J=7.36$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J=7.40$ Hz, 3H).

化合物 2 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 2。

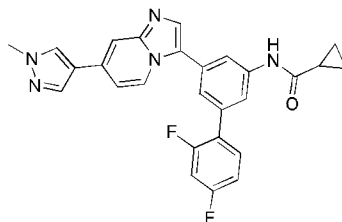
表 1 中实施例化合物的制备可以参照前述制备实施例 2 的路线类似的步骤方法进行, 不同之处在于在步骤六中使用的原料 A 代替乙基磺酰氯得到相应化合物的三氟乙酸盐, 将得到的化合物的三氟乙酸盐分别加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到相应的化合物。

表 1

产物编号	产物结构	原料 A	产物 LCMS m/z: $[\text{M}+1]^+$	产物 ^1H NMR
实施例 3			508.1	化合物 3 的三氟乙酸盐: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=1.52, 7.28$ Hz, 1H), 7.53-7.70 (m, 4H), 7.04-7.22 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.42 (q, $J=7.10, 13.80$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J=6.78$ Hz, 6H).
实施例 6			480.0	化合物 6: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 8.36 - 8.44 (m, 1 H), 8.18 (d, $J=3.2$ Hz, 2 H), 8.08 (s, 1 H), 7.78 (dd, $J=7.2, 1.6$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 3 H), 7.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 2 H), 3.98 - 4.04 (m, 3 H),

				3.13 (s, 3 H).
实 施 例 10			506.1	化合物 10 : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1 H), 8.56 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), δ 8.37 (s, 1 H), δ 8.10 (s, 1 H), δ 7.89 (s, 1 H), δ 7.81 (s, 1 H), 7.71 - 7.73 (m, 1 H), δ 7.53 (br, 2 H), δ 7.43 - 7.46 (m, 2 H), δ 7.26 - 7.29 (m, 2 H), δ 3.89 (s, 3 H), δ 2.79 - 2.82 (m, 1 H), δ 0.99 - 1.00 (m, 4 H).

实施例 4



步骤一

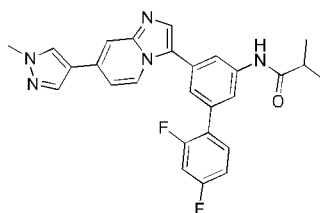
向化合物 **2e** (30 mg, 74.74 μmol), 环丙基乙酸 (9.65 mg, 112.10 μmol , 8.85 μL) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 HATU (42.63 mg, 112.10 μmol), DIEA (19.32 mg, 149.47 μmol , 26.04 μL)。15°C 搅拌 16 小时。反应液过滤。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 27%-57%, 8min) 纯化得到化合物 **4** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 470.1 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, $J=7.54$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07-8.19 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=1.64, 7.16$ Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.57 (d, $J=1.26$ Hz, 1H), 7.06-7.18 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.74-1.89 (m, 1H), 0.96-1.03 (m, 2H), 0.88-0.96 (m, 2H).

化合物 **4** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **4**。

实施例 5



步骤一

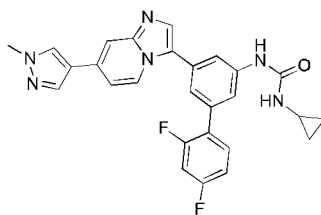
向化合物 **2e** (9.88 mg, 112.10 μ mol, 10.40 μ L), 2-甲基丙酸 (9.88 mg, 112.10 μ mol, 10.40 μ L) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 HATU (42.63 mg, 112.10 μ mol), DIEA (19.32 mg, 149.47 μ mol, 26.04 μ L)。15°C 搅拌 16 小时。反应液直接过滤浓缩。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m; 流动相: [水 (0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 28%-58%, 8min) 纯化得到化合物 **5** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 472.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (d, J =7.28 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J =7.04 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J =7.28 Hz, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.05-7.18 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.70 (td, J =6.88, 13.62 Hz, 1H), 1.24 (d, J =6.78 Hz, 6H).

化合物 **5** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **5**。

实施例 7



步骤一

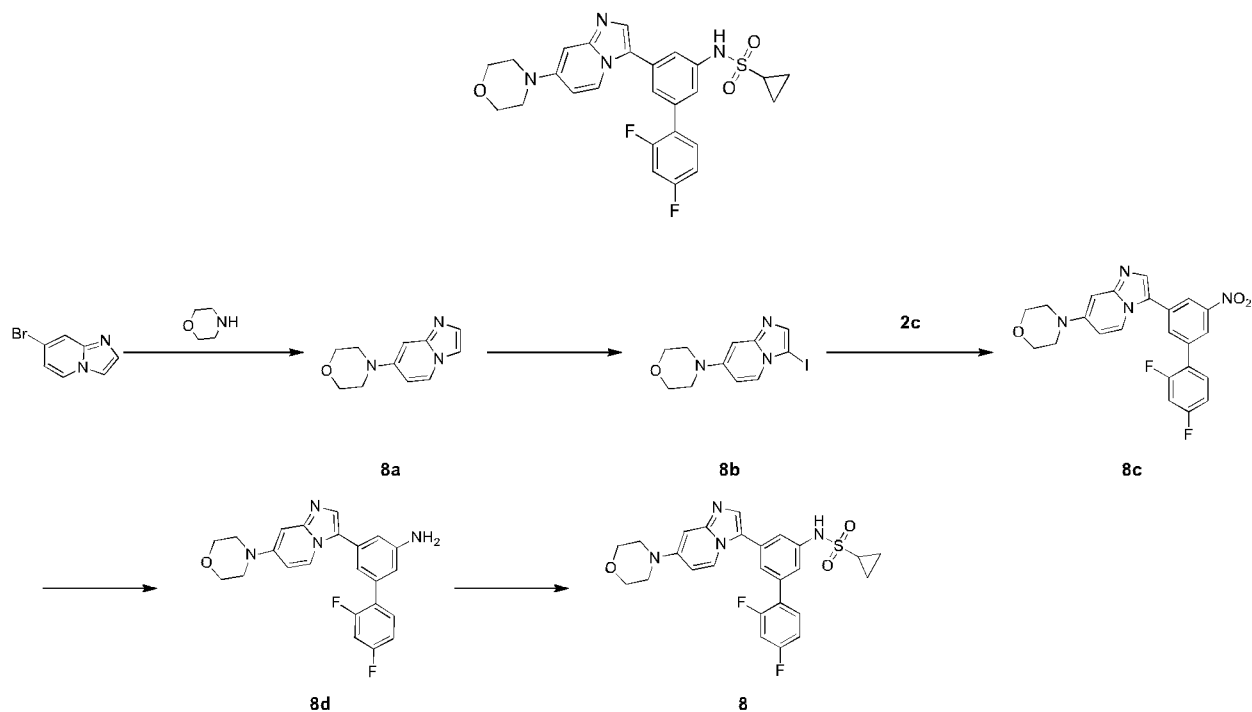
向化合物 **2e** (30 mg, 74.74 μ mol) 溶于 DCM (1 mL) 中, 加入 DIEA (28.98 mg, 224.21 μ mol), 0°C 下搅拌 5 分钟; 同时环丙胺 (4.27 mg, 74.74 μ mol) 溶于 DCM (1 mL) 中, 加入 DIEA (28.98 mg, 224.21 μ mol) 和三光气 (11.09 mg, 37.37 μ mol), 0°C 下搅拌 5 分钟; 然后将含环丙胺的反应液加到化合物 **2e** 的反应液中, 继续 0°C 搅拌 5 分钟。反应液直接旋干。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m; 流动相: [水 (0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 23%-53%, 10min) 纯化得到化合物 **7** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 485.2 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.76 (d, J =7.54 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.72 (d, J =7.28 Hz, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.98 - 4.05 (m, 1H), 2.64 (dt, J =7.04, 3.52 Hz, 1H), 0.76 - 0.84 (m, 2H), 0.57 (br s, 2H).

化合物 **7** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **7**。

实施例 8



步骤一

向 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶 (10 g, 50.75 mmol), 吗啡啉 (6.63 g, 76.13 mmol) 的甲苯 (100 mL) 溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(4.65 g, 5.08 mmol), (±)-2,2-双(二苯膦基)-11-联萘 (6.32 g, 10.15 mmol), 叔丁醇钠 (9.76 g, 101.51 mmol)。氮气保护下 95°C 搅拌 3 小时。LCMS 表明有产物生成。反应液经抽滤得滤液, 滤液经减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析分离 (EA:MeOH= 10:1) 纯化得到化合物 **8a**。

LCMS (ESI) m/z : 204.1 $[M+1]^+$

步骤二

向化合物 **8a** (500 mg, 2.46 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 NIS (664.19 mg, 2.95 mmol), 20°C 搅拌 16 小时。向反应液中加水 (10 mL), 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到化合物 **8b**。

LCMS (ESI) m/z : 329.9 $[M+1]^+$

步骤三

向化合物 **8b** (0.9 g, 2.73 mmol), **2c** (1.19 g, 3.28 mmol) 的二氧六环 (9 mL) 和 H₂O (3 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (200.08 mg, 273.44 μmol), K₃PO₄ (1.16 g, 5.47 mmol), 氮气保护下 90°C 搅拌 16 小时。反应液分层后, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH= 10:1) 过柱纯化得到化合物 **8c**。

LCMS (ESI) m/z : 437.1 $[M+1]^+$

步骤四

将化合物 **8c** (0.8 g, 1.83 mmol) 溶于 MeOH (30 mL) 中, 加入 Pd/C (0.8 g, 10% 纯度), 氮气置换 2 次后,

氢气置换 2 次, 最后在 30°C 下, 50 psi 搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液旋干得化合物 **8d**。

LCMS (ESI) m/z : 407.1 $[M+1]^+$

步骤五

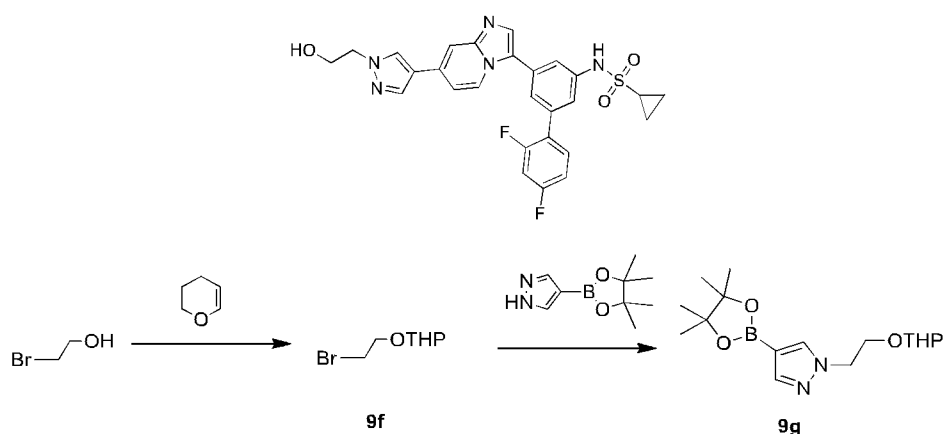
向化合物 **8d** (0.16 g, 393.67 μmol) 的吡啶(2 mL) 溶液中加入环丙基磺酰氯(100 mg, 711.30 μmol)。20°C 搅拌 3 小时。反应液加入乙酸调 pH 至 5, 再加入水 10 mL, 用乙酸乙酯 (10 mL*2) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]:B(乙腈)%: 30%-60%, 10min) 纯化得到化合物 **8** 的三氟乙酸盐。

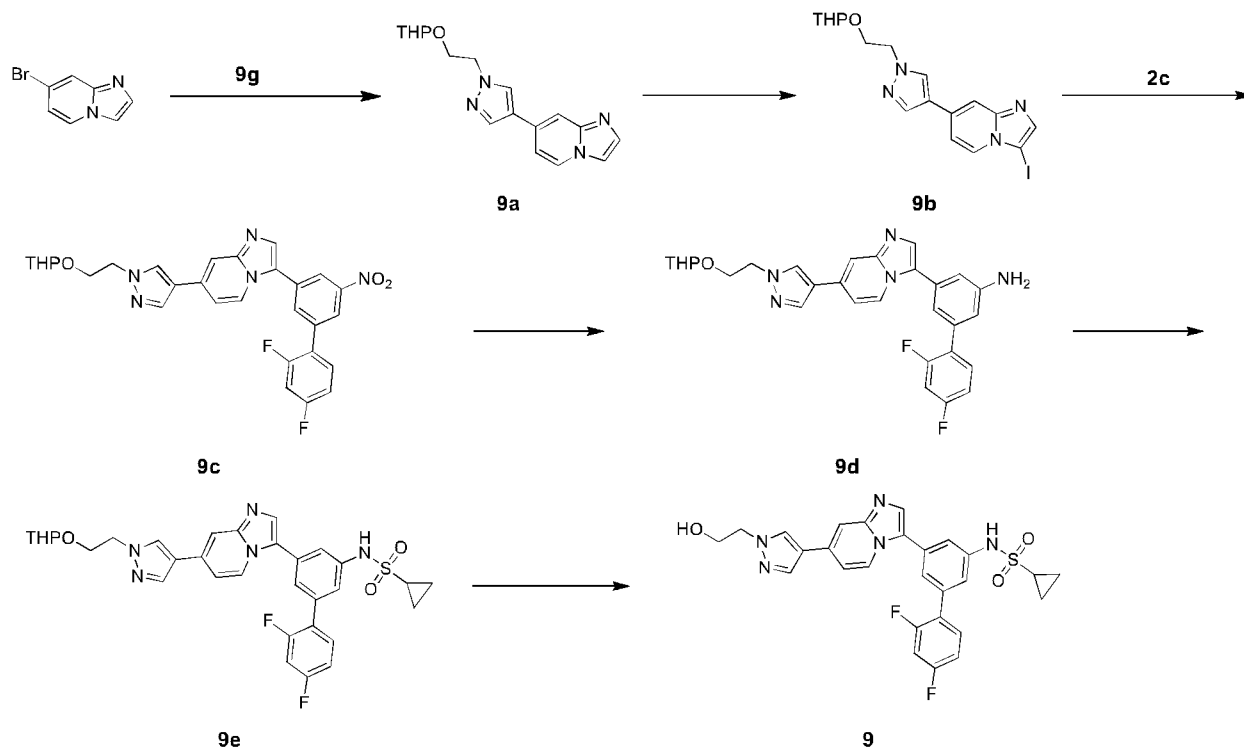
LCMS (ESI) m/z : 511.2 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54-7.66 (m, 4H), 7.28 (dd, $J=2.26, 8.04$ Hz, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.92 (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 3.80-3.91 (m, 4H), 3.51-3.58 (m, 4H), 2.66-2.75 (m, 1H), 1.11 (br d, $J=3.76$ Hz, 2H), 0.98-1.06 (m, 2H).

化合物 **8** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **8**。

实施例 9





步骤一

在 0°C 条件下, 在溴乙醇中 (500 g, 4.00 mol, 284.09 mL) 加入 3,4-二氢 2H-吡喃 (500.00 g, 5.94 mol, 543.48 mL)、浓盐酸 (1.02 g, 10.35 mmol, 1.00 mL), 19°C 搅拌 1 小时。反应完成后, 加入 100g 碳酸氢钠搅拌 30 分钟, 过滤除去不溶物得粗品。减压蒸馏 0.09MPa, 收集 80°C 馏分, 得到化合物 **9f**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.66-4.60 (m, 1H), 4.00-3.76 (m, 3H), 3.50-3.47 (m, 1H), 1.83-1.50 (m, 6H).

步骤二

将化合物 **9f** (600.78 g, 2.87 mol, 435.35 mL)、4-硼酸酯-1H-吡啶 (280 g, 1.44 mol) 溶于 DMF (1120 mL), 加入碳酸钾 (397.12 g, 2.87 mol), 60°C 搅拌 48 小时。过滤除去不溶物, 用乙酸乙酯洗涤, 合并滤液, 旋除溶剂得粗品。粗品经硅胶柱层析 (正庚烷: 乙酸乙酯=8:1) 得化合物 **9g**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.78 (m, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 3H), 1.79-1.47 (m, 6H), 1.32 (s, 12H).

步骤三

向 7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶 (8 g, 40.60 mmol), 化合物 **9g** (15.70 g, 48.72 mmol) 的二氧六环 (80 mL) 和 H_2O (40 mL) 溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.97 g, 4.06 mmol), K_3PO_4 (17.24 g, 81.21 mmol)。95°C 搅拌 16 小时。反应液分层, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH=10:1) 得到化合物 **9a**。

LCMS (ESI) m/z : 313.0 $[\text{M}+1]^+$

步骤四

向化合物 **9a** (3.7 g, 11.85 mmol) 的 DCM (30 mL) 溶液中加入 NIS (3.20 g, 14.21 mmol), 20°C 搅拌 16 小时。向反应液中加水 (100 mL), 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到化合物 **9b**。

LCMS (ESI) m/z: 439.0 [M+1]⁺

步骤五

向化合物 **9b** (2.5 g, 5.70 mmol), **2c** (2.47 g, 6.85 mmol) 的二氧六环二氧六环 (50 mL) 和 H₂O (15 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (417.39 mg, 570.44 μmol), K₃PO₄ (2.42 g, 11.41 mmol)。氮气保护下 90°C 搅拌 16 小时。反应液分层后, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH=20:1) 过柱纯化得到 **9c**。

LCMS (ESI) m/z: 546.3 [M+1]⁺

步骤六

向化合物 **9c** (0.2 g, 366.61 μmol) 的 EtOH (10 mL) 和 H₂O (2 mL) 溶液中加入锌粉 (239.73 mg, 3.67 mmol), 氯化铵 (196.11 mg, 3.67 mmol)。20°C 搅拌 16 小时。反应液直接过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **9d**。

LCMS (ESI) m/z: 516.1 [M+1]⁺

步骤七

向化合物 **9d** (0.19 g, 368.54 μmol) 的吡啶 (2 mL) 溶液中加入环丙基磺酰氯 (62.17 mg, 442.24 μmol), 20°C 搅拌 4 小时。反应液中加入 20 mL 冰水, 再加入醋酸 6 mL 调 pH 至 5, 加入乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相减压浓缩得到化合物 **9e**。

LCMS (ESI) m/z: 620.1 [M+1]⁺

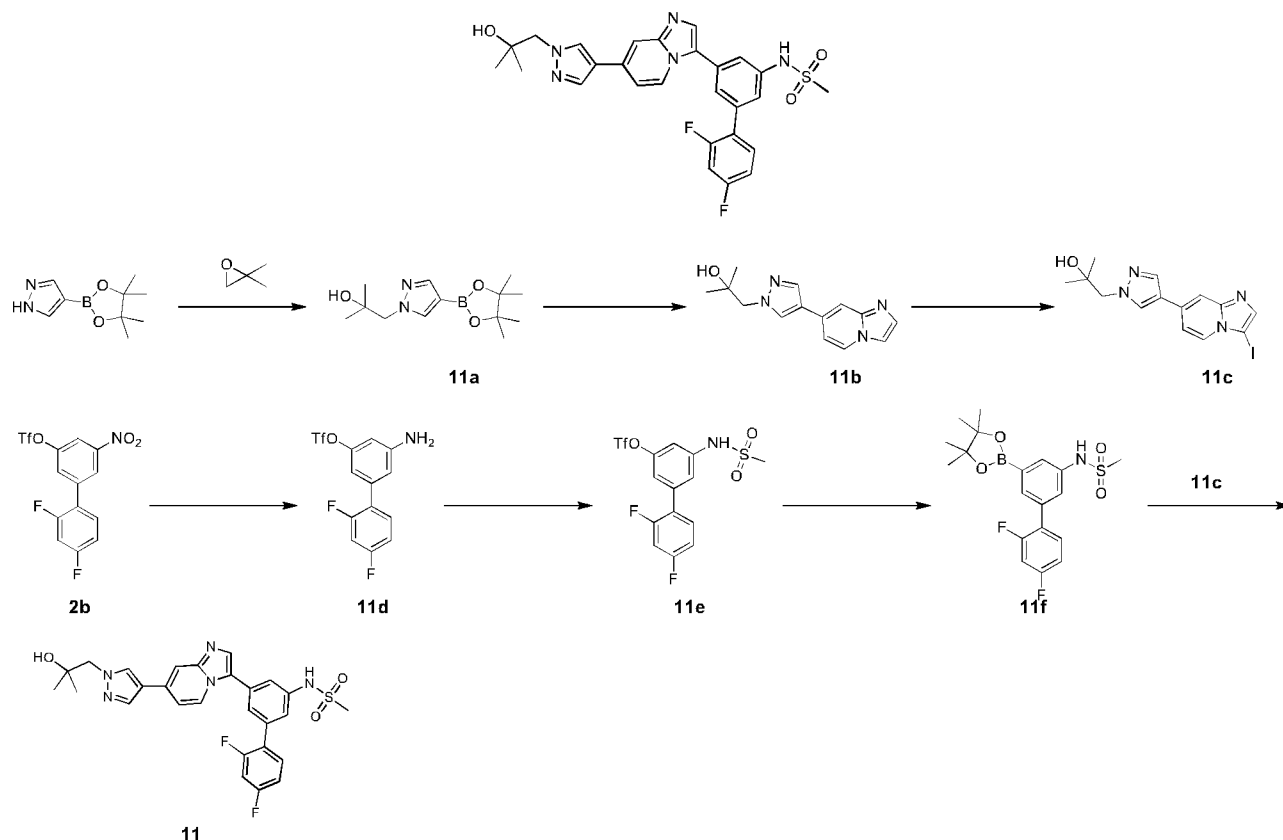
步骤八

向化合物 **9e** (0.19 g, 306.61 μmol) 的单口瓶中加入氯化氢/乙酸乙酯 (4 M, 28.50 mL), 20°C 搅拌 16 小时。反应液直接减压浓缩。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5μm; 流动相: [水 (0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈) %: 28%-58%, 10min) 纯化得到化合物 **9** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 536.3 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.67-8.74 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, J=14.06 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.79 (dd, J=1.64, 7.16 Hz, 1H), 7.55-7.72 (m, 4H), 7.07-7.21 (m, 2H), 4.33 (t, J=5.14 Hz, 2H), 3.95 (t, J=5.14 Hz, 2H), 2.65-2.81 (m, 1H), 1.09-1.17 (m, 2H), 0.98-1.07 (m, 2H).

化合物 **9** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **9**。



步骤一

向 4-硼酸酯-1H-吡唑(0.13 g, 669.97 μmol)和氧杂异丁烯 (633.36 mg, 8.78 mmol, 780.00 μL) 混悬液中加入碳酸铯(32.74 mg, 100.50 μmol), 120°C下于微波反应器中搅 16 小时。直接用于下一步, 无需处理。得到化合物 11a。

LCMS (ESI) m/z : 267.0 $[\text{M}+1]^+$

步骤二

向化合物 1g (0.11 g, 558.29 μmol), 11a (178.30 mg, 669.94 μmol) 的二氧六环(3 mL)和水 (1 mL) 溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (40.85 mg, 55.83 μmol), K_3PO_4 (237.01 mg, 1.12 mmol)。氮气保护下 90°C搅拌 16 小时。反应液分层, 有机相浓缩旋干得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH= 10:1) 纯化得到化合物 11b。

LCMS (ESI) m/z : 256.9 $[\text{M}+1]^+$

步骤三

向化合物 11b (0.12 g, 468.20 μmol)的 DCM (3 mL) 溶液中加入 NIS (126.40 mg, 561.84 μmol), 25°C搅拌 16 小时。向反应液中水 (20mL), 用二氯甲烷 (15 mL*3) 萃取分液, 有机相并用无水硫酸钠干燥减压浓缩得到化合物 11c。

LCMS (ESI) m/z : 383.0 $[\text{M}+1]^+$

步骤四

将化合物 **2b** (17.71 g, 46.21 mmol)溶于 EtOH (150 mL)和 H₂O (50 mL)中, 加入氯化铵(24.72 g, 462.10 mmol)混合均匀, 然后缓慢加入锌粉 (15.11 g, 231.05 mmol)。80°C下搅拌反应 16 小时。将反应液经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析分离 (PE:EA=10:1) 得到化合物 **11d**。

LCMS (ESI) m/z: 353.9 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58-7.54 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.79-6.62 (m, 2H), 5.87 (s, 2H).

步骤五

向化合物 **11d** (16.5 g, 46.71 mmol)的吡啶 (75 mL)溶液中加入甲烷磺酰氯(8.03 g, 70.06 mmol), 30°C搅拌 3 小时。反应完成后, 反应液加水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (80 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 油泵减压浓缩得到化合物 **11e**。

步骤六

将化合物 **11e**, 双联嘧啶醇硼酸酯(8.12 g, 31.99 mmol) 溶于二氧六环 (200 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.95 g, 2.67 mmol), 醋酸钾 (5.23 g, 53.32 mmol)100°C搅拌反应 16 小时。反应液经过硅藻土过滤收集滤液, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析分离 (PE/EA=5:1) 得到化合物 **11f**。

LCMS (ESI) m/z: 409.13[M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (s, 1H), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 7.20 (br d, J=2.24 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.26-1.35 (m, 12H).

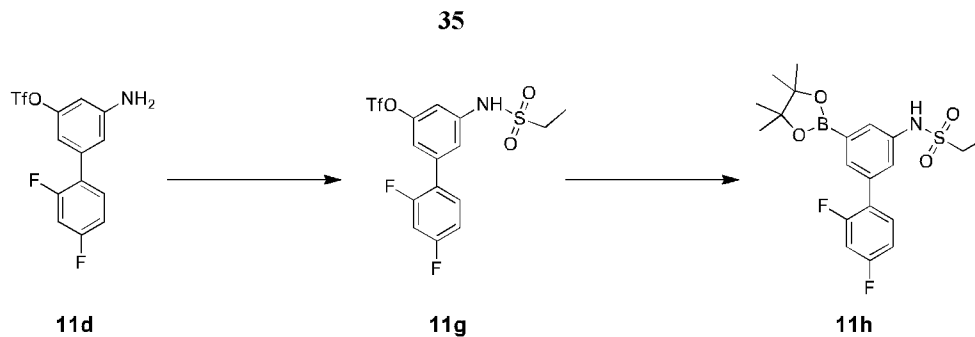
步骤七

向化合物 **11c** (65 mg, 170.07 μmol), 化合物 **11f** (153.12 mg, 374.15 μmol) 的二氧六环(3 mL)和水(1 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (12.44 mg, 17.01 μmol), K₃PO₄ (72.20 mg, 340.14 μmol), 氮气保护下 90°C搅拌 16 小时。反应液浓缩得粗品。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5μm; 流动相: [水 (0.075%三氟乙酸)-乙腈];B(乙腈) %: 20%-50%,12min) 纯化得化合物 **11** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 538.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71 (br d, J=7.03 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (br d, J=2.76 Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H), 7.53-7.83 (m, 5H), 7.13 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).

化合物 **11** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **11**。



步骤一

将化合物 **11d**(9 g, 25.48 mmol) 溶于吡啶(10 mL) 中，滴加乙烷磺酰氯 (3.93 g, 30.57 mmol, 2.89 mL)，30℃下搅拌反应 4 小时。反应液加水 30mL 和乙酸乙酯 30mL 萃取，有机相再用水 30mL 洗两次，旋干得化合物 **11g**。

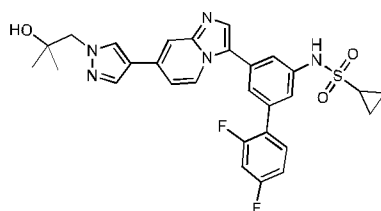
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.67(s, 1H), 7.27 (d, *J*=1.52 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.84-6.99(m, 2H), 3.06-3.22(m, 2H), 1.28-1.39(m, 3H).

步骤二

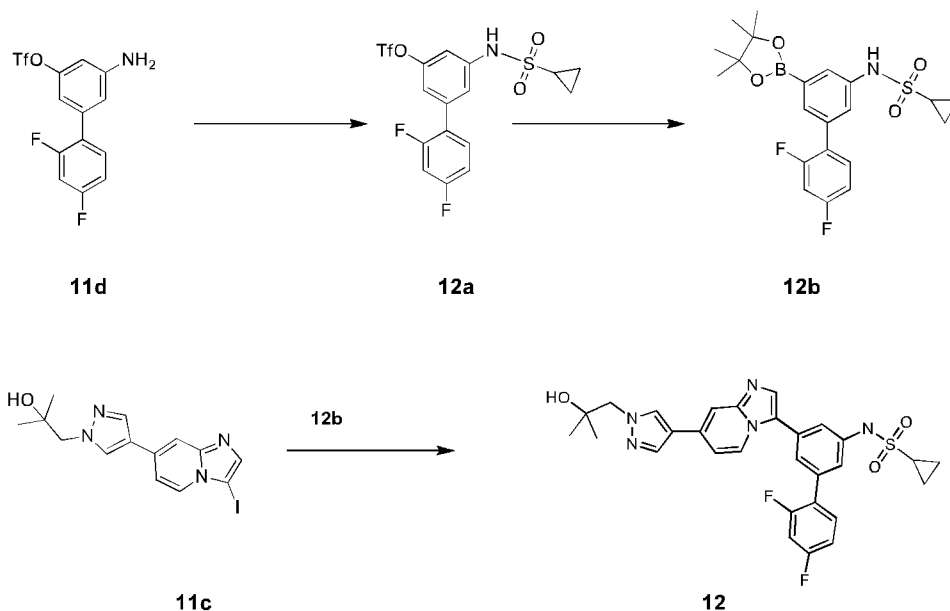
将实施例 **11g** (9 g, 20.21 mmol)和双联噻哪醇硼酸酯(6.16 g, 24.25 mmol, 1.2) 溶于 dioxane (90 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.48 g, 2.02 mmol)和 KOAc (3.97 g, 40.41 mmol), 氮气保护下 90℃搅拌反应 16 小时。反应液直接过滤, 乙酸乙酯洗, 滤液旋干得粗品、将粗品以 PE/EA=5/1 进行过柱纯化得到 **11h**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.68-7.71 (m, 1H), 7.56(d, *J*=2.02 Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 1H), 7.41(td, *J*=8.54, 6.5 Hz, 1H), 6.84-6.96(m, 2H), 3.15(q, *J*=7.32 Hz, 2H), 1.32-1.35(m, 12H), 1.24(br s, 3H).

实施例 12



36



步骤一

向化合物 **11d** (6.9 g, 19.53 mmol) 的吡啶 (67.62 g, 854.87 mmol, 69.00 mL) 溶液中加入环丙烷磺酰氯 (3.30 g, 23.44 mmol), 20°C 搅拌 16 小时。反应液加入醋酸 (80 mL), 再加入水 (250 mL), 乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到化合物 **12a**。

步骤二

向化合物 **12a** (8 g, 17.49 mmol), 双联嘧啶醇硼酸酯 (4.44 g, 17.49 mmol) 的二氧六环 (80 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.28 g, 1.75 mmol), 醋酸钾 (3.43 g, 34.98 mmol)。氮气保护下 90°C 搅拌 16 小时。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱 (PE:EA=3:1) 过柱纯化得到化合物 **12b**。

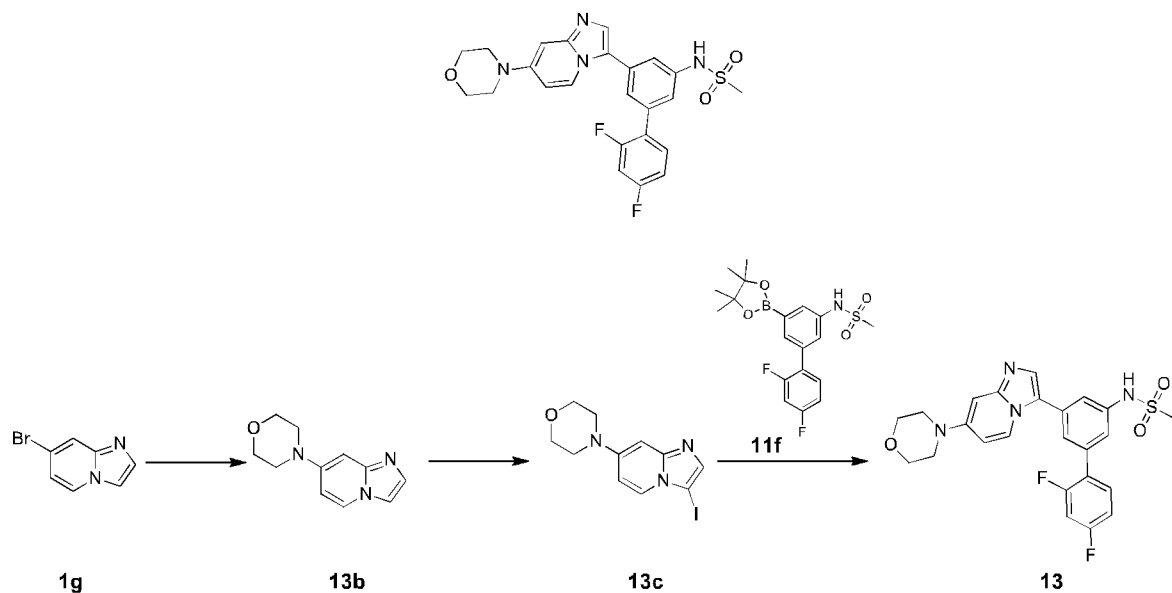
步骤三

向化合物 **11c** (65 mg, 176.55 μmol), 化合物 **12b** (153.70 mg, 353.10 μmol) 的二氧六环 (3 mL) 和水 (1 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (12.92 mg, 17.65 μmol), K₃PO₄ (74.95 mg, 353.10 μmol), 氮气保护下 90°C 搅拌 16 小时。反应液浓缩得粗品。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5μm; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈) %: 20%-50%, 12min) 纯化得化合物 **12** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 564.2 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (d, *J*=7.28 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (d, *J*=6.54 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (dd, *J*=1.64, 7.16 Hz, 1H), 7.59-7.72 (m, 4H), 7.08-7.19 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.66-2.80 (m, 1H), 1.14 (s, 6H), 1.09-1.17 (m, 2H), 0.99-1.07 (m, 2H).

化合物 **12** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **12**。



步骤一

向 **1g** (10 g, 50.75 mmol), 吗啡啉 (6.63 g, 76.13 mmol, 6.70 mL) 的甲苯 (100 mL) 溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.65 g, 5.08 mmol), BINAP (6.32 g, 10.15 mmol), t-BuONa (9.76 g, 101.51 mmol)。氮气保护下 95°C 搅拌 3 小时。反应液经抽滤收集滤液, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH=10:1) 纯化得到化合物 **13b**。

LCMS (ESI) m/z : 204.1 $[\text{M}+1]^+$

步骤二

将化合物 **13b** (5.8 g, 28.54 mmol) 溶 DCM (110 mL) 中, 加入 NIS (7.70 g, 34.25 mmol), 25°C 搅拌反应 16 小时。反应液加水 (100 mL), 分液, 收集有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 **13c**。

LCMS (ESI) m/z : 329.8 $[\text{M}+1]^+$

步骤三

将化合物 **13c** (50 mg, 151.91 μmol) 和化合物 **11f** (93.26 mg, 227.87 μmol) 溶于 THF (1.5 mL) 和 H_2O (0.7 mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (11.12 mg, 15.19 μmol) 和 K_3PO_4 (64.49 mg, 303.83 μmol), 氮气保护下 90°C 搅拌反应 16 小时。反应液浓缩得粗品, 粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]:B(乙腈) %: 21%-51%, 12min) 纯化得到化合物 **13** 的三氟乙酸盐。

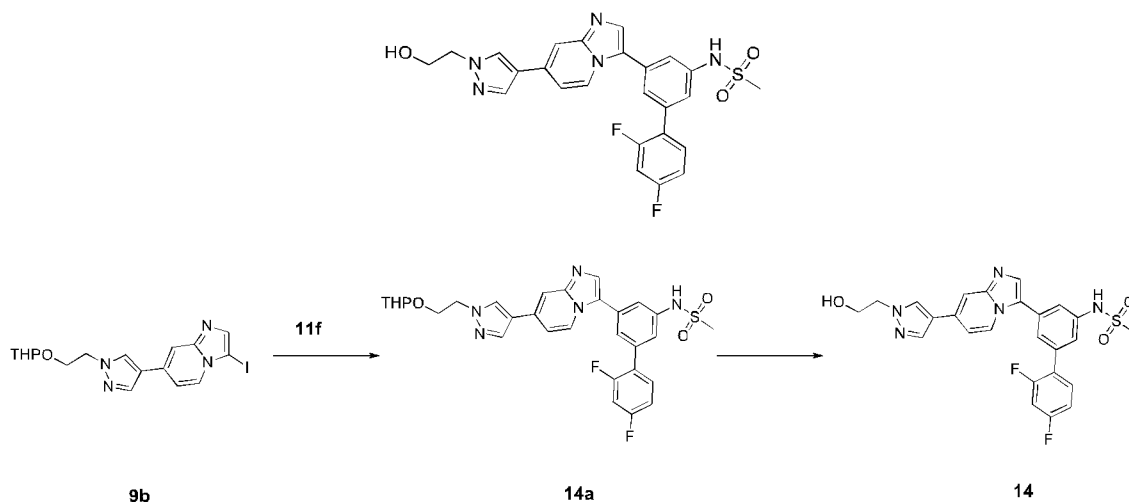
LCMS (ESI) m/z : 485.0 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.53 - 7.67 (m, 4 H), 7.29 (dd, $J=7.78, 2.52$ Hz, 1 H), 7.08 - 7.17 (m, 2 H), 6.95 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 3.84 - 3.93 (m, 4 H), 3.51-3.61 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H).

化合物 **13** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得

到化合物 13。

实施例 14



步骤一

将化合物 **9b** (100 mg, 228.17 μmol) 和化合物 **11f** (140.07 mg, 342.26 μmol) 溶于四氢呋喃 (1.5 mL) 和水 (0.7 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl_2 (16.70 mg, 22.82 μmol) 和 K_3PO_4 (96.87 mg, 456.35 μmol), 氮气保护下微波 90°C 搅拌反应 0.5 小时。向反应液中加水 (3 mL), 用乙酸乙酯 (3 mL*2) 萃取, 收集有机相, 有机相浓缩旋干得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH= 20:1) 纯化得到化合物 **14a**。

LCMS (ESI) m/z : 594.1 $[\text{M}+1]^+$

步骤二

将化合物 **14a** (50 mg, 84.23 μmol) 溶于 DCM (2 mL) 中, 加入氯化氢/乙酸乙酯 (4 M, 2 mL), 25°C 搅拌反应 1 小时。反应液直接旋干得粗品。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈) %: 15%-45%, 12min) 纯化得到化合物 **14** 的三氟乙酸盐。

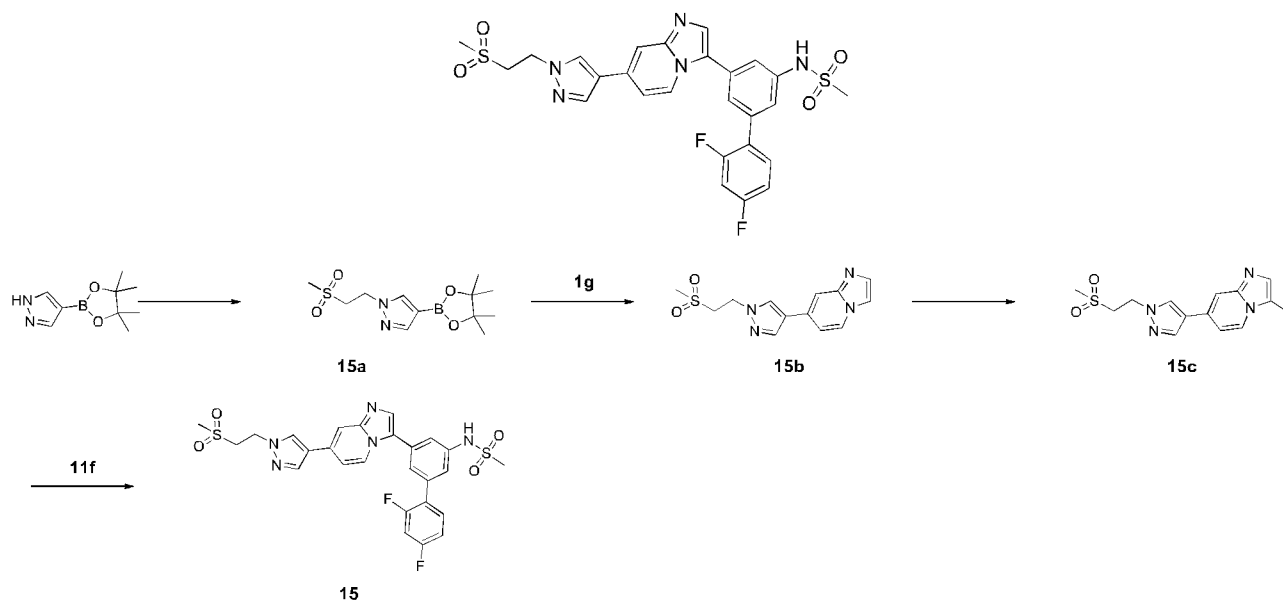
LCMS (ESI) m/z : 510.0 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.72 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.79 (dd, $J=7.32, 1.6$ Hz, 1 H), 7.62-7.71 (m, 3 H), 7.59 (d, $J=1.60$ Hz, 1 H), 7.11-7.20 (m, 2 H), 4.35 (t, $J=5.20$ Hz, 2 H), 3.97 (t, $J=5.20$ Hz, 2 H), 3.13 (s, 3 H).

化合物 **14** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **14**。

实施例 15

39



步骤一

向 4-硼酸酯-1H-吡唑 (5 g, 25.77 mmol) 的乙腈 (50 mL) 溶液中加入 1-甲烷磺酰基乙烯 (4.10 g, 38.65 mmol, 3.39 mL), DBU (1.96 g, 12.88 mmol, 1.94 mL)。90°C搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到化合物 **15a**。

LCMS (ESI) m/z : 300.9 $[M+1]^+$

步骤二

向化合物 **1g** (549.98 mg, 558.29 μmol), **15a** (1.0 g, 3.333 mmol) 的二氧六环(10 mL)和水 (5 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl_2 (203.13 mg, 277.61 μmol)和 K_3PO_4 (1.18 g, 5.55 mmol), 氮气保护下 85°C搅拌反应 16 小时。向反应液中加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL*2) 萃取, 收集有机相, 有机相浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH= 20:1) 纯化得到化合物 **15b**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.15 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (br d, $J=13.30$ Hz, 2H), 6.93 (dd, $J=1.00, 7.04$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=6.16$ Hz, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

步骤三

向化合物 **15b** (100 mg, 344.42 μmol) 溶于 DCM (2 mL), 加入 NIS (92.99 mg, 413.31 μmol), 30°C搅拌反应 16 小时。反应液加水 (3 mL) 和二氯甲烷 (3 mL) 进行萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 **15c**。

LCMS (ESI) m/z : 416.8 $[M+1]^+$

步骤四

将化合物 **15c** (80 mg, 192.20 μmol)和化合物 **11f** (94.39 mg, 230.64 μmol)溶于四氢呋喃 (2 mL)和水 (1 mL)中, 加入 Pd(dppf)Cl_2 (14.06 mg, 19.22 μmol)和 K_3PO_4 (81.59 mg, 384.40 μmol), 氮气保护下微波 90°C搅

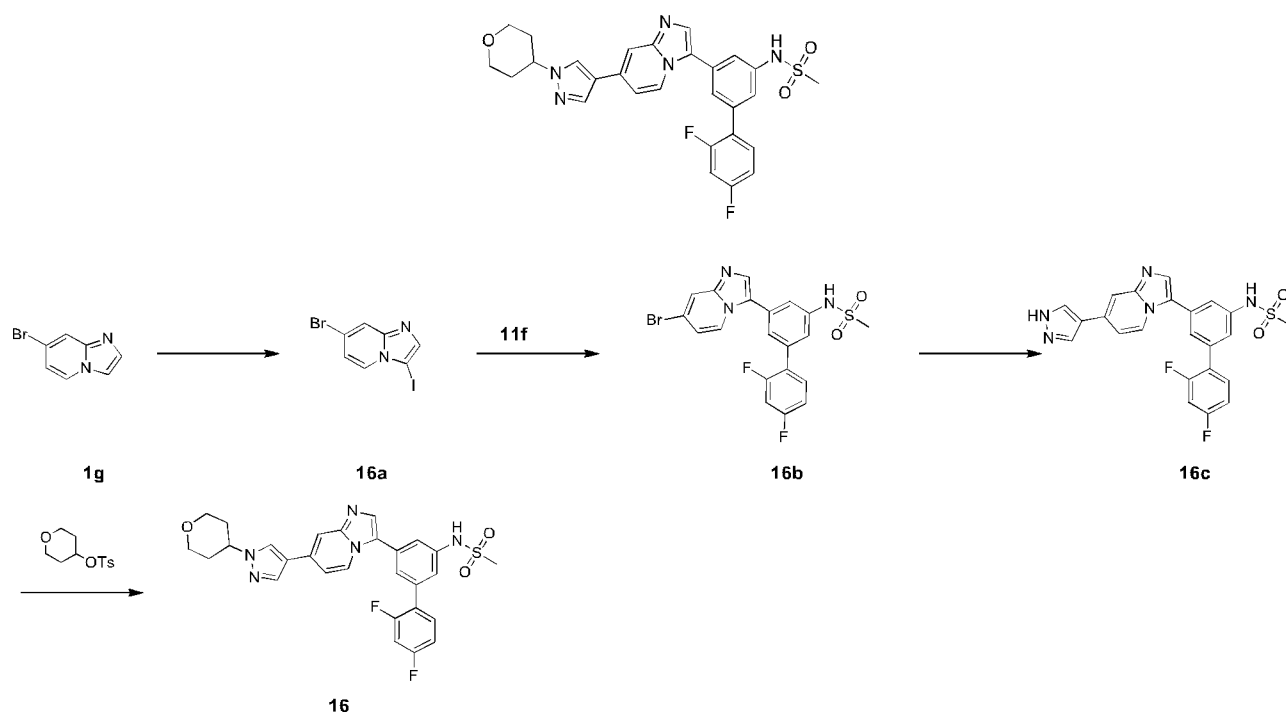
拌反应 0.5 小时。反应液加水 (4 mL) 和乙酸乙酯 (4 mL) 萃取分液, 有机相浓缩得粗品。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 20%-50%, 12min) 纯化得到化合物 **15** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 572.1 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=1.60, 7.28$ Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 3H), 7.60 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 4.77 (t, $J=6.40$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J=6.40$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

化合物 **15** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **15**。

实施例 16



步骤一

将 **1g** (0.2 g, 1.02 mmol) 溶于 DCM (4 mL) 中, 25°C 加入 NIS (274.05 mg, 1.22 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应液加水 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL) 萃取, 收集有机相, 浓缩得到化合物 **16a**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (d, $J=7.24$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=1.24$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (dd, $J=1.88, 7.24$ Hz, 1H).

步骤二

将化合物 **16a** (200 mg, 619.33 μ mol) 和化合物 **11f** (304.16 mg, 743.20 μ mol) 溶于二氧六环 (1 mL) 和水 (0.25 mL) 中, 加入碳酸钠 (164.11 mg, 1.55 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (45.32 mg, 61.93 μ mol), 氮气保护

下 110°C 微波搅拌 20 分钟。反应液加水 (3 mL) 和乙酸乙酯 (3 mL*2) 萃取, 有机相浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (PE/EA=1/1~0/1) 纯化得到化合物 **16b**。

LCMS (ESI) m/z: 479.7 [M+1]⁺

步骤三

将化合物 **16b** (120 mg, 250.88 μmol) 和 4-硼酸酯-1H-吡唑 (58.42 mg, 301.06 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 和水 (1 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (18.36 mg, 25.09 μmol) 和 K₃PO₄ (106.51 mg, 501.77 μmol), 氮气保护下微波 90°C 搅拌反应 0.5 小时。反应液加水 (3 mL) 和乙酸乙酯 (4 mL) 萃取分液, 有机相减压浓缩得到化合物 **16c**。

LCMS (ESI) m/z: 466.2 [M+1]⁺

步骤四

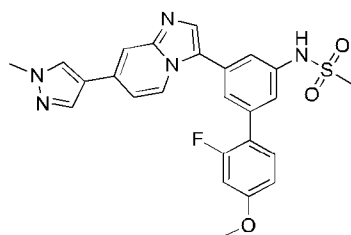
将化合物 **16c** (100 mg, 214.83 μmol) 和四氢吡喃-4-基 4-甲基苯磺酸 (55.07 mg, 214.83 μmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入碳酸铯 (209.99 mg, 644.50 μmol), 90°C 搅拌反应 16 小时。反应液过滤, 滤液经高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5μm; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 25%-45%, 12min) 纯化得到化合物 **16** 的三氟乙酸盐。

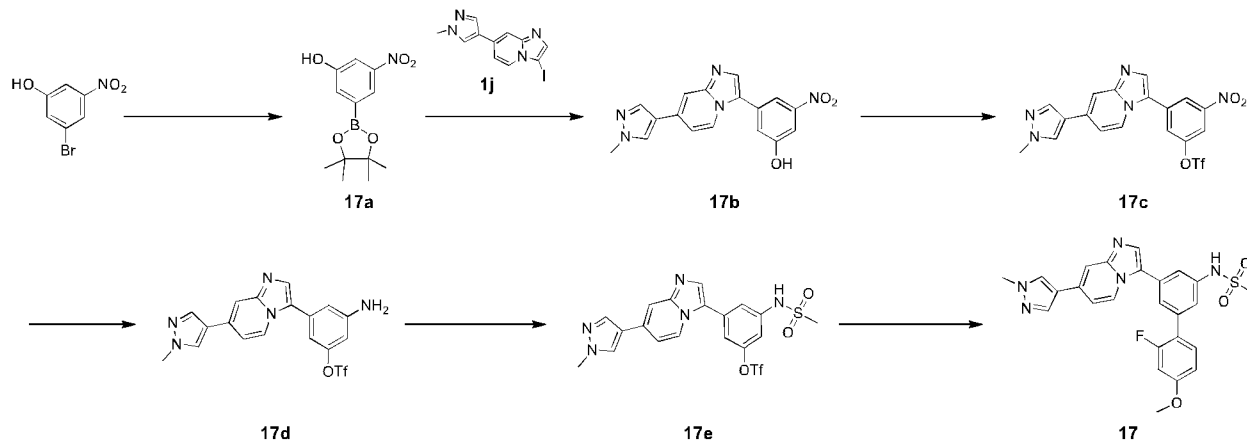
LCMS (ESI) m/z: 550.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.70-8.76 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.52, 7.28 Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 4.49-4.62 (m, 1H), 4.12 (br d, J=11.04 Hz, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.15 (br d, J=3.76 Hz, 2H), 1.26-1.42 (m, 2H).

化合物 **16** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **16**。

实施例 17





步骤一

向 3-溴 5-硝基-苯酚 (3 g, 13.76 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯(4.19 g, 16.51 mmol)的二氧六环 (50 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.01 g, 1.38 mmol), 醋酸钾 (2.70 g, 27.52 mmol)。氮气保护下 100°C搅拌 16 小时。反应液抽滤后滤液浓缩得到粗品化合物 **17a**, 未纯化直接用于下一步。

步骤二

向化合物 **1j** (3 g, 9.26 mmol), **17a** (3.65 g, 13.77 mmol)的二氧六环(5 mL)和 H₂O (1.5 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (677.25 mg, 925.58 μmol), K₃PO₄ (3.93 g, 18.51 mmol)。氮气保护下 100°C搅拌 16 小时。向反应液中加水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH= 10:1) 纯化得到化合物 **17b**。

LCMS (ESI) m/z: 335.9 [M+1]⁺

步骤三

向化合物 **17b** (0.8 g, 2.39 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 DIEA (925.05 mg, 7.16 mmol, 1.25 mL), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (1.28 g, 3.58 mmol)。20°C搅拌 16 小时。反应液加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM: MeOH= 10:1) 纯化得到化合物 **17c**。

LCMS (ESI) m/z: 468.0 [M+1]⁺

步骤四

向化合物 **17c** (320 mg, 684.67 μmol) 的 EtOH (10 mL)和水(2 mL) 溶液中加入氯化铵 (366.24 mg, 6.85 mmol), 锌粉 (447.71 mg, 6.85 mmol)。25°C搅拌 16 小时, 升至 60°C搅拌 3 小时。反应液直接过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **17d**。

LCMS (ESI) m/z: 438.0 [M+1]⁺

步骤五

0°C向 **17d** (1.4 g, 3.20 mmol) 的吡啶 (15 mL) 溶液中加入甲烷磺酰氯 (439.98 mg, 3.84 mmol, 297.29 μ L), 30°C搅拌 3 小时。0°C下加水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品, 减压浓缩得粗品。粗品经快速硅胶柱层析 (DCM:MeOH= 10:1) 纯化得到化合物 **17e**。

LCMS (ESI) m/z : 516.1 $[M+1]^+$

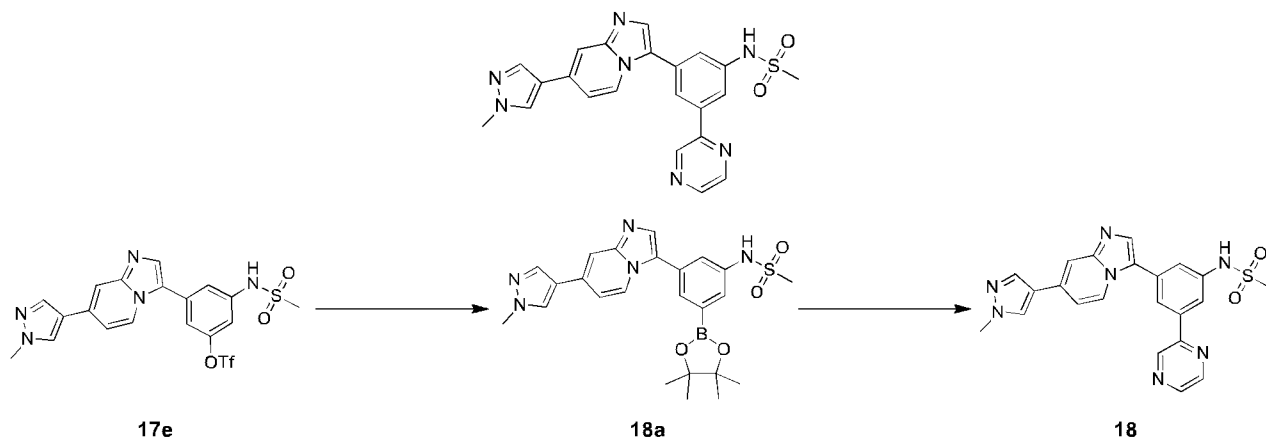
步骤六

向 **17e** (0.05 g, 97.00 μ mol), (2-氟-4-甲氧基-苯基)硼酸 (19.78 mg, 116.40 μ mol)的二氧六环 (3 mL)和水 (1 mL) 溶液中加 Pd(dppf)Cl₂ (7.10 mg, 9.70 μ mol), K₃PO₄ (41.18 mg, 194.00 μ mol)。氮气保护下于微波反应器中 100°C搅拌 0.5 小时。反应液加入硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经高效液相色谱 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相: [水(0.04%氨水)-乙腈];B(乙腈)%: 20%-50%,8.5min)纯化得到化合物 **17**。

LCMS (ESI) m/z : 492.1 $[M+1]^+$

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, J =7.04 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39-7.56 (m, 4H), 7.26 (d, J =7.28 Hz, 1H), 6.71-6.92 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).

实施例 18



步骤一

向 **17e** (100 mg, 193.99 μ mol), 双联噻哪醇硼酸酯 (54.19 mg, 213.39 μ mol)的二氧六环 (2 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (14.19 mg, 19.40 μ mol), 醋酸钾(38.08 mg, 387.98 μ mol)。氮气保护下于微波反应器中 100°C搅拌 1 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **18a**。

LCMS (ESI) m/z : 494.2 $[M+1]^+$

步骤二

向 **18a** (45 mg, 91.21 μ mol), 2-溴吡嗪 (14.50 mg, 91.21 μ mol)的二氧六环 (2 mL)和水(0.5 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (6.67 mg, 9.12 μ mol), K₃PO₄ (38.72 mg, 182.41 μ mol)。氮气保护下于微波反应器中 100°C搅

拌 1 小时。反应液抽滤得滤液，滤液减压浓缩得粗品。粗品经高效液相色谱(色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];B(乙腈)%: 10%-40%,12min) 纯化得到化合物 **18** 的三氟乙酸盐。

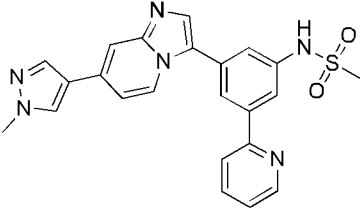
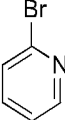
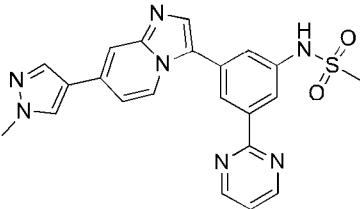
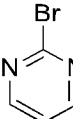
LCMS (ESI) m/z: 445.9 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (br d, J=12.05 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.10-7.27 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33 (br s, 3H).

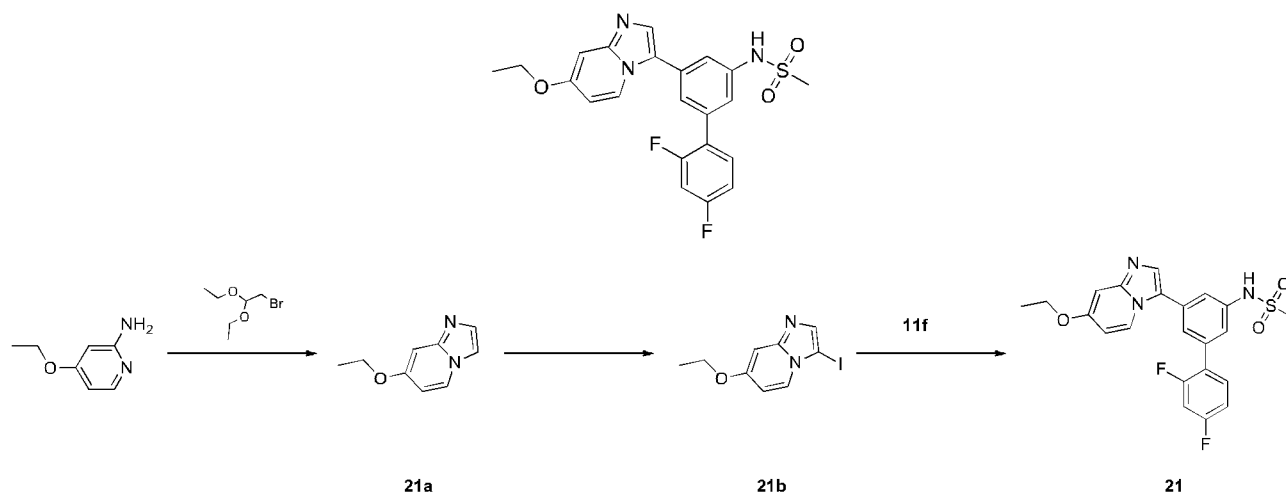
化合物 **18** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压下浓缩得到化合物 **18**。

表 2 中实施例化合物的制备可以参照前述制备实施例 **18** 的路线类似的步骤方法进行，不同之处在于在步骤二中使用的原料 A 代替 2-溴吡嗪得到相应化合物的三氟乙酸盐。

表 2

产物编号	产物结构	原料 A	产物 LCMS m/z: [M+1] ⁺	产物 ¹ H NMR
实施例 19			445.2	化合物 19 的三氟乙酸盐: ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.73-8.82 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, J=13.30 Hz, 3H), 8.02-8.10 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.15 (s, 3H).
实施例 20			446.2	化合物 20 的三氟乙酸盐: ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91 (d, J=4.77 Hz, 2H), 8.74 (d, J=7.28 Hz, 1H), 8.46-8.53 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.28 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.69-7.81 (m, 2H), 7.45 (t, J=4.77 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.13 (s, 3H).

45



步骤一

向水(30 mL)中加入化合物 2-氨基-4-甲氧基吡啶 (1 g, 7.24 mmol)和盐酸 (12 M, 60.31 μL), 在 25°C 下搅拌 2.5 小时, 再升温到 80°C 搅拌 1.5 小时, 冷却到 25°C 后加入碳酸氢钠(972.85 mg, 11.58 mmol)和溴乙醛缩二乙醇 (2.85 g, 14.48 mmol), 反应置于 25°C 搅拌 12 小时。反应液用乙酸乙酯 100 毫升*3 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干。经过柱纯化(二氯甲烷: 甲醇=1:0 到 10: 1)得到化合物 **21a**。

LCMS (ESI) m/z : 163.2 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (399 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37-8.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.89-6.90 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 6.59-6.62 (m, 1 H), 4.05-4.11 (m, 2 H), 1.34-1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H).

步骤二

向无水二氯甲烷(5 mL)中加入化合物 **21a** (0.5 g, 3.08 mmol), N-碘代丁二酰亚胺 (762.95 mg, 3.39 mmol), 反应置于 25°C 反应 12 小时, 反应液用饱和碳酸氢钠水溶液 100 mL 和二氯甲烷 100 mL *3 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干。经过柱纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1 到 3:1)得到化合物 **21b**。

LCMS (ESI) m/z : 289.0 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.15-8.18 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.73-6.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 4.08-4.14 (m, 2 H), 1.35-1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H).

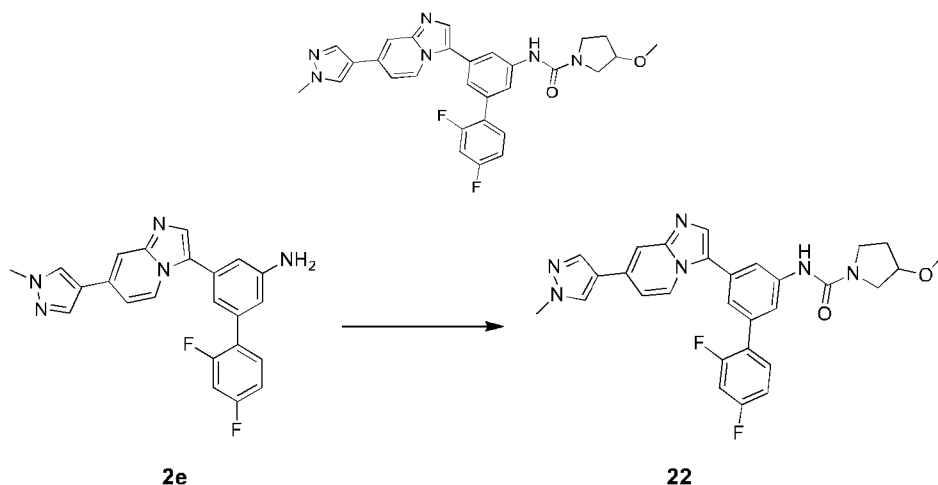
步骤三

在反应中加入二氧六环 (5 mL)和水(2 mL), **21b** (0.01 g, 34.71 μmol), **11f** (17.05 mg), 无水磷酸钾 (14.74 mg, 69.42 μmol), 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钨(2.54 mg), 反应用氮气置换, 在 65°C 下反应 3 小时。反应液用水 20 毫升和二氯甲烷(20 毫升*3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后, 过滤, 旋干。得到粗品, 经制备薄层色谱硅胶板纯化得化合物 **21**。

LCMS (ESI) m/z : 444.2 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.04 (s, 1 H), 8.45-8.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.46 (s, 2 H), 7.43-7.45 (m, 4 H), 7.04 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.12-4.17 (m, 2 H), 3.11 (s, 1 H), 1.38 (s, 3 H).

实施例 22



步骤一

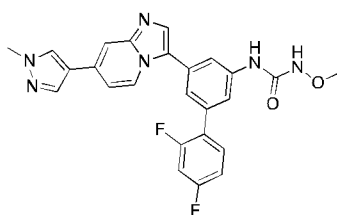
0°C将 **2e** (30 mg, 74.74 μmol)的 DCM (1 mL) 溶液中加入 DIEA (28.98 mg, 224.22 μmol , 39.05 μL), 再加入三光气(11.09 mg, 37.37 μmol), 0°C搅拌 10 分钟, 同时另外将 3-甲氧基吡咯(7.56 mg, 54.94 μmol , HCl) 的 DCM (1 mL) 溶液中加入 DIEA (28.98 mg, 224.22 μmol , 39.05 μL) 搅拌 10 分钟, 倒入到上述反应液中, 0°C 搅拌 20 分钟。0°C加水 (5 mL) 淬灭反应, 再加入 DCM (5 mL*4)萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品经制备高效液相色谱分离 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈]:B(乙腈)%: 23%-53%, 8min) 纯化得化合物 **22** 的三氟乙酸盐。

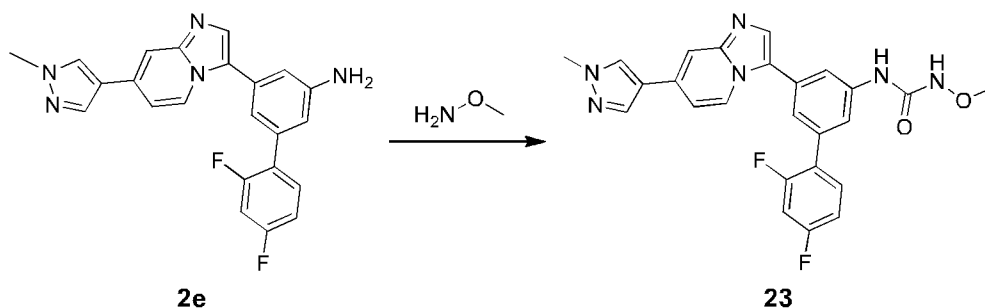
LCMS (ESI) m/z : 529.1 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J=0.75$ Hz, 1H), 7.97 (t, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.62 (dt, $J=6.40, 8.85$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 7.05-7.17 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.49-3.68 (m, 5H), 3.37 (s, 3H), 1.98-2.22 (m, 2H).

化合物 **22** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **22**。

实施例 23





步骤一

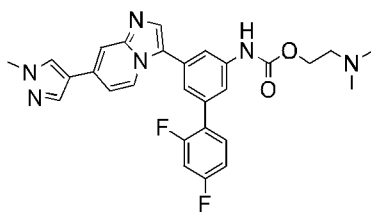
将化合物 **2e** (50.00 mg, 124.56 μmol)溶于 DCM (1 mL)中, 加入 DIEA (48.29 mg, 373.68 μmol , 65.09 μL , 3 *eq*), 加入三光气(55.44 mg, 186.84 μmol), 0°C搅拌 10min, 同时将 O-甲基羟胺盐酸盐 (20.81 mg, 249.12 μmol HCl) 溶于 DCM (1 mL) 中加入 DIEA (48.29 mg, 373.68 μmol , 65.09 μL), 0°C搅拌 10 分钟, 再倒入到上述反应液中, 0°C搅拌 7-10 分钟。反应液加入水 2mL*2 萃取, 有机相减压浓缩得粗品。经制备高效液相色谱(色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];B(乙腈)%: 25%-55%,8min)纯化得到化合物 **23** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 475.3 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (d, $J=7.00$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, $J=12.02$ Hz, 2H), 8.06 (t, $J=1.74$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, $J=1.64$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=1.70$, 7.32 Hz, 1H), 7.64 (dt, $J=6.50$, 8.82 Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.50$ Hz, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

化合物 **23** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **23**。

实施例 24



步骤一

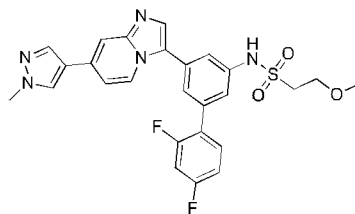
将化合物 **2e** (0.03 g, 74.74 μmol)溶于 DCM (1 mL)中, 加入 DIEA (28.98 mg, 224.21 μmol , 39.05 μL)加入三光气(33.27 mg, 112.10 μmol), 0°C搅拌 10 分钟, 同时另外将 2-(二甲氨基)乙醇 (13.32 mg, 149.47 μmol , 15.00 μL)溶于 DCM (1 mL) 加入 DIEA (28.98 mg, 224.21 μmol , 39.05 μL), 0°C搅拌 10 分钟, 倒入到上述反应液中, 0°C搅拌 7-10 分钟。反应液加入水 2 mL *2 萃取, 有机相减压浓缩得粗品。经制备高效液相色谱(色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ;流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];B(乙腈)%: 25%-55%,8min)纯化得到化合物 **24** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 517.3 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (d, *J*=7.54 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=9.80 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (br d, *J*=7.54 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=8.28 Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 2H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 2H), 3.01 (s, 6H).

化合物 24 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 24。

实施例 25



步骤一

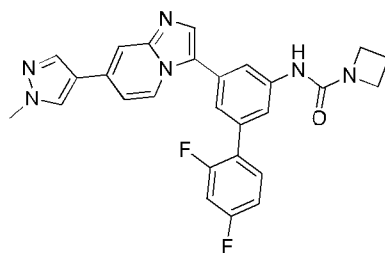
将化合物 **2e** (0.04 g, 99.65 μmol) 溶于吡啶 (3 mL) 中, 缓慢加入用吡啶 (3 mL) 稀释的 2-甲氧基-1-乙基磺酰氯 (79.02 mg, 498.24 μmol), 25°C 下搅拌反应 2 小时。反应液加水淬灭, 加乙酸乙酯 10 mL*3 萃取有机相, 有机相减压旋蒸得粗品。粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm; 流动相: [水 (0.1% 三氟乙酸)-乙腈]:B(乙腈) %: 26%-%, 7min) 纯化得到化合物 **25** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 524.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.72 (d, *J*=7.28 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, *J*=2.52 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.76, 7.28 Hz, 1H), 7.73-7.81 (m, 1H), 7.58-7.71 (m, 4H), 7.14 (br d, *J*=4.02 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.31 (br s, 3H).

化合物 25 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 25。

实施例 26



步骤一

将化合物 **2e** (0.03 g, 74.74 μmol) 溶于 DCM (1 mL) 中, 加入 DIEA (28.98 mg, 224.21 μmol, 39.05 μL), 三光气 (11.09 mg, 37.37 μmol), 0°C 搅拌 10 分钟; 同时另外将氮杂环丁烷 (6.99 mg, 74.74 μmol, 8.26 μL, HCl) 溶

于 DCM (1 mL) 中, 加入 DIEA (28.98 mg, 224.21 μmol , 39.05 μL , 3 eq), 0°C 搅拌 10 分钟; 倒入到上述反应液中, 0°C 搅拌 7-10 分钟。反应液加入水 2 mL * 2 萃取, 有机相减压浓缩得粗品。反应液加入水 2 mL * 2 萃取, 有机相减压浓缩得粗品。粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm ; 流动相: [水(0.1%三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈)%: 20%-60%, 7min) 纯化得到化合物 **26** 的三氟乙酸盐。

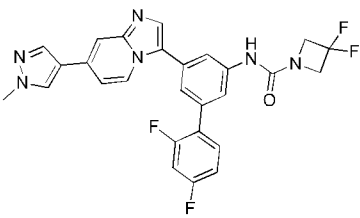
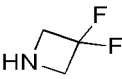
LCMS (ESI) m/z: 485.3 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95-8.04 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.61 (d, $J=6.54$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=1.24$ Hz, 1H), 7.02-7.19 (m, 2H), 4.14 (t, $J=7.64$ Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 2.34 (s, 2H).

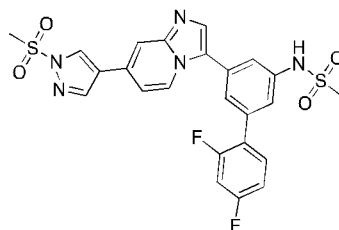
化合物 **26** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **26**。

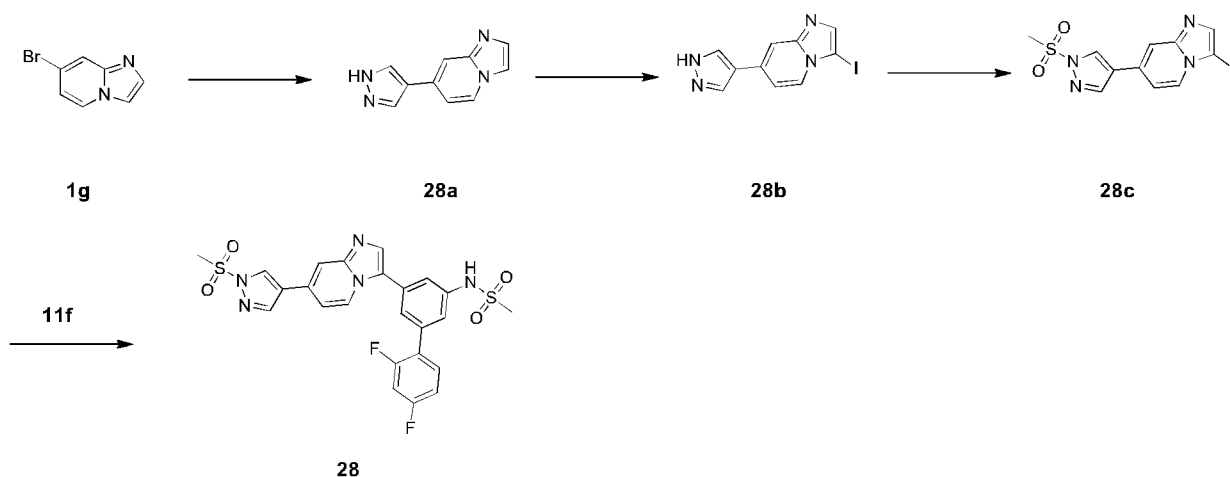
表 3 中实施例化合物的制备可以参照前述制备实施例 **26** 的路线类似的步骤方法进行, 不同之处在于在步骤六中使用的原料 A 代替环丁胺得到相应化合物的三氟乙酸盐。

表 3

产物编号	产物结构	原料 A	产物 LCMS m/z: $[\text{M}+1]^+$	产物 ^1H NMR
实施例 27			521.1	化合物 27 的三氟乙酸盐: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.02 (s, 3 H), 4.48 (t, $J=12.30$ Hz, 4H), 7.09-7.18 (m, 2 H), 7.54 (d, $J=1.24$ Hz, 1H), 7.59-7.68 (m, 1H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.05 (d, $J=8.78$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.76 (d, $J=7.28$ Hz, 1H).

实施例 28





步骤一

向 **1g** (6 g, 30.45 mmol), 4-吡唑硼酸噻哪醇酯(8.86 g, 45.68 mmol)的四氢呋喃 (60 mL)和水(30 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (2.23 g, 3.05 mmol), 磷酸钾(12.93 g, 60.90 mmol)。氮气保护下 80°C搅拌 16 小时。反应液分液, 收集有机相, 减压浓缩得粗品。将粗品以二氯甲烷/甲醇=10/1 进行过柱(快速硅胶柱层析)纯化得化合物 **28a**。

LCMS (ESI) m/z: 184.9 [M+1]⁺

步骤二

向化合物 **28a** (2.5 g, 13.57 mmol)的二氯甲烷(25 mL)和 DMF (25 mL)溶液中加入 NIS (3.66 g, 16.29 mmol), 30°C搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 再加入二氯甲烷 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相并用油泵减压旋干得化合物 **28b**。

LCMS (ESI) m/z: 310.7 [M+1]⁺

步骤三

0°C向化合物 **28b** (2 g, 6.45 mmol) 的二氯甲烷(25 mL) 溶液中加入三乙胺(1.96 g, 19.35 mmol, 2.69 mL), MsCl (1.48 g, 12.90 mmol, 998.40 μL), 30°C搅拌 3 小时。反应液加水 (25 mL), 二氯甲烷 (25 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品, 粗品经 DCM: MeOH =25: 25 打浆处理, 抽滤得化合物 **28c**。

LCMS (ESI) m/z: 388.8 [M+1]⁺

步骤四

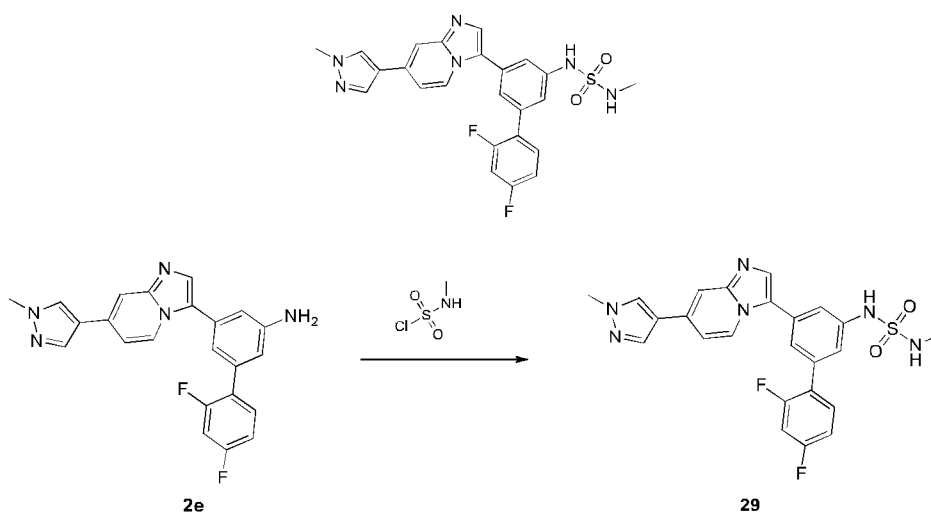
向化合物 **28c** (0.1 g, 257.61 μmol), **11f** (137.06 mg, 334.89 μmol)的四氢呋喃(5 mL)和水 (2.5 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (18.85 mg, 25.76 μmol), 硫酸钾 (109.36 mg, 515.22 μmol)。氮气保护下 90°C搅拌 16 小时。反应液分层后有机相浓缩得粗品。粗品经制备 HPLC (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5μm; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];B(乙腈)%; 25%-55%,7min) 纯化得化合物 **28** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 544.1 [M+1]⁺

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.86 (dd, $J=1.25, 7.28$ Hz, 1H), 7.56-7.70 (m, 4H), 7.07-7.18 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 3H), 3.05-3.16 (m, 3H).

化合物 28 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 28。

实施例 29



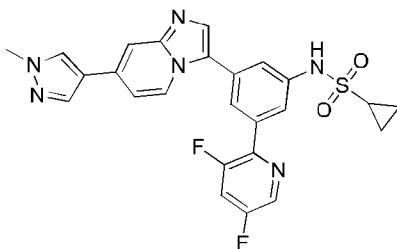
步骤一

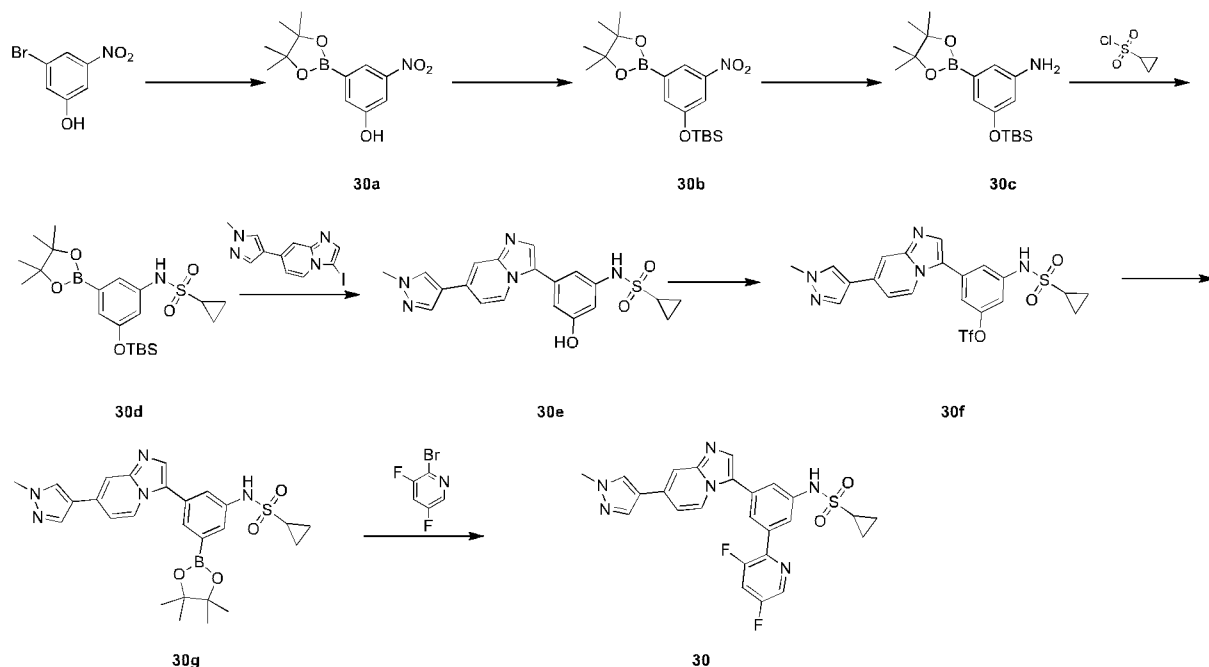
将化合物 **2e** (0.15 g, 373.68 μmol)溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 降温到 0°C 加入吡啶 (88.67 mg, 1.12 mmol, 90.48 μL)和甲磺酰氯(58.10 mg, 448.42 μmol), 反应在 0°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水(100 mL)和二氯甲烷(200 mL) 萃取分液, 有机相干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品经高效液相色谱纯化(色谱柱: Welch Xtimate C18 100*25mm*3 μm ;流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈];B(乙腈)%: 27%-57%,10.5min) 得到化合物 **29**。

LCMS (ESI) m/z : 495.1 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (399 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.53 - 8.56(m, 1 H) 8.35(s, 1 H) 8.08 (s, 1 H)7.87 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.71 - 7.73 (m, 2 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.49 (s, 1 H)7.41 (s, 1 H)7.33(s, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 2 H) 3.86 - 3.91 (m, 3 H) 3.28 - 3.32 (m, 3 H).

实施例 30





步骤一

将 3-溴-5-硝基-苯酚(20 g, 91.74 mmol) 和双联噁哪醇硼酸酯(25.63 g, 100.92 mmol)溶于二氧六环(200 mL) 中, 加入 KOAc (18.01 g, 183.48 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (3.36 g, 4.59 mmol), 氮气保护下 90°C 搅拌 16 小时。反应液直接垫硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗两次, 收集滤液旋干得粗品, 将粗品以 PE/EA=5/1 进行过柱纯化得到化合物 **30a**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J*=1.52 Hz, 1H), 7.76 (t, *J*=2.26 Hz, 1H), 7.57 (d, *J*=2.02 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 1.35 (s, 12H).

步骤二

向化合物 **30a** (3 g, 11.32 mmol) 和二甲基叔丁基氯硅烷(2.05 g, 13.58 mmol, 1.66 mL)溶于 DMF (30 mL) 中, 加入咪唑(1.93 g, 28.29 mmol) 和 DMAP (138.27 mg, 1.13 mmol), 室温下 30°C 搅拌反应 16 小时。反应液加水 3mL 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品。不做纯化直接得到化合物 **30b**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (d, *J*=1.24 Hz, 1H), 7.69 (t, *J*=2.12 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=1.52 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H), 0.98 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

步骤三

将化合物 **30b**(2.8 g, 7.38 mmol)溶于乙醇(120 mL)和水 (20 mL) 中, 加入氯化铵(3.95 g, 73.81 mmol)和锌粉(4.83 g, 73.81 mmol), 室温 30°C 下搅拌反应 16 小时。反应液直接过滤, 用无水乙醇洗两次, 滤液旋干得粗品。将粗品以 PE/EA=5/1 进行过柱纯化得到化合物 **30c**。

LCMS (ESI) *m/z*: 350.0 [M+1]⁺

步骤四

将化合物 **30c** (1.9 g, 5.44 mmol)溶于吡啶(5 mL)中, 加入环丙磺酰氯(917.55 mg, 6.53 mmol), 30°C下搅拌反应 16 小时。反应液加水 10mL 和乙酸乙酯 15mL 萃取, 有机相再用水 10mL 洗两次, 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品。将粗品以 PE/EA=5/1~1/1 进行过柱纯化得到化合物 **30d**。

LCMS (ESI) m/z: 454.1 [M+1]⁺

步骤五

向化合物 **30d** (2.85 g, 6.28 mmol), 化合物 **1j** (1.36 g, 4.19 mmol)的二氧六环 (30 mL)和 H₂O (10 mL)的溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (306.58 mg, 418.99 μmol), 硫酸钾 (1.78 g, 8.38 mmol)。氮气保护下 100°C搅拌 16 小时。反应液加水 (80 mL), 加入乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相并用水洗 (50 mL*3), 有机相再用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。将粗品以 DCM/MeOH =20/1 进行过柱纯化得到化合物 **30e**。

LCMS (ESI) m/z: 410.1 [M+1]⁺

步骤六

向化合物 **30e** (870 mg, 2.12 mmol)的 DMF (9 mL)溶液中加入 DIEA (823.83 mg, 6.37 mmol), N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(1.14 g, 3.19 mmol), 20°C搅拌 16 小时。反应液中加入水 (20 mL), 加入乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相并用水洗 (50 mL*3), 有机相再用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。将粗品以 DCM/MeOH =20/1 进行过柱纯化得到化合物 **30f**。

LCMS (ESI) m/z: 542.1 [M+1]⁺

步骤七

向化合物 **30f** (100 mg, 184.66 μmol), 双联频哪醇硼酸酯 (56.27 mg, 221.60 μmol)的二氧六环 (3 mL)溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (13.51 mg, 18.47 μmol), KOAc (36.25 mg, 369.33 μmol)。氮气保护下 90 °C搅拌 16 小时。反应液浓缩得化合物 **30g**。

LCMS (ESI) m/z: 520.1 [M+1]⁺

步骤八

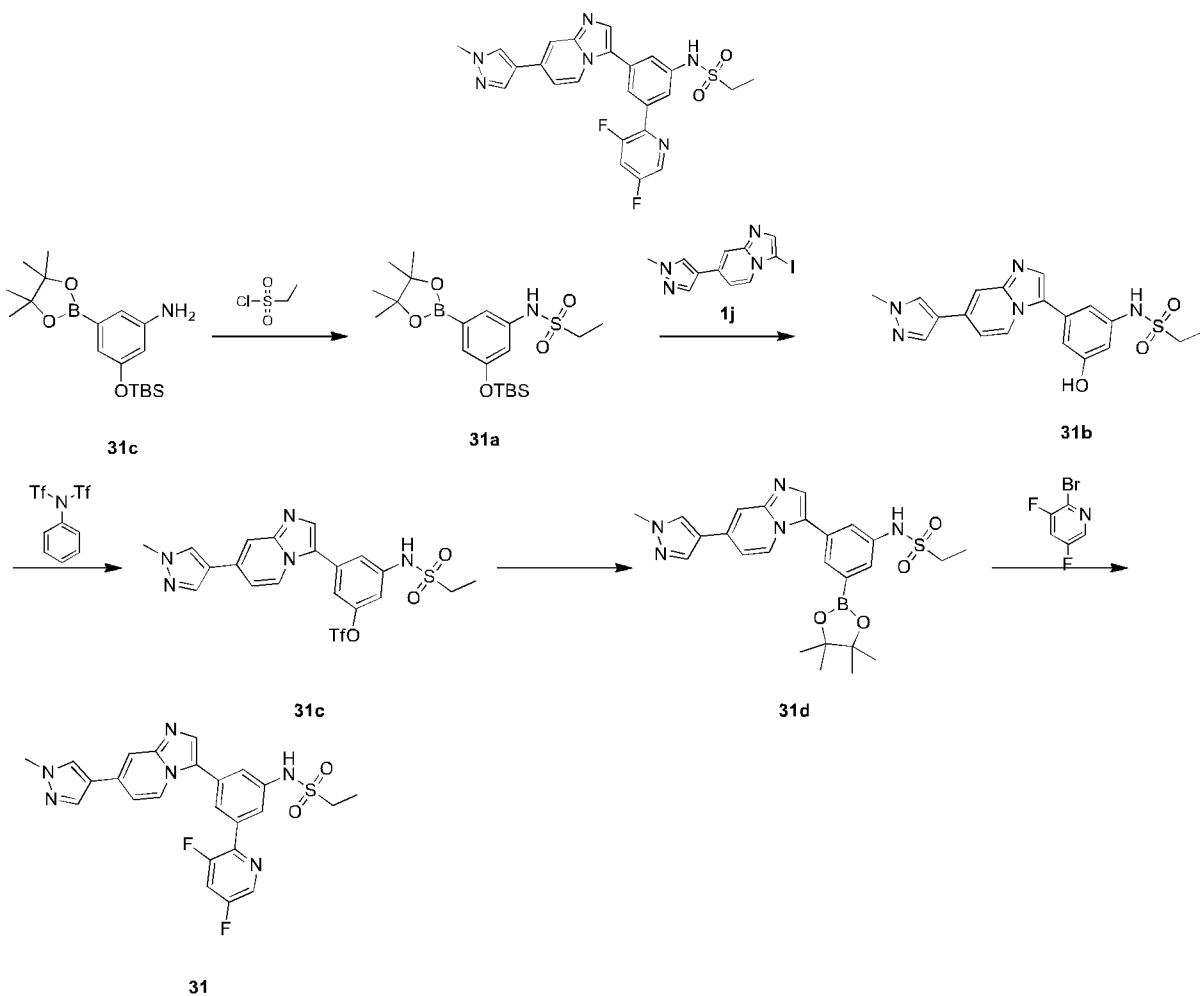
向化合物 **30g** (95 mg, 182.90 μmol), 2-溴 3,5-二氟吡啶 (40 mg, 206.21 μmol)的二氧六环 (3 mL)和 H₂O (1 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (15.09 mg, 20.62 μmol), 磷酸钾(87.54 mg, 412.42 μmol, 2 eq)。氮气保护下 100°C搅拌 3 小时。反应液直接干燥, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经制备薄层色谱硅胶板分离 (DCM: MeOH= 10:1) 得粗品, 粗品再经制备高效液相色谱纯化 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5μm; 流动相: [水(0.075%三氟乙酸)-乙腈];B(乙腈)%: 20%-50%,7min) 得化合物 **30** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 507.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (d, J=7.03 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.26 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, J=5.52 Hz, 2H), 7.99-8.09 (m, 3H), 7.74-7.82 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 2.68-2.80 (m, 1H), 1.09-1.19 (m, 2H), 0.99-1.07 (m, 2H). 化合物 **30** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得

到化合物 30。

实施例 31



步骤一

将化合物 **33c** (20 g, 57.25 mmol, 1 eq) 和乙磺酰氯(8.83 g, 68.70 mmol)溶于吡啶(80 mL)中, 室温 25°C 搅拌反应 16 小时, 反应液加水 100 mL 和乙酸乙酯 100 mL*3 萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品, 将粗品以 PE/EA=5/1 进行过柱纯化, 所得粗品旋干后用石油醚 25°C 打浆 2 小时, 得到化合物 **31a**。

LCMS (ESI) m/z : 442.2 $[M+1]^+$

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.68-9.78 (m, 1H), 7.14 (d, $J=1.52$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J=2.12$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=1.86$ Hz, 1H), 3.05 (q, $J=7.32$ Hz, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.17 (t, $J=7.40$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.16-0.20 (m, 6H).

步骤二

将化合物 **31a** (11 g, 24.92 mmol)和化合物 **1j** (6.73 g, 20.76 mmol)溶于二氧六环 (100 mL)和 H_2O (50 mL) 中, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.52 g, 2.08 mmol)和硫酸钾 (8.82 g, 41.53 mmol), 氮气保护下 90°C 搅拌反应 16 小时, 反应液加水 100 mL 和乙酸乙酯 100 mL*2 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品, 将粗品以 DCM/MeOH=20/1 进行过柱纯化得到化合物 **31b**。

LCMS (ESI) m/z : 398.0 $[M+1]^+$

步骤三

将化合物 **31b** (2.6 g, 6.54 mmol) 和 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (3.51 g, 9.81 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入 DIEA (3.38 g, 26.17 mmol, 4.56 mL), 室温 25°C 下搅拌 16 小时。反应液中加入水 (20 mL), 加入乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相并用水洗 (50 mL*3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品。将粗品以 DCM/MeOH=20/1 进行过柱纯化得到化合物 **31c**。

LCMS (ESI) m/z: 530.3 [M+1]⁺

步骤四

将化合物 **31c** (2.6 g, 4.91 mmol) 和双联嘧啶醇硼酸酯 (1.50 g, 5.89 mmol) 溶于二氧六环 (1.5 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (359.28 mg, 491.02 μmol) 和 KOAc (963.79 mg, 9.82 mmol), 氮气保护下 90°C 搅拌反应 16 小时。反应液直接用于下一步反应。最终得到化合物 **31d**。

LCMS (ESI) m/z: 508.2 [M+1]⁺

步骤五

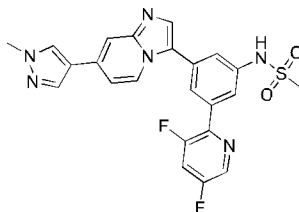
将化合物 **31d** (2.2 g, 4.34 mmol) 和 2-溴 3,5-二氟吡啶 (1.68 g, 8.67 mmol) 溶于二氧六环 (1.5 mL) 和 H₂O (0.5 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (317.25 mg, 433.57 μmol) 和硫酸钾 (1.84 g, 8.67 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌反应 3 小时。反应液加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得粗品。粗品以 DCM/MeOH=20/1 进行过柱纯化得粗产物, 再经制备高效液相色谱 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [水(0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈) %: 15%-45%, 7min) 纯化得化合物 **31** 的三氟乙酸盐。

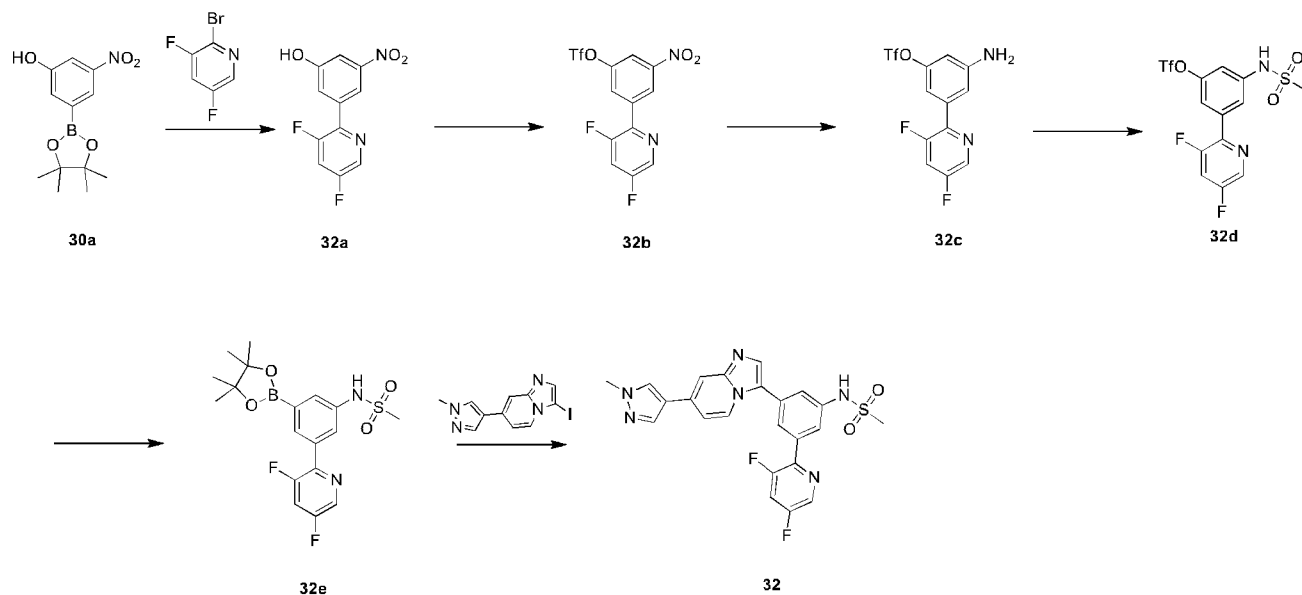
LCMS (ESI) m/z: 495.0 [M+1]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.72 (d, J=7.34 Hz, 1H), 8.52-8.59 (m, 1H), 8.34-8.44 (m, 1H), 8.17 (d, J=7.56 Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.69-7.84 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.27 (q, J=7.38 Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.44 Hz, 3H).

化合物 **31** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **31**。

实施例 32





步骤一

向 2-溴-3,5-二氟-吡啶(4 g, 20.62 mmol), **30a**(6.01 g, 22.68 mmol)的二氧六环(40 mL)和水(10 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (1.51 g, 2.06 mmol, 0.1 eq), 磷酸钾(8.75 g, 41.24 mmol, 2 eq)。氮气保护下 100°C搅拌 16 小时。反应液加水 (100 mL), 加乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。将粗品以 PE/EA=10/1 进行过柱纯化得到化合物 **32a**。

LCMS (ESI) m/z: 252.9 [M+1]⁺

步骤二

向化合物 **32a**(3.85 g, 15.27 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶液中加入 DIEA (5.92 g, 45.80 mmol, 7.98 mL), 再加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺(8.18 g, 22.90 mmol), 20°C搅拌 16 小时。反应液加水 (200 mL), 加入乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 合并有机相加水反洗 (300 mL*3), 饱和氯化钠水溶液洗 (300 mL), 收集有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品 **32b**。

LCMS (ESI) m/z: 384.8 [M+1]⁺

步骤三

将化合物 **32b** (13 g, 33.83 mmol) 溶于乙醇(130 mL)和水(13 mL) 中, 加入氯化铵(18.10 g, 338.33 mmol) 和锌粉(22.12 g, 338.33 mmol), 室温 20°C搅拌反应 16 小时。反应液直接过滤, 滤液旋干得粗品, 不做纯化得到化合物 **32c**。

LCMS (ESI) m/z: 354.8 [M+1]⁺

步骤四

将化合物 **32c** (5 g, 14.11 mmol)溶于吡啶(25 mL) 中, 滴加甲烷磺酰氯 (2.43 g, 21.17 mmol, 1.64 mL), 室温 20°C搅拌反应 16 小时。反应液加水 50mL 淬灭, 加乙酸乙酯 50mL*2 萃取, 再用水 50mL*3 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品, 将粗品以 PE/EA=5/1 进行过柱纯化, 得到化合物 **32d**。

LCMS (ESI) m/z: 432.9 [M+1]⁺

步骤五

将化合物 **32d** (2.3 g, 5.32 mmol) 和双联嘧啶醇硼酸酯 (2.03 g, 7.98 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (389.26 mg, 531.99 μmol) 和 KOAc (1.04 g, 10.64 mmol), 氮气保护下 90°C 搅拌反应 16 小时。反应液直接过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品以 PE/EA=5/1 进行过柱纯化得到化合物 **32e**。

LCMS (ESI) m/z: 411.0 [M+1]⁺

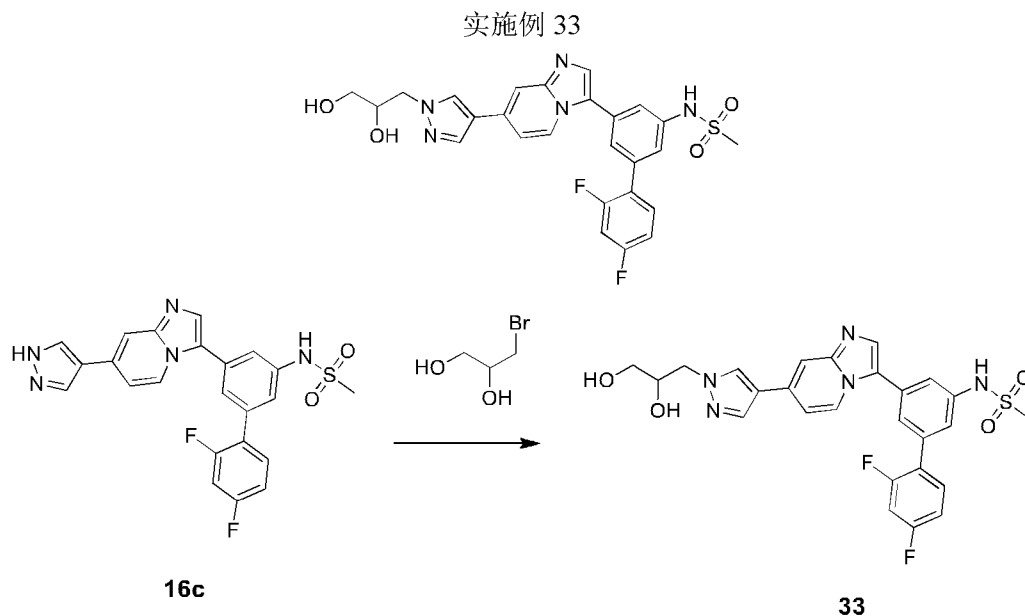
步骤六

将 **1g** (50 mg, 154.26 μmol) 和化合物 **32e** (94.93 mg, 231.39 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 和 H₂O (0.5 mL) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (11.29 mg, 15.43 μmol) 和硫酸钾 (65.49 mg, 308.52 μmol), 氮气保护下 90°C 搅拌反应 16 小时。反应液加入水 3 mL 和乙酸乙酯 5 mL 萃取, 有机相旋干得粗品, 粗品再经制备高效液相色谱纯化 (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μm; 流动相: [水(0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; B(乙腈) %: 20%-50%, 7min) 纯化得到化合物 **32** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z: 480.9 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.71-8.76 (m, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H), 7.70-7.81 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)。

化合物 **32** 的三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压下浓缩得到化合物 **32**。



步骤一

向化合物 **16c** (50 mg, 107.42 μmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 3-溴丙烷-1,2-二醇 (83.24 mg, 537.09 μmol, 47.03 μL), 碳酸铯 (105.00 mg, 322.25 μmol)。80°C 搅拌 16 小时。补加 3-溴丙烷-1,2-二醇 (83.24 mg, 537.09 μmol, 47.03 μL), 碳酸铯 (50 mg), 升温至 100°C 搅拌 16 小时。反应液直接过滤, 收集滤液。滤液

经制备高效液相色谱分离 (column: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μ m; mobile phase: [水(0.05%氨水+10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; B(乙腈)%: 18%-48%, 8min) 后得到化合物 **33**。

LCMS (ESI) m/z: 540.1 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, *J*=7.28 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H), 7.54 (dd, *J*=1.64, 4.90 Hz, 2H), 7.47 (d, *J*=1.52 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J*=1.76, 7.28 Hz, 1H), 7.05-7.18 (m, 2H), 4.37 (dd, *J*=4.02, 14.06 Hz, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.08 (s, 3H)

生物测试数据:

实验例1: 本发明化合物的体外酶活性测试

采用 ³³P 同位素标记激酶活性测试 (Reaction Biology Corp) 测定 IC₅₀ 值来评价受试化合物对人 FGFR1、FGFR4、VEGFR2 的抑制能力。

缓冲液条件: 20 mM Hepes (4-羟乙基哌嗪乙磺酸) (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA(乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸), 0.02% Brij35 (表面活性剂), 0.02 mg/ml BSA(牛血清白蛋白), 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO。

试验步骤: 室温下, 将受试化合物溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 溶液待用。将底物溶解在新配制的缓冲液中, 向其中加入受测激酶并混合均匀。利用声学技术 (Echo 550) 将溶有受试化合物的 DMSO 溶液加入上述混匀的反应液中。反应液中化合物浓度为 10 μ M, 2.50 μ M, 0.62 μ M, 0.156 μ M, 39.1 nM, 9.8 nM, 2.4 nM, 0.61 nM, 0.15 nM, 0.038 nM 或 3 μ M, 1 μ M, 0.333 μ M, 0.111 μ M, 37.0 nM, 12.3 nM, 4.12 nM, 1.37 nM, 0.457 nM, 0.152 nM。孵化 15 分钟后, 加入 ³³P-ATP (活度 0.01 μ Ci/ μ l, 相应浓度列在表 4 中) 开始反应。FGFR1、FGFR4、KDR 和在反应液中的浓度信息列在表 2 中。反应在室温下进行 120 分钟后, 将反应液点在 P81 离子交换滤纸 (Whatman # 3698-915) 上。用 0.75%磷酸溶液反复清洗滤纸后, 测定滤纸上残留的磷酸化底物的放射性。激酶活性数据用含有受试化合物的激酶活性和空白组 (仅含有 DMSO) 的激酶活性的比对表示, 通过 Prism4 软件 (GraphPad) 进行曲线拟合得到 IC₅₀ 值, 实验结果如表 5 所示。

表 4: 体外测试中激酶、底物和 ATP 的相关信息。

激酶	反应液中激酶浓度 (nM)	底物	反应液中底物浓度(mg/ml)	ATP 浓度 (μ M)
FGFR1 供应商: Invitrogen Cat#: PV3146 Lot #: 28427Q	1.75	pEY (mg/ml) + Mn 供应商: Sigma Cat#: P7244-250MG Lot #: 062K5104V	0.2 mg/mL	5

FGFR4 供应商: Invitrogen Cat#: P3054 Lot #: 26967J	2.5	pEY (mg/ml) + Mn 供应商: Sigma Cat#: P7244-250MG Lot #: 062K5104V	0.2 mg/mL	100
VEGFR2 供应商: Invitrogen Cat#: PR5992C Lot #: 36431DD	1	pEY (mg/ml) + Mn 供应商: Sigma Cat#: P7244-250MG Lot #: 062K5104V	0.2 mg/mL	10
FGFR2 供应商: Invitrogen Cat#: PV3368	0.45	pEY (mg/ml) + Mn 供应商: Sigma Cat#: P7244-250MG Lot #: 062K5104V	0.2 mg/mL	5

表 5 本发明化合物激酶活性 IC₅₀ 测试结果

	FGFR1 IC ₅₀ (nM)	FGFR2 IC ₅₀ (nM)	FGFR4 IC ₅₀ (nM)	VEGFR2 IC ₅₀ (nM)
对照例 1 的三氟乙酸盐	22.2	29.9	202	27.2
化合物 1 的盐酸盐	0.9	N/A	1.2	N/A
化合物 2 的三氟乙酸盐	2.06	N/A	38.8	1.63
化合物 3 的三氟乙酸盐	3.07	N/A	56.8	1.93
化合物 4 的三氟乙酸盐	7.16	N/A	117.0	5.53
化合物 5 的三氟乙酸盐	5.42	N/A	62.5	1.05
化合物 6	0.856	1.6	12.9	0.465
化合物 7 的三氟乙酸盐	0.69	N/A	4.5	0.556

化合物 8 的三氟乙酸盐	101	N/A	752.0	28.3
化合物 9 的三氟乙酸盐	4.84	N/A	78.8	3.45
化合物 10	5.93	N/A	79.2	6.21
化合物 11 的三氟乙酸盐	3.89	N/A	53.3	2.01
化合物 12 的三氟乙酸盐	6.51	N/A	129.0	4.71
化合物 13 的三氟乙酸盐	44.6	N/A	125.0	82.9
化合物 14 的三氟乙酸盐	2.14	N/A	19.5	1.44
化合物 15 的三氟乙酸盐	1.48	N/A	13.7	1.12
化合物 16 的三氟乙酸盐	4.17	N/A	72.4	2
化合物 17	12	N/A	138.0	10.4
化合物 18 的三氟乙酸盐	177	N/A	N/A	103
化合物 19 的三氟乙酸盐	34.1	N/A	323	13.2
化合物 20 的三氟乙酸盐	104	N/A	118	133
化合物 21	79	N/A	392	19.9
化合物 22 的三氟乙酸盐	N/A	45.3	3670	23.7
化合物 23 的三氟乙酸盐	N/A	3.61	43.3	3.16

化合物 24 的三氟乙酸盐	N/A	2.04	194	1.33
化合物 25 的三氟乙酸盐	N/A	9.29	144	9.06
化合物 26 的三氟乙酸盐	N/A	26.3	NA	13.1
化合物 27 的三氟乙酸盐	N/A	60.3	1540	31
化合物 28 的三氟乙酸盐	N/A	9.7	149	3.44
化合物 29	N/A	2.57	33.8	2.02
化合物 30 的三氟乙酸盐	N/A	1.23	38.3	1.76
化合物 31 的三氟乙酸盐	N/A	1.15	24.2	2.48
化合物 32 的三氟乙酸盐	N/A	N/A	22	0.7
化合物 33	N/A	1.99	41.5	1.45

N/A: 未检测。

结论: 本发明的化合物具有优异的 FGFR1, FGFR2, FGFR4, VEGFR2 激酶抑制活性。

实验例 2: 本发明化合物的动力学溶解度数据测试

动力学溶解度样品先过滤采样。最终样品中含 2%DMSO。通过紫外测定, 并通过 3 条标准曲线 (1、20、200 μM) 进行校准。K.S. 摇动时间: 室温下 24 小时。

表 6 本发明化合物动力学溶解度数据

K.S. 缓冲液 50 mM 磷酸盐缓冲液, pH 2.0	动力学溶解度 pH=2.0 ($\mu\text{g/mL}$)	动力学溶解度 pH=2.0 (μM)
化合物 2 的三氟乙酸盐	91.35	150.36

化合物 10	69.55	137.57
化合物 6	47.55	99.16
化合物 30 的三氟乙酸盐	112.01	180.51
化合物 31 的三氟乙酸盐	115.72	190.16
化合物 32 的三氟乙酸盐	116.76	196.39

结论：本发明的化合物具有优异的溶解度（pH 2.0），成药性质提高。

实验例 3：本发明化合物的胃癌细胞系 SNU-16 细胞活性测试

实验目的

测试化合物对 FGFR2 表达的人胃癌 SNU-16 细胞的增殖抑制作用。

实验方法

测试所用化合物进行 3 倍浓度稀释，浓度为从 10 μ M，3 倍系列稀释液开始，9 个浓度，10 μ M, 2.50 μ M, 0.62 μ M, 0.156 μ M, 39.1 nM, 9.8 nM, 2.4 nM, 0.61 nM, 0.15 nM。

仪器

- （1） Promega CellTiter-Glo 发光细胞活力测定试剂盒（Promega-G7573）。
- （2） 2104 EnVision 多标签阅读器，PerkinElmer。

结果分析：被测化合物的抑制率（IR）由下式确定： $IR(\%) = (1 - (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{空白}}) / (RLU_{\text{对照}} - RLU_{\text{空白}})) * 100\%$ 。将在 Excel 文件中计算不同剂量化合物的抑制率，参数曲线拟合（GraphPad Software）得到化合物 IC₅₀ 数据。

表 7 本发明化合物激酶活性 IC₅₀ 测试结果

	SNU-16 IC ₅₀ (nM)
对照例 1 的三氟乙酸盐	66
化合物 2 的三氟乙酸盐	11
化合物 6	11

化合物 10	23
化合物 30 的三氟乙酸盐	18
化合物 31 的三氟乙酸盐	10

结论：本发明化合物相比对照例具有更优异 SNU-16 细胞活性（3-5 倍）。

实验例4：在体内动物肿瘤模型上的抗肿瘤活性测试

实验目的

在小鼠人胃癌 SNU-16 皮下异种移植肿瘤模型该发明化合物的抑瘤效果

实验方法：

1) 肿瘤组织准备

肿瘤组织准备：在 5%CO₂、37°C、饱和湿度条件下，SNU-16 细胞在含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中进行常规细胞培养。根据细胞生长情况，每周传代或补液 1 到 2 次，传代比例 1:3 到 1:4

2) 组织接种及分组

收取对数生长期 SNU-16 细胞，细胞计数后重悬于 50%不含血清的 RPMI-1640 培养基及 50% Matrigel 中，调整细胞浓度至 4×10^7 细胞/mL；将细胞置于冰盒中，用 1 mL 注射器吸取细胞悬液，注射到裸鼠右侧腋窝皮下，每只动物接种 200 μ L (8×10^6 细胞/只)，建立 SNU-16 移植瘤模型。定期观察动物状态，使用电子游标卡尺测量瘤径，数据输入 Excel 电子表格，计算肿瘤体积，监测肿瘤生长情况。待瘤体积达到 100~300 mm³，挑选健康状况良好、肿瘤体积相近的荷瘤鼠 60 只（肿瘤体积 104~179 mm³），采用随机区组法分为 10 (n=6)，每组平均肿瘤体积约 143 mm³。

3) 每周测量 2 次瘤径，计算肿瘤体积，同时称量动物体重并记录。

肿瘤体积 (TV) 计算公式如下：TV (mm³) = $l \times w^2 / 2$ 其中，l 表示肿瘤长径 (mm)；w 表示肿瘤短径 (mm)。

化合物的抑瘤疗效用 TGI (%) 或相对肿瘤增殖率 T/C (%) 评价。相对肿瘤增殖率 T/C (%) = $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} ：治疗组平均 RTV； C_{RTV} ：阴性对照组平均 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV)，计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时 (即 D0) 测量所得肿瘤体积， V_t 为对应小鼠某一次测量时的肿瘤体积， T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。

TGI (%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI (%) = $[1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

实验结果：

在小鼠胃癌 SNU-16 模型上，连续给药 25 天，与溶媒组相比，本发明化合物表现出了显著的抗肿瘤活性，肿瘤生长抑制率（%TGI）分别为：76%, 80%, 76%，相对肿瘤增值率（%T/C）为：34%， 33%， 35%，相比对照例 1，本发明化合物展示了更优的抑制效果。具体结果见表 8、附图 1 和附图 2（附图中 QD 表示一天一次）。

表 8 SNU-16 肿瘤生长抑制率和相对肿瘤增殖率汇总表

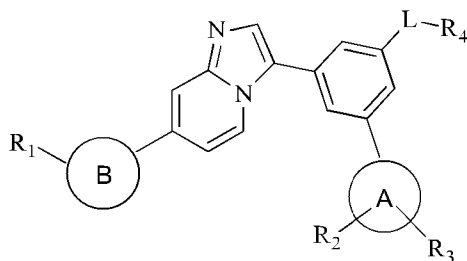
	给药剂量（PO）*	TGI （%）（肿瘤生长抑 瘤率） D25	T/C （%）（相对肿瘤增 殖率） D25
对照例 1 的三氟乙酸盐	20/30/20 mg/kg	60%	44%
化合物 2 的三氟乙酸盐	20/30/20 mg/kg	76%	34%
化合物 6 的三氟乙酸盐	20/30/20 mg/kg	80%	33%
化合物 10	20/30/20 mg/kg	76%	35%

*所有给药组，第 9 天给药剂量变更为 30 mg/kg/天，第 12 天给药剂量均变更为 20 mg/kg/天。

实验结论：本发明化合物在临床前动物模型中在较低的剂量下展示了优异的肿瘤治疗效果。

权 利 要 求 书

1. 式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(III)

其中,

R₁ 选自 H、-S(=O)₂CH₃、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

R₂ 和 R₃ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CH₃ 和 OCH₃;

R₄ 选自 H、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₅ 环烷基和 $\text{--N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{ } _m$, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₅ 环烷基和 $\text{--N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{ } \end{array} \text{ } _m$ 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

m 选自 1 和 2;

L 选自 -N(R₅)C(=O)-、-N(R₅)S(=O)₂-、-N(R₅)C(=O)N(R₅)-、N(R₅)S(=O)₂N(R₅)-和 -N(R₅)-;

环 A 选自苯基、吡咯基、嘧啶基和吡啶基;

环 B 不存在;

或者, 环 B 选自咪唑基、吡唑基、三氮唑基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基和 3,6-二氢-2H-吡喃基;

R₅ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、-S(=O)₂CH₃、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 烷基氨基, 所述 -S(=O)₂CH₃、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₁₋₃ 烷基氨基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

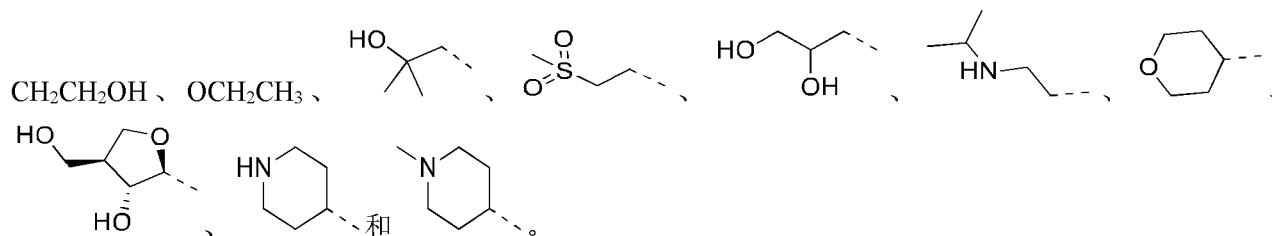
R 选自 H、F、Cl、Br、I、OH 和 NH₂。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、-S(=O)₂CH₃、CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂, 所述 -S(=O)₂CH₃、CH₃、-OCH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

3. 根据权利要求 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₂OH、-OCH₃、-S(=O)₂CH₃、-N(CH₃)₂ 和 -NHCH(CH₃)₂。

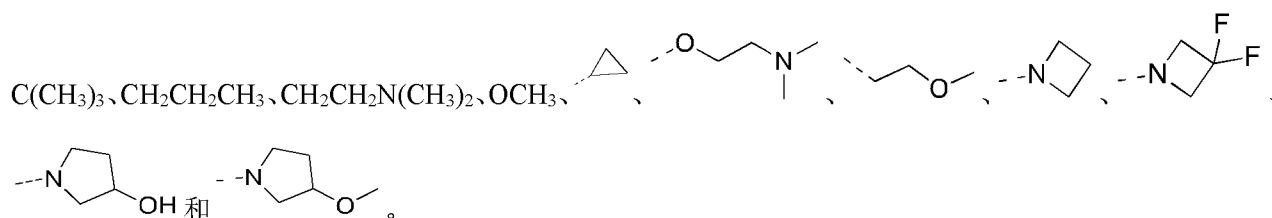
4. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、-S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、OCH₂CH₃、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH₂CH(CH₃)₂、OCH₂CH₃、四氢吡喃基、四氢呋喃基和哌啶基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代。

5. 根据权利要求4所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、



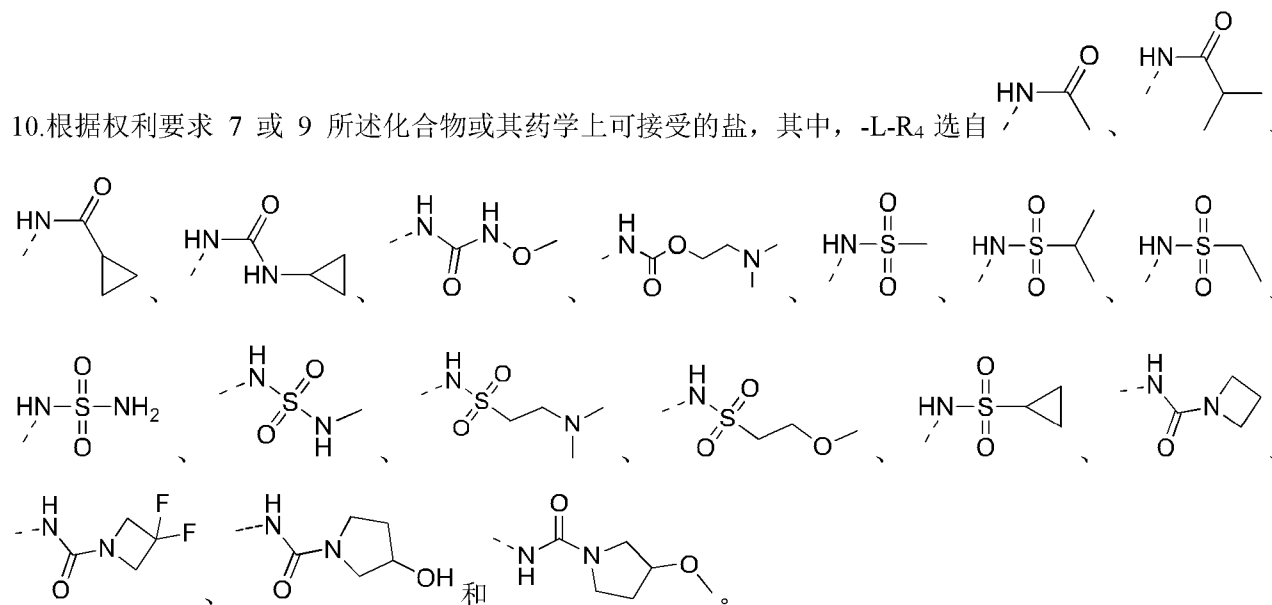
6. 根据权利要求1~3任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 选自 H、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、环丙烷基、氮杂环丁烷和吡咯烷基, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、环丙烷基、氮杂环丁烷和吡咯烷基任选被1、2或3个 R_b 取代。

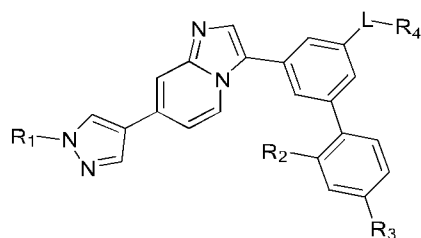
7. 根据权利要求6所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 选自 H、 NH_2 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、



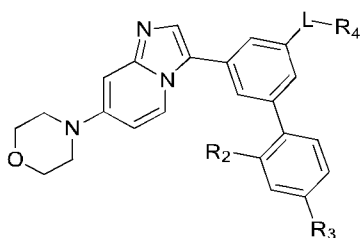
8. 根据权利要求1~3任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_5 分别独立地选自 H、 CH_3 和 CH_2CH_3 。

9. 根据权利要求7所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L 选自 $-NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-NHS(=O)_2NH-$ 和 $-NH-$ 。

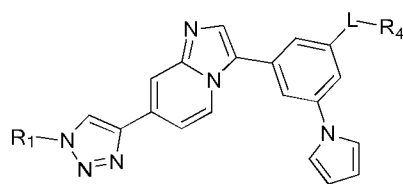




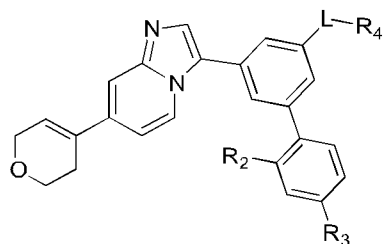
(II -1)



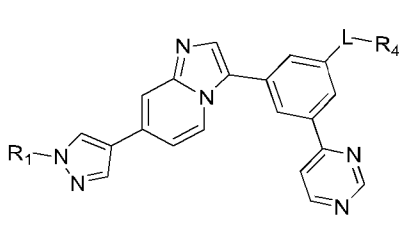
(II -2)



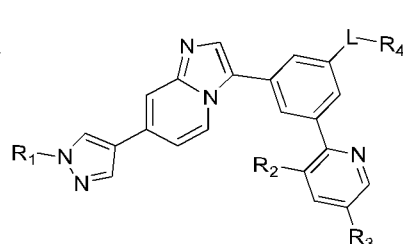
(III-1)



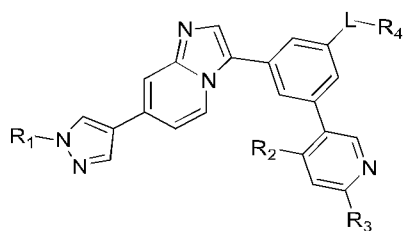
(III-2)



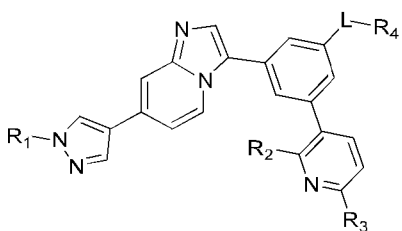
(III-3)



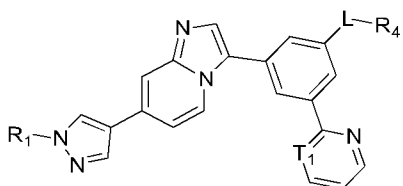
(III-4)



(III-5)



(III-6)



(IV-1)

其中,

T₁ 选自 CH 和 N;

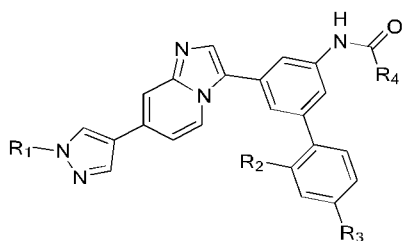
R₂ 和 R₃ 如权利要求 1 所定义;

R₁ 如权利要求 1、4 或 5 所定义;

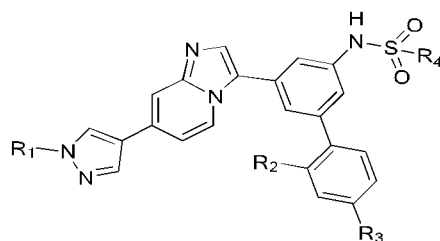
R₄ 如权利要求 1、6 或 7 所定义;

L 如权利要求 1 或 9 所定义。

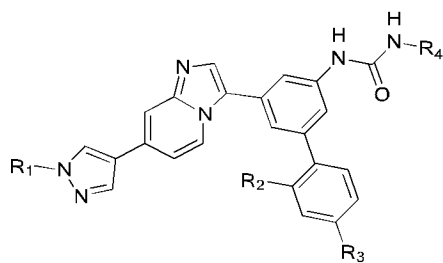
17. 根据权利要求 16 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自



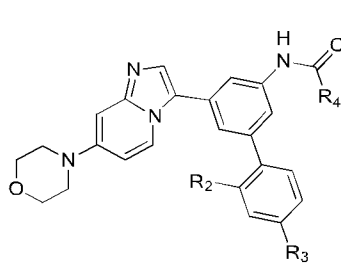
(I-1)



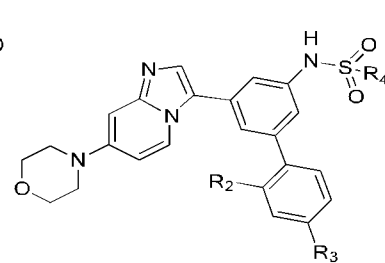
(II -1a)



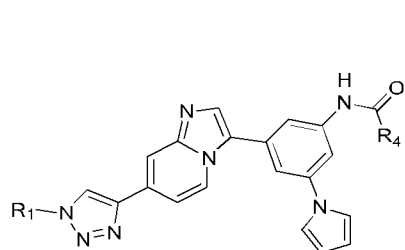
(II -1b)



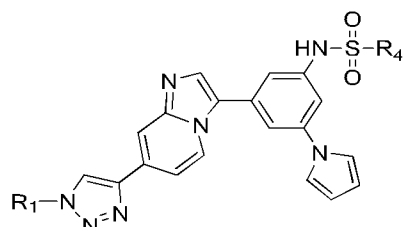
(II -2a)



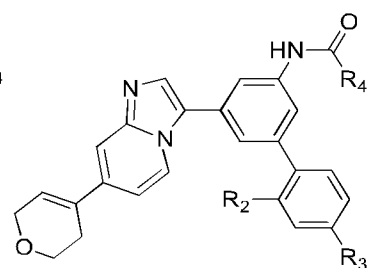
(II -2b)



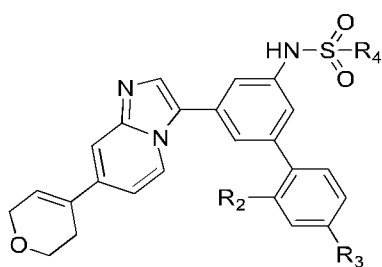
(III-1a)



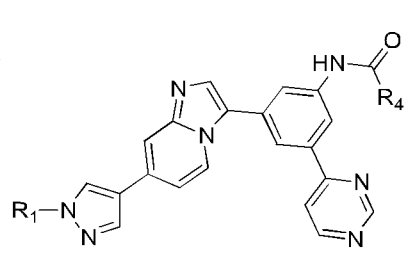
(III-1b)



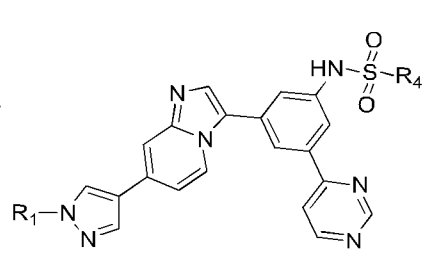
(III-2a)



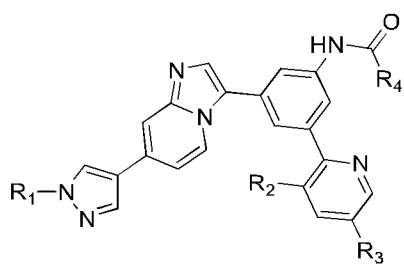
(III-2b)



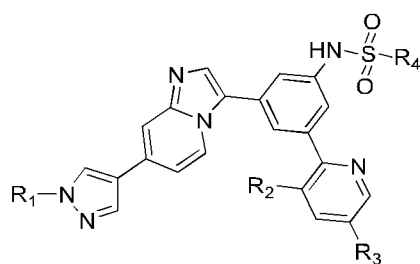
(III-3a)



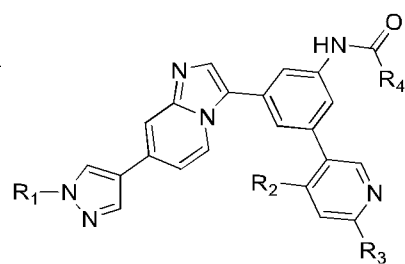
(III-3b)



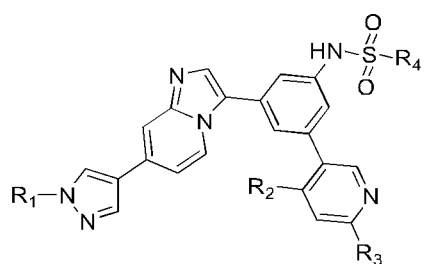
(III-4a)



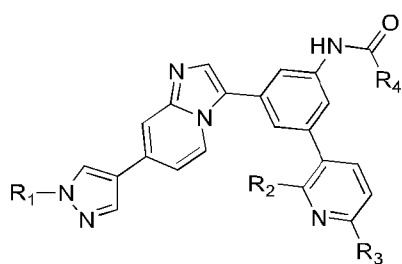
(III-4b)



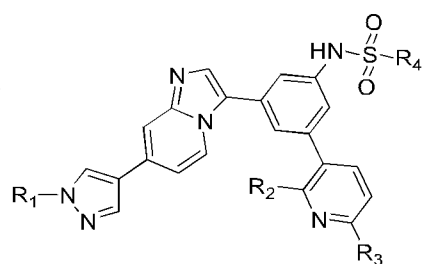
(III-5a)



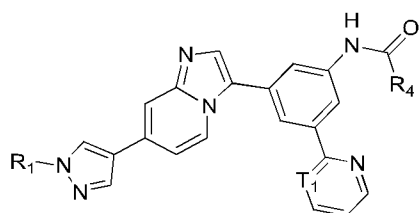
(III-5b)



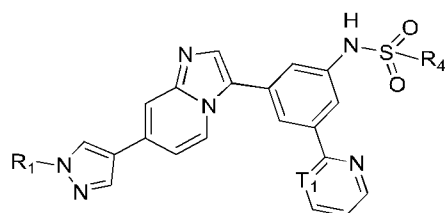
(III-6a)



(III-6b)



(IV-1a)



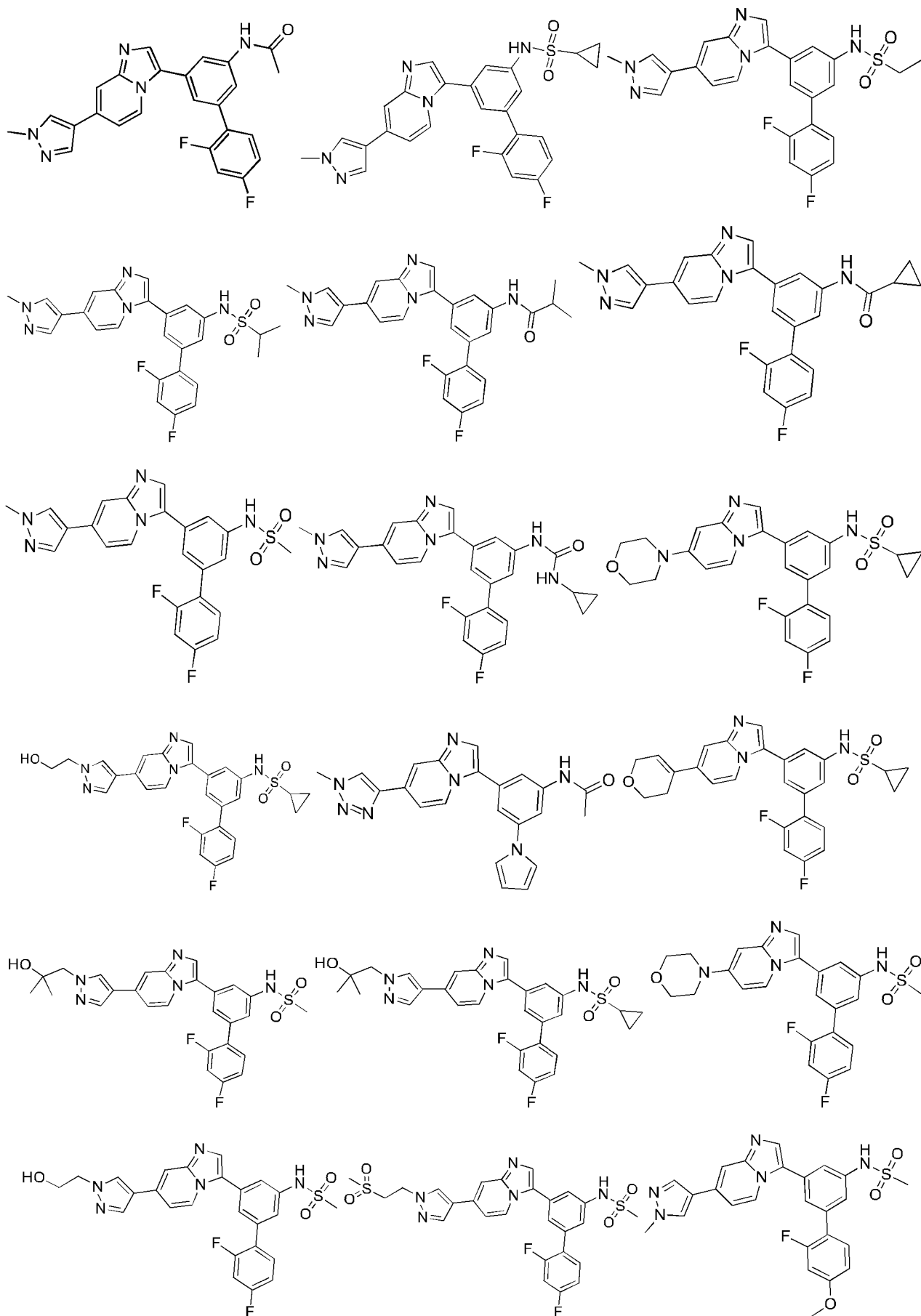
(IV-1a)

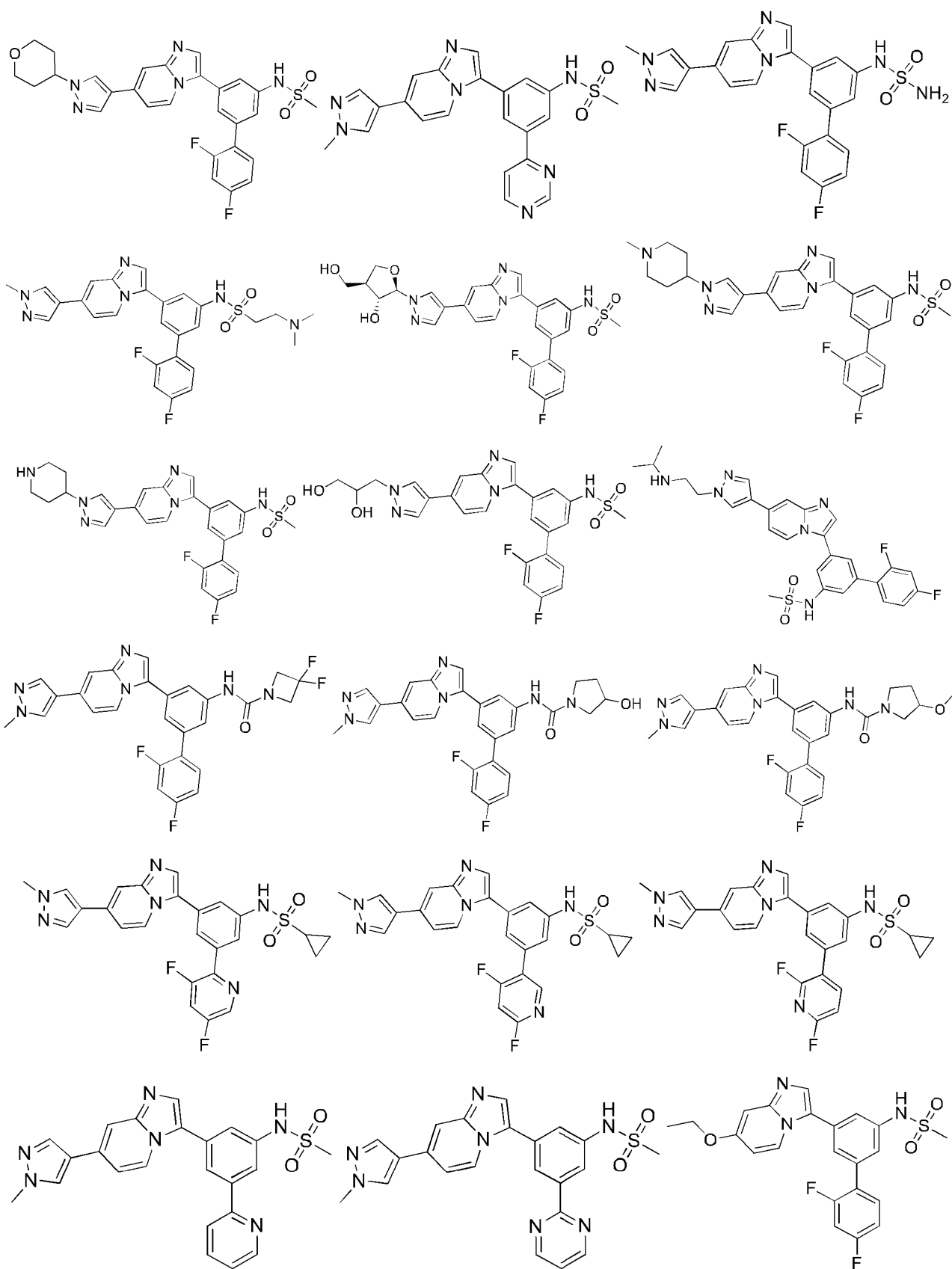
其中,

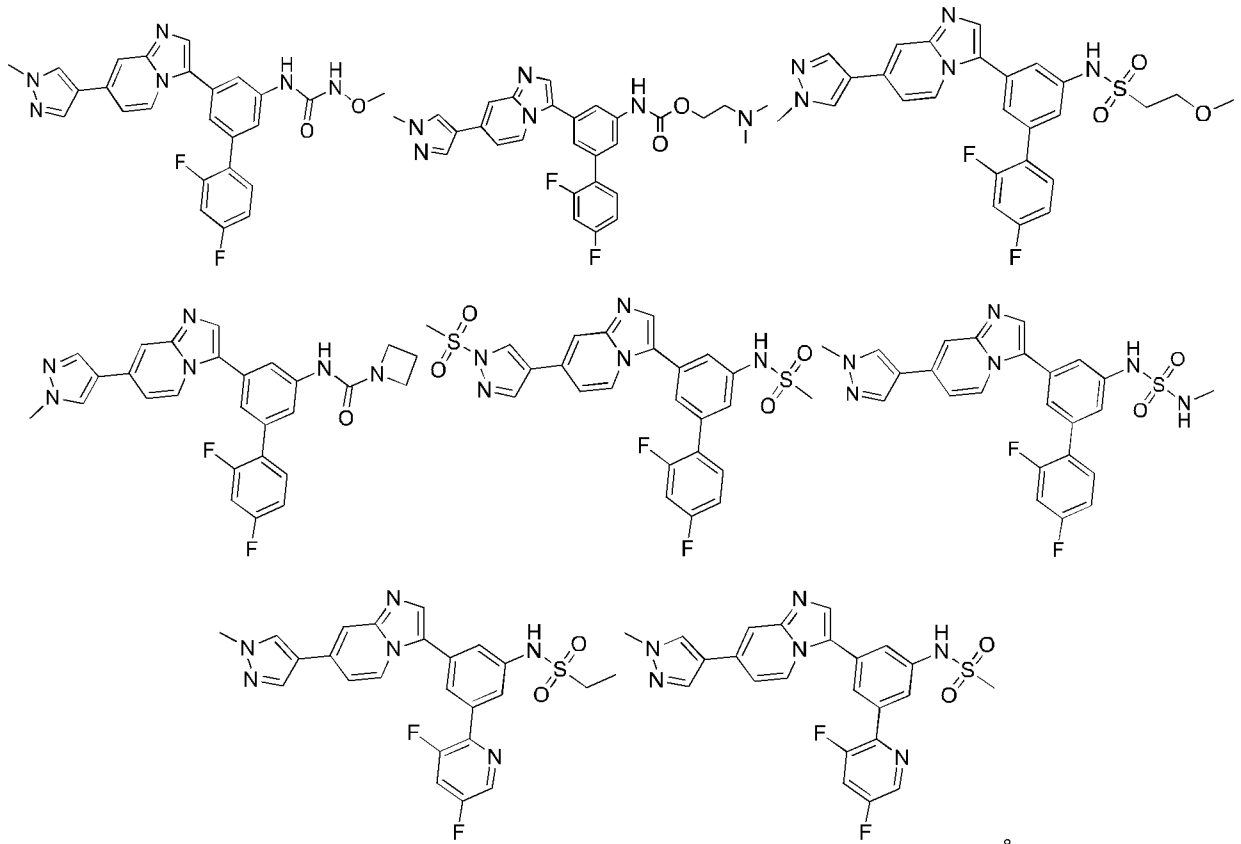
T₁ 选自 CH 和 N;

R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 如权利要求 16 所定义。

18. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐,







19.一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~18 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

20.根据权利要求 1~18 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 19 所述的组合物在制备 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂相关药物上的应用。

21.根据权利要求 20 所述的应用，其特征在于，所述 FGFR 和 VEGFR 双重抑制剂相关药物是用于实体瘤的药物。

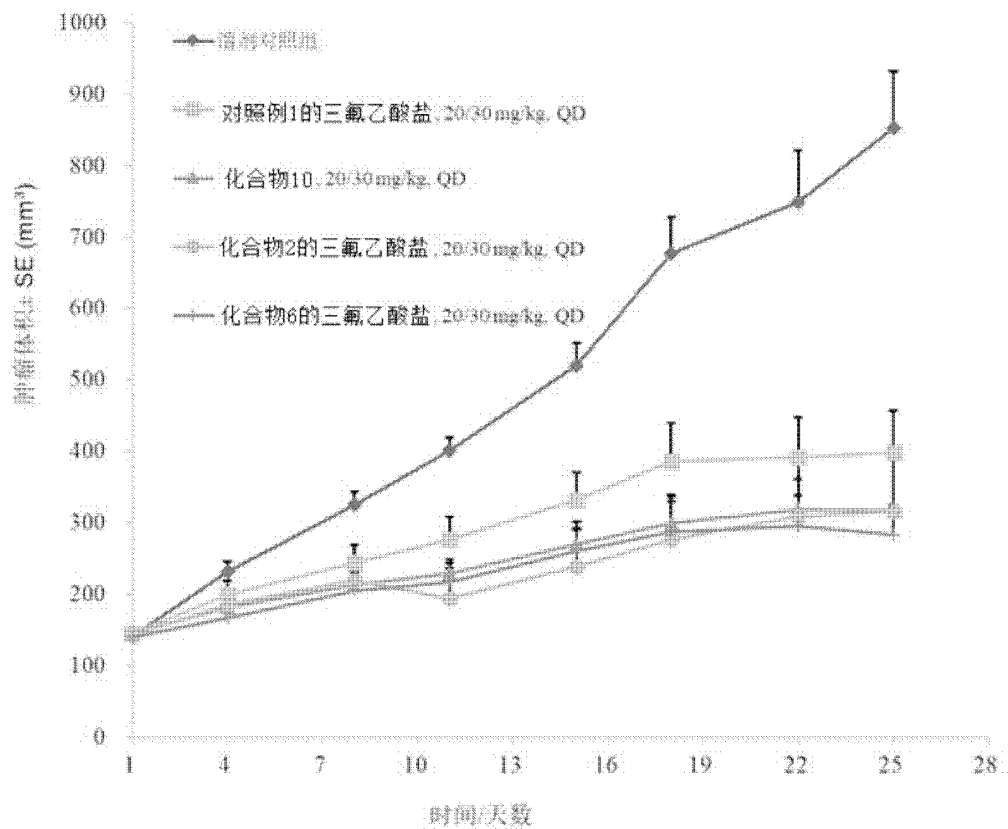


图 1

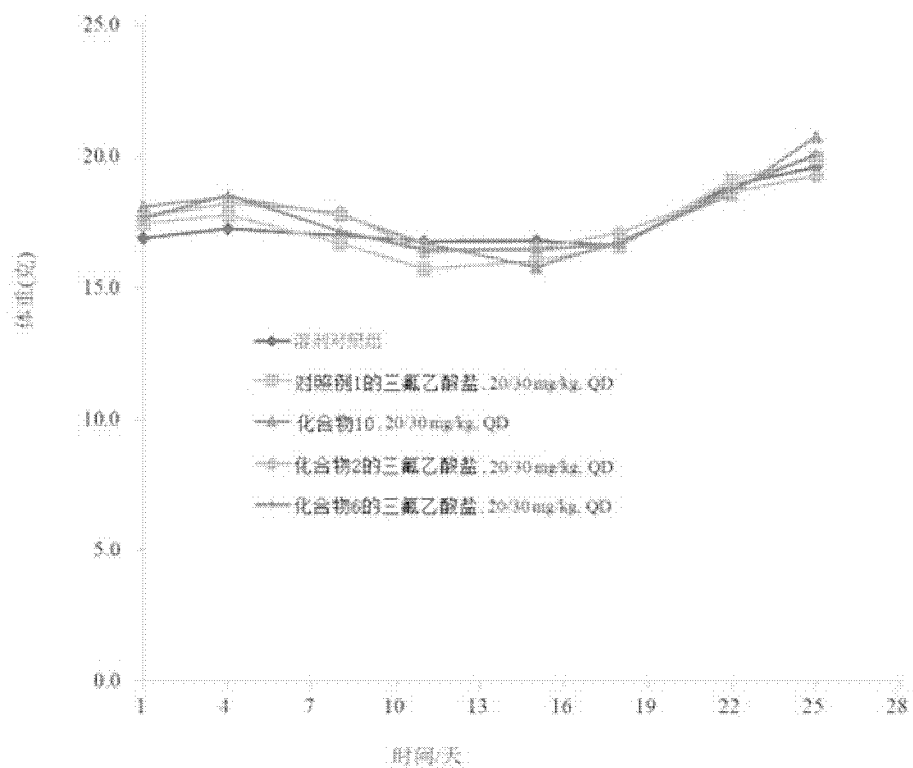


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/130053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: imidazo, pyridin+, VEGFR, FGFR, cancer, 咪唑, 吡啶, 癌, 激酶, 结构式, structural formula

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103958500 A (ORION CORPORATION) 30 July 2014 (2014-07-30) embodiments	1-21
A	CN 1852905 A (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 25 October 2006 (2006-10-25) entire document	1-21
A	CN 101679409 A (ASTEX THERAPEUTICS LTD.) 24 March 2010 (2010-03-24) entire document	1-21
A	WO 2016140717 A1 (MERCK SHARP & DOHME et al.) 09 September 2016 (2016-09-09) entire document	1-21
A	WO 2017024968 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 16 February 2017 (2017-02-16) entire document	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2020

Date of mailing of the international search report

26 March 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/130053

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103958500	A	30 July 2014	PL	2766354	T3	30 November 2016
				CN	103958500	B	27 April 2016
				CO	6950481	A2	20 May 2014
				HU	E030366	T2	29 May 2017
				HK	1200451	A1	07 August 2015
				MD	4582	C1	28 February 2019
				RS	54940	B1	30 November 2016
				NZ	623627	A	24 April 2015
				IL	231484	D0	30 April 2014
				CY	1117905	T1	17 May 2017
				CA	2848197	A1	18 April 2013
				WO	2013053983	A1	18 April 2013
				EP	2766354	A1	20 August 2014
				IN	3159CHN2014	A	03 July 2015
				BR	112014008495	A2	11 April 2017
				JP	2014528469	A	27 October 2014
				PE	18272014	A1	03 December 2014
				US	2016346254	A1	01 December 2016
				PT	2766354	T	17 August 2016
				DK	2766354	T3	27 June 2016
				UA	111382	C2	25 April 2016
				TW	201332990	A	16 August 2013
				US	9447091	B2	20 September 2016
				SI	2766354	T1	31 August 2016
				US	10391082	B2	27 August 2019
				AU	2012322572	B2	10 November 2016
				US	2018250272	A1	06 September 2018
				SG	11201400792 Y	A	26 September 2014
				MX	2014004307	A	05 December 2014
				GE	P20166484	B	25 May 2016
				ME	02453	B	20 September 2016
				WO	2013053983	A8	03 April 2014
				JP	5890027	B2	22 March 2016
				MD	4582	B1	31 July 2018
				AR	088293	A1	21 May 2014
				CL	2014000887	A1	25 July 2014
				SM	T201600238	B	31 August 2016
				AU	2012322572	A1	03 April 2014
				MD	20140047	A2	30 September 2014
				EP	2766354	B1	18 May 2016
				EA	026183	B1	31 March 2017
				ES	2587873	T3	27 October 2016
				EA	201490759	A1	29 August 2014
				US	2015011548	A1	08 January 2015
				PE	20141827	A1	03 December 2014
				TW	I567066	B	21 January 2017
				IL	231484	A	30 April 2017
				MX	344025	B	01 December 2016
				HR	P20160623	T1	01 July 2016
CN	1852905	A	25 October 2006	AU	2004268949	A1	10 March 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/130053

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				RU	2006108803 A	27 September 2007
				AP	200603549 A0	30 April 2006
				US	7521448 B2	21 April 2009
				UA	82395 C2	10 April 2008
				AP	200603549 D0	30 April 2006
				KR	20060121818 A	29 November 2006
				EP	1664021 A1	07 June 2006
				BR	PI0413746 A	24 October 2006
				JP	4769720 B2	07 September 2011
				AR	045387 A1	26 October 2005
				CA	2535896 A1	10 March 2005
				NO	20060664 L	16 May 2006
				WO	2005021531 A1	10 March 2005
				TW	200524905 A	01 August 2005
				NO	20060664 A	16 May 2006
				IS	8319 A	21 February 2006
				JP	2007502821 A	15 February 2007
				MX	PA06002018 A	31 May 2006
				US	2006189629 A1	24 August 2006
				IL	173614 D0	05 July 2006
CN	101679409	A	24 March 2010	CA	2672213 C	16 February 2016
				US	2010093718 A1	15 April 2010
				NO	342865 B1	20 August 2018
				CN	101679409 B	26 November 2014
				AU	2007337895 A1	03 July 2008
				HR	P20151398 T1	12 February 2016
				EP	2121687 A2	25 November 2009
				WO	2008078100 A2	03 July 2008
				WO	2008078100 A3	13 November 2008
				AU	2007337895 C1	31 July 2014
				US	8513276 B2	20 August 2013
				CA	2672213 A1	03 July 2008
				PL	2121687 T3	31 March 2016
				JP	5442449 B2	12 March 2014
				CY	1117319 T1	26 April 2017
				NO	20092658 L	17 September 2009
				JP	2010513448 A	30 April 2010
				EP	2121687 B1	14 October 2015
				MX	2009006704 A	30 June 2009
				AU	2007337895 B2	30 January 2014
				NO	20092658 A	17 September 2009
WO	2016140717	A1	09 September 2016	JP	2018512391 A	17 May 2018
				WO	2016141218 A1	09 September 2016
				KR	20170122809 A	06 November 2017
				CA	2978226 A1	09 September 2016
				AU	2015384801 A1	07 September 2017
				US	2018092901 A1	05 April 2018
WO	2017024968	A1	16 February 2017	CN	107922349 A	17 April 2018
				US	10519133 B2	31 December 2019
				JP	2018531218 A	25 October 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/130053

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 3333157 A4	17 October 2018
		EP 3333157 A1	13 June 2018
		US 2018222886 A1	09 August 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/130053

A. 主题的分类 C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) WPI, EPDOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS:imidazo, pyridin+, VEGFR, FGFR, cancer, 咪唑, 吡啶, 癌, 激酶, 结构式																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 103958500 A (奥赖恩公司) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 实施例</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1852905 A (OSI制药公司) 2006年 10月 25日 (2006 - 10 - 25) 全文</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101679409 A (ASTEX治疗学有限公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 全文</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016140717 A1 (MERCK SHARP & DOHME等) 2016年 9月 9日 (2016 - 09 - 09) 全文</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017024968 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2017年 2月 16日 (2017 - 02 - 16) 全文</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 103958500 A (奥赖恩公司) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 实施例	1-21	A	CN 1852905 A (OSI制药公司) 2006年 10月 25日 (2006 - 10 - 25) 全文	1-21	A	CN 101679409 A (ASTEX治疗学有限公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 全文	1-21	A	WO 2016140717 A1 (MERCK SHARP & DOHME等) 2016年 9月 9日 (2016 - 09 - 09) 全文	1-21	A	WO 2017024968 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2017年 2月 16日 (2017 - 02 - 16) 全文	1-21
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
A	CN 103958500 A (奥赖恩公司) 2014年 7月 30日 (2014 - 07 - 30) 实施例	1-21																		
A	CN 1852905 A (OSI制药公司) 2006年 10月 25日 (2006 - 10 - 25) 全文	1-21																		
A	CN 101679409 A (ASTEX治疗学有限公司) 2010年 3月 24日 (2010 - 03 - 24) 全文	1-21																		
A	WO 2016140717 A1 (MERCK SHARP & DOHME等) 2016年 9月 9日 (2016 - 09 - 09) 全文	1-21																		
A	WO 2017024968 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC) 2017年 2月 16日 (2017 - 02 - 16) 全文	1-21																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2020年 2月 27日		国际检索报告邮寄日期 2020年 3月 26日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 陈宁 电话号码 86-(10)-53962316																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/130053

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103958500	A	2014年 7月 30日	PL	2766354	T3	2016年 11月 30日
				CN	103958500	B	2016年 4月 27日
				CO	6950481	A2	2014年 5月 20日
				HU	E030366	T2	2017年 5月 29日
				HK	1200451	A1	2015年 8月 7日
				MD	4582	C1	2019年 2月 28日
				RS	54940	B1	2016年 11月 30日
				NZ	623627	A	2015年 4月 24日
				IL	231484	D0	2014年 4月 30日
				CY	1117905	T1	2017年 5月 17日
				CA	2848197	A1	2013年 4月 18日
				WO	2013053983	A1	2013年 4月 18日
				EP	2766354	A1	2014年 8月 20日
				IN	3159CHN2014	A	2015年 7月 3日
				BR	112014008495	A2	2017年 4月 11日
				JP	2014528469	A	2014年 10月 27日
				PE	18272014	A1	2014年 12月 3日
				US	2016346254	A1	2016年 12月 1日
				PT	2766354	T	2016年 8月 17日
				DK	2766354	T3	2016年 6月 27日
				UA	111382	C2	2016年 4月 25日
				TW	201332990	A	2013年 8月 16日
				US	9447091	B2	2016年 9月 20日
				SI	2766354	T1	2016年 8月 31日
				US	10391082	B2	2019年 8月 27日
				AU	2012322572	B2	2016年 11月 10日
				US	2018250272	A1	2018年 9月 6日
				SG	11201400792Y	A	2014年 9月 26日
				MX	2014004307	A	2014年 12月 5日
				GE	P20166484	B	2016年 5月 25日
				ME	02453	B	2016年 9月 20日
				WO	2013053983	A8	2014年 4月 3日
				JP	5890027	B2	2016年 3月 22日
				MD	4582	B1	2018年 7月 31日
				AR	088293	A1	2014年 5月 21日
				CL	2014000887	A1	2014年 7月 25日
				SM	T201600238	B	2016年 8月 31日
				AU	2012322572	A1	2014年 4月 3日
				MD	20140047	A2	2014年 9月 30日
				EP	2766354	B1	2016年 5月 18日
				EA	026183	B1	2017年 3月 31日
				ES	2587873	T3	2016年 10月 27日
				EA	201490759	A1	2014年 8月 29日
				US	2015011548	A1	2015年 1月 8日
				PE	20141827	A1	2014年 12月 3日
				TW	1567066	B	2017年 1月 21日
				IL	231484	A	2017年 4月 30日
				MX	344025	B	2016年 12月 1日
				HR	P20160623	T1	2016年 7月 1日
CN	1852905	A	2006年 10月 25日	AU	2004268949	A1	2005年 3月 10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/130053

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	公布日 (年/月/日)
						RU 2006108803 A	2007年 9月 27日
						AP 200603549 A0	2006年 4月 30日
						US 7521448 B2	2009年 4月 21日
						UA 82395 C2	2008年 4月 10日
						AP 200603549 D0	2006年 4月 30日
						KR 20060121818 A	2006年 11月 29日
						EP 1664021 A1	2006年 6月 7日
						BR PI0413746 A	2006年 10月 24日
						JP 4769720 B2	2011年 9月 7日
						AR 045387 A1	2005年 10月 26日
						CA 2535896 A1	2005年 3月 10日
						NO 20060664 L	2006年 5月 16日
						WO 2005021531 A1	2005年 3月 10日
						TW 200524905 A	2005年 8月 1日
						NO 20060664 A	2006年 5月 16日
						IS 8319 A	2006年 2月 21日
						JP 2007502821 A	2007年 2月 15日
						MX PA06002018 A	2006年 5月 31日
						US 2006189629 A1	2006年 8月 24日
						IL 173614 D0	2006年 7月 5日
CN	101679409	A	2010年 3月 24日			CA 2672213 C	2016年 2月 16日
						US 2010093718 A1	2010年 4月 15日
						NO 342865 B1	2018年 8月 20日
						CN 101679409 B	2014年 11月 26日
						AU 2007337895 A1	2008年 7月 3日
						HR P20151398 T1	2016年 2月 12日
						EP 2121687 A2	2009年 11月 25日
						WO 2008078100 A2	2008年 7月 3日
						WO 2008078100 A3	2008年 11月 13日
						AU 2007337895 C1	2014年 7月 31日
						US 8513276 B2	2013年 8月 20日
						CA 2672213 A1	2008年 7月 3日
						PL 2121687 T3	2016年 3月 31日
						JP 5442449 B2	2014年 3月 12日
						CY 1117319 T1	2017年 4月 26日
						NO 20092658 L	2009年 9月 17日
						JP 2010513448 A	2010年 4月 30日
						EP 2121687 B1	2015年 10月 14日
						MX 2009006704 A	2009年 6月 30日
						AU 2007337895 B2	2014年 1月 30日
						NO 20092658 A	2009年 9月 17日
WO	2016140717	A1	2016年 9月 9日			JP 2018512391 A	2018年 5月 17日
						WO 2016141218 A1	2016年 9月 9日
						KR 20170122809 A	2017年 11月 6日
						CA 2978226 A1	2016年 9月 9日
						AU 2015384801 A1	2017年 9月 7日
						US 2018092901 A1	2018年 4月 5日
WO	2017024968	A1	2017年 2月 16日			CN 107922349 A	2018年 4月 17日
						US 10519133 B2	2019年 12月 31日
						JP 2018531218 A	2018年 10月 25日

国际申请号
PCT/CN2019/130053

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 3333157 A4	2018年 10月 17日
		EP 3333157 A1	2018年 6月 13日
		US 2018222886 A1	2018年 8月 9日