

(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
2019 年 2 月 21 日 (21.02.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/034076 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/100638

(22) 国际申请日: 2018 年 8 月 15 日 (15.08.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710698086.3 2017年8月15日 (15.08.2017) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司
(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江
苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务
办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 王一恺(WANG, Yikai); 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)。 陈琳琳(CHEN, Linlin);
中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai
200131 (CN)。 冯韬(FENG, Tao); 中国上海市浦
东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。
黄荣新(HUANG, Rongxin); 中国上海市浦东新
区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 李秋
(LI, Qiu); 中国上海市浦东新区富特中路288号,
Shanghai 200131 (CN)。 李德尧(LI, Deyao); 中国
上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131
(CN)。 孙继奎(SUN, Jikui); 中国上海市浦东新
区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 徐洋
洋(XU, Yangyang); 中国上海市浦东新区富特中
路288号, Shanghai 200131 (CN)。 李婕(LI, Jie);
中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai
200131 (CN)。 黎健(LI, Jian); 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:

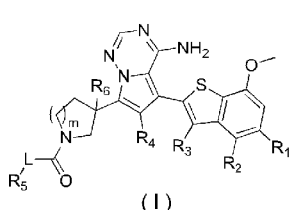
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则
4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: FGFR INHIBITOR AND MEDICAL APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: FGFR抑制剂及其医药用途



(57) Abstract: Provided is a FGFR inhibitor, designating a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided is the application of a drug for treating solid tumors, such as FGFR related diseases.

(57) 摘要: 一种FGFR抑制剂, 为式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐。以及其在制备治疗与FGFR相关的疾病例如实体瘤的药物中的应用。

WO 2019/034076 A1

FGFR 抑制剂及其医药用途

本申请主张如下优先权：

CN201710698086.3，申请日 2017-08-15。

技术领域

本发明涉及一类 FGFR 抑制剂，及其在制备治疗与 FGFR 相关疾病的药物中的应用。具体涉及式（I）所示化合物及其药学上可接受的盐。

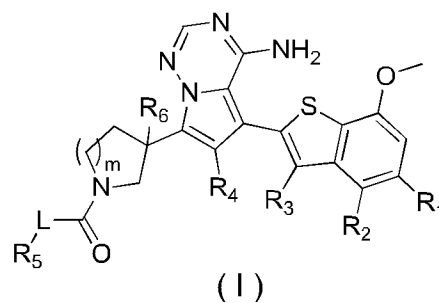
背景技术

成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 是成纤维细胞生长因子 (FGF) 信号传导的受体，其家族由四个成员 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4) 组成，为由细胞外免疫球蛋白 (Ig) 样结构域、疏水性跨膜区域和包括酪氨酸激酶区域的细胞内部分所组成的糖蛋白。成纤维细胞生长因子 (FGF) 通过这些受体 (FGFR) 在细胞增殖、细胞分化、细胞迁移和血管生成等许多生理学调节过程中发挥重要作用。有许多证据将 FGF 信号通路异常（高表达、基因扩增、基因突变、染色体重组等）与肿瘤细胞增殖、迁移、入侵和血管形成等许多病理过程直接相关联。因此，FGFR 成为了一类重要治疗靶点，吸引了广泛的研发兴趣。

WO2015008844 专利中报道了一系列对 FGFR 有抑制活性的化合物，包括参考化合物 1 和 2。WO2013124316、WO2013087647、US20130158000 专利中报道了一系列对 FGFR 有抑制活性的化合物，包含本发明中使用的苯并噻吩结构，以及参考化合物 3。

发明内容

本发明提供了式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

m 选自 1 或 2；

L 选自：单键、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；

R₁ 选自 H、卤素、OH、NH₂，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R₂ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂；

R₃ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R₄ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R₅ 选自 H，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4~6 元杂环烷基；

R₆ 选自 H、卤素、OH、NH₂，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的 C₁₋₃ 烷基；

R 选自：F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、N(CH₃)₂、；

所述 C₁₋₃ 杂烷基、4~6 元杂环烷基之“杂”分别独立地选自：-NH-、N、-O-、-S-；

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

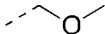
本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H、卤素、OH、NH₂，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基，R 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me、。

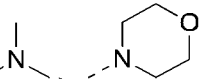
本发明的一些方案中，上述 R₃ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基，R 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₃ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、、。

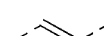
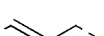
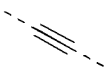
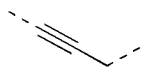
本发明的一些方案中，上述 R₄ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷基氨基，R 如本发明所定义。

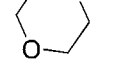
本发明的一些方案中，上述 R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、、。

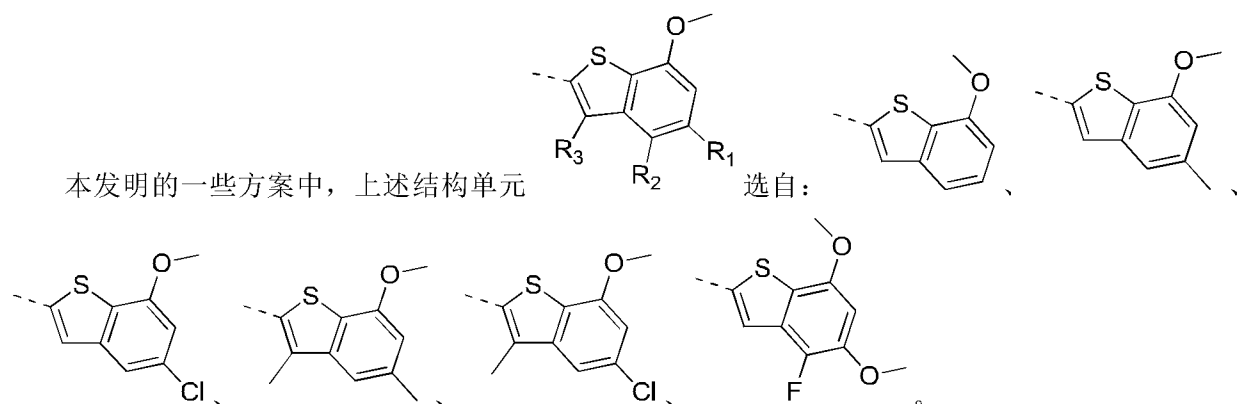
8. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₅ 选自 H，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基氨基、吗啉基，R 如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自：H、Me、Et、、、。

本发明的一些方案中，上述 R₆ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me。

本发明的一些方案中，上述 L 选自：单键、、、、。

本发明的一些方案中，上述结构单元  选自：、、、、。



本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 H、卤素、OH、 NH_2 ，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_1 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、Me、 $-O-$ ，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 CF_3 、 $-O-$ 、 $-N-$ ，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、卤素、OH、 NH_2 、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基，其他变量如上述所定义。

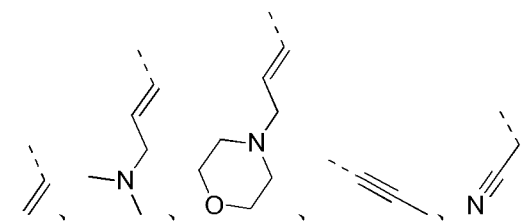
本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、Me、 CF_3 、 $-O-$ 、 $-N-$ ，其他变量如上述所定义。

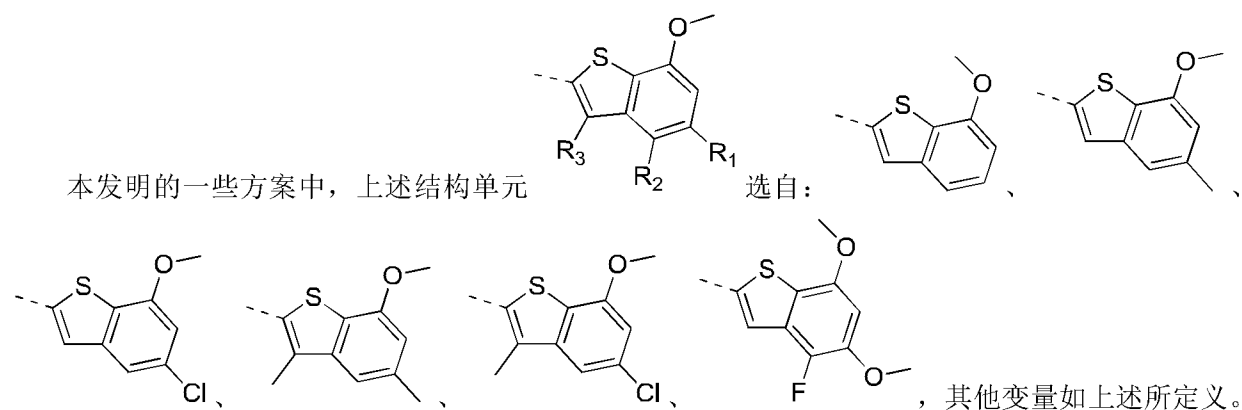
8. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_5 选自 H，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基氨基、吗啉基，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_5 选自：H、Me、Et、 $-CN$ 、 $-N-$ 、 $-N-$ 、 $-N-$ ，其他变量如上述所定义。

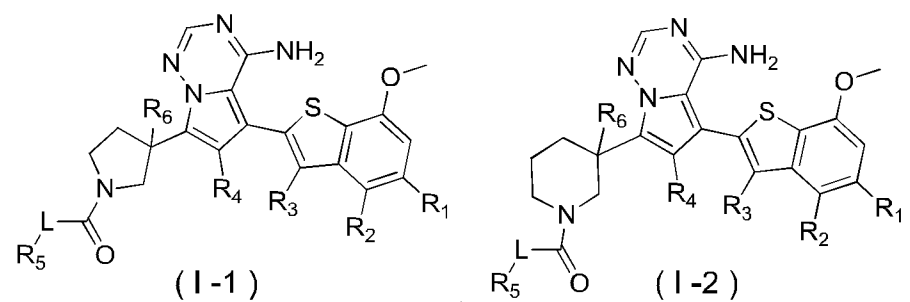
本发明的一些方案中，上述 R_6 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、Me，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述 L 选自：单键、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-$ ，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元 R_5 选自：，其他变量如上述所定义。

本发明的一些方案中，上述结构单元选自：，其他变量如上述所定义。

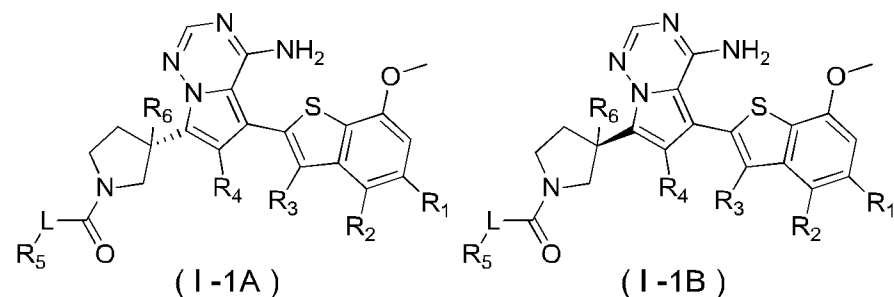
本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：

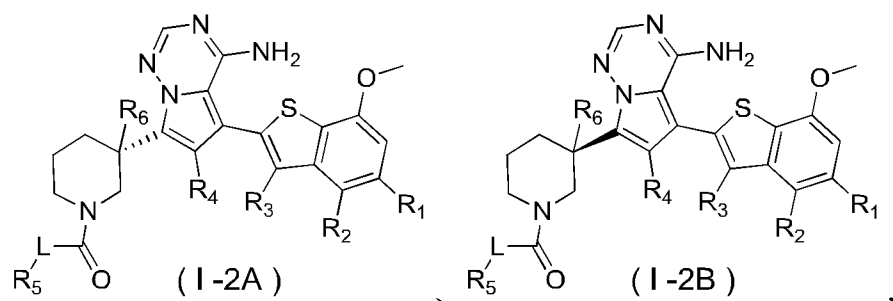


其中，

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 L 如上述所定义。

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：



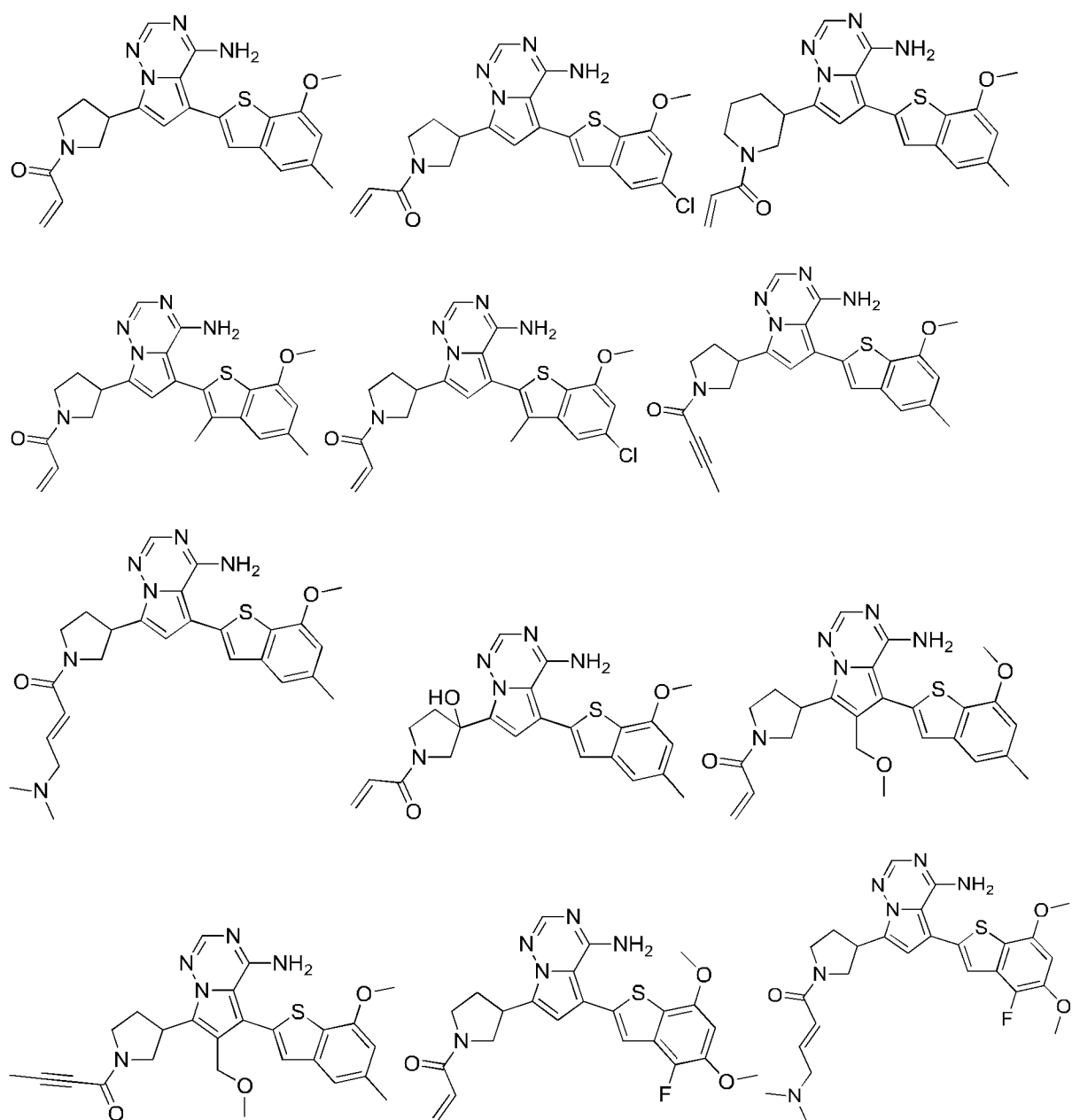


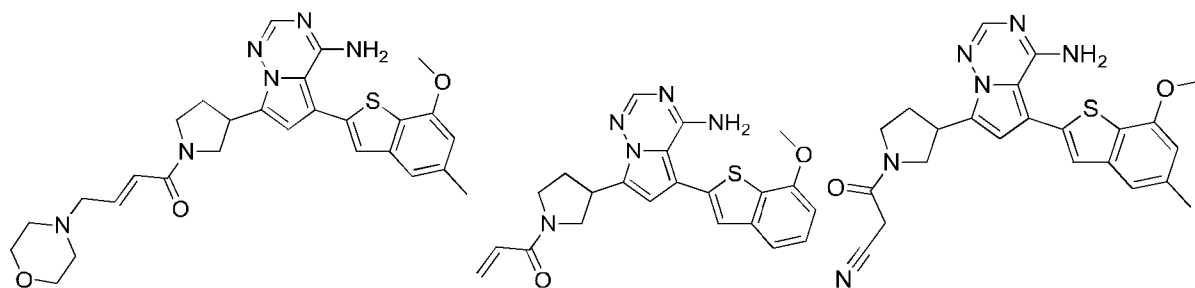
其中,

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和L如上述所定义。

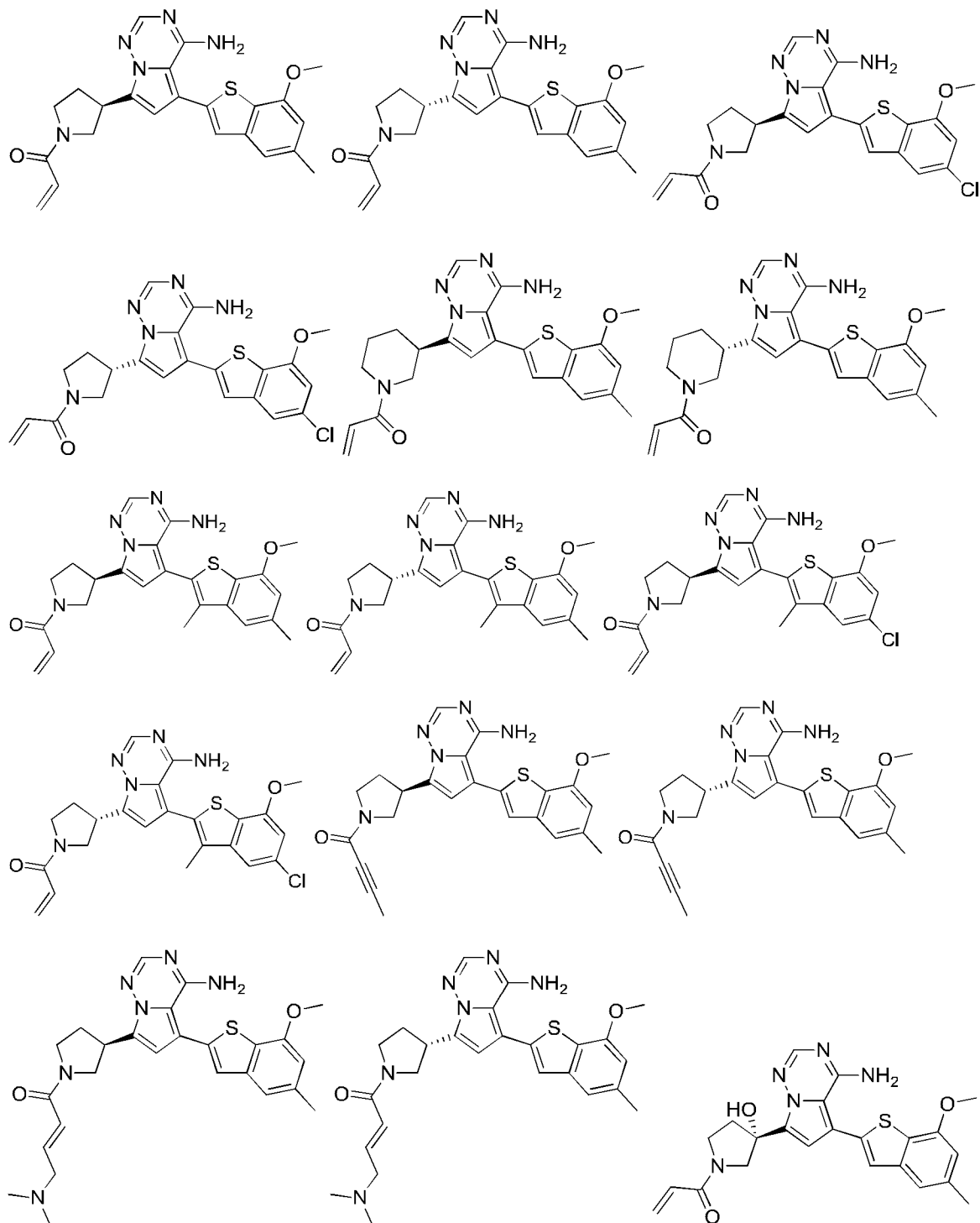
本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

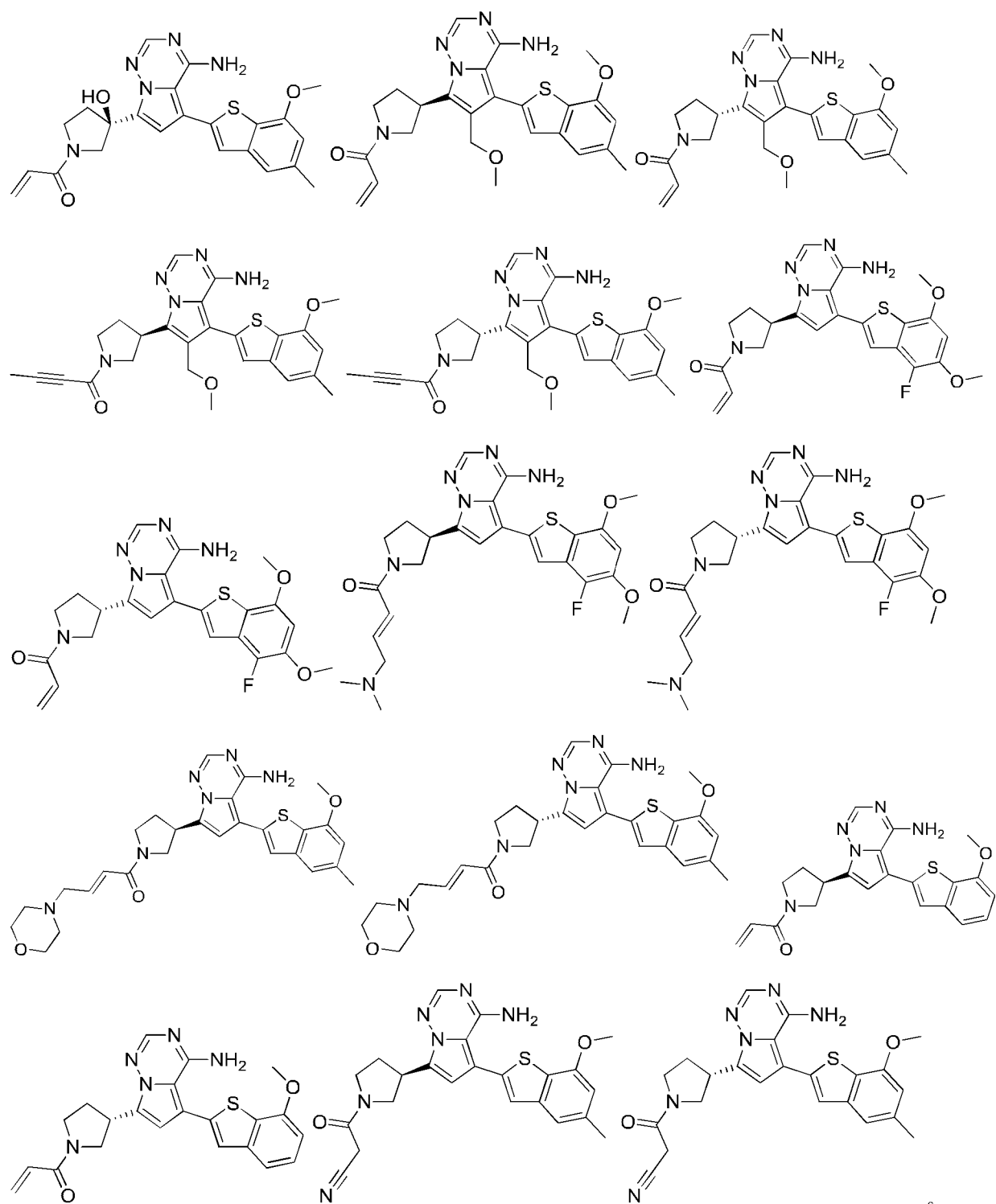
本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐:





本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：





本发明还提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或上述组合物在制备治疗 FGFR 相关疾病药物中的应用。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或上述组合物在制备治疗 FGFR 相关疾病药物中的应用。

本发明的一些发方案中，上述 FGFR 相关疾病指实体瘤。

技术效果

本发明中部分化合物对野生型和突变型 FGFR 展现出更高的抑制活性。

相关定义

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。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们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“药学上可接受的盐”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。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。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。药学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（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。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。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨

酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

本发明的药学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。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型，用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 ()，或用波浪线 () 表示直形实线键 () 和直形虚线键 ()。

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体过量（ee 值）为 80%。

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（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。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。

“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。

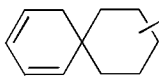
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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。

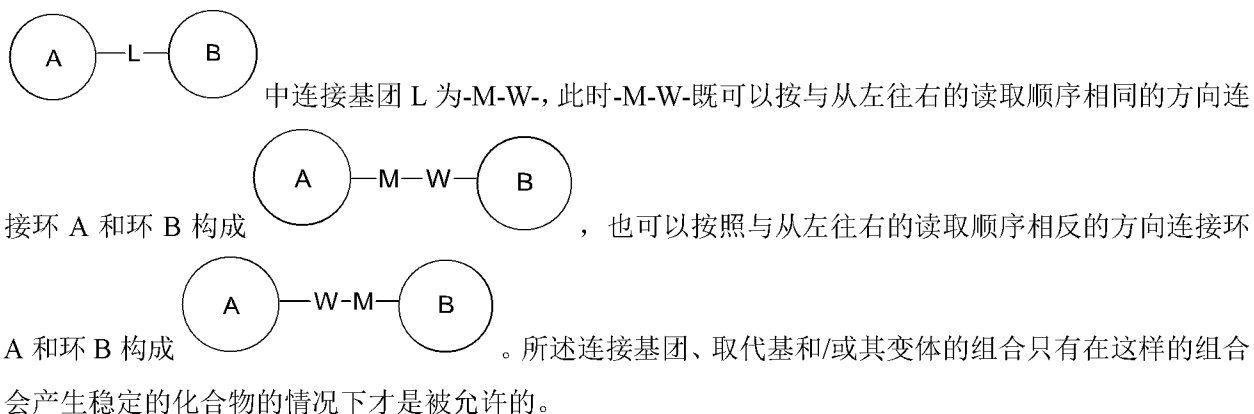
当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(\text{CRR})_0-$ ，表示该连接基团为单键。

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。当一个取代基可以连接到一个环上的一个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

合，例如，结构单元  或  表示取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。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，



除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子。除非另有规定，该环任选地包含 1~3 个杂原子。因此，“5~7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的（芳族的），它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子，其中上述任意杂环可以耦合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。氮原子可以是取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基）。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是，当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是，杂环中 S 及 O 原子的总数不超过 1。如本文所用，术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂环基的芳香环，它包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮原子可以是取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基）。氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。值得注意的是，芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子（即 C、O、N 或 S）连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、

苯并巯基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢噌啉基、2H, 6H-1, 5, 2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、吡唑烯基、二氢吡唑基、中氮茛基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、蔡啉基，八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟吡唑基、噻啉基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啉基、哌啉酮基、4-哌啉酮基、胡椒基、蝶啉基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡嗪基、吡啉并恶唑、吡啉并咪唑、吡啉并噻唑、吡啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、4H-噻嗪基、噻啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、芳基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的（如烷基）、单元或多元不饱和的（如烯基、炔基、芳基），可以是单取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₂ 表示 1 至 12 个碳，C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂；C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂）。 “烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2, 4-戊二烯基、3-（1, 4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基，3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链

的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自 B、O、N 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置,包括该烃基附着于分子其余部分的位置,但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃ 和 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定,术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外,就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括 1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基,1-哌嗪基和 2-哌嗪基。

除非另有规定,术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基,可以是单取代(如-CH₂F)或多取代的(如-CF₃),可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me),乙基(Et),丙基(如,n-丙基和 异丙基),丁基(如,n-丁基,异丁基,s-丁基,t-丁基),戊基(如,n-戊基,异戊基,新戊基)等。

除非另有规定,“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基,丙烯基,丁烯基,戊烯基,己烯基,丁间二烯基,戊间二烯基,己间二烯基等。

除非另有规定,“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基等。

除非另有规定,环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基,任何碳原子都是饱和的,可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定,术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外,术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。除非另有规定,卤代烷基的实例包括但不仅限于:三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基,和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基,除非另有规定,C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、

正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

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。

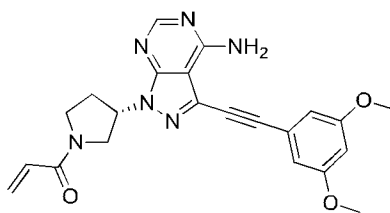
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 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*-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。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

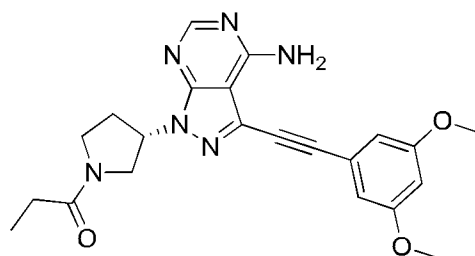
下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

参考例 1: WXR1



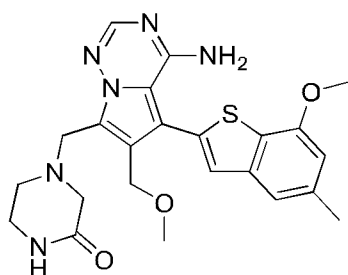
化合物 WXR1 参照专利 WO2015008844 报道的路线合成。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.40 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 6.74-6.52 (m, 2 H), 6.20-6.16 (m, 1 H), 5.74-5.69 (m, 1 H), 5.45-5.61 (m, 1 H), 4.12-3.90 (m, 2 H), 3.90-3.79 (m, 8H), 2.47-2.30 (m, 2H). MS *m/z* : 419.1 [M+H]⁺

参考例 2: WXR2

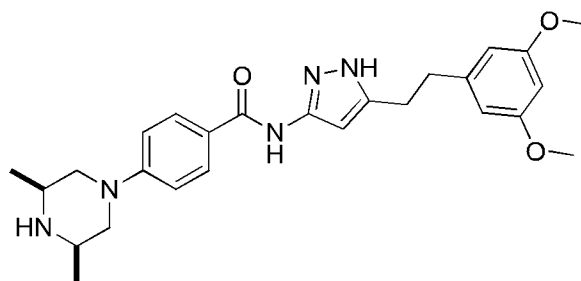


化合物 WXR1 参照专利 WO2015008844 报道的路线合成。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.28 (s, 1H), 6.83 (br s, 2H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.65 - 5.44 (m, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 3H). MS m/z : 421.1 [M+H]⁺

参考例 3: WXR3

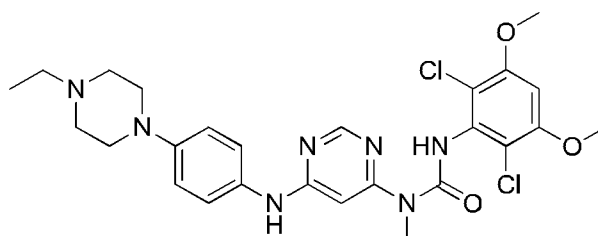


参考例 4: AZD4547 的合成



AZD4547 参照专利 WO2009153592 报道的路线合成。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ : 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.37 (s, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 6.31 (s, 1 H), 4.12 - 4.09 (m, 2 H), 3.74 (s, 6 H), 3.51 - 3.48 (m, 2 H), 2.99 - 2.93 (m, 4 H), 2.84 (t, J = 12.4 Hz, 2 H), 1.42 (d, J = 6.4 Hz, 6 H). MS m/z : 464.4 [M+H]⁺

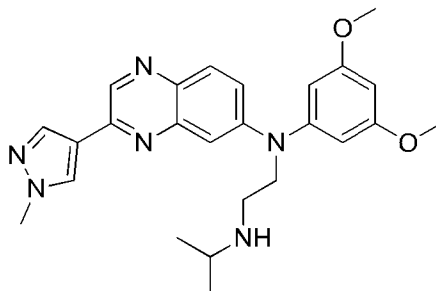
参考例 5: BGJ398 的合成



BGJ398 参照专利 WO2006000420 报道的路线合成。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ : 8.40 (s, 1 H), 7.46

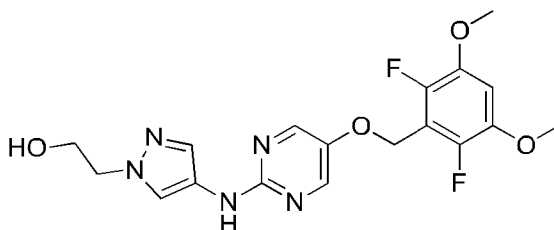
(d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 3.96 (s, 6 H), 3.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 3.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.33 - 3.20 (m, 4 H), 3.08 (t, $J = 12.4$ Hz, 2 H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H). MS m/z : 560.1 $[M+H]^+$

参考例 6: JNJ493



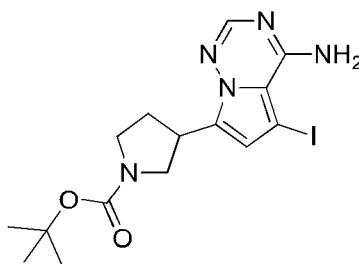
JNJ493 从上海皓元生物科技有限公司购买得到 (CAS: 1346242-81-6)。 ^1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 2.4, 9.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.53 - 6.43 (m, 3H), 4.08 - 3.97 (m, 5H), 3.80 (s, 6H), 2.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). MS m/z : 447.2 $[M+H]^+$

参考例 7: WXR4

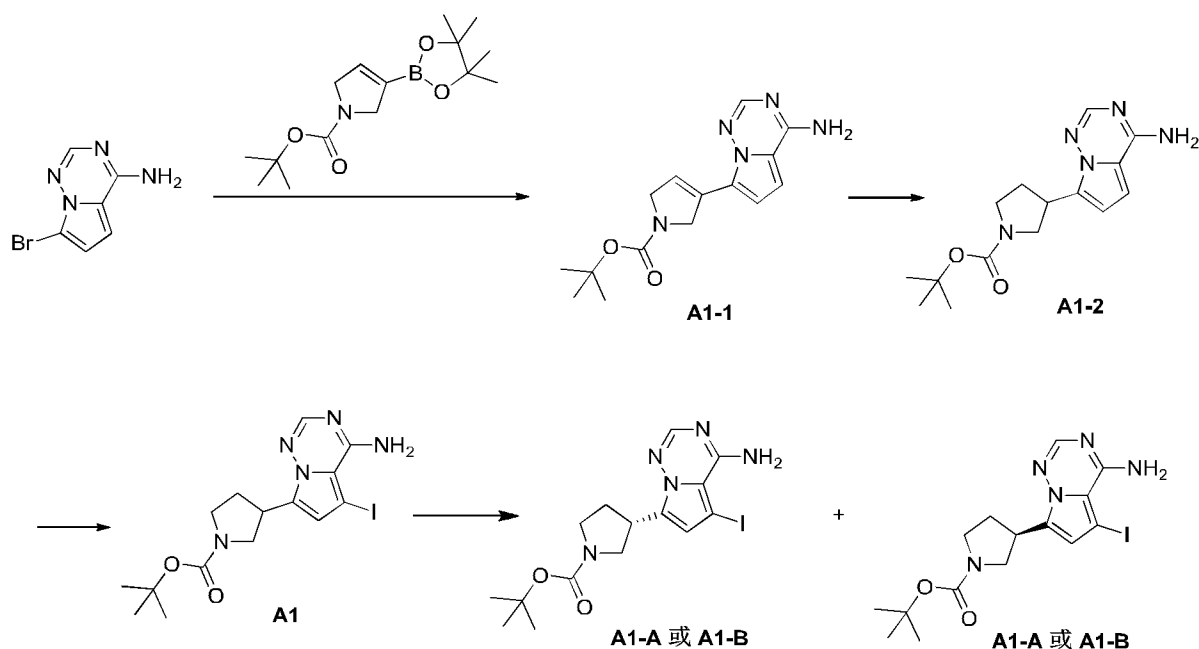


化合物 WXR4 参照专利 US20140142084 报道的路线合成。 ^1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ : 8.41 (s, 2 H), 8.13 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 6.98 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.34 (t, $J = 5.0$ Hz, 2 H), 3.95 (t, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 6 H). MS m/z : 408.1 $[M+H]^+$

中间体 A1:



合成路线:



步骤 1: 化合物 A1-1 的合成

在室温下, 先将 4-氨基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (3.00 g, 14.1 mmol, 1.00 eq) 溶于 1,4-二氧六环(40 mL)和水(8 mL)的混合溶液中, 再依次将 N-Boc-2,5-二氢-1H-吡咯-1 嘧哪醇-硼酸酯 (4.36 g, 14.8 mmol, 1.05 eq) 磷酸钾 (8.97 g, 42.2 mmol, 3.00 eq) 和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (1.03 g, 1.41 mmol, 0.10 eq) 加入到该混合溶液中。在氮气保护下, 将反应液加热至 80 °C 搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液降至 25 °C, 倒入 20 mL 水中, 有黑色固体生成, 过滤收集黑色固体, 然后溶于二氯甲烷/甲醇 (100 mL, 5/1) 混合溶液中, 再次过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 通过减压旋转蒸发除去有机溶剂得到粗品。粗品用乙酸乙酯 (30 mL) 打浆, 过滤得化合物 A1-1。LCMS (ESI) m/z : 302.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ = 8.05 (s, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 1H), 6.72 - 6.54 (m, 2H), 4.67 - 4.49 (m, 2H), 4.44 - 4.30 (m, 2H).

步骤 2: 化合物 A1-2 的合成

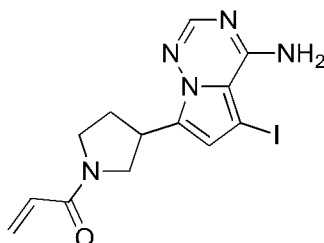
在室温下, 将氢氧化钡 (615 mg, 438 μ mol) 加入到 A1-1 (1.20 g, 3.98 mmol, 1.00 eq) 的甲醇 (30 mL) 溶液中。用氢气置换 3 次, 将反应液加热至 50 °C, 在 50 psi 氢气条件下, 搅拌 2 小时后, 将反应液冷却到室温, 过滤除去催化剂, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得 A1-2。 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.80 (s, 1H), 6.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 2H), 2.39 - 2.36 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.49 (d, J = 3.6 Hz, 9H).

步骤 3: 化合物 A1 的合成

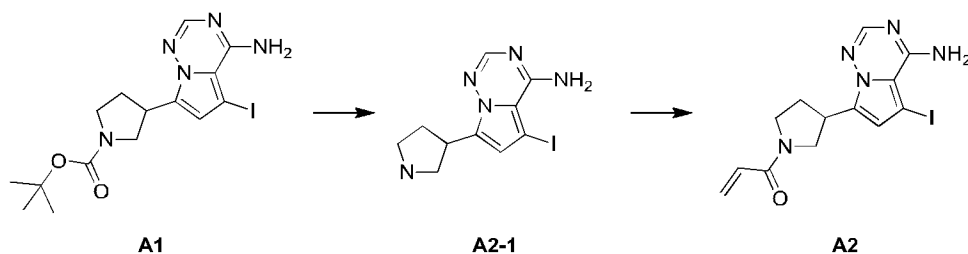
在室温下, 将碘代丁二酰亚胺 (26.7 g, 119 mmol, 3.00 eq) 分批加入到 A1-2 (12.0 g, 39.6 mmol, 1.00 eq) 的 N,N 二甲基甲酰胺 (150 mL) 溶液中。反应液在室温下搅拌 1 小时后, 将反应液缓慢加入冰水 (200 mL) 中, 有固体生成, 过滤除去溶剂, 滤饼减压旋转蒸发干燥后得化合物 A1。化合物 A1 经手性拆分 (柱子: IC(250mm*50mm,10 μ m); 流动相: [0.1%氨水/乙醇]; B%: 30%-30%) 得到化合物 A1-A(保留时间

2.94 分钟) 和化合物 A1-B (保留时间 3.28 分钟)。

中间体 A2:



合成路线:



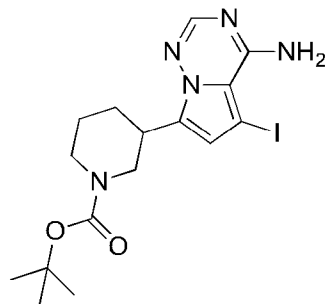
步骤 1: 化合物 A2-1 的合成

在室温下, 将盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 20.00 mL, 6.87 eq) 缓慢加入到溶有 A1 (5.00 g, 11.65 mmol, 1.00 eq) 的乙酸乙酯 (30 mL) 溶液中, 搅拌两小时后将反应液过滤, 滤饼经减压旋转蒸发除去溶剂后得 A2-1 盐酸盐。LCMS (ESI) m/z: 329.9 [M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.11 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.71 - 2.51 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H)。

步骤 2: 化合物 A2 的合成

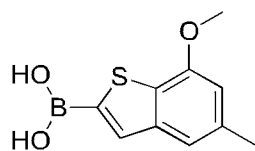
在 0 °C 下, 将三乙胺 (3.60 g, 35.55 mmol, 4.93 mL, 5.00 eq) 和 丙烯酰氯 (707.88 mg, 7.82 mmol, 1.10 eq) 依次加入到 A2-1 (2.60 g, 7.11 mmol, 1.00 eq, 盐酸盐) 的二氯甲烷 (20.00 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时后, 将反应液倒入 50 mL 水溶液中, 分液后, 水相用二氯甲烷 (20 mL x 5) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂得 A2。LCMS (ESI) m/z: 384.0 [M+H]⁺, 406.0 [M+Na]⁺。

中间体 A3:



参考中间体 A1 合成方法。

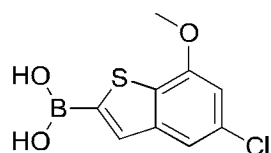
中间体 B1:



合成路线:

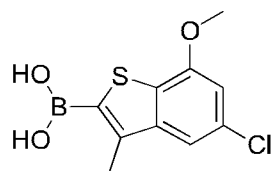
将 7-甲氧基-5-甲基苯并噻吩 (2.00 g, 11.22 mmol, 1.00 eq) 的四氢呋喃 (20.00 mL) 溶液冷却到 -70 °C。向冷却液中缓慢滴加丁基锂的正己烷溶液 (2.5 M, 8.98 mL, 2.00 eq)。滴完后搅拌 1 小时。然后加入三异丙基硼酸 (2.11 g, 11.22 mmol, 1.00 eq)。加完后搅拌 1 小时。滴加水 (10 mL) 淬灭反应。浓缩淬灭的反应混合物除去四氢呋喃。剩余物先用石油醚 (50 mL) 洗涤后, 再用稀盐酸调 pH 值到 5, 有白色固体产生。过滤, 滤饼先用水洗 (50 mL), 再通过真空干燥得中间体 B1。¹H NMR (400 MHz, 氘代氯仿) δ = 7.72 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

中间体 B2:

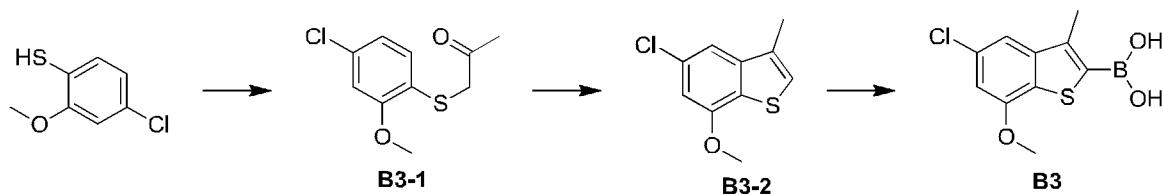


由原料 2-溴-5-氯苯甲醚制备 4-氯-2-甲氧基苯硫酚 (参考文献: J.O. Jilek *et al.*, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, Vol. 43, 1978, p. 1747-1759), 参照 B1 合成方法合成中间体 B2。¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ = 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)

中间体 B3:



合成路线:



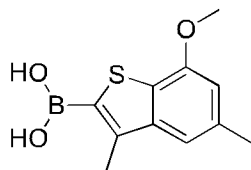
步骤 1: 化合物 B3-1 的合成

在室温下, 将碳酸铯 (149.24 g, 458.06 mmol, 2.00 eq) 加入到 4-氯-2-甲氧基苯硫酚 (40.00 g, 229.03 mmol, 1.00 eq) 和 1-氯丙酮 (31.78 g, 343.55 mmol, 1.50 eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (500.00 mL) 的溶液。在氮气保护下, 搅拌 16 小时后, 将反应液加入到 250 mL 水中, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取 3 次。合并有机相, 用饱和食盐水 (250 mL) 洗涤三次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压旋转蒸发除去有机溶剂得粗品。粗品通过柱层析 (石油醚至石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化得到化合物 B3-1。¹H NMR (400 MHz,

氘代氯仿) $\delta = 7.25$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.84 - 6.80 (m, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

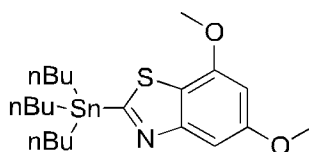
步骤 2-3: 参照 B1 合成方法合成中间体 B3。 ^1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) $\delta = 7.25$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)。

中间体 B4:

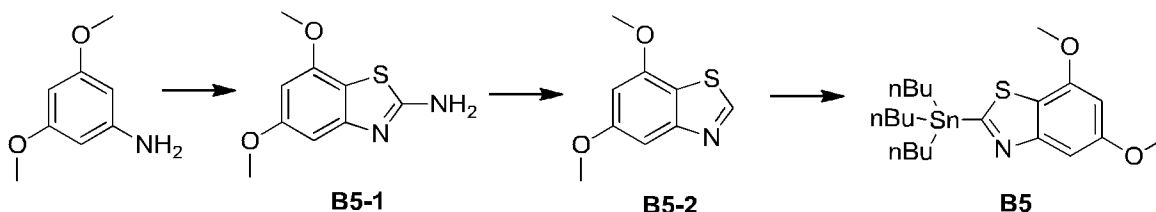


参照化合物 B1 以及 B3 的合成方法合成。 ^1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) $\delta = 7.75$ (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.00 (s, 3H)

中间体 B5:



合成路线:



步骤 1: 化合物 B5-1 的合成

在室温下, 先将 3,5-二甲氧基苯胺 (43.00 g, 280.72 mmol, 1.00 eq) 和硫氰酸铵 (47.01 g, 617.58 mmol, 2.20 eq) 溶于冰乙酸 (500mL) 中, 用冰水浴将反应液降至 10 °C, 将液溴 (43.00 g, 280.72 mmol, 1.00 eq) 在 1 小时内缓慢滴加完毕。反应在氮气保护下搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液倒入 1000 mL 水中, 用 2M 的 NaOH 溶液中和调 pH 至 9, 用二氯甲烷 (500 mL) 萃取 5 次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压旋转蒸发除去溶剂得粗品。粗品通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至乙酸乙酯) 纯化得化合物 B5-1。LCMS (ESI) m/z : 210.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) $\delta = 6.51$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 B5-2 的合成

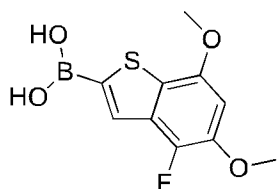
在室温下, 将化合物 B5-1 (5 g, 23.78 mmol, 1 eq) 加到二氧六环 (50 mL) 溶液中, 在室温下加入亚硝酸异戊酯 (4.18 g, 35.67 mmol, 4.80 mL, 1.5 eq), 将反应液加热至 90 °C, 在氮气保护下, 搅拌 1 小时后, 将反应液冷却到室温, 倒入 100 mL 水中, 用二氯甲烷 (20 mL) 萃取 5 次, 合并有机相, 有机相先用无

水硫酸钠干燥, 再通过减压旋转蒸发除去溶剂得粗品。粗品通过柱层析(石油醚至石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 纯化得到化合物 B5-2。LCMS (ESI) m/z : 195.9 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 9.16 (s, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。

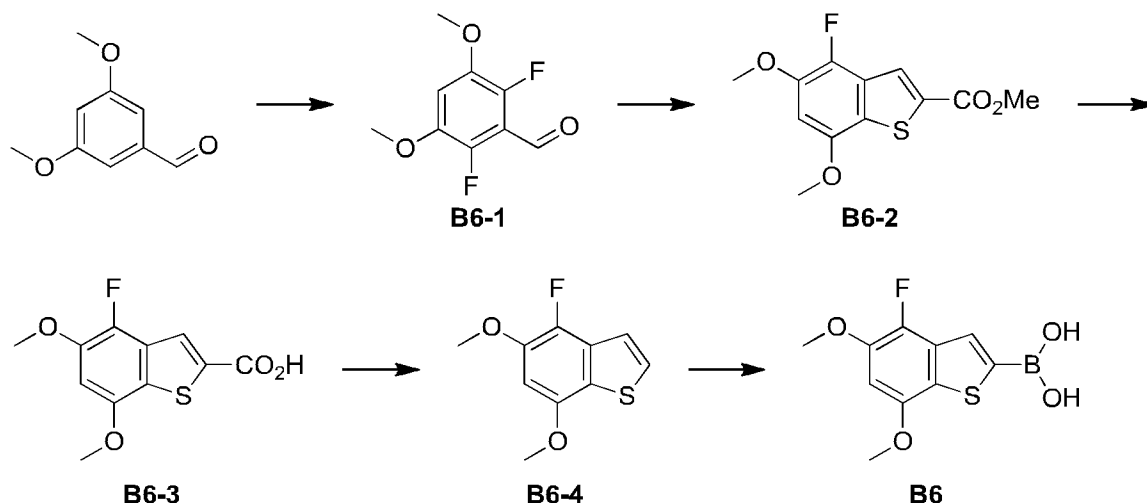
步骤 3: 化合物 B5 的合成

在一个装有搅拌子和低温温度计的 100 mL 三口瓶中, 在氮气保护的条件下, 加入 B5-1 (1 g, 5.12 mmol, 1 eq) 和四氢呋喃 (20 mL), 待体系降温至 -78 °C, 缓缓滴加正丁基锂的正己烷溶液 (2.5 M, 2.46 mL, 1.2 eq) 反应体系维持 -78 °C 搅拌 1 h。随后在 -78 °C 条件下缓缓滴加三丁基氯化锡 (2.4 g, 7.37 mmol, 1.98 mL, 1.44 eq) 滴加完毕后, 升温至 -10 °C 反应 1 小时。随后将反应液旋转蒸发除去四氢呋喃, 加入 1,4-二氧六环溶解并过滤除去不溶物, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得中间体 B5。

中间体 B6



合成路线:



步骤 1: 化合物 B6-1 的合成

在 0 °C 下, 向 3,5-二甲氧基苯甲醛 (125 g, 752.23 mmol, 1 eq) 的乙腈 (3000 mL) 溶液中分批加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (532.97 g, 1.50 mol, 2 eq), 加料完毕后, 将反应缓慢升至室温, 搅拌 48 小时。反应结束后, 将反应液过滤除去固体, 滤液通过减压旋转蒸发除去大部分溶剂, 然后用 1000 mL 乙酸乙酯稀释, 再用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8, 最后用分液漏斗分液, 水相再用乙酸乙酯 (1800 mL) 萃取三次, 合并有机相, 用 2000 mL 饱和食盐水洗涤一次, 在用无水硫

酸钠干燥, 最后过滤, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得粗品。粗品通过柱层析 (100-200 目硅胶, 洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 - 3/1) 纯化得化合物 B6-1。

步骤 2: 化合物 B6-2 的合成

在 40 °C 下, 将 B6-1 (10 g, 49.47 mmol, 1 eq), 巯基乙酸甲酯 (5.78 g, 54.41 mmol, 4.94 mL, 1.1 eq) 和碳酸钾 (6.84 g, 49.47 mmol, 1 eq) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 的反应液搅拌 20 小时。反应结束后, 将反应液降至室温, 将 400 mL 水加入到反应液中, 用 200 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 将滤液减压旋转蒸发除去溶剂得粗品。粗品经过柱机 (ISCO®; 200 g SepaFlash® 硅胶快速柱, 流动相: 0~100% 乙酸乙酯/石油醚 @ 100mL/min) 纯化得化合物 B6-2。

步骤 3: 化合物 B6-3 的合成

在 90 °C 下, 将 B6-2 (5 g, 18.50 mmol, 1 eq) 和一水合氢氧化锂 (7.76 g, 185.00 mmol, 10 eq) 的二氧六环 (50 mL) 和水 (10 mL) 的混合溶液搅拌 18 小时。反应结束后, 将反应液降至室温, 然后通过减压旋转蒸发除去有机溶剂, 再用 1 M 的稀盐酸调节 pH 至 6, 最后用 100 mL 乙酸乙酯萃取 5 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得化合物 B6-3。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 8.18 (s, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)

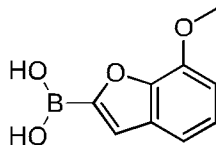
步骤 4: 化合物 B6-4 的合成

在 200 °C 下, 将 B6-3 (2.4 g, 9.37 mmol, 1 eq), 氧化亚铜 (2.68 g, 18.73 mmol, 1.91 mL, 2 eq) 和喹啉 (20 mL) 的混合物搅拌 1 小时。反应结束后, 将反应液降至室温, 向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 然后用 1 M 的稀盐酸调节 pH 至 6, 用分液漏斗分液后, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过旋转蒸发除去溶剂得粗品。粗品通过柱机 (ISCO®; 24 g SepaFlash® Silica Flash Column, 流动相 0~100% 乙酸乙酯/石油醚 @ 35 mL/min) 纯化得化合物 B6-4。¹H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)。

步骤 5: 化合物 B6 的合成

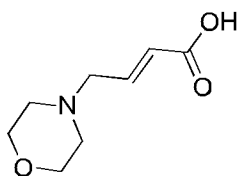
以中间体 B6-4 为原料, 参照实施例 1 的合成方法合成。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.80 (s, 1H), 6.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H)

中间体 B7

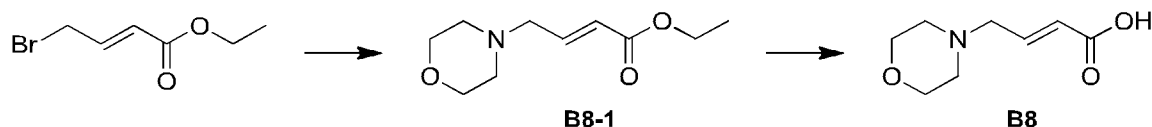


以 7-甲氧基苯并呋喃为原料, 参照中间体 B1 的合成方法合成。¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.34 (s, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.12 - 3.91 (m, 3H)

中间体 B8



合成路线:



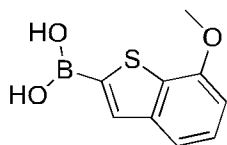
步骤 1: 化合物 B8-1 的合成

在室温下, 在预先干燥过的250毫升烧瓶中加入四氢呋喃 (100 mL), 4-溴巴豆酸乙酯 (10.0 g, 51.80 mmol, 7.14 mL, 1.00 eq), 并在在25℃下搅拌。在25℃下加入 K_2CO_3 (14.32 g, 103.61 mmol, 2.00 eq), 和吗啉 (4.74 g, 54.39 mmol, 4.79 mL, 1.05 eq), 在25℃下搅拌12小时。反应结束后, 将反应液缓慢倒入到水中(50ml), 用乙酸乙酯 (50 ml) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品用过柱机纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 10:1~3:1) 得到化合物B8-1。 1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.27 - 6.88 (m, 1H), 6.00 - 5.95 (m, 1H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75 - 3.59 (m, 4H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.51 - 2.31 (m, 4H), 1.35 - 1.09 (m, 3H)

步骤 2: 化合物 B8 的合成

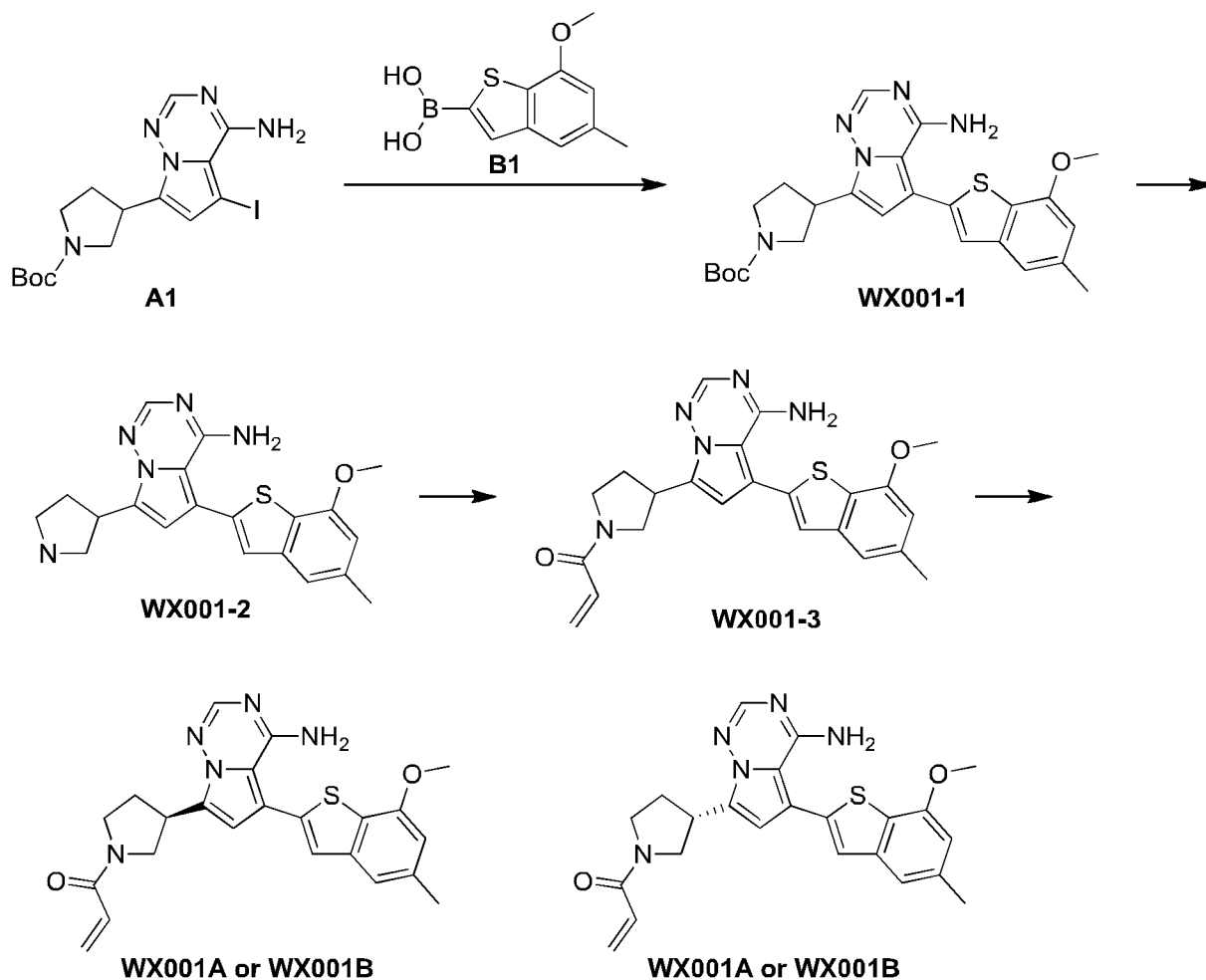
准备干净的100 ml 三口瓶, 在25 °C下将化合物 B8-1 (1 g, 5.02 mmol, 1 eq) 溶于甲醇 (20 ml) 水 (10 mL) 中, 并开始搅拌。将反应液将至0 °C, 将NaOH (602.27 mg, 15.06 mmol, 3 eq) 加入到上述反应液中, 再将反应体系加热到25℃, 搅拌1小时后, 将反应液通过减压旋转蒸发浓缩, 有固体析出, 固体用二氯甲烷/甲醇 (10/1) 浸泡, 过滤, 将滤液浓缩得到化合物B8。 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.04 - 6.85 (m, 1H), 6.43 - 6.23 (m, 1H), 4.02 - 4.00 (m, 4H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.57 - 3.36 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 2H)

中间体 B9



以 7-甲氧基苯并噻吩为原参考中间体 B1 的合成方法合成。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7.95 - 7.79 (m, 1H), 7.61 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 1H), 6.99 - 6.83 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 3H)

实施例 1 和 2: 化合物 WX001 (WX001A 和 WX001B) 的合成



步骤 1: 化合物 WX001-1 的合成

在室温下, 将化合物 B1 (777.25 mg, 3.50 mmol, 2.50 eq), 碳酸钠 (296.77 mg, 2.80 mmol, 2.00 eq) 以及四三苯基磷钯 (161.78 mg, 140.00 μ mol, 0.10 eq) 依次加入到化合物 A1 (600.00 mg, 1.40 mmol, 1.00 eq) 的乙二醇二甲醚 (9 mL)/乙醇 (3 mL)/水 (0.5 mL) 混合溶液中, 用氮气置换三次以后, 加热至 90 $^{\circ}$ C, 搅拌 5 小时后冷却至室温, 倒入 30 mL 水中, 用二氯甲烷 (10 mL) 萃取 5 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋转蒸发除去溶剂得粗品。粗品通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 至 1/3) 纯化得 WX001-1。LCMS (ESI) m/z: 480.2 [M+H]⁺, 502.2 [M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.91 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 - 3.90 (m, 2H), 3.64 - 3.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 WX001-2 的合成

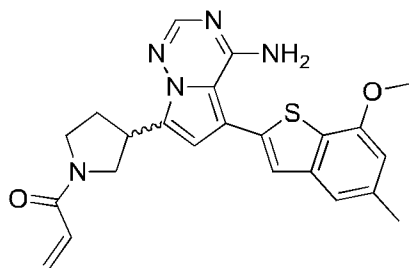
在室温下, 将盐酸乙酸乙酯溶液 (4 M, 2.00 mL, 9.51 eq) 缓慢滴加到 WX001-1 (350.00 mg, 729.79 μ mol, 1.00 eq) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时后, 过滤得固体, 固体在减压条件下干燥得化合物 WX001-2 的盐酸盐。LCMS (ESI) m/z: 380.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.17 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 - 2.32 (m, 1H)。

步骤 3: 化合物 WX001 (WX001A 和 WX001B) 的合成

在 0 °C 下, 依次将二异丙基乙胺 (258.56 mg, 2.00 mmol, 349.41 μ L, 4.00 eq) 和丙烯酰氯的二氯甲烷溶液 (0.25 M, 1.80 mL, 0.90 eq) 加入到 WX001-2 盐酸盐 (200.00 mg, 500.16 μ mol, 1.00 eq) 的二氯甲烷 (4.00 mL) 溶液中, 搅拌 5 分钟后, 将反应液倒入 2 mL 水中, 分液后, 水相用二氯甲烷 (1mL) 萃取三次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得粗品, 粗品用薄层制备板 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化得化合物 WX001。化合物 WX001 经手性拆分 (柱子: AS(250mm*30mm,5 μ m);流动相: [0.1%氨水 乙醇];B%: 40%-40%) 得到 WX001A (保留时间 6.16 分钟) 和 WX001B (保留时间 6.98 分钟)。保留时间用以下分析柱测定: 柱子: Chiralpak AS-3 150 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相: A: 二氧化碳 B: 甲醇 (0.05% 二乙胺), 40% B, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35°C。WX001A, LCMS (ESI) m/z: 434.2 [M+H]⁺, 456.1[M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.56 - 6.40 (m, 2H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.38 (m, 4H), 2.48 - 2.26 (m, 4H), 2.22 - 1.93 (m, 1H)

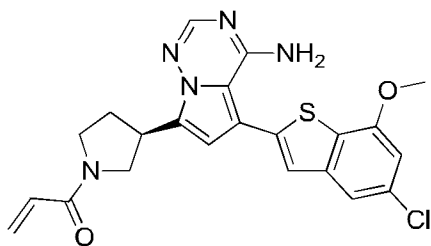
WX001B, LCMS (ESI) m/z: 434.2 [M+H]⁺, 456.1[M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) ¹H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ = 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.41 - 6.51 (m, 1H), 6.20 - 6.16 (m, 1H), 5.66 - 5.42 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.38 (m, 4H), 2.44 - 2.25 (m, 4H), 2.21 - 1.99 (m, 1H)。

实施例 3: 化合物 WX001C 的合成



由中间体 A1-B 和 B1 为原料, 参照实施例 1 合成方法合成。与 WX001A 合并通过 SFC (化合物 WX001 的 SFC 分析方法, 保留时间: 6.14 分钟) 鉴定为 WX001A。。

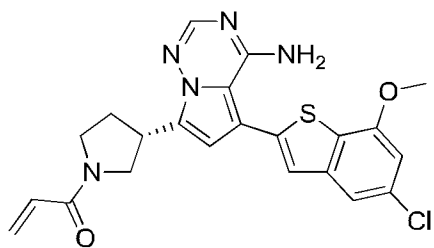
实施例 4: 化合物 WX002A 的合成



由中间体 A1-B 和 B2 为原料, 参照实施例 1 合成方法合成。LCMS (ESI) m/z: 454.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (d,

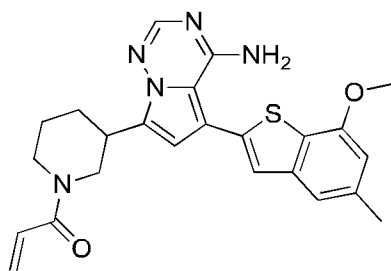
$J = 9.2$ Hz, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 5.68 - 5.63 (m, 1H), 4.20 - 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.77 - 3.44 (m, 3H), 2.52 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.05 (m, 1H)。

实施例 5: 化合物 WX002B 的合成



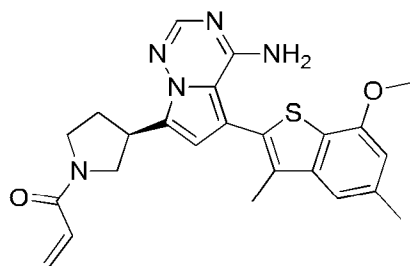
由中间体 A1-A 和中间体 B2 为原料, 参照实施例 1 合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 454.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) $\delta = 7.81$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 5.74 - 5.56 (m, 1H), 4.18 - 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 2.50 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.02 (m, 1H)。

实施例 6: 化合物 WX003 的合成

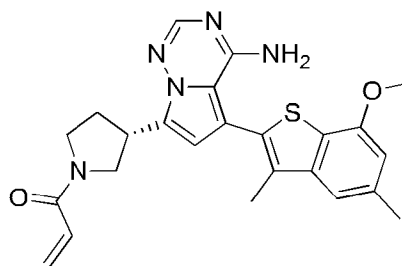


由中间体 A3 和中间体 B1 为原料, 参照实施例 1 合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 448.1 $[M+H]^+$, 470.2 $[M+Na]^+$, 1H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) $\delta = 7.83 - 7.76$ (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 3.08 - 2.83 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H)。

实施例 7 和 8: 化合物 WX004 (WX004A, WX004B) 的合成



WX004A or WX004B



WX004A or WX004B

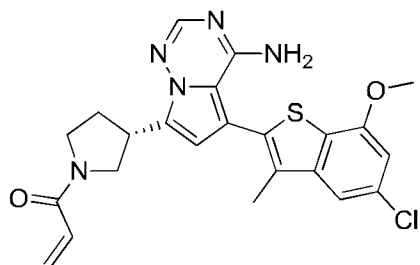
由中间体 A2 和中间体 B4 为原料, 参照实施例 1 中步骤 1 的方法合成。合成后经手性拆分(柱子: AS(250mm*30mm,10 μ m);流动相: [0.1%氨水/甲醇];B%: 40%-40%) 得化合物 WX004A (保留时间 5.58 分钟) 和 WX004B (保留时间 6.14 分钟)。保留时间用以下分析柱测定: 柱子: Chiralpak AS-3 150 $\times$ 4.6mm

I.D., 3 μ m, 流动相: A: 二氧化碳 B: 甲醇 (0.05% 二乙胺), 40% B, 流速: 2.5mL/min, 柱温: 35°C。

WX004A, LCMS (ESI) m/z: 448.2 [M+H]⁺, 470.2 [M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 - 6.57 (m, 2H), 6.34 - 6.33 (m, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 4H), 3.93 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 2.64 - 2.42 (m, 4H), 2.39 - 2.16 (m, 4H)

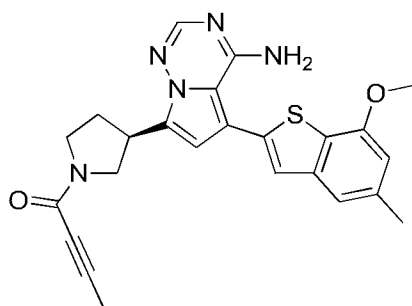
WX004B, LCMS (ESI) m/z: 448.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 - 6.44 (m, 2H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 5.73 - 5.54 (m, 1H), 4.24 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 4H), 2.30 - 2.10 (m, 4H)。

实施例 9: 化合物 WX005 的合成

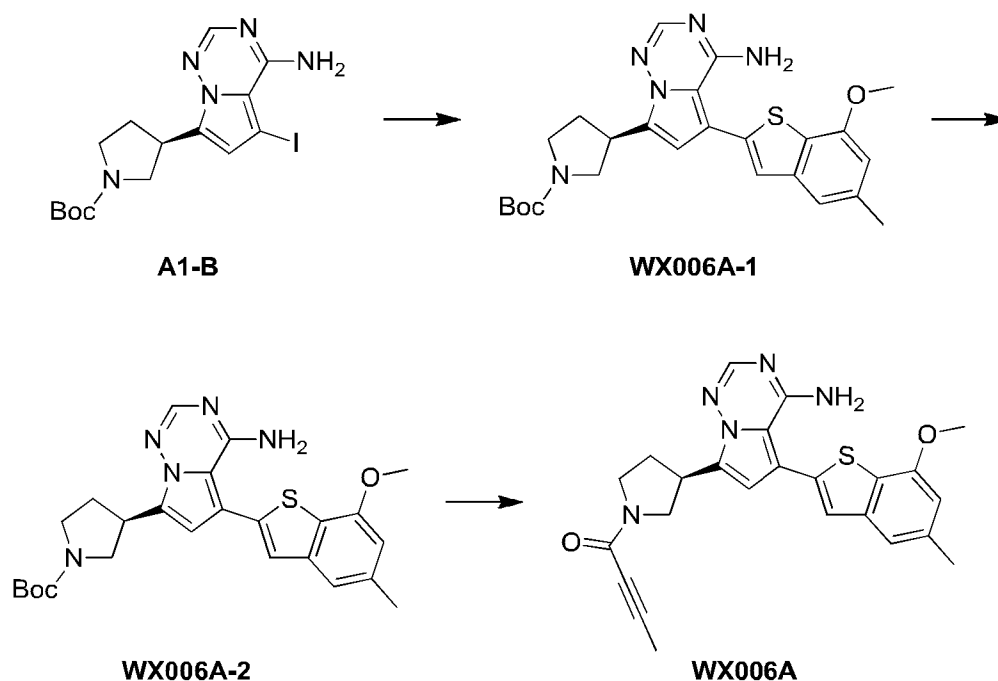


由中间体 A1-A, B3 为原料, 参照实施例 1 合成方法合成。LCMS (ESI) m/z: 490.1 [M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 - 6.49 (m, 2H), 6.25 - 6.03 (m, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 4.24 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

实施例 10: 化合物 WX006A 的合成



合成路线:



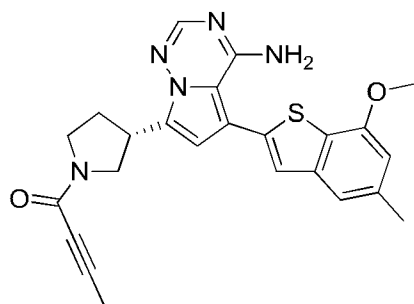
步骤 1-2: 化合物 WX006A-2 的合成

以中间体 A1-B 和 B1 为原料, 参考实施例 1 中步骤 1 和步骤 2 的合成方法合成。

步骤 3: 化合物 WX006A 的合成

在 0℃ 下, 将 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (68.56 mg, 180.31 μmol , 1.50 *eq*) 加入到 2-丁炔酸 (10.11 mg, 120.21 μmol , 1.00 *eq*) 的二氯甲烷 (2.00 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟后, 在 0℃ 下, 将化合物 WX006A-2 (50.00 mg, 120.21 μmol , 1.00 *eq*, HCl) 和三乙胺 (36.49 mg, 360.63 μmol , 49.99 μL , 3.00 *eq*) 加入到反应液中, 缓慢升至 20 °C, 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液用 10 mL 二氯甲烷稀释, 用 15 mL 水洗涤三次后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得粗品, 粗品通过薄层制备板 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 分离得化合物 WX006A。LCMS (ESI) m/z : 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 468.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, ^1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 5H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.93 (d, J = 9.2 Hz, 3H)

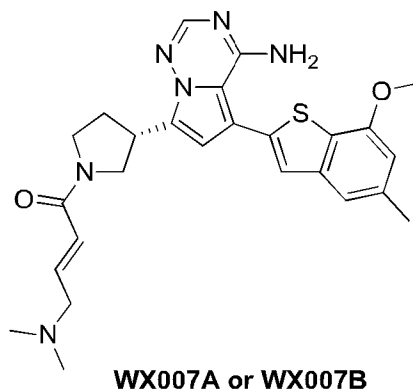
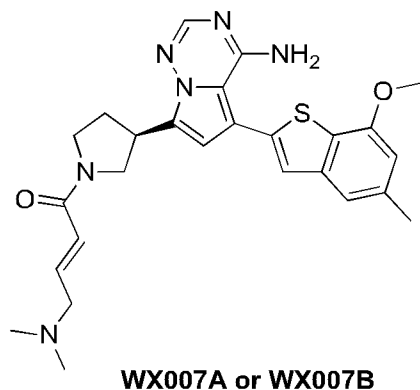
实施例 11: 化合物 WX006B 的合成



以中间体 A1-A 和 B1 为原料, 参考实施例 1, 实施例 9 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

468.0 $[M+Na]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.73 (m, 5H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 1.93 (d, J = 9.2 Hz, 3H)

实施例 12 和 13: 化合物 WX007 (WX007A, WX007B) 的合成

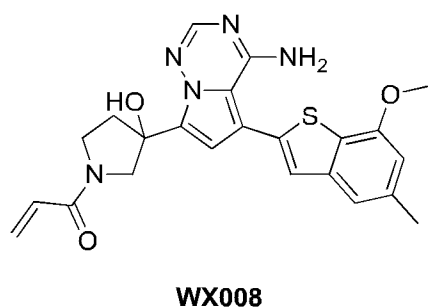


由中间体 WX001-2 和油酸为原料, 参照实施例 9 中步骤 3 的方法合成。合成后经手性拆分(柱子: AS(250mm*30mm,10 μ m);流动相: [0.1%氨水 乙醇];B%: 45%-45%) 得化合物 WX007A(保留时间: 1.70 分钟) 和 WX007B(保留时间: 2.02 分钟)。保留时间用以下分析柱测定: 柱子: Chiralpak AS-H 150*4.6mm I.D., 5 μ m, 流动相: 40% 乙醇 (0.05% 乙二胺) 在二氧化碳中, 流速: 3mL/min, 柱子温度: 40 $^{\circ}C$)。

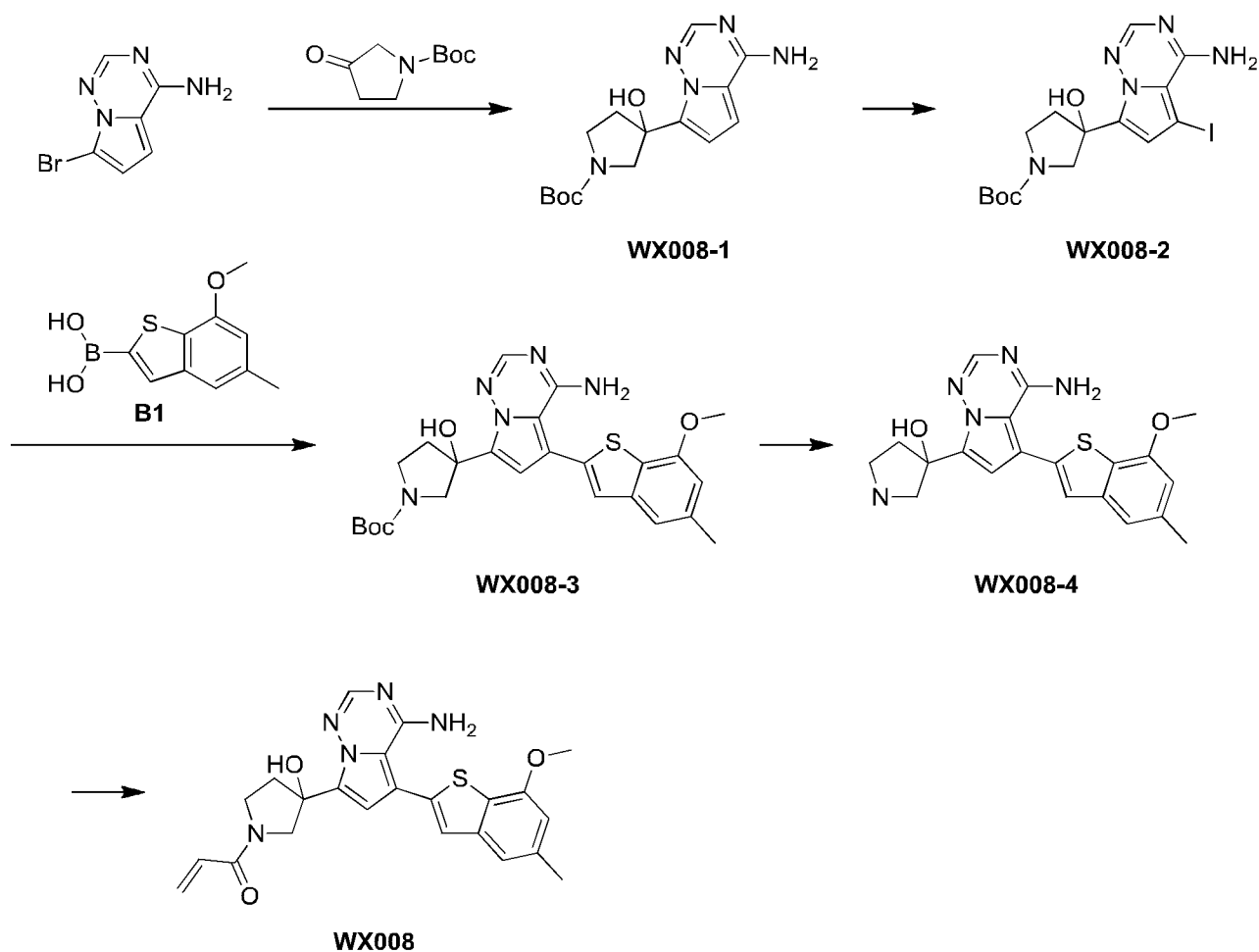
WX007A, LCMS (ESI) m/z : 491.2 $[M+H]^+$, 513.1 $[M+Na]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 1H), 6.79 - 6.67 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.39 (m, 3H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 1H)

WX007B, LCMS (ESI) m/z : 491.2 $[M+H]^+$, 513.1 $[M+Na]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.40 (m, 3H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H)

实施例 14: 化合物 WX008 的合成



合成路线:



步骤 1: WX008-1 的合成

在 -60°C 氮气保护下, 15 分钟内, 将甲基锂(1.6 M, 616.10 μL , 1.05 *eq*) 滴加到 4-氨基-7-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (0.2 g, 938.81 μmol , 1 *eq*) 的四氢呋喃 (15 mL) 的溶液中。反应 30 分钟后, 将正丁基锂 (2.5 M, 413.08 μL , 1.1 *eq*) 缓慢滴加到反应液中, 反应液在 -60°C 到 -40°C 之间搅拌 1 小时后, 将 N-BOC-3-吡咯烷酮 (347.77 mg, 1.88 mmol, 2 *eq*) 加入到反应液中, 将反应液缓慢升至 20°C , 搅拌 16 小时。将反应液降温至 0°C , 将 1 mL 水加入反应液中, 将反应淬灭。用 5 mL 水将反应液稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取三次, 有机相用 10 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液通过减压旋转蒸发得化合物 WX008-1 粗品, 粗品直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z : 319.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

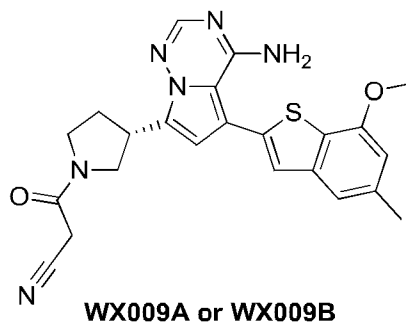
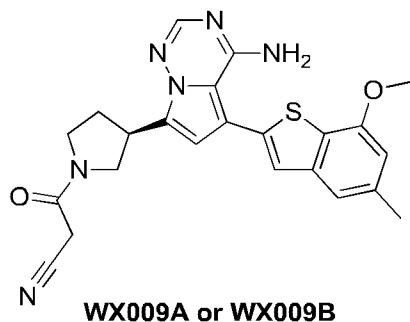
步骤 2: WX008-2 的合成

由中间体 WX008-1 为原料, 参照合成 A1 的方法合成。LCMS (ESI) m/z : 446.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

步骤 3-5: WX008 的合成

由中间体 WX008-2 为原料, 参照实施例 1 合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 432.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 450.1 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$, ^1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 - 6.44 (m, 1H), 6.24 - 6.19 (m, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.17 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.56 (m, 2H), 2.86 - 2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 1H)

实施例 15 和 16: 化合物 WX009A 和 WX009B 的合成

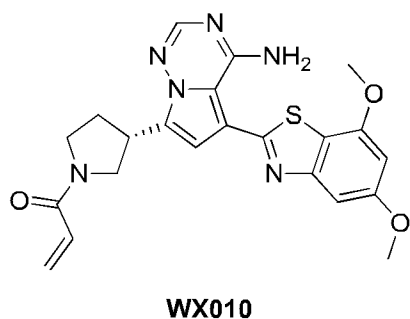


以中间体 A1, B1 和氰基乙酸为原料, 参考实施例 1 和实施例 9 的合成方法合成化合物 WX009, 经 SFC (柱子: AD(250mm*30mm,10 μ m);流动相: [0.1%氨水 异丙醇];B%: 55%-55%)分离后得到化合物 WX009A (保留时间: 5.08 分钟) 和化合物 WX009B (保留时间: 7.89 分钟)。保留时间用以下分析柱测定: 柱子: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相: 40% 异丙醇(0.05% 乙二胺)在二氧化碳中, 流速: 4mL/min, 柱子温度: 40 °C)

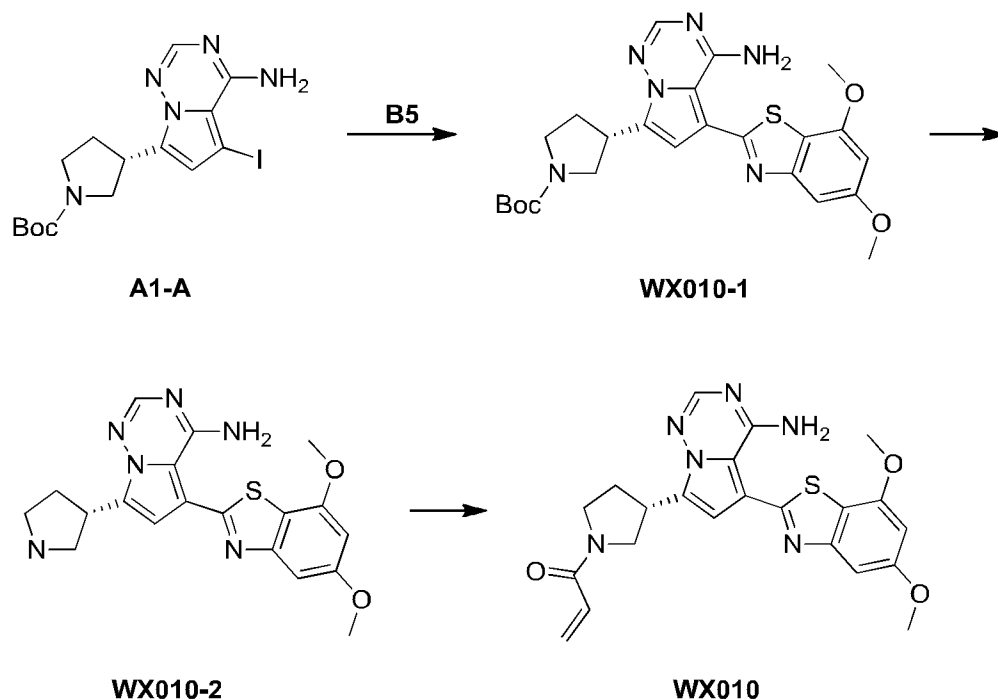
WX009A: LCMS (ESI) m/z: 447.2[M+H]⁺, 469.1[M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.75 - 6.54 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.25 - 2.01 (m, 1H)。

WX009B: LCMS (ESI) m/z: 447.2[M+H]⁺, 469.4[M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.74 - 6.51 (m, 2H), 4.10 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 2.50 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 1.99 (m, 1H)。

实施例 17: 化合物 WX010 的合成



合成路线:



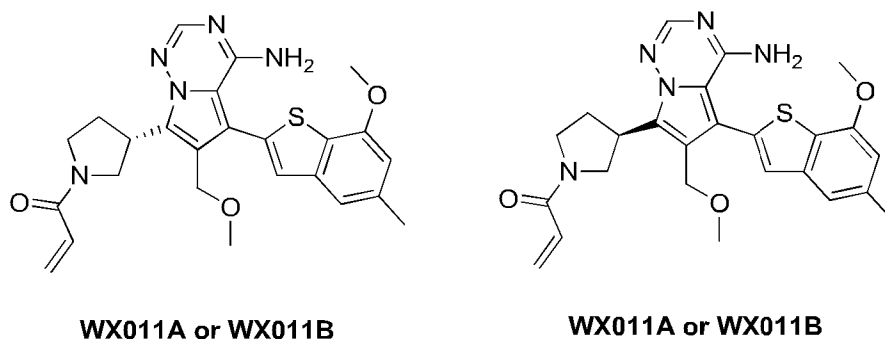
步骤 1: 化合物 WX010-1 的合成

在一个装有搅拌子的 100 mL 三口瓶中, 氮气保护条件下, 依次加入化合物 **A1** (1.10 g, 2.56 mmol, 1 *eq*), 碘化亚铜 (97.53 mg, 512.00 μ mol, 0.2 *eq*), 二三苯基膦二氯化钾 (359.44 mg, 512.00 μ mol, 0.2 *eq*), 三乙胺 (1.04 g, 10.24 mmol, 1.43 mL, 4 *eq*) 和 1,4-二氧六环 (5 mL) 随后加入新鲜制备的化合物 **B5** (2.48 g, 5.12 mmol, 2 *eq*)。用氮气置换三次后置于 100 °C 油浴中反应 12 小时。反应完成后, 过滤除去不溶物, 滤液减压旋转蒸发得粗品, 粗品通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 至乙酸乙酯) 得到产物 WX010-1。LCMS (ESI) m/z : 467.1 $[M+H]^+$

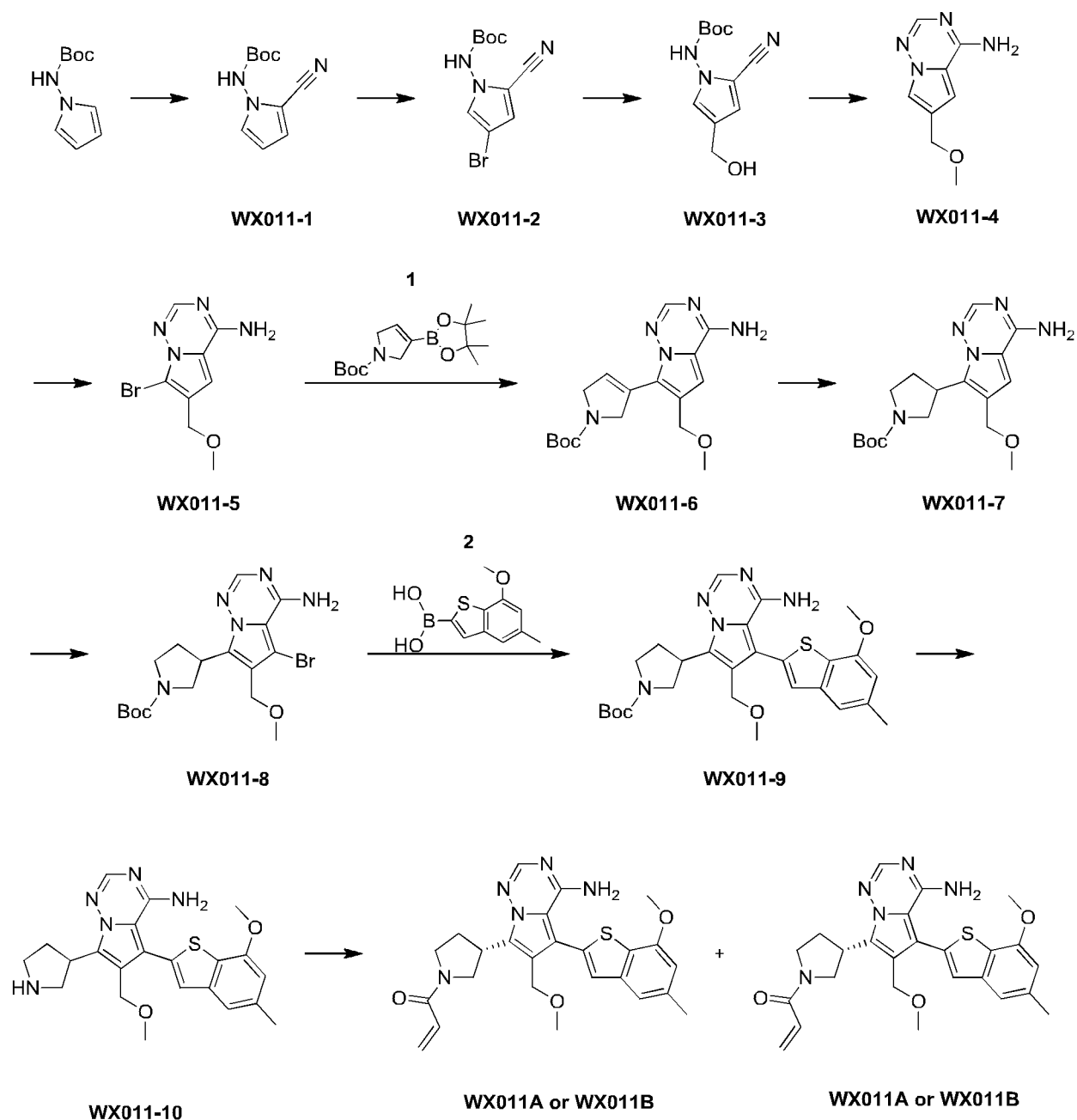
步骤 2 和 3: 化合物 WX010 的合成

由中间体 WX010-1 为原料, 参照实施例 1 步骤 2 和 3 的方法合成化合物 WX010。LCMS (ESI) m/z : 473.1 $[M+Na]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.86 (s, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.82 - 5.79 (m, 1H), 4.34 - 4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 - 3.83 (m, 5H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 2.62 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 1H)

实施例 18 和 19: WX011 (WX011A 和 WX011B) 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 WX011-1 的合成

将 (1H-吡咯-1-基) 氨基甲酸叔丁酯 (25.00 g, 137.20 mmol, 1.00 eq) 的乙腈 (200.00 mL) 溶液冷却到 0 °C, 用注射器将氯磺酰异氰酸酯 (20.39 g, 144.06 mmol, 12.51 mL, 1.05 eq) 缓慢滴加到反应液中, 搅拌 30 分钟后有沉淀生成。在 0 °C 继续搅拌 45 分钟后, 用注射器将 N,N-二甲基甲酰胺 (14.84 g, 203.05 mmol, 15.62 mL, 2.50 eq) 滴加到反应液中, 反应液中沉淀消失, 在此温度下继续搅拌 45 分钟后, 将反应液缓慢升温至 25 °C, 反应结束。将反应液缓慢倒入 200 mL 冰水, 用 200 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相先用无水硫酸镁干燥, 然后通过填有硅胶的砂芯漏斗过滤, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得到化合物 WX011-1。

步骤 2: 化合物 WX011-2 的合成

在-30 °C下, 将二溴海因 (10.69 g, 37.40 mmol, 0.50 eq) 分批加入到 WX011-1 (15.50 g, 74.80 mmol, 1.00 eq) 的乙腈 (150 mL) 溶液中, 将反应液缓慢升至 25 °C, 搅拌 2 小时。反应结束后, 将反应液加入 100 mL 水中, 水相用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用 100 mL 饱和食盐水洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压旋转蒸发得粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 9/1 - 1/1) 纯化得化合物 WX011-2。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 7.23 (brs, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 WX011-3 的合成

在氮气保护下, 将 WX011-2 (5.30 g, 18.52 mmol, 1.0 eq) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液冷却到-60 °C, 将甲基溴化镁 (3 mol/L 四氢呋喃溶液, 6.80 mL, 20.38 mmol, 1.1 eq) 缓慢滴加到反应液中, 搅拌 30 分钟后, 再将正丁基锂 (2.0 mol/L 正己烷溶液, 14.80 mL, 37.05 mmol, 2.0 eq) 滴加到反应液中。将反应液内温保持在-40 °C到-60 °C之间, 搅拌 1 小时后, 将多聚甲醛(1.67 g, 18.52 mmol, 1.0 eq) 加入到反应液中, 然后升至室温搅拌过夜。反应结束后, 将反应液缓慢倒入 100 mL 饱和食盐水中, 用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用 100 mL 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤后, 滤液通过减压旋转蒸发得粗品。粗品经过柱机 (ISCO®; 220 g SepaFlash® Silica Flash Column, 流动相 0~50% 乙酸乙酯/石油醚 @ 100 mL/min) 纯化得化合物 WX011-3。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.77 (brs, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

步骤 4: 化合物 WX011-4 的合成

室温下, 向化合物 WX011-3 (4.70 g, 19.81 mmol, 1 eq) 中加入氯化氢/二氧六环溶液 (12 mL), 搅拌 5 小时后, 将甲醇 (60 mL) 加入到反应液中, 搅拌过夜。最后将磷酸钾 (42.05 g, 198.10 mmol, 10 eq) 和醋酸甲脒 (10.31 g, 99.05 mmol, 5 eq) 加入反应液, 然后升温到 65 °C 搅拌 20 小时。反应结束后, 将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液浓缩后通过柱机纯化 (ISCO®; 220 g SepaFlash® Silica Flash Column, 流动相 0-3% 甲醇/二氯甲烷 @ 100 mL/min) 纯化得到化合物 WX011-4。 LCMS (ESI) m/z : 178.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.78 (s, 1H), 7.69 (brs, 2H), 7.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.26 (s, 3H)

步骤 5: 化合物 WX011-5 的合成

在-30 °C下, 将二溴海因 (1.85 g, 6.46 mmol, 0.50 eq) 分批加入到 WX011-4 (2.30 g, 12.91 mmol, 1.00 eq) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。反应液在 15 °C 下搅拌 16 小时后, 将反应液浓缩后通过柱机纯化 (ISCO®; 40 g SepaFlash® Silica Flash Column, 流动相 0-10% 二氯甲烷/甲醇 @ 60 mL/min) 纯化得到白色固体 WX011-5。 LCMS (ESI) m/z : 256.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.92 (s, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.27 (s, 3H)。

步骤 6: 化合物 WX011-6 的合成

在室温下, 先将 WX011-5 (6.40 g, 24.89 mmol, 1.00 eq) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶液中, 再依次将 N-Boc-2,5-二氢-1H-吡咯-1-噻哪醇硼酸酯 (7.35 g, 24.89 mmol, 1.00 eq), 磷酸钾 (15.85 g, 74.68 mmol, 3.00 eq) 和 1,1'-双 (二苯基磷)二茂铁氯化钯 (1.82 g, 2.49 mmol, 0.10 eq) 加入到该混合溶液中。在氮气保护下, 将反应液加热至 80 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将反应液冷却到室温, 缓慢倒入 100 mL 水中, 用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压旋转蒸发得化合物 WX011-6。LCMS (ESI) m/z: 346.0 [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 WX011-7 的合成

在室温下, 将氢氧化钡 (65.05 mg, 463.24 μmol, 0.1 eq) 加入到 WX011-6 (1.60 g, 4.63 mmol, 1.00 eq) 的甲醇 (30 mL) 溶液中。用氢气置换 3 次, 将反应液加热至 50 °C, 在 50 psi 氢气条件下, 搅拌 16 小时后, 将反应液冷却到室温, 过滤除去催化剂, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得 WX011-7。LCMS (ESI) m/z: 348.1 [M+H]⁺。

步骤 8: 化合物 WX011-8 的合成

在室温下, 将溴代丁二酰亚胺 (563.55 mg, 3.17 mmol, 1.10 eq) 分批加入到 WX011-7 (1.00 g, 2.88 mmol, 1.00 eq) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中。反应液在 20 °C 下搅拌 1 小时后, 将反应液加入乙酸乙酯 (50 mL) 中, 依次用 30 mL 水和 30 mL 饱和食盐水洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥后减压旋转蒸发得化合物 WX011-8。LCMS (ESI) m/z: 425.9 [M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 WX011-9 的合成

在室温下, 将化合物 WX011-8 (1.25 g, 5.63 mmol, 1.50 eq), 氟化铯 (2.85 g, 18.77 mmol, 5.00 eq) 以及氯 (2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II) (295.3 mg, 375.32 μmol, 0.10 eq) 依次加入到化合物 WX001-9 (1.60 mg, 3.75 mmol, 1.00 eq) 的四氢呋喃 (20 mL)/水 (2 mL) 混合溶液中, 用氮气置换三次以后, 加热至 60 °C, 搅拌 16 小时后冷却至室温, 倒入 30 mL 水中, 用二氯甲烷 (10 mL) 萃取 3 次, 合并有机相, 用饱和食盐水 10 mL 洗一次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得化合物 WX011-9。LCMS (ESI) m/z: 524.1 [M+H]⁺。

步骤 10: 化合物 WX011-10 的合成

在室温下, 将盐酸乙酸乙酯溶液 (4 M, 20.00 mL) 加到 WX011-9 (1.60 g, 3.06 mmol, 1.00 eq) 中, 搅拌 1 小时后, 过滤得固体, 固体在减压条件下干燥得化合物 WX011-10 的盐酸盐。LCMS (ESI) m/z: 424.1 [M+H]⁺。

步骤 11: 化合物 WX011 的合成

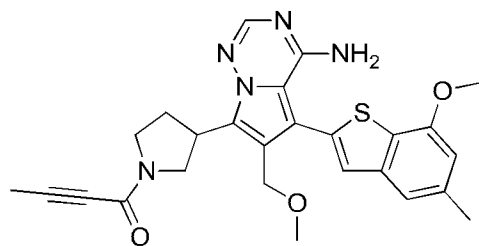
在 0 °C 下, 将丙烯酰氯 (216.44 mg, 2.39 mmol, 1.00 eq) 加入到三乙胺 (2.42g, 23.91 mmol, 10.00 eq) 和 WX011-10 盐酸盐 (1.10 g, 2.39 mmol, 1.00 eq) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 搅拌 60 分钟后, 反应液倒

入 25 mL 二氯甲烷中, 有机相用水 (25 mL) 洗二次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液通过减压旋转蒸发除去溶剂得粗品, 粗品用薄层制备板 (乙酸乙酯) 纯化得化合物 WX011。化合物 WX011 经手性拆分 (柱子: AD(250mm*30mm, 5 μ m); 流动相: [0.1% 氨水 乙醇]; B%: 45%-45%) 得到 WX011A (保留时间: 0.58 分钟) 和 WX011B (保留时间: 0.74 分钟)。保留时间用以下分析柱测定: 柱子: Chiralpak AD-3 50*4.6mm I.D., 3 μ m, 流动相: 40% 异丙醇(0.05% 乙二胺)在二氧化碳中, 流速: 4mL/min, 柱子温度: 40 $^{\circ}$ C)。

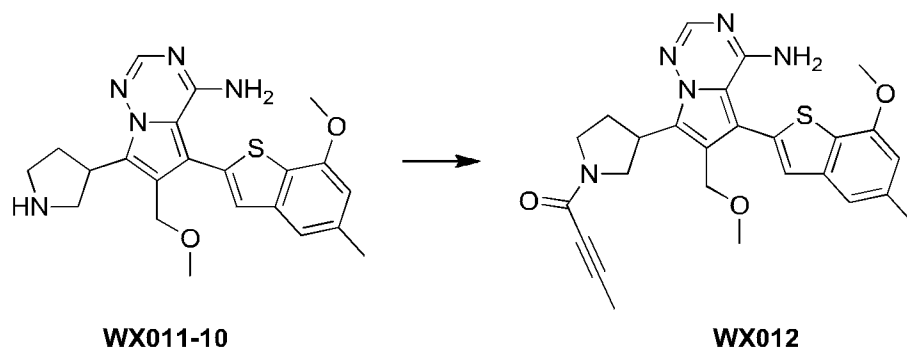
WX011A, LCMS (ESI) m/z: 478.1 [M+H]⁺, 500.1 [M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51 - 6.30 (m, 2H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 5.47 (2H, brs), 4.34 (s, 2H), 4.18-3.78 (m, 7H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.22 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.85-2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)

WX011B, LCMS (ESI) m/z: 478.1 [M+H]⁺, 500.0 [M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51 - 6.30 (m, 2H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 5.42 (2H, brs), 4.34 (s, 2H), 4.15-3.72 (m, 7H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.22 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.90-2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)。

实施例 20: 化合物 WX012 的合成

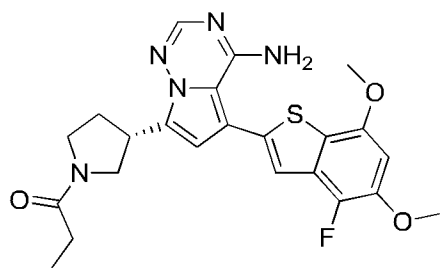


合成路线:



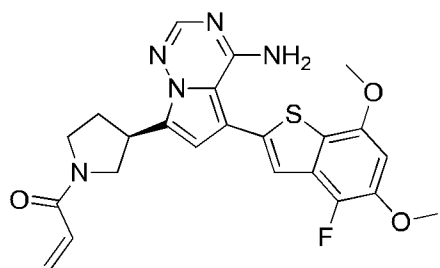
以中间体 WX011-10 为中间体, 参照实施例 9 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z: 490.0 [M+H]⁺, 512.0 [M+Na]⁺, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 6.57 (brs, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.20 - 3.90 (m, 6H), 3.89 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 3H)。

实施例 21: 化合物 WX013 的合成



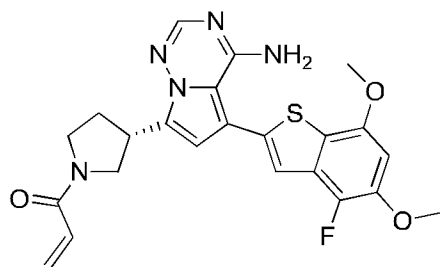
以中间体 A1-A 和 B6 为原料, 参照 WX001 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 470.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.72 - 6.54 (m, 2H), 4.09 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.37 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 3H)

实施例 22: 化合物 WX014 的合成



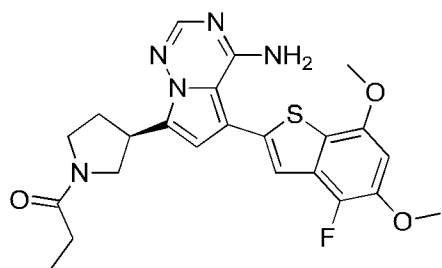
以中间体 A1-B 和 B6 为原料, 参照 WX001 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 468.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.90 (br s, 1H), 7.31 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 6.69 - 6.55 (m, 1H), 6.39 - 6.21 (m, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 4.69 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H)

实施例 23: 化合物 WX015 的合成



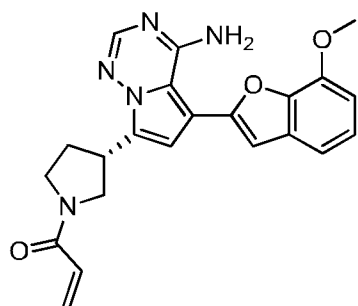
以中间体 A1-A 和 B6 为原料, 参照 WX001 合成方法合成, LCMS (ESI) m/z : 468.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 6.56 - 6.47 (m, 1H), 6.28 - 6.03 (m, 1H), 5.74 - 5.57 (m, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.59 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.37 - 2.96 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 1H)

实施例 24: 化合物 WX016 的合成



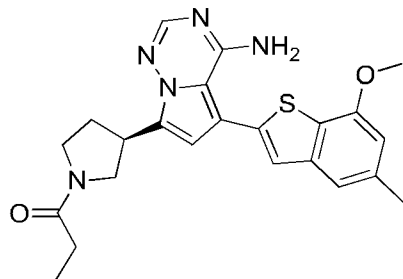
以中间体 A1-B 和 B6 为原料, 参照 WX001 合成方法合成, LCMS (ESI) m/z : 470.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.71 - 6.49 (m, 2H), 4.06 - 3.78 (m, 8H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.34 (m, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.24 - 1.98 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 3H)

实施例 25: 化合物 WX017 的合成



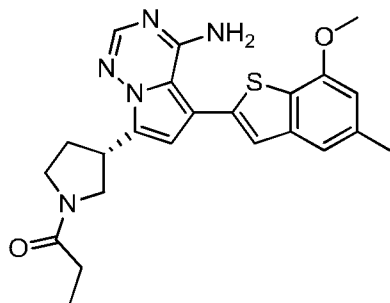
以中间体 A1-A 和 B7 为原料, 参照 WX001 合成方法合成, LCMS (ESI) m/z : 404.2 $[M+H]^+$, 426.1 $[M+Na]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 4.28 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 - 3.45 (m, 3H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.01 (m, 1H)

实施例 26: 化合物 WX018 的合成



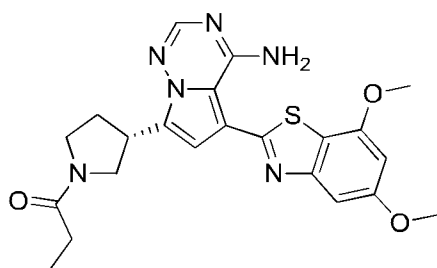
以中间体 A1-B 和 B1 为原料, 参照 WX001 合成方法合成, LCMS (ESI) m/z : 436.1 $[M+H]^+$, 458.1 $[M+Na]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.07 - 0.97 (m, 3H)

实施例 27: 化合物 WX019 的合成



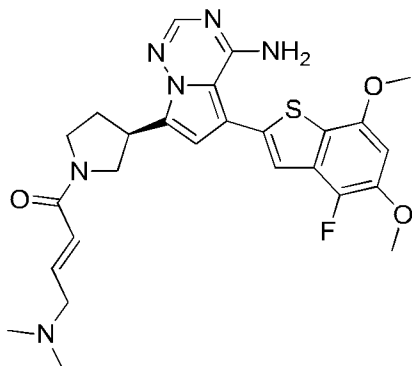
以中间体 A1-A 和 B1 为原料, 参照实施例 1 合成方法合成, LCMS (ESI) m/z : 436.1 $[M+H]^+$, 458.1 $[M+Na]^+$, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.05 - 1.01 (m, 3H)

实施例 28: 化合物 WX020 的合成



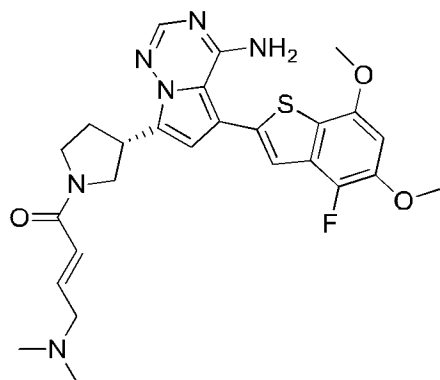
以中间体 WX010-2 为原料, 参照实施例 1 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 453.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 29: 化合物 WX021 的合成



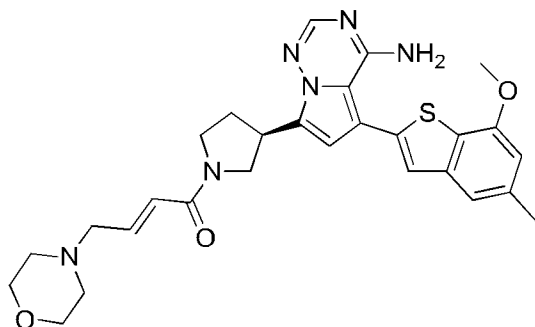
以中间体 A1-B, B6 和油酸为原料, 参照实施例 1 和实施例 9 的合成方法合成, LCMS (ESI) m/z : 525.1 $[M+H]^+$, 547.0 $[M+Na]^+$, ¹H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.65 (m, 2H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 6H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 1H)

实施例 30: 化合物 WX022 的合成



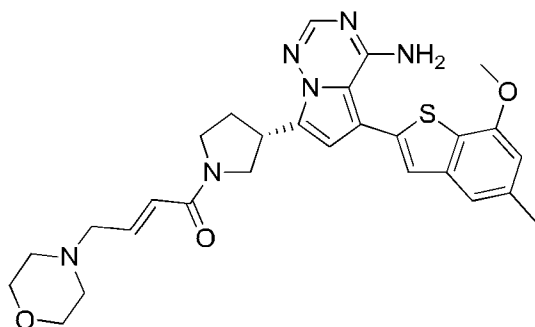
以中间体 A1-A, B6 和油酸为原料, 参照实施例 1 和实施例 9 的合成方法合成, LCMS (ESI) m/z : 525.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 2H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 4.18 - 3.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.58 (m, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.03 (m, 1H)

实施例 31: 化合物 WX023A 的合成



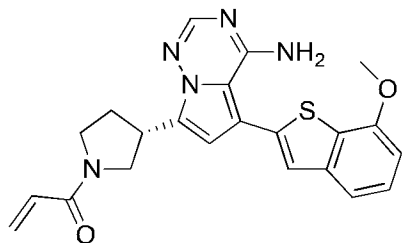
以中间体 A1-B, B1 和 B8 为原料, 参照实施例 1 和实施例 9 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 533.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.04 - 6.82 (m, 1H), 6.73 - 6.55 (m, 2H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.81 (br s, 2H), 4.34 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 4H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 6H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 8H), 2.30 - 2.14 (m, 1H)

实施例 32: 化合物 WX023B 的合成



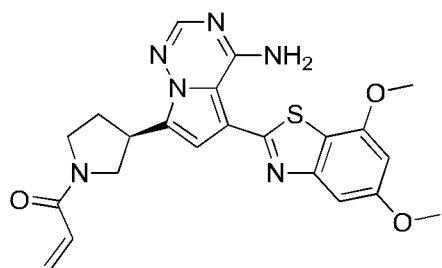
以中间体 A1-A, B1 和 B8 为原料, 参照实施例 1 和实施例 9 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 533.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.00 - 6.84 (m, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 6.42 - 6.28 (m, 1H), 5.87 (br s, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 4H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 6H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.62 - 2.39 (m, 8H), 2.31 - 2.15 (m, 1H)。

实施例 33: 化合物 WX024 的合成



以中间体 A1-A, B9 为原料, 参照实施例 1 的合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 420.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 6.72 - 6.54 (m, 1H), 6.35 - 6.21 (m, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 2.64 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.17 (m, 1H)。

实施例 34: 化合物 WX025 的合成



以中间体 A1-B 和 B5 为原料, 参考实施例 15 和 16 以及实施例 1 合成方法合成。LCMS (ESI) m/z : 451.0 $[M+H]^+$, 1H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 - 6.38 (m, 3H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 7H), 3.80 - 3.54 (m, 3H), 2.70 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H)

各实施例的 NMR 和 MS 数据

实施例	化合物	NMR	MS m/z :
1	WX001A	1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.56 - 6.40 (m, 2H), 6.20 - 6.15 (m, 1H), 5.65 - 5.60 (m, 1H), 4.11 - 3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.38 (m, 4H), 2.48 - 2.26 (m, 4H), 2.22 - 1.93 (m, 1H)	434.2 456.1
2	WX001B	1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.41 - 6.51 (m, 1H), 6.20 - 6.16 (m, 1H), 5.66 - 5.42 (m, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.38 (m, 4H), 2.44 - 2.25 (m, 4H), 2.21 - 1.99 (m, 1H)	434.2 456.1
4	WX002A	1H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 5.68 - 5.63 (m, 1H), 4.20 - 3.93 (m, 2H), 3.91 (s,	454.1

		3H), 3.77 - 3.44 (m, 3H), 2.52 - 2.31 (m, 1H), 2.27 - 2.05 (m, 1H)。	
5	WX002B	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 6.22 - 6.17(m, 1H), 5.74 - 5.56 (m, 1H), 4.18 - 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 - 3.59 (m, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 2.50 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.02 (m, 1H)	454.1
6	WX003	¹ H NMR (400 MHz, 氘代甲醇) δ : 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.14 - 6.06 (m, 1H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 3.08 - 2.83 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 1H)	448.1, 470.2
7	WX004A	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 - 6.57 (m, 2H), 6.34 - 6.33 (m, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 4.32 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 4H), 3.93 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 2.64 - 2.42 (m, 4H), 2.39 - 2.16 (m, 4H)	448.2 470.2
8	WX004B	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.63 - 6.44 (m, 2H), 6.22 - 6.17 (m, 1H), 5.73 - 5.54 (m, 1H), 4.24 - 4.01 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.52 - 2.32 (m, 4H), 2.30 - 2.10 (m, 4H)	448.2
9	WX005	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 - 6.49 (m, 2H), 6.25 - 6.03 (m, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 1H), 4.24 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.40 - 3.26 (m, 1H), 2.50 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)	490.1
10	WX006A	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.98 - 3.74 (m, 5H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H)	446.1, 468.1
11	WX006B	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.00 - 3.73 (m, 5H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.23 - 2.06 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H)	446.1, 468.0
12	WX007A	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.76 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 1H), 6.79 - 6.67 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.39 (m, 3H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.39 - 2.25 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 1H)	491.2, 513.1
13	WX007B	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.76 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.79 - 6.68 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 4.15 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.69 - 3.40 (m,	491.2, 513.1

		3H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 1H)	
14	WX008	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ : 7.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 - 6.44 (m, 1H), 6.24 - 6.19 (m, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.17 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.56 (m, 2H), 2.86 - 2.61 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 - 2.20 (m, 1H)	432.1, 450.1
15	WX009A	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.75 - 6.54 (m, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 2.48 - 2.33 (m, 4H), 2.25 - 2.01 (m, 1H)	447.2, 469.1
16	WX009B	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.74 - 6.51 (m, 2H), 4.10 - 3.91 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 1H), 3.58 - 3.40 (m, 2H), 2.50 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 1.99 (m, 1H)	447.2, 469.4
17	WX010	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.86 (s, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 6.70 - 6.64 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.82 - 5.79 (m, 1H), 4.34 - 4.09 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 - 3.83 (m, 5H), 3.82 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.55 (m, 1H), 2.62 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.12 (m, 1H)	473.1
18	WX011A	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51 - 6.30 (m, 2H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 5.47 (2H, brs), 4.34 (s, 2H), 4.18-3.78 (m, 7H), 3.65-3.48 (m, 1H), 3.22 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.85-2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)	478.1, 500.1
19	WX011B	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ : 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51 - 6.30 (m, 2H), 5.68 - 5.60 (m, 1H), 5.42 (2H, brs), 4.34 (s, 2H), 4.15-3.72 (m, 7H), 3.62-3.48 (m, 1H), 3.22 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 2.90-2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)	478.1, 500.0
20	WX012	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ = 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 6.57 (brs, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.20 - 3.90 (m, 6H), 3.89 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.38 (m, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 3H)	490.0, 512.0
21	WX013	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.72 - 6.54 (m, 2H), 4.09 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.37 (m, 4H), 2.32 - 2.25 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 3H)	470.1
22	WX014	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.90 (br s, 1H), 7.31 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 6.69 - 6.55 (m, 1H), 6.39 - 6.21 (m, 1H), 5.83 - 5.70 (m, 1H), 4.69 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 1H), 3.99 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 3.89 - 3.70 (m, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 2.63 - 2.42 (m, 1H), 2.33 - 2.13 (m, 2H)	468.1
23	WX015	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 6.56 - 6.47 (m, 1H), 6.28 - 6.03 (m, 1H), 5.74 - 5.57 (m, 1H), 4.17 - 3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.59	468.1

		(m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 23.07 - 2.96 (m, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.01 (m, 1H)	
24	WX016	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.71 - 6.49 (m, 2H), 4.06 - 3.78 (m, 8H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.34 (m, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.24 - 1.98 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 3H)	470.1
25	WX017	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 6.97 - 6.88 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.50 (m, 1H), 6.24 - 6.10 (m, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 4.28 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 - 3.45 (m, 3H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 2.49 - 2.31 (m, 1H), 2.24 - 2.01 (m, 1H)	404.2 426.1
26	WX018	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.76 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 1H), 6.56 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.07 - 0.97 (m, 3H)	436.1 458.1
27	WX019	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.32 (m, 2H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 4H), 2.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 1H), 1.05 - 1.01 (m, 3H)	436.1 458.1
28	WX020		453.1
29	WX021	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 6.79 - 6.65 (m, 2H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 6H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.52 (m, 1H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.28 (m, 6H), 2.28 - 2.16 (m, 1H)	525.1, 547.0
30	WX022	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.80 - 6.66 (m, 1H), 6.65 - 6.53 (m, 2H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 4.18 - 3.94 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.83 - 3.58 (m, 3H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.03 (m, 1H)	525.2
31	WX023A	¹ H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.04 - 6.82 (m, 1H), 6.73 - 6.55 (m, 2H), 6.37 - 6.31 (m, 1H), 5.81 (br s, 2H), 4.34 - 4.11 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 4H), 3.91 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.59 (m, 6H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 8H), 2.30 - 2.14 (m, 1H)	533.5
32	WX023B	¹ H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.96 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.00 - 6.84 (m, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 6.42 - 6.28 (m, 1H), 5.87 (br s, 2H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 4H), 3.90 - 3.78 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 6H), 3.26 - 3.12 (m, 2H), 2.62 - 2.39 (m, 8H), 2.31 - 2.15 (m, 1H)	533.2
33	WX024	¹ H NMR (400MHz, 氘代甲醇) δ = 8.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 1H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 6.72 - 6.54 (m, 1H), 6.35 -	420.1

		6.21 (m, 1H), 5.80 - 5.68 (m, 1H), 4.25 - 4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.95 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 2.64 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.17 (m, 1H)	
34	WX025A	¹ H NMR (400MHz, 氘代氯仿) δ = 7.94 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 - 6.38 (m, 3H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 1H), 4.11 - 3.86 (m, 7H), 3.80 - 3.54 (m, 3H), 2.70 - 2.38 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H)	451.0

实验例1：野生型激酶体外抑制活性评价

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 的抑制能力。

缓冲液条件: 20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 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, 3.33 μ M, 1.11 μ M, 0.370 μ M, 0.123 μ M, 41.2 nM, 13.7 nM, 4.57 nM, 1.52 nM, 0.508 nM, 或为 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。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 1 中) 开始反应。FGFR1、FGFR4 和其底物的供应商货号、批号以及在反应液中的浓度信息列在表 1 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 2 所示。

表 1: 体外测试中激酶、底物和 ATP 的相关信息

激酶	供应商	Cat#	Lot #	反应液中激酶浓度 (nM)	ATP 浓度 (μ M)
FGFR4	Invitrogen	P3054	26967J	2.5	100
FGFR1	Invitrogen	PV3146	28427Q	1.75	5

底物	供应商	Cat#	Lot #	反应液中底物浓度 (μ M)
pEY (mg/ml) + Mn	Sigma	P7244-250MG	062K5104V	0.2
pEY (mg/ml) + Mn	Sigma	P7244-250MG	062K5104V	0.2

表 2: 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物	IC50 (nM)	
	FGFR1	FGFR4
参考例 1	0.9	3.1
参考例 2	570	8754
参考例 3	1.7	17.3
参考例 4	0.7	32
参考例 5	0.6	43
参考例 6	1.2	2.1
参考例 7	0.8	4.5
实施例 1	0.4	0.9
实施例 2	0.2	0.2
实施例 4	0.6	4.1
实施例 5	0.3	0.7
实施例 6	1.7	5.4
实施例 7	0.7	8.5
实施例 8	0.1	0.7
实施例 9	0.7	3.3
实施例 10	0.2	1.5
实施例 11	0.1	0.1
实施例 12	0.2	2.6
实施例 13	0.6	8.7
实施例 14	0.8	6.6
实施例 15	1.5	6.2
实施例 16	0.8	5.3
实施例 17	> 10,000	> 10,000
实施例 18	0.1	0.2
实施例 19	0.1	0.1
实施例 20	0.2	0.8
实施例 21	6.6	138
实施例 22	1.5	9.9
实施例 22	0.2	0.2
实施例 24	2.2	40
实施例 25	250	477
实施例 26	1.2	4.2
实施例 27	4.7	67
实施例 28	> 10,000	> 10,000
实施例 29	0.5	9.2
实施例 30	1.6	20

实施例 31	1.1	9.6
实施例 32	4.7	80
实施例 33	0.5	0.9
实施例 34	126	462

结论：本发明化合物对野生型激酶展现出较好的抑制活性。

实验例2：突变型激酶体外抑制活性评价

采用 ^{33}P 同位素标记激酶活性测试 (Reaction Biology Corp) 测定 IC_{50} 值来评价受试化合物对 FGFR 突变株的抑制能力。

缓冲液条件：20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na_3VO_4 , 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 μM , 3.33 μM , 1.11 μM , 0.370 μM , 0.123 μM , 41.2 nM, 13.7 nM, 4.57 nM, 1.52 nM, 0.508 nM, 或为 10 μM , 2.50 μM , 0.62 μM , 0.156 μM , 39.1 nM, 9.8 nM, 2.4 nM, 0.61 nM, 0.15 nM, 0.038 nM。孵化 15 分钟后，加入 ^{33}P -ATP (活度 0.01 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ ，相应浓度列在表 1 中) 开始反应。FGFR1、FGFR4 和其底物的供应商货号、批号以及在反应液中的浓度信息列在表 3 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 IC_{50} 值，实验结果如表 4 所示。

表 3：体外测试中激酶、底物和 ATP 的相关信息

激酶	供应商	Cat#	反应液中激酶浓度 (nM)	ATP 浓度(μM)
FGFR2 (N549H)	Millipore	14-742	0.3	50
FGFR1 (V561M)	Signal Chem	F04-13G	15	10
FGFR2 (E565G)	Signal Chem	F05-12CG	0.5	10
FGFR2 (V564F)	SignalChem	F05-12FG	0.3	20
FGFR3 (V555M)	SignalChem	F06-12GG	4	20
FGFR3 (K650M)	Carna Biosciences	Carna 08-199	2	2.5
FGFR4 (N535K)	Carna Biosciences	Carna 08-524	75	2.5
FGFR4 (V550M)	Signal Chem	F07-12DG	6	2.5

激酶	底物	供应商	Cat#	反应液中底物浓度(μM)
FGFR2 (N549H)	pEY	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL
FGFR1 (V561M)	pEY + Mn	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL

FGFR2 (E565G)	pEY	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL
FGFR2 (V564F)	pEY	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL
FGFR3 (V555M)	pEY + Mn	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL
FGFR3 (K650M)	pEY + Mn	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL
FGFR4 (N535K)	pEY + Mn	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL
FGFR4 (V550M)	pEY + Mn	Sigma	P7244-250MG	0.2 mg/mL

表 4: 本发明化合物体外筛选试验结果

激酶	参考例 4(nM)	参考例 5 (nM)	参考例 6(nM)	参考例 1(nM)	实施例 2(nM)
FGFR2 (N549H)	4.3	8.4	30	2.4	0.5
FGFR1 (V561M)	491	2473	1313	605	38
FGFR2 (E565G)	3.5	3.2	7.2	1.4	0.1
FGFR2 (V564F)	1.0	1770	6520	255	33
FGFR3 (V555M)	172	212	888	23	7.3
FGFR3 (K650M)	28	4.4	27	2.0	0.2
FGFR4 (N535K)	1431	157	1345	1812	34
FGFR4 (V550M)	2407	834	3964	94	5.6

结论: 本发明中部分化合物对野生型和突变型FGFR都展现出较好的抑制活性。

实验例3: 化合物药代动力学评价

实验目的: 测试化合物在小鼠体内药代动力学

实验材料:

Balb/c 小鼠(雌性)

实验操作:

以标准方案测试化合物静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征, 实验中候选化合物配成澄清溶液, 给予小鼠单次静脉注射及口服给药。静注溶媒为10%DMSO/10%solurol/80%水, 口服溶媒为0.5%羧甲基纤维素钠+0.2%吐温。收集24小时内的全血样品, 所有血样均加入预先加好0.5 M K2-EDTA抗凝剂标记好的塑料离心管。血样采集后, 4°C, 3000 g离心10分钟吸取上清血浆, 迅速置于干冰中, 保持-20°C或更低温度, 以LC-MS/MS 分析方法定量分析血药浓度, 并计算药代参数, 如达峰浓度, 达峰时间, 清除率, 半衰期, 药时曲线下面积, 生物利用度等。

实验结果:

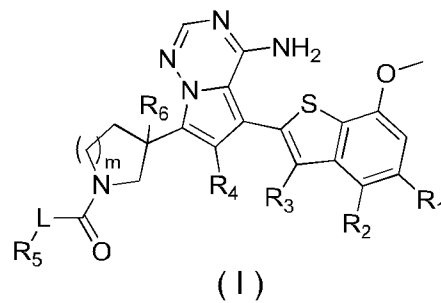
表5 药代动力学测试结果

供试品 (化合物)	注射给药 (3 npk)			口服给药 (10 npk)	
	清除率 (mL/min/kg)	半衰期 T _{1/2} (h)	浓度积分 AUC (nM.hr)	浓度积分 AUC (nM.hr)	生物利用度 F (%)
WXR1	22	0.7	5287	11898	69
实施例 2	22.7	1.09	5073	4440	27.5
实施例 15	52	0.8	2034	4801	70

结论：本发明化合物小鼠药代动力学指标良好。

权利要求

1.式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

m 选自 1 或 2;

L 选自：单键、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基；

R₁ 选自 H、卤素、OH、NH₂，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R₂选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂；

R₃ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基；

R₄选自H、卤素、OH、NH₂、CN，或选自任选被1、2或3个R取代的：C₁₋₃烷基、C₁₋₃杂烷基；

R₅ 选自 H, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、4~6 元杂环烷基;

R₆选自H、卤素、OH、NH₂，或选自任选被1、2或3个R取代的C₁₋₃烷基；

R 选自: F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、Me、CF₃、N(CH₃)₂、;

所述 C_{1-3} 杂烷基、4~6 元杂环烷基之“杂”分别独立地选自：-NH-、N、-O-、-S-；

以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

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_1 选自 H、卤素、OH、 NH_2 , 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基。

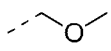
3. 根据权利要求 2 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₁ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、
Me、.

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, R₃ 选自 H、卤素、OH、NH₂、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氨基。

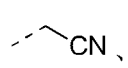
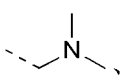
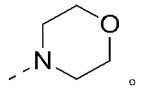
5. 根据权利要求 4 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_3 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、 CN 、Me、 CF_3 、、。

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、卤素、OH、 NH_2 、CN, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氨基。

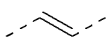
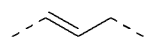
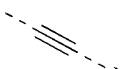
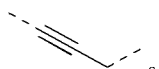
7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、

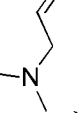
Me、CF₃、、。

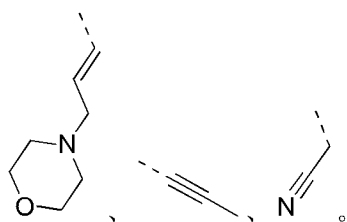
8. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₅ 选自 H，或选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氨基、吗啉基。

9. 根据权利要求 8 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₅ 选自：H、Me、Et、、、、。

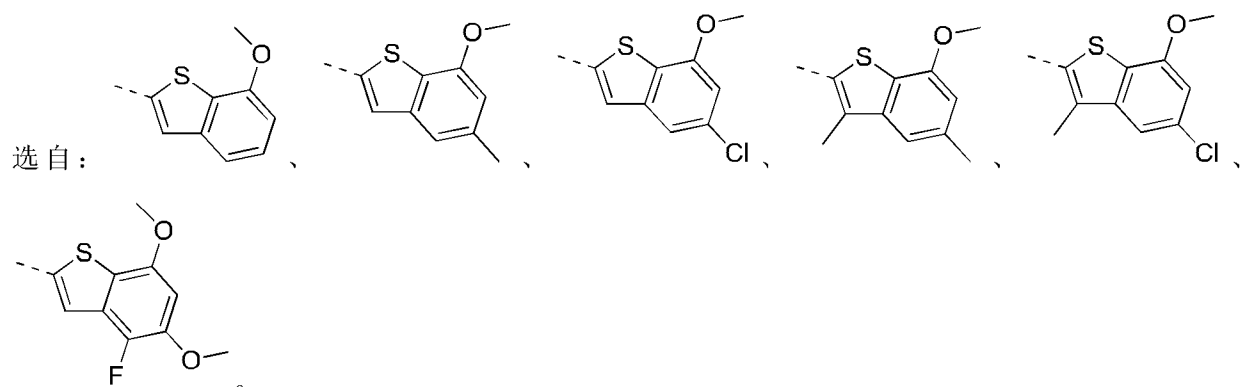
10. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₆ 选自：H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、Me。

11. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，L 选自：单键、、、、。

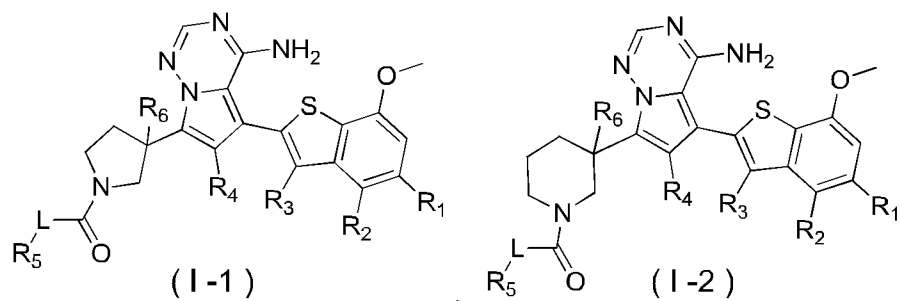
12. 根据权利要求 9 或 11 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自：、、



13. 根据权利要求 1、3 或 5 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元



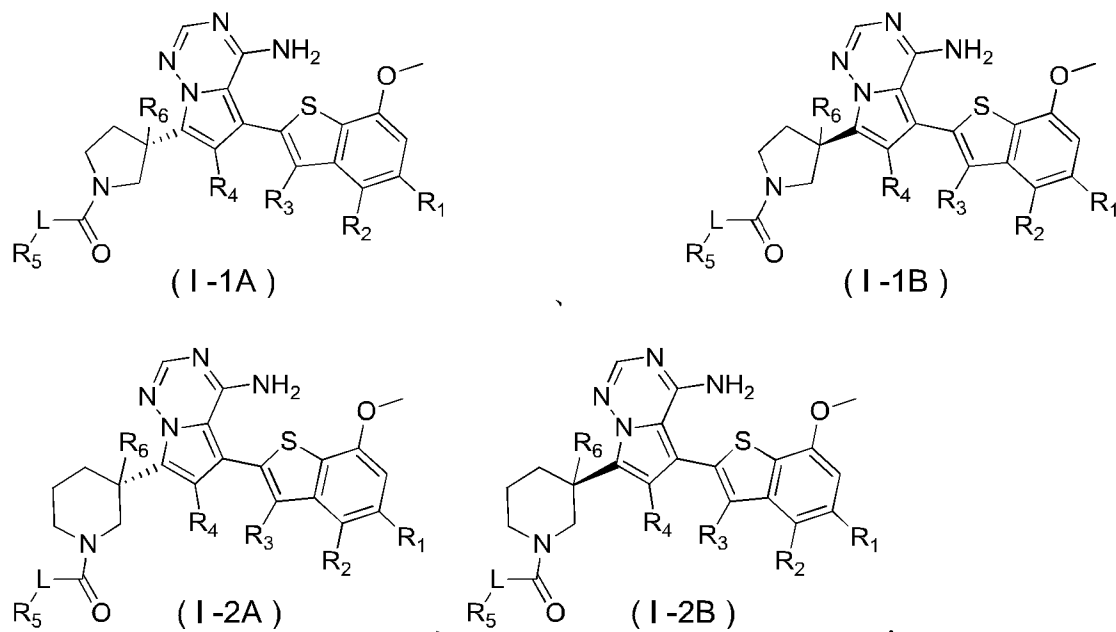
14. 根据权利要求 1~13 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：



其中,

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 L 如权利要求 1~12 所定义。

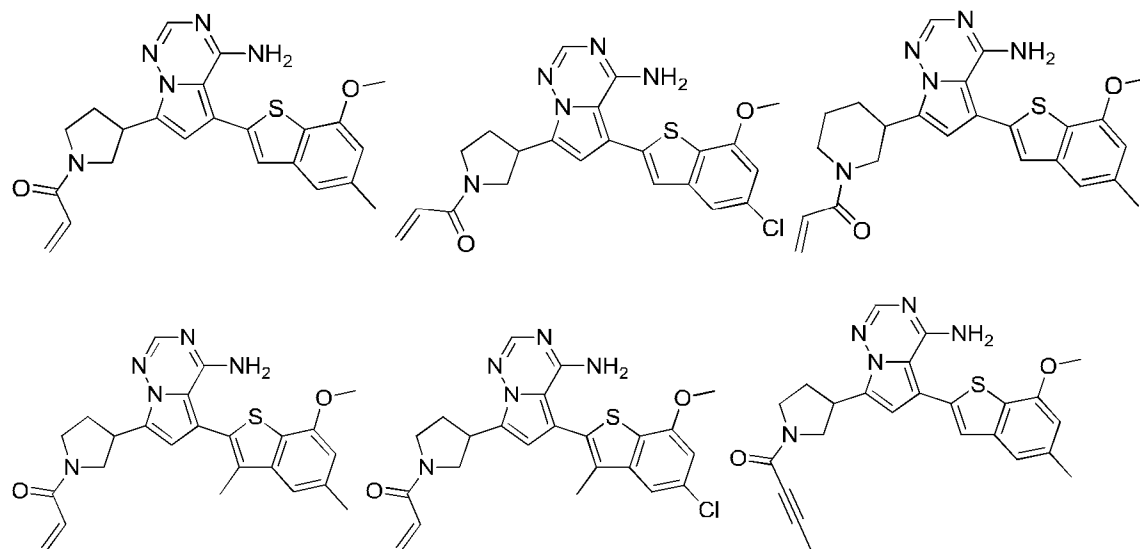
15. 根据权利要求 14 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

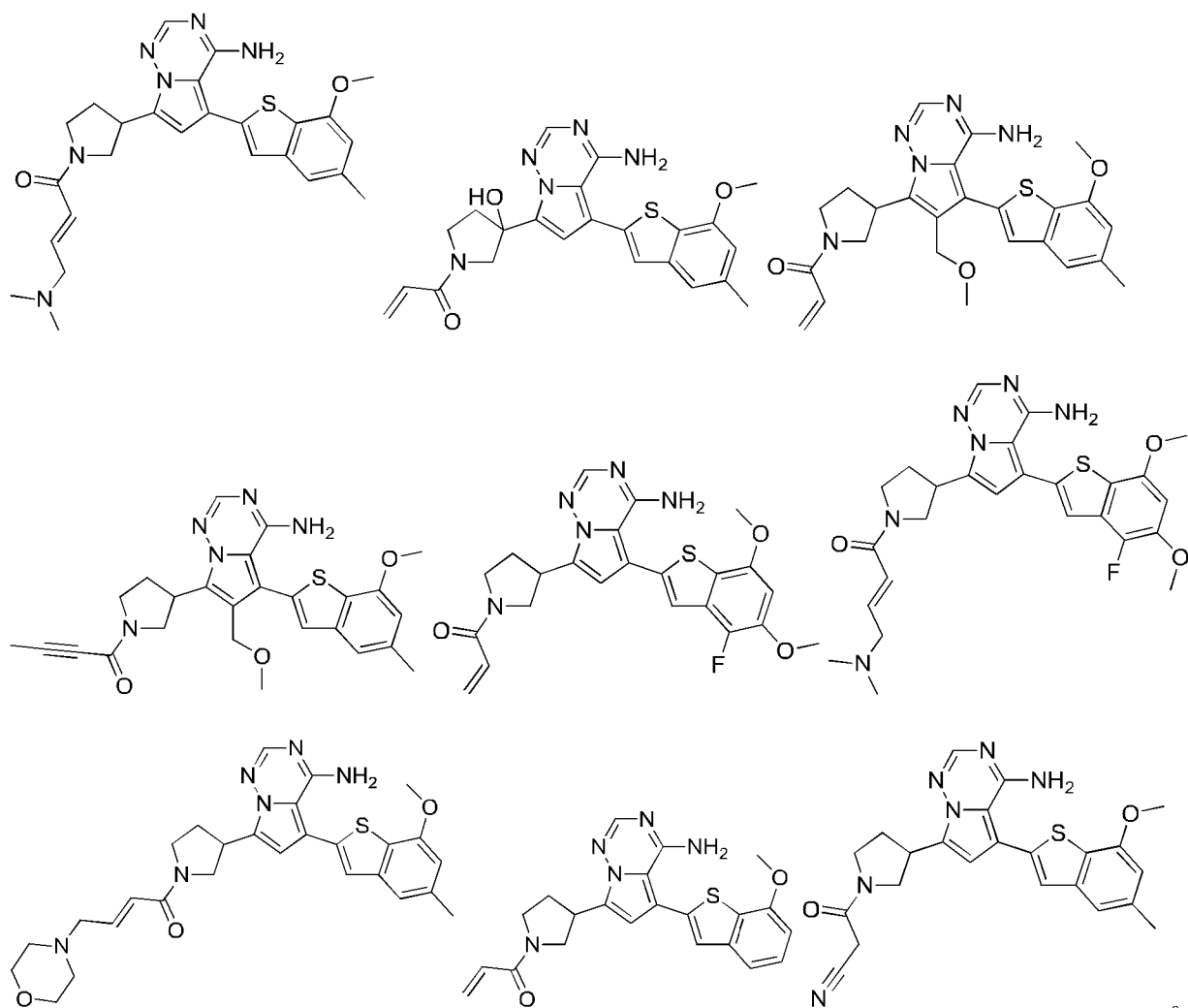


其中,

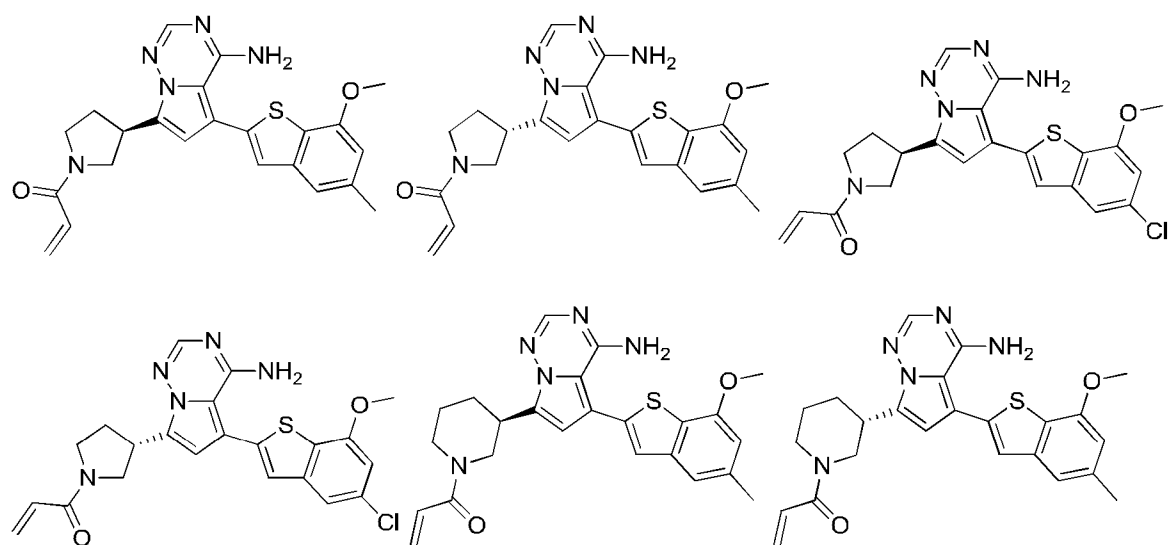
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 L 如权利要求 1~12 所定义。

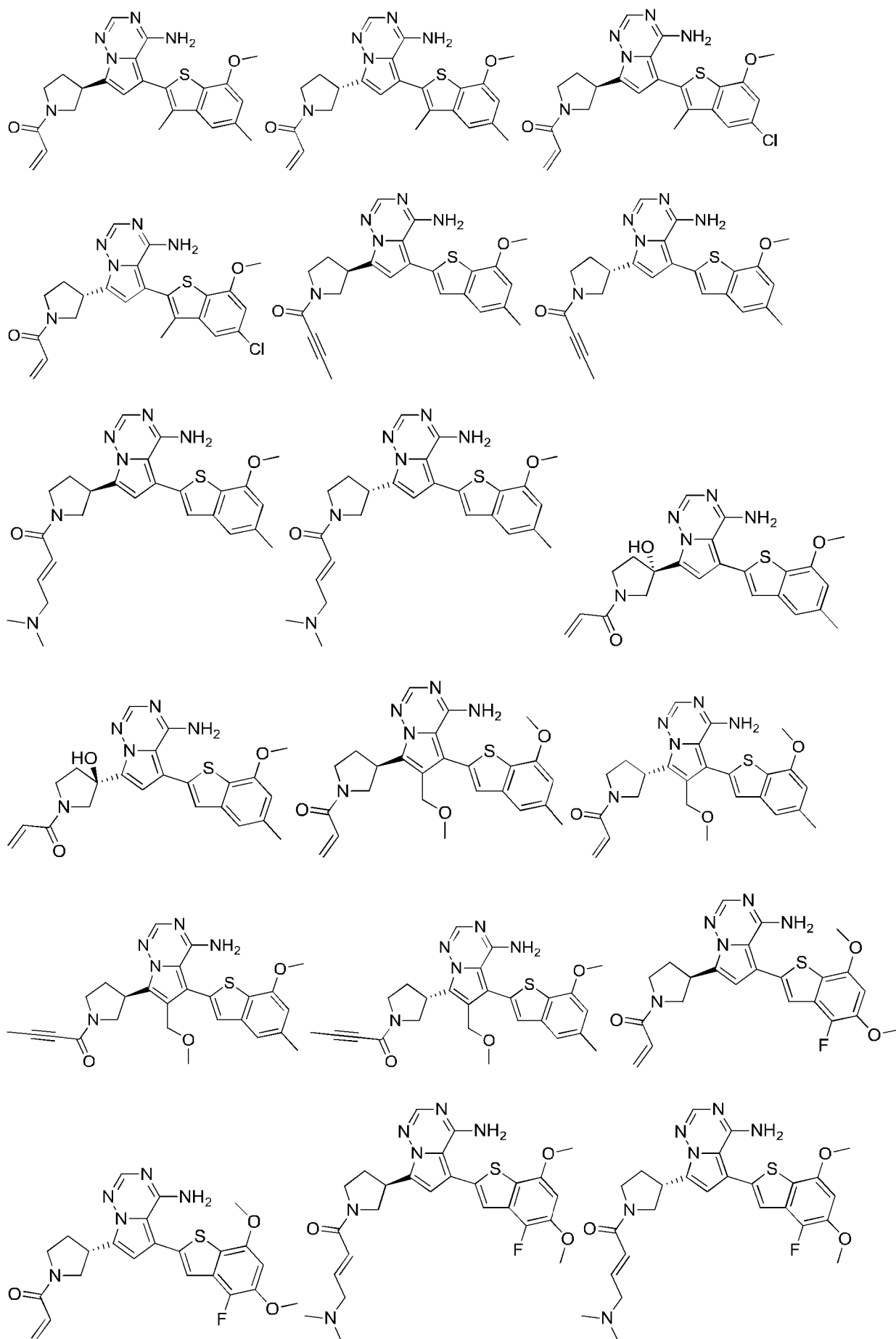
16. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐:

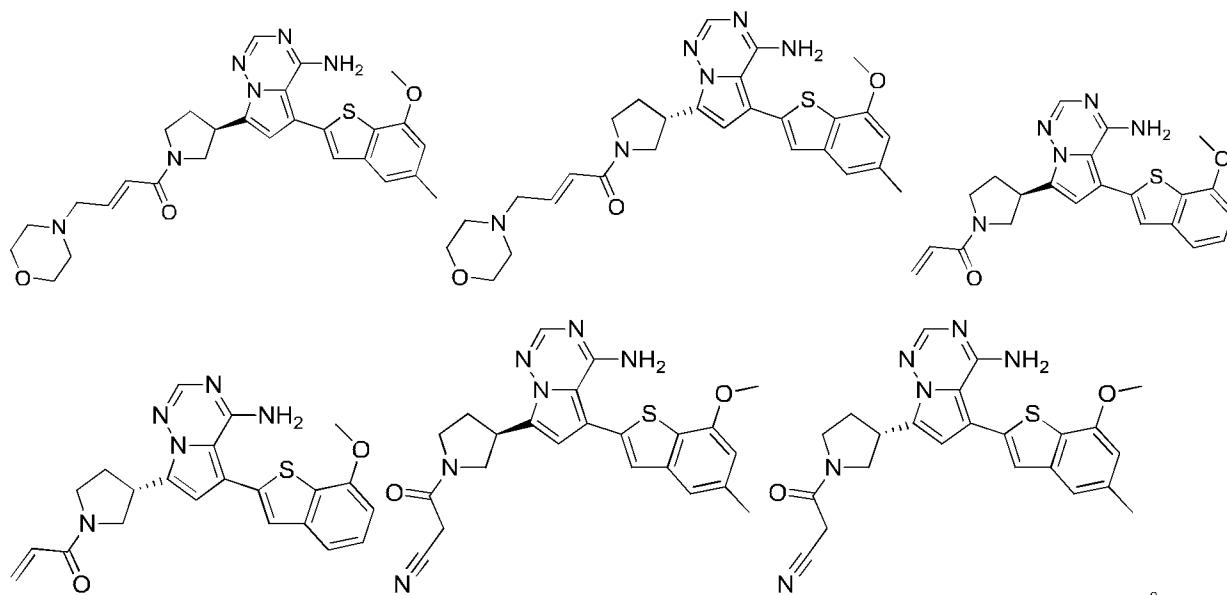




17. 根据权利要求 16 所述化合物或其药学上可接受的盐，其选自：







18 根据权利要求 1~17 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 FGFR 相关疾病药物中的应用。

19. 根据权利要求 18 所述应用，其中，FGFR 相关疾病是指实体瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/100638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/53(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)

CNABS; DWPI; SIPOABS; VEN; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; 中国药物专利数据库; CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE; 百度学术搜索; BAIDU SCHOLAR SEARCH; ISI-WEB OF SCIENCE; STN; 基于权利要求1-17的结构式检索, 成纤维细胞生长因子受体, 成纤维细胞生长因子, 癌, 肿瘤, search for structural formula based on claims 1-17, FGFR, FGF, cancer, tumor, tumour, carcinoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013087578 A1 (BAYER PHARMA AG ET AL.) 20 June 2013 (2013-06-20) entire document	1-19
A	WO 2013124316 A1 (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 29 August 2013 (2013-08-29) entire document	1-19
PA	COLLIN, M.P. et al. "Discovery of Rogaratinib (BAY 1163877): a pan-FGFR Inhibitor." <i>ChemMedChem.</i> , Vol. 13, No. 5, 16 February 2018 (2018-02-16), ISSN: 1860-7187, pages 437-445	1-19



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

14 November 2018

Date of mailing of the international search report

22 November 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
 100088
 China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/100638

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2013087578	A1	20 June 2013	CU	20140065	A7	27 November 2014
				PT	2791140	T	20 September 2016
				GT	201400113	A	25 August 2015
				US	9206184	B2	08 December 2015
				SG	11201402325Q	A	26 September 2014
				HK	1205123	A1	11 December 2015
				AU	2012350750	B2	03 August 2017
				TW	201339162	A	01 October 2013
				CO	7030961	A2	21 August 2014
				IN	4310CHN2014	A	04 September 2015
				EA	029556	B1	30 April 2018
				HU	E029582	T2	28 March 2017
				ZA	201405140	B	26 April 2017
				US	2014336173	A1	13 November 2014
				US	2013158000	A1	20 June 2013
				UY	34484	A	31 July 2013
				RS	55144	B1	30 December 2016
				PH	12014501355	A1	22 September 2014
				CR	20140288	A	14 July 2014
				PL	2791140	T3	31 August 2017
				SI	EP2791140	T1	28 October 2016
				EP	2791140	B1	15 June 2016
				CN	104245700	B	16 November 2016
				DK	2791140	T3	19 September 2016
				HR	P20161130	T1	18 November 2016
				CN	104245700	A	24 December 2014
				TN	2014000255	A1	30 September 2015
				DO	P2014000127	A	15 August 2014
				CL	2014001547	A1	24 October 2014
				LT	2791140	T	10 October 2016
				KR	20140103328	A	26 August 2014
				JP	6050829	B2	21 December 2016
				JP	2015500307	A	05 January 2015
				IL	232611	D0	30 June 2014
				JO	3295	B1	16 September 2018
				CU	20160039	A7	31 August 2016
				AU	2017206140	A1	03 August 2017
				ES	2591203	T3	25 November 2016
				CA	2859133	A1	20 June 2013
				AU	2012350750	A1	12 June 2014
				UA	116768	C2	10 May 2018
				CY	1118112	T1	28 June 2017
				NZ	625073	A	29 July 2016
				IL	232611	A	29 May 2017
				ME	02517	B	20 February 2017
				TW	I567076	B	21 January 2017
				SI	2791140	T1	28 October 2016
				EA	201400707	A1	28 November 2014
				EP	2791140	A1	22 October 2014
WO	2013124316	A1	29 August 2013	US	9475815	B2	25 October 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/100638

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 6082033 B2	15 February 2017
		CN 104136439 B	18 January 2017
		HK 1199023 A1	19 June 2015
		JP 2015508087 A	16 March 2015
		CN 104136439 A	05 November 2014
		ES 2581065 T3	31 August 2016
		CA 2865021 A1	29 August 2013
		EP 2817311 A1	31 December 2014
		US 2015031676 A1	29 January 2015
		EP 2817311 B1	06 April 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/100638

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/53(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)) CNABS;DWPI;SIPOABS;VEN;CNTXT;EPTXT;USTXT;WOTXT;CNKI; 中国药物专利数据库;百度学术搜索;ISI-WEB OF SCIENCE;STN: 基于权利要求1-17的结构式检索, 成纤维细胞生长因子受体, 成纤维细胞生长因子, 癌, 肿瘤, structure search on the basis of claims 1-17, FGFR, FGF, cancer, tumor, tumour, carcinoma														
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>WO 2013087578 A1 (BAYER PHARMA AG等) 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20) 全文</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013124316 A1 (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 2013年 8月 29日 (2013 - 08 - 29) 全文</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>COLLIN, MP等. "Discovery of Rogaratinib (BAY 1163877): a pan-FGFR Inhibitor." ChemMedChem., 第13卷, 第5期, 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16), ISSN: 1860-7187, 第437-445页</td> <td>1-19</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	WO 2013087578 A1 (BAYER PHARMA AG等) 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20) 全文	1-19	A	WO 2013124316 A1 (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 2013年 8月 29日 (2013 - 08 - 29) 全文	1-19	PA	COLLIN, MP等. "Discovery of Rogaratinib (BAY 1163877): a pan-FGFR Inhibitor." ChemMedChem., 第13卷, 第5期, 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16), ISSN: 1860-7187, 第437-445页	1-19
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	WO 2013087578 A1 (BAYER PHARMA AG等) 2013年 6月 20日 (2013 - 06 - 20) 全文	1-19												
A	WO 2013124316 A1 (BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH) 2013年 8月 29日 (2013 - 08 - 29) 全文	1-19												
PA	COLLIN, MP等. "Discovery of Rogaratinib (BAY 1163877): a pan-FGFR Inhibitor." ChemMedChem., 第13卷, 第5期, 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16), ISSN: 1860-7187, 第437-445页	1-19												
☐ 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 2018年 11月 14日		国际检索报告邮寄日期 2018年 11月 22日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 陈蕾 电话号码 62411158												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/100638

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)
WO	2013087578	A1	2013年 6月 20日	CU	20140065	A7	2014年 11月 27日
				PT	2791140	T	2016年 9月 20日
				GT	201400113	A	2015年 8月 25日
				US	9206184	B2	2015年 12月 8日
				SG	11201402325Q	A	2014年 9月 26日
				HK	1205123	A1	2015年 12月 11日
				AU	2012350750	B2	2017年 8月 3日
				TW	201339162	A	2013年 10月 1日
				CO	7030961	A2	2014年 8月 21日
				IN	4310CHN2014	A	2015年 9月 4日
				EA	029556	B1	2018年 4月 30日
				HU	E029582	T2	2017年 3月 28日
				ZA	201405140	B	2017年 4月 26日
				US	2014336173	A1	2014年 11月 13日
				US	2013158000	A1	2013年 6月 20日
				UY	34484	A	2013年 7月 31日
				RS	55144	B1	2016年 12月 30日
				PH	12014501355	A1	2014年 9月 22日
				CR	20140288	A	2014年 7月 14日
				PL	2791140	T3	2017年 8月 31日
				SI	EP2791140	T1	2016年 10月 28日
				EP	2791140	B1	2016年 6月 15日
				CN	104245700	B	2016年 11月 16日
				DK	2791140	T3	2016年 9月 19日
				HR	P20161130	T1	2016年 11月 18日
				CN	104245700	A	2014年 12月 24日
				TN	2014000255	A1	2015年 9月 30日
				DO	P2014000127	A	2014年 8月 15日
				CL	2014001547	A1	2014年 10月 24日
				LT	2791140	T	2016年 10月 10日
				KR	20140103328	A	2014年 8月 26日
				JP	6050829	B2	2016年 12月 21日
				JP	2015500307	A	2015年 1月 5日
				IL	232611	D0	2014年 6月 30日
				JO	3295	B1	2018年 9月 16日
				CU	20160039	A7	2016年 8月 31日
				AU	2017206140	A1	2017年 8月 3日
				ES	2591203	T3	2016年 11月 25日
				CA	2859133	A1	2013年 6月 20日
				AU	2012350750	A1	2014年 6月 12日
UA	116768	C2	2018年 5月 10日				
CY	1118112	T1	2017年 6月 28日				
NZ	625073	A	2016年 7月 29日				
IL	232611	A	2017年 5月 29日				
ME	02517	B	2017年 2月 20日				
TW	I567076	B	2017年 1月 21日				
SI	2791140	T1	2016年 10月 28日				
EA	201400707	A1	2014年 11月 28日				
EP	2791140	A1	2014年 10月 22日				
WO	2013124316	A1	2013年 8月 29日	US	9475815	B2	2016年 10月 25日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/100638

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)
		JP 6082033 B2	2017年 2月 15日
		CN 104136439 B	2017年 1月 18日
		HK 1199023 A1	2015年 6月 19日
		JP 2015508087 A	2015年 3月 16日
		CN 104136439 A	2014年 11月 5日
		ES 2581065 T3	2016年 8月 31日
		CA 2865021 A1	2013年 8月 29日
		EP 2817311 A1	2014年 12月 31日
		US 2015031676 A1	2015年 1月 29日
		EP 2817311 B1	2016年 4月 6日