(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
2017 年 7 月 13 日 (13.07.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/118438 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/5383* (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/070674

(22) 国际申请日: 2017 年 1 月 9 日 (09.01.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610015536.X 2016 年 1 月 8 日 (08.01.2016) CN

(71) 申请人: **杭州英创医药科技有限公司 (HANGZHOU INNOGATE PHARMA CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道龙潭路 20 号 4 幢 353 室, Zhejiang 311121 (CN)。

(72) 发明人: **张汉承 (ZHANG, Hancheng)**; 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道龙潭路 20 号 4 幢 353 室, Zhejiang 311121 (CN)。 **刘世峰 (LIU, Shifeng)**; 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道龙潭路 20 号 4 幢 353 室, Zhejiang 311121 (CN)。

(74) 代理人: **上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS,LLC.)**; 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (CN)。

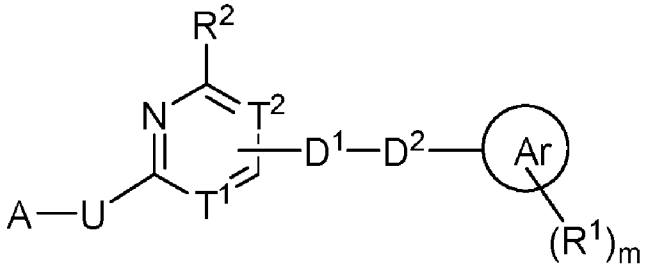
(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,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

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND USED AS FGFR INHIBITOR

(54) 发明名称 : 作为 FGFR 抑制剂的杂环化合物



(I)

(57) Abstract: The present invention provides a heterocyclic compound used as a fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor. Specifically, the present invention provides a compound represented by formula (I), comprising an isomer (an enantiomer or a diastereoisomer) that may exist, or a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug, a deuterated compound, a hydrate and a solvate thereof. Radical groups in the formula (I) are defined in specifications. The compound in the present invention has FGFR inhibitory activity, and can be used for preventing or treating diseases related to FGFR activity or expression quantity.

(57) 摘要: 本发明提供了一种作为 FGFR(成纤维细胞生长因子受体)抑制剂的杂环化合物。具体地，本发明提供了一种如下式(I)所示的化合物，包括可能存在的异构体(对映异构体或非对映异构体)、或其药学上可接受的盐、前药、氘代衍生物、水合物、溶剂合物。式(I)中各基团的定义如说明书中所述。本发明的化合物具有 FGFR 抑制活性，可以用于预防或治疗与 FGFR 活性或表达量相关的疾病。

WO 2017/118438 A1

作为FGFR抑制剂的杂环化合物

技术领域

本发明提供了一类新型杂环化合物，其制备方法及作为FGFR抑制剂在治疗和防治各种疾病上的应用。

背景技术

癌症亦称恶性肿瘤，是世界上发病率最高和死亡率最高的一种疾病之一，其特点是以细胞异常增殖及转移，在发病后短时间内或相对短时间内扩散，转移。传统的治疗方案包括切除(如果符合切除条件)，放疗，化疗。近年来发展起来的靶向治疗法，有降低毒性和对病人的负作用，及提高生存率等优点。但在使用靶向药物一段时间内又会产生抗药性，之后癌细胞的生长扩散就会异常迅猛。常见的癌症有：血癌，肺癌，肝癌，膀胱癌，直肠癌，胃癌，等等。

随着肿瘤分子生物学研究的深入，人们对肿瘤发生、发展的分子机制，以及不同的致病靶点的认识日益加深。在诸多涉及诱发癌症的信息传导和通路中，蛋白激酶是一类生物活性体，催化ATP的γ磷酸基转移到许多重要蛋白质的残基上，使之磷酸化，从而传递信号，进而参与一系列细胞活动，与细胞生长、分化、增殖密切相关。发展选择性的蛋白激酶抑制剂来阻断或者调控由于这些信号通路异常产生的疾病已经被视为抗肿瘤药物开发的一个有效的研究策略。在临床试验中得到验证，并有多个蛋白抑制剂被批准上市。

研究表明，作为参与细胞信号传导的最为重要的成员，蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases，PTKs，简称酪氨酸激酶)是最常见的生长因子受体，与肿瘤的发生和发展密切相关。酪氨酸激酶的活性过高，导致其下游信号途径激活，从而导致细胞转化、增殖、对抗细胞调亡、促进细胞生存，最终导致肿瘤的形成；因此，近年来抗肿瘤药物的研发趋势开始从传统的细胞毒药物转向针对细胞内异常信号转导的药物，并陆续有相关药物应用于临床。与传统的细胞毒类抗肿瘤药物相比，这类分子靶向药物疗效强、毒副作用小，逐渐成为当前抗肿瘤药物研发的热点。

其中，成纤维生长因子受体(fibroblast growth factor receptors,FGFRs)是受体酪氨酸激酶家族的重要成员，主要包括FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4四种亚型 (参考：（1）Turner, N.; Grose, R. *Nature Reviews Cancer* **2010**, *10*, 116-129. （2）Dieci M. V.; Arnedos M.; Andre F.; Soria J. C. *Cancer Discovery* **2013**, *3*, 264-279)。由于基因扩增、突变、融合或配体诱导等原因，FGFR各成员持续激活，诱导肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移，促进血管生成，促进肿瘤的发生发展；FGFRs在多种肿瘤中高表达并异常激活，如非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、子宫内膜癌、前列腺癌、宫颈癌、结肠癌、食管癌、角质母细胞瘤、骨髓瘤、横纹肌肉瘤等。有研究显示，FGFR1扩增占非小细胞肺癌鳞癌的20%，并通过对FGFR1扩增的肺癌细胞株体外增殖、信号通路等研究显示FGFR选择性抑制剂可以非常有效抑制FGFR1信号通路的活化和细胞的

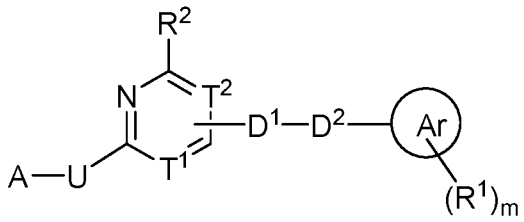
增殖（参考：（1）Weiss, J. *et al Sci. Transl. Med.* **2010**, *2*, 62ra93. (2) Dutt, A. *et al PLoSONE* **2011**, *6*, e20351)。在乳腺癌当中，FGFR1所在的染色体(8p11－12)区域的扩增约占到ER阳性患者的10%，并且其与FGFR1 mRNA的高表达以及病人的预后不良相关。FGFR2基因扩增或者突变导致FGFR2信号通路的异常激活主要与胃癌、三阴性乳腺癌、子宫内膜癌等相关。胃癌组织中FGFR2的扩增率为5%-10%（参考：Matsumoto, K. *et al Br. J. Cancer*, **2012**,*106*, 727-32)。对313例胃癌组织分析显示，FGFR2的扩增与肿瘤大小、局部浸润程度、淋巴结转移情况以及远端转移的发生显著相关，而且具有FGFR2扩增的胃癌一般为进展性肿瘤，具有较差的预后，病人总体存活率相对较低（Jung, E.-J. *et al Hum Pathol.*, **2012**, *43*,1559-66.)。FGFR2扩增在难治性的三阴性乳腺癌中占到4%；子宫内膜癌是常见的妇科生殖道肿瘤，FGFR2的突变大约占到子宫内膜癌的12%。在非侵袭性膀胱癌中FGFR3突变占到50%-60%，侵袭性膀胱癌中FGFR3突变占到10%-15%。在多发性骨髓瘤中FGFR3 t(4；14)位置的基因重排占到15－20%。此外，在肝癌中多种亚型的FGFR及其配体FGFs具有异常的表达及活化，如FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGF19、FGF2、FGF5、FGF8、FGF9等。多项临床前及临床研究均表明FGF/FGFR轴线异常激活在肝癌中的重要性（Cheng，A. L.; Shen, Y. C.; Zhu, A. X. *Oncology* **2011**, *81*,372-80.)。不容忽视的是，FGF/FGFR轴线的异常活化与EGFR抑制剂、新生血管抑制剂以及内分泌治疗等的耐药密切相关（Nicholas, T.; Richard, G. *Nature Reviews*, **2010**, *10*, 116-129)。

综上所述，开发新的FGFR抑制剂将可用于多种肿瘤的治疗。

发明内容

本发明的目的是提供一类结构新颖的FGFR抑制剂，以及它们的制备方法和应用。

本发明的第一方面，提供了如式(I)所示的化合物，包括可能存在的异构体（对映异构体或非对映异构体）、或其药学上可接受的盐、前药、氘代衍生物、水合物、或溶剂合物：



(I)

其中：

T^1 为 N 或 CR^{13}；

T^2 为 N、CR^{13}、或与 D^1 相连的 C；

其中各个 R^{13} 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、或 NR^5R^6；

D^1 为 NR^3、O、S、CHR^4；其中 R^3 为氢、C_{1-4} 烷基、或$(CH_2)_p$-V-$(CH_2)_q$N(R^6)C(O)R^5；R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；

D^2 为 $C(O)NR^4$、$C(O)O$、CHR^4、NR^4、O、或 S；

Ar 为芳基或杂芳基;

各个 R^1 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、SR^5、NO_2、NR^5R^6、$OCOR^5$、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)R^5$、$S(O)_2NHR^5$、$S(O)_2R^5$、或 $NHS(O)_2R^5$；

m 为 0、1、2、3、4 或 5;

R^2 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、或 NR^5R^6；

U 为 NR^7 或 O；其中 R^7 为氢或 C_{1-4} 烷基；

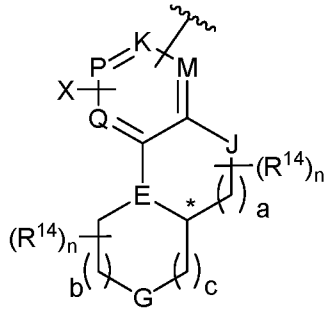
各个 p 和 q 各自独立地为 0、1、2、3、或 4；

V 为二价基团，当 V 为 CHR^5、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、或杂芳基时，p 为 0-4，q 为 0-4；当 V 为 CH=CH 或 C≡C 时，p 为 1-4，q 为 1-4；当 V 为 O 或 NR^{15} 时，p 为 2-4，q 为 2-4；其中 R^{15} 为氢、C_{1-4} 烷基、$C(O)R^5$，或 $S(O)_2R^5$；

各个 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、或杂芳基；

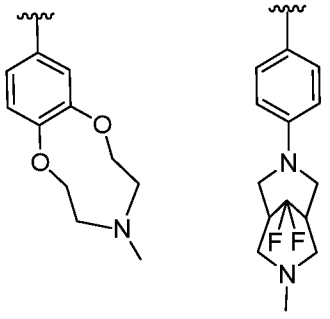
或 R^5 和 R^6 与其相连的氮原子共同形成任选地含有 0-2 个额外的选自 N、O 或 S 的杂原子的 3-至 8-元环状结构（饱和或部分饱和）；

A 为式(II)：



(II)

或 A 选自下组基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(I)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

各个 K、M、P 和 Q 各自独立地为 N 或 CR^8；

X 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、

$N(R^6)C(O)R^5$ 或 $S(O)_2R^5$；

各个 R^{14} 各自独立地为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、CN、OR^5、SR^5、NR^5R^6、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$OC(O)R^5$、$NR^6C(O)R^5$、$S(O)_2R^5$、=O、或=S；

n 为 0、1 或 2；

各个 a、b 和 c 各自独立地为 0、1、2 或 3；

J 为 O、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；

E 为 N 或 CR^{11}；

G 为 NR^{12}、O、S、S(O)、$S(O)_2$、C(O)、或 CR^9R^{10}；

其中，

各个 R^8 各自独立地为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)R^5$ 或 $S(O)_2R^5$；

各个 R^9 或 R^{10} 各自独立地为氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基；

R^{11} 为氢、C_{1-4} 烷基、或 OR^5；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基，芳基、杂芳基、CN、NO_2、OR^5、SR^5、NR^5R^6、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$NC(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)R^5$、或 $S(O)_2R^5$；

除非特别说明，上述的芳基为含有 6-12 个碳原子的芳基；杂芳基为 5-至 15-元杂芳基。

在另一优选例中，所述的式(I)化合物中，U 为 NR^7；和/或

D^1 为 NR^3；和/或

D^2 为 $C(O)NR^4$；和/或

Ar 为苯基；和/或

T^1 为 CR^2；和/或

T^2 为 N，

其中 R^2、R^3、R^4、R^7 分别如上所述。

在另一优选例中，K、M、P 和 Q 各自独立地为 CR^8，其中各个 R^8 各自独立地为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、或 OC_{1-4} 烷基。

在另一优选例中，J 为 O、NH、NCH_3、CH_2、CF_2、或 C(O)；E 为 N；G 为 NR^{12}、O、S、S(O)、$S(O)_2$、或 CR^9R^{10}，其中 R^9 和 R^{10} 各自独立地为氢或 C_{1-4} 烷基，且 R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{3-8} 环烷基、$C(O)C_{1-4}$ 烷基、或 $S(O)_2C_{1-4}$ 烷基；各个 a、b 和 c 各自独立地为 0、1、或 2。

在另一优选例中，U 为 NH。

在另一优选例中， D^1 为 NCH_3、$N(CH_2)_p$-V-$(CH_2)_qN(R^6)C(O)R^5$、或 $N(CH_2)_pArNHC(O)CH=CH_2$。

在另一优选例中，D^2 为 C(O)NH。

在另一优选例中，T^1 为 CH。

在另一优选例中，各 R^1 分别独立地选自：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4}

烷基、CN、OR^5 或 $C(O)R^5$。

在另一优选例中，各 R^1 分别独立地选自：卤素、和 OR^5，其中 R^5 如上所述。

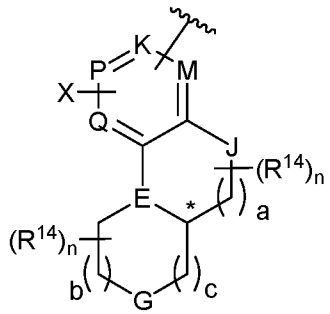
在另一优选例中，R^2 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、NR^5R^6 或 OR^5。

本领域技术人员应当理解，当 K、M、P 和 Q 各自独立地为 CR^8 时，X 即为 R^8。

本领域技术人员应当理解，在式（II）中上述各基团的选择所形成的式（II）应当是一个化学稳定的三环结构（如芳并三环结构）。

本领域技术人员应当理解，在本发明的通式化合物中，各基团选择的前提条件是所选的各基团组合可形成稳定的化学结构，如式（I）中所选的 D^1 和 D^2 组合可形成化学结构稳定的官能团；所选的 V、p、和 q 组合可形成化学结构稳定的官能团。

在另一优选例中， A 为式(II)：



(II)

其中：

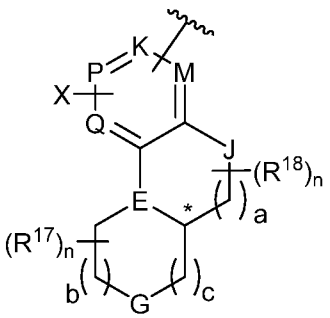
各个 K、M、P 和 Q 各自独立地为 N 或 CR^8；其中, 当 K、M、P 或 Q 中的任何一个为 CR^8 时，该 R^8 即为 X; 并且, 当 K、M、P 或 Q 中的任何一个与 U 相连时，其为 C，即 R^8 不存在；

X 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)R^5$ 或 $S(O)_2R^5$；

其余各基团分别如上所述。

在另一优选例中，式(II)中的 P 或 K 为 C 跟 U 相连。

在另一优选例中，R^{14} 为 R^{17} 或 R^{18}，式(II)为：

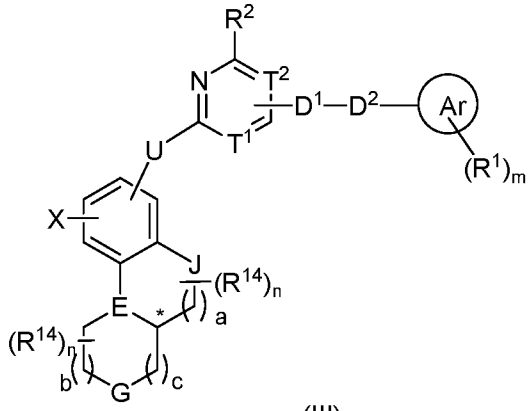


其中:

R^{17} 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{3-8} 环烷基、OR^5、NR^5R^6、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$OC(O)R^5$、$NR^6C(O)R^5$、$S(O)_2R^5$ 或=O；

R^{18} 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、OR^5 或=O。

在另一优选例中，式(I)化合物为式(III)



(III)

其中各基团分别如上所述。

在另一优选例中：

J 为 O、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；

E 为 N 或 CR^{11}；

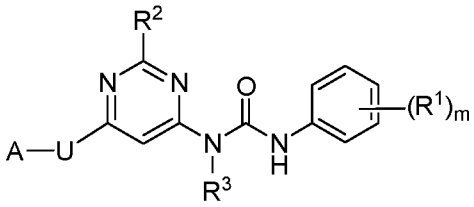
G 为 NR^{12} 或 O;

各个 R^9 或 R^{10} 各自独立地为氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基；

R^{11} 为氢或 C_{1-4} 烷基；

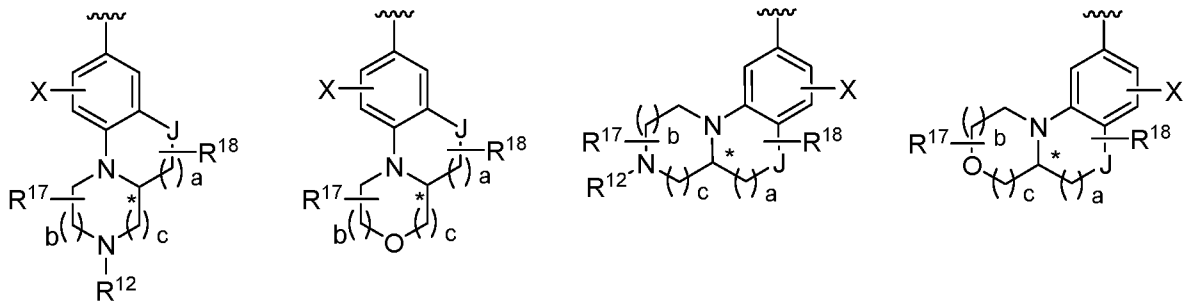
R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$。

在另一优选例中，式(I)化合物为式(VI)



(VI)

A 选自下组基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(I)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

X 为氢、卤素、C_{1-4}烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $N(R^6)C(O)R^5$、或 $S(O)_2R^5$；

各个 a、b 和 c 各自独立地为 1 或 2；

J 为 O、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；

其中，各个 R^9 或 R^{10} 各自独立地为氢、卤素、或 C_{1-4}烷基；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$；

R^5 和 R^6 分别如权利要求 1 所述；

R^{17} 为氢、C_{1-4}烷基、或 =O；

R^{18} 为氢、C_{1-4}烷基、或 =O；

R^1、m、R^2、R^3、和 U 分别如权利要求 1 所述。

在另一优选例中，a、b 和 c 各自独立地为 1；

X 为氢、卤素、或 $N(R^6)C(O)R^5$；

R^{17} 为氢或 =O；

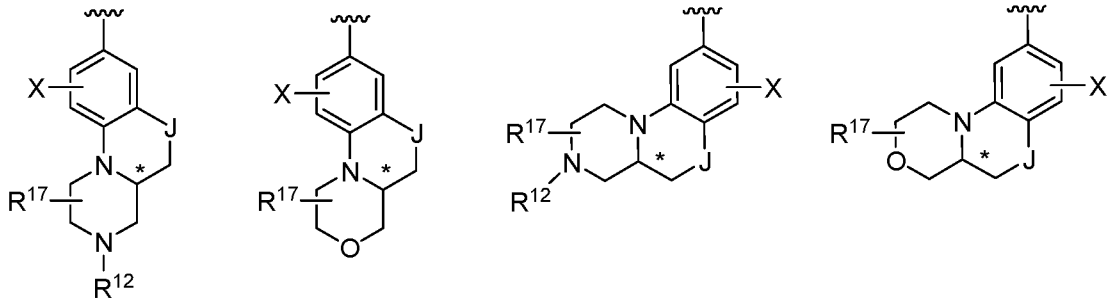
R^{18} 为氢；

J 为 O；

其余各基团的定义如上文中所述。

在另一优选例中，R^1、R^2、T^1、T^2、D^1、D^2、U、A、Ar 分别为实施例中所制备的各具体式 I 化合物所对应的相应基团。

在另一优选例中，所述的 A 选自下组的基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(II)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

X 为氢、卤素、C_{1-4}烷基、NO_2、NR^5R^6、或 $N(R^6)C(O)R^5$；

J 为 O、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；其中，各个 R^9 或 R^{10} 各自独立地为氢、氟、或 C_{1-4}烷基；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$；

R^{17} 为氢、C_{1-4}烷基、或 =O；

其余各基团分别如上所述。

在另一优选例中，J 为 O；

在另一优选例中，J 为 CR^9R^{10}，其中 R^9R^{10} 各自独立地为氢、氟、或 C_{1-4}烷基。

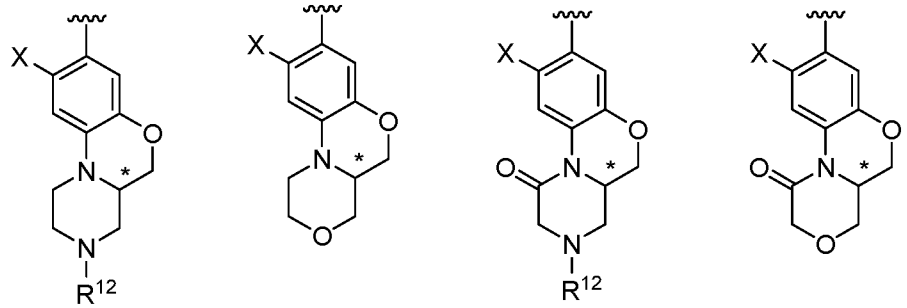
在另一优选例中，J 为 C(O)。

在另一优选例中，R^{12} 为 C_{1-4} 烷基、C_{3-8} 环烷基、$C(O)R^5$、或 $S(O)_2R^5$，优选为甲基。

在另一优选例中，m 为 4，且 R^1 取代位置为邻位和间位。

在另一优选例中，各个 R^1 独立地为卤素或甲氧基。

在另一优选例中，所述的 A 为选自下组的基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(II)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

X 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、NO_2、NR^5R^6、或 $N(R^6)C(O)R^5$；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$；

其它基团分别如上所述。

在另一优选例中，U 为 NR^7，其中 R^7 为氢或 C_{1-4} 烷基；和/或

R^2 为氢或 C_{1-4} 烷；和/或

R^3 为氢、C_{1-4} 烷基、或$(CH_2)_p$-V-$(CH_2)_q$N(R^6)C(O)R^5；其中 V 为 CHR^5、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、或杂芳基；各个 p 和 q 各自独立地为 0、1、或 2；和/或

各个 R^1 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、NR^5R^6、或 $N(R^6)C(O)R^5$；

m 为 0、1、2、3、4 或 5;

其余各基团分别如上所述。

在另一优选例中，U 为 NH；和/或

R^2 为氢；和/或

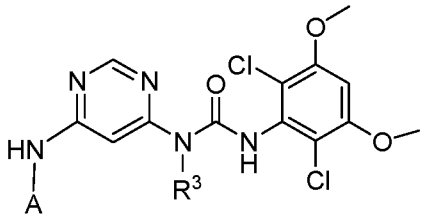
R^3 为 C_{1-4} 烷基或$(CH_2)_p$-V-$(CH_2)_q$N(R^6)C(O)R^5；其中 V 为苯基；p 为 0、1、2、或 3；q 为 0；和/或

各个 R^1 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、C_{1-4} 烷氧基；

m 为 0、1、2、3、或 4；

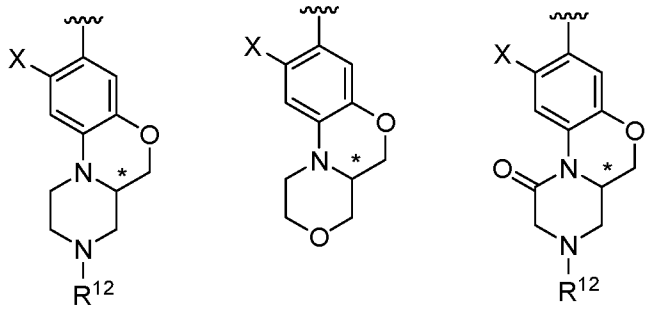
其余各基团分别如上所述。

在另一优选例中，式(I)化合物为式(V)



(V)

A为选自下组的基团：



：

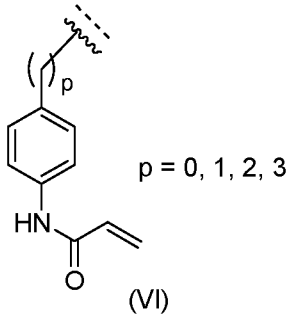
其中，

“〰”表示 A 与式(V)中分子其余部分的连接位点；

X 为氢或 $NHC(O)CH=CH_2$；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{3-8} 环烷基、$C(O)C_{1-4}$ 烷基、或 $S(O)_2C_{1-4}$ 烷基；

R^3 为甲基或式(VI)

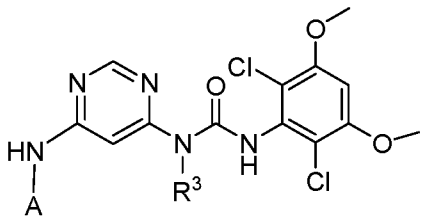


(VI)

其中，“〰”表示 R^3 与式(V)中氮原子的连接位点；

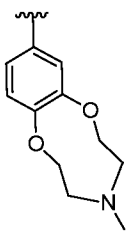
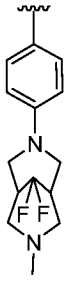
条件是，当 X 为 $NHC(O)CH=CH_2$ 时，R^3 不是式(VI)；当 R^3 为式(VI)时，X 不是 $NHC(O)CH=CH_2$。

在另一优选例中，式(I)化合物为式(V)

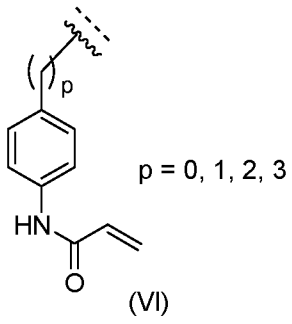


(V)

A 选自下组基团：

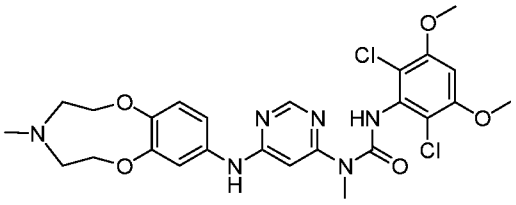
R^3为甲基或式(VI)



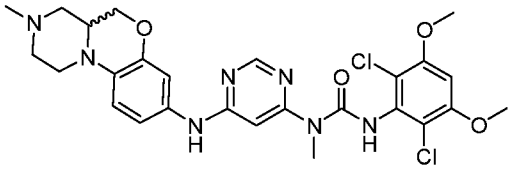
(VI)

其中，“ ”表示R^3与式(V)中氮原子的连接位点；

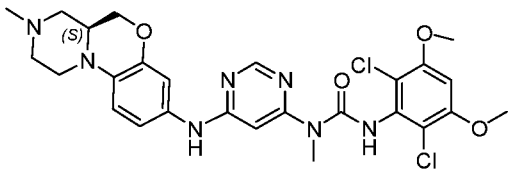
在另一优选例中，所述的化合物选自下组之一：



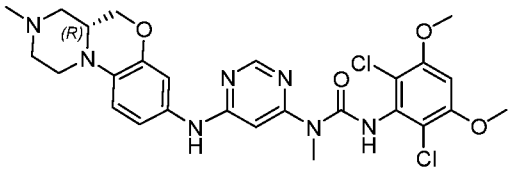
1



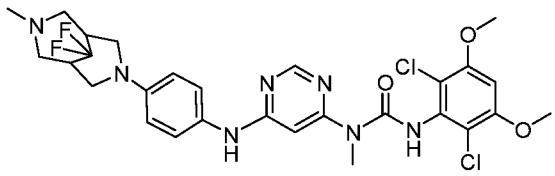
2



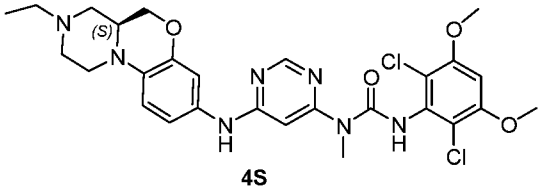
2S



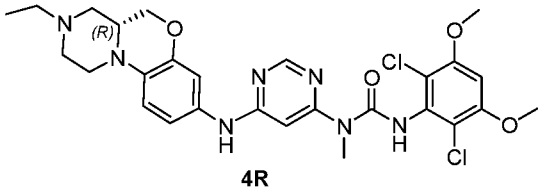
2R



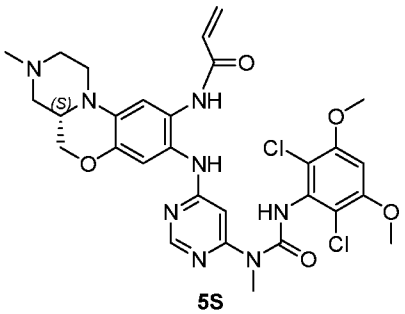
3



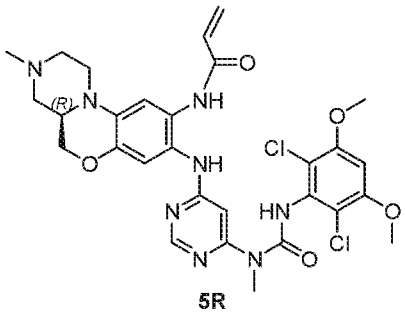
4S



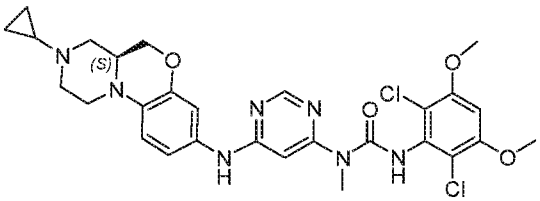
4R



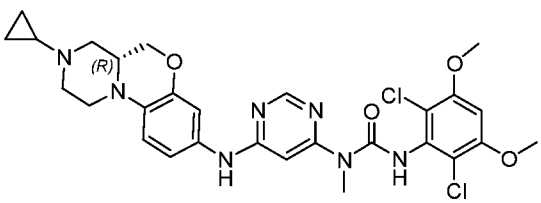
5S



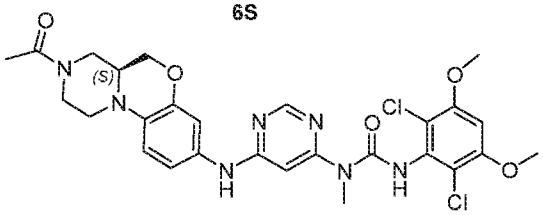
5R



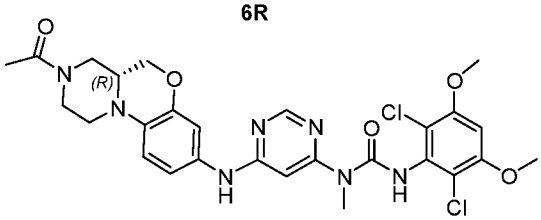
6S



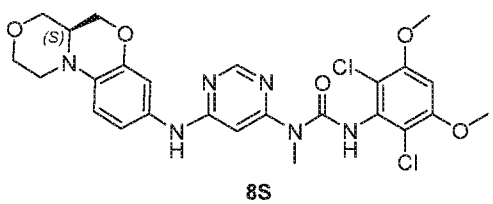
6R



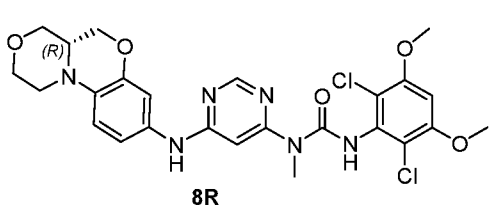
7S



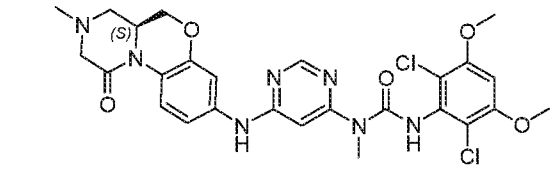
7R

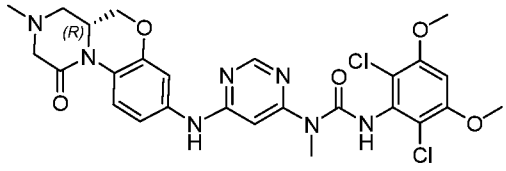


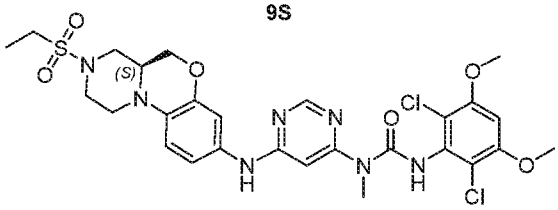
8S

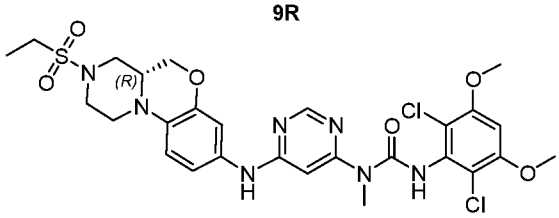


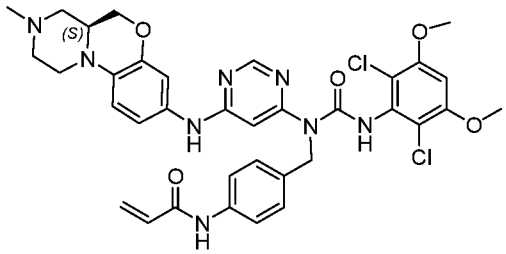
8R

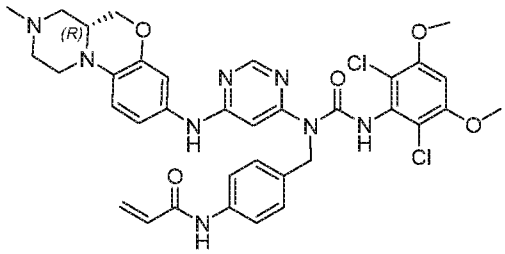

9S

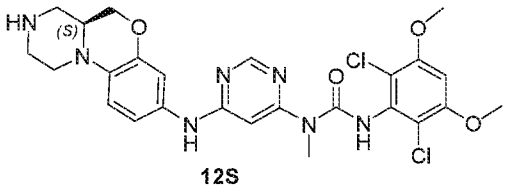

9R

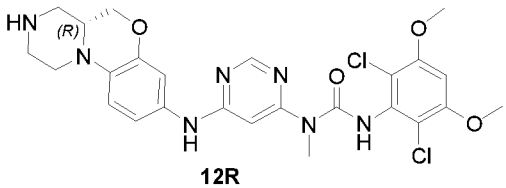

10S


10R


11S


11R


12S


12R

本发明的第二方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式I化合物的用途，用于：

(a) 制备治疗与FGFR活性或表达相关的疾病的药物；

(b) 制备FGFR靶向抑制剂；和/或

(c) 体外非治疗性地抑制FGFR的活性。

在另一优选例中，所述疾病选自下组：肿瘤、与骨骼相关的疾病、T细胞调节的炎症和自身免疫疾病等。

在另一优选例中，所述肿瘤选自下组：肺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、唾液腺肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、上皮细胞癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌、淋巴瘤、慢性髓性白血病、淋巴细胞性白血病、皮肤T细胞淋巴瘤等。

本发明的第三方面，提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包括：(i) 有效量的式I化合物，或其药学上可接受的盐；和(ii) 药学上可接受的载体。

同时，本发明的式(I)化合物也可和其它蛋白激酶抑制剂的药物（包括已经上市的药物和正在临床试验的药物）进行药物组合，用于治疗各种癌症和肿瘤。这里提到的蛋白激酶包括EGFR、FAK、SYK、FLT-3、Axl、CDK、JAK等等，但不止限于以上几种。

本发明的第四方面，提供了一种抑制 FGFR 活性的方法，所述方法包括步骤：对抑制对象施用抑制有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐，或对抑制对象施用抑制有效量的如本发明第三方面所述的药

物组合物。

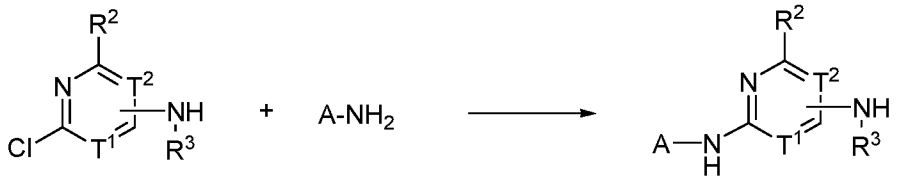
在另一优选例中，所述的抑制是FGFR选择性抑制。

在另一优选例中，所述的抑制是FGFR抑制。

在另一优选例中，所述的FGFR选自下组的一种或多种：FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4：

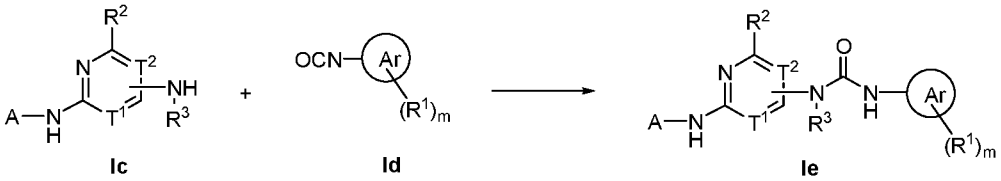
在另一优选例中，所述的FGFR活性抑制是体外非治疗性的抑制。

本发明的第五方面，提供了一种如本发明第一方面所述化合物的制备方法，该方法包括步骤：



Ia Ib Ic

（1）在惰性溶剂中，用化合物 Ia 与 Ib 反应，得到化合物 Ic；



Ic Id Ie

（2）在惰性溶剂中，用化合物 Ic 与 Id 反应，得到目标化合物 Ie；

上述各式中，各基团的定义如上所述。

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

具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现了一类具有FGFR抑制活性的环化合物，因此可以用于制备治疗与FGFR活性或表达量相关的疾病的药物组合物。基于上述发现，发明人完成了本发明。

术语

除特别说明之处，本文中提到的“或”具有与“和/或”相同的意义(指“或”以及“和”)。

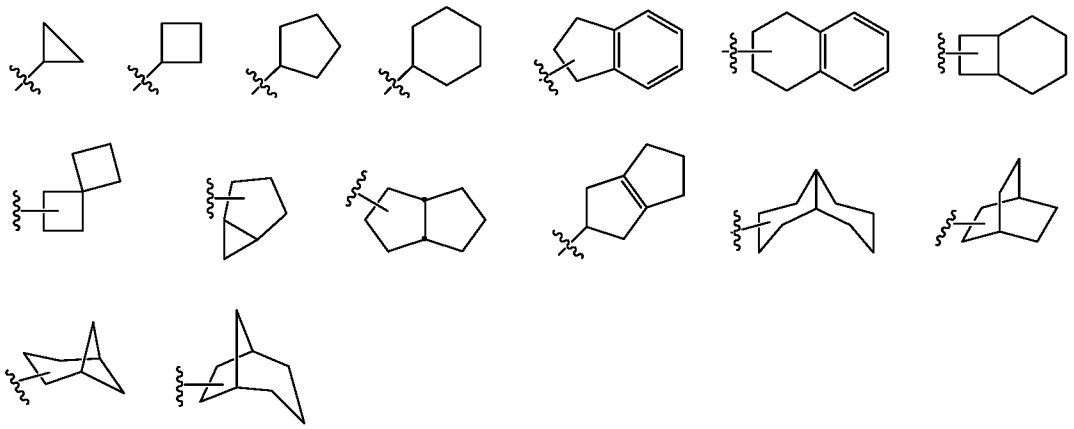
除特别说明之处，本发明的所有化合物之中，各手性碳原子(手性中心)可以任选地为R构型或S构型，或R构型和S构型的混合物。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”指只含碳原子的直链(即，无支链)或支链饱和烃基，或直链和支链组合的基团。当烷基前具有碳原子数限定(如C_{1-10})时，指所述的烷基含有1-10个碳原子。例如，C_{1-8}烷基指含有1-8个碳原子的烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

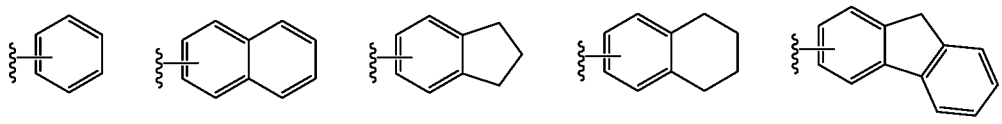
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烯基”是指直链或支链，具有至少一个碳-碳双键的碳链基团。烯基可以是取代的或未取代的。当烯基前具有碳原子数限定(如C_{2-8})时，指所述的烯基含有2-8个碳原子。例如，C_{2-8}烯基指含有2-8个碳原子烯基，包括乙烯基、丙烯基、1,2-丁烯基、2,3-丁烯基、丁二烯基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的脂肪族碳氢基团。所述的炔基可以是直链或支链的，或其组合。当炔基前具有碳原子数限定(如C_{2-8}炔基)时，指所述的炔基含有2-8个碳原子。例如，术语“C_{2-8}炔基”指具有2-8个碳原子的直链或支链炔基，包括乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”指具有饱和的或部分饱和的单元环，二环或多环(稠环、桥环或螺环)环系基团。当某个环烷基前具有碳原子数限定(如 C_{3-10})时，指所述的环烷基含有 3-10 个碳原子。在一些优选实施例中，术语“C_{3-8}环烷基”指具有3-8个碳原子的饱和或部分饱和的单环或二环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的二环或多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳二环或多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。所述环烷基所含原子全部为碳原子。如下是环烷基的一些例子，本发明并不仅局限下述的环烷基。

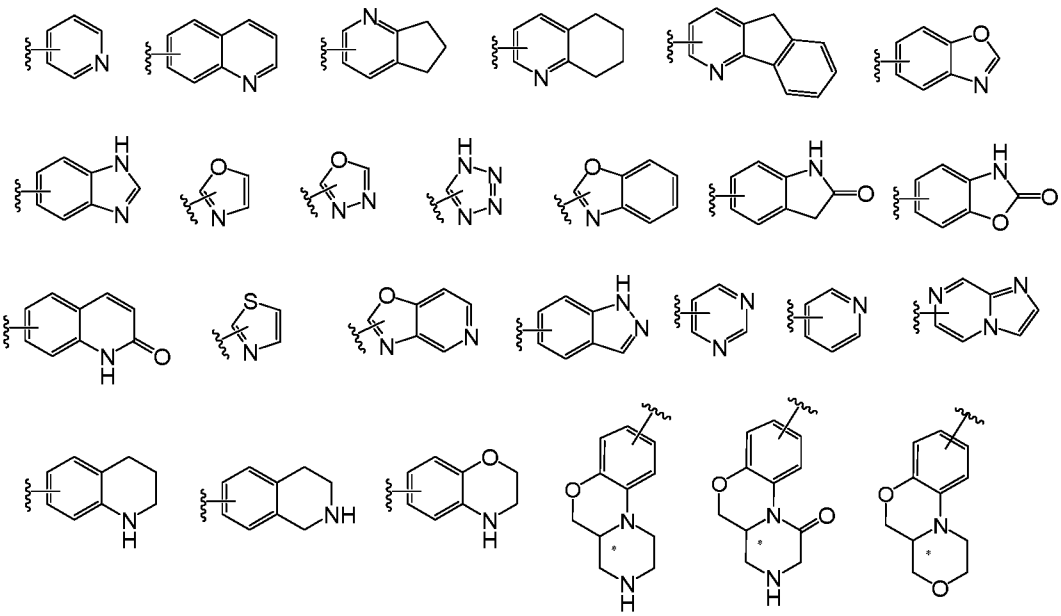


除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于其它环状基团(包括饱和和不饱和环)，但不能含有杂原子如氮，氧，或硫，同时连接母体的点必须在具有共轭的 π 电子体系的环上的碳原子上。芳基可以是取代的或未取代的。如下是芳基的一些例子，本发明并不仅局限下述的芳基。

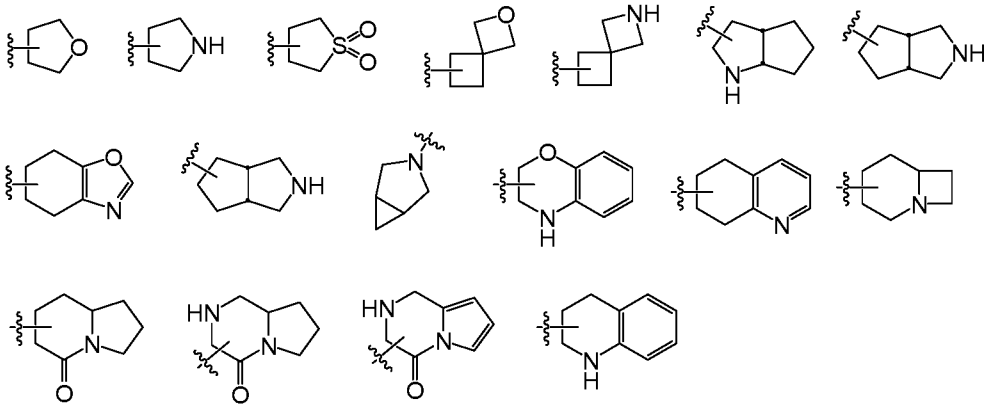


“杂芳基”指包含一个到多个杂原子的杂芳族基团。这里所指的杂原子包括

氧、硫和氮。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。如下是杂芳基的一些例子，本发明并不仅局限下述的杂芳基。其中，最后三个杂芳基是三环杂芳基，是本发明的重点。



“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基。多环杂环基指包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺环杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。“稠环杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。“桥环杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。如果杂环基里同时有饱和环和芳环存在(比如说饱和环和芳环稠合在一起)，连接到母体的点一定是在饱和的环上。注：当连接到母体的点在芳环上时，称为杂芳基，不称为杂环基。如下是杂环基的一些例子，本发明并不仅局限下述的杂环基。



如本文所用，术语“烷氧基”或“烷基氧基”指通过氧原子相连的烷基(例如，-O-烷基)，其中烷基如上所述。特定的烷氧基的例子例如(但并不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。烷氧基可以被1个或多个取代基取代，所述的取代基例如卤素、氨基、氰基，或羟基。烷氧基可以为直链或支链的。当烷氧基前具有碳原子数限定(如 C_{1-8})时，指所述的环烷基含有1-8个碳原子。

如本文所用，术语“烷氧基羰基”指直链或支链的烷基-氧羰基片段(烷氧基-C=O)。烷氧基可具有1-8个碳原子。当烷氧基羰基前具有碳原子数限定(如C_{1-8})时，指所述的烷氧基羰基的烷基部分含有1-8个碳原子，例如，C_{1-8}烷氧基羰基指具有C_{1-8}烷氧基-C=O-结构的基团，例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”指F、Cl、Br和I。

如本文所用，术语“取代”(在有或无“任意地”修饰时)指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个任意取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，即两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)：C_{1-8}烷基、C_{2-8}烯基、C_{2-8}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至12-元杂环基，芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、C_{1-8}醛基、C_{2-10}酰基、C_{2-10}酯基、氨基。

为了方便以及符合常规理解，术语“任意取代”或“任选取代”只适用于能够被取代基所取代的位点，而不包括那些化学上不能实现的取代。

如本文所用，除非特别说明，术语“药学上可接受的盐”指适合与对象(例如，人)的组织接触，而不会产生不适度的副作用的盐。在一些实施例中，本发明的某一化合物的药学上可接受的盐包括具有酸性基团的本发明的化合物的盐(例如，钾盐，钠盐，镁盐，钙盐)或具有碱性基团的本发明的化合物的盐(例如，硫酸盐，盐酸盐，磷酸盐，硝酸盐，碳酸盐)。

化合物的通用合成方法

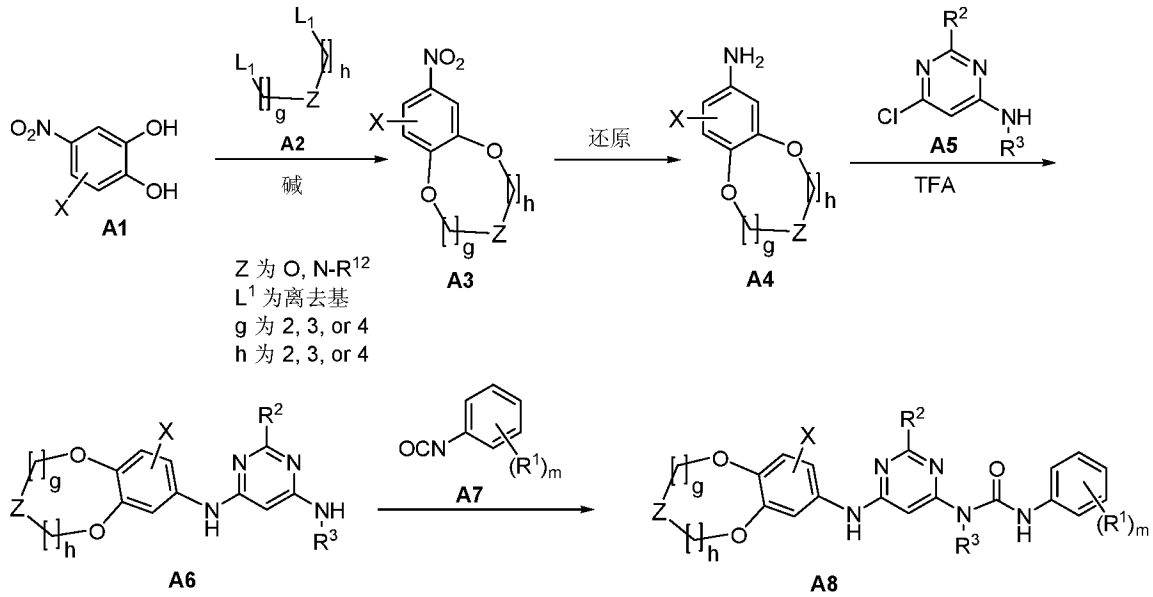
本本发明通式 I 所示化合物可通过如下的方法制得，然而该方法的条件，例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于

下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

在本发明的制备方法中，各反应通常在惰性溶剂中，反应温度-78 °C～150 °C (优选20～120 °C)下进行。各步反应时间通常为0.5～48 h，较佳地为2～12 h。

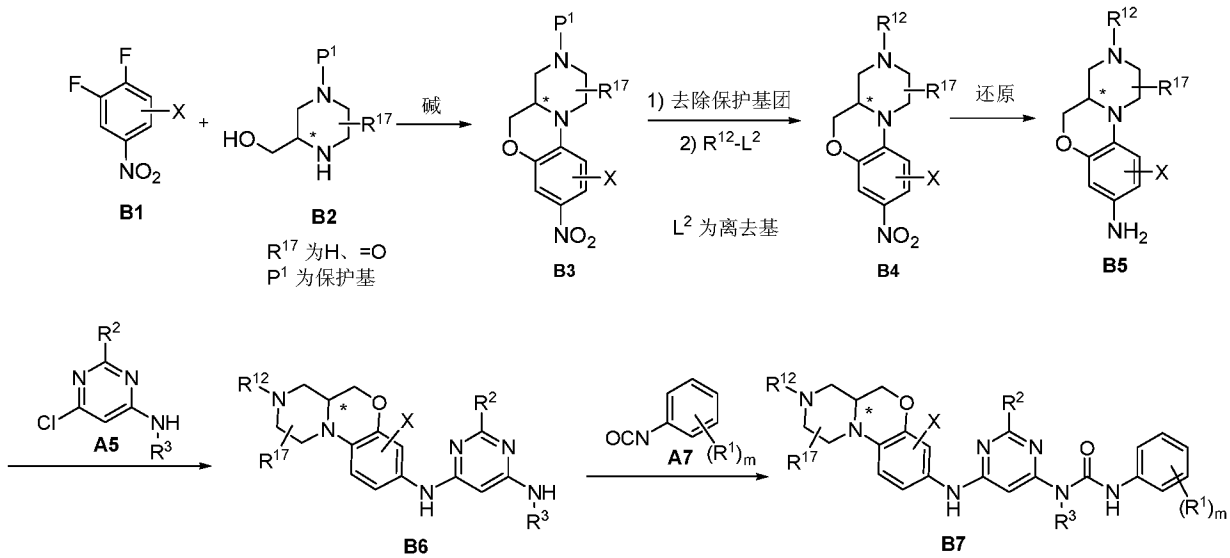
反应式 A 描述了化合物 **A8** 的通用合成方法：

反应式 A：



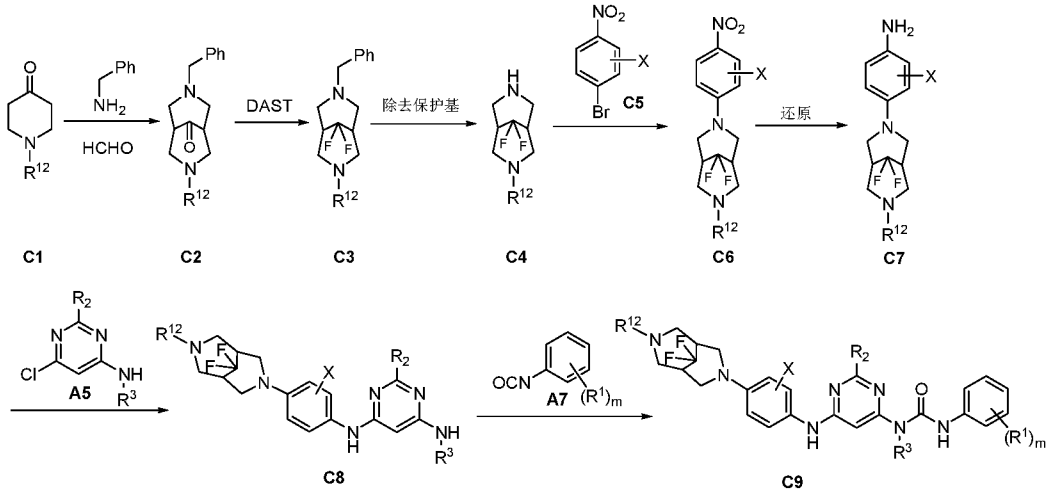
反应式 B 描述了化合物 **B7** 的通用合成方法：

反应式 B



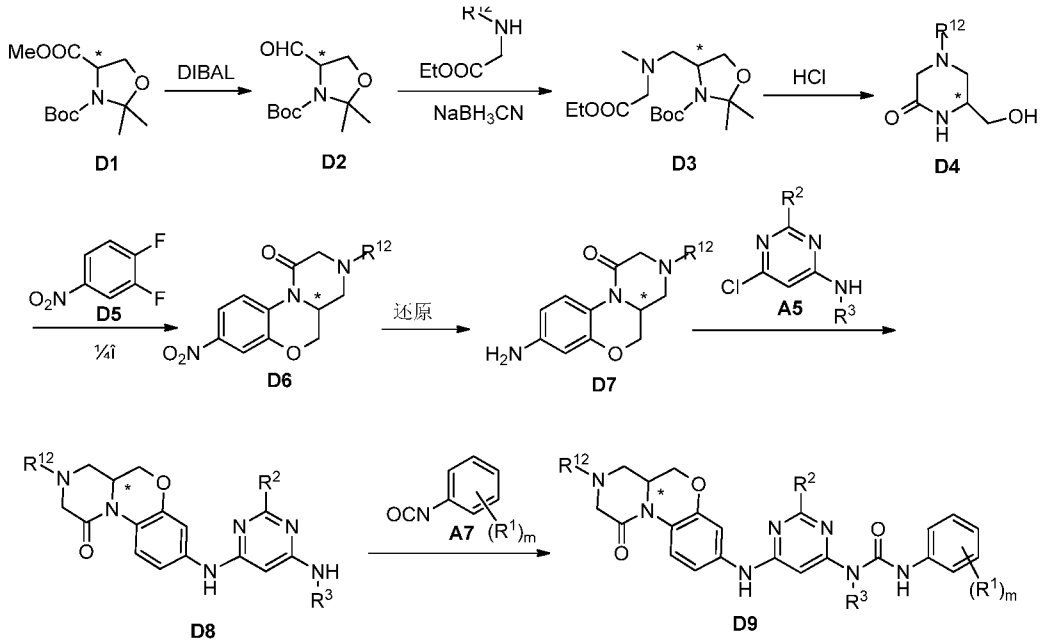
反应式 C 描述了化合物 **C9** 的通用合成方法：

反应式 C:



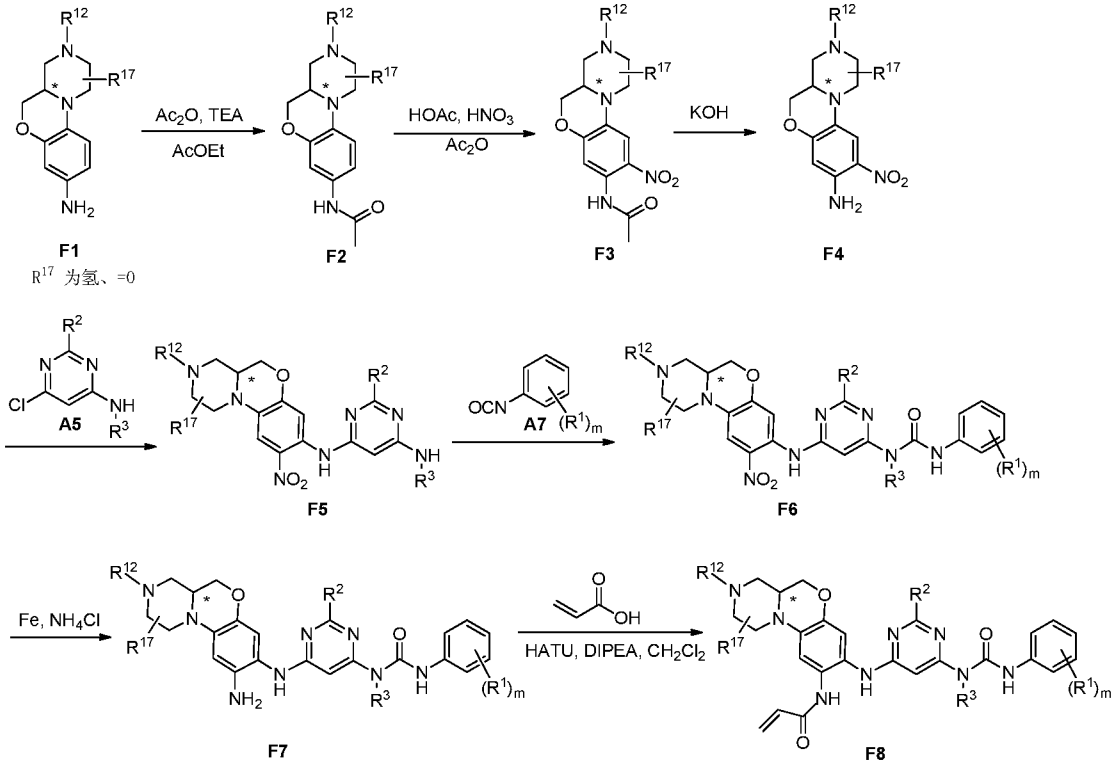
反应式 D 描述了化合物 **D9** 的通用合成方法：

反应式 D:



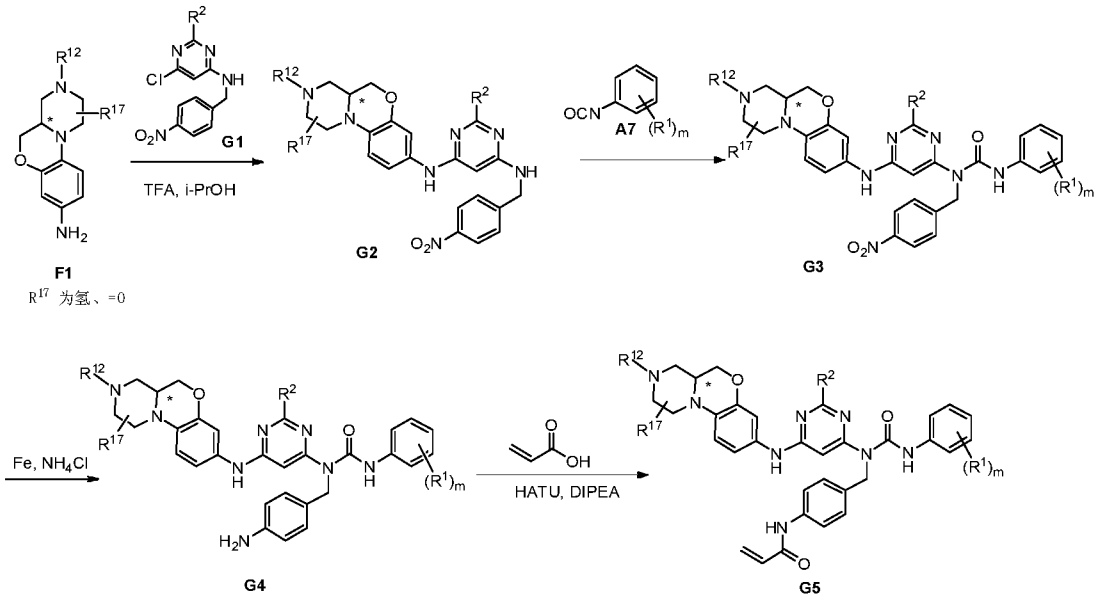
反应式 F 描述了化合物 **F8** 的通用合成方法：

反应式 F:



反应式 G 描述了化合物 **G5** 的通用合成方法：

反应式 G:



药学上可接受的盐、溶剂合物、立体异构体、互变异构体

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与药学上可接受的无机酸和有机酸所形成的盐，其中，优选的无机酸包括(但并不限于)：盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸；优选的有机酸包括(但并不限于)：甲酸、乙酸、丙酸、丁二酸、萘二磺酸(1,5)、亚细亚酸、草酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、庚二酸、己二酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸，以及氨基酸。

如本文所用，术语“药学上可接受的溶剂合物”指本发明化合物与药学上可

接受的溶剂形成溶剂合物，其中，所述药学上可接受的溶剂包括(但并不限于)：水、乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、二氯甲烷。

如本文所用，术语“药学上可接受的立体异构体”指本发明化合物所涉及手性碳原子可以为 R 构型，也可以为 S 构型，或其组合。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的对FGFR的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由与FGFR活性或表达量相关的疾病。根据现有技术，本发明化合物可用于治疗以下疾病(但并不限于)：各种癌症，列如肺癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、唾液腺肉瘤、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、上皮细胞癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌、淋巴瘤、慢性髓性白血病、淋巴细胞性白血病、皮肤T细胞淋巴瘤等；与骨骼相关的疾病，例如骨发育不全、软骨发育不良、侏儒症、克鲁宗综合征等；T细胞调节的炎症和自身免疫疾病，例如：类风湿关节炎、胶原II关节炎、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、银屑病、青少年型糖尿病、干燥综合征、甲状腺疾病、结节病、炎性肠病、乳糜泻等等。本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000 mg本发明化合物/剂，更佳地，含有5-200 mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸

钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酊剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用时剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60 kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1～2000 mg，优选 5～500 mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围之内的。

本发明的主要优点包括：

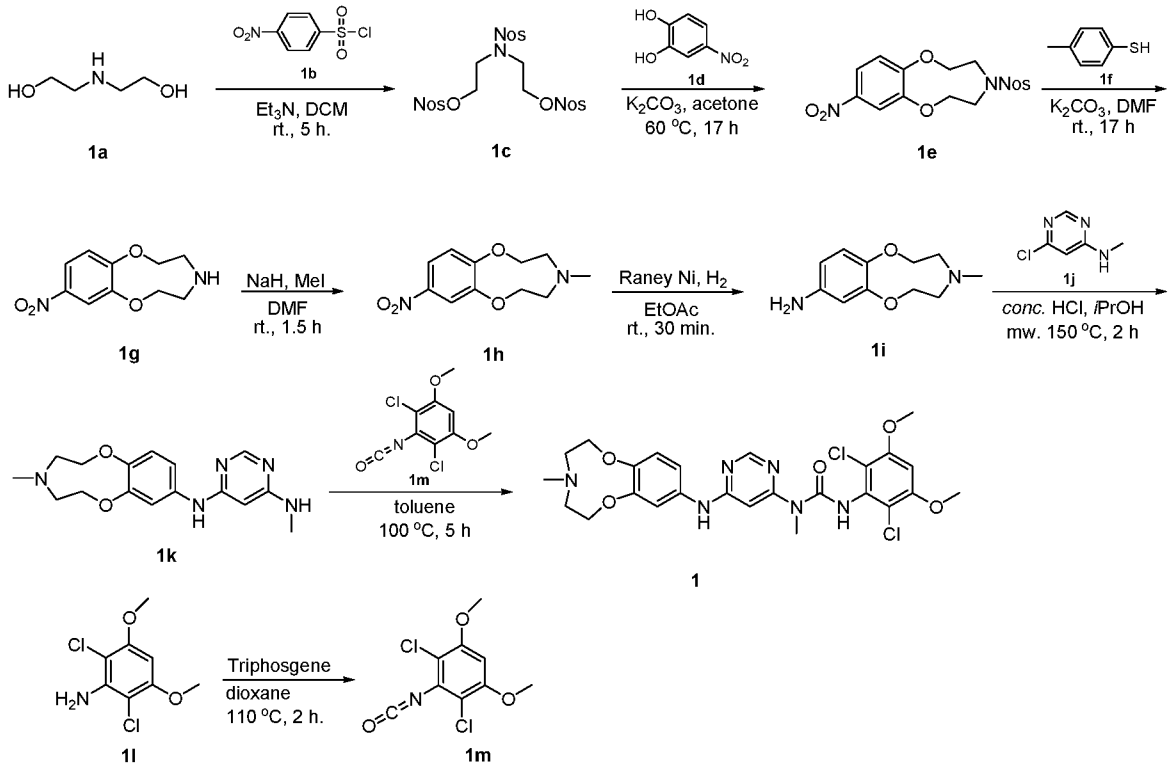
1. 提供了一种如式 I 所示的化合物。

2. 提供了一种结构新颖的 FGFR 抑制剂及其制备和应用，所述的抑制剂在极低浓度下即可抑制 FGFR 的活性。

3. 提供了一类治疗与 FGFR 活性相关疾病的药物组合物。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

实施例 1 化合物 1 的制备



将化合物 **1a** (5.00 g, 47.6 mmol)和三乙胺（24.1 g, 239 mmol）溶于 200 毫升二氯甲烷中，在室温搅拌下滴加入化合物 **1b** 溶液（32.0 g, 144 mmol，溶于 100 mL 二氯甲烷）。室温搅拌 5 小时后，TLC 监测反应完成，随后加入 100 mL 水终止反应。分离出有机相，水层再用二氯甲烷萃取两次，合并后的有机相用水(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)分别各洗一次。有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，残留物经制备柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得到黄色固体化合物 **1c**(15 g，收率 48%)。

在20毫升丙酮中室温搅拌下加入化合物**1d**(1.0 g, 6.45 mmol)，碳酸钾 (1.87 g, 13.6 mmol)和化合物**1c** (4.70 g, 7.11 mmol)，反应混合物加热回流17小时。反应完成后冷却到室温过滤，滤液减压浓缩。残留物经制备柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得到淡黄色液体**1e** (800 mg，收率30%)。MS 410.0 $[M+H]^+$, 431.9 $[M + Na]^+$。

在2毫升*N, N*-二甲基甲酰胺中室温搅拌下加入化合物**1e** (100 mg, 0.24 mmol)， 碳酸钾(101 mg, 0.73 mmol)和化合物**1f** (36 mg, 0.29 mmol)，反应混合物在室温搅拌17小时。反应完成后减压浓缩，然后加入乙酸乙酯(100 mL)稀释，先后用水(20 mL)和饱和食盐水(20 毫升)分别各洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得粗产物。粗产物经制备柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得到淡黄色液体**1g** (50 mg，收率91%)。MS 225.0 $(M + H)^+$。

冰浴冷却下向化合物**1g** (350 mg, 1.56 mmol)的*N, N*-二甲基甲酰胺溶液中(5 mL)慢慢加入氢化钠 (75 mg, 1.88 mmol, 60%)，再滴加入碘甲烷（244 mg, 1.72 mmol)，冰浴下搅拌半小时，然后升至室温搅拌 1.5 小时。加入 20 毫升水终止反应，反应液用二氯甲烷（100 mL）提取。有机相用水（20 mL）和饱和食盐水（20 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经减压浓缩得黄色固体化合物 **1**

h（280 mg，收率 75 %）， 产品直接用于下一步。MS 239.3 $(M + H)^+$。

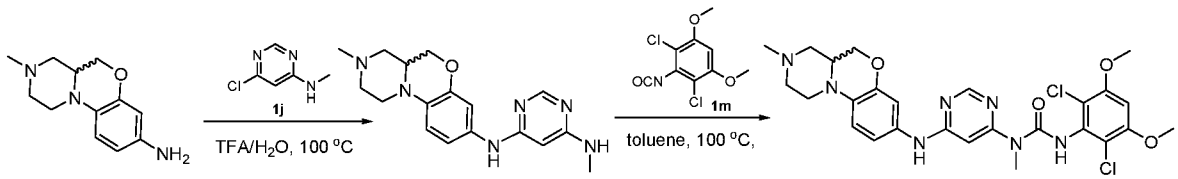
化合物 **1h** (280 mg, 1.18 mmol)在室温下溶于 20 毫升乙酸乙酯中，然后加入 100 毫克雷尼镍催化剂，在室温常压下加氢反应半小时，TLC 监测反应完成。反应混合物经过硅藻土过滤，滤液经减压浓缩得到棕色液体 **1i** (230 mg, 收率 94%)，粗产品直接用于下一步。MS 209.0 $(M + H)^+$。

化合物**1i** (180 mg, 0.864 mmol)和**1j**（149 mg, 1.04 mmol）溶于异丙醇（3 mL），再滴加入浓盐酸（0.2 mL）。反应混合物在微波反应器中加热至150 °C并维持此温度2小时，反应完成后冷却到室温，减压浓缩得到残留物，经制备高压液相纯化得到白色固体化合物**1k** (90 mg，收率33%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (br s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.72-6.59 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); MS 316.3 $(M + H)^+$。

在10 毫升无水1, 4-二氧六环中室温搅拌下加入化合物**1l** (221 mg, 1.0 mmol)和三光气(298 mg, 1.0 mmol)。反应混合物加热至110 °C两小时，反应完成后冷却到室温，减压浓缩得到淡黄色固体化合物**1m** (230 mg，粗产物)。粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

化合物**1k** (50 mg, 0.16 mmol)和**1m**（197 mg, 0.79 mmol）溶于无水甲苯（5 mL），反应混合物搅拌加热至100 °C5小时，LC-MS监测反应, 反应完成后冷却到室温，减压浓缩得到残留物，用制备高压液相色谱仪纯化得到白色色固体化合物**1** (26 mg，收率29%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.72-6.63 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.27-4.23 (m, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H); MS 562.6 $(M + H)^+$。

实施例 2 化合物 2 的制备



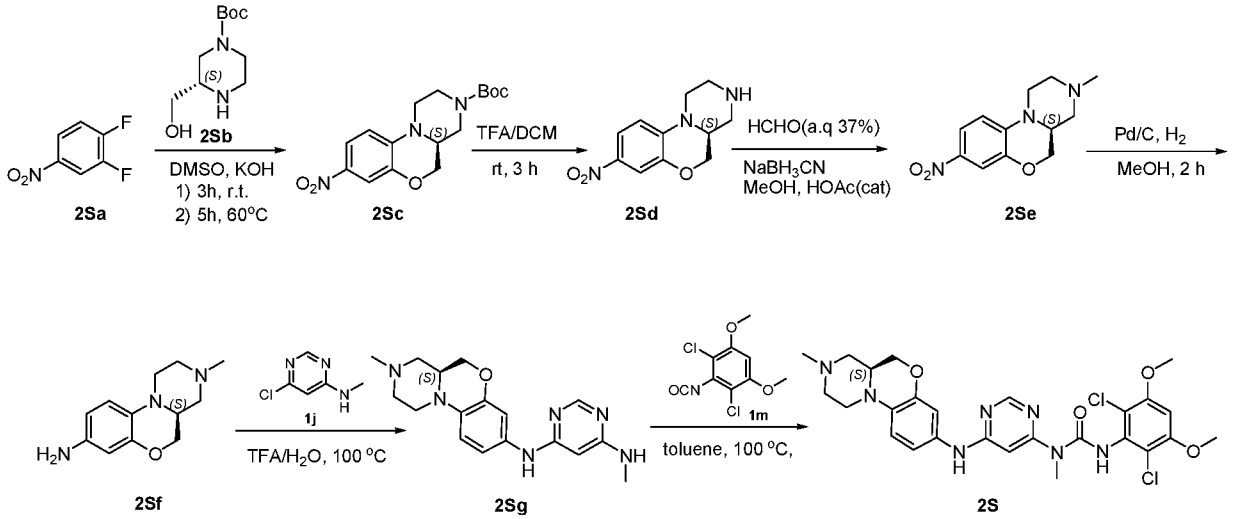
2a **2b** **2**

化合物 **2a** (37 mg, 0.17 mmol)和 **1j**（25 mg, 0.17 mmol）溶于 1:2 三氟乙酸/水混合溶剂（2 mL），反应混合物加热 100 °C，LC-MS 监测反应, 反应完成后冷却到室温。减压浓缩得到残留物，经制备薄板层析色谱(DCM : MeOH = 20 : 1)纯化得到淡白色固体化合物 **2b** (13 mg，收率 23%)。 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 6.89-6.72 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H); MS 327.2 $[M+H]^+$。

化合物**2b** (13 mg, 0.04 mmol)和**1m**（10 mg, 0.04 mmol）溶于无水甲苯（1 mL），反应混合物搅拌加热至100 °C，LC-MS监测反应, 反应完成后冷却到室温，减压浓缩得到残留物。经制备薄板层析色谱(DCM : MeOH = 20 : 1)纯化得到淡黄色固体化合物 **2** (5.3 mg，收率23%)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 6.99-6.83 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.02-3.9

3 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16-3.04 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 1H); MS 574.2$[M+H]^+$。

实施例 3 化合物 2S 的制备



在30毫升DMSO中室温搅拌下依次加入化合物**2Sa** (3.0 g, 18.8 mmol)，化合物**2Sb** (3.0 g, 13.8 mmol，100% ee)和氢氧化钾 (2.4 g, 42.8 mmol)。反应混合物加热至30 °C搅拌3小时，再升温到60 °C搅拌5小时。反应完成后将体系冷却到室温，加入300毫升水，有固体析出，室温搅拌过夜。过滤，收集滤饼，将所得固体加入到5:1石油醚:乙酸乙酯的25毫升混合溶剂中，室温搅拌半小时，过滤，滤饼干燥后得到黄色固体化合物**2Sc** (3.0 g，收率64%)。MS 336.2 $[M+H]^+$。

将化合物**2Sc** (2.0 g, 6.0 mmol)溶于20 毫升二氯甲烷中，在室温搅拌下加入5毫升三氟乙酸。室温搅拌1小时后，TLC监测反应完成。反应液减压浓缩除去三氟乙酸，再将残留物溶于30毫升二氯甲烷中，用1 M碳酸钠水溶液调pH到9～10，分液。水层用二氯甲烷萃取两次，合并有机相，用饱和食盐水(30 mL)洗一次。有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩得到黄色固体**2Sd** (1.2 g，收率86%)。MS 236.1 $[M+H]^+$。

将化合物**2Sd** (1.2 g, 5.1 毫摩尔)溶于20毫升甲醇中，加入37%甲醛水溶液(6 mL)，再加入2滴醋酸，室温下搅拌30分钟后，加入氰基硼氢化钠(0.8 g, 12.7 mmol)，室温下搅拌3小时，TLC监测反应完成。反应液减压浓缩得到粗产物，粗品经硅胶柱层析纯化(DCM : MeOH = 60:1)得黄色固体**2Se** (1.0 g, 收率 79 %)。MS 250.2 $[M+H]^+$。

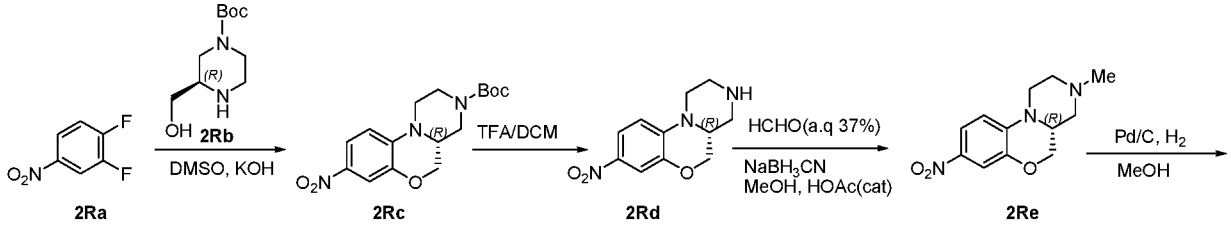
在3 毫升甲醇中室温下加入化合物**2Se** (145 mg, 0.58 mmol)和15毫克钯碳催化剂，该反应混合物在室温常压下加氢反应1小时，TLC监测反应完成。反应混合物经过硅藻土过滤，滤液经减压浓缩得到棕色固体化合物**2Sf** (100 mg，收率79%)，粗产品直接用于下一步反应。MS 220.2 $[M+H]^+$。

化合物 **2Sf** (70 mg, 0.32 mmol)和 **1j**（60 mg, 0.42 mmol）溶于 3:1 乙酸/水混合溶剂（1 mL），反应混合物加热至 100 °C 搅拌过夜，LC-MS 监测反应, 反应完成后冷却到室温，减压浓缩得到残留物，经制备薄板层析色谱(DCM : MeOH =

40 : 1)纯化得到浅黄色固体化合物 **2Sg** (35 mg，收率 34%)。MS 327.3 $[M+H]^+$。

化合物**2Sg** (35 mg, 0.11 mmol)和**1m**（89 mg, 0.36 mmol）溶于无水甲苯（1 mL），反应混合物加热回流3小时，LC-MS监测反应完成后，冷却到室温，减压浓缩得到残留物，经制备薄板层析色谱(DCM : MeOH = 20 : 1，0.5% 氨水)纯化得到白色固体化合物**2S** (15 mg，收率24%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 12.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.01 (s, 1H) , 6.79-6.77 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 10.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H); MS 574.2$[M+H]^+$； 100% ee。

实施例 4 化合物 2R 的制备

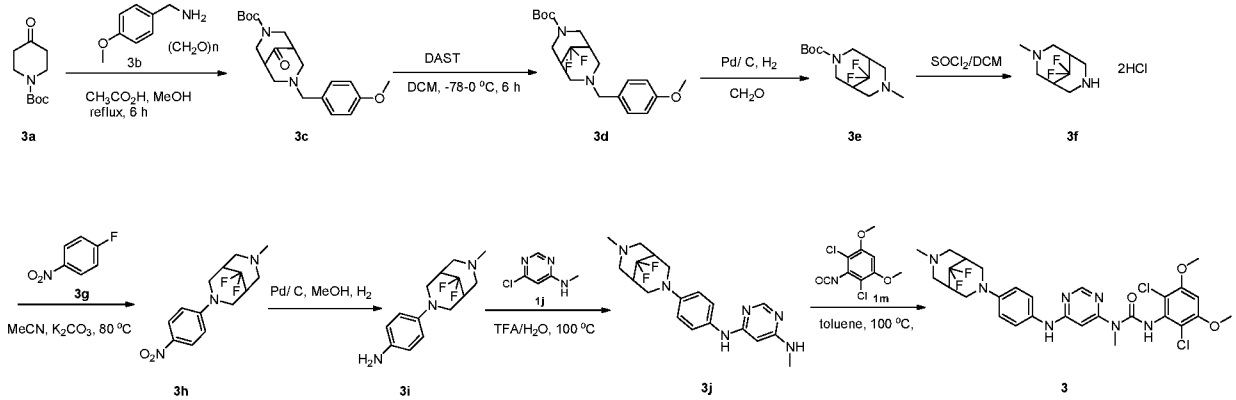


参照实施例3中中间体**2Sf**的制备方法，用**2Rb**(100% ee)做原料制备得到中间体**2Rf**。

化合物 **2Rf** (100 mg, 0.46 mmol)和 **1j** (85 mg, 0.59 mmol)溶于 3:1 乙酸/水混合溶剂（2.0 mL），反应混合物加热至 100 °C 搅拌过夜，LC-MS 监测反应完成，冷却到室温，减压浓缩得到残留物，用制备薄板层析色谱(DCM : MeOH = 40 : 1)纯化得到浅黄色固体化合物 **2Rg** (50 mg，收率 33%)。MS 327.2 $[M+H]^+$。

化合物**2Rg**（50 mg, 0.15 mmol)和**1m**（89 mg, 0.36 mmol）溶于无水甲苯（1.0 mL），反应混合物加热回流三小时，LC-MS监测反应完成后，冷却到室温，减压浓缩得到残留物，用制备薄板层析色谱(DCM : MeOH = 1 : 20， 0.5%氨水)纯化得到白色固体化合物**2R**（8 mg，收率9%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 Hz): δ 12.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.90 (s, 1H) , 6.79-6.76 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 10.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H); MS 574.2$[M+H]^+$； 100% ee。

实施例 5 化合物 3 的制备



在40毫升甲醇中搅拌下依次加入化合物**3a** (10.0 g, 50.2 mmol)，化合物**3b** (6.9 g, 50.2 mmol)和乙酸(2.9 mL, 50.9 mmol)。然后将以上溶液滴加入搅拌的3.3克多聚甲醛10毫升甲醇溶液, 反应混合物加热回流1小时，然后再加入3.3克多聚甲醛，继续回流5小时。反应完成后将体系冷却到室温，加入150毫升乙醚，有机相用1M氢氧化钾水溶液洗两次(80 mL x 2)，水相再用乙醚提取三次(50 mL x 3)。合并有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产物，粗产物经硅胶柱分离纯化(3 : 1 石油醚乙酸乙酯)得到白色固体化合物**3c** (3.0 g，收率72 %)。MS 361.4 $[M+H]^+$。

将化合物**3c** (5.0 g, 13.9 mmol)溶于50 毫升二氯甲烷中，溶液用干冰丙酮溶液冷却至-78 °C，搅拌下三十分钟内滴加三乙胺基三氟化硫（5.6 g，34.75 mmol），反应混合物在-78 °C搅拌半小时，然后升温到零度搅拌6小时，TLC监测反应完成。加入氯化铵水溶液淬灭反应，二氯甲烷提取三次（80 mL x 3）。合并有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤一次，无水硫酸钠干燥后过滤，滤液减压浓缩，硅胶柱分离纯化(10:1 石油醚 ： 乙酸乙酯)得到无色液体化合物**3d** (400 mg，收率8.0%)。MS 383.3 $[M+H]^+$。

在5毫升甲醇中室温下加入化合物**3d** (400 mg, 1.1 mmol)和10毫克钯碳催化剂，该反应混合物在室温常压下加氢反应24小时，然后加入3毫升37%甲醛水溶液，继续室温常压下加氢反应24小时。反应混合物经过硅藻土过滤，滤液减压浓缩，然后经硅胶柱分离纯化（20:1 石油醚 ： 乙酸乙酯）得到无色油状化合物**3e**（100 mg，收率35%）。MS 277.4 $[M+H]^+$。

将化合物 **3e** (100 mg, 0.4 mmol)溶于5毫升冰浴冷却的二氯甲烷中，搅拌下加入0.3毫升二氯亚砜。室温搅拌4小时后，白色固体生成，过滤，滤饼乙醚洗涤，真空干燥得到化合物**3f** (55 mg，收率78 %)。MS 236.1 $[M+H]^+$。

将化合物**3f** (150 mg, 0.4 mmol)和化合物**3g** (100 mg，0.7 mmol）溶于10毫升乙腈，加入碳酸钾(165 mg, 1.2 mmol)，混合物加热至80 °C搅拌，TLC监测反应完成。反应混合物减压浓缩得到粗产物，制备薄板层析色谱分离纯化(2:1 石油醚 : 乙酸乙酯）得到黄色固体化合物**3h** (120 mg，收率 67%)。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.70 (d, , J = 9.6 Hz, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H), 2.90 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.18 (s, 3H); MS 298.2 $[M+H]^+$。

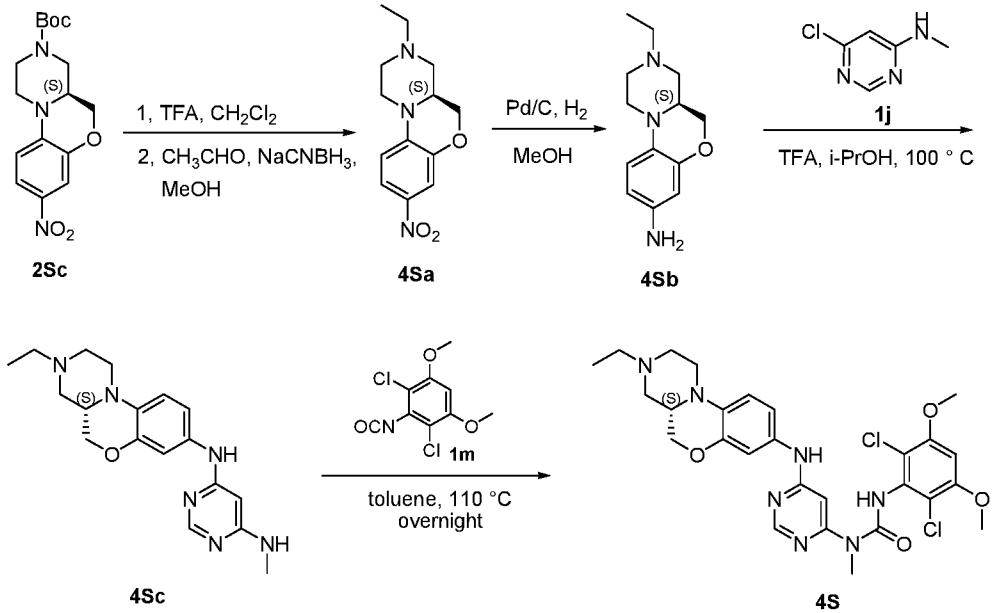
在3毫升甲醇中室温下加入化合物**3h** (120 mg, 0.40 mmol)和10毫克钯碳催化剂，该反应混合物在30 °C常压下加氢反应4小时，TLC监测反应完成。反应混合物经过硅藻土过滤，滤液经减压浓缩得到棕色固体化合物**3i** (95 mg，收率 89%)，

产品直接用于下一步。MS 268.2 $[M+H]^+$。

化合物**3i** (30 mg, 0.11 mmol)和**1j** (35 mg, 0.24 mmol)溶于1:2三氟乙酸/水混合溶剂(2 mL)，反应混合物加热至100 °C，LC-MS监测反应, 反应完成后冷却到室温，减压浓缩得到残留物，用制备薄板层析色谱(DCM : MeOH = 1 : 20)纯化得到淡白色固体化合物**3j** (15 mg，收率36%)。

化合物**3j** (15 mg, 0.04 mmol)和**1m**（10 mg, 0.04 mmol）溶于无水甲苯（1 mL），反应混合物搅拌加热至100 °C，LC-MS监测反应, 反应完成后冷却到室温，减压浓缩得到残留物，用制备薄板层析色谱(DCM : MeOH = 1 : 20)纯化得到白色固体化合物**3** (3.9 mg，收率15%)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.67 (s, 1 H), 8.34 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (s, 1H) , 6.06 (s, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.22 (s, 3H); MS 622.3 $[M+H]^+$。

实施例 6 化合物 4S 的制备



将化合物**2Sc**（150 mg，0.448 mmol）溶于干燥的二氯甲烷（3 mL）中，在搅拌的状态下，加入三氟乙酸（3 mL）。将反应体系在室温下搅拌反应 3小时，然后在 35 °C 下减压除去溶剂和三氟乙酸。将所得固体溶于甲醇（6 mL）中，然后依次加入乙醛（99 mg，2.247 mmol）和氰基硼氢化钠（84 mg，1.337 mmol）。得到的反应体系在室温下搅拌1小时。TLC监测显示反应完毕，在 35 °C 下减压除去溶剂，将所得残渣分散到饱和碳酸钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤，然后无水硫酸钠干燥，浓缩后得到的粗品通过硅胶柱色谱分离（二氯甲烷/甲醇 = 50/1混合溶剂淋洗）得到黄色固体化合物 **4Sa**（110 mg，收率：93％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.75 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 11.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.42-2.33 (m, 2H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.69 (dd, *J* = 11.2 Hz, 10.8 Hz, 1H), 1.03 (t, *J*

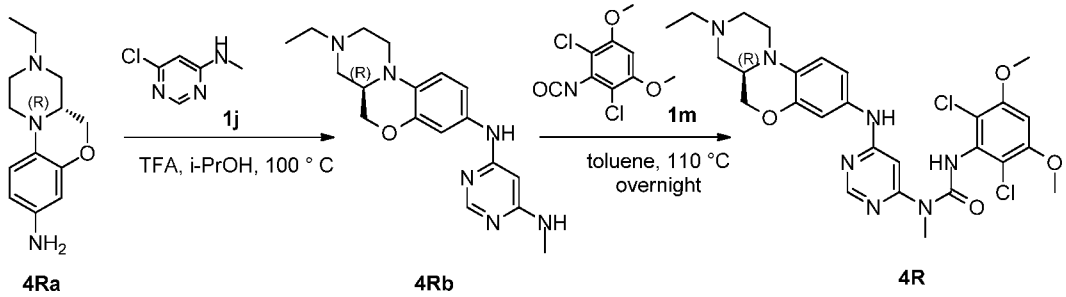
= 7.2 Hz, 1H); MS 264.3 $[M+H]^+$。

将化合物**4Sa**（110 mg，0.418 mmol）置于 50 mL 的单口烧瓶中，用甲醇（6 mL）将其溶解，然后向其中加入 Pd/C (10%，20 mg)，用氢气置换瓶中的空气，反应体系在氢气氛围下常温搅拌 1小时。TLC监测显示反应完毕，将反应液过滤，然后将滤液旋干得到棕色固体化合物**4Sb**（95 mg）。

将化合物**4Sb**（95 mg，0.407 mmol）和 1j（58 mg，0.407 mmol）溶于干燥的异丙醇（3 mL）中，将三氟乙酸（93 mg，0.816 mmol）加入其中，将反应体系加热至 100 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤，然后无水硫酸钠干燥，浓缩后得到的粗品通过薄板层析色谱分离（二氯甲烷/甲醇 = 15/1）得到黄色固体化合物**4Sc**（90 mg，收率：65%）。MS 341.2 $[M+H]^+$。

将化合物**4Sc**（68 mg，0.200 mmol）和化合物**1m**（75 mg，0.302 mmol）溶于干燥的甲苯（3 mL）中，然后将反应液加热至110 °C搅拌过夜。反应完成后，反应溶液直接浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，再经过制备性薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 25/1）分离纯化，得到化合物**4S**为白色固体（46 mg，收率：39%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.03 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.05 (brs, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 10.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 10.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS 588.3 $[M+H]^+$。

实施例 7 化合物 4R 的制备

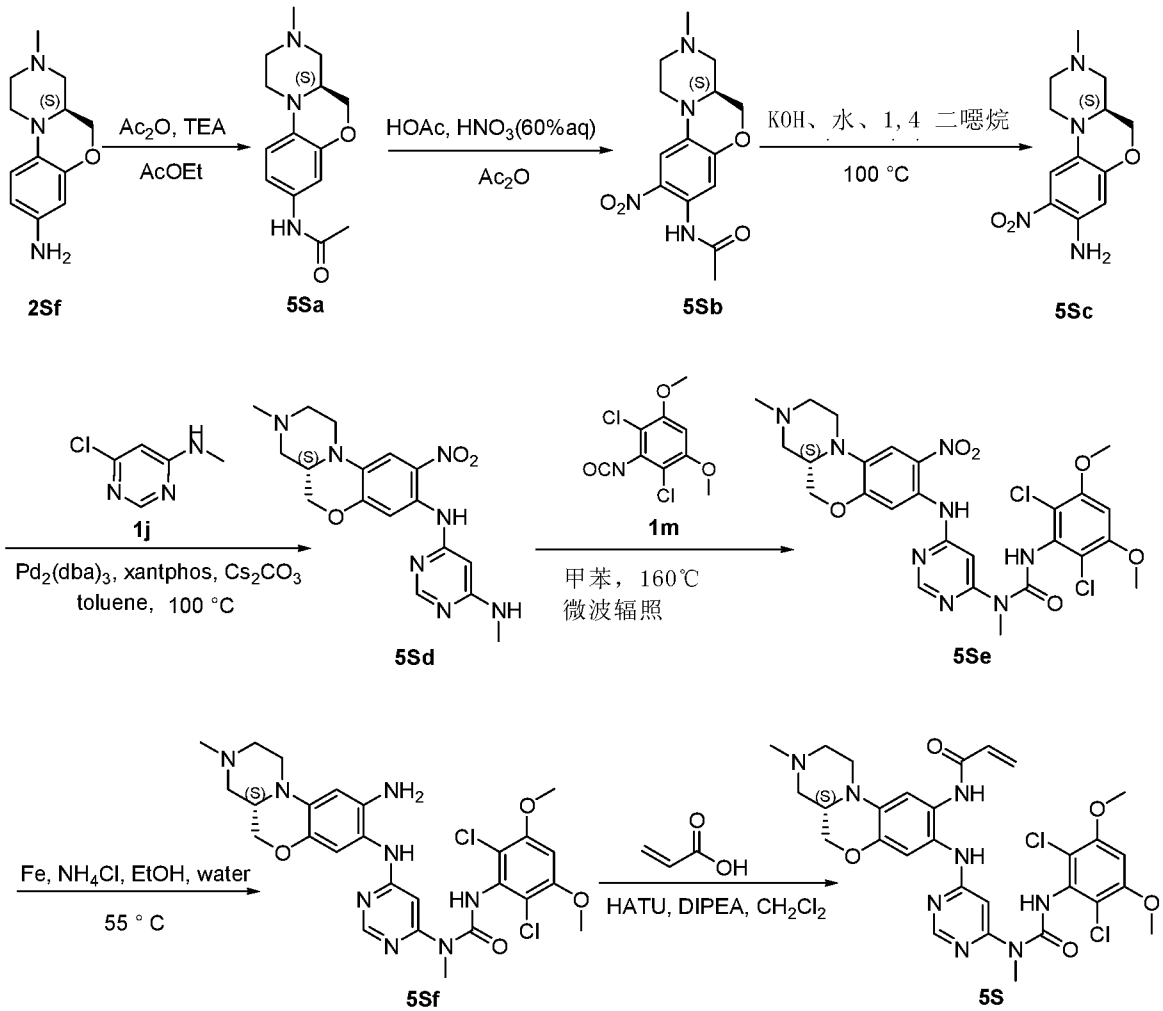


将化合物**4Ra**（60 mg，0.258 mmol）和**1j**（41 mg，0.283 mmol）溶于干燥的异丙醇（3 mL）中，然后向其中加入三氟乙酸（32 mg，0.283 mmol），将反应体系在封管中加热至 100 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤，然后无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩后得到的粗品通过制备薄板层析色谱分离（二氯甲烷/甲醇 = 15/1）得到浅棕色固体化合物**4Rb**（40 mg，收率：46%）。MS 341.2 $[M+H]^+$。

将化合物**4Rb**（40 mg，0.118 mmol）和化合物**1m**（60 mg，0.242 mmol）

溶于干燥的甲苯（2 mL）中，然后该反应液在封管中加热至110 °C搅拌过夜。TLC监测反应完成，反应液直接减压浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，经过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化得到类白色固体化合物**4R**（10.1 mg，收率：15%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.04 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.23 (dd, J = 10.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.67 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.66 (dd, J = 10.8 Hz, 10.4Hz, 1H), 1.03 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS 588.2 $[M+H]^+$。

实施例 8 化合物 5S 的制备



将化合物**2Sf**（200 mg， 0.913 mmol）和三乙胺（553 mg，5.478 mmol）溶于乙酸乙酯（10mL）中，在搅拌的状态下滴加醋酸酐（465 mg，4.566 mmol）。该反应液在常温下搅拌反应2小时。TLC监测反应完毕，向反应液中加入适量水，搅拌，分液。水相再用乙酸乙酯萃取两遍。合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，分液，无水硫酸钠干燥、过滤，浓缩后的粗品通过制备性薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇= 20/1）分离纯化，得到的化合物**5Sa**为棕色固体（220 mg，收率：92%）。MS 262.2 $[M+H]^+$。

将化合物**5Sa**（210 mg，0.805 mmol）溶于乙酸（7 mL）中，然后在室温和搅拌下缓慢滴加60%的浓硝酸和醋酸酐（1/4）的混合溶液(由该操作制得：将60%的浓硝酸缓慢滴入到冰浴冷却的醋酸酐中，滴毕后搅拌10分钟)直到反应液出现黄色。TLC监测原料消失，将该反应液滴加到适量的碳酸氢钠饱和溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，分液，无水硫酸钠干燥、过滤，浓缩后的粗品通过制备性薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 60/1）分离纯化，得到的化合物**5Sb**为黄色固体（106 mg，收率：43%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.00 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 10.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.11-1.98 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.68 (dd, J = 10.8 Hz, 10.4 Hz, 1H)。

将化合物**5Sb**（90 mg，0.294 mmol）溶于1，4-二氧六环（2 mL）中，然后在搅拌下向该溶液中滴加氢氧化钾（105mg，1.875 mmol）的水（1.5 mL）溶液。该反应液在100 °C搅拌反应4小时。TLC监测原料消失，用2 M 稀盐酸将反应液调至pH=7，再用适量的乙酸乙酯萃取三遍，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，分液，无水硫酸钠干燥、过滤，浓缩后的粗品通过制备性薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化，得到的化合物**5Sc**为桔黄色固体（44 mg，收率：57%）。MS 265.2 $[M+H]^+$。

将化合物**5Sc**（50 mg，0.189 mmol）溶于干燥的甲苯（5 mL）中，然后依次加入6-氯-4-甲基氨基嘧啶（**1j**, 32 mg，0.227 mmol），碳酸铯（123 mg，0.379 mmol），$Pd_2(dba)_3$（40 mg，0.044 mmol）和xantphos（40 mg，0.069 mmol）。该反应体系经氩气置换后，于100 °C下搅拌过夜。反应完成后，经过过滤、浓缩，粗品用制备性薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化，得到化合物**5Sd**为桔红色固体（45 mg，收率：64%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.42 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 10.6 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.4 Hz, 9.6 Hz, 1H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.74 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.69 (dd, J = 10.8 Hz, 10.8Hz, 1H); MS 372.2 $[M+H]^+$。

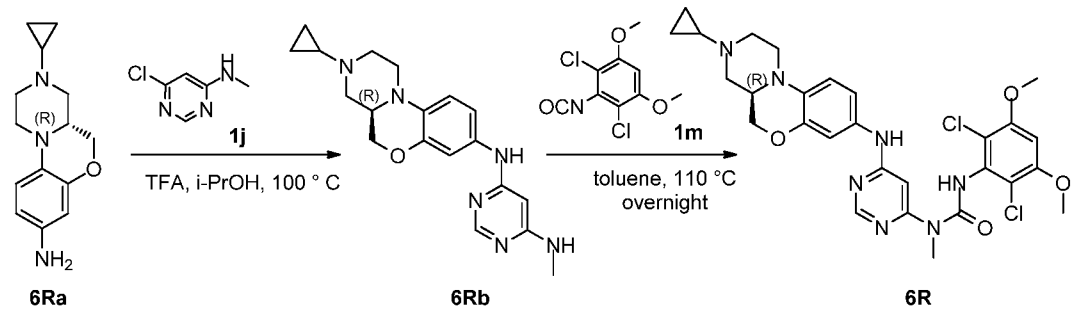
将化合物**5Sd**（21.5 mg，0.058 mmol）和化合物**1m**（29 mg，0.116 mmol）溶于干燥的甲苯（4 mL）中，然后该反应液在微波照射的条件下加热至160 °C搅拌反应2小时。反应完成后，反应液直接浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，再经过制备性薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 50/1）分离纯化，得到化合物**5Se**为桔红色固体（4 mg，收率：11%）。MS 619.3 $[M+H]^+$。

将化合物**5Se**（6 mg，0.010 mmol）溶于乙醇和水（5/1）（2 mL）的混合溶液中，然后在搅拌下向其中加入铁粉（3 mg，0.053 mmol）和氯化铵（3 mg，0.056 mmol）。该反应液加热至55 °C搅拌反应1.5小时。反应完成后，反应溶液过滤、浓缩，粗产物经过制备性薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20

/1）分离纯化，得到化合物**5Sf**为淡黄色固体（6 mg）。MS 589.3 $[M+H]^+$。

将丙烯酸（1 mg，0.014 mmol）溶于干燥的二氯甲烷（1 mL）中，然后搅拌下向其中加入 HATU（5 mg，0.013 mmol）和 N，N-二异丙基乙基胺（2 mg，0.016 mmol），室温下搅拌 10 分钟后，再加入化合物 **5Sf**（6 mg，0.010 mmol）溶于二氯甲烷（0.5 mL）的溶液。该反应液在室温下搅拌反应 1.5 小时。TLC 监测反应完成后，向反应溶液中滴加数滴甲醇和水，然后经过制备性薄板层析色谱（分别用二氯甲烷/甲醇 = 20/1 和乙酸乙酯/甲醇 = 6/1）分离纯化，得到化合物 **5S** 为白色固体（1.9 mg，两步收率：30%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.55 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.78 (brs, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.40 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 10.0 Hz, 16.8 Hz, 1H), 5.90 (brs, 1H), 5.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.8 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 10.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.82 (dd, J = 10.8 Hz, 10.4 Hz, 1H)；MS 643.2 $[M+H]^+$。

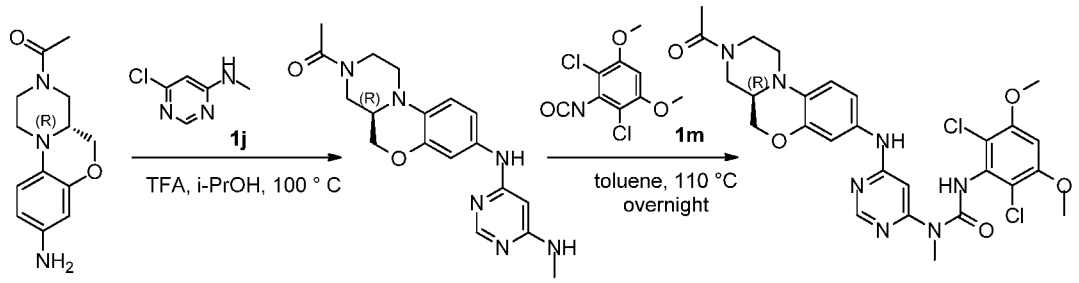
实施例9 化合物6R的制备



将化合物**6Ra**（100 mg，0.41 mmol）和**1j**（88 mg, 0.61 mmol）溶于干燥的异丙醇（4mL）中，然后向其中加入三氟乙酸（139 mg，1.22 mmol），将反应体系在封管中加热至 100 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤，然后无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩后得到的粗品通过制备薄板层析色谱分离（二氯甲烷/甲醇 = 25/1）得到淡黄色固体化合物**6Rb**（70 mg，收率：54%）。MS 353.3 $[M+H]^+$。

将化合物**6Rb**（50 mg，0.14 mmol）和化合物**1m**（70 mg，0.28 mmol）溶于干燥的甲苯（2 mL）中，然后该反应液在封管中加热至110 °C搅拌过夜。TLC 监测反应完成，反应液直接减压浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，经过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化得到类白色固体化合物**6R**（21 mg，收率：25%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.98 (dd, J = 10.4 Hz, 10.0 Hz, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 0.48-0.41 (m, 2H), 0.40-0.31 (m, 2H); MS 600.2 $[M+H]^+$。

实施例10 化合物7R的制备

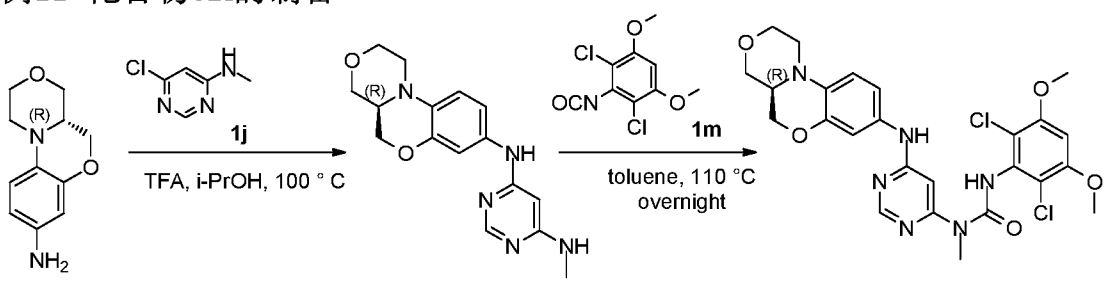


7Ra **7Rb** **7R**

将化合物**7Ra**（120 mg，0.48 mmol）和**1j**（70 mg, 0.49 mmol）溶于干燥的异丙醇（3mL）中，然后向其中加入三氟乙酸（84 mg，0.74 mmol），将反应体系在封管中加热至 100 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤，然后无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩后得到的粗品通过制备薄板层析色谱分离（二氯甲烷/甲醇 =20/1）得到棕色固体化合物**7Rb**（135 mg，收率：78％）。MS 355.2 $[M+H]^+$。

将化合物**7Rb**（53 mg，0.150 mmol）和化合物**1m**（45 mg，0.181 mmol）溶于干燥的甲苯（2 mL）中，然后该反应液在封管中加热至110 °C搅拌过夜。TLC监测反应完成，反应液直接减压浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，经过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 =20/1）分离纯化得到浅黄色固体化合物**7R**（12.8 mg，收率：14%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.32 (dd, J = 10.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.20 and 3.05-2.95 (two m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.79-2.55 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H), 2.06 and 2.05 (two s, 3H); MS 602.2 $[M+H]^+$。

实施例11 化合物8R的制备

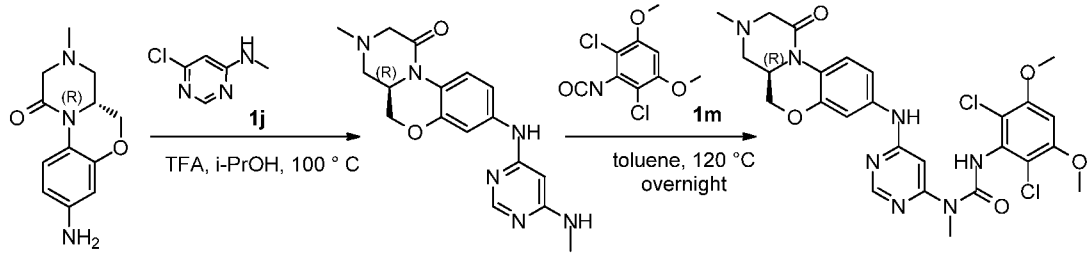


8Ra **8Rb** **8R**

将化合物**8Ra**（74 mg，0.36 mmol）和**1j**（52 mg, 0.36 mmol）溶于干燥的异丙醇（2mL）中，然后向其中加入三氟乙酸（61 mg，0.54 mmol），将反应体系在封管中加热至 100 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤一次，然后无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩后得到的粗品通过制备薄板层析色谱分离（二氯甲烷/甲醇 =20/1）得到棕色固体化合物**8Rb**（75 mg，收率：67％）。MS 314.2 $[M+H]^+$。

将化合物 **8Rb**（48 mg，0.153 mmol）和化合物 **1m**（45 mg，0.181 mmol）溶于干燥的甲苯（2 mL）中，然后该反应液在封管中加热至 110 °C 搅拌过夜。TLC 监测反应完成，反应液直接减压浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，经过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 =20/1）分离纯化得到浅黄色固体化合物 **8R**（6.74 mg，收率：8%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.08 (brs, 1H), 6.98 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 10.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 10.8 Hz, 10.4 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H); MS 561.2 $[M+H]^+$。

实施例12 化合物9R的制备

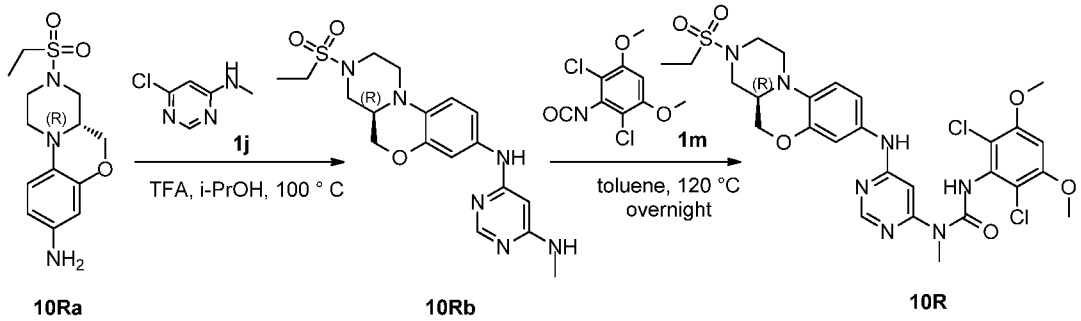


9Ra **9Rb** **9R**

将化合物**9Ra**（18 mg，0.077 mmol）和**1j**（13 mg, 0.091 mmol）溶于干燥的异丙醇（1mL）中，然后向其中加入三氟乙酸（13 mg，0.114 mmol），将反应体系在封管中加热至 100 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤一次，然后无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩后得到的薄板层析色谱分离（二氯甲烷/甲醇 =20/1）得到黄色固体化合物**9Rb**（10 mg，收率：38%）。MS 341.2 $[M+H]^+$。

将化合物**9Rb**（9 mg，0.026 mmol）和化合物**1m**（60 mg，0.242 mmol）溶于干燥的甲苯（1 mL）中，然后该反应液在封管中加热至120 °C搅拌过夜。TLC监测反应完成，反应液直接减压浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，经过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化得到类白色固体化合物**9R**（3.24 mg，收率：21%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.91 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 10.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.4 Hz, 10.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.93 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 11.6 Hz, 8.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H); MS 588.2 $[M+H]^+$。

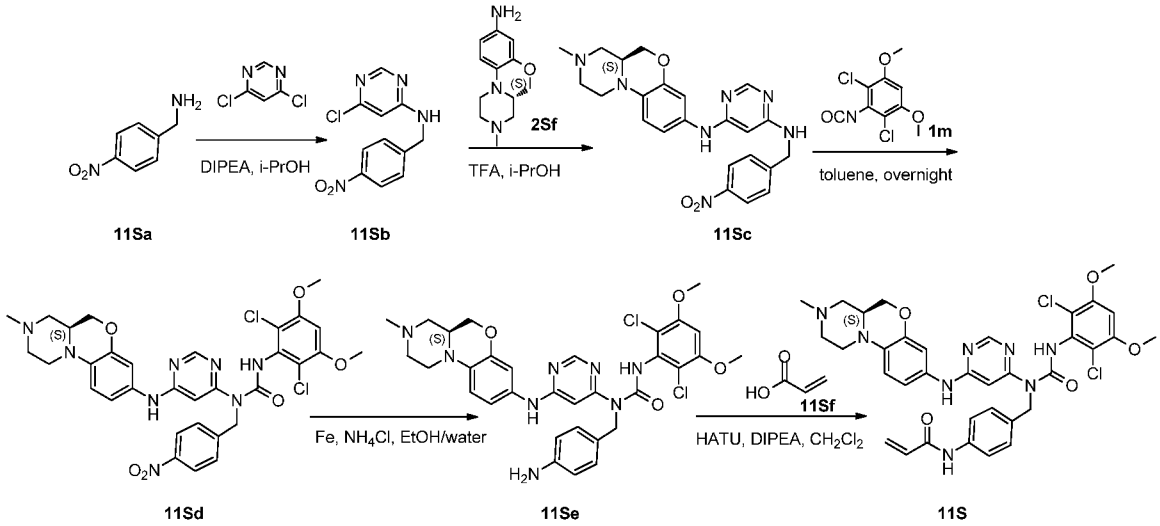
实施例13 化合物10R的制备



将化合物**10Ra**（56 mg，0.189 mmol）和**1j**（30 mg, 0.207 mmol）溶于干燥的异丙醇（3mL）中，然后向其中加入三氟乙酸（24 mg，0.207 mmol），将反应体系在封管中加热至 100 °C 搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后将其倒入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取三遍，将有机层合并用饱和食盐水洗涤，然后无水硫酸钠干燥，过滤。滤液减压浓缩后得到的粗品通过制备薄板层析色谱分离（二氯甲烷/甲醇 =25/1）得到浅棕色固体化合物**10Rb**（48 mg，收率：63％）。MS 405.2 $[M+H]^+$。

将化合物**10Rb**（30 mg，0.074 mmol）和化合物**1m**（60 mg，0.242 mmol）溶于干燥的甲苯（2 mL）中，然后该反应液在封管中加热至120 °C搅拌过夜。TLC监测反应完成，反应液直接减压浓缩，粗产物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，经过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化得到类白色固体化合物**10R**（10.7 mg，收率：22%）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.00 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 7.00 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.33 (dd, J = 10.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS 652.2 $[M+H]^+$。

实施例14 化合物11S的制备



将4，6-二氯嘧啶（45 mg，0.304 mmol），4-硝基苄胺（46 mg，0.304 mmol）和二异丙基乙基胺（118 mg，0.912 mmol）加入至异丙醇（5 mL）中。该溶液加热至60°C搅拌过夜。LCMS监测反应完成后，将反应溶液直接浓缩，残留物通过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 30/1）分离纯化得到白色固体化合

物**11Sb**（50 mg，收率：62%）。MS 265.2 $[M+H]^+$。

将化合物**11Sb**（50 mg，0.189 mmol），**2Sf**（50 mg，0.227 mmol）和三氟乙酸（32 mg，0.284 mmol）溶于异丙醇（2 mL）中，该反应混合物在封管中加热至100 °C搅拌过夜。LCMS监测反应完毕，将反应液加入至10 mL饱和碳酸氢钠水溶液中搅拌，再用乙酸乙酯萃取三次 （10 mL x 3），合并后的有机相用饱和食盐水洗涤一次（15 mL）。有机相经无水硫酸钠干燥、过滤。滤液减压浓缩后的粗品经制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇= 20/1）分离纯化得到黄色固体化合物**11Sc**（50 mg，收率：59%）。MS 448.2 $[M+H]^+$。

将化合物**11Sc**（40 mg，0.089 mmol）和化合物**1m**（66 mg，0.268 mmol）溶于干燥的甲苯（2 mL）中，然后该反应液在微波照射的条件下加热至110 °C搅拌反应1小时。TLC监测反应完成后，反应液直接浓缩，残留物溶于少量的二氯甲烷和甲醇混合溶剂中，经制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化得到淡黄色固体化合物**11Sd**（28 mg，收率：45%）。MS 695.2 $[M+H]^+$。

将化合物**11Sd**（28 mg，0.040 mmol）溶于乙醇和水的混合溶剂中（5/1，2 mL），然后在搅拌下加入铁粉（14 mg，0.242 mmol）和氯化铵（13 mg，0.242 mmol）。该反应混合物加热至70 °C搅拌反应2小时。TLC监测反应完成后，反应溶液过滤、滤液减压浓缩，残留物经过制备薄板层析色谱（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）分离纯化得到淡黄色固体化合物**11Se**（23 mg，收率：86%）。MS 665.2 $[M+H]^+$。

将丙烯酸（7 mg，0.104 mmol）溶于干燥的二氯甲烷（2 mL）中，然后在搅拌下向其中加入HATU（39 mg，0.104 mmol）和*N*，*N*-二异丙基乙基胺（22 mg，0.173 mmol），室温下搅拌10分钟后，再加入化合物**11Se**（23 mg，0.035 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）的溶液。该反应混合物在室温下搅拌反应2小时。TLC监测反应完成后，向反应溶液中滴加数滴甲醇和水，然后经过制备薄板层析色谱（先用二氯甲烷/甲醇 = 18/1淋洗，然后用乙酸乙酯/甲醇 = 6/1淋洗）分离纯化得到类白色固体化合物**11S**（2.2 mg，收率：9%）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56-6.52 (m, 2H), 6.45-6.36 (m, 2H), 6.27-6.17 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.24 (dd, *J* = 10.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 10.4 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.87 (dd, *J* = 11.2 Hz, 10.8 Hz, 1H); MS 719.2 $[M+H]^+$。

实施例15 化合物12R的制备

参照实施例 4 中化合物 2R 的制备方法，用 2Rc 作为中间体，制备而得化合物 **12R**，MS 559.2 $[M+H]^+$。

实施例16

1. FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4激酶活性抑制实验

采用 Caliper 迁移率变动检测技术 (Caliper mobility shift assay)测定 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4 蛋白激酶活性。将化合物用 DMSO 溶解后用激酶缓冲液稀释，在 384 孔板中加入 5 μL 的 5 倍反应终浓度的化合物(10%DMSO)。加入 10 μL 的 2.5 倍酶(分别用 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4)溶液后在室温下孵育 10 分钟，再加入 10 μL 的 2.5 倍底物(FAM-labeled peptide and ATP)溶液。28 °C 下孵育 30-60 分钟后加 25 μL 终止液(pH 7.5 100 mM HEPES, 0.015% Brij-35，0.2% Coating Reagent #3， 50 mM EDTA)终止反应。Caliper EZ Reader II(Caliper Life Sciences)上读取转化率数据。把转化率转化成抑制率数据(%抑制率=(max-样品转化率)/(max-min)*100)。其中 max 是指 DMSO 对照的转化率，min 是指无酶活对照的转化率。以化合物浓度和抑制率为横纵坐标，绘制曲线，使用 XLFit excel add-in version4.3.1 软件拟合曲线并计算 IC_{50}。

结果表明，本发明的大多数经测试的式 I 化合物对 FGFR1, FGFR2 和 FGFR3 激酶活性抑制 IC_{50} 低于 20 nM，对 FGFR4 激酶活性抑制 IC_{50} 低于 200 nM，部分代表性化合物的活性如表 1 所示。

表1 FGFR激酶活性抑制(IC_{50}，nM)

	FGFR1	FGFR2	FGFR3	FGFR4
化合物**1**	< 20		< 20	
化合物**2**	< 10		< 10	
化合物**2S**	< 10	< 10	< 10	< 200
化合物**2R**	< 10	< 10	< 10	< 200
化合物**3**	< 10		< 10	
化合物**4S**	< 10	< 10	< 10	< 200
化合物**4R**	< 10	< 10		
化合物**5S**	>1000	>1000	>1000	< 20
化合物**6R**	< 20	< 50		
化合物**7R**	< 10	< 10		
化合物**8R**	< 20	< 20		
化合物**9R**	< 10	< 10		
化合物**10R**	< 50	< 50		
化合物**11S**	<50			< 200

2. 化合物对SNU-16 肿瘤细胞增殖抑制试验

用 RPMI1640 培养基将 SNU-16 细胞悬液调整到 5.56 x 10e4/mL 。每孔加 90 μL 细胞悬液于 96-孔细胞培养板，最终细胞浓度为 5000 细胞/孔。以 DMSO 溶解待测试化合物为 10 mM 储存液。用储存液和 DMSO 制备 3X 系列梯度稀释液，然后用培养基各稀释 100 倍。最后每株细胞每孔分别加入 10 μL 相应的 10 倍溶液，每个药物浓度各 2 个复孔。最终各化合物处理浓度分别为 1000 nM, 333.3 nM, 111.1 nM, 37.04 nM, 12.35 nM, 4.115 nM, 1.372 nM, 0.457 nM, 0.152 nM，每孔 DMSO 终

浓度为 0.1%。置于 37°C, 5% CO_2孵箱中培养 72 小时。药物处理 72 小时后，按照 CTG 操作说明，每孔加入 50 μL（1/2 培养体积）预先融化并平衡到室温的 CTG 溶液，用微孔板震荡器混匀 2 分钟，于室温放置 10 分钟后用 Envision2104 读板仪测定萤光信号值。细胞存活率用公式：$V_{sample}/V_{vehicle\ control}$ x100% 计算。其中 V_{sample}为药物处理组的读数，$V_{vehicle\ control}$为溶剂对照组的平均值。应用 GraphPad Prism 5.0 软件，使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC_{50}值。部分代表性化合物的活性如表 2 所示。

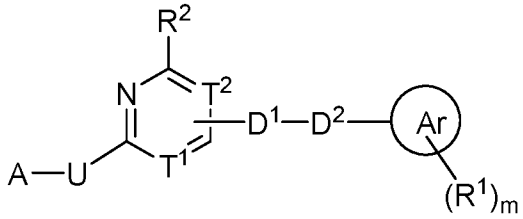
表2 **抑制SNU-16肿瘤细胞增殖** (IC_{50}，nM)

	SNU-16
化合物**2S**	< 10
化合物**2R**	< 10
化合物**3**	< 10
化合物**4S**	< 10

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

权 利 要 求 书

1、如式(I)所示的化合物，包括可能存在的异构体（对映异构体或非对映异构体）、或其药学上可接受的盐、前药、氘代衍生物、水合物、或溶剂合物：



(I)

其中：

T^1 为 N 或 CR^{13}；

T^2 为 N、CR^{13}、或与 D^1 相连的 C；

其中各个 R^{13} 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、或 NR^5R^6；

D^1 为 NR^3、O、S、CHR^4；其中 R^3 为氢、C_{1-4} 烷基、或$(CH_2)_p$-V-$(CH_2)_q$N(R^6)C(O)R^5；R^4 为氢或 C_{1-4} 烷基；

D^2 为 C(O)NR^4、C(O)O、CHR^4、NR^4、O、或 S；

Ar 为芳基或杂芳基;

各个 R^1 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、SR^5、NO_2、NR^5R^6、$OCOR^5$、C(O)R^5、C(O)OR^5、C(O)NR^5R^6、N(R^6)C(O)NR^5R^6、N(R^6)C(O)R^5、S(O)$_2$$NHR^5$、S(O)$_2$$R^5$、或 NHS(O)$_2$$R^5$；

m 为 0、1、2、3、4 或 5;

R^2 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、或 NR^5R^6；

U 为 NR^7 或 O；其中 R^7 为氢或 C_{1-4} 烷基；

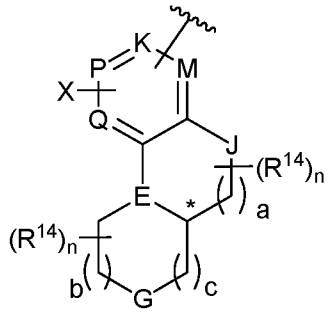
各个 p 和 q 各自独立地为 0、1、2、3、或 4；

V 为二价基团，当 V 为 CHR^5、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、或杂芳基时，p 为 0-4，q 为 0-4；当 V 为 CH=CH 或 C≡C 时，p 为 1-4，q 为 1-4；当 V 为 O 或 NR^{15} 时，p 为 2-4，q 为 2-4；其中 R^{15} 为氢、C_{1-4} 烷基、C(O)R^5，或 S(O)$_2$$R^5$；

各个 R^5 和 R^6 各自独立地为氢、C_{1-8} 烷基、C_{2-8} 烯基、C_{2-8} 炔基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、或杂芳基；

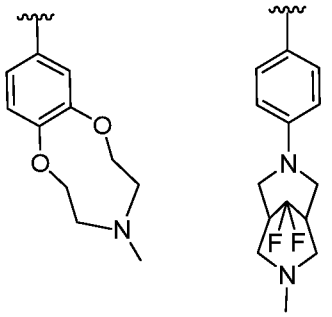
或 R^5 和 R^6 与其相连的氮原子共同形成任选地含有 0-2 个额外的选自 N、O 或 S 的杂原子的 3-至 8-元环状结构（饱和或部分饱和）；

A 为式(II)：



(II)

或 A 选自下组基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(I)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

各个 K、M、P 和 Q 各自独立地为 N 或 CR^8；

X 为氢、卤素、C_{1-4}烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)R^5$或$S(O)_2R^5$；

各个 R^{14}各自独立地为氢、卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至 8-元杂环基、CN、OR^5、SR^5、NR^5R^6、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$OC(O)R^5$、$NR^6C(O)R^5$、$S(O)_2R^5$、=O、或=S；

n 为 0、1 或 2；

各个 a、b 和 c 各自独立地为 0、1、2 或 3；

J 为 O、S、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；

E 为 N 或 CR^{11}；

G 为 NR^{12}、O、S、S(O)、$S(O)_2$、C(O)、或 CR^9R^{10}；

其中，

各个 R^8各自独立地为氢、卤素、C_{1-4}烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)R^5$或$S(O)_2R^5$；

各个 R^9或 R^{10}各自独立地为氢、卤素、或 C_{1-4}烷基；

R^{11}为氢、C_{1-4}烷基、或 OR^5；

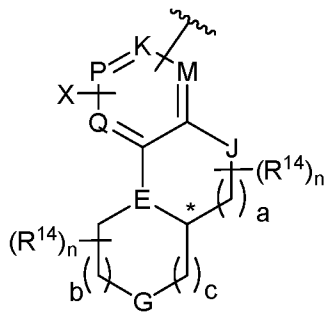
R^{12}为氢、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或$S(O)_2R^5$；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基各自独立地为卤素、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{3-8}环烷基、3-至 8-元杂环基，芳基、杂芳基、CN、NO_2、OR^5、SR^5、NR^5R^6、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$NC(O)NR^5R^6$、

$N(R^6)C(O)R^5$、或 $S(O)_2R^5$；

除非特别说明，上述的芳基为含有 6-12 个碳原子的芳基；杂芳基为 5-至 15-元杂芳基。

2、如权利要求 1 所述的化合物， A 为式(II)：



(II)

其中：

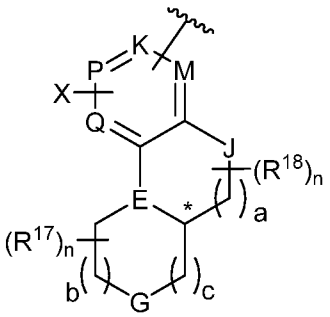
各个 K、M、P 和 Q 各自独立地为 N 或 CR^8；其中，当 K、M、P 或 Q 中的任何一个为 CR^8 时，该 R^8 即为 X；并且，当 K、M、P 或 Q 中的任何一个与 U 相连时，其为 C，即 R^8 不存在；

X 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$N(R^6)C(O)R^5$ 或 $S(O)_2R^5$；

其余各基团分别如权利要求 1 所述。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中式(II)中的 P 或 K 为 C 跟 U 相连。

4、如权利要求 1 至 3 任一所述的化合物，其中 R^{14} 为 R^{17} 或 R^{18}，式(II)为：

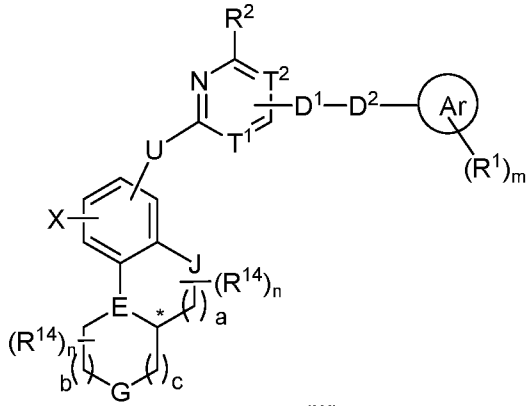


其中:

R^{17} 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、C_{3-8} 环烷基、OR^5、NR^5R^6、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、$OC(O)R^5$、$NR^6C(O)R^5$、$S(O)_2R^5$ 或=O；

R^{18} 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、OR^5 或=O。

5、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物为式(III)



(III)

其余各基团分别如权利要求 1 所述。

6、如权利要求 1 至 5 任一所述的化合物，其中：

J 为 O、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；

E 为 N 或 CR^{11}；

G 为 NR^{12} 或 O；

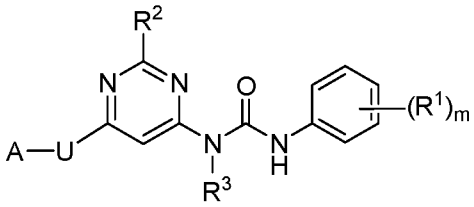
各个 R^9 或 R^{10} 各自独立地为氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基；

R^{11} 为氢或 C_{1-4} 烷基；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$。

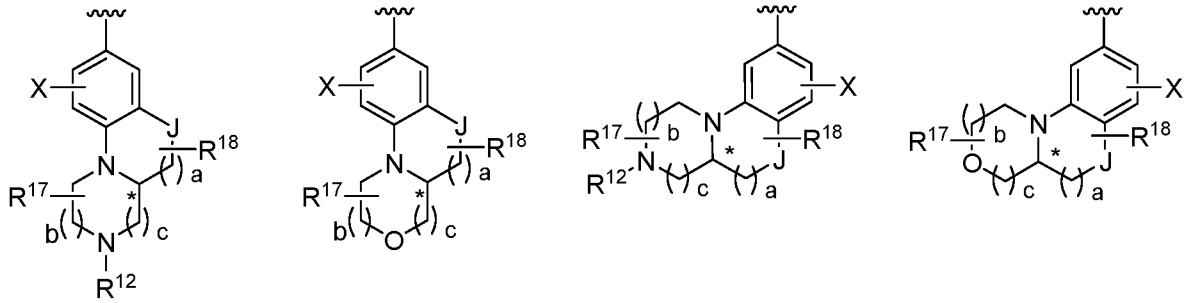
其余基团分别如权利要求 1 所述。

7、如权利要求 1 至 6 任一所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物为式(VI)



(VI)

A 选自下组基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(I)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

X 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、NO_2、NR^5R^6、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $N(R^6)C(O)R^5$、或 $S(O)_2R^5$；

各个 a、b 和 c 各自独立地为 1 或 2；

J 为 O、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；

其中，各个 R^9 或 R^{10} 各自独立地为氢、卤素、或 C_{1-4} 烷基；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$；

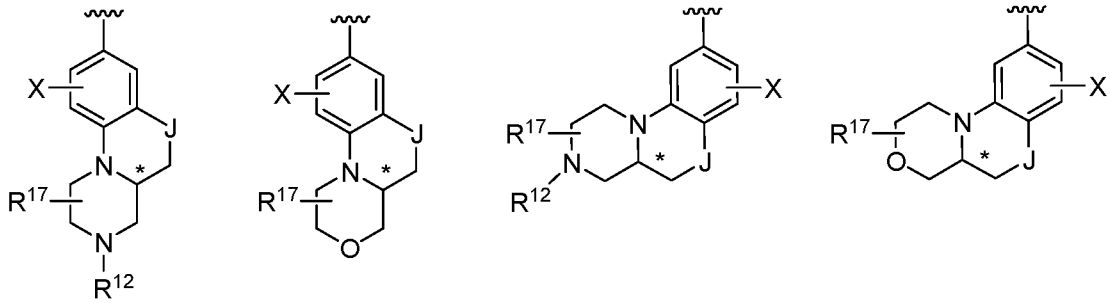
R^5 和 R^6 分别如权利要求 1 所述；

R^{17} 为氢、C_{1-4} 烷基、或 =O；

R^{18} 为氢、C_{1-4} 烷基、或 =O；

R^1、m、R^2、R^3、和 U 分别如权利要求 1 所述。

8、如权利要求 1 至 7 任一所述的化合物，其特征在于，所述的 A 选自下组的基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(II)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

X 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、NO_2、NR^5R^6、或 $N(R^6)C(O)R^5$；

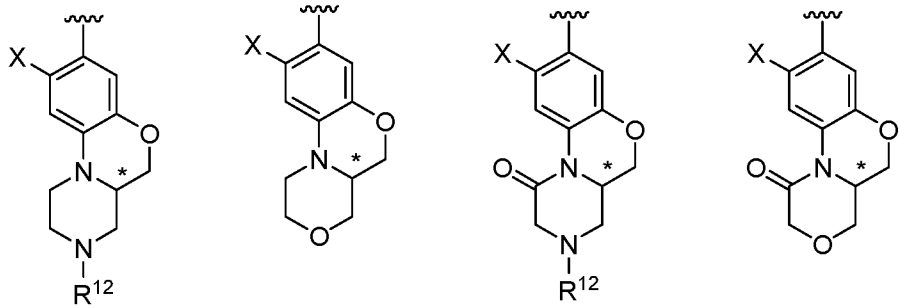
J 为 O、CR^9R^{10}、NR^{12}、或 C(O)；其中，各个 R^9 或 R^{10} 各自独立地为氢、氟、或 C_{1-4} 烷基；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$；

R^{17} 为氢、C_{1-4} 烷基、或 =O；

其余各基团分别如上所述。

9、如权利要求 1 至 8 任一所述的化合物，其特征在于，所述的 A 为选自下组的基团：



其中：

“〰”表示 A 与式(II)中的 U 的连接位点；

“*”表示手性中心；

X 为氢、卤素、C_{1-4} 烷基、NO_2、NR^5R^6、或 $N(R^6)C(O)R^5$；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-杂环基、芳基、杂芳基、$C(O)R^5$、$C(O)OR^5$、$C(O)NR^5R^6$、或 $S(O)_2R^5$；

其它基团分别如权利要求 1 中所述。

10、如权利要求1至9任一所述的化合物，其特征在于，

U 为 NR^7，其中 R^7 为氢或 C_{1-4} 烷基；和/或

R^2 为氢或 C_{1-4} 烷；和/或

R^3 为氢、C_{1-4} 烷基、或$(CH_2)_p$-V-$(CH_2)_q$N(R^6)C(O)R^5；其中 V 为 CHR^5、C_{3-8} 环烷基、3-至 8-元杂环基、芳基、或杂芳基；各个 p 和 q 各自独立地为 0、1、或 2；和/或

各个 R^1 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、OR^5、NR^5R^6、或 N(R^6)C(O)R^5；

m 为 0、1、2、3、4 或 5;

其余各基团分别如上所述。

11、如权利要求1至10任一所述的化合物，其特征在于，

U 为 NH；和/或

R^2 为氢；和/或

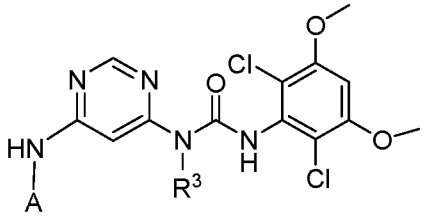
R^3 为 C_{1-4} 烷基或$(CH_2)_p$-V-$(CH_2)_q$N(R^6)C(O)R^5；其中 V 为苯基；p 为 0、1、2、或 3；q 为 0；和/或

各个 R^1 各自独立地选自下组：氢、卤素、C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、CN、C_{1-4} 烷氧基；

m 为 0、1、2、3、或 4；

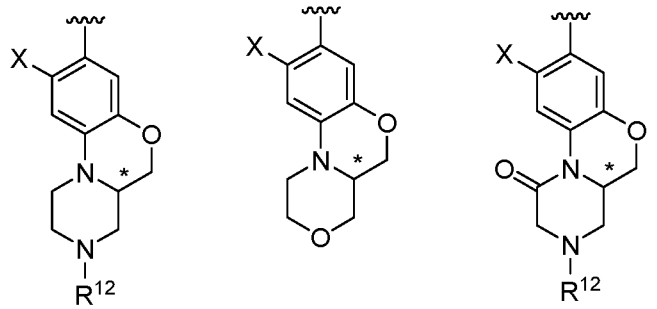
其余各基团分别如上所述。

12、如权利要求 1 至 11 任一所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物为式(V)



(V)

A为选自下组的基团：



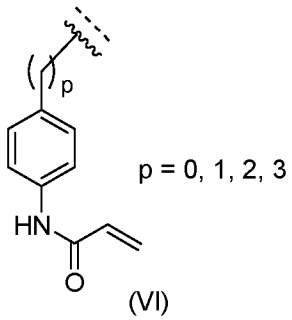
其中，

“〰”表示 A 与式(V)中分子其余部分的连接位点；

X 为氢或 NHC(O)CH=CH_2；

R^{12} 为氢、C_{1-4} 烷基、C_{3-8} 环烷基、$C(O)C_{1-4}$ 烷基、或 $S(O)_2C_{1-4}$ 烷基；

R^3 为甲基或式(VI)

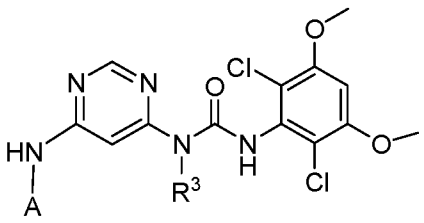


(VI)

其中，“ ” 表示 R^3 与式(V)中氮原子的连接位点；

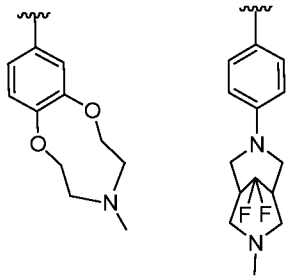
条件是，当 X 为 $NHC(O)CH=CH_2$ 时，R^3 不是式(VI)；当 R^3 为式(VI)时，X 不是 $NHC(O)CH=CH_2$。

13、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物为式(V)

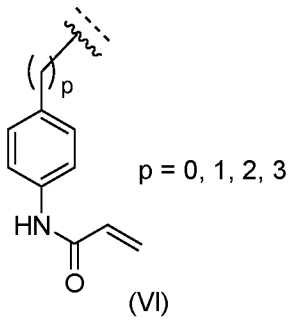


(V)

A 选自下组基团：



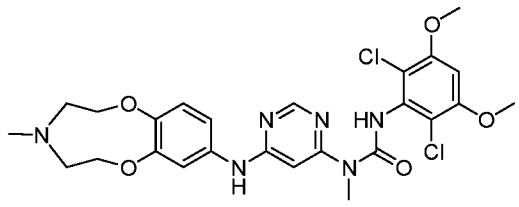
R^3 为甲基或式(VI)



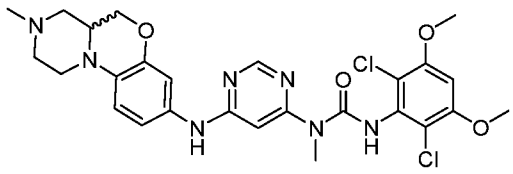
(VI)

其中，“ ” 表示 R^3 与式(V)中氮原子的连接位点。

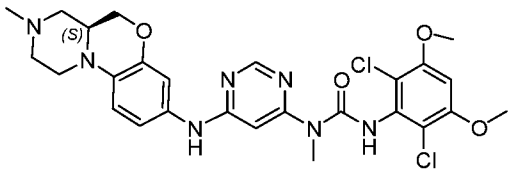
14、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物选自下组：



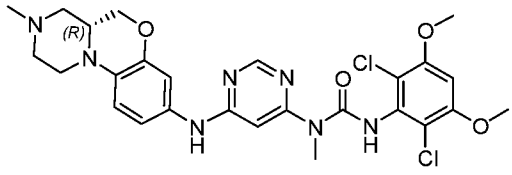
1



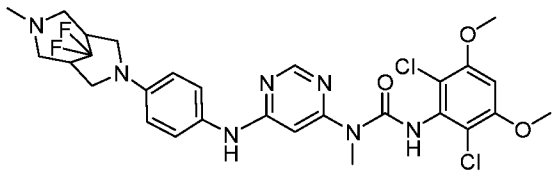
2



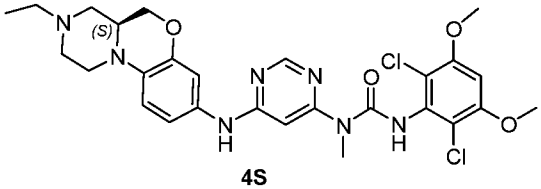
2S



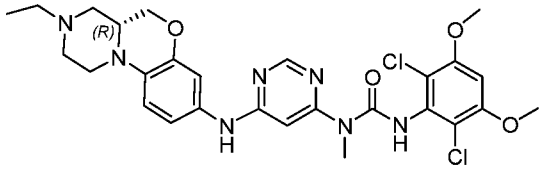
2R



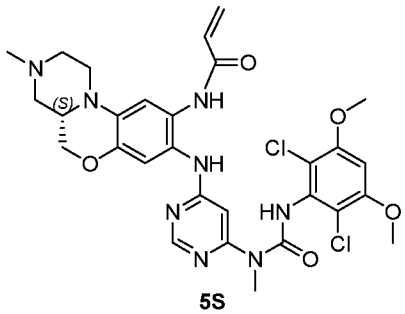
3



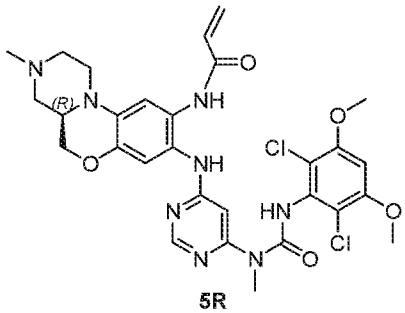
4S



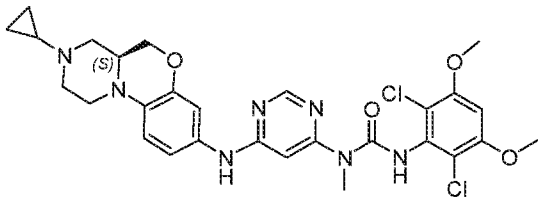
4R



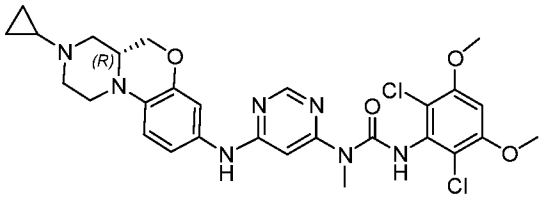
5S



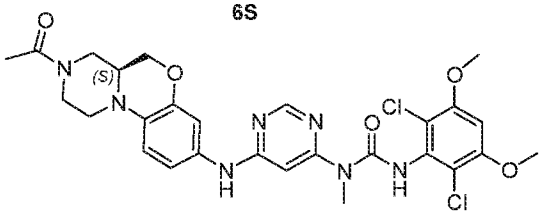
5R



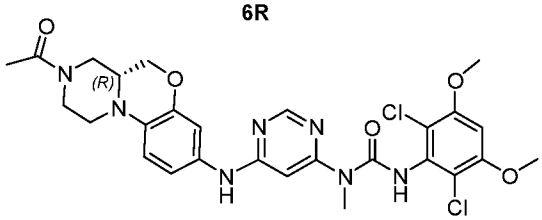
6S



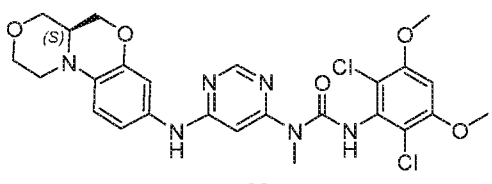
6R



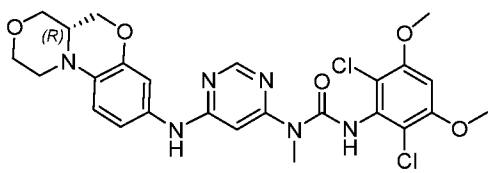
7S



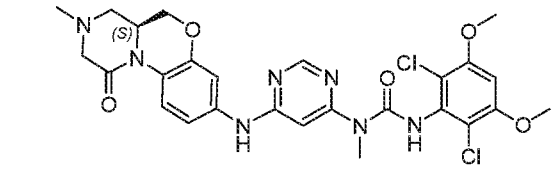
7R



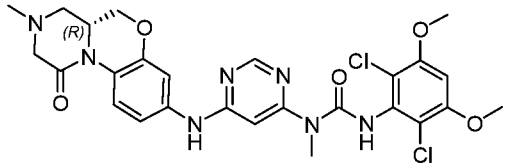
8S



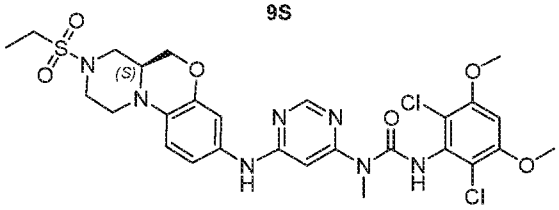
8R



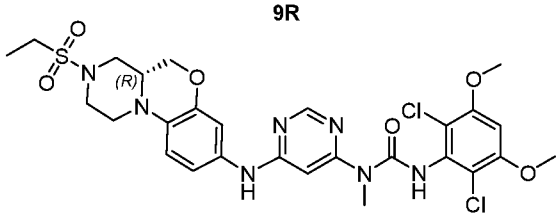
9S



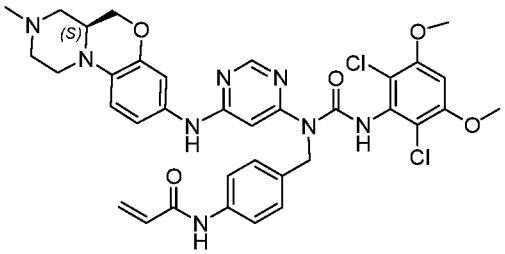
9R



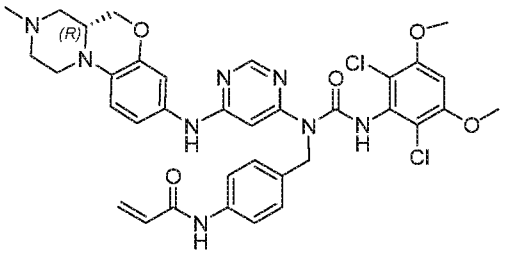
10S



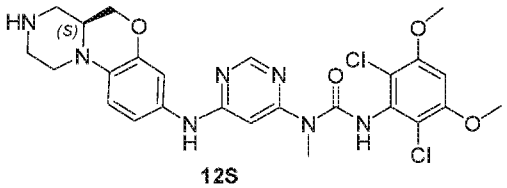
10R



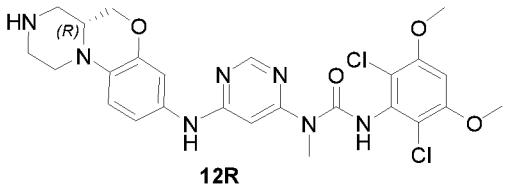
11S



11R



12S



12R

。

15、如权利要求1至14任一所述的化合物的用途，其特征在于，用于：

(a) 制备治疗与FGFR活性或表达相关的疾病的药物；

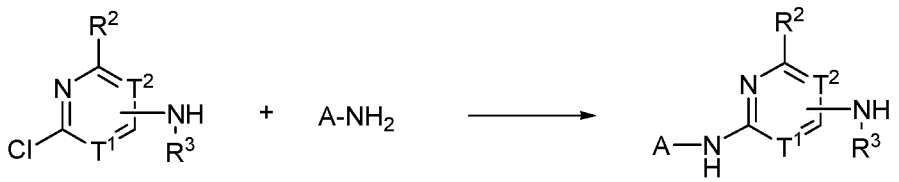
(b) 制备FGFR靶向抑制剂；和/或

(c) 体外非治疗性地抑制FGFR的活性。

16、一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括：(i) 有效量的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐；和(ii) 药学上可接受的载体。

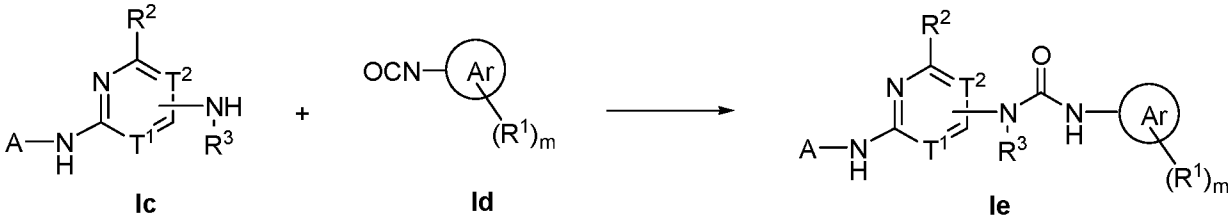
17、一种抑制 FGFR 活性的方法，其特征在于，包括步骤：对抑制对象施用抑制有效量的如权利要求1至14任一所述的化合物或其药学上可接受的盐，或对抑制对象施用抑制有效量的如权利要求16所述的药物组合物。

18、一种如权利要求1所述化合物的制备方法，该方法包括步骤：



Ia Ib Ic

（1）在惰性溶剂中，用化合物 Ia 与 Ib 反应，得到化合物 Ic；



Ic Id Ie

（2）在惰性溶剂中，用化合物 Ic 与 Id 反应，得到目标化合物 Ie；

上述各式中，各基团的定义如权利要求1中所述。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/070674

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/12 (2006.01) i; C07D 498/04 (2006.01) i; C07D 471/08 (2006.01) i; C07D 239/48 (2006.01) i; C07D 401/12 (2006.01) i; C07D 403/12 (2006.01) i; A61K 31/506 (2006.01) i; A61K 31/5383 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (2006.01) i; A61P 19/00 (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 413/12; C07D 498; C07D 471; C07D 239; C07D 401; C07D 403; A61K 31; A61P 35; A61P 19

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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN), continuous fibre cell growth factor, urea, amide, amidogen, pyrimidine, phenyl, carbonyl, +urea+, +amide+, +amino+, +pyrimidinyl+, +phenyl+, +carbonyl+, fibroblast growth factor, FGF, +cancer+, +tumor+, +tumour+, restricted structure search on formula (I) of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101336237 A (NOVARTIS AG) 31 December 2008 (31.12.2008) see the whole document, especially claims	1-16, 18
A	WO 2015057938 A1 (EISAI R&D MAN CO., LTD.) 23 April 2015 (23.04.2015) see the whole document, especially claims	1-16, 18

☐ 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	Date of mailing of the international search report
06 March 2017	22 March 2017
Name and mailing address of the ISA 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 LIN, Lin Telephone No. (86-10) 62086337

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/070674

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 17 relates to a method for inhibiting FGFR activity and belongs to a disease treatment method. Therefore, the subject matter of claim 17 belongs to a subject that does not require an international search unit to search (PCT rule 39. 1 (iv)). Since claim 15 relates to the corresponding pharmaceutical use, the search on claim 17 is not carried out.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/070674

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101336237 A	31 December 2008	CR 10072 A	25 August 2008
		ME P3808 A	10 February 2010
		JP 2009520768 A	28 May 2009
		EA 016438 B1	30 May 2012
		EA 200801565 A1	30 December 2008
		CA 2634047 C	12 April 2016
		WO 2007071752 A3	08 November 2007
		AU 2006326989 B2	24 November 2011
		EP 1976847 B1	17 June 2015
		WO 2007071752 A2	28 June 2007
		NO 20083214 A	01 September 2008
		US 2013030171 A1	31 January 2013
		CA 2634047 A1	28 June 2007
		MA 30063 B1	01 December 2008
		ZA 200805092 A	30 September 2009
		US 2008312248 A1	18 December 2008
		US 8759517 B2	24 June 2014
		KR 101406956 B1	13 June 2014
		EC SP088561 A	30 July 2008
		ZA 200805092 B	30 September 2009
		KR 20080090439 A	08 October 2008
		HN 2008000949 A	11 November 2010
		JP 5153645 B2	27 February 2013
		AU 2006326989 A1	28 June 2007
		SV 2008002967 A	24 January 2011
		CN 101336237 B	30 September 2015
		IL 192093 D0	29 December 2008
		SM P200800041 B	14 July 2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/070674

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2015057938 A1	23 April 2015	EP 1976847 A2	08 October 2008
		US 8293746 B2	23 October 2012
		GE P20105074 B	10 September 2010
		SM AP200800041 A	23 July 2008
		PH 12016500676 A1	30 May 2016
		IL 244373 D0	21 April 2016
		SG 11201602069W A	28 April 2016
		KR 20160072113 A	22 June 2016
		US 9434697 B2	06 September 2016
		US 2017007601 A1	12 January 2017
		CA 2924206 A1	23 April 2015
		AU 2014337291 A1	17 March 2016
		TW 201605802 A	16 February 2016
		CN 105899490 A	24 August 2016
		US 2016130237 A1	12 May 2016
		JP 2016535000 A	10 November 2016
		EP 3057943 A1	24 August 2016
		WO 2015057963 A1	23 April 2015

国际检索报告

国际申请号 PCT/CN2017/070674

A. 主题的分类

C07D 413/12(2006.01)i；C07D 498/04(2006.01)i；C07D 471/08(2006.01)i；C07D 239/48(2006.01)i；C07D 401/12(2006.01)i；C07D 403/12(2006.01)i；A61K 31/506(2006.01)i；A61K 31/5383(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i；A61P 35/02(2006.01)i；A61P 19/00(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 413/12，C07D 498，C07D 471，C07D 239，C07D 401，C07D 403，A61K 31，A61P 35，A61P 19

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）)

DWPI，SIPOABS，CNABS，CPRSABS，CNKI，REGISTRY，CAPLUS (STN)，成纤维细胞生长因子，癌，肿瘤，脲，酰胺，氨基，嘧啶，苯基，羰基，+urea+，+amide+，+amino+，+pyrimidinyl+，+phenyl+，+carbonyl+，fibroblast growth factor，FGF，+cancer+，+tumor+，+tumour+，对权利要求1中式(I)进行限制性结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 101336237 A (诺瓦提斯公司) 2008年 12月 31日 (2008-12-31) 参见全文，尤其是权利要求书	1-16、18
A	WO 2015057938 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD) 2015年 4月 23日 (2015-04-23) 参见全文，尤其是权利要求书	1-16、18

☐ 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	国际检索报告邮寄日期
2017年 3月 6日	2017年 3月 22日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
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	林琳
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62086337

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2017/070674

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 17
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求17涉及抑制FGFR活性的方法，属于疾病治疗方法，因此，权利要求17的主题属于不需要国际检索单位进行检索的主题（PCT细则39.1(iv)）。由于权利要求15涉及相应的制药用途，则未对权利要求17进行检索。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/070674

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	101336237	A	2008年 12月 31日	CR	10072	A	2008年 8月 25日
				ME	P3808	A	2010年 2月 10日
				JP	2009520768	A	2009年 5月 28日
				EA	016438	B1	2012年 5月 30日
				EA	200801565	A1	2008年 12月 30日
				CA	2634047	C	2016年 4月 12日
				WO	2007071752	A3	2007年 11月 8日
				AU	2006326989	B2	2011年 11月 24日
				EP	1976847	B1	2015年 6月 17日
				WO	2007071752	A2	2007年 6月 28日
				NO	20083214	A	2008年 9月 1日
				US	2013030171	A1	2013年 1月 31日
				CA	2634047	A1	2007年 6月 28日
				MA	30063	B1	2008年 12月 1日
				ZA	200805092	A	2009年 9月 30日
				US	2008312248	A1	2008年 12月 18日
				US	8759517	B2	2014年 6月 24日
				KR	101406956	B1	2014年 6月 13日
				EC	SP088561	A	2008年 7月 30日
				ZA	200805092	B	2009年 9月 30日
				KR	20080090439	A	2008年 10月 8日
				HN	2008000949	A	2010年 11月 11日
				JP	5153645	B2	2013年 2月 27日
				AU	2006326989	A1	2007年 6月 28日
				SV	2008002967	A	2011年 1月 24日
				CN	101336237	B	2015年 9月 30日
				IL	192093	D0	2008年 12月 29日
				SM	P200800041	B	2009年 7月 14日
				EP	1976847	A2	2008年 10月 8日
				US	8293746	B2	2012年 10月 23日
				GE	P20105074	B	2010年 9月 10日
				SM	AP200800041	A	2008年 7月 23日
WO	2015057938	A1	2015年 4月 23日	PH	12016500676	A1	2016年 5月 30日
				IL	244373	D0	2016年 4月 21日
				SG	112016020 69W	A	2016年 4月 28日
				KR	20160072113	A	2016年 6月 22日
				US	9434697	B2	2016年 9月 6日
				US	2017007601	A1	2017年 1月 12日
				CA	2924206	A1	2015年 4月 23日
				AU	2014337291	A1	2016年 3月 17日
				TW	201605802	A	2016年 2月 16日
				CN	105899490	A	2016年 8月 24日
				US	2016130237	A1	2016年 5月 12日
				JP	2016535000	A	2016年 11月 10日
				EP	3057943	A1	2016年 8月 24日
				WO	2015057963	A1	2015年 4月 23日