

一种吡咯并嘧啶衍生物及其在医药上的应用

技术领域

本发明涉及一种吡咯并嘧啶衍生物及其在医药上的应用。

5 背景技术

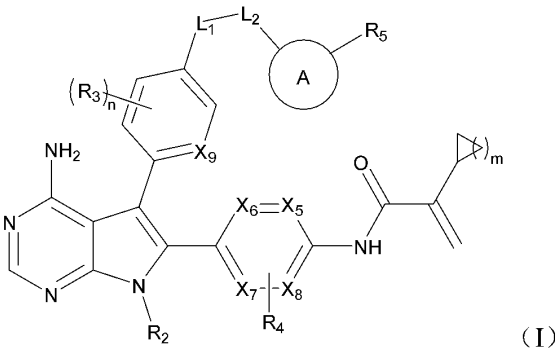
FGFR 即成纤维细胞生长因子受体，是由 4 个同源、高度保守的跨膜酪氨酸激酶受体 (FGFR1-4)组成的家族。FGFR 与其配体成纤维细胞生长因子(FGF)结合，FGFR 发生二聚体化以及自身磷酸化，激活下游信号通路，如 JAK/STAT 通路、磷脂酶 C 通路，这些信号传导途径在多种生理过程如细胞增殖、分化、迁移和凋亡中均起着至关重要的作用。FGFR 融合和表达失调与多种癌症的发生发展密切相关，目前已报道在 10 余种恶性肿瘤中发现 FGFR 基因变异。

10 目前该靶点上市药物均为 Pan-FGFR 抑制剂，治疗效果较为局限，超 50%患者反应不足；已显现出获得性耐药问题；此外具有较高毒副作用，主要体现为高磷血症及腹泻等，由 FGFR1/4 抑制的靶向效应引起。因此，需要开发高活性、高选择性的新一代 FGFR2 15 和/或 FGFR3 抑制剂，以及用于治疗癌症和其它病症的方法。

发明内容

本发明的目的是提供一种作为 FGFR2 和/或 FGFR3 抑制剂的吡咯并嘧啶衍生物及其在制备抗肿瘤药物上的应用。

20 本发明的一个或多个实施方式提供一种通式 (I) 所示的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：



其中：

X₅ 为 CH 或 N；

X₆ 为 CH 或 N；

X₇ 为 CH 或 N;

X₈ 为 CH 或 N;

X₉ 为 CH 或 N;

R₂ 为 C₁₋₆ 烷基;

- 5 R₃ 各自独立地为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R₄ 为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

R₅ 为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基, 所述 C₁₋₆ 烷基、

- 10 C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选地被 1 至 3 个选自卤素或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代;

L₁ 为 O、 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ 、 —O(CO)— ;

L₂ 为键、 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ 、 $\text{—NR}_{\text{L2}}\text{—}(\text{CH}_2)_p$ 或 C₁₋₆ 烷基;

R_{L2} 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

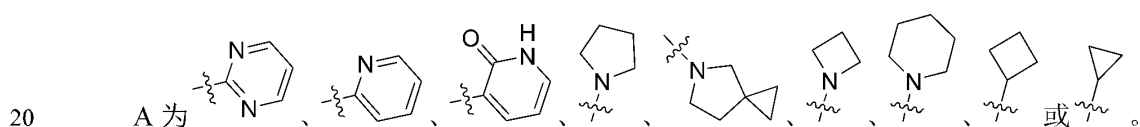
- 15 A 为 C₃₋₈ 杂环或 C₃₋₈ 环烷基, 所述 C₃₋₈ 杂环含有 1 个至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子, 所述 C₃₋₈ 杂环任选地被羰基取代;

n 为 0、1、2 或 3;

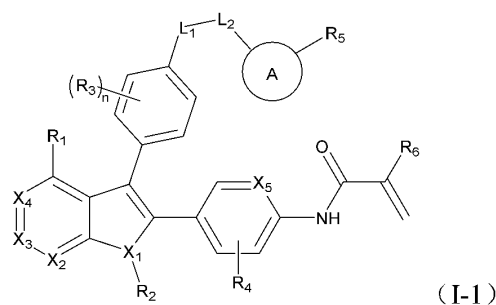
m 为 1、2、3 或 4;

p 为 0、1 或 2。

在本发明的一个或多个实施方式中, 其中:



在本发明的一个或多个实施方式中, 所述化合物具有式 (I-1) 所示的结构:



其中:

X_1 为 N;

X_2 为 N;

X_3 为 CH;

X_4 为 N;

5 X_5 为 CH 或 N;

R_1 为 NH_2 ;

R_2 为 C_{1-6} 烷基;

R_3 各自独立地为 H、卤素、氰基或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

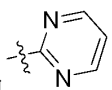
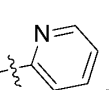
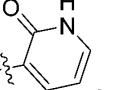
10 R_4 为 H 或卤素;

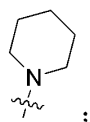
R_5 为 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基任选地被 1 至 3 个选自卤素或 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

R_6 为 C_{3-6} 环烷基, 优选为  ;

L_1 为 O;

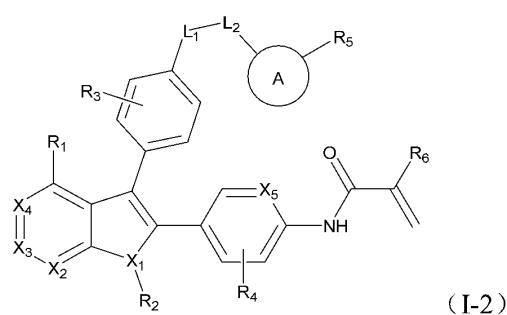
15 L_2 为键或 $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C—}$;

A 为 C_{3-8} 杂环, 优选为 、、、、、 或



n 为 0、1、2 或 3。

在本发明的一个或多个实施方式中, 所述化合物具有式 (I-2) 所示的结构:



20

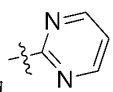
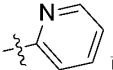
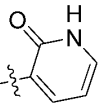
其中:

- X_1 为 N;
 X_2 为 N;
 X_3 为 CH;
 X_4 为 N;
5 X_5 为 CH 或 N;
 R_1 为 NH_2 ;
 R_2 为 C_{1-6} 烷基;
 R_3 为 H、卤素、氰基或 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;
 R_4 为 H 或卤素;
10 R_5 为 H、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基任选地被 1 至 3 个选自卤素或 C_{1-6} 烷基的取代基取代;

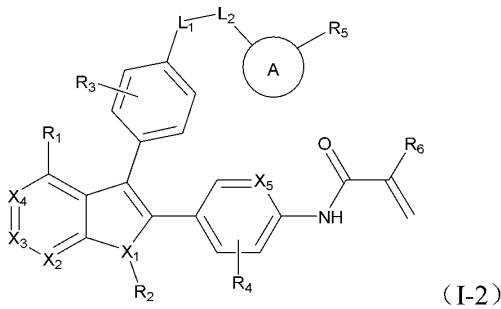


L_1 为 O;

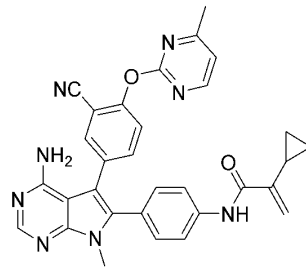
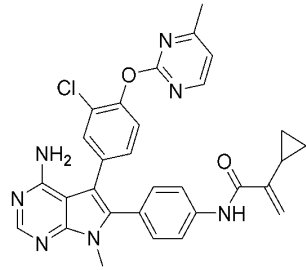
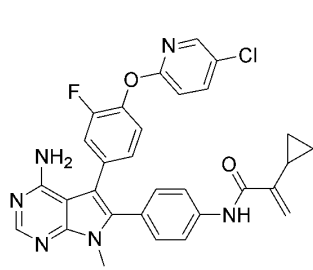
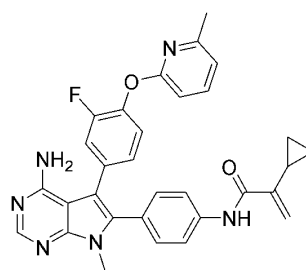
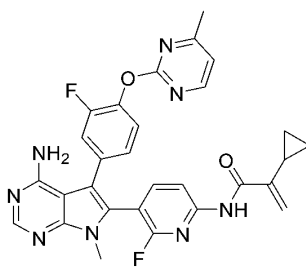
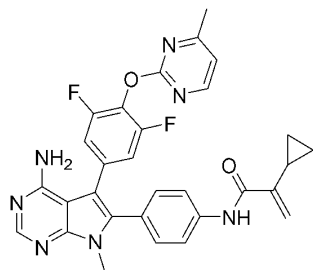
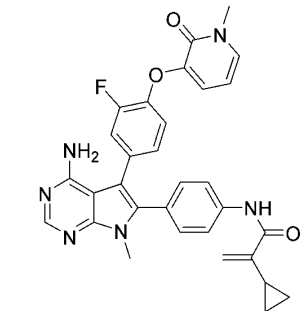
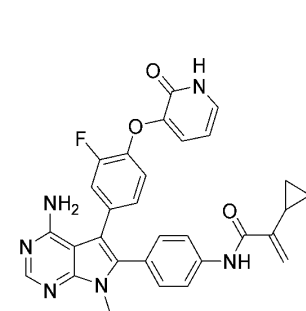
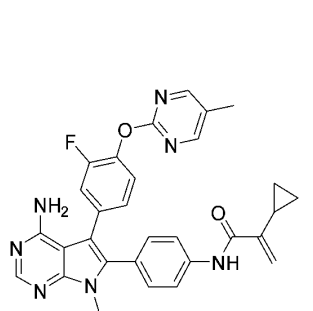
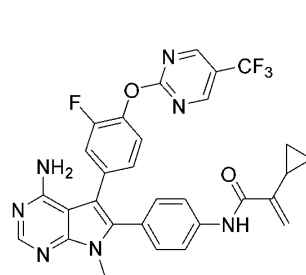
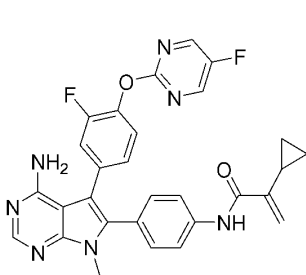
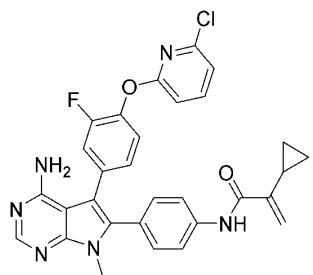
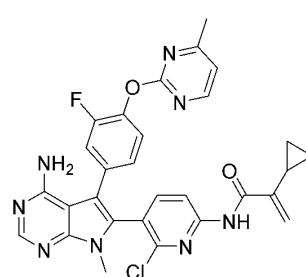
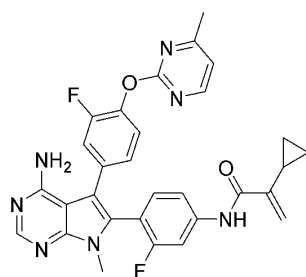
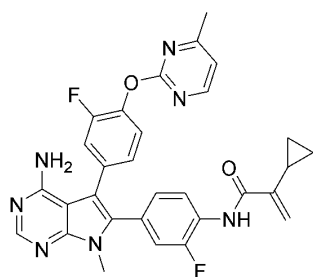
L_2 为键;

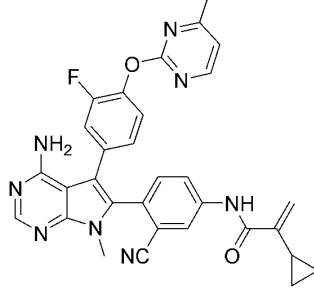
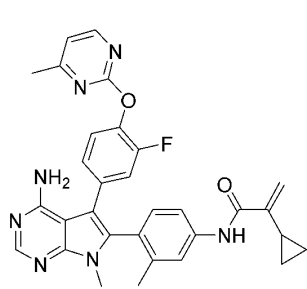
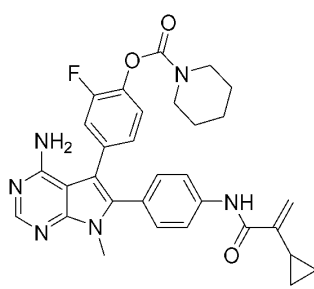
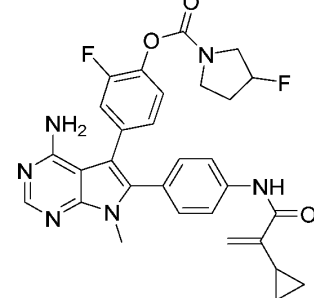
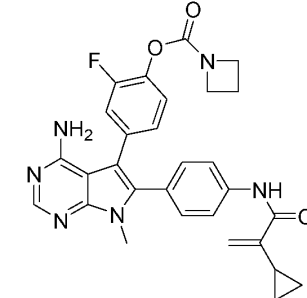
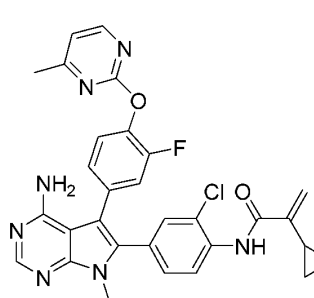
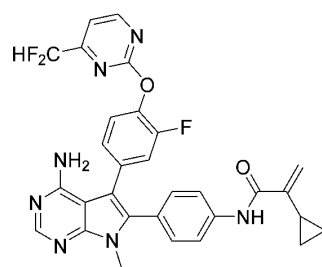
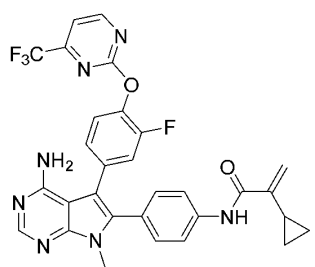
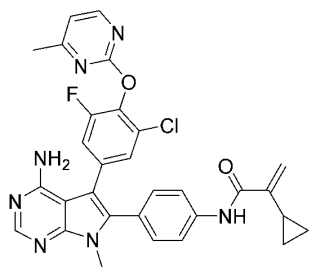
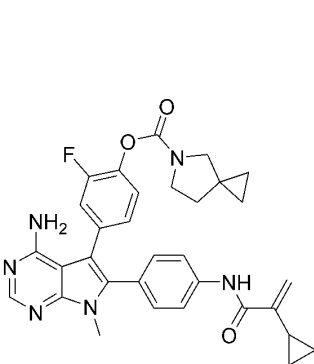
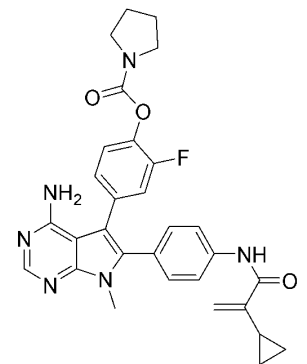
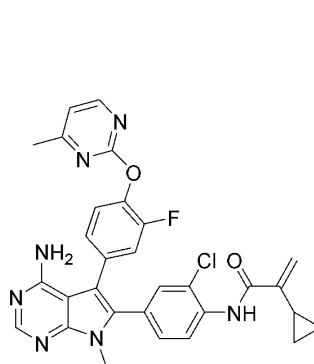
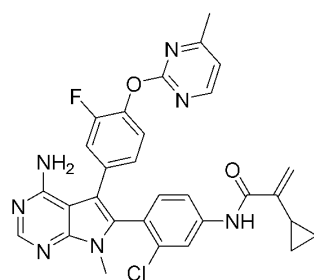
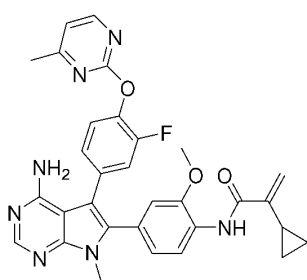
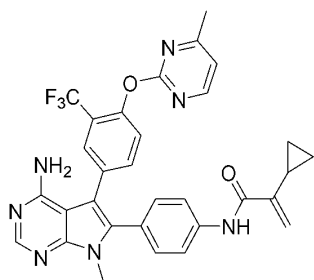
- 15 A 为 、 或 .

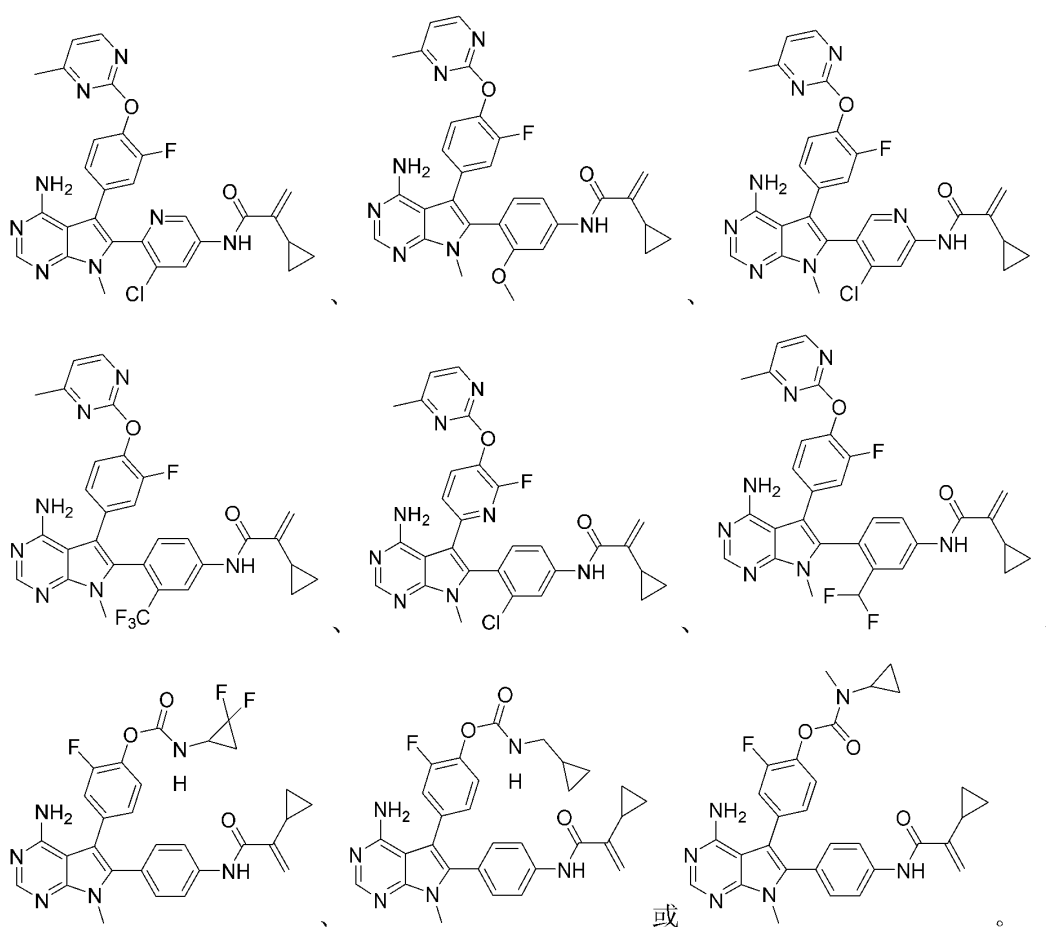
在本发明的一个或多个实施方式中, 所述化合物具有式 (I-2) 所示的结构:



- 其中:
 X_1 为 N;
20 X_2 为 N;
 X_3 为 CH;
 X_4 为 N;
 X_5 为 CH 或 N;







本发明一个或多个实施方式提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：

- 5 (1)本发明的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物；
- (2)任选的一种或者多种其他活性成分；以及
- (3)药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本发明一个或多个实施方式提供了本发明的药物组合物或者所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物在制备抗肿瘤药物中的用途。

- 10 除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

- 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括 ¹²C、¹³C 和 ¹⁴C，氢的同位素包括氕(H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括 ¹⁶O、¹⁷O
- 15 和 ¹⁸O，硫的同位素包括 ³²S、³³S、³⁴S 和 ³⁶S，氮的同位素包括 ¹⁴N 和 ¹⁵N，氟的同位素包括 ¹⁷F 和 ¹⁹F，氯的同位素包括 ³⁵Cl 和 ³⁷Cl，溴的同位素包括 ⁷⁹Br 和 ⁸¹Br。

“烷基”是指 1 至 20 个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为 1 至 8 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8 个)碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；当烷基被取代基时，可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“烷氧基”是指烷基中至少 1 个碳原子被氧原子取代所形成的基团。非限制性实施例包括甲氧基、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、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷基定义与上文所述的“烷基”定义相同。

“烯基”是指含有 1 至 10 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 个)碳-碳双键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 个)碳原子的烯基，更优选 2 至 8 个碳原子的烯基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的烯基。非限制性实施例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯-4-基、己烯-2-基、己烯-3 基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“炔基”是指含有 1 至 10 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、或 10 个)碳-碳叁键，由 2 至 20 个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选 2 至 12 个(例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)碳原子的炔基，更优选 2 至 8 个碳原子的炔基，进一步优选 2 至 6 个碳原子的炔基。非限制性实施例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被一至多个取代基所取代。

“环烷基”是指饱和的环烃基，其环可以为 3 至 10 元(例如 3、4、5、6、7、8、9、10 元)的单环、4 至 12 元(例如 4、5、6、7、8、9、10、11、12 元)双环或者 10 至 20 元(例如 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 元)多环体系，环碳原子优选 3 至 10 个碳原子，进一步优选 3 至 8 个碳原子。“环烷基”非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,5-环辛二烯基、1,4-环己二烯基和环庚三烯基等。当环烷基被取代时，可以任选进一步被 1 个或者多个取代基所取代。

“杂环基”或“杂环”是指饱和或不饱和的芳香性杂环或者非芳香性杂环，当为芳香性杂环时，其定义与上文“杂芳基”定义相同；当为非芳香性杂环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至4个(例如1、2、3、4个)选自N、O或S的杂原子，优选3至8元杂环基。“杂环基”或“杂环”的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态；“杂环基”或“杂环”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环基”或“杂环”可以为桥环或者螺环。“杂环基”或“杂环”的非限制性实例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡啶基、高哌啶基、咪唑基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、1,3-二噻烷基、二氢咪唑基、二噻戊环基、四氢咪唑基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢噻喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡啶并咪唑基、咪唑并吡嗪基、苯并二氢咪唑基、2-吡咯咪唑基、3-吡咯咪唑基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、吡啶基、二噻烷基、二噻戊烷基、二氢噻吩基、吡啶基、咪唑基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、3H-吡啶基噻唑基、N-吡啶基尿素、1,1-二氧硫代吗啉基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的“杂环基”或“杂环”可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

当上文所述的“烷基”、“烷氧基”、“烯基”、“炔基”、“环烷基”、“杂环基”或“杂环”被取代时，可以选进一步被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或者10个选自F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝基、氰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-NR_{q4}R_{q5}、=NR_{q6}、-C(=O)OC₁₋₆烷基、-OC(=O)C₁₋₆烷基、-C(=O)NR_{q4}R_{q5}、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀杂芳基、-C(=O)OC₆₋₁₀芳基、-OC(=O)C₆₋₁₀芳基、-OC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-C(=O)OC₅₋₁₀杂芳基、-OC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-C(=O)OC₃₋₈杂环烷基、-OC(=O)C₃₋₈环烷基、-C(=O)OC₃₋₈环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-NHC(=O)C₆₋₁₀芳基、-NHC(=O)C₅₋₁₀杂芳基、-NHC(=O)C₃₋₈环烷基、-NHC(=O)C₃₋₈杂环烷基、-NHC(=O)C₂₋₆烯基或者-NHC(=O)C₂₋₆炔基的取代基所取代，

且其中所述的取代基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 $-NHC(=O)C_{6-10}$ 芳基、 $-NHC(=O)C_{5-10}$ 杂芳基、 $-NHC(=O)C_{3-8}$ 杂环烷基或者 $-NHC(=O)C_{3-8}$ 环烷基任选进一步被 1 至 3 个选自 OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NR_{q4}R_{q5}$ 或者 $=O$ 的取代基所取代； R_{q1} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{6-10} 芳基； R_{q2} 、 R_{q3} 选自 H 或者 C_{1-6} 烷基；其中， R_{q4} 、 R_{q5} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 $-NH(C=NR_{q1})NR_{q2}R_{q3}$ 、 $-S(=O)_2NR_{q2}R_{q3}$ 、 $-C(=O)R_{q1}$ 或者 $-C(=O)NR_{q2}R_{q3}$ ，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被 1 个或者多个选自 OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 环烷基或者 C_{3-8} 杂环烷基的取代基所取代；或者 R_{q4} 与 R_{q5} 及 N 原子形成一个 3 至 8 元杂环，所述杂环可以含有 1 个或者多个选自 N、O 或者 S 的杂原子。

卤素包括 F、Cl、Br 和 I。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和其它化学组分形成的混合物，其中，“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“任选地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在，该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

附图说明

图 1 显示荷瘤小鼠血清磷浓度一。

图 2 显示荷瘤小鼠血清磷浓度二。

5 具体实施方式

以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10-6(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，
10 内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 100 $\times$ 4.6 mm, 3.5 μ M)；

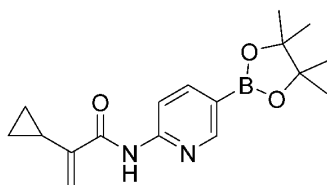
薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)
15 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

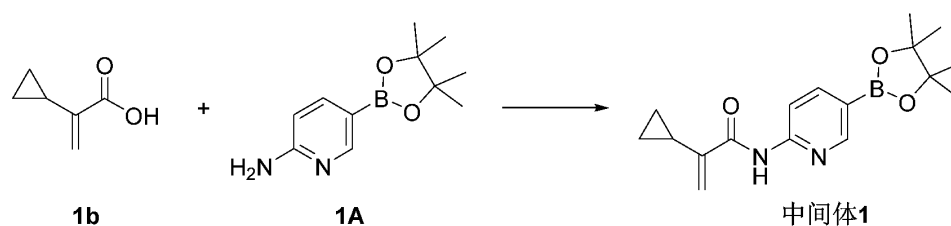
柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体；

本发明的已知起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、百灵威科技、江苏艾康
20 生物医药研发等公司。

中间体 1

2-环丙基-N-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)丙烯酰胺 中间体 1
2-cyclopropyl-N-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)acrylamide





参考文献 (Organic Letters, **2014**, 16, 22, 5956 - 5959.) 化合物 **2** 中间体的合成方法得到 2-环丙基丙烯酸 **1b**。

将 2-环丙基丙烯酸 **1b** (500mg, 4.9mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 加入 N,N,N',N' - 四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (1.37 g, 4.9mmol), N-甲基咪唑 (837 mg, 10mmol), 室温反应 30 分钟后, 加入化合物 **1A** (900 mg, 4.08 mmol), 反应瓶置换氮气室温反应 2 小时后, 加入水 (15 mL) 稀释, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 得到

10 中间体 **1** (棕色固体, 280 mg, 产率 21.7%)。

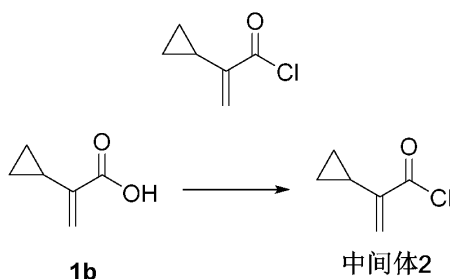
LCMS $m/z=315.18$ [M+1].

中间体 2

2-环丙基丙烯酰氯 中间体 **2**

2-cyclopropylacryloyl chloride

15



将 2-环丙基丙烯酸 **1b** (2.5 g, 22.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (70 mL) 中, 体系冷却至 0 °C 后加入草酰氯 (2.54 g, 20 mmol)、N, N-二甲基甲酰胺 3 滴, 室温反应 4 小时后, 得到中间体 **2** 的溶液, 浓缩后直接用于下一步反应。

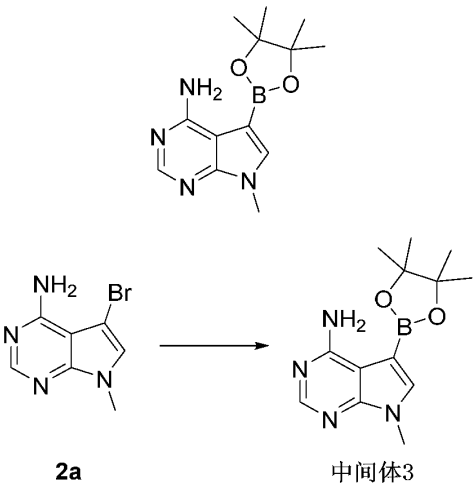
20

中间体 3

7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 中间体 **3**

7-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-

amine



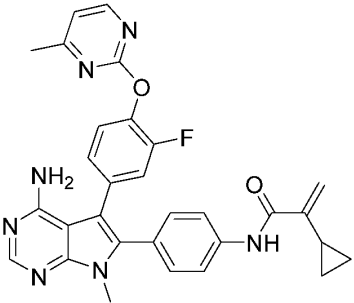
将 5-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **2a** (1.5 g, 3.51 mmol)，频那醇硼烷 (2.7 g, 21 mmol)，三乙胺 (2.13 g, 21 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (644 mg, 0.7 mmol)，2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (670 mg, 1.4 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中，反应瓶置换氮气后置于 80 °C 油浴锅中反应，反应 8 小时后过滤反应液并浓缩，加入水 (300 mL) 和乙酸乙酯 (3×150 mL) 并分离各层，有机层经盐水 (400 mL) 洗涤，干燥并浓缩，粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到中间体 **3** (黑色固体，1 g，产率 60%)。

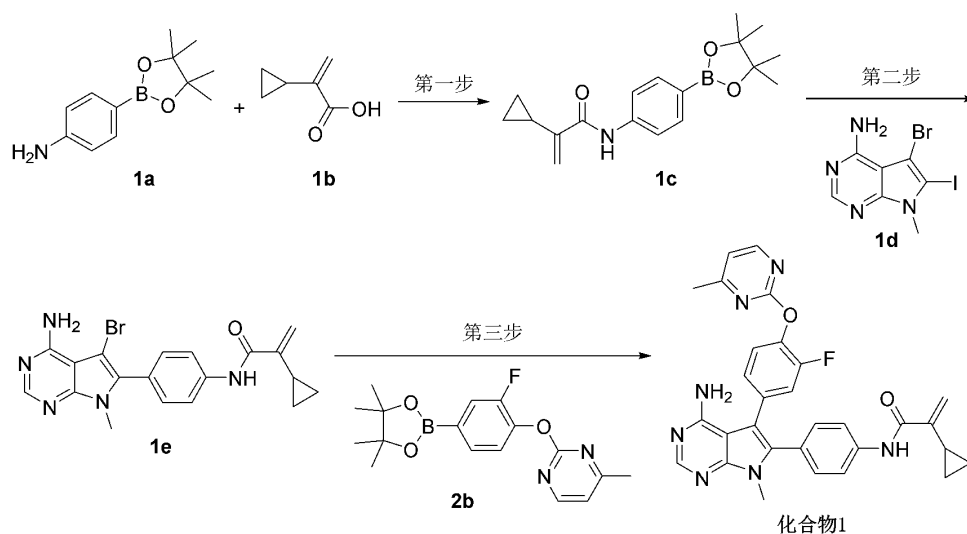
LCMS m/z =275.16 [M+1].

实施例 1

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **1**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

2-环丙基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺 **1c**

2-cyclopropyl-N-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamide

- 5 化合物 **1a** (1.96 g, 8.9 mmol), 2-环丙基丙烯酸 **1b** (1 g, 9.0 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入二异丙基乙胺 (2.3 g, 17.8 mmol) 与 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (4.07 g, 10.7 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 50 °C 下反应, 反应 2 小时后浓缩, 加入水 (40 mL), 加入乙酸乙酯 (6×30 mL) 萃取, 合并有机相并减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **1c** (白色固体, 1.2 g, 10 产率 63%)。

LCMS m/z =314.20 [M+1].

第二步:

N-(4-(4-氨基-5-溴-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺

15 **1e**

N-(4-(4-amino-5-bromo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

- 将化合物 **1c** (550 mg, 1.7 mmol), 5-溴-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **1d** (470 mg, 1.3 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5.0 mL) 中, 加入磷酸钾 (847 mg, 4.0 mol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (123 mg, 18.5 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 100 °C 油浴锅中反应, 反应 3 小时后加入水 (40 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×25 mL) 萃取, 合并有机相并减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=8:1), 得到化合

物 **1e** (黄色固体, 160 mg, 产率 29%)。

LCMS $m/z=412.34$ [M+1].

第三步:

- 5 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **1**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

- 将化合物 **1e** (160 mg, 0.39 mmol), 2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-甲基嘧啶 **2b** (170 mg, 0.52 mmol)溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL) 中, 加入磷酸钾 (210 mg, 0.99 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (20 mg, 0.03 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 3 小时后加入水 (40 mL) 稀释, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=12:1), 得到化合物 **1** (白色固体, 1 mg, 产率 2%)。

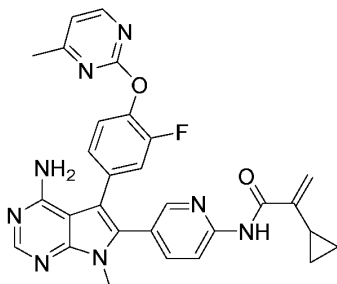
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 3H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.81 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (m, 1H), 0.58 - 0.41 (m, 2H), 0.36 - 0.24 (m, 2H).

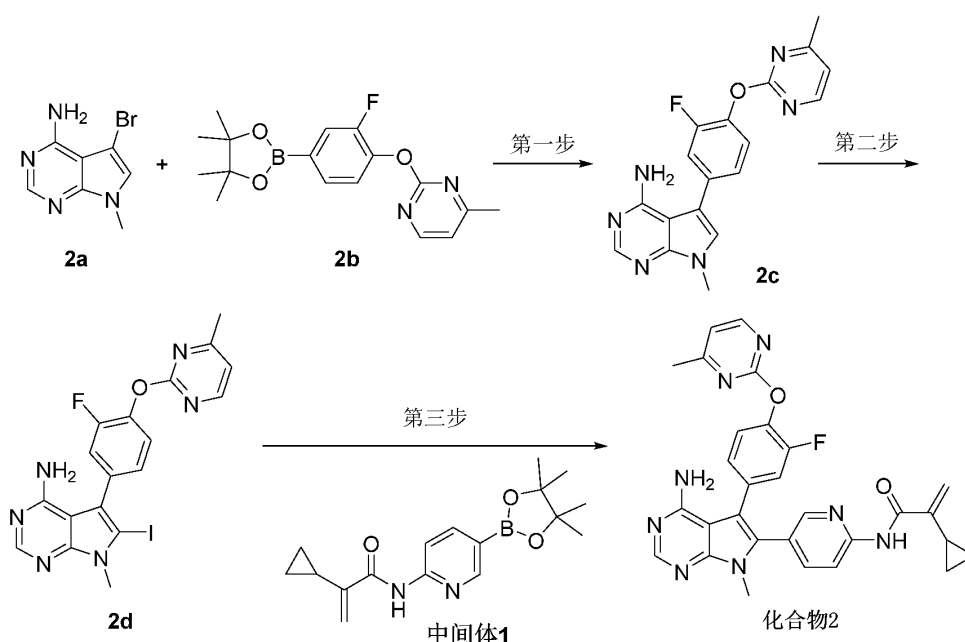
- 20 LCMS $m/z=536.23$ [M+1].

实施例 2

N-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基]-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **2**

- 25 N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)pyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **2c**

5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将化合物 **2a** (6.55 g, 28.8 mmol), **2b** (10 g, 30.3 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺: 水=5:1 (168 mL) 中, 加入磷酸钾 (18.35 g, 86.5 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (2.33 g, 0.3 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 4 小时后加入水 (60 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×120 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到化合物 **2c** (淡黄色固体, 7.37 g, 产率 82%)。

LCMS m/z =351.13 [M+1].

第二步

5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **2d**

5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将化合物 **2c** (7.37 g, 21mmol) 溶于二氯甲烷中, 加入三氟乙酸 (4.7 mL, 63.2 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (5.7 g, 25.3mmol), 反应瓶置换氮气反应 3 小

时后，反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭，加入二氯甲烷（3×120 mL）萃取，有机相用饱和食盐水（3×40 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，粗品经乙醇:乙腈=1:1 (20 mL)于 50 °C打浆 30 分钟后，抽滤，得到化合物 **2d**（白色固体，6.5 g，产率 65%）。

5 LCMS m/z=477.03 [M+1].

第三步

N-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **2**

10 N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)pyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d**（280 mg，0.89 mmol）、中间体 **1**（354 mg，0.74 mmol），溶于 N，N-二甲基甲酰胺:水=20:1（4 mL）混合溶液中，加入磷酸钾（474 mg，2.23 mmol）、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯（60 mg，0.074 mmol），反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应，反应 2 小时后加入水（5 mL）淬灭，加入乙酸乙酯（3×15 mL）萃取，有机相用饱和食盐水（3×20 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，粗品经柱层析纯化（乙酸乙酯:甲醇=30:1），得到化合物 **2**（白色固体，88 mg，产率 14.6%）。

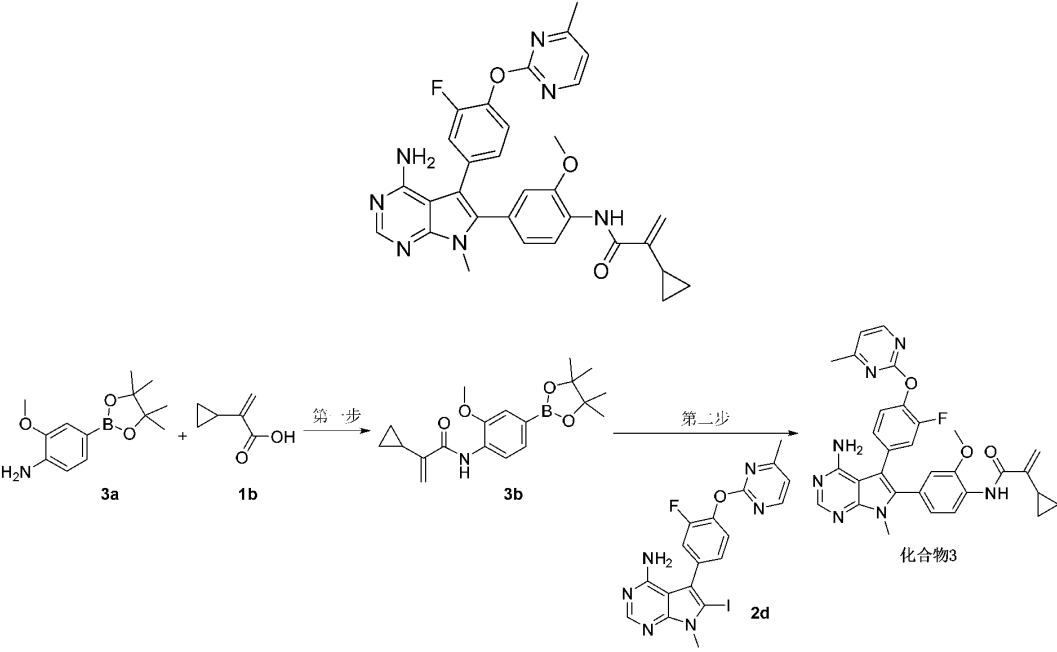
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 0.82 – 0.73 (m, 2H), 0.59 – 0.48 (m, 2H).

LCMS m/z=537.58 [M+1].

25 实施例 3

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-甲氧基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **3**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-2-methoxyphenyl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

2-环丙基-N-(2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺

5 **3b**

2-cyclopropyl-N-(2-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamide

将 2-环丙基丙烯酸 **1b** (300 mg, 2.6 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (1.38 g, 3.6mmol)，三乙胺 (614 mg, 6.07mmol)，室温反应 30 分钟后，加入化合物 **3a** (617 mg, 2.2 mmol)，反应瓶置换氮气室温反应 2 小时后，加入水 (8 mL) 稀释，加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，得到化合物 **3b** (黄色固体，290 mg，产率 31.5%)。

LCMS m/z=344.20 [M+1].

15

第二步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-甲氧基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **3**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-2-methoxyphenyl)-2-cyclopropylacrylamide

20 将化合物 **2d** (298 mg, 0.62 mmol)、化合物 **3b** (280 mg, 0.8 mmol)，溶于 N, N-

二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 混合溶液中, 加入磷酸钾 (400 mg, 1.87 mmol)、1,1-
 双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (45 mg, 0.062 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油
 浴锅中反应, 反应 3 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有
 机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩,
 5 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=30:1), 得到化合物 **3** (白色固体, 100 mg, 产率
 28.3%)。

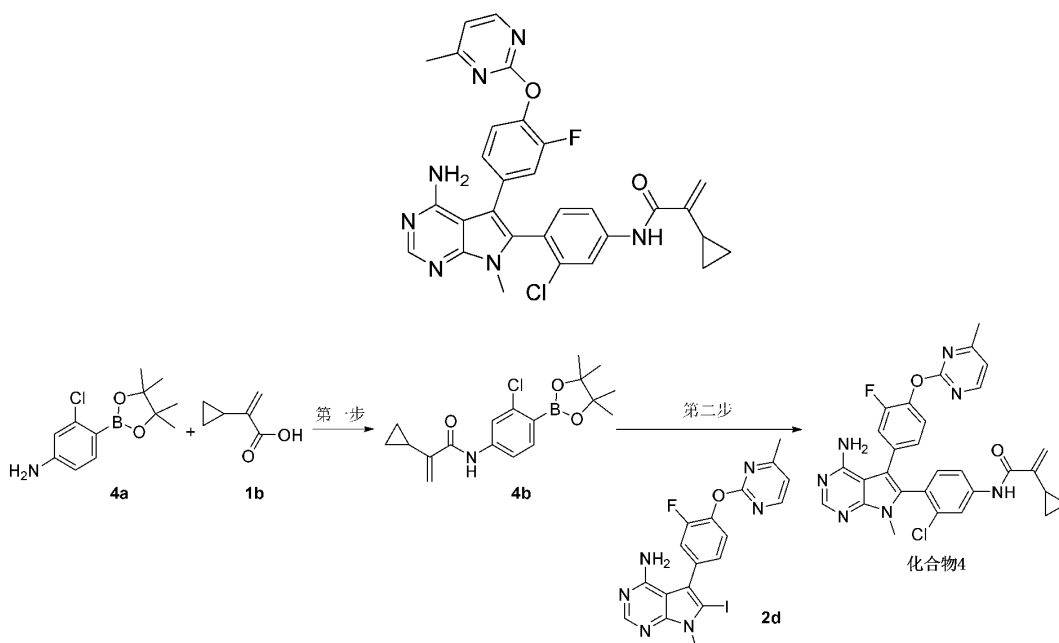
¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.91 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H),
 8.34 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m,
 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.15 (d,
 10 *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H),
 1.68 - 1.63 (m, 1H), 0.93-0.95 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H).

LCMS *m/z*=566.61 [*M*+1].

实施例 4

15 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]
 嘧啶-6-基)-3-氯苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **4**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrol
 o[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)-3-chlorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide



20

第一步

N-(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 **4b**
N-(3-chloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将 2-环丙基丙烯酸 **1b** (300 mg, 2.6 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中,
5 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.38 g, 3.6mmol), 三乙胺
(614 mg, 6.07mmol), 室温反应 30 分钟后, 加入化合物 **4a** (616 mg, 2.4 mmol), 反
应瓶置换氮气室温反应 2 小时后, 加入水 (8 mL) 稀释, 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃
取, 有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减
压浓缩, 得到化合物 **4b** (白色固体, 200 mg, 产率 23.7%)。

10 LCMS m/z=348.65 [M+1].

第二步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-6-基)-3-氯苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **4**

15 N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo
o[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-chlorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d** (211 mg, 0.44mmol)、化合物 **4b** (200 mg, 0.57 mmol), 溶于 N, N-
二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 混合溶液中, 加入磷酸钾 (280 mg, 1.31 mmol)、1,1-
双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (32 mg, 0.044 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油
20 浴锅中反应, 3 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有机相
用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗
品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=25:1), 得到化合物 **4** (白色固体, 5 mg, 产率 1.5%)。

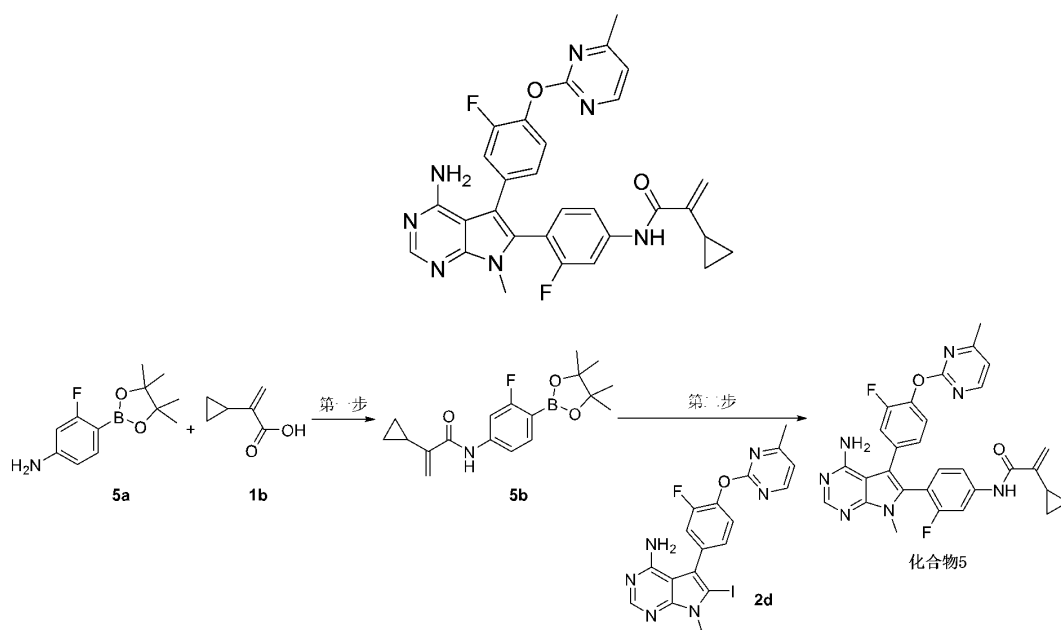
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
8.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J =
25 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 5.67 (s, 1H),
5.33 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 0.86 – 0.72 (m, 2H), 0.62 – 0.51 (m,
2H).

LCMS m/z=570.17 [M+1].

30 实施例 5

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]
嘧啶-6-基)-3-氟苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **5**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-fluorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide



5 第一步

2-环丙基-N-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺 **5b**

2-cyclopropyl-N-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamide

将 2-环丙基丙烯酸 **1b** (800 mg, 7.14 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (2.4 g, 6.31 mmol)，三乙胺 (2.18 g, 21.05 mmol)，室温反应 30 分钟后，加入化合物 **5a** (1 g, 4.21 mmol)，反应瓶置换氮气室温反应 2 小时后，加入水 (8 mL) 稀释，加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，得到化合物 **5b** (黄色固体，1.16 g，产率 83%)。

LCMS $m/z=332.19$ [M+1].

第二步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氟苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **5**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-fluorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d** (100 mg, 0.22 mmol)、化合物 **5b** (104 mg, 0.31 mmol)，溶于 N，

N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 混合溶液中, 加入磷酸钾 (133 mg, 0.63 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (15 mg, 0.02 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 3 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=25:1), 得到化合物 5 (白色固体, 16 mg, 产率 13%)。

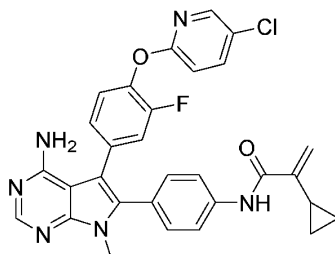
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.23 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 4.0, 12 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 0.81 - 0.77 (m, 2H), 0.58 - 0.54 (m, 2H).

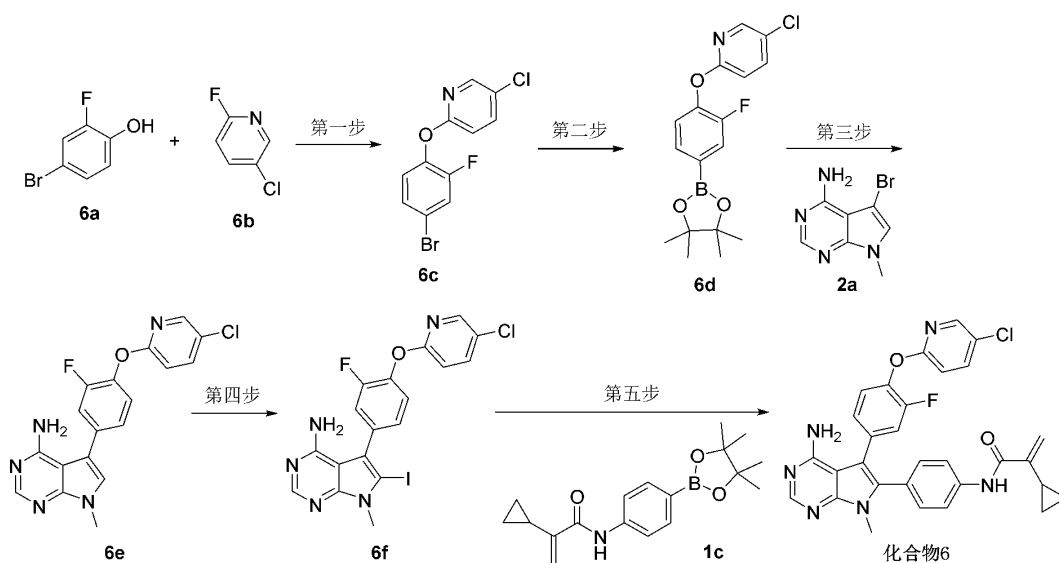
LCMS *m/z*=554.20 [M+1].

实施例 6

N-(4-(4-氨基-5-(4-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-3-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 6

N-(4-(4-amino-5-(4-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

2-(4-溴-2-氟苯氧基)-5-氯吡啶 **6c**

2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-5-chloropyridine

- 5 将 4-溴-2-氟苯酚化合物 **6a** (3.48 g, 18.24 mmol) 溶于二甲亚砜 (20 mL) 中, 加入 5-氯-2-氟吡啶化合物 **6b** (2.00 g, 15.2 mmol), 加入氢氧化钠 (0.91 g, 22.8 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 110 °C 油浴锅中反应 7 小时, 反应结束后加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×40 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 有机相减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1), 得到化合物 **6c**
- 10 (淡黄色固体, 2.00 g, 产率 37.03%)。

LCMS m/z =303.99 [M+1].

第二步

5-氯-2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)吡啶 **6d**

- 15 5-chloro-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyridine

- 将化合物 **6c** (2.000 g, 6.65 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入联硼酸频那醇酯 (2.530 g, 9.97 mmol), 加入醋酸钾 (1.950 g, 19.95 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (0.486 g, 0.665 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 2 小时, 反应结束后加水 (30 mL) 稀释, 加入乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL×3)
- 20 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩有机相得粗品, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1), 得到化合物 **6d** (白色固体, 2 g, 产率 86.1%)。

LCMS m/z=350.11 [M+1].

第三步

5- (4- ((5-氯吡啶-2-基) 氧基) -3-氟苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **6e**
5 5-(4-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将 5-溴-7-甲基-4-氨基吡咯[2,3-d]嘧啶 **2a** (591 mg, 2.6 mmol), 化合物 **6d** (1.000 g, 2.86 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=10:1 (22 mL) 混合溶液中, 加入磷酸钾 (1.650 g, 7.80 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (210 mg, 0.26 mmol), 反应瓶置换
10 氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 4 小时, 反应结束后加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (40 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到化合物 **6e** (淡黄色固体, 744 mg, 产率 77%)。

LCMS m/z=370.10 [M+1].

15

第四步

5- (4- ((5-氯吡啶-2-基) 氧基) -3-氟苯基) -6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 化合物 **6f**

5-(4-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine
20

将化合物 **6e** (500 mg, 1.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.3 mL, 4.06 mmol), 体系降温至 0 °C, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (457 mg, 2.03 mmol), 反应瓶置换氮气反应 3 小时。反应结束后, 反应体系用亚硫酸钠溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,
25 合并有机相并减压浓缩, 粗品经乙醇:乙腈=1:1 (10 mL) 于 50 °C 打浆 30 分钟后, 抽滤, 得到化合物 **6f** (棕色固体, 233 mg, 产率 35%)。

LCMS m/z=495.98 [M+1].

第五步

30 N- (4- (4-氨基-5- (4- ((5-氯吡啶-2-基) 氧基) -3-氟苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 苯基) -2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **6**

N-(4-(4-amino-5-(4-((5-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,

3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **6f** (233 mg, 0.47 mmol)、化合物 **1c** (175 mg, 0.56 mmol)，溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (6 mL) 混合溶液中，加入磷酸钾 (298 mg, 1.41 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (34 mg, 0.047 mmol)，反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 2 小时，反应结束后加入水 (6 mL) 稀释，加入乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，有机相用饱和食盐水 (10mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=30:1)，得到化合物 **6** (白色固体, 70 mg, 产率 26.8%)

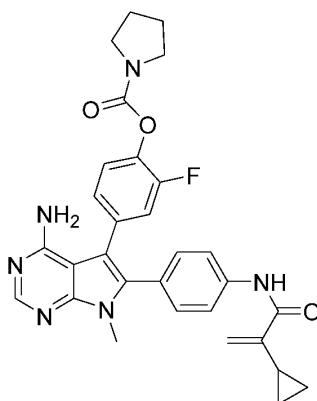
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.22 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1 H), 7.99 (dd, *J*= 12.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 3 H), 7.21-7.16 (m, 2 H), 7.10-7.08 (m, 1 H), 5.99 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.73 (m, 1 H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.58-0.54(m, 2H).

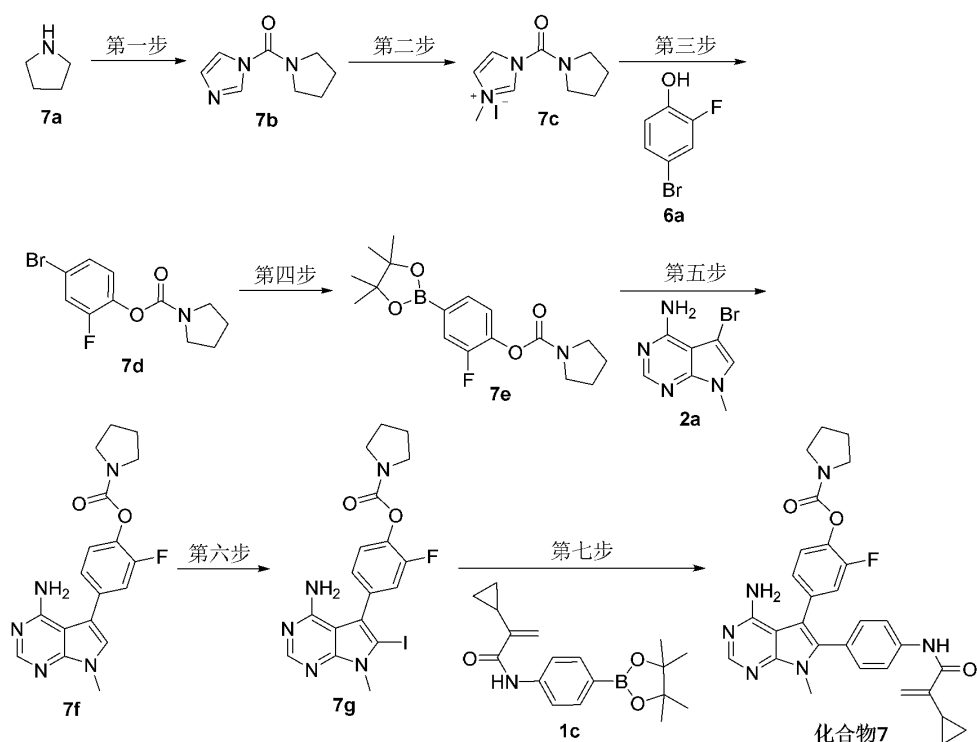
LCMS *m/z*=555.16 [M+1].

15 实施例 7

4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-5-基)-2-氟苯基吡咯烷-1-甲酸酯 化合物 **7**

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl pyrrolidine-1-carboxylate





第一步

(1H-咪唑-1-基)(吡咯烷-1-基)甲酮 **7b**

(1H-imidazol-1-yl)(pyrrolidin-1-yl)methanone

- 5 将化合物 **7a** (3.00 g, 42.2 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (7.54 g, 46.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (80 mL) 中, 75 °C 下回流反应 24 小时, 反应结束后旋干反应液, 粗品用二氯甲烷溶解, 加入水 (50 mL×3) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩得到化合物 **7b** (黄色液体, 3.60 g, 产率 52%)。

LCMS $m/z=166.10$ [M+1].

10

第二步

3-甲基-1-(吡咯烷-1-羰基)-1H-咪唑-3-鎓 **7c**

3-methyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1H-imidazol-3-ium

- 15 将化合物 **7b** (3.600 g, 21.8 mmol) 溶于乙腈 (40 mL), 向体系中缓慢滴加碘甲烷 (5.5 mL, 87.2 mmol), 室温下反应 24 小时, 反应结束后, 浓缩反应液, 得化合物 **7c** (黄色液体, 7.466 g, 产率 99%)。

LCMS $m/z=181.10$ [M+1].

第三步

4-溴-2-氟苯基吡咯烷-1-甲酸酯 **7d**

4-bromo-2-fluorophenyl pyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **7c** (7.466 g, 24.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (80 mL) 中, 加入化合物 **6a** (4.670 g, 24.32 mmol) 和三乙胺 (3.5 mL, 3.48 mmol), 室温下反应 3 小时, 反应结束后, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **7d** (淡黄色液体, 5.637 g, 产率 81%)。

LCMS $m/z=288.00$ [M+1].

10 第四步

2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基吡咯烷-1-甲酸酯 **7e**

2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl pyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **7d** (5.637 g, 19.64 mmol)、联硼酸频那醇酯 (7.500 g, 29.46 mmol)、醋酸钾 (5.800 g, 58.92 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 中, 然后加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (1.440 g, 1.96 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 3 小时, 反应结束后加水 (100 mL) 淬灭, 加乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **7e** (白色固体, 6.672 g, 产率 91%)。

LCMS $m/z=336.17$ [M+1].

20

第五步

4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基吡咯烷-1-甲酸酯 **7f**

4-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl pyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **7e** (2.000 g, 5.97 mmol)、化合物 **2a** (1.35 g, 5.97 mmol)、磷酸钾 (3.800 g, 18.01 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (21 mL) 中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (440 mg, 0.61 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 3 小时, 反应结束后加入水 (20 mL) 稀释, 加乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=50:1), 得到化合物 **7f** (黄色固体, 1.458 g, 产率 69%)。

30

LCMS $m/z=356.14$ [M+1].

第六步

4- (4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基) -2-氟苯基吡咯烷-1-甲酸酯 **7g**

4-(4-amino-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl pyrrolidine-1-carboxylate

- 5 将化合物 **7f** (1.458 g, 4.13 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 向混合液中加入三氟乙酸 (1.405 g, 12.35 mmol), 将体系冷却至 0 °C 后, 缓慢加入 N-碘代丁二酰亚胺 (1.391 g, 4.18 mmol), 体系升至室温反应 2 小时。反应结束后, 用饱和溶液 (20 mL) 淬灭, 体系用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 甲醇=30:1),
- 10 得到化合物 **7g** (白色固体, 1.320 g, 产率 67%)。

LCMS $m/z=482.10$ [M+1].

第七步

- 4- (4-氨基-6- (4- (2-环丙基丙烯酰胺基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基) -2-氟苯基吡咯烷-1-甲酸酯 化合物 **7**

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl pyrrolidine-1-carboxylate

- 将化合物 **7g** (200 mg, 0.416 mmol)、化合物 **1c** (130 mg, 0.416 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺: 水=20:1 (5.5 mL) 中, 加入磷酸钾 (265 mg, 1.250 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (31 mg, 0.044 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 3 小时。反应结束后, 加水 (10 mL) 淬灭, 加乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (15 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到化合物 **7** (白色固体, 85 mg, 产率 38%)。
- 20

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 0.82 - 0.74 (m, 2H), 0.59 - 0.52 (m, 2H).
- 25

LCMS $m/z=541.23$ [M+1].

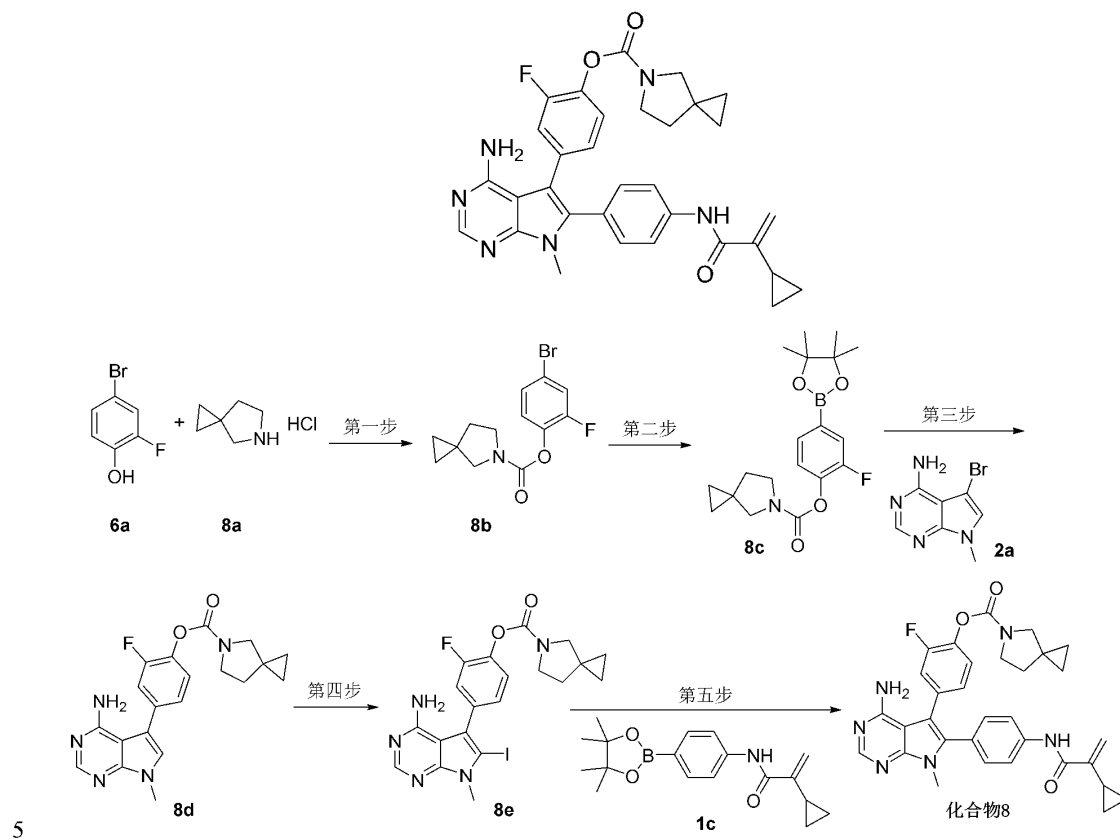
30

实施例 8

4- (4-氨基-6- (4- (2-环丙基丙烯酰胺基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

基)-2-氟苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 化合物 8

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 5-azaspiro[2.4]heptane-5-carboxylate



第一步

4-溴-2-氟苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 **8b**

4-bromo-2-fluorophenyl 5-azaspiro[2.4]heptane-5-carboxylate

将三光气 (2.64 g, 8.90 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 °C 下向体系中缓慢滴加 4-溴-2-氟苯酚 **6a** (5.00 g, 26.17 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.38 g, 26.17 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 体系升至室温反应 2 小时后。体系降温至 0 °C, 向反应液中缓慢滴加 5-氮杂螺[2.4]庚烷 **8a** (3.67 g, 26.17 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (7.10 g, 54.86 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 体系升至室温反应 2 小时, 反应结束后, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=8:1), 得到化合物 **8b** (淡黄色液体, 5.70 g, 产率 69%)。

LCMS m/z =314.16 [M+1].

第二步

2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 **8c**

2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl-5-azaspiro[2.4]heptane-5-carboxylate

将 4-溴-2-氟苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 **8b** (3.000 g, 9.54 mmol), 联硼酸频那醇酯 (3.640 g, 14.32 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入乙酸钾 (2.820 g, 28.65 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (700 mg, 0.95 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应 5 小时。反应结束后, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=8:1), 得到化合物 **8c** (白色固体, 3.00 g, 产率 87%)。

LCMS m/z=362.20 [M+1].

10

第三步

4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 **8d**

4-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 5-azaspiro[2.4]heptane-5-carboxylate

将 5-溴-7-甲基-4-氨基吡咯[2,3-d]嘧啶 **2a** (571 mg, 2.52 mmol), 2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 **8c** (1.000g, 2.77 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (10 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.600 g, 7.56 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (185 mg, 0.25 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 4 小时。反应结束后, 加水 (10 mL) 稀释, 加乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **8d** (黄色固体, 550 mg, 产率 57%)。

LCMS m/z=382.10 [M+1].

25

第四步

4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 **8e**

4-(4-amino-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 5-azaspiro[2.4]heptane-5-carboxylate

将化合物 **8d** (550 mg, 1.44 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (493 mg, 4.32 mmol), 体系降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (486 mg, 2.16 mmol),

反应瓶置换氮气反应 3 小时。反应结束后,体系用亚硫酸钠水溶液淬灭,加二氯甲烷(5×3 mL)萃取,有机相用饱和食盐水(5 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,合并有机相并减压浓缩,粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=40:1),得到化合物 **8e** (褐色固体, 292 mg, 产率 40%)。

5 LCMS m/z =508.10 [M+1].

第五步

4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-羧酸酯 化合物 **8**

10 4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 5-azaspiro[2.4]heptane-5-carboxylate

将化合物 **8e** (200 mg, 0.39mmol)、化合物 **1c** (160 mg, 0.51 mmol), 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (250 mg, 1.18 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (30 mg, 0.04 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 2
15 小时。反应结束后,加水 (5 mL) 淬灭,乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取,有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,合并有机相并减压浓缩,粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=30:1),得到化合物 **8** (白色固体, 55 mg, 产率 24.8%)。

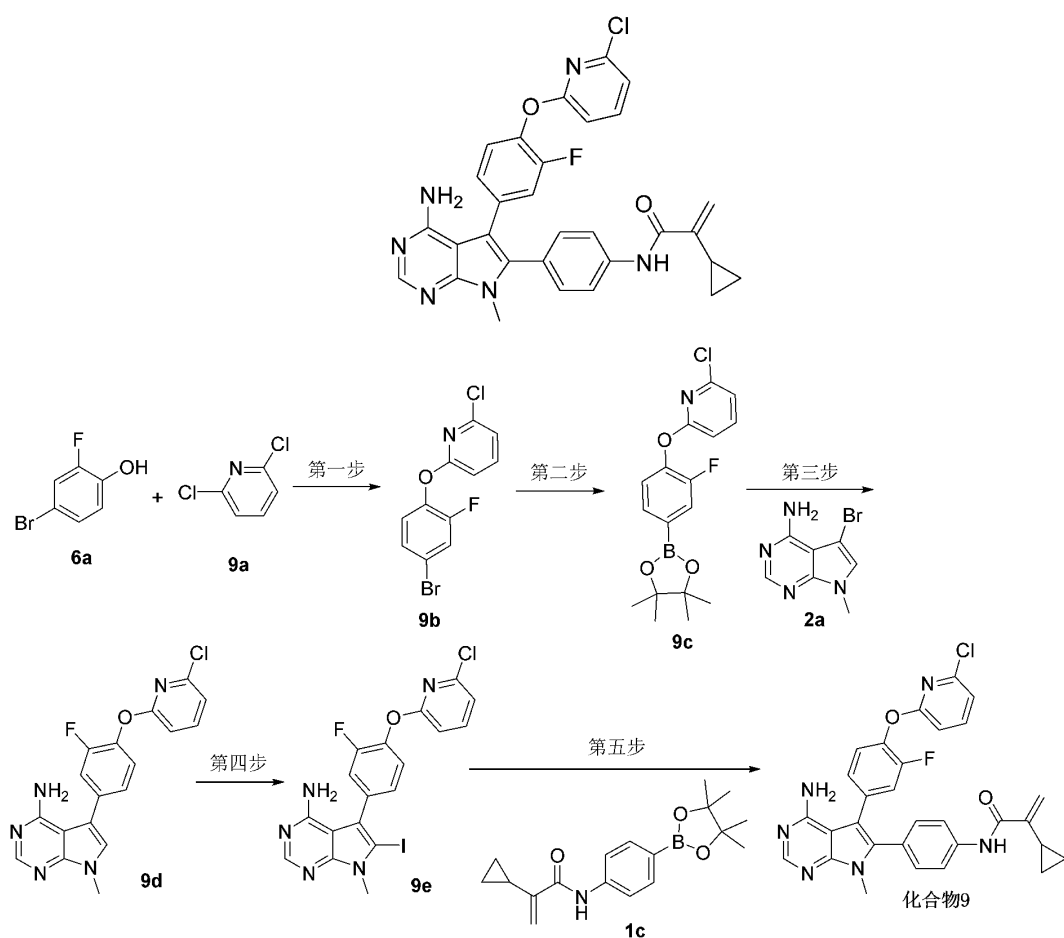
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 2H), 7.32 – 7.21 (m, 3H), 7.13 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H),
20 3.26 (s, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 3H), 0.83 – 0.72 (m, 2H), 0.68 – 0.52 (m, 6H).

LCMS m/z =567.30 [M+1].

实施例 9

25 N-(4-(4-氨基-5-(4-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-3-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **9**

N-(4-(4-amino-5-(4-((6-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

2-(4-溴-2-氟苯氧基)-6-氯吡啶 **9b**

5 2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-6-chloropyridine

将 4-溴-2-氟苯酚 **6a** (4.58 g, 24 mmol) 溶于二甲亚砜 (20 mL) 中, 加入 2,6-二氯吡啶化合物 **9a** (3.00 g, 20 mmol)、氢氧化钠 (1.20 g, 30 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 110 °C 油浴锅中反应 7 小时。反应结束后, 加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (40 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1), 得到化合物 **9b** (淡黄色固体, 1.10 g, 产率 15.2%)。

LCMS m/z=303.93 [M+1].

第二步

15 2-氯-6-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)吡啶 **9c**

2-chloro-6-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyridine

将化合物 **9b** (1.100 g, 3.65 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (18 mL) 中, 加入联硼酸频那醇酯 (1.390 g, 5.48 mmol), 加入醋酸钾 (1.073 g, 10.95 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (267 mg, 0.36 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 2 小时。反应结束后, 加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (40 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=20:1), 得到化合物 **9c** (白色固体, 1 g, 产率 78.7%)。

LCMS $m/z=350.11$ [M+1].

10 第三步

5-(4-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-3-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **9d**

5-(4-((6-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将 5-溴-7-甲基-4-氨基吡咯[2,3-d]嘧啶化合物 **2a** (591 mg, 2.60 mmol), 化合物 **9c** (1 g, 2.86 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=10:1 (22 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.650 g, 7.81 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (210 mg, 0.26 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 4 小时。反应结束后, 加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (40 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到化合物 **9d** (淡黄色固体, 502 mg, 产率 57%)。

LCMS $m/z=370.08$ [M+1].

第四步

5-(4-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-3-氟苯基)-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **9e**

5-(4-((6-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将化合物 **9d** (502 mg, 1.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.3 mL, 4.06 mmol), 体系降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (457 mg, 2.03 mmol), 反应瓶置换氮气反应 3 小时, 反应结束后, 体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有

机相并减压浓缩，粗品经乙醇:乙腈=1:1 (10 mL)于 50 °C 打浆 30 分钟后，抽滤，得到化合物 **9e** (棕色固体, 300 mg, 产率 45%)。

LCMS m/z =495.98 [M+1].

5 第五步

N-(4-(4-氨基-5-(4-((6-氯吡啶-2-基)氧基)-3-氟苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **9**

N-(4-(4-amino-5-(4-((6-chloropyridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

- 10 将化合物 **9e** (300 mg, 0.61mmol)、化合物 **1c** (228 mg, 0.73 mmol)，溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (6 mL) 中，加入磷酸钾 (388 mg, 1.83 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (45 mg, 0.05 mmol)，反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 2 小时，反应结束后，加水 (10 mL) 淬灭，加乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=30:1)，得到化合物 **9** (白色固体, 11 mg, 产率 3.28%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 2H), 7.36 - 7.10 (m, 7H), 6.04 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.88 (s, 2H), 0.63 (s, 2H).

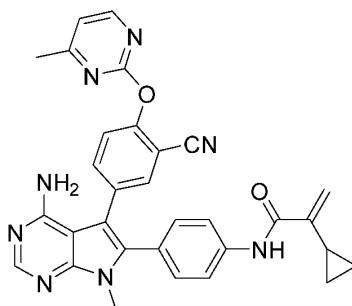
LCMS m/z =555.30 [M+1].

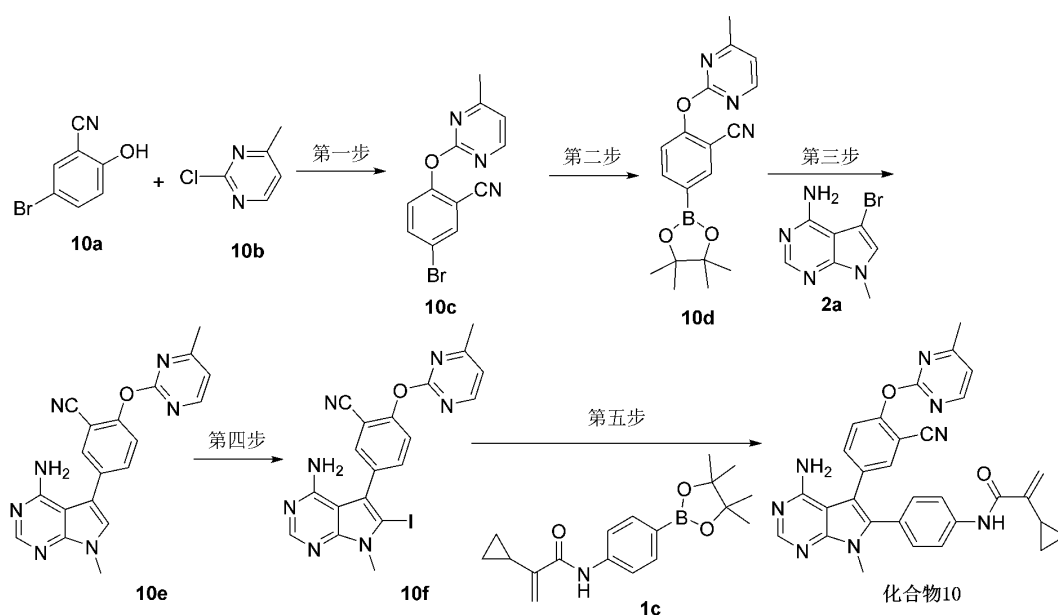
20

实施例 10

N-(4-(4-氨基-5-(3-氰基-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **10**

- 25 o[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

5-溴-2-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苕腈 **10c**

5-bromo-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)benzonitrile

- 5 将 5-溴-2-羟基苕腈 **10a** (4.80 g, 24.24 mmol)、2-氯-4-甲基嘧啶 **10b** (3.1 g, 24.24 mmol)、氢氧化钾 (1.36 g, 24.24 mmol) 加入二甲基亚砜 (40 mL) 中，混合物于 150 °C 油浴锅加热反应 4 小时。反应结束后，体系冷却至室温，加水 (40 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有机层用盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩有机相，粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **10c** (黄色固体，4.76 g，
10 产率 67%)。

LCMS $m/z=290.10$ [M+1].

第二步

2-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苕腈 **10d**

- 15 2-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile

- 将 5-溴-2-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苕腈 **10c** (2.810 g, 9.70 mmol)，联硼酸频那醇酯 (3.700 g, 14.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 中，加入乙酸钾 (2.860 g, 29.14 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (711 mg, 0.97 mmol)，反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应 5 小时。反应结束后，浓缩反应液，粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **10d** (黄色固体，2.600 g，产率 80%)。
- 20

LCMS m/z=338.10 [M+1].

第三步

5- (4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基) -2- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苄腈 **10e**

5-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)benzonitrile

将 5-溴-7-甲基-4-氨基吡咯[2,3-d]嘧啶化合物 **2a** (1.520 g, 6.72 mmol), 化合物 **10d** (2.600 g, 7.71 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (4.300 g, 20.26 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (500 mg, 0.67 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 4 小时。反应结束后, 加水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **10e** (黄色固体, 720 mg, 产率 30%)。

LCMS m/z=358.10 [M+1].

第四步

5- (4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基) -2- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苄腈 **10f**

5-(4-amino-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)benzonitrile

将化合物 **10e** (570 mg, 1.59 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (545 mg, 4.78 mmol), 体系降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (538 mg, 2.39 mmol), 反应瓶置换氮气反应 3 小时, 反应结束后, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **10f** (黄色固体, 270 mg, 产率 35%)。

LCMS m/z=484.10 [M+1].

第五步

N- (4- (4-氨基-5- (3-氰基-4- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 苯基]-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **10**

N-(4-(4-amino-5-(3-cyano-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo
o[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **10f** (200 mg, 0.41mmol)、化合物 **1c** (160 mg, 0.50 mmol), 溶于 N,
N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (263 mg, 1.24 mmol)、1,1-双(二苯
5 基膦)二茂铁二氯化钯 (30 mg, 0.04 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反
应 2 小时。反应结束后加入水 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相用饱
和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经
柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **10** (白色固体, 100 mg, 产率 38%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.53 – 8.49 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz,
10 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d,
J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.28
(d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 0.81 – 0.76 (m, 2H), 0.57
– 0.54 (m, 2H).

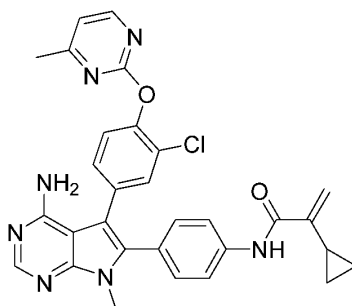
LCMS *m/z*=543.20 [*M*+1].

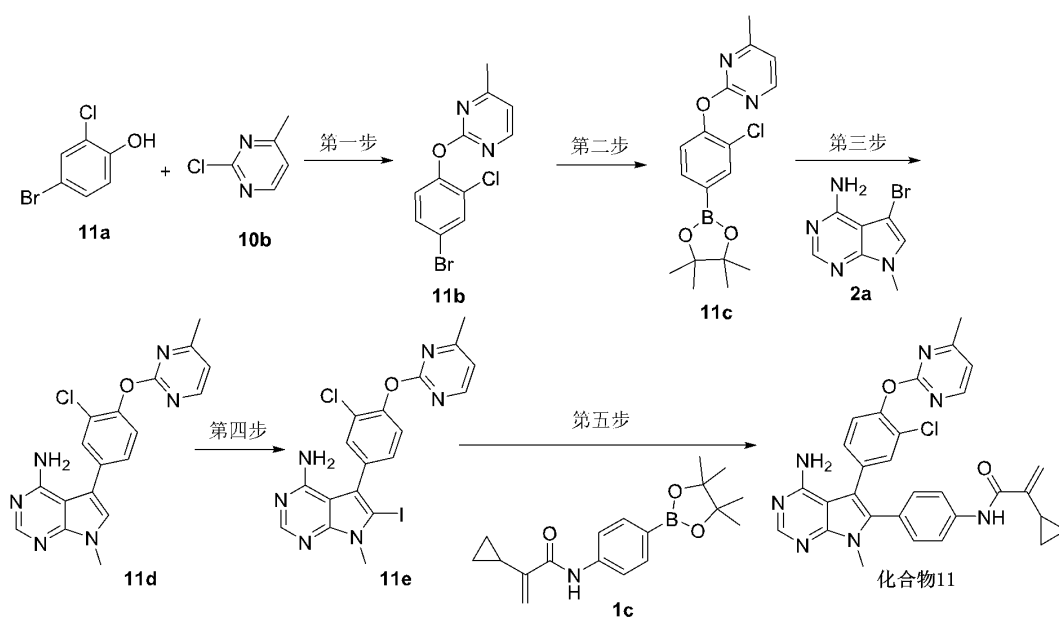
15

实施例 11

N-(4-(4-氨基-5-(3-氯-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]
嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **11**

N-(4-(4-amino-5-(3-chloro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo
20 o[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

2-(4-溴-2-氯氧基)-4-甲基嘧啶 **11b**

2-(4-bromo-2-chlorophenoxy)-4-methylpyrimidine

- 5 将 4-溴-2-氯苯酚 **11a** (3.0 g, 14.46 mmol), 化合物 **10b** (1.86 g, 14.46 mmol), 氢氧化钾 (0.812 g, 14.46 mmol) 加入二甲基亚砜 (20 mL) 中, 150 °C 油浴锅加热反应 4 小时。冷却至室温反应加入水 (40 mL) 和乙酸乙酯 (3×20 mL) 并分离各层, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **11b** (黄色固体, 3.1 g, 产率 70%)。

10 LCMS m/z =299.10 [M+1].

第二步

2-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-甲基嘧啶 **11c**

2-(2-chloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-4-methylpyrimidine

- 15 化合物 **11b** (3.1 g, 8.9 mmol), 联硼酸频那醇酯 (3.4 g, 13.41 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入乙酸钾 (2.86 g, 26.83 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (651 mg, 0.89 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 5 小时后将反应体系浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **11c** (黄色固体, 2.4 g, 产率 80%)。

20 LCMS m/z =347.10 [M+1].

第三步

5- (3-氯-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **11d**

5-(3-chloro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

- 5 将化合物 **2a** (1.11 g, 4.88 mmol), 化合物 **11c** (2.2 g, 6.34 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (3.11 g, 14.64 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (360 mg, 0.488 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 4 小时后加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **11d** (黄色固体, 620 mg, 产率 35%)。

LCMS m/z=367.10 [M+1].

第四步

5- (3-氯-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

- 15 胺 **11e**

5-(3-chloro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

- 20 将化合物 **11d** (610 mg, 1.66 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (568 mg, 4.98 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (561 mg, 2.49 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **11e** (黄色固体, 500 mg, 产率 61%)。

LCMS m/z=493.10 [M+1].

25

第五步

N- (4- (4-氨基-5- (3-氯-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基]-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **11**

- 30 N-(4-(4-amino-5-(3-chloro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **11e** (200 mg, 0.405 mmol)、化合物 **1c** (160 mg, 0.5 mmol), 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (263 mg, 1.24 mmol)、1,1-双(二苯

基膦)二茂铁二氯化钼 (30 mg, 0.041 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 2 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 11 (白色固体, 27 mg, 产率 12%)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.11 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 0.83 – 0.72 (m, 2H), 0.63 – 0.49 (m, 2H).

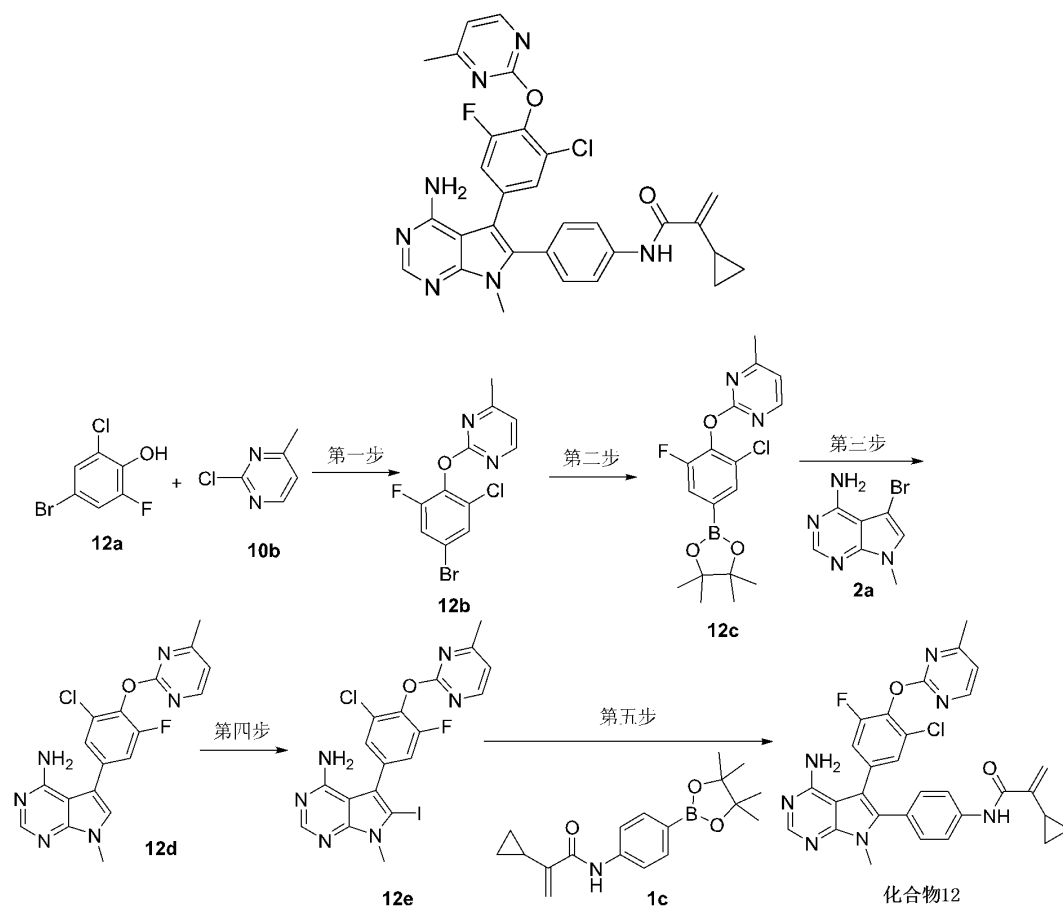
LCMS m/z = 552.20 [M+1].

10

实施例 12

N- (4- (4-氨基-5- (3-氯-5-氟-4- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 12

- 15 N-(4-(4-amino-5-(3-chloro-5-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

2- (4-溴-2-氯-6-氟苯氧基) -4-甲基嘧啶 **12b**

2-(4-bromo-2-chloro-6-fluorophenoxy)-4-methylpyrimidine

化合物 **12a** (5.0 g, 22.17 mmol), 化合物 **10b** (2.85 g, 22.17 mmol), 氢氧化钾 (1.25 g, 22.17 mmol) 加入二甲基亚砜 (40 mL) 中, 混合物于 150 °C 油浴锅加热反应 4 小时。冷却至室温反应加入水 (40 mL) 和乙酸乙酯 (3×20 mL) 并分离各层, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **12b** (黄色液体, 3.6 g, 产率 51%)。

LCMS $m/z=317.10$ [M+1].

10

第二步

2- (2-氯-6-氟-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯氧基) -4-甲基嘧啶 **12c**

2-(2-chloro-6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-4-methylpyrimidine

15 将化合物 **12b** (2.6 g, 8.18 mmol), 联硼酸频那醇酯 (3.12 g, 12.28 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入乙酸钾 (2.41 g, 24.56 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (600 mg, 0.82 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 5 小时后浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=8:1), 得到化合物 **12c** (淡黄色固体, 2.6 g, 产率 86%)。

20 LCMS $m/z=365.10$ [M+1].

第三步

5- (3-氯-5-氟-4- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **12d**

25 5-(3-chloro-5-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

30 将化合物 **2a** (1.24 g, 5.48 mmol), 化合物 **12c** (2.4 g, 6.58 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (3.5 g, 16.45 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (402 mg, 0.548 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 4 小时后加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二

氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **12d** (黄色固体, 1.3 g, 产率 62%)。

LCMS $m/z=385.10$ [M+1].

第四步

- 5 5-(3-氯-5-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **12e**

5-(3-chloro-5-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

- 将化合物 **12d** (1 g, 2.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (889 mg, 7.8 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (877 mg, 3.9 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **12e** (白色固体, 580 mg, 产率 44%)。

- 15 LCMS $m/z=511.10$ [M+1].

第五步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氯-5-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **12**

- 20 N-(4-(4-amino-5-(3-chloro-5-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

- 将化合物 **12e** (200 mg, 0.39 mmol)、化合物 **1c** (160 mg, 0.51 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (250 mg, 1.17 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (30 mg, 0.04 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 2 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **12** (白色固体, 22 mg, 产率 10%)。

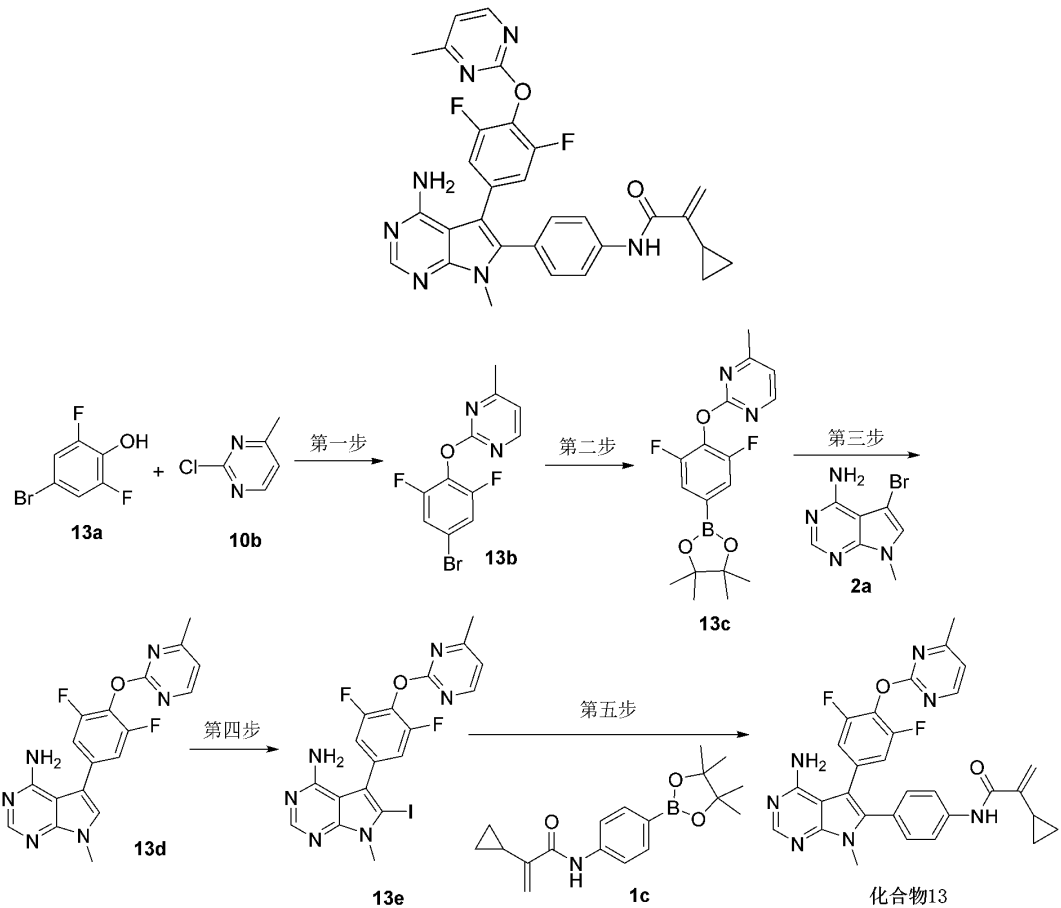
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.52 – 8.45 (m, 2H), 7.85 – 7.72 (m, 2H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.37 – 7.20 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.79 – 1.73 (m, 1H), 0.83 – 0.74 (m, 2H), 0.61 – 0.52 (m, 2H).

LCMS $m/z=570.20$ [M+1].

实施例 13

N-（4-（4-氨基-5-（3,5-二氟-4-（（4-甲基嘧啶-2-基）氧基）苯基）-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基）苯基）-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 13

5 N-(4-(4-amino-5-(3,5-difluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

10 2-（4-溴-2,6-二氟苯氧基）-4-甲基嘧啶 13b

2-(4-bromo-2,6-difluorophenoxy)-4-methylpyrimidine

化合物 13a（3.0 g, 14.35 mmol），化合物 10b（1.85 g, 14.35 mmol），氢氧化钾（0.81 g, 14.35 mmol）加入二甲基亚砜（40 mL）中，混合物于 150 °C 油浴锅加热反应 4 小时。冷却至室温反应加入水（40 mL）和乙酸乙酯（3×20 mL）并分离各层，有机层经盐水
15 （40 mL）洗涤，干燥并浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯=5:1），得到化合物 13b（黄色固体，1.2 g，产率 27%）。

LCMS m/z=301.10 [M+1].

第二步

2- (2,6-二氟-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯氧基) -4-甲基嘧啶 **13c**
5 2-(2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-4-methylpyrimidine

将化合物 **13b** (1.2 g, 3.98 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.52 g, 5.97 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入乙酸钾 (1.17 g, 11.95 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (292 mg, 0.398 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 5 小时后
10 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=8:1), 得到化合物 **13c** (淡黄色液体, 1.38 g, 产率 90%)。

LCMS m/z=349.10 [M+1].

第三步

15 5- (3,5-二氟-4- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **13d**

5-(3,5-difluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

化合物 **2a** (749 mg, 3.3 mmol), 化合物 **13c** (1.68 g, 3.96 mmol) 溶于 N, N-二甲
20 基甲酰胺:水=5:1 (10 mL) 中, 加入磷酸钾 (2.1 g, 9.9 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (241 mg, 0.33 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 4 小时后加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **13d** (黄色固体, 400 mg, 产率 33%)。

25 LCMS m/z=369.10 [M+1].

第四步

5- (3,5-二氟-4- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **13e**
30 5-(3,5-difluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将化合物 **13d** (400 mg, 1.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (372

mg, 3.26 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (367 mg, 1.63 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=40:1), 得到化合物 **13e** (白色固体, 280 mg, 产率 52%)。

LCMS m/z =495.10 [M+1].

第五步

N- (4- (4-氨基-5- (3,5-二氟-4- ((4-甲基嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **13**

N-(4-(4-amino-5-(3,5-difluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **13e** (200 mg, 0.404 mmol)、化合物 **1c** (165 mg, 0.526 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺: 水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (258 mg, 1.21 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (30 mg, 0.04 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 2 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=30:1), 得到化合物 **13** (白色固体, 110 mg, 产率 49%)。

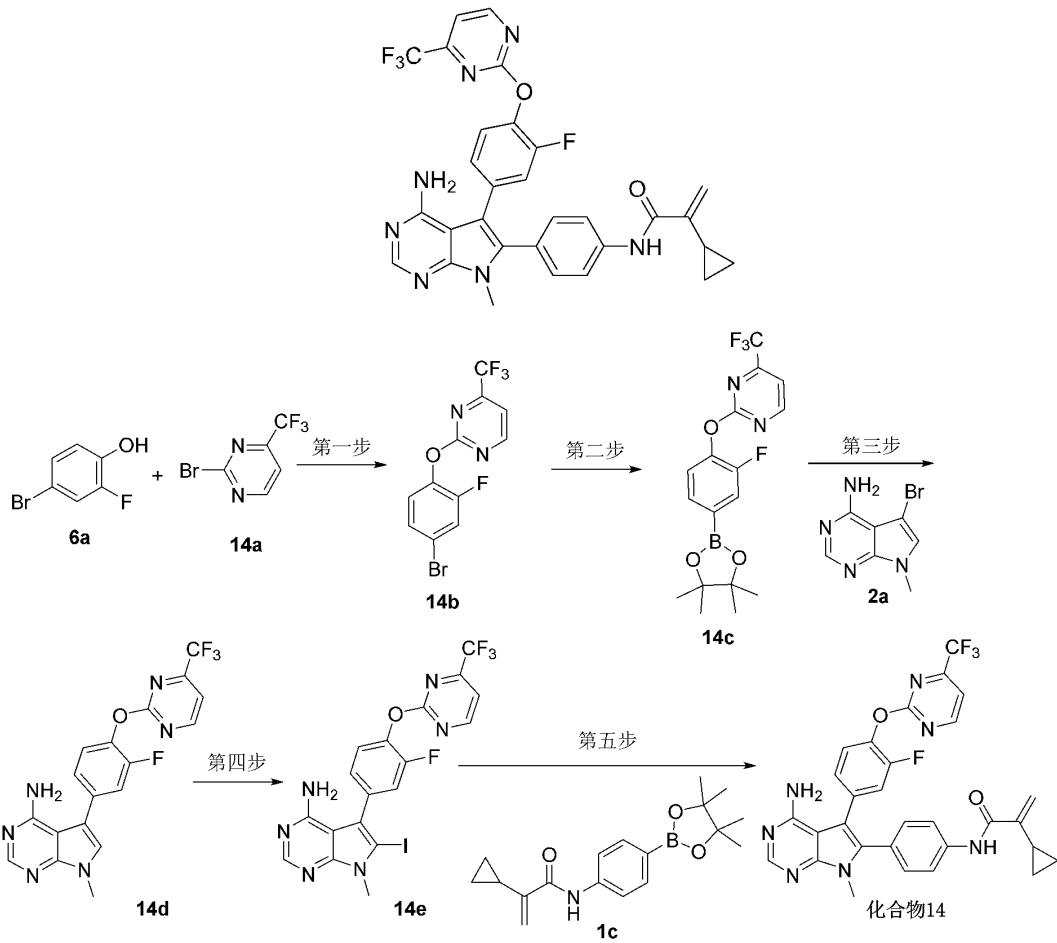
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.53 – 8.46 (m, 2H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 0.83 – 0.72 (m, 2H), 0.63 – 0.52 (m, 2H).

LCMS m/z =554.20 [M+1].

25 实施例 14

N- (4- (4-氨基-5- (3-氟-4- ((4- (三氟甲基) 嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **14**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

2-(4-溴-2-氟苯氧基)-4-(三氟甲基)嘧啶 **14b**

5 2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine

化合物 **6a** (4.1 g, 21.58 mmol), 化合物 **14a** (4.9 g, 21.58 mmol), 氢氧化钾 (1.3 g, 21.58 mmol) 加入二甲基亚砜 (40 mL) 中, 混合物于 100 °C 油浴锅加热反应 4 小时。冷却至室温反应加入水 (40 mL) 和乙酸乙酯 (3×20 mL) 并分离各层, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **14b** (白色固体, 4.4 g, 产率 60%)。

10

LCMS m/z=336.90 [M+1].

第二步

2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-(三氟甲基)嘧啶

15 **14c**

2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-4-(trifluoromethyl)pyrimidine

将化合物 **14b** (2.7 g, 8.0 mmol), 联硼酸频那醇酯 (3.05 g, 12.0 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入乙酸钾 (2.36 g, 24.0 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (586 mg, 0.8 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 5 小时后浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **14c** (白色固体, 2.3 g, 产率 75%)。

LCMS m/z =385.10 [M+1].

10 第三步

5-(3-氟-4-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **14d**

5-(3-fluoro-4-((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

15 化合物 **2a** (985 mg, 4.34 mmol), 化合物 **14c** (2.0 g, 5.2 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (10 mL) 中, 加入磷酸钾 (2.76 g, 13.20 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (318 mg, 0.434 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 4 小时后加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:20 甲醇=40:1), 得到化合物 **14d** (黄色固体, 880 mg, 产率 50%)。

LCMS m/z =405.10 [M+1].

第四步

25 5-(3-氟-4-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)苯基)-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **14e**

5-(3-fluoro-4-((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

30 将化合物 **14d** (880 mg, 2.17 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (744 mg, 6.53 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (734 mg, 3.26 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **14e** (白色固体, 600 mg,

产率 52%)。

LCMS $m/z=531.10$ $[M+1]$.

第五步

- 5 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 14

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

- 将化合物 14e (200 mg, 0.377 mmol)、化合物 1c (154 mg, 0.49 mmol), 溶于 N,
10 N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (240 mg, 1.13 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (28 mg, 0.037 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 2 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 14 (白色固体, 8 mg, 产率 4%)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 3H), 7.16 – 7.08 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 5.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 1H), 0.84 – 0.71 (m, 2H), 0.63 – 0.49 (m, 2H).

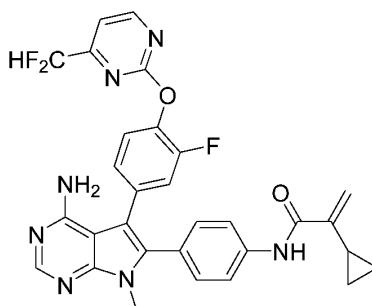
LCMS $m/z=590.20$ $[M+1]$.

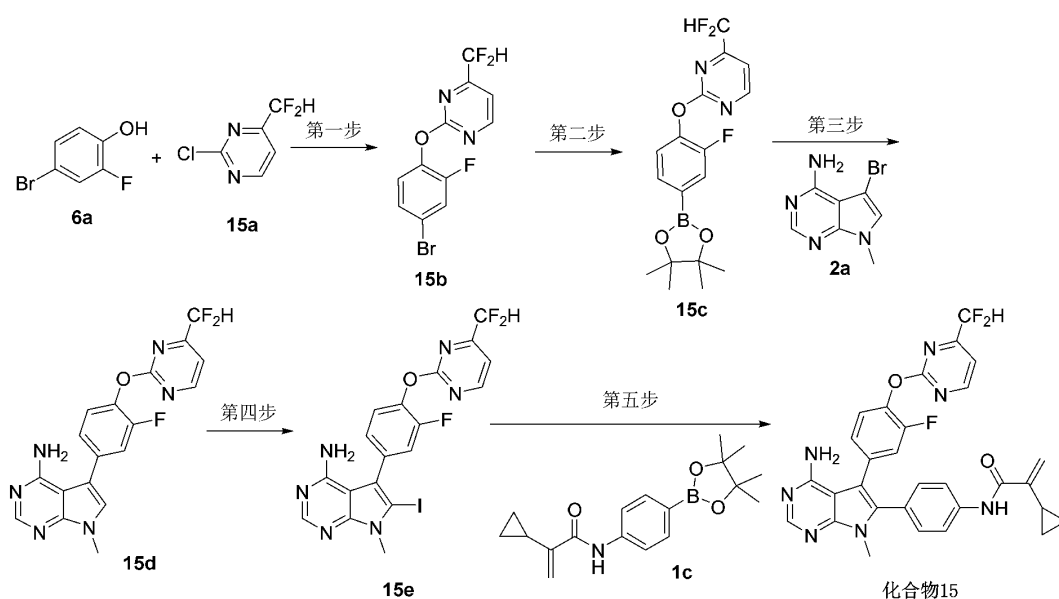
20

实施例 15

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-(二氟甲基)嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 15

- 25 N-(4-(4-amino-5-(4-((4-(difluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

2-(4-溴-2-氟苯氧基)-4-(二氟甲基)嘧啶 **15b**

2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-4-(difluoromethyl)pyrimidine

- 5 化合物 **6a** (1.04 g, 5.46 mmol), 化合物 **15a** (900 mg, 5.46 mmol), 氢氧化钾 (307 mg, 5.46 mmol) 加入二甲基亚砜 (10 mL) 中, 混合物于 100 °C 油浴锅加热反应 4 小时。冷却至室温反应加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机层经饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **15b** (白色固体, 1.4 g, 产率 80%)。

10 LCMS m/z =318.90 [M+1].

第二步

4-(二氟甲基)-2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)嘧啶 **15c**

- 15 4-(difluoromethyl)-2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)pyrimidine

将化合物 **15b** (1.4 g, 4.38 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.67 g, 6.58 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入乙酸钾 (1.3 g, 13.16 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (321 mg, 0.438 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应 5 小时, 反应完成后降温, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **15c** (白色固体, 1.2 g, 产率 75%)。

LCMS m/z=367.10 [M+1].

第三步

5- (4- ((4- (二氟甲基) 嘧啶-2-基) 氧基) -3-氟苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]

5 嘧啶-4-胺 **15d**

5-(4-((4-(difluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将 5-溴-7-甲基-4-氨基吡咯[2,3-d]嘧啶 **2a** (568 mg, 2.5 mmol), 化合物 **15c** (1.1 g, 5.2 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (10 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.6 g, 7.5 mmol)、
10 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (183 mg, 0.25 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 4 小时后降至室温, 加入水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **15d** (黄色固体, 320 mg, 产率 33%)。

LCMS m/z=387.10 [M+1].

15

第四步

5- (4- ((4- (二氟甲基) 嘧啶-2-基) 氧基) -3-氟苯基) -6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-4-胺 **15e**

5-(4-((4-(difluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

将化合物 **15d** (320 mg, 0.83 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (283 mg, 2.48 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (280 mg, 1.24 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×5 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **15e** (白色固体, 160 mg, 产率 38%)。

LCMS m/z=513.10 [M+1].

第五步

30 N- (4- (4-氨基-5- (3-氟-4- ((4- (二氟甲基) 嘧啶-2-基) 氧基) 苯基) -7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基) 苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **15**

N-(4-(4-amino-5-(4-((4-(difluoromethyl)pyrimidin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)-7-methyl-

7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **15e** (200 mg, 0.39 mmol)、**1c** (159 mg, 0.5 mmol), 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (249 mg, 1.17 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (29 mg, 0.039 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 2 小时后降至室温, 加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **15** (白色固体, 20 mg, 产率 10%)。

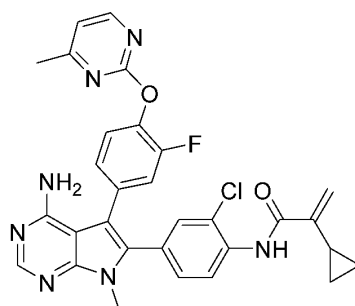
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 30.4, 7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 26.4, 9.6 Hz, 3H), 7.22 – 7.05 (m, 4H), 5.63 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 0.82 – 0.71 (m, 2H), 0.59 – 0.49 (m, 2H).

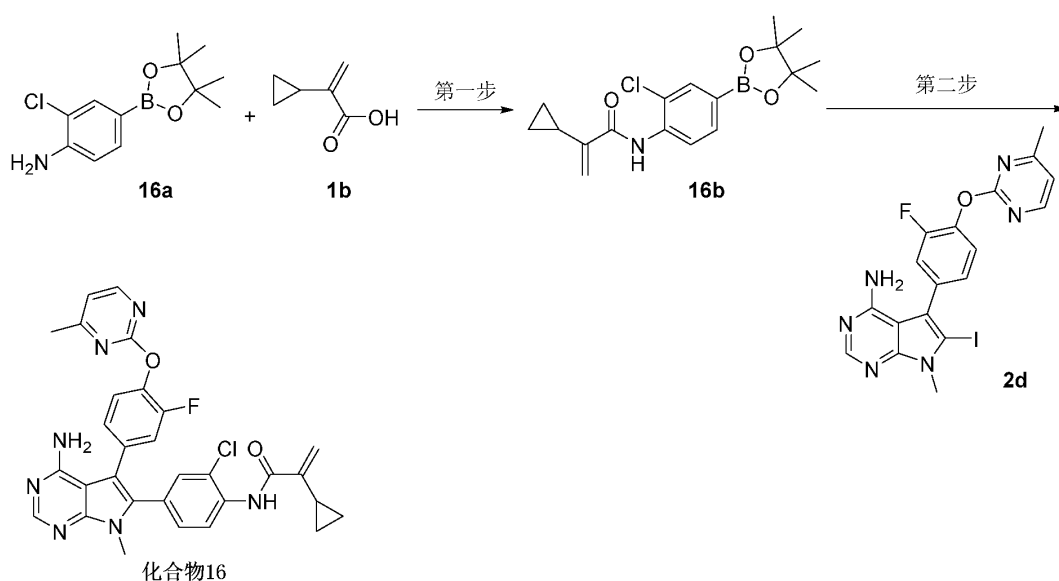
LCMS *m/z*=572.20 [*M*+1].

实施例 16

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-2-氯苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **16**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)-2-chlorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

N-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯基)-2-环丙基丙烯酸 **16b**

N-(2-chloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-cyclopropylacryla

5 mide

将化合物 **16a** (376 mg, 1.48 mmol), 2-环丙基丙烯酸 **1b** (200 mg, 1.78 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 中, 加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (541 mg, 1.93 mmol)、N-甲基咪唑 (611 mg, 7.4 mmol), 反应瓶置换氮气后置于室温下反应, 反应结束后, 浓缩反应液, 浓缩后加入水 (20 mL), 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 合并有机相并
10 减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=4:1), 得到化合物 **16b** (白色固体, 300 mg, 产率 58.17%)。

LCMS m/z=348.15 [M+1].

第二步

15 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-基)-2-氯苯基)-2-环丙基丙烯酸 化合物 **16**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-2-chlorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d** (316 mg, 0.66 mmol)、化合物 **16b** (300 mg, 0.86 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (422 mg, 1.99 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (48 mg, 0.06 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反
20

应，反应结束后加入水（5 mL）淬灭，加入乙酸乙酯（3×15 mL）萃取，萃取完成后有机相用饱和食盐水（3×15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，粗品经柱层析纯化（乙酸乙酯:甲醇=20:1），得到化合物 **16**（白色固体，61 mg，产率 16.1%）。

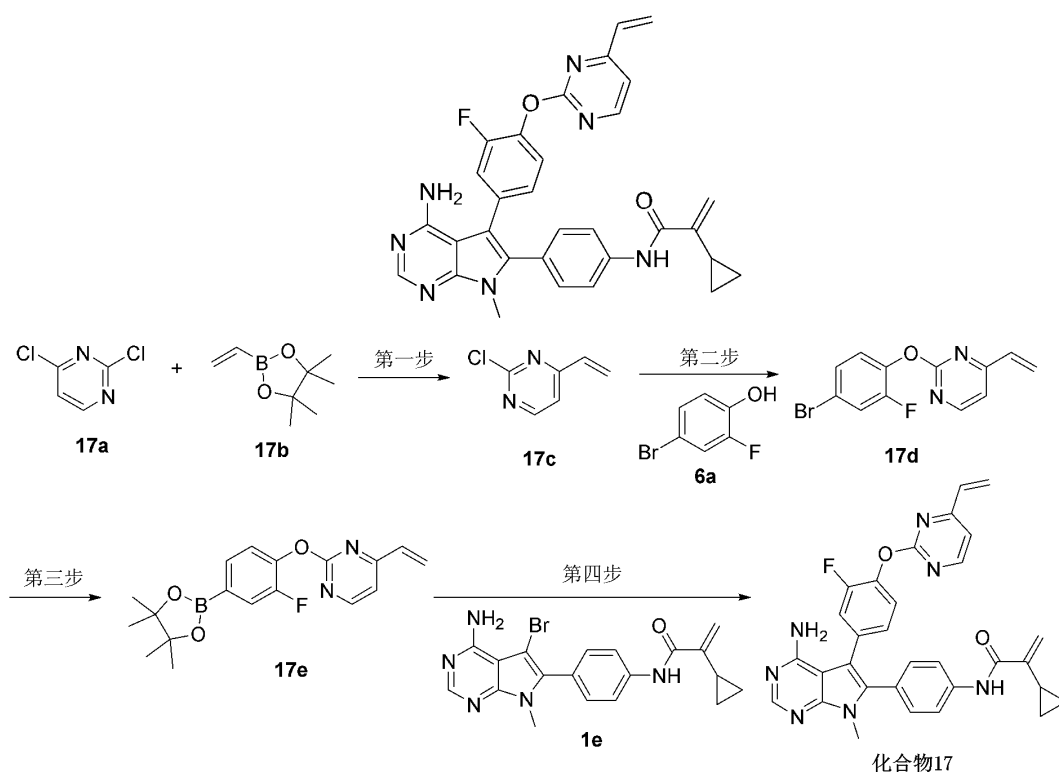
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.72 (d, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 0.85 – 0.74 (m, 2H), 0.62 – 0.50 (m, 2H).

LCMS *m/z*=570.17 [*M*+1].

实施例 17

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-乙烯基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-*d*]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酸 化合物 **17**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

2-氯-4-乙烯基嘧啶 **17c**

2-chloro-4-vinylpyrimidine

将化合物 **17a** (4 g, 26.8 mmol)、乙烯基硼酸频哪醇酯 **17b** (4.7 g, 30.8 mmol), 溶于 1,4-二氧六环:水=4:1 (80 mL) 中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (2.17 g, 2.68 mmol), 碳酸钠 (8.4 g, 80.4 mmol)、反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应结束后降温, 加入水 (80 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=15:1), 得到化合物 **17c** (黄色液体, 1.2 g, 31.7%)。

LCMS m/z=296.98 [M+1].

10

第二步

2-(4-溴-2-氟苯氧基)-4-乙烯基嘧啶 **17d**

2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-4-vinylpyrimidine

将化合物 **17c** (1.2 g, 8.5 mmol) 溶于乙腈 (25 mL) 中, 加入化合物 **6a** (0.8 g, 4.2 mmol) 和碳酸钾 (1.18 g, 3.488 mmol), 85 °C 升温回流反应 4 小时后, 加入水 (25 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=30:1), 得到化合物 **17d** (黄色固体, 1.2 g, 产率 96.7%)。

LCMS m/z=140.01 [M+1].

20

第三步

2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-4-乙烯基嘧啶 **17e**

2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-4-vinylpyrimidine

将化合物 **17d** (1.2 g, 4.09 mmol)、联硼酸频那醇酯 (1.64 g, 6.48 mmol)、醋酸钾 (1.27 g, 12.94 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 然后加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (0.3 g, 0.43 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应 3 小时, 反应结束后加入水 (30 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **17e** (黄色固体, 600 mg, 产率 40.5%)。

30

LCMS m/z=343.16 [M+1].

第四步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-乙基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 17

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 1e (200 mg, 0.47mmol)、化合物 17e (187 mg, 0.54 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=10:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (308 mg, 1.45 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (40 mg, 0.04 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 反应结束后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=20:1), 得到化合物 17 (黄色固体, 12 mg, 产率 8%)。

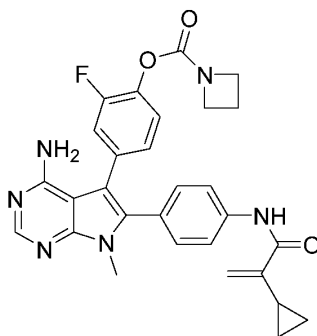
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 3H), 7.20 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 0.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H).

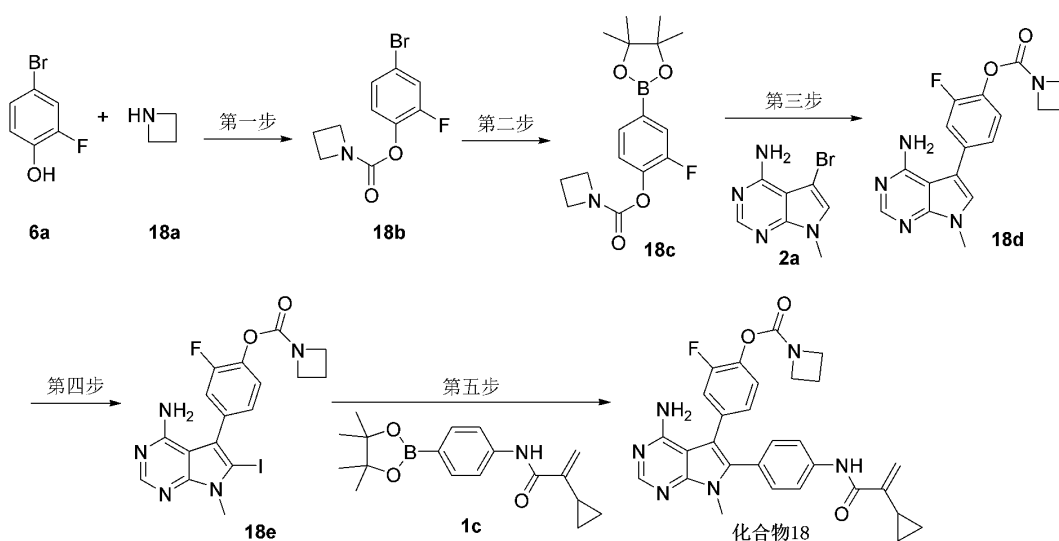
LCMS *m/z*=548.21 [*M*+1].

实施例 18

4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 化合物 18

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl azetidine-1-carboxylate





第一步

4-溴-2-氟苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 **18b**

4-bromo-2-fluorophenyl azetidine-1-carboxylate

- 5 将三光气（6.6 g, 22.26 mmol）溶于二氯甲烷（40 mL）中，0 °C下向其中缓慢滴加化合物 **6a**（12 g, 63.6 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（8 g, 63.6 mmol）的二氯甲烷（40 mL）溶液，然后升至室温反应 2 小时。再于 0 °C下向反应液中缓慢滴加化合物 **18a**（4 g, 70 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（8 g, 63.6 mmol）的二氯甲烷（40 mL）溶液，然后升至室温反应 2 小时，降温后浓缩反应液，粗品经柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯=8:1），得到化合物 **18b**（白色固体，7.811 g，产率 60%）。

LCMS m/z=273.98 [M+1].

第二步

2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 **18c**

- 15 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl azetidine-1-carboxylate

- 20 将化合物 **18b**（7.811 g, 28.5 mmol），联硼酸频那醇酯（10.86 g, 42.76 mmol）溶于 1,4-二氧六环（80 mL）中，加入乙酸钾（8.38 g, 85.52 mmol）、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯（2.086 g, 2.85 mmol），反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应，5 小时后降至室温，浓缩反应液，粗品经柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯=8:1），得到化合物 **18c**（橘黄色油状物，7.953 g，产率 87%）。

LCMS m/z=322.20 [M+1].

第三步

4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 **18d**

4-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl azetidine-1-carboxylate

- 5 将化合物 **2a** (5.62 g, 24.8 mmol), **18c** (7.953g, 24.8 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (66 mL) 中, 加入磷酸钾 (15.75 g, 74.3 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (1.82 g, 2.78 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 4 小时后降至室温, 加入水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **18d** (黄色固体, 3.971 g, 产率 47%)。

LCMS m/z=342.13 [M+1].

第四步

4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯

15 **18e**

4-(4-amino-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl azetidine-1-carboxylate

- 将化合物 **18d** (1.97 g, 5.78 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.98 g, 17.33 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (1.94 g, 8.66 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时加入亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **18e** (白色固体, 1.2 g, 产率 44%)。

LCMS m/z=468.10 [M+1].

25 第五步

4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基氮杂环丁烷-1-羧酸酯 化合物 **18**

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl azetidine-1-carboxylate

- 30 将化合物 **18e** (300 mg, 0.64 mmol)、化合物 **1c** (201 mg, 0.64 mmol), 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (5 mL) 中, 加入磷酸钾 (408 mg, 1.69 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (47 mg, 0.064 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反

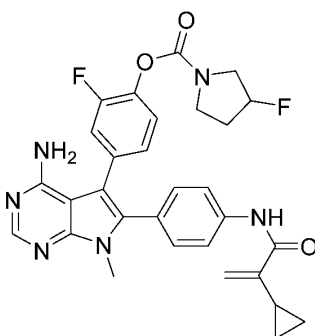
应, 2 小时后降至室温, 加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=30:1), 得到化合物 **18** (白色固体, 150 mg, 产率 44%)。

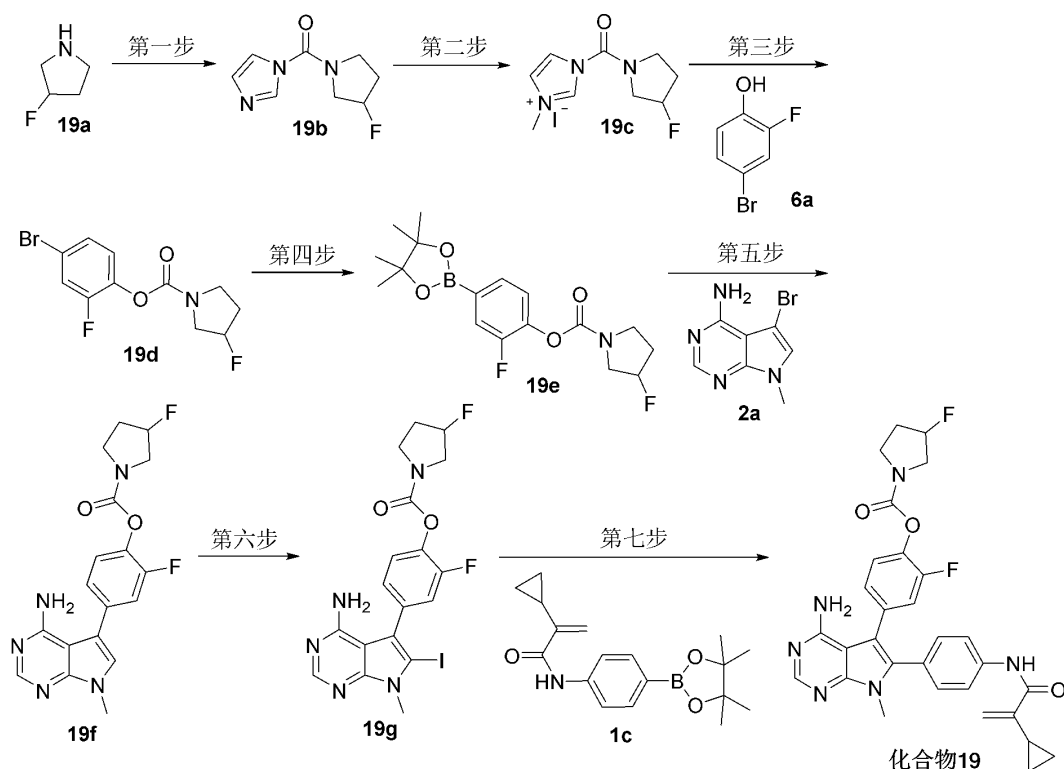
- 5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 12.0, 8.4 Hz, 3H), 7.12 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.16 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.28 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76 (tt, J = 8.4, 5.2 Hz, 1H), 0.83 – 0.72 (m, 2H), 0.61 – 0.51 (m, 2H).
- 10 LCMS m/z =527.21 [$M+1$].

实施例 19

4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基-3-氟吡咯烷-1-甲酸酯 化合物 **19**

- 15 4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylate





第一步

(3-氟吡咯烷-1-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮 **19b**

(3-fluoropyrrolidin-1-yl)(1H-imidazol-1-yl)methanone

- 5 将化合物 **19a** (2 g, 16 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (2.84 g, 17.5 mmol) 溶于四氢呋喃 (40 mL) 中, 75 °C 下回流反应 24 小时后减压浓缩, 用二氯甲烷溶解, 加入水 (3×50 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩得到化合物 **19b** (黄色液体, 1.855 g, 产率 63%)。

LCMS $m/z=184.10$ [M+1].

10

第二步

1-(3-氟吡咯烷-1-羰基)-3-甲基-1H-咪唑-3-鎓 **19c**

1-(3-fluoropyrrolidine-1-carbonyl)-3-methyl-1H-imidazol-3-ium

- 15 将化合物 **19b** (1.855 g, 21.8 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 向体系中缓慢滴加碘甲烷 (2.6 mL, 40.5 mmol), 室温下反应 24 小时后, 减压浓缩, 得到化合物 **19c** (黄色油状, 3.1 g, 产率 94%)。

LCMS $m/z=199.10$ [M+1].

第三步

4-溴-2-氟苯基 3-氟吡咯烷-1-甲酸酯 **19d**

4-bromo-2-fluorophenyl 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **19c** (3.1 g, 9.54 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 加入化合物 **6a** (1.46 g, 7.63 mmol) 和三乙胺 (0.78 g, 7.63 mmol) 室温下反应 3 小时后, 减压浓缩, 粗品

经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **19d** (黄色液体, 2.9 g, 产率 99%)。

LCMS $m/z=305.99$ [M+1].

第四步

2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基-3-氟吡咯烷-1-羧酸酯 **19e**

2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **19d** (2.9 g, 9.54 mmol)、联硼酸频那醇酯 (3.63 g, 14.31 mmol)、醋酸钾 (2.8 g, 28.62 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 中, 然后加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (0.7 g, 0.954 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 3 小时后降至室温, 加入水 (100 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×80 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **19e** (黄色固体, 3.3 g, 产率 98%)。

LCMS $m/z=354.10$ [M+1].

20

第五步

4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基-3-氟吡咯烷-1-甲酸酯 **19f**

4-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **19e** (6.5 g, 18.4 mmol)、化合物 **2a** (4.18 g, 18.4 mmol)、磷酸钾 (11.7 g, 55.2 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (60 mL) 中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (1.35 g, 1.84 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 3 小时后降至室温, 加入水 (50 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品

经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=50:1), 得到化合物 **19f** (黄色固体, 5.758 g, 产率 84%)。

LCMS $m/z=374.10$ [M+1].

30

第六步

4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基-3-氟吡咯烷-1-甲酸酯

19g

4-(4-amino-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **19f** (2 g, 5.36 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 体系内加入三氟乙酸 (1.83 g, 16 mmol), 将体系冷却至 0 °C 后, 缓慢加入 N-碘代丁二酰亚胺 (1.8 g, 8 mmol), 体系升至室温反应 2 小时后, 用饱和亚硫酸钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 体系用二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯: 甲醇=30:1), 得到化合物 **19g** (黄色固体, 1.428 g, 产率 53%)。

LCMS m/z=500.10 [M+1].

第七步

4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基) 苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基-3-氟吡咯烷-1-甲酸酯 化合物 **19**

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl 3-fluoropyrrolidine-1-carboxylate

将化合物 **19g** (300 mg, 0.6 mmol)、化合物 **1c** (188 mg, 0.6 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺: 水=20:1 (5.5 mL) 中, 加入磷酸钾 (382 mg, 1.8 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (45 mg, 0.06 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 3 小时后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=10:1), 得到化合物 **19** (白色固体, 70 mg, 产率 21%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 – 3.33 (m, 3H), 2.19 (m, J = 24.0, 14.2, 8.0 Hz, 2H), 1.76 (m, J = 13.2, 8.4, 5.2 Hz, 1H), 0.85 – 0.68 (m, 2H), 0.62 – 0.49 (m, 2H).

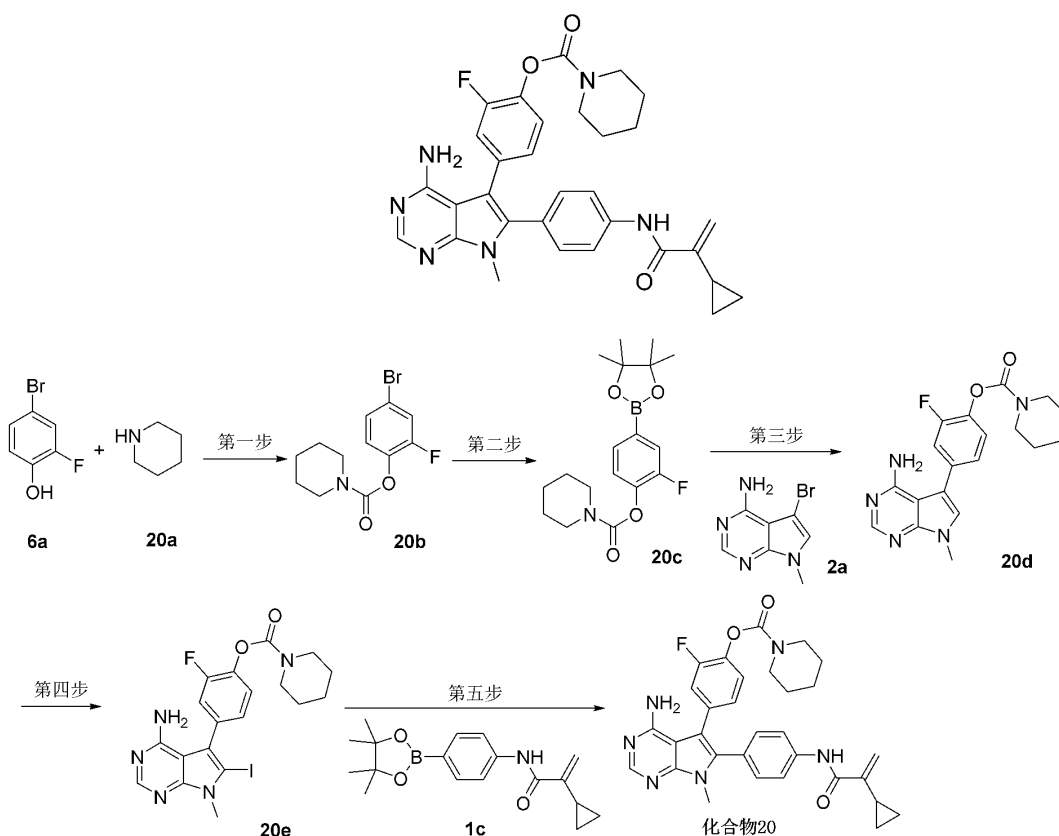
LCMS m/z=559.20 [M+1].

实施例 20

4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基哌啶-1-甲酸酯 化合物 **20**

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl piperidine-1-carboxylate

5



第一步

4-溴-2-氟苯基哌啶-1-甲酸酯 **20b**

10

4-bromo-2-fluorophenyl piperidine-1-carboxylate

将三光气 (3.3 g, 11.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 0 °C 下向其中缓慢滴加化合物 **6a** (6 g, 31.8 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4 g, 31.8 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 升至室温反应 2 小时。0 °C 下向反应液中缓慢滴加化合物 **20a** (2.98 g, 34.98 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4 g, 31.8 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液, 升至室温反应 2 小时, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=8:1), 得到化合物 **20b** (黄色液体, 6.817 g, 产率 71%)。

15

LCMS $m/z=302.16$ [M+1].

第二步

2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基哌啶-1-甲酸酯 **20c**

2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylpiperidine-1-carboxylate

将化合物 **20b** (6.817 g, 22.57 mmol), 联硼酸频那醇酯 (8.6 g, 33.86 mmol) 溶于 1,4-
5 二氧六环 (80 mL) 中, 加入乙酸钾 (6.64 g, 67.7 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (1.65 g, 2.257 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 反应 5 小时后降至室温, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=8:1), 得到化合物 **20c** (白色固体, 7.218 g, 产率 91%)。

LCMS m/z=350.20 [M+1].

10

第三步

4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基哌啶-1-甲酸酯 **20d**

4-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl piperidine-1-carboxylate

15 将化合物 **2a** (5.43 g, 23.9 mmol), 化合物 **20c** (7.218g, 23.9 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (66 mL) 中, 加入磷酸钾 (15.2 g, 71.7 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (1.75 g, 2.39 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 4 小时后降至室温, 加入水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱
20 层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **20d** (白色固体, 3.422 g, 产率 39%)。

LCMS m/z=370.20 [M+1].

第四步

4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基哌啶-1-甲酸酯 **20e**

25 4-(4-amino-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl piperidine-1-carboxylate

将化合物 **20d** (1.42 g, 3.85 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.32 g, 11.54 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (1.3 g, 5.77 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×10 mL)
30 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=40:1), 得到化合物 **20e** (白色固体, 900

mg, 产率 47%)。

LCMS $m/z=496.10$ $[M+1]$.

第五步

- 5 4-(4-氨基-6-(4-(2-环丙基丙烯酰胺基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯基哌啶-1-甲酸酯 化合物 **20**

4-(4-amino-6-(4-(2-cyclopropylacrylamido)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenyl piperidine-1-carboxylate

- 将化合物 **20e** (300 mg, 0.61mmol)、化合物 **1c** (190 mg, 0.61 mmol), 溶于 N,
10 N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (4 mL) 中, 加入磷酸钾 (390 mg, 1.83 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (48 mg, 0.061 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 2 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **20** (白色固体, 100 mg, 产率 30%)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.09 – 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.36 – 7.14 (m, 4H), 7.02 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 1.75 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.67 – 1.37 (m, 6H), 0.77 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 2H), 0.66 – 0.43 (m, 2H).

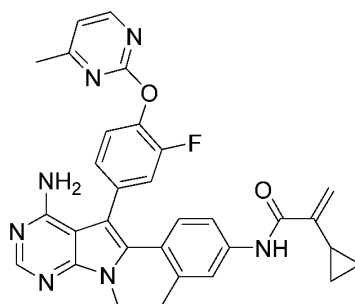
LCMS $m/z=555.20$ $[M+1]$.

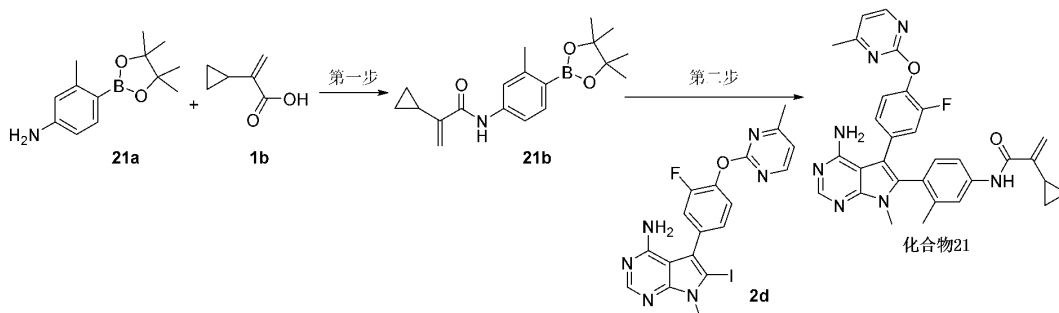
20

实施例 21

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **21**

- 25 N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-methylphenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

2-环丙基-N-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺 **21b**

2-cyclopropyl-N-(3-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamide

将化合物 **1b** (288 mg, 2.57 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1.22 g, 3.21 mmol)、三乙胺 (651 mg, 6.43 mmol), 室温反应 30 分钟后, 加入化合物 **21a** (500 mg, 2.14 mmol), 反应瓶置换氮气室温反应 2 小时后, 加入水 (10 mL) 稀释, 加入乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 得到化合物 **21b** (白色固体, 412 mg, 产率 58.7%)。

LCMS $m/z=328.31$ [M+1].

第二步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **21**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-methylphenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d** (500 mg, 1.05 mmol)、化合物 **21b** (412 mg, 1.26 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (6 mL) 中, 加入磷酸钾 (668 mg, 3.15 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (153 mg, 0.21 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应结束后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=20:1), 得到化合物 **21** (白色固体, 120 mg, 产率 20.8%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 2.0$

Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 0.82 – 0.73 (m, 2H), 0.60 – 0.51 (m, 2H).

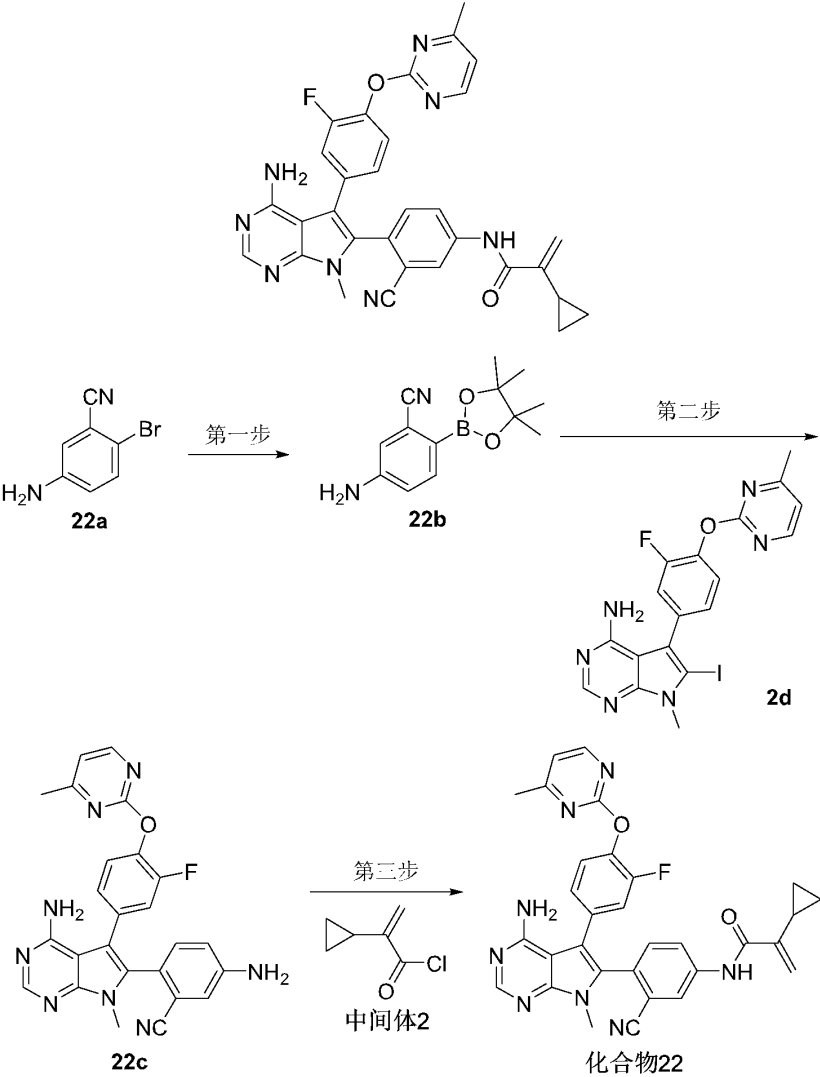
LCMS m/z=550.20 [M+1].

5 实施例 22

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氰基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 22

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-cyanophenyl)-2-cyclopropylacrylamide

10



第一步

5-氨基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯甲腈 **22b**

5-amino-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitrile

将化合物 **22a** (3 g, 15.2 mmol), 联硼酸频那醇酯 (5.8 g, 22.8 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (60 mL) 中, 加入乙酸钾 (4.47 g, 45.6 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (1.11 g, 1.52 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 反应 5 小时后浓缩
5 反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **22b** (黄色固体, 3.36 g, 产率 91%)。

LCMS m/z =245.10 [M+1].

第二步

10 5-氨基-2-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯甲腈 **22c**

5-amino-2-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)benzonitrile

将化合物 **2d** (6.16 g, 12.95 mmol)、化合物 **22b** (3.16 g, 12.95 mmol), 溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (50 mL) 中, 加入磷酸钾 (8.23 g, 38.8 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (1.42 g, 1.94 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应结束后加入水 (50 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=5:1), 得到化合物 **22c** (白色固体, 1.44 g, 产率 24%)。

20 LCMS m/z =467.20 [M+1].

第三步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氰基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **22**

25 N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-cyanophenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **22c** (1.24 g, 2.66 mmol)、吡啶 (2.14 mL, 26.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 体系冷却至零度下缓慢加入中间体 **2** (520 mg, 3.99 mmol), 加毕升至室温反应, 反应结束后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=100:7), 得到化合物 **22** (白色固体, 300 mg, 产率 20%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J =

2.5 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 0.86 – 0.70 (m, 2H), 0.63 – 0.50 (m, 2H).

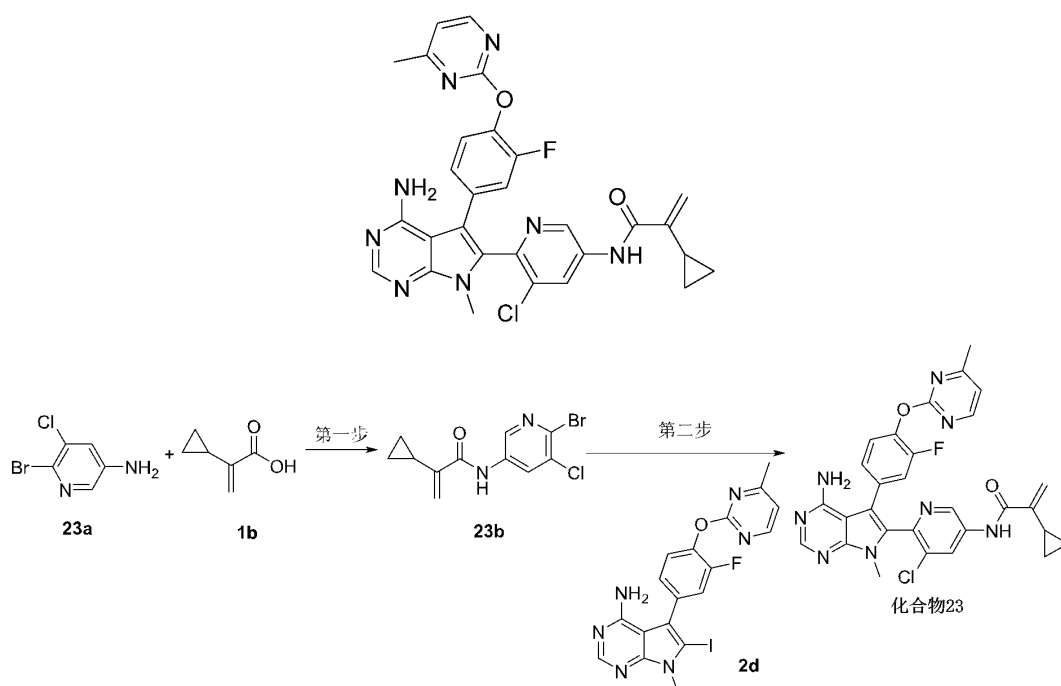
LCMS m/z=561.20 [M+1].

5

实施例 23

N-(6-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-氯吡啶-3-基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 23

N-(6-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-5-chloropyridin-3-yl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

N-(6-溴-5-氯吡啶-3-基)-2-环丙基丙烯酰胺 23b

15 N-(6-bromo-5-chloropyridin-3-yl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 1b (1.0 g, 8.9 mmol) 加入二氯甲烷 (27 mL) 中, 于冰浴下缓慢滴加草酰氯 (1.01 g, 8.0 mmol) 和 1 滴 N, N-二甲基甲酰胺, 于室温反应至气体不再产生, 然后将混合物于冰浴下缓慢添加到化合物 23a (1.85 g, 8.9 mmol) 和三乙胺 (9.0 g, 89 mmol) 的二氯甲烷 (27 mL) 溶液中, 于室温反应 4 小时。加入水 (40 mL) 并分离各层, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=6:1), 得到化合物 23b (白色固体, 1.36 g, 产率 51%)。

20

LCMS $m/z=302.90$ $[M+1]$.

第二步

N-(6-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-5-氯吡啶-3-基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **23**

N-(6-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-5-chloropyridin-3-yl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d** (1.05 g, 2.2 mmol)、化合物 **23b** (1.0 g, 3.3 mmol), 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (20 mL) 中, 加入磷酸钾 (1.88 g, 8.86 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钼 (243 mg, 0.33 mmol)、联硼酸频那醇酯 (845 mg, 3.3 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90°C 油浴锅中反应, 16 小时后加入水 (40 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **23** (白色固体, 20 mg, 产率 1.6%)。

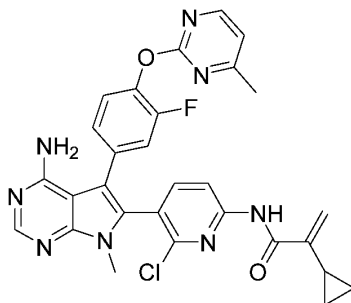
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 8.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.51 – 8.44 (m, 4H), 7.35 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.78 – 1.72 (m, 1H), 0.83 – 0.77 (m, 2H), 0.60 – 0.55 (m, 2H).

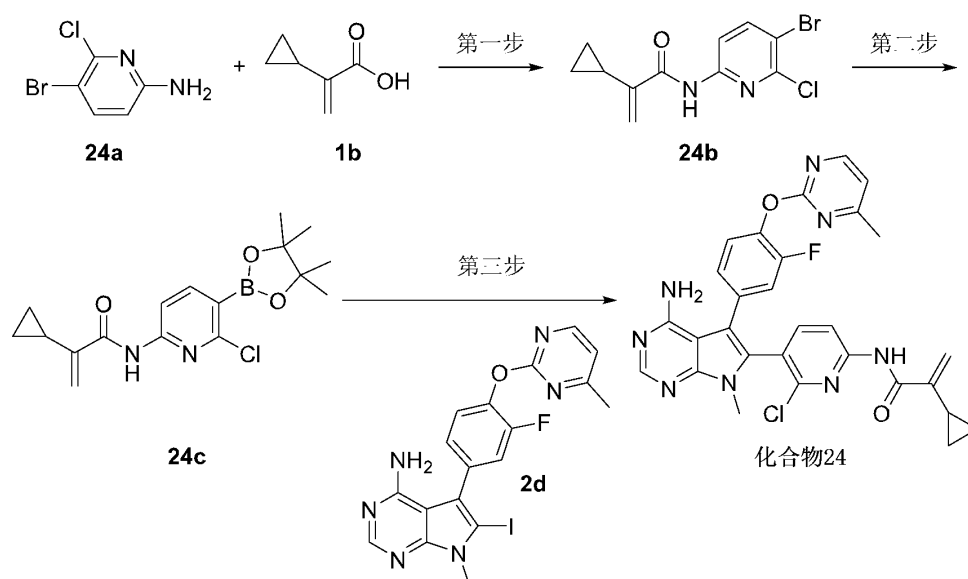
LCMS $m/z=571.20$ $[M+1]$.

实施例 24

N-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **24**

N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-6-chloropyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步

N-(5-溴-6-氯吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 **24b**

N-(5-bromo-6-chloropyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide

- 5 将化合物 **1b** (1.00 g, 8.90 mmol) 加入二氯甲烷 (27 mL) 中, 在冰浴下缓慢滴加草酰氯 (1.01 g, 8.00 mmol) 和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 于室温反应至气体不再产生, 然后将混合物于冰浴下缓慢添加到化合物 **24a** (1.85 g, 8.90 mmol) 和三乙胺 (9.00 g, 89 mmol) 的二氯甲烷 (27 mL) 中, 于室温反应 4 小时。加入水 (40 mL) 并分离各层, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1),
- 10 得到化合物 **24b** (白色固体, 1.00 g, 产率 37.0%)。

LCMS $m/z=302.90$ [M+1].

第二步

- 15 N-(6-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 **24c**

N-(6-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide

- 20 将化合物 **24b** (1.00 g, 3.30 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.27 g, 5.00 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 加入乙酸钾 (981 mg, 10.0 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (244 mg, 0.33 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 反应 5 小时后浓缩反应液, 加入水 (40 mL) 和乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有机层经盐水 (40 mL)

洗涤，干燥并浓缩，粗品经柱层析纯化（石油醚:乙酸乙酯=6:1），得到化合物 **24c**（白色固体，1.0 g，产率 87%）。

LCMS $m/z=349.10$ [M+1].

5 第三步

N-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-6-氯吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **24**

N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-6-chloropyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide

10 将化合物 **2d**（523 mg，1.10 mmol）、化合物 **24c**（500 mg，1.43 mmol），溶于四氢呋喃:水=10:1（10 mL）中，加入碳酸钾（460 mg，3.30 mmol）、XPhos Pd G4（95 mg，0.11 mmol），反应瓶置换氮气后置于 60 °C 油浴锅中反应 2 小时后加入水（10 mL）淬灭，加入乙酸乙酯（3×10 mL）萃取，有机相用饱和食盐水（3×10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，合并有机相并减压浓缩，粗品经柱层析纯化（二氯甲烷:甲醇=30:1），得到
15 化合物 **24**（白色固体，50 mg，产率 9.6%）。

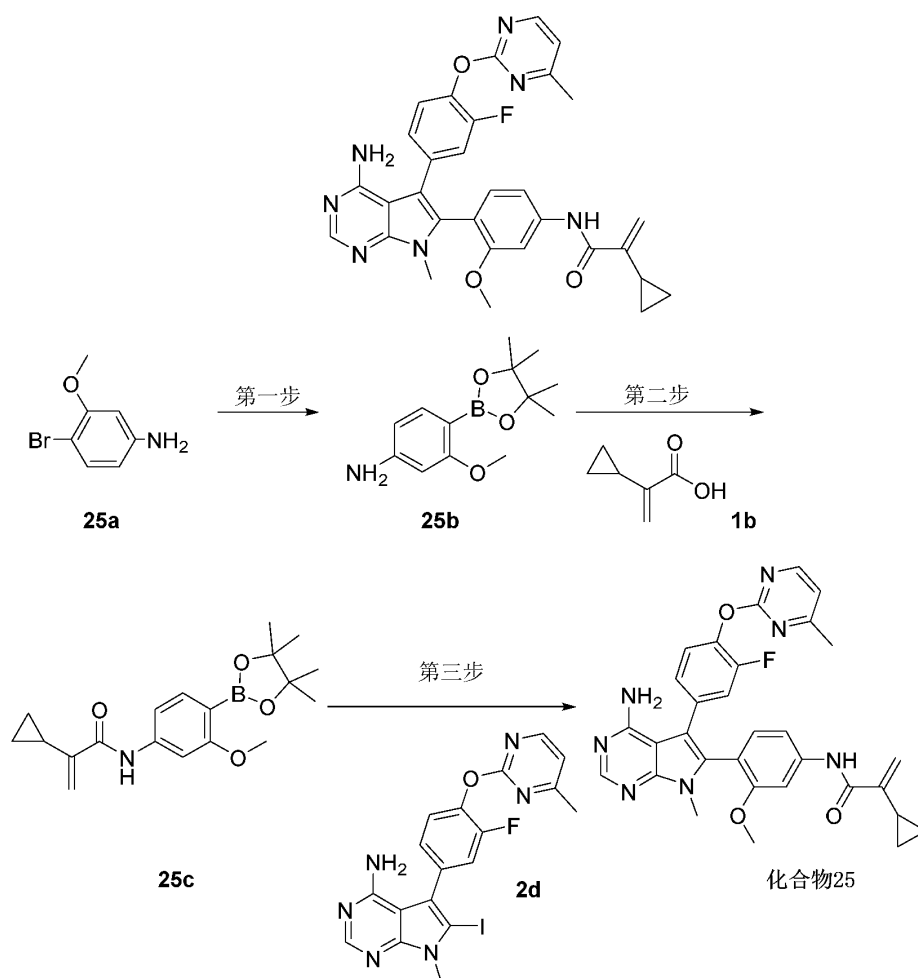
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 11.3$, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.3$, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.83 – 1.75 (m, 1H), 0.79 – 0.74 (m, 2H), 0.57 – 0.51
20 (m, 2H).

LCMS $m/z=571.10$ [M+1].

实施例 25

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲氧基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **25**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-methoxyphenyl)-2-cyclopropylacrylamide



第一步

3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 **25b**

5 3-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline

将化合物 **25a** (2.02 g, 10.0 mmol), 联硼酸频那醇酯 (3.81 g, 15.0 mmol) 加入三乙胺 (40 mL) 中, 加入乙酸钾 (3.00 g, 30.0 mmol)、双三苯基磷二氯化钼 (702 mg, 1.00 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 8 小时后过滤反应液并浓缩, 加入水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到化合物 **25b** (白色固体, 1.0 g, 产率 40%)。

LCMS $m/z=250.10$ [M+1].

第二步

15 2-环丙基-N-(3-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙酰胺

25c

2-cyclopropyl-N-(3-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamide

将化合物 **1b** (584 mg, 5.20 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (1.83 g, 4.80 mmol), 三乙胺 (1.00 g, 10.0 mmol), 室温反应 30 分钟后, 加入化合物 **25b** (1.00 g, 4.0 mmol), 反应瓶置换氮气室温反应 2 小时后, 加入水 (30 mL) 稀释, 加入乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=6:1), 得到化合物 **25c** (白色固体, 600 mg, 产率 43.8%)。

LCMS $m/z=344.20$ [M+1].

第三步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-甲氧基苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **25**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-methoxyphenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d** (200 mg, 0.42 mmol)、化合物 **25c** (187 mg, 0.54 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (5 mL) 中, 加入磷酸钾 (267 mg, 1.26 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (31 mg, 0.042 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 2 小时后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **25** (白色固体, 80 mg, 产率 33.7%)。

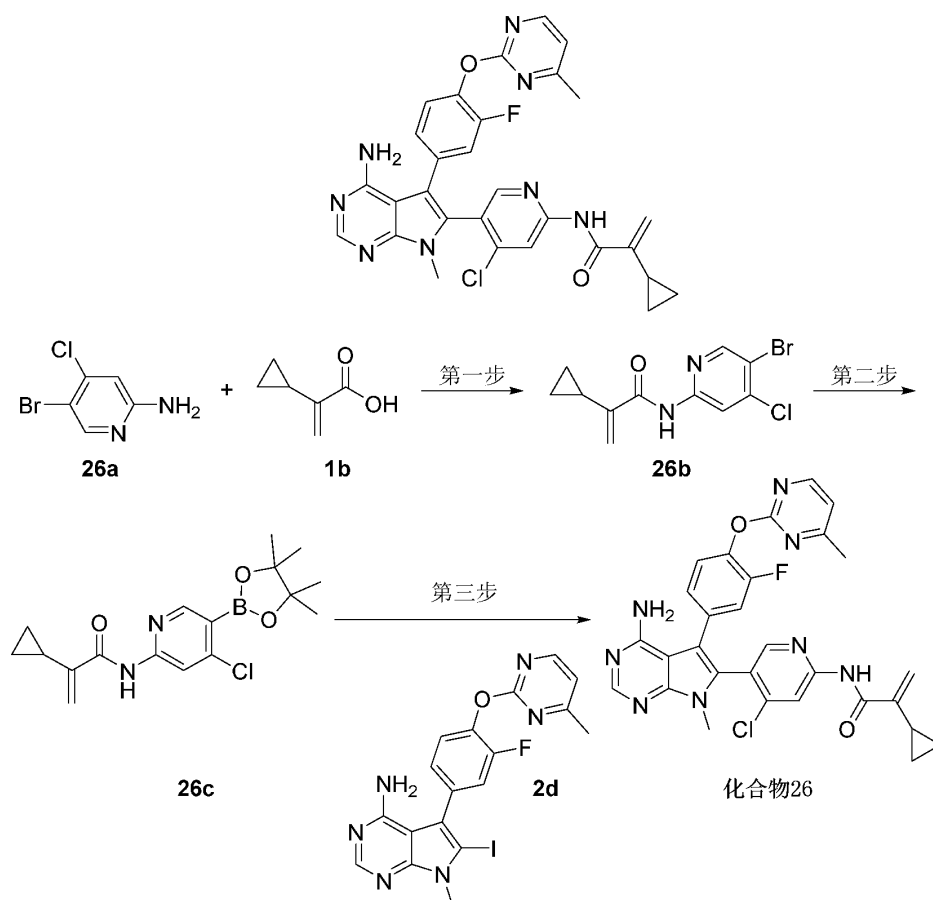
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 5H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 2H), 0.58 – 0.54 (m, 2H).

LCMS $m/z=566.20$ [M+1].

30 实施例 26

N-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氯吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **26**

N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-4-chloropyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide



5 第一步

N-(5-溴-4-氯吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 **26b**

N-(5-bromo-4-chloropyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **1b** (1.00 g, 8.90 mmol)加入二氯甲烷 (27 mL) 中, 冰浴条件下缓慢滴加草酰氯 (1.01 g, 8.00 mmol)和 1 滴 N, N-二甲基甲酰胺, 室温反应至气体不再产生, 然后将混合物于冰浴下缓慢添加到化合物 **26a** (1.85 g, 8.90 mmol)和三乙胺 (9.00 g, 89 mmol)的二氯甲烷 (27 mL) 中, 于室温反应 4 小时。加入水 (40 mL) 萃取, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **26b** (白色固体, 1.75 g, 产率 65.5%)。

LCMS $m/z=302.90$ [M+1].

15

第二步

N-(4-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 **26c**

N-(4-chloro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide

- 5 将化合物 **26b** (1.00 g, 3.30 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.27 g, 5.00 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 加入乙酸钾 (981 mg, 10.0 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (244 mg, 0.33 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 95 °C 油浴锅中反应, 反应 5 小时后浓缩反应液, 加入水 (40 mL) 和乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 有机层经盐水 (40 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=6:1), 得到化合物 **26c** (白色固体, 440 mg, 产率 38%)。

LCMS m/z=349.10 [M+1].

第三步

- 15 N-(5-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-4-氯吡啶-2-基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **26**

N-(5-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-4-chloropyridin-2-yl)-2-cyclopropylacrylamide

- 20 将化合物 **2d** (470 mg, 1.10 mmol)、化合物 **26c** (500 mg, 1.43 mmol), 溶于四氢呋喃:水=10:1 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (415 mg, 3.00 mmol)、XPhos Pd G4 (86 mg, 0.10 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 60 °C 油浴锅中反应 2 小时后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 得到化合物 **26** (白色固体, 30 mg, 产率 5.3%)。

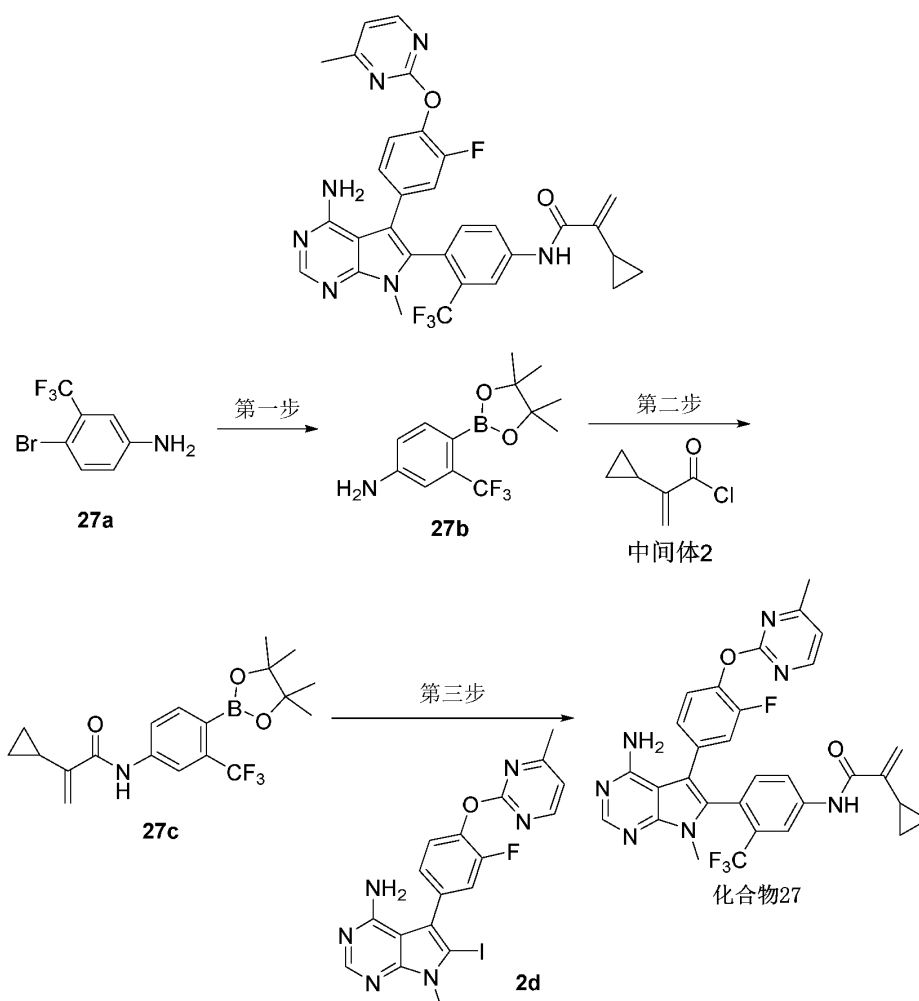
- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 – 7.69 (m, 2H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 0.81 – 0.75 (m, 2H), 0.57 – 0.53 (m, 2H).

LCMS m/z=571.10 [M+1].

30 实施例 27

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **27**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide



5 第一步

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **27b**

4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trifluoromethyl)aniline

- 将化合物 **27a** (25 g, 87.1 mmol), 联硼酸频那醇酯 (33.2 g, 130 mmol) 加入三乙胺 (40 mL) 中, 加入乙酸钾 (25.6 g, 261 mmol)、双三苯基磷二氯化钯 (6.37 g, 8.71 mmol),
- 10 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 8 小时后过滤反应液并浓缩, 加入水 (300 mL) 和乙酸乙酯 (3×150 mL) 并分离各层, 有机层经盐水 (400 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到化合物 **27b** (白色固体, 12.5 g, 产率 50%)。

LCMS m/z =288.10 [M+1].

第二步

2-环丙基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)丙烯酰胺 **27c**

- 5 2-cyclopropyl-N-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)acrylamide

将化合物 **27b** (5.6 g, 19.5 mmol)、吡啶 (16 mL, 195 mmol), 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, 体系冷却至零度下缓慢加入中间体 **2** (3.8 g, 29.2 mmol), 体系升至室温反应, 反应结束后加入水 (100 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **27c** (黄色油状, 1.62 g, 产率 22%)。

LCMS m/z =382.20 [M+1].

第三步

- 15 N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **27**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

- 将化合物 **2d** (520 mg, 1.09 mmol)、化合物 **27c** (500 mg, 1.31 mmol), 溶于 1,4-二氧六环:水=2:1 (7.5 mL) 中, 加入碳酸钾 (605 mg, 4.37 mmol)、XPhos Pd G4 (94 mg, 0.109 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 2 小时后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=30:1), 得到化合物 **27** (白色固体, 60 mg, 产率 9%)。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 0.86 – 0.74 (m, 2H), 0.62 – 0.51 (m, 2H).

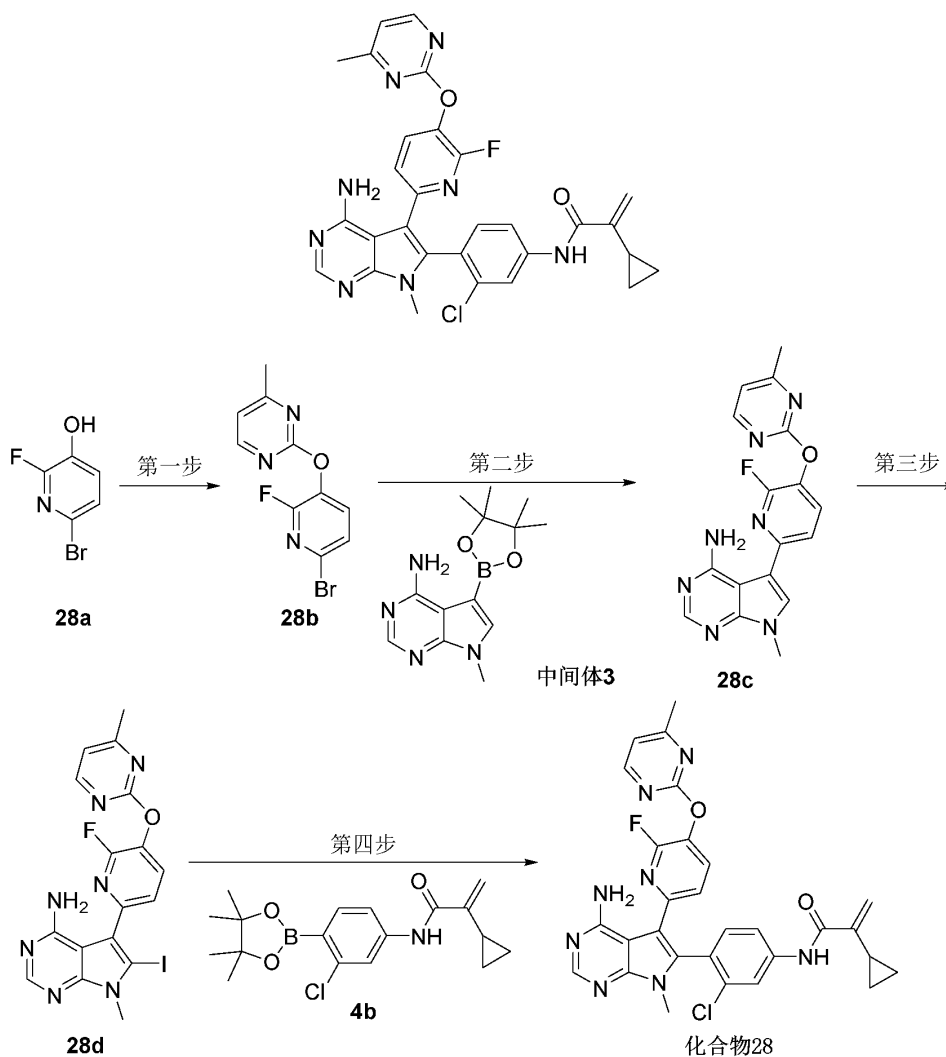
- 30 LCMS m/z =604.20 [M+1].

实施例 28

N-(4-(4-氨基-5-(6-氟-5-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **28**

N-(4-(4-amino-5-(6-fluoro-5-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-chlorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide

5



第一步

2-((6-溴-2-氟吡啶-3-基)氧基)-4-甲基嘧啶 **28b**

2-((6-bromo-2-fluoropyridin-3-yl)oxy)-4-methylpyrimidine

10 将化合物 **28a** (5 g, 26 mmol)、2-氯-4-甲基嘧啶 (3.35 g, 26 mmol)、氢氧化钾 (1.46 g, 26 mmol) 加入二甲基亚砜 (100 mL) 中, 混合物于 100 °C 油浴锅加热反应 4 小时。冷却至室温反应加入水 (100 mL) 和乙酸乙酯 (3×100 mL) 并分离各层, 有机层经盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥并浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=6:1), 得到化合

物 **28b** (白色固体, 2 g, 产率 25 %)。

LCMS $m/z=283.90$ [M+1].

第二步

- 5 5-(6-氟-5-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **28c**

5-(6-fluoro-5-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

- 中间体 **3** (6.34 g, 17 mmol), 化合物 **28b** (3.2 g, 11.3 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=5:1 (55 mL) 中, 加入磷酸钾 (7.2 g, 33.9 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (830 mg, 1.13 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 4 小时后加入水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **28c** (黄色固体, 2.1 g, 产率 41 %)。

- 15 LCMS $m/z=352.10$ [M+1].

第三步

5-(6-氟-5-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 **28d**

- 20 5-(6-fluoro-5-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine

- 将化合物 **28c** (2.085 g, 4.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1.1 mL, 13.8 mmol), 降温至 0 °C 后, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (1.56 g, 6.9 mmol), 反应瓶置换氮气后反应 3 小时, 反应体系用亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:甲醇=8:1), 得到化合物 **28d** (黄色固体, 600 mg, 产率 27%)。

LCMS $m/z=478.10$ [M+1].

- 30 第四步

N-(4-(4-氨基-5-(6-氟-5-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)吡啶-2-基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-氯苯基)-2-环丙基丙烯酸酰胺 化合物 **28**

N-(4-(4-amino-5-(6-fluoro-5-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)pyridin-2-yl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-chlorophenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **28d** (550 mg, 1.15 mmol)、化合物 **4b** (600 mg, 1.73 mmol), 溶于 1,4-二氧六环:水=10:1 (11 mL) 中, 加入碳酸铯 (1.13 g, 3.46 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钾二氯甲烷络合物 (95 mg, 0.115 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 2 小时后加入水 (5 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=30:1), 反相柱色谱纯化后得到化合物 **28** (白色固体, 110 mg, 产率 17%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.82 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.77 (s, 1H), 0.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 0.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H).

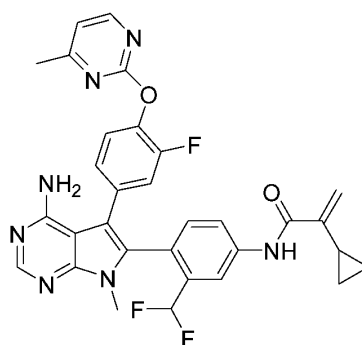
LCMS *m/z*=571.20 [*M*+1].

15

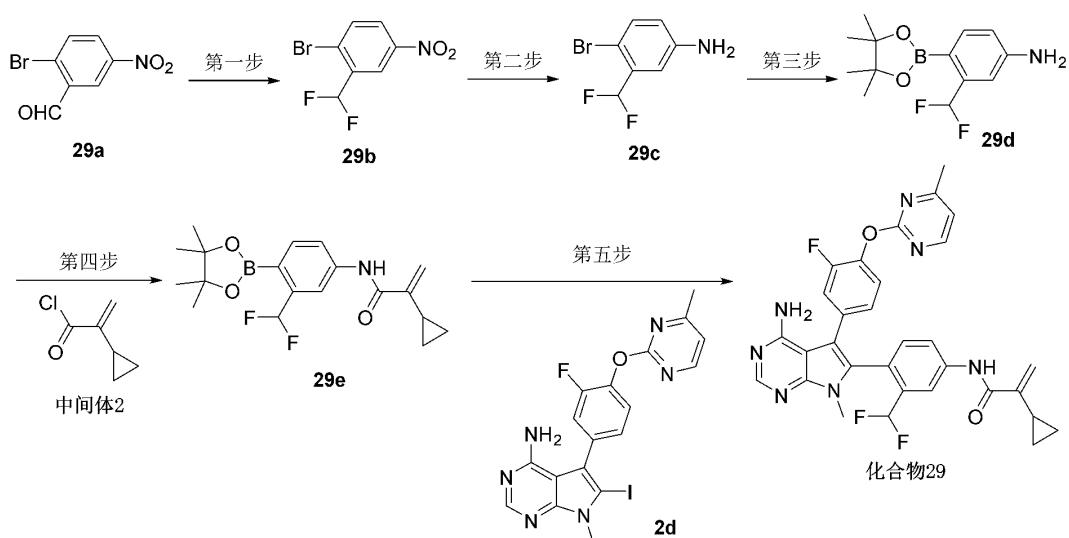
实施例 29

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-3-(二氟甲基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **29**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)-3-(difluoromethyl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide



20



第一步

1-溴-2-(二氟甲基)-4-硝基苯 **29b**

1-bromo-2-(difluoromethyl)-4-nitrobenzene

- 5 将 2-溴-5-硝基苯甲醛化合物 **29a** (5.0 g, 21.7 mmol) 加入二氯甲烷 (100 mL) 中, 0 °C 下缓慢滴加二乙胺基三氟化硫 (DAST) (17.2 mL, 130 mmol), 转至室温反应 3 小时后。加入水 (150 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (200 mL × 2) 萃取, 有机层经盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗品化合物 **29b** (黄色液体), 无需纯化, 直接进行下一步反应。

10 LCMS $m/z=254.01$ [M+2].

第二步

4-溴-3-(二氟甲基)苯胺 **29c**

4-bromo-3-(difluoromethyl)aniline

- 15 将化合物 **29b** (5.6 g, 22.2 mmol) 溶于四氢呋喃:乙醇=1:1 (140 mL) 中, 加入氯化铵 (12.0 g, 222 mmol)、锌粉 (14.5 g, 222 mmol), 反应瓶置换氮气后于室温下反应 4 小时, 反应结束后, 过滤反应体系, 浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **29c** (棕色固体, 1.6 g, 产率 32.7%)。

LCMS $m/z=222.90$ [M+2].

20

第三步

3-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 **29d**

3-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)aniline

将化合物 **29c** (1.4 g, 6.3 mmol) 溶于三乙胺 (30mL) 中、加入联硼酸频那醇酯 (2.4 g, 9.5 mmol)、双三苯基磷二氯化铍 (892 mg, 1.2 mmol)、醋酸钾 (1.87 g, 19 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 2 小时后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 得到化合物 **29d** (棕色液体, 1.9 g, 产率 90%)。

LCMS m/z=270.91 [M+1].

第四步

2-环丙基-N-(3-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙烯酰胺 **29e**

2-cyclopropyl-N-(3-(difluoromethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamide

将化合物 **29d** (1.4 g, 5.2 mmol)、吡啶 (4.2 mL, 52mmol), 溶于二氯甲烷 (25 mL) 中, 体系冷却至零度下缓慢加入中间体 **2** (1.015 g, 8.8 mmol), 体系升至室温反应, 反应结束后加入水 (30 mL) 淬灭, 加入二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **29e** (黄色固体, 400 mg, 产率 20%)。

LCMS m/z=384.20 [M+1].

第五步

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((4-甲基嘧啶-2-基)氧基)苯基)-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-3-(二氟甲基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **29**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((4-methylpyrimidin-2-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-3-(difluoromethyl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **2d** (414 mg, 0.87 mmol)、化合物 **29e** (400 mg, 1.0 mmol), 溶于 1,4-二氧六环:水=2:1 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (480 mg, 3.48 mmol)、XPhos-Pd-G4 (75 mg, 0.08 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 100 °C 油浴锅中反应, 反应结束后加入水 (8 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯:

甲醇=30:1)，得到化合物 **29**（白色固体，20 mg，产率 3.9%）。

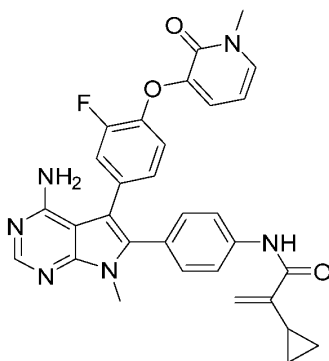
^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.38 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.72 – 0.63 (m, 2H)..

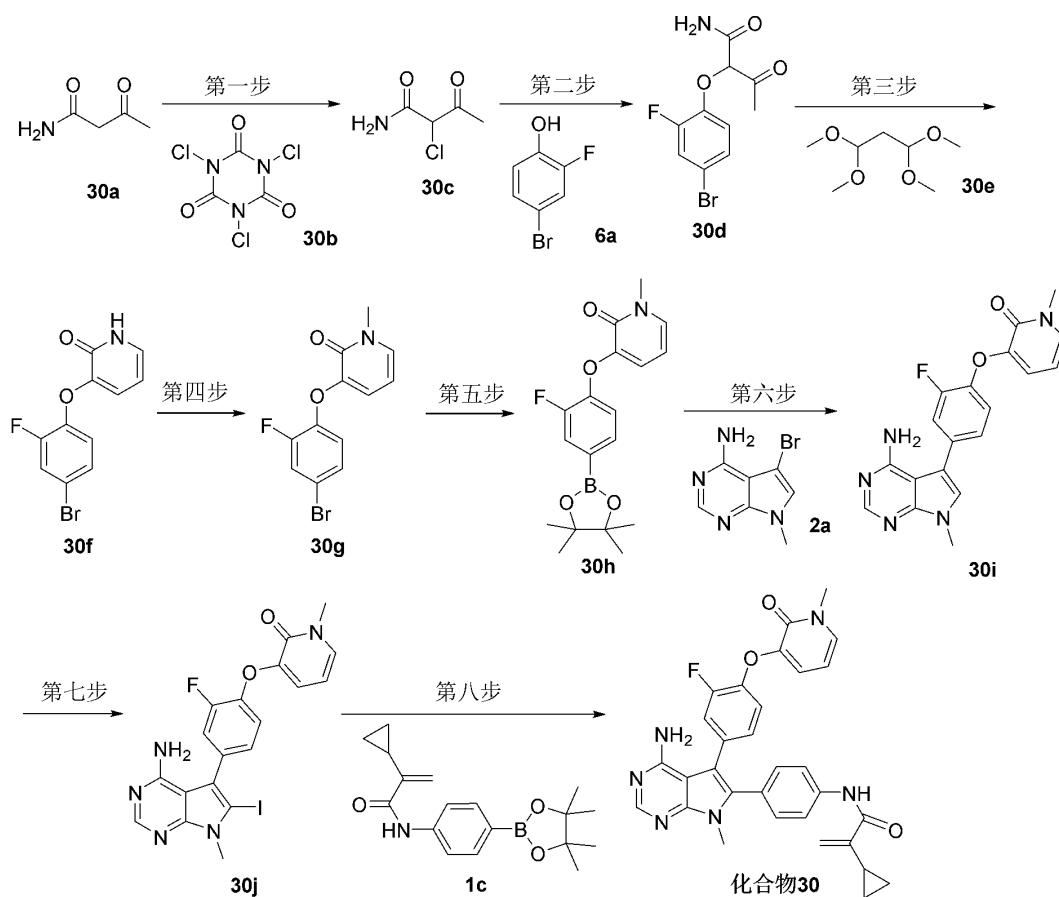
LCMS m/z =586.20 [M+1].

实施例 30

10 N-（4-（4-氨基-5-（3-氟-4-（（1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基）氧基）苯基）-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-6-基）苯基]-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **30**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide





第一步:

2-氯-3-氧代丁酰胺 **30c**

2-chloro-3-oxobutanamide

- 5 在 0 °C 下将三氯异氰尿酸化合物 **30b** (2.33 g, 10.3 mmol) 加入乙酰乙酸酰胺化合物 **30a** (3.03 g, 30 mmol)、硫酸氢钠 (1.02 g, 7.5 mmol) 和四氢呋喃 (70 mL) 的溶液中, 并在 0 °C 下搅拌 1 小时。过滤减压浓缩, 得到 2-氯 3-氧代丁酰胺化合物 **30c** (白色固体, 4.2 g, 产率 99%)。

LCMS $m/z=136.01$ [M+1].

10

第二步:

2-(4-溴-2-氟苯氧基)-3-氧代丁酰胺 **30d**

2-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-3-oxobutanamide

- 15 在氮气下, 将 2-氯-3-氧代丁酰胺化合物 **30c** (1 g, 7.4 mmol)、4-溴-2-氟苯酚化合物 **6a** (1.42 g, 7.4 mmol) 和三乙胺 (1.2 mL, 8.14 mmol) 加入 N, N-二甲基甲酰胺 (20

mL) 中, 并在 80 °C 下搅拌 6 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (80 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (30 mL), 萃取有机相用盐酸水溶液 (20 mL, 1mol/L) 洗涤两次, 用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品经柱层析纯化得到化合物 **30d** (粉色固体, 1.254 g, 产率 58%)。

5 LCMS m/z=289.97 [M+1].

第三步:

3-(4-溴-2-氟苯氧基)吡啶-2(1H)-酮 **30f**

3-(4-bromo-2-fluorophenoxy)pyridin-2(1H)-one

10 在氮气气氛下, 将 2-(4-溴-2-氟苯氧基)-3-氧代丁酰胺 **30d** (3.654 g, 16.024 mmol) 和 1, 1, 3, 3-四甲氧基丙烷 **30e** (3.955 g, 24.09 mmol) 加入到 25%溴化氢的乙酸溶液 (50 mL) 中, 在 100 °C 搅拌 2 小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯 (150 mL) 和饱和氯化钠水溶液 (50 mL), 萃取有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 洗涤两次, 用饱和氯化钠溶液 (50 mL) 洗涤一次; 合并有机相后无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 柱层析纯化得到化合物 **30f** (白色固体, 3.915 g, 产率 86%)。

15 LCMS m/z=283.96 [M+1].

第四步:

3-(4-溴-2-氟苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 **30g**

20 3-(4-bromo-2-fluorophenoxy)-1-methylpyridin-2(1H)-one

向圆底烧瓶中加入化合物 **30f** (530 mg, 1.76 mmol) 溶于丙酮 (18 mL) 中, 之后向体系内加入碳酸钾 (980 mg, 7.04 mmol) 和碘甲烷 (380 mg, 2.64 mmol), 室温下反应 12 小时。过滤后减压浓缩得到化合物 **30g** (灰色固体, 530 mg, 产率 99%)。

LCMS m/z=297.98 [M+1].

25

第五步:

3-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 **30h**

30 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-1-methylpyridin-2(1H)-one

将化合物 **30g** (530 mg, 1.76 mmol)、联硼酸频那醇酯 (670 mg, 2.64 mmol)、醋酸钾 (520 mg, 5.28mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 然后加入 1,1-双(二苯基膦)

二茂铁二氯化钼 (130 mg, 0.176 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应 3 小时后加入水 (20 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 3×20 mL 洗涤 (, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **30h** (黄色油状, 160 mg, 产率 26%)。

5 LCMS m/z=346.18 [M+1].

第六步:

3-(4-(4-氨基-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 **30i**

10 3-(4-(4-amino-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenoxy)-1-methylpyridin-2(1H)-one

将化合物 **30h** (680 mg, 1.97 mmol)、化合物 **2a** (450 mg, 1.97 mmol)、磷酸钾 (1.25 g, 5.9 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺:水=20:1 (11 mL) 中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钼 (150 mg, 0.197 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反应 3 小时后加入水 (20 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到化合物 **30i** (灰色固体, 400 mg, 产率 55%)。

LCMS m/z=366.13 [M+1].

20

第七步:

3-(4-(4-氨基-6-碘-7-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)-2-氟苯氧基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 **30j**

25 3-(4-(4-amino-6-iodo-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-fluorophenoxy)-1-methylpyridin-2(1H)-one

将化合物 **30i** (400 mg, 1.069 mmol) 溶解于二氯甲烷 (12 mL) 中, 体系内加入三氟乙酸 (375 mg, 3.287 mmol), 将体系冷却至 0 °C 后, 缓慢加入 N-碘代丁二酰亚胺 (372 mg, 1.64 mmol), 体系升至室温反应 2 小时后, 用饱和亚硫酸钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 体系用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取, 萃取完成后有机相用饱和食盐水 (3×20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩, 粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=20:1), 得到化合物 **30j** (棕色固体, 100 mg, 产率 24%)。

30

LCMS $m/z=492.10$ $[M+1]$.

第八步:

N-(4-(4-氨基-5-(3-氟-4-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氧基)苯基)-7-
5 甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-2-环丙基丙烯酰胺 化合物 **30**

N-(4-(4-amino-5-(3-fluoro-4-((1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)oxy)phenyl)-7-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)-2-cyclopropylacrylamide

将化合物 **30j** (100 mg, 0.2 mmol)、化合物 **1c** (64 mg, 0.2 mmol) 溶于 N, N-二
甲基甲酰胺:水=20:1 (5.5 mL) 中, 加入磷酸钾 (130 mg, 0.6 mmol)、1,1-双(二苯基膦)
10 二茂铁二氯化钼 (15 mg, 0.02 mmol), 反应瓶置换氮气后置于 90 °C 油浴锅中反应, 反
应 3 小时后加入水 (10 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取, 萃取完成后有机
相用饱和食盐水 (3×15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 合并有机相并减压浓缩,
粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷:甲醇=10:1) 得到粗品, 粗品经反相柱层析纯化, 得到化
合物 **30** (白色固体, 30 mg, 产率 27%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H),
7.58 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.13
(dd, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.04 – 6.81 (m, 2H), 6.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.15 – 5.75 (s, 2H),
5.64 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.75 (dq, $J = 8.5, 5.2, 4.4$ Hz, 1H), 0.82 –
0.73 (m, 2H), 0.59 – 0.51 (m, 2H).

20 LCMS $m/z=551.20$ $[M+1]$.

生物试验

1. FGFR1-4 酶学研究

采用 HTRF 方法 (PerkinElmer, 62TK0PEJ) 检测化合物对 FGFR1、2、3、4 酶活的
25 抑制情况。用缓冲溶液制备 2×酶和 2×底物/ATP 混合溶液。其中, FGFR1 酶 (Carna,
08-133)、底物 (TK)、ATP 的终浓度分别为 0.10 nM、1 μM 和 40 μM ; FGFR2 (Carna,
08-134)、底物 (TK)、ATP 的终浓度分别为 0.08 nM、1 μM 和 20 μM ; FGFR3 (Carna,
08-135)、底物 (TK)、ATP 的终浓度分别为 0.30 nM、1 μM 和 50 μM ; FGFR4 (Carna,
08-136)、底物 (TK)、ATP 的终浓度分别为 10 nM、1 μM 和 50 μM 。使用 DMSO 将化
30 合物母液稀释至 100×工作浓度。用 Echo 将 50 nL/孔化合物转移至 384 孔板中, 每个浓
度 2 个复孔。将 2.5 μL /孔的 2×酶溶液添加至反应孔中混合, 25°C 下孵育 10 min。将
2.5 μL /孔的 2×底物/ATP 溶液添加至反应孔中, 25°C 下孵育 50 min。用检测缓冲液 (含

EDTA) 配制 2×链霉亲和素-XL665/Cryptate-抗体混合溶液。将 5 μL/孔的激酶检测试剂添加至反应孔中, 25℃孵育 60 min。用多功能酶标仪读取 620 nm (Cryptate)和 665 nm (XL665)的荧光信号。利用 GraphPad 非线性拟合公式计算化合物 IC₅₀ (半数抑制浓度), $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC50-X) \times HillSlope)})$, X: 化合物浓度的对数值;

5 Y: 化合物抑制率 (% inhibition)。结果如下:

受试物对 FGFR1-4 激酶的抑制活性				
受试物	FGFR1 IC ₅₀	FGFR2 IC ₅₀	FGFR3 IC ₅₀	FGFR4 IC ₅₀
	(nM)	(nM)	(nM)	(nM)
对照例	553.2	8.4	612.4	>1000
化合物 1	>1000	23.8	>1000	>1000
化合物 2	407.4	12.0	149.1	>1000
化合物 4	164.9	1.7	64.2	>1000
化合物 5	550.1	7.3	246.2	>1000
化合物 9	>1000	65.5	>1000	>1000

注: 对照例为专利 WO2020231990A1 的化合物 343, 其按照化合物 343 的制备方法得到。

结果表明: 相对于 FGFR1 和 FGFR4, 本发明化合物对 FGFR2 和/或 FGFR3 具有显著的抑制活性和高选择性。

10

2. FGFR2 和 FGFR3 突变酶学研究

采用 HTRF 方法 (PerkinElmer, 62TK0PEJ) 检测化合物对 FGFR2 和 FGFR3 突变酶活的抑制情况。用缓冲溶液制备 2×酶和 2×底物/ATP 混合溶液, 具体的反应体系如下表所示。

突变激酶	激酶工作浓度	底物工作浓度	ATP 工作浓度
	(nM)	(μM)	(μM)
FGFR2 V564I	0.03	1	20
FGFR2 V564F	0.02	1	15
FGFR2 N549H	0.02	1	9
FGFR3 K650M	0.10	1	12
FGFR3 V555M	0.55	1	20
FGFR2 V564I	0.03	1	20

使用 DMSO 将化合物母液稀释至 100×工作浓度。用 Echo 将 50 nL/孔化合物转移至 384 孔板中，每个浓度 2 个复孔。将 2.5 μL/孔的 2×激酶溶液添加至反应孔中混合，25℃下孵育 10 min。将 2.5 μL/孔的 2×底物/ATP 溶液添加至反应孔中，25℃下孵育 50 min。用检测缓冲液（含 EDTA）配制 2×链霉亲和素-XL665/Cryptate-抗体混合溶液。将 5 μL/孔的激酶检测试剂添加至反应孔中，25℃孵育 60 min。用多功能酶标仪读取 620 nm (Cryptate)和 665 nm (XL665)的荧光信号。根据测试结果计算抑制率，抑制率（% Inhibition）=（信号阴性对照-信号化合物）/（信号阴性对照-信号阳性对照）*100 %。利用 GraphPad 非线性拟合公式计算化合物 IC50（半数抑制浓度）， $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC50-X) \times HillSlope)})$ ，X: 化合物浓度的对数值；Y: 化合物抑制率（% inhibition）。结果如下：

突变激酶	对照例	化合物 4
FGFR2 V564I IC ₅₀ (nM)	104.2	15.0
FGFR2 V564F IC ₅₀ (nM)	0.9	0.5
FGFR2 N549H IC ₅₀ (nM)	16.7	5.2
FGFR3 K650M IC ₅₀ (nM)	>1000	270.7
FGFR3 V555M IC ₅₀ (nM)	773.9	120.1

注：对照例为专利 WO2020231990A1 的化合物 343，其按照化合物 343 的制备方法得到。

结果表明：本发明化合物对 FGFR2、FGFR3 不同突变，相比对照化合物具有更显著的抑制活性。表明本发明化合物能够克服获得性耐药。

15

3. 小鼠脑组织药代动力学研究

称取适量受试物，使用 10%DMSO+5%HS-15+85%Saline 将受试物配制成 1 mg/mL 的透明澄清溶液，用于灌胃给药。取健康雄性 ICR 小鼠（维通利华，SPF 级）24 只，每个时间点 3 只动物。灌胃给予受试物（10 mg/kg）于给药后 15 min、0.5、1、2、4、6、8、24 h 采血。血样经 EDTA-K2 抗凝后于 4℃，6000 g，离心 5 min 分离出血浆于-70℃保存待测，采血后处死动物采集脑脊液于-70℃保存待测，脑组织以冰冷的生理盐水冲洗残留血液，吸水纸吸干后于-70℃保存待测。采用 LC-MS/MS 法测定血浆/脑脊液/脑组织内指定化合物药物浓度（内标为格列齐特）；Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数。结果如下：

ICR 小鼠灌胃给予受试物后的血浆/脑脊液/脑组织浓度数据表

受试物	部位	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL 或 ng/g)	AUC _{0-t} (h*ng/mL 或 h*ng/g)
对照例	血浆	1.3	0.3	6097	9914
	脑脊液	/	0.5	9.5	4.9
	脑组织	/	0.5	38.8	48
化合物 1	血浆	3.1	1	6240	50857
	脑脊液	6.3	0.5	44.5	59
	脑组织	3	1	116	524
化合物 4	血浆	1.8	0.5	5010	21966
	脑脊液	/	1	6.3	9
	脑组织	1.7	1	97.3	277

注：对照例为专利 WO2020231990A1 的化合物 343，其按照化合物 343 的制备方法得到。

结果表明：本发明化合物比对照化合物具有更优的药代动力学特征和更优的血脑屏障穿透能力。

5

4. 大鼠体内药代动力学研究

称取适量受试物，使用 10%DMSO+5%HS-15+85%Saline 将受试物配制成 0.5 mg/mL 的透明澄清溶液，用于静脉给药；使用 10%DMSO+5%HS-15+85%Saline 将受试物配制成 1 mg/mL 均匀混悬药液，用于灌胃给药。取健康雄性 SD 大鼠（维通利华，SPF 级）6 只，静脉和灌胃给药组动物分别为 3 只，每个时间点 3 只动物，经颈静脉采血。静脉给予受试物（1 mg/kg）于给药后 5 min、15 min、0.5、1、2、4、8、24 h 采血，灌胃给予受试物（5 mg/kg）于给药后 15 min、0.5、1、2、4、6、8、24 h 采血。血样经 EDTA-K2 抗凝后于 4℃，6000 g，离心 5 min 分离出血浆，所有血浆样本于-70℃保存待测。采用 LC-MS/MS 法测定血浆内受试物药物浓度（内标为格列齐特），Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数。灌胃给药的结果如下：

SD 大鼠灌胃给予 5 mg/kg 受试物后的血药浓度和 PK 参数				
受试物	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	F (%)
对照例	1.1	136	228	16.3

化合物 1	1.9	938	3193	90.8
化合物 4	0.9	273	787	24.2

注：对照例为专利 WO2020231990A1 的化合物 343，其按照化合物 343 的制备方法得到。

结果表明：本发明化合物比对照化合物具有更优的药代动力学特征。

5 5. 犬体内药代动力学研究

称取适量受试物,使用 10%DMSO+5%HS-15+85%Saline 将受试物配制成 0.5 mg/mL 的透明澄清溶液,用于静脉给药。使用 10%DMSO+5%HS-15+85%Saline 将受试物配制成 0.6 mg/mL 均匀混悬药液,用于灌胃给药。取健康雄性比格犬(维通利华, SPF 级) 6 只,静脉和灌胃给药组动物分别为 3 只,每个时间点 3 只动物,经前肢静脉采血。静脉给予受试物(1 mg/kg)于给药后 5 min、15 min、0.5、1、2、4、8、24h 采血,灌胃给予受试物(3 mg/kg)于给药后 15 min、0.5、1、2、4、6、8、24h 采血。血样经 EDTA-K2 抗凝后于 4℃, 3200 g, 离心 10 min 分离出血浆,所有血浆样本于-70℃保存待测。采用 LC-MS/MS 法测定血浆内受试物药物浓度(内标为格列齐特), Winnolin 8.3 非房室模型计算主要药动学参数。

15 结果表明：本发明化合物比对照化合物具有更优的药代动力学特征。

6. 荷瘤小鼠血清磷浓度研究

人子宫内膜腺癌细胞 AN3CA(普诺赛, CL-0505)培养于含 10%胎牛血清和 1%青链霉素的 MEM 培养基中。当细胞呈指数生长期时,胰酶消化、收集细胞,计数后接种于雌性 BALB/c Nude 裸小鼠腋下,接种细胞量为 2.5–5×10⁶/只,接种体积为 100 μL。待肿瘤生长至 150 mm³左右时,依据瘤体积大小进行随机分组,每组 6 只。使用 0.5% MC/2% TPGS 配制受试化合物,按照给药体积 10 mL/kg 进行灌胃给药。末次给药后,从小鼠眼眶静脉丛采集血样,离心后收集血清进行磷浓度检测。分组给药方案及结果详见下表。

分组给药方案				
试验组	处理方式	受试物	给药方案	结果
试验一	给药共 6 天,	空白组	0.5% MC/2% TPGS, BID	如图 1 所示
	末次给药后 2	福巴替尼	2 mg/kg, TID	
	小时采血	化合物 1	30 mg/kg, BID	

	给药共 13 天，	空白组	0.5% MC/2% TPGS, BID	如图 2 所示
试验二	末次给药后 1	福巴替尼	2 mg/kg, TID	
	小时采血	化合物 4	10 mg/kg, BID	

注：对照例为专利 WO2020231990A1 的化合物 **343**，其按照化合物 **343** 的制备方法得到。

结果表明：本发明化合物给药组的血清磷水平均显著低于第一代 FGFR2 抑制剂福巴替尼（Futibatinib）给药组。表明本发明化合物具有显著的安全性。

5

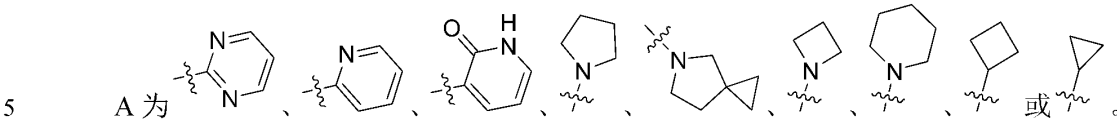
本发明说明书对具体实施方案进行了详细描述，本领域技术人员应认识到，上述实施方案是示例性的，不能理解为对本发明的限制，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，通过对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰获得技术方案也落在本发明的权利要求书的保护范围内。

10

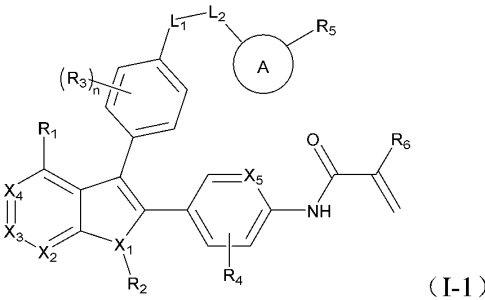
m 为 1、2、3 或 4;

p 为 0、1 或 2。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中：



3、根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，所述化合物具有式 (I-1) 所示的结构：



其中：

10 X₁ 为 N;

X₂ 为 N;

X₃ 为 CH;

X₄ 为 N;

X₅ 为 CH 或 N;

15 R₁ 为 NH₂;

R₂ 为 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 各自独立地为 H、卤素、氰基或 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

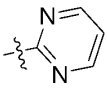
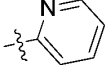
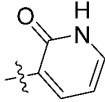
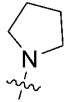
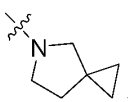
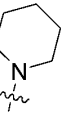
R₄ 为 H 或卤素;

20 R₅ 为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选地被 1 至 3 个选自卤素或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代;

R₆ 为 C₃₋₆ 环烷基;

L₁ 为 O;

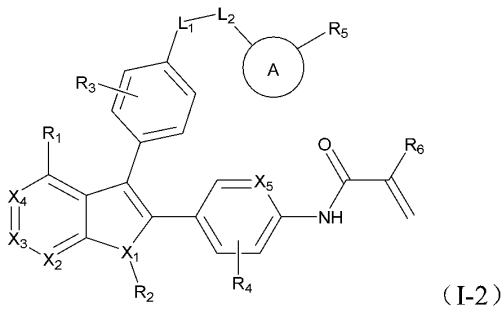
L₂ 为键或 ;

A 为 、、、、、 或 ;

n 为 0、1、2 或 3。

4、根据权利要求 3 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，

5 所述化合物具有式 (I-2) 所示的结构：



其中：

X₁ 为 N；

X₂ 为 N；

10 X₃ 为 CH；

X₄ 为 N；

X₅ 为 CH 或 N；

R₁ 为 NH₂；

R₂ 为 C₁₋₆ 烷基；

15 R₃ 为 H、卤素、氰基或 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

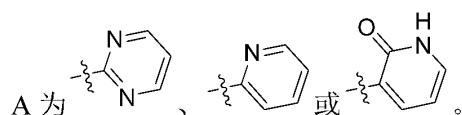
R₄ 为 H 或卤素；

R₅ 为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选地被 1 至 3 个选自卤素或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；

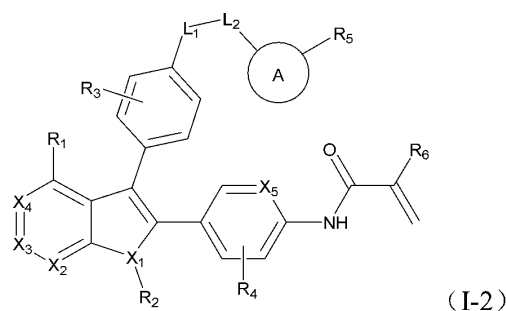
R₆ 为 ；

20 L₁ 为 O；

L₂ 为键；



5、根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，所述化合物具有式 (I-2) 所示的结构：



5 其中：

X₁ 为 N；

X₂ 为 N；

X₃ 为 CH；

X₄ 为 N；

10 X₅ 为 CH 或 N；

R₁ 为 NH₂；

R₂ 为 C₁₋₆ 烷基；

R₃ 为 H、卤素、氰基或 C₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

R₄ 为 H 或卤素；

15 R₅ 为 H、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基任选地被 1 至 3 个选自卤素或 C₁₋₆ 烷基的取代基取代；



L₁ 为 -O(CO)-；

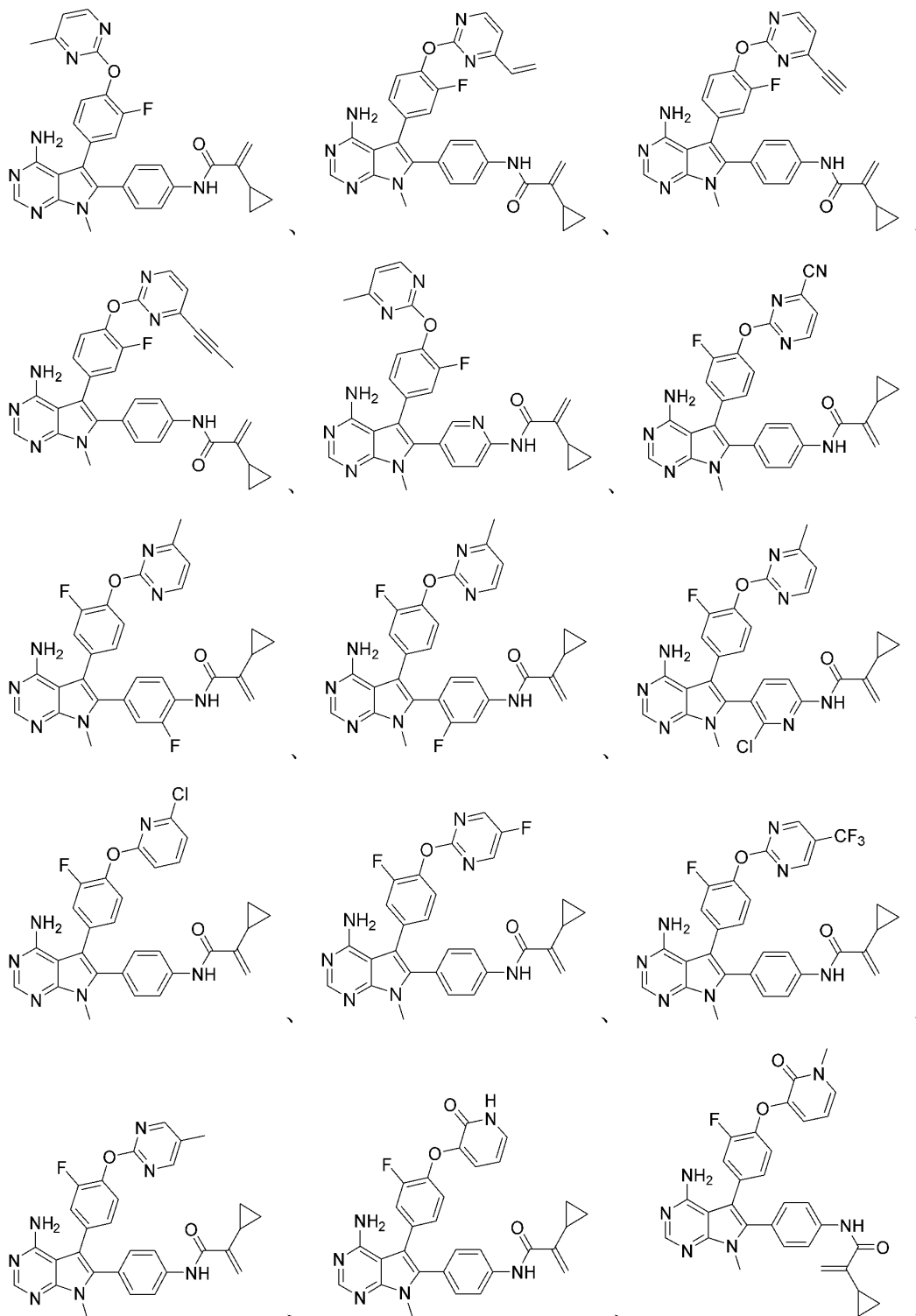
L₂ 为键、NR_{L2} 或 C₁₋₆ 烷基；

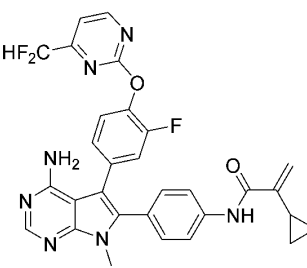
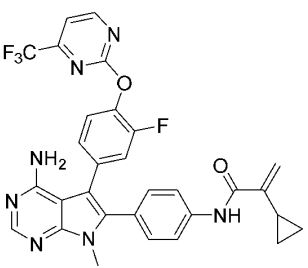
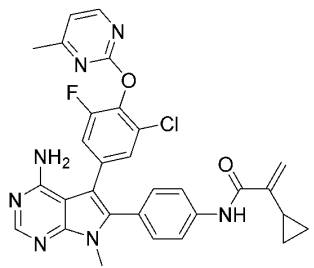
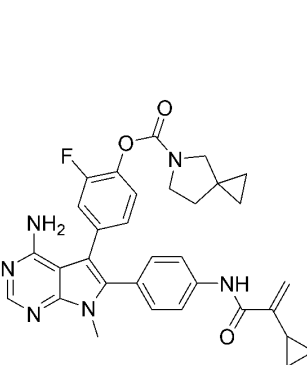
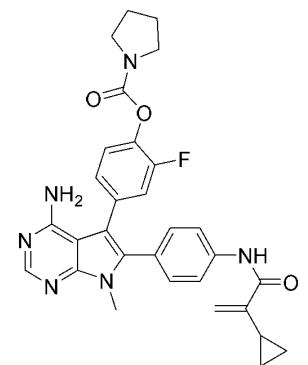
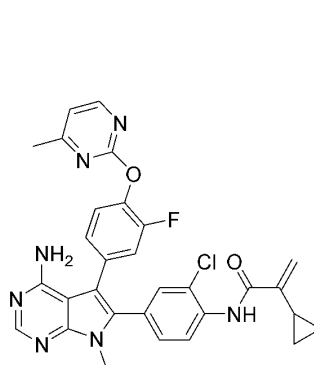
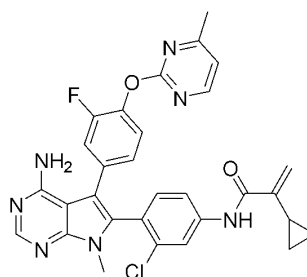
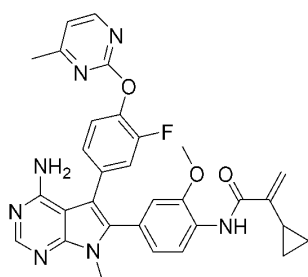
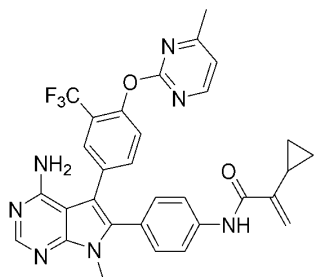
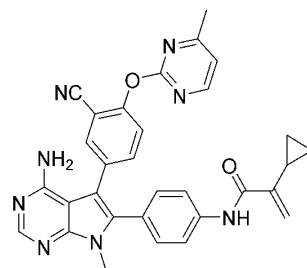
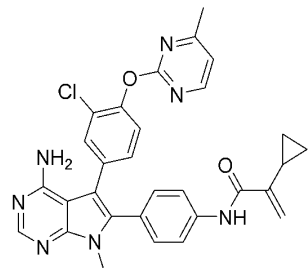
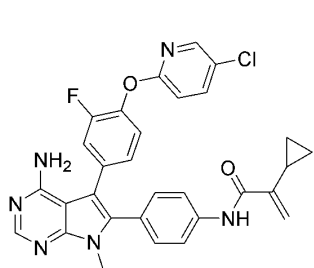
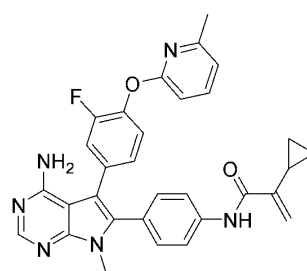
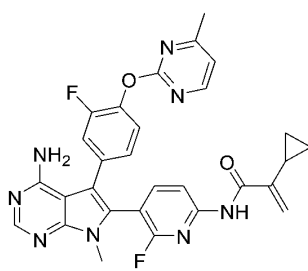
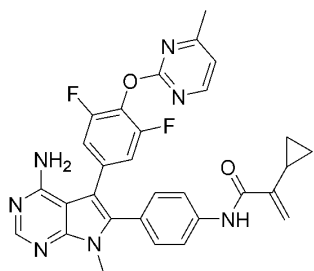
20 R_{L2} 为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

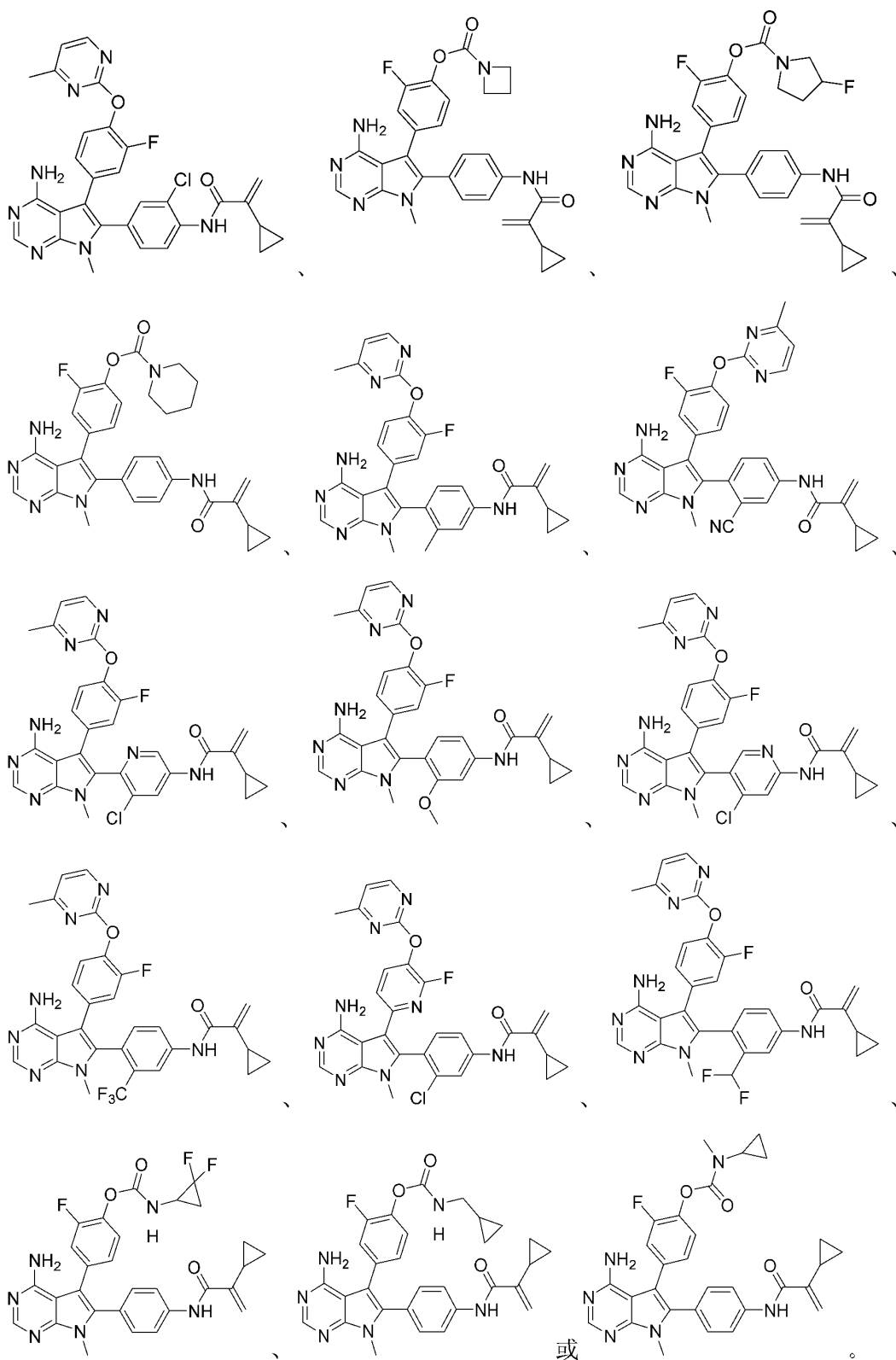
A 为 C₃₋₈ 环烷基或 C₃₋₈ 杂环烷基，所述的 C₃₋₈ 杂环烷基含有 1 个至 3 个选自 N、O 或者 S 的杂原子。

6、根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异

构体或氘代物，其中所述化合物选自以下结构：







7、一种药物组合物，所述药物组合物包括：

- (1) 权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物；
- (2) 任选的一种或者多种其他活性成分；以及
- (3) 药学上可接受的载体和/或赋形剂。
- 5 8、权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物或者权利要求 7 所述的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的用途。